

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIRURGICHE, ONCOLOGICHE E
GASTROENTEROLOGICHE

Direttore: Prof. Fabio Farinati

TESI DI LAUREA

GESTIONE MULTIDISCIPLINARE DELLE TOSSICITÀ
GASTROINTESTINALI DA IMMUNOTERAPIA NEL
CARCINOMA POLMONARE NON A PICCOLE
CELLULE

Relatrice: Prof.ssa Valentina Guarneri

Correlatrice: Dott.ssa Laura Bonanno

Laureanda: Greta Pretto

ANNO ACCADEMICO 2021/2022

INDICE

RIASSUNTO	1
ABSTRACT	3
1. INTRODUZIONE: CANCRO DEL POLMONE	5
1.1 <u>EPIDEMIOLOGIA</u>	5
1.2 <u>FATTORI DI RISCHIO E PREVENZIONE</u>	8
1.3 <u>CARATTERIZZAZIONE ISTOLOGICA E MOLECOLARE</u> 15	
1.4 <u>PRESENTAZIONE CLINICA</u>	21
1.5 <u>DIAGNOSI</u>	26
1.5.1 Diagnosi radiologica.....	27
1.5.2 Diagnosi cito-istologica.....	27
1.6 <u>STADIAZIONE E PROGNOSI</u>	29
1.7 <u>TRATTAMENTO DEL NSCLC</u>	32
1.7.1 NSCLC precoce	32
1.7.2 NSCLC localmente avanzato	34
1.7.3 NSCLC avanzato	36
1.8 <u>IMMUNOTERAPIA NEL NSCLC</u>	42
1.8.1 Meccanismo d'azione	42
1.8.2 Efficacia e utilizzo clinico	44
1.8.3 Eventi avversi immuno-relati	45
1.8.4 Tossicità gastrointestinale immuno-relata: diarrea e coliti	48
1.8.5 Risposta al trattamento	50
2. SCOPO DELLO STUDIO	53
3. MATERIALI E METODI	54
3.1 <u>SELEZIONE DEI PAZIENTI</u>	54
3.2 <u>RACCOLTA DEI DATI</u>	54
3.3 <u>OBIETTIVI E INDICATORI</u>	55
3.4 <u>ANALISI STATISTICHE</u>	56
4. RISULTATI	57

4.1 <u>CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE IN STUDIO</u>	57
4.2 <u>TRATTAMENTI EFFETTUATI</u>	59
4.3 <u>EFFICACIA DEL TRATTAMENTO</u>	61
4.4 <u>EVENTI AVVERSI IMMUNO-RELATI</u>	63
4.5 <u>DIARREA IMMUNO-RELATA</u>	66
4.6 <u>DESCRIZIONE ANATOMOPATOLOGICA</u>	74
4.7 <u>GESTIONE MULTIDISCIPLINARE DELL'EVENTO AVVERSO</u>	76
5. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI	80
6. BIBLIOGRAFIA	85

RIASSUNTO

Presupposti dello studio: L'immunoterapia è ampiamente utilizzata nei pazienti con carcinoma non a piccole cellule avanzato (aNSCLC). Solitamente gli inibitori dei *checkpoint* immunitari (ICIs) sono ben tollerati, ma possono determinare eventi avversi immuno-relati (irAEs), che richiedono riconoscimento precoce e gestione specialistica.

Scopo dello studio: Lo scopo dello studio è la descrizione degli irAEs nella pratica clinica e l'osservazione della loro gestione. In particolare, si sono osservati i casi di colite immuno-relata, descrivendone le caratteristiche cliniche e patologiche e l'effetto dell'introduzione del team multidisciplinare sulla loro gestione e risoluzione.

Materiali e metodi: Sono stati studiati retrospettivamente pazienti affetti da aNSCLC trattati con ICI in monoterapia o in combinazione con chemioterapia da settembre 2013 a dicembre 2021. Sono stati raccolti i dati inerenti le caratteristiche cliniche dei pazienti, la risposta ai trattamenti e le caratteristiche patologiche e molecolari delle neoplasie. Per i pazienti che hanno evidenziato sintomi riferibili a colite immuno-relata, sono stati raccolti i dettagli relativi alla gestione della sintomatologia e i dati patologici delle eventuali biopsie. Le caratteristiche anatomopatologiche sono state descritte secondo uno score di severità della colite con punteggio da 1 a 3. L'esito dell'introduzione della valutazione multidisciplinare è stato valutato analizzando la proporzione di pazienti ospedalizzati, il numero di colonoscopie effettuate, la durata della sintomatologia e della terapia steroidea.

Risultati: La popolazione di studio consta di 565 pazienti trattati con ICI: 463 trattati in monoterapia e 102 in combinazione con chemioterapia. Ottantuno pazienti (14,3%) hanno sviluppato diarrea immuno-relata: 64 su 463 (13,8%) trattati in monoterapia, 17 su 102 (16,7%) con terapia combinata. Cinquantasei pazienti (69,1%) hanno sospeso la terapia conseguentemente e 30 (53,6%) l'hanno ripresa dopo risoluzione dei sintomi, con ricomparsa di diarrea in 17 casi. Sessantaquattro pazienti (79%) hanno necessitato di terapia steroidea, con durata mediana di 124 giorni. Undici pazienti (13,6%) sono stati ospedalizzati, 28 (34,6%)

sono stati sottoposti a colonscopia e biopsie. Undici pazienti su 28 (39,3%) presentavano macroscopicamente aspetto flogistico o ulcerazioni. Tutte le biopsie hanno mostrato un infiltrato linfomonocitario e la maggior parte presentava linfociti a livello intraepiteliale. Nessun caso presentava però i criteri per la diagnosi di colite linfocitaria. A partire da maggio 2021 i pazienti sintomatici sono stati avviati a discussione multidisciplinare con oncologo, gastroenterologo e patologo e 18 (22,2%) tra essi sono stati attivamente seguiti dai gastroenterologi. Da allora è stato realizzato un più alto numero di colonscopie (65,2% versus 22,4%, $p < 0,001$), sono aumentate le diarree G2-G3 all'esordio (65,2% versus 31%, $p = 0,01$), vi è stata una riduzione non significativa delle ospedalizzazioni (4,3% versus 17,2%, $p = 0,166$), una diminuzione significativa delle recidive dopo ripresa del trattamento (4,3% versus 27,6%, $p = 0,004$) e non vi sono state variazioni significative per quanto concerne la durata dei sintomi e della terapia steroidea.

Conclusioni: Lo studio di tesi ha permesso di descrivere caratteristiche cliniche e patologiche di coliti immuno-relate in pazienti con aNSCLC e i risultati sono stati coerenti rispetto a quanto atteso da letteratura. La gestione multidisciplinare dei pazienti con colite immuno-relata ha avuto un impatto positivo sulla gestione delle stesse, migliorando alcuni indicatori di gestione.

ABSTRACT

Background: Immunotherapy is widely used in advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC). Immune checkpoint inhibitors (ICIs) are usually well tolerated, but they can cause immune-related adverse events (irAEs) that require prompt and highly specialized management.

Objectives: This study aims to describe immune-related toxicity and its management in a real-world setting. We focused on immune-related colitis, on its clinical and pathological features and described the impact of the introduction of the multidisciplinary team in the management of ir-colitis.

Materials and methods: We retrospectively reviewed data from aNSCLC patients treated with ICIs alone or with chemotherapy from September 2013 to December 2021. We collected clinical data, treatment response and the pathological and molecular features of cancers. For those patients who developed symptoms consistent with ir-colitis, data about the management of the symptoms and pathological features of biopsies were collected. Pathological features were depicted and categorized through a colitis severity score from 1 to 3. The introduction of multidisciplinary evaluation from May 2021 was evaluated in terms of number of patients who required hospitalization. We also described the changes in the rate of colonoscopy performed and in the duration of symptoms and of steroid therapy.

Results: We studied a population of 565 patients who were treated with ICIs: 463 received ICIs in monotherapy and 102 in combination with chemotherapy. Eighty-one out of 565 (14,3%) developed ir-diarrhea: 64 out of 463 (13,8%) were treated in monotherapy, 17 out of 102 (16,7%) with combination treatment. Fifty-six patients (69,1%) discontinued ICIs. Thirty (53,6%) of these patients resumed treatment after symptoms resolution experiencing diarrhea recurrence in 17 cases. Sixty-four out of 81 patients (79%) needed steroids, with a median duration of 124 days. Eleven patients (13,6%) required hospitalization. Twenty-eight patients (34,6%) underwent colonoscopy and biopsies. Eleven patients out of 28 (39,3%) had macroscopic lesions. All the biopsies showed a lymphomonocytic infiltrate and

the majority showed intraepithelial lymphocytes. None formally complied criteria for lymphocytic colitis. From May 2021 symptomatic patients were discussed in a multidisciplinary team made of a medical oncologist, a gastroenterologist and a pathologist and 18 patients (22,2%) were managed by the gastroenterologists. Since then, a higher rate of colonoscopy was performed (65,2% versus 22,4%, $p < 0.001$), there was an increase of at onset G2-G3 diarrheas (65,2% versus 31%, $p = 0,01$), there was a lower rate of hospitalization (4,3% versus 17,2%, $p = 0,166$) and of diarrhea recurrence after treatment resumption (4,3% versus 27,6%, $p = 0,004$). There were no significant changes in the duration of symptoms and of steroid therapy.

Conclusions: In this study we described clinical and pathological features of immune-related colitis in patients with aNSCLC. The multidisciplinary approach of these patients seems to have a positive impact on immune-related colitis management, reducing the hospitalization rate, even though without statistical significance.

1. INTRODUZIONE: CANCRO DEL POLMONE

1.1 EPIDEMIOLOGIA

Il cancro del polmone rappresenta la prima causa di morte per neoplasia a livello mondiale. Nel 2020, i decessi per neoplasia polmonare sono stati 1,8 milioni, corrispondenti al 18% delle morti totali per cancro. Approssimativamente, una morte per tumore su cinque è dovuta a tale patologia. Nello stesso anno, rappresentando l'11,4% del totale delle diagnosi di cancro, con 2,2 milioni di nuovi casi, è stata la seconda neoplasia più diagnosticata al mondo dopo il carcinoma mammario (11,7%), seguita nell'ordine da neoplasia di colon-retto (10%), prostata (7,3%) e stomaco (5,6%). I dati dell'International Agency for Research on Cancer (IARC) per l'anno 2020 riportano come nell'uomo abbia rappresentato la prima neoplasia per incidenza (14,3%) e mortalità (21,5%), mentre nella donna si sia trattato della terza neoplasia per incidenza (8,4%) dopo mammella e colon-retto, e la seconda per mortalità (13,7%) dopo il carcinoma mammario (*figure 1 e 2*).

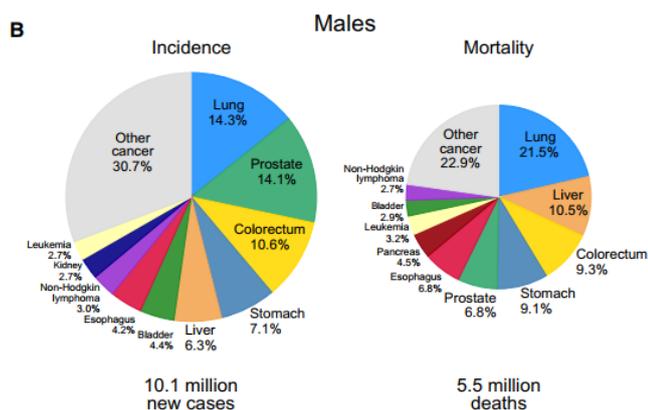


Figura 1. Incidenza e mortalità delle dieci neoplasie più frequenti nell'uomo nel 2020. (1)

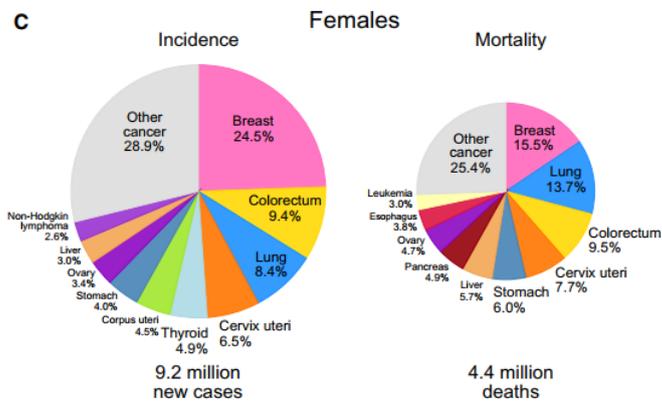


Figura 2. Incidenza e mortalità delle dieci neoplasie più frequenti nella donna nel 2020. (1)

Nel 2020 la più alta incidenza di cancro polmonare nell'uomo è stata osservata in Micronesia/Polinesia, Europa Orientale e Meridionale, Asia Orientale e Occidentale, con la Turchia ad avere il primato assoluto di incidenza. Nella donna la più alta incidenza si è riscontrata invece in Micronesia/Polinesia, America del Nord, Europa Settentrionale e Occidentale, Australia/Nuova Zelanda. I dati riportati derivano da stime su incidenza e mortalità nel mondo prodotte dallo IARC e non risentono dell'impatto di SARS-CoV-2 dal momento che si basano su estrapolazioni di dati sul cancro raccolti negli anni precedenti alla pandemia di COVID-19. (1) È comunque fondamentale evidenziare come dall'inizio della pandemia ci siano state a livello mondiale delle importanti ripercussioni sulla gestione dei pazienti oncologici, quali una diminuzione dell'attività di screening e quindi dei tumori diagnosticati, o ancora un ritardo nel trattamento dei pazienti che già avevano una diagnosi (figura 3). (2)

Aspect of the delay	Evidence of the delay	Region	Reference
Delay in screening	46.4 % decrease in weekly cases of cancer diagnosed	United States	Kaufman et al., 2020
	84 % decrease in "2 weeks urgent referral pathways"	United Kingdom	Sud et al., 2020a, b
	94 % decrease in screening rates for breast, colon and cervical cancer	United States	Rebecca Robbins, 2020
	58 % decrease in weekly number of cancers detected	United Kingdom	Rutter et al., 2020
Delay in medical treatment	45-66% reduction in admission to chemotherapy	England and Northern Ireland	Lai et al., 2020
	60 % reduction in chemotherapy appointments	United Kingdom	Wise, 2020
Delay in surgical treatment	56.2-72% reduction in prostate cancer surgery	United States	de Marinis et al., 2020
	10 % modification in surgical approach	Multiples countries	CovidSurg Collaborative, 2020

Figura 3. Aspetti del ritardo nella gestione del paziente oncologico durante la pandemia di COVID-19. (2)

Mortalità e incidenza del cancro polmonare sono strettamente legate alla diffusione dell'abitudine tabagica, principale fattore di rischio per questa neoplasia. In presenza di un aumento del consumo tabagico (storicamente ciò avviene prima nell'uomo e poi nella donna) vi è un aumento di incidenza e mortalità del carcinoma polmonare nei decenni successivi, seguito da una loro diminuzione in seguito all'adozione di campagne di lotta contro il fumo. L'andamento descritto si è presentato prima nei paesi industrializzati e successivamente in quelli in via di sviluppo. (3,4) Nonostante una certa variabilità per quanto concerne l'incidenza nei diversi paesi, in Europa l'incidenza nella popolazione maschile è tendenzialmente in calo a partire da inizio anni '90. Costituiscono però un'eccezione Francia, Finlandia, Norvegia e Spagna, dove l'incidenza è rimasta stabile nel tempo. Nella donna si è avuto un rallentamento del trend di aumento dell'incidenza del cancro polmonare in USA e in Gran Bretagna. (4) Per il futuro si prevede un aumento di incidenza di cancro polmonare nelle regioni in via di sviluppo, alla luce del recente aumento del numero di fumatori in paesi quali Cina, Indonesia, Europa dell'Est e nelle aree meridionali e settentrionali dell'Africa. (5)

Prima degli anni '90, il carcinoma squamocellulare era l'istotipo più diffuso, soprattutto tra gli uomini. Oggi, invece, l'adenocarcinoma è il tumore più frequente sia nell'uomo che nella donna. Questo istotipo è particolarmente rappresentato tra le donne e la sua incidenza sta aumentando in molti paesi, parallelamente all'aumento di incidenza di carcinoma polmonare nella popolazione femminile. (4) Vi è una discrepanza tra i due sessi nell'incidenza dei tumori non fumo-correlati:

questi sono più frequenti nelle donne e sono soprattutto adenocarcinomi. (3)
 Il cancro del polmone è diagnosticato tipicamente in persone di età superiore a 70 anni. Si configura come la causa di morte dovuta a neoplasia più frequente negli uomini sopra i 40 anni e nelle donne sopra i 60. L'età media alla diagnosi è di 70 anni. (5)

In Italia il cancro del polmone rappresenta la terza neoplasia per incidenza e se consideriamo i due sessi separatamente si tratta della seconda più frequente nell'uomo e della terza nella donna. Per quanto concerne la mortalità, è invece la prima causa di morte per cancro nell'uomo e la terza nella donna. Sono presenti comunque differenze nell'epidemiologia tra le diverse regioni italiane. (6,7) Gli uomini presentano valori di incidenza lievemente più elevati nelle regioni del Nord (105 casi x 100 000 abitanti contro 102 x 100 000 abitanti al Centro e al Sud/isole). Il trend di incidenza e mortalità degli ultimi decenni nella popolazione italiana è in lieve ma costante calo tra gli uomini e in aumento tra le donne. (7,8)

1.2 FATTORI DI RISCHIO E PREVENZIONE

I numerosi fattori di rischio per il cancro del polmone sono correlati allo stile di vita, all'esposizione ambientale e a quella occupazionale. Il ruolo e il peso di tali fattori varia a seconda dell'area geografica, del sesso, del gruppo etnico, della predisposizione genetica e del sinergismo con cui possono agire i differenti fattori. (4)

FUMO DI TABACCO

Il principale e più noto fattore di rischio del cancro polmonare è il fumo di tabacco. (4,5) Si stima infatti che circa il 90% dei carcinomi del polmone (5) e circa i due terzi delle morti per cancro polmonare siano attribuibili a tale abitudine voluttuaria. (1) Un'indagine per l'anno 2019 ha riscontrato un lieve decremento del numero di fumatori in Italia, che ad oggi rappresenta il 22% dell'intera popolazione (28% degli uomini, 16,5% delle donne), rispetto al 23,3% nel 2018. (8) Particolarmente

preoccupante il dato circa la diffusione del fumo tra i più giovani: nel 2018 l'11% degli italiani della fascia di età compresa tra i 14 e i 17 anni fumava. Si tratta di una delle percentuali più alte in Europa. (7) In molti paesi occidentali è stato rilevato come il tabagismo sia particolarmente diffuso all'interno di certi gruppi etnici, tra soggetti con basso livello di istruzione e/o basso livello socioeconomico, tra le persone con patologie psichiatriche e all'interno della comunità omosessuale, bisessuale e transgender. (3) Il rischio relativo di sviluppare cancro polmonare negli *heavy smokers* (> 20 sigarette/die) (4) è tra le 10 e le 30 volte maggiore rispetto al rischio dei non fumatori. (4,5) Il rischio è proporzionale al numero di sigarette fumate e alla durata del consumo: grande rilevanza è infatti data dal numero di pacchetti consumati al giorno, dall'età in cui si è cominciato a fumare, dalla profondità dell'inalazione, dal contenuto di catrame e nicotina e dall'uso di sigarette senza filtro. (5) Smettere di fumare riduce progressivamente nei 10-15 anni successivi il rischio di sviluppare la neoplasia, con un vantaggio significativo in anni di vita guadagnati se si smette prima del compimento dei 40 anni. (9) Il fumo di sigaretta è un aerosol complesso composto da una componente gassosa e da una particolata e contiene più di 4000 sostanze chimiche, (5) almeno ottanta delle quali cancerogene secondo lo IARC. (10) Tra queste troviamo idrocarburi policiclici aromatici (IPA), ammine aromatiche policicliche, N-nitrosammine, idrocarburi volatili, etilcarbammato, ossido di etilene, nickel, cromo, cadmio, polonio-210, arsenico e idrazina. (3,10) In particolare, le molecole maggiormente coinvolte nella cancerogenesi sono gli IPA e le nitrosammine. Tra queste ultime, di particolare rilevanza nella carcinogenesi risulta essere il chetone nicotina-derivato della nitrosammina (NNK), anche noto come 4-(metilnitrosammino)-1-(3-piridil)-1-butanone. (11,12) Agenti quali gli IPA e le nitrosammine devono andare incontro ad attivazione metabolica, solitamente da parte di enzimi della famiglia del CYP450, per poter esercitare i loro effetti cancerogeni portando alla formazione di addotti del DNA. (5,11) Tra i meccanismi implicati nella cancerogenesi troviamo anche lo stress ossidativo. (5) Il fumo passivo, invece, aumenta il rischio di sviluppo di cancro polmonare dal 20 al 30%. (4) Per quanto concerne l'utilizzo della sigaretta elettronica, si è riscontrato un aumentato rischio di iniziazione all'abitudine tabagica tra le persone che ne fanno uso. Questo *device* eroga formaldeide, acetaldeide e specie reattive dell'ossigeno in concentrazioni sufficienti a causare infiammazione delle vie aeree e dell'epitelio polmonare. Gli aerosol possono inoltre

contenere IPA, nitrosammine e metalli in tracce il cui contributo alla cancerogenesi è al momento poco chiaro. (5) Un dato interessante è come si sia riscontrato lo sviluppo di adenocarcinoma polmonare nel topo esposto al fumo di sigaretta elettronica per 54 settimane. (13)

Nei consumatori abituali di marijuana o di cocaina sono state descritte a livello dell'epitelio bronchiale metaplasie e alterazioni molecolari simili a quelle riscontrate in lesioni precancerose. Nonostante ciò, non è stata per il momento stabilita una chiara associazione tra l'inalazione di queste sostanze e il cancro del polmone. (5)

INQUINAMENTO AMBIENTALE

L'inquinamento ambientale, sia all'interno dell'ambiente domestico che all'esterno, è annoverato tra i fattori di rischio del cancro polmonare. Lo IARC ha classificato il carbone utilizzato per cucinare o per riscaldarsi come un carcinogeno di gruppo 1, mentre la biomassa, utilizzata allo stesso scopo, è attualmente classificata nel gruppo 2a. I pazienti con esposizione al fumo derivato dalla combustione della legna sviluppano tumori con particolari caratteristiche cliniche e molecolari, probabilmente in relazione a meccanismi oncogenetici differenti rispetto a quelli implicati nella genesi del cancro correlato al fumo di tabacco. (14) Le emissioni diesel e le polveri sottili (dette anche PM, *Particulate Matter*) si trovano anch'esse nel gruppo 1 dello IARC. (15) Diversi studi epidemiologici suggeriscono come l'inquinamento dell'aria, e soprattutto l'esposizione alle polveri sottili, siano associati ad un aumentato rischio di sviluppare carcinoma del polmone e ad un'aumentata mortalità ad esso correlata. (5) L'esposizione al radon, un gas nobile radioattivo presente in natura in concentrazioni variabili nel suolo e nelle rocce, (5,15) è il secondo principale fattore di rischio per il cancro polmonare nei fumatori e il primo tra i non fumatori. (16)

ESPOSIZIONE OCCUPAZIONALE

L'esposizione professionale è probabilmente a livello mondiale la terza causa di cancro polmonare. L'asbesto, in particolare, è il principale tra i fattori di rischio occupazionali. (14) Il rischio relativo in caso di esposizione al solo amianto

aumenta di 6 volte, nella sola esposizione al fumo di tabacco aumenta di 11 volte, mentre in caso di esposizione combinata al fumo e all'asbesto il rischio aumenta fino a 59 volte. (5) È stato stimato come il 10% delle morti per cancro del polmone negli uomini e il 5% nelle donne potrebbe essere correlato all'esposizione occupazionale a sostanze cancerogene. Tra queste, oltre all'amianto vanno ricordati l'arsenico, il cromo, il berillio, il cadmio, il nickel, il clorometilene, la silice, il cloruro di vinile e il già citato radon. (5)

PREDISPOSIZIONE GENETICA E STORIA FAMILIARE DI CANCRO POLMONARE

Diversi studi hanno rilevato un rischio relativo (RR) di cancro polmonare di circa 1,5 nei soggetti non fumatori (*never smoker*, che hanno fumato meno di 100 sigarette nel corso della vita (3)) con anamnesi familiare positiva per la patologia. Questo rischio è generalmente più elevato per le persone asiatiche e per chi ha un fratello affetto. (3,15) Il rischio di sviluppare cancro polmonare è inoltre aumentato di due volte nei fumatori con storia familiare positiva. (5) Diversi studi hanno evidenziato come vi possa essere una predisposizione genetica allo sviluppo del cancro del polmone, anche se nell'eziologia di questo tumore resta preponderante il peso dei fattori ambientali. (8) Si tratta soprattutto di polimorfismi a carico di geni coinvolti nel metabolismo di agenti cancerogeni presenti nel tabacco, di geni implicati nei meccanismi di riparo del DNA, (5,17) di geni coinvolti nell'infiammazione e nel controllo di apoptosi e ciclo cellulare. Anche meccanismi epigenetici possono determinare un aumento della suscettibilità individuale. (5)

FATTORI LEGATI AL SESSO

Se il trend epidemiologico attuale rimarrà invariato, si prevede che nel 2045 i decessi femminili dovuti a neoplasia polmonare supereranno quelli maschili. Vi sono delle differenze di tipo demografico tra donne e uomini affetti da carcinoma del polmone. Nella popolazione femminile, infatti, la neoplasia è solitamente diagnosticata ad un'età più precoce, è più frequente riscontrare la patologia nel soggetto non fumatore, e vi è una maggior tendenza a sviluppare adenocarcinoma.

Le donne presentano inoltre una sopravvivenza maggiore per ogni stadio di malattia. (5) Dati epidemiologici mostrano poi come, a parità di consumo di sigarette, le donne sviluppino neoplasia più spesso rispetto agli uomini. (3,18) Due meccanismi che potrebbero spiegare tale evidenza sono uno squilibrio tra attivazione e detossificazione delle sostanze cancerogene e un sistema di *repairing* del DNA meno performante. Vi è infatti una più alta espressione di CYP1A1 nelle donne che fumano rispetto ai fumatori uomini: ciò determina una maggiore attivazione degli agenti cancerogeni. I dati sul ruolo della terapia ormonale sostitutiva (HRT) sul rischio di sviluppare la patologia sono ad oggi contrastanti. (3) Altre evidenze a supporto della maggior suscettibilità delle donne sono la più alta frequenza di mutazioni a carico di importanti geni *driver* quali Tumor Protein P53 (TP53) e Kirsten Rat Sarcoma Virus (KRAS) e una più precoce e importante espressione di Gastrin Releasing Peptide Receptor (GRPR). (3,18)

ETNIA

Differenze epidemiologiche sono state evidenziate in relazione all'etnia. Ad esempio, negli Stati Uniti la popolazione afroamericana presenta la più alta mortalità per cancro polmonare, (5,19) anche se tale disparità si sta riducendo, probabilmente per la diminuzione del consumo di tabacco tra gli adolescenti appartenenti a tale gruppo etnico. Negli Stati Uniti, la maggior sopravvivenza tra gli affetti si riscontra nella popolazione asiatica e in quella ispanica. (19) In parallelo, il RR per cancro del polmone è maggiore nei soggetti asiatici fumatori, ma complessivamente ridotto negli stati asiatici ("*smoking paradox*"). Tale fenomeno potrebbe essere legato a differenze nell'abitudine al fumo, oltre che a peculiarità genetiche ed epigenetiche proprie degli abitanti di queste regioni geografiche. La metilazione del DNA associata al fumo, per esempio, si è rivelata diversa in differenti gruppi etnici. Un altro fattore riscontrato è la maggior frequenza di alterazioni di EGFR nei pazienti asiatici. (20)

PATOLOGIE POLMONARI

Alcune patologie polmonari sono associate ad un aumentato rischio di sviluppo di cancro del polmone:

- Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO): presenta l'associazione più forte, soprattutto nel maschio. (5) I fumatori affetti da BPCO hanno un rischio 5 volte maggiore rispetto a quelli con normale funzionalità polmonare di sviluppare la neoplasia, soprattutto di istotipo squamocellulare. (21)
- Fibrosi polmonare idiopatica: individui affetti presentano un rischio elevato di sviluppare la neoplasia. (5,21). Altre patologie caratterizzate da fibrosi, come la sclerodermia e l'asbestosi, sono associate ad un rischio aumentato. (5)
- Asma: alcuni studi hanno rilevato un'associazione tra asma e rischio di insorgenza di cancro del polmone. (14,21)

Una metanalisi contenente 16 studi che indagavano l'associazione tra sarcoidosi e neoplasie ha riscontrato un RR per lo sviluppo di tumori invasivi di 1,19. Nonostante tale metanalisi non abbia trovato un significativo aumento del rischio specifico per cancro polmonare, tra i diversi studi vi sono risultati molto eterogenei in merito. Per questo sarebbe necessario svolgere ulteriori indagini per poter arrivare ad una conclusione definitiva. (14,22)

AGENTI INFETTIVI

La tubercolosi aumenta il rischio di carcinoma polmonare di 1,7 volte (21), indipendentemente dalla storia di tabagismo. Questa associazione è particolarmente forte nei paesi in cui la tubercolosi è endemica. (23) Anche soggetti con infezione da HIV presentano un aumentato rischio indipendente dal fumo. HPV potrebbe anch'esso svolgere un importante ruolo nella patogenesi della neoplasia polmonare in soggetti *never smoker*. (14) Si è suggerito anche il possibile coinvolgimento di altri agenti infettivi, (tra questi CMV, JC virus, SV40 e il virus del morbillo), ma gli studi in merito sono per ora inconcludenti. (5)

DIETA

Il consumo di frutta e verdura, soprattutto di crucifere quali broccoli e cavoli, è stato associato ad un diminuito rischio di cancro polmonare. (4,5) Inoltre, un basso o assente consumo di tali alimenti è stato associato ad un aumento fino a 3 volte del rischio di neoplasia del polmone. Il consumo di alimenti e bevande ricchi di flavonoidi, come verdure, tè e vino, è inversamente associato al rischio di sviluppo della neoplasia nei fumatori. Una metanalisi ha rilevato, inoltre, un aumentato rischio nei non fumatori che consumano elevate quantità di carne rossa. Anche una dieta ad elevato contenuto di grassi totali e grassi saturi sembra associarsi ad un aumentato rischio, soprattutto nei fumatori, mentre il consumo di grassi polinsaturi sembrerebbe avere un effetto protettivo. (5)

PREVENZIONE PRIMARIA E SECONDARIA

La prevenzione primaria consiste essenzialmente nella cessazione dell'abitudine tabagica, essendo quest'ultima il principale fattore di rischio per il cancro polmonare. I fumatori che hanno cominciato nella prima età adulta a fumare e che smettono a 30, 40 o 50 anni, guadagnano rispettivamente 10, 9 e 6 anni di vita rispetto a chi continua a fumare. (9) L'Italia è stata uno dei primi paesi ad adottare nel 2005 le misure di prevenzione "MPOWER" proposte dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS o WHO, *World Health Organization*). (8) Si tratta di un acronimo inglese che racchiude sei ambiti fondamentali all'interno dei quali agire con misure preventive: *Monitor tobacco use; Protect people from tobacco use; Offer help to quit tobacco use; Warn about the dangers of tobacco; Enforce bans on tobacco advertising, promotion, and sponsorship; Raise taxes on tobacco*. (7) L'adozione di questi provvedimenti, tra cui il divieto di fumo nei luoghi pubblici, ha rapidamente prodotto un importante calo del numero di fumatori in Italia. Nel 2013 il divieto è stato esteso a scuole, spiagge e parchi pubblici. Nel 2016 il governo ha emanato una legge che prevedeva che almeno il 65% dei pacchetti di sigarette venduti raffigurassero immagini emblematiche degli effetti nocivi del fumo sulla salute. A tutto ciò si aggiungono diverse campagne portate avanti negli anni dal Ministero della Salute, da società scientifiche come l'AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) e da numerose associazioni. (7,8) Riguardo la prevenzione

secondaria, vi sono molte evidenze scientifiche a supporto dell'utilità dello screening attraverso TC torace a bassa dose (LDTC) in soggetti ad elevato rischio nel ridurre la mortalità per cancro polmonare. (8,24) In Italia, nel 2021 è stato stanziato un progetto da due milioni di euro per il biennio 2021-2022 che prevede di finanziare 18 centri d'eccellenza facenti parte della Rete Italiana Screening Polmonare (RISP) per un programma di prevenzione e monitoraggio del cancro del polmone sul territorio nazionale. (25)

1.3 CARATTERIZZAZIONE ISTOLOGICA E MOLECOLARE

CARATTERIZZAZIONE ISTOLOGICA

Il cancro del polmone può essere classificato dal punto di vista istopatologico in due macro-gruppi, presentanti diverse caratteristiche prognostiche e terapeutiche: il **microcitoma** o **cancro del polmone a piccole cellule (SCLC, *Small Cell Lung Cancer*)** e il **cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC, *Non Small Cell Lung Cancer*)**. Quest'ultimo è classificato ulteriormente in adenocarcinoma (ADC), carcinoma squamoso (CS) e carcinoma a grandi cellule (CGC). (26) Questi quattro istotipi rappresentano più del 95% del totale dei carcinomi polmonari. Nei paesi occidentali, la frequenza dell'ADC è in importante aumento, mentre quella di CS e SCLC è in calo. (8) Per differenziare i carcinomi polmonari, la classificazione dei tumori toracici della WHO del 2021 si basa in primo luogo sulla morfologia, supportata dall'immunoistochimica, e secondariamente su tecniche molecolari. La classificazione della WHO del 2021, inoltre, categorizza i tumori neuroendocrini del polmone come un gruppo a sé stante al cui interno troviamo carcinoidi tipici (TC) e atipici (AC), di grado basso e intermedio, e i carcinomi neuroendocrini di alto grado (NEC), che includono il carcinoma neuroendocrino a grandi cellule (LCNEC) e il microcitoma (SCLC). È importante sottolineare come TC e AC siano entità molto differenti rispetto ai NEC, in quanto differiscono da essi per le caratteristiche cliniche, epidemiologiche, istologiche, immunoistochimiche e genetiche. (27)

ADENOCARCINOMA

Si tratta dell'istotipo più frequentemente diagnosticato (>50%), sia tra i fumatori che tra i non fumatori. Solitamente si sviluppa alla periferia del polmone (28) e si riscontra più spesso nei non fumatori e nelle donne. (29) La classificazione della WHO riconosce due lesioni pre-invasive: l'adenocarcinoma in situ (AIS) e l'iperplasia adenomatosa atipica. L'ADC invasivo è invece classificato in adenocarcinoma minimamente invasivo (MIA), adenocarcinoma invasivo non mucinoso, adenocarcinoma invasivo mucinoso, adenocarcinoma colloide, fetale, enterico, (27,28), a pattern lepidico, acinare, papillare, micropapillare o solido. (8) Più nel dettaglio, si parla di MIA in presenza di una lesione solitaria ≤ 3 cm la cui componente invasiva non supera i 5 mm di diametro in assenza di necrosi, invasione vascolare e infiltrazione della pleura viscerale. (28) La variante più frequente di ADC invasivo è il non mucinoso. (27) Sottotipi diversi di ADC correlano con prognosi differenti, (30) con i tumori a pattern predominante lepidico con migliore prognosi di quelli a pattern predominante acinare o papillare. Ad avere la peggiore prognosi sono i tumori a predominante pattern micropapillare e solido. (27)

CARCINOMA SQUAMOSO O SQUAMOCELLULARE

Un terzo dei carcinomi polmonari è rappresentato dal carcinoma squamocellulare, istotipo molto più frequente nell'uomo e solitamente correlato ad un forte consumo tabagico. Solitamente ha sede ilare ed insorge da un bronco principale, determinando sintomatologia ostruttiva. Ripetuti insulti irritativi portano l'epitelio bronchiale ad andare incontro a metaplasia. La progressione verso il carcinoma passa poi attraverso la displasia e il carcinoma in situ. Si distinguono diversi sottotipi di carcinoma squamocellulare: carcinoma cheratinizzante, non cheratinizzante e basaloide. (28) La nuova classificazione della WHO del 2021 ha introdotto un nuovo sottotipo di questa neoplasia, il carcinoma linfoepiteliale, nella precedente edizione posto nella categoria "altri carcinomi non classificati". (27)

CARCINOMA A GRANDI CELLULE

Il carcinoma a grandi cellule rappresenta meno del 10% dei tumori polmonari. (26) Comprende neoplasie altamente indifferenziate che mancano dei criteri per essere incluse negli altri istotipi. Questa diagnosi necessita di campione chirurgico per escludere tramite indagini immunoistochimiche qualunque componente differenziata. Se la diagnosi è posta su biopsia o citologia si parla invece di carcinoma non a piccole cellule non altrimenti specificato (NAS). (28) Il pannello minimo suggerito dall'OMS per i NSCLC poco differenziati/NAS che non presentano morfologia neuroendocrina comprende TTF1 (marcatore di ADC) e p40 (marcatore di CS). (8)

MICROCITOMA O SCLC

Il microcitoma o SCLC è un carcinoma neuroendocrino di alto grado e rappresenta la forma più aggressiva di cancro polmonare. Nonostante risponda inizialmente bene a chemioterapia e radioterapia in virtù del suo elevato indice di proliferazione, la sopravvivenza a 5 anni è inferiore al 10% a causa del rapido instaurarsi di resistenza al trattamento. (31) Rappresenta circa il 15% di tutti i carcinomi polmonari, presenta una capacità proliferativa estremamente elevata, dà metastasi precocemente ed è fortemente associato al fumo. (32) La neoplasia è costituita da cellule di piccola e media taglia, in cui vi è scarsa rima citoplasmatica attorno al nucleo, che risulta preponderante. Alla diagnosi, il carcinoma è spesso già disseminato ai linfonodi mediastinici, al fegato, al sistema nervoso centrale e al midollo osseo. Per quanto riguarda l'aspetto immunoistochimico, trattandosi di una neoplasia neuroendocrina il citoplasma è positivo sia per marcatori di differenziazione epiteliale (citocheratine) sia per marcatori neuroendocrini (cromogranina, sinaptofisina, CD56). (28)

ISTOTIPI MENO FREQUENTI DI CANCRO POLMONARE

- Carcinoma adenosquamoso: rappresenta circa l'1-2% dei carcinomi polmonari ed è caratterizzato, come suggerisce il nome, da una componente ghiandolare e da una cheratinizzante. (28)

- Carcinoma sarcomatoide: rappresenta il 2% dei carcinomi polmonari e presenta morfologia che ricorda quella delle neoplasie mesenchimali maligne. Comprende il carcinoma a cellule fusate, il carcinoma a cellule giganti, i carcinomi pleomorfi, i carcinosarcomi e il blastoma polmonare. (28)
- Carcinoma neuroendocrino a grandi cellule, incluso nel gruppo dei tumori neuroendocrini. (28)
- Carcinomi morfologicamente sovrapponibili a quelli che insorgono nelle ghiandole salivari: sono il carcinoma mucoepidermoide, il carcinoma adenoide-cistico, il carcinoma epiteliale-mioepiteliale, (28) il carcinoma ialinizzante a cellule chiare. (8,27)
- Altri tumori epiteliali: carcinoma con riarrangiamento NUT e tumore toracico indifferenziato con deficit di SMARCA4. (8,27)
- Nel polmone, inoltre, possono riscontrarsi raramente anche linfomi e tumori maligni mesenchimali, il più frequente dei quali è il sarcoma sinoviale. (28)

CARATTERIZZAZIONE MOLECOLARE

Dopo la diagnosi morfologica è fondamentale la caratterizzazione molecolare del tumore, in quanto consente di valutare la possibilità di offrire un trattamento a bersaglio molecolare nel caso vi fosse la presenza o espressione di un certo marcatore. Per questa ragione, nei pazienti affetti da NSCLC in stadio IIIB-IIIC (non candidabili a trattamenti loco-regionali) e IV è raccomandato definire la presenza di mutazioni di EGFR e BRAF, di traslocazioni a carico di ALK, ROS1 e valutare il livello di espressione di PD-L1. Queste prime indagini molecolari sono necessarie per decidere il trattamento sistemico di prima linea delle neoplasie in stadio avanzato. (8)

Nelle neoplasie in stadio precoce si raccomanda di eseguire l'analisi mutazionale di EGFR sulla base dei risultati dello studio ADAURA, che dimostrano l'efficacia di osimertinib come trattamento adiuvante dopo la chirurgia (33), mentre nelle neoplasie localmente avanzate è necessaria la determinazione dei livelli di espressione di PD-L1, sulla base dell'approvazione condizionale del trattamento di mantenimento con durvalumab dopo chemio-radioterapia, che è stato limitato ai

pazienti con espressione di PD-L1 positiva (34). Nella malattia avanzata, si raccomanda inoltre, se possibile, di eseguire una caratterizzazione molecolare più estesa per avere informazioni riguardo alla presenza di alterazioni che fungono da potenziale bersaglio terapeutico per farmaci che possono essere utilizzati in Italia in ambito sperimentale o di programmi ad uso nominale: mutazioni dell'esone 14 di MET, amplificazioni di MET, fusioni di RET, riarrangiamenti di NTRK, mutazione G12C di KRAS, mutazioni e amplificazioni di HER2. (8)

EGFR

Il gene EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) codifica per un recettore ad attività tirosin-chinasica che in seguito ad attivazione tramite interazione con il proprio ligando attiva a valle delle *pathways* implicate in proliferazione e sopravvivenza cellulare, invasione e angiogenesi. (35) Mutazioni attivanti EGFR si riscontrano più frequentemente negli ADC, nella popolazione asiatica, nei non fumatori e nelle donne. (36) In particolare, mutazioni di EGFR si rilevano nel 10-15% degli ADC dei pazienti di etnia caucasica. (8) Le mutazioni più frequenti si localizzano a livello degli esoni 18, 19, 20 e 21 codificanti per il dominio tirosin-chinasico. Le delezioni dell'esone 19 e le mutazioni puntiformi del codone 858 dell'esone 21 (soprattutto la mutazione missenso L858R) sono le alterazioni che si riscontrano più spesso e sono associate ad una chiara e dimostrata efficacia degli inibitori tirosinchinasici di EGFR. (36,37) Le inserzioni a carico dell'esone 20 si associano ad una bassa risposta agli inibitori di EGFR approvati ad oggi nella pratica clinica. La valutazione delle mutazioni del recettore può essere effettuata sia su pezzo operatorio, sia su prelievo bioptico o citologico del tumore primitivo e/o della metastasi. Lo stato mutazionale di EGFR può essere alternativamente valutato su biopsia liquida in pazienti con nuova diagnosi di NSCLC avanzato in cui quantità e/o qualità del tessuto prelevato non siano sufficienti per le analisi molecolari. Se il risultato dovesse risultare negativo, è raccomandato eseguire un ulteriore prelievo bioptico per la caratterizzazione molecolare. (8)

ALK

Il gene ALK (*Anaplastic Lymphoma Kinase*) codifica per un recettore transmembrana ad attività tirosin-chinasica le cui funzioni nell'uomo non sono del tutto chiare. Il gene più frequentemente coinvolto nei riarrangiamenti di ALK è EML4 (*echinoderm microtubule-associated protein-like 4*),(35) ma sono stati identificati anche altri partner di fusione, in grado di generare una proteina con attività tirosin-chinasica coinvolta in processi di sopravvivenza e proliferazione cellulare. La presenza di tali alterazioni è predittiva di sensibilità al trattamento con inibitori dell'attività tirosin-chinasica di ALK. (8) Riarrangiamenti di ALK si riscontrano nel 3-7% dei NSCLC, specialmente in pazienti non fumatori, giovani, con ADC (38), di sesso femminile e origine asiatica. (36) Anche le alterazioni di ALK possono essere indagate su pezzo operatorio, prelievo bioptico o citologico di tumore primitivo e/o metastasi. (8) Per valutare la presenza di riarrangiamenti di ALK si possono utilizzare la FISH (*Fluorescence In Situ Hybridization*) o l'immunoistochimica. (37)

ROS1

Il gene ROS1 codifica per un recettore ad attività tirosin-chinasica, che viene attivato costitutivamente quando avviene un riarrangiamento che porta alla fusione del suo dominio tirosin-chinasico con un partner di fusione. (35) Sono stati identificati più di 10 partner di fusione, ma il più frequente e conosciuto è CD74. Il riarrangiamento di ROS1 si riscontra nell'1-2% degli ADC, specialmente in soggetti giovani e con lieve o assente esposizione al fumo. (39) A causa della rilevante omologia tra i domini tirosin-chinasici di ALK e ROS1, tumori con riarrangiamento di ROS1 possono rispondere ad alcuni farmaci utilizzati nel trattamento di tumori positivi a riarrangiamento di ALK, come ad esempio crizotinib. (35) La ricerca della presenza di riarrangiamenti di ROS1 può essere effettuata su pezzo operatorio, su prelievo bioptico o citologico della neoplasia primitiva e/o su metastasi. Le tecniche utilizzabili sono la FISH, l'immunoistochimica e la NGS (*Next Generation Sequencing*). La positività in immunoistochimica richiede la conferma tramite FISH. (8)

BRAF

Si stima che circa il 3-4% degli ADC presentino mutazioni puntiformi V600 a carico dell'esone 15 del gene BRAF. Queste ultime sono state recentemente riconosciute come marker in grado di predire la risposta al doppio trattamento con due inibitori tirosin-chinasici, dabrafenib e trametinib. Per questo la ricerca di tali alterazioni è oggi raccomandata. (8)

ESPRESSIONE DI PD-L1

PD-1 (*programmed cell death protein 1* o CD279) è una proteina transmembrana presente sulla superficie dei linfociti T e di altre cellule del sistema immunitario. L'interazione di questa molecola con il suo ligando PD-L1 (*Programmed Death Ligand 1* o CD274) ha in condizioni fisiologiche il ruolo di limitare la risposta immunitaria, scongiurando l'instaurarsi di autoimmunità. Le cellule tumorali possono sfruttare questa *pathway* per evadere la risposta immunitaria. (40) Il legame tra PD-L1 espresso dalla neoplasia e il suo recettore PD-1 a livello dei linfociti T attivati inibisce infatti la risposta anti-tumorale. (41) Nei NSCLC in stadio avanzato è di fondamentale importanza valutare il livello di espressione di PD-L1, così da poter selezionare i pazienti candidabili all'immunoterapia. La valutazione è realizzata mediante immunohistochimica e il livello di espressione è espresso attraverso il *Tumor Proportion Score* (TPS). (8)

1.4 PRESENTAZIONE CLINICA

PRESENTAZIONE ALLA DIAGNOSI

Il cancro del polmone è purtroppo asintomatico nelle sue fasi più precoci (42) e la maggior parte dei pazienti affetti ottiene una diagnosi quando la patologia è diventata sintomatica (26,43) ed è ormai localmente avanzata o metastatica. (26) I segni, i sintomi e le alterazioni nelle analisi di laboratorio presenti possono essere

1) correlati alla neoplasia primitiva; 2) correlati alla diffusione a livello intratoracico della neoplasia; 3) correlati alla presenza di metastasi a distanza; 4) dovuti a sindrome paraneoplastica. (44) I segni e sintomi più spesso riscontrati all'esordio sono, in ordine decrescente di frequenza, la tosse, il calo ponderale, la dispnea, il dolore toracico, l'emottisi e il dolore osseo (*tabella I*). (45)

Intervallo di frequenza dei segni e sintomi iniziali di cancro polmonare	%
Tosse	8-75
Calo ponderale	0-68
Dispnea	3-60
Dolore toracico	20-49
Emottisi	6-35
Dolore osseo	6-25
Ippocratismo digitale	0-20
Febbre	0-20
Astenia	0-10
Sindrome della vena cava superiore	0-4
Disfagia	0-2
Sibili e stridori	0-2

Tabella I. Range di frequenza di segni e sintomi iniziali di neoplasia. (44,45)

Sono possibili alla presentazione anche anoressia e sudorazione notturna. (26) Si sottolinea poi come una tosse di nuova insorgenza in un fumatore o ex-fumatore dovrebbe sempre far sorgere il sospetto di neoplasia polmonare, così come il verificarsi di polmoniti ricorrenti nella stessa area o di frequenti esacerbazioni di BPCO in pazienti che presentano tale patologia. (42)

SEGNI E SINTOMI CORRELATI AL TUMORE PRIMITIVO

La crescita centrale o endobronchiale del tumore primitivo può manifestarsi con tosse, emottisi, presenza di sibili e stridori respiratori, dispnea e polmonite ostruttiva. (26) L'emottisi, in particolare, è la manifestazione che presenta

l'associazione più forte con il cancro polmonare, ma si riscontra solamente in un quarto dei pazienti. (46,47) Solitamente non è severa e si configura come striatura di sangue nell'espettorato. (45) Una neoplasia a localizzazione periferica, invece, può essere responsabile di dispnea su base restrittiva e sintomi da ascesso polmonare in caso di escavazione. Tali tumori periferici possono determinare dolore toracico quando arrivano a coinvolgere pleura e parete toracica. (26)

SEGNI E SINTOMI CORRELATI ALLA DIFFUSIONE INTRATORACICA

La neoplasia polmonare può diffondere a livello intratoracico per contiguità o per diffusione linfatica, determinando diversi segni e sintomi. Questi possono dipendere dall'interessamento di strutture nervose, della pleura e della parete toracica, di strutture vascolari o di altri organi toracici. (45) La neoplasia o le metastasi linfonodali loco-regionali possono pertanto causare ostruzione della trachea, disfagia da compressione dell'esofago, paralisi del nervo laringeo ricorrente con conseguenti disfonia (26), tosse e aumentato rischio di ab ingestis (45) o ancora paralisi del nervo frenico, che porta ad innalzamento dell'emidiaframma interessato e a dispnea. (26) La paralisi del nervo laringeo ricorrente è più frequente in caso di tumori localizzati nel polmone sinistro a causa dei rapporti che il nervo di sinistra contrae con l'arco aortico. (45) L'invasione della parete toracica spesso si presenta con dolore toracico persistente. Il versamento pleurico si può manifestare con dispnea, diminuzione dei rumori respiratori e ottusità alla percussione. (43) La diffusione linfangitica del tumore determina ipossiemia e dispnea. La neoplasia può inoltre diffondere attraverso i bronchi e proliferare a livello alveolare; ciò porta a compromissione degli scambi gassosi, con insufficienza respiratoria, dispnea, ipossiemia e aumento dell'espettorato. Possono essere poi interessati il pericardio e il cuore, con tamponamento, aritmie e insufficienza cardiaca. (26) Sono inoltre possibili quadri sindromici come quelli di seguito riportati:

- **Sindrome di Claude-Bernard-Horner:** è dovuta a interessamento della catena dell'ortosimpatico e del ganglio stellato e si caratterizza per la presenza di ptosi, miosi ed anidrosi dal lato interessato. (45)

- **Sindrome di Pancoast (o del tumore del solco superiore):** si verifica nel contesto di tumori apicali con interessamento delle radici di VIII nervo cervicale e I e II nervo toracico. (45) Si caratterizza per dolore alla spalla, irradiato all'arto superiore nel lato ulnare, spesso in presenza di erosioni della prima e seconda costa. (26) Si associa purtroppo molte volte ad un ritardo di diversi mesi della diagnosi in quanto questi sintomi vengono spesso sottovalutati. (45) Può talvolta presentarsi in associazione alla sindrome di Claude-Bernard-Horner. (26)
- **Sindrome della vena cava superiore:** si presenta nel 2-4% dei pazienti con cancro del polmone, soprattutto NSCLC. (48) È causata da invasione tumorale della vena cava superiore o da compressione del vaso da parte di linfonodi paratracheali destri metastatici. Si manifesta con edema a mantellina (a carico cioè del volto, del collo, degli arti superiori e dell'estremità superiore del torace), cefalea, alterazioni del visus, tosse, disfagia, sonnolenza, vertigini e circoli collaterali dilatati a livello della parte superiore del torace. (45)

SEGNI E SINTOMI CORRELATI ALLA PRESENZA DI METASTASI A DISTANZA

All'incirca un paziente su tre si presenta con sintomi che sono espressione di metastasi a distanza. (26) Le sedi più frequenti di metastasi sono il sistema nervoso, le ossa, il fegato, l'apparato respiratorio, le ghiandole surrenali, (49) i linfonodi, (43,45) e la cute, anche se tutti gli organi possono essere coinvolti. (45) Il sintomo più frequente dovuto al coinvolgimento osseo è il dolore, presente alla diagnosi in fino il 25% dei pazienti. (45) In presenza di metastasi ossee si possono verificare inoltre fratture patologiche, compressione del midollo spinale (26) e aumento della fosfatasi alcalina. (43) Il cancro polmonare può dare anche metastasi epidurali. (26) Le metastasi epatiche possono determinare epatomegalia, dolore in ipocondrio destro, febbre, calo ponderale e anoressia (26), mentre raramente alterano i test di funzionalità epatica (45). L'invasione del midollo osseo può associarsi a citopenia o leucoeritroblastosi, (26) mentre le metastasi surrenali, sebbene frequenti, solo raramente si manifestano con insufficienza surrenalica. (26,45) Il coinvolgimento

cerebrale si può manifestare invece con nausea, vomito, cefalea, deficit neurologici, convulsioni, (26) alterazioni del comportamento e confusione. (43) L'interessamento del fegato è associato a prognosi particolarmente sfavorevole, (45,49) così come quello osseo (49) e cerebrale. (50) Oltre ai sintomi specifici, astenia, perdita di peso e subpiressia possono essere sintomi aspecifici di estensione extratoracica del tumore. (43)

SINDROMI PARANEOPLASTICHE

Le sindromi paraneoplastiche si ritrovano in circa il 10% dei casi di cancro polmonare. Si tratta di quadri clinici eterogenei non legati al tumore primitivo o a metastasi, che possono talvolta presentarsi prima che venga posta diagnosi e che possono non essere correlati allo stadio di malattia. (51) In alcuni casi si conosce la fisiopatologia della sindrome paraneoplastica, soprattutto quando la neoplasia secerne un ormone con attività biologica. In molti altri casi la fisiopatologia non è invece conosciuta. (26) Le sindromi endocrine, soprattutto la sindrome da inappropriata secrezione di ADH (SIADH) e l'ipercalcemia umorale neoplastica, sono le più comuni sindromi paraneoplastiche nel contesto del cancro del polmone e sono correlate all'istotipo tumorale. In particolare, la SIADH si presenta con iponatriemia ipo-osmolare generalmente in un contesto di euvoemia ed è causata prevalentemente dalla produzione ectopica di ADH, che si riscontra soprattutto nel microcitoma. I sintomi variano a seconda della gravità dell'iponatriemia. La presentazione iniziale può essere caratterizzata da sintomi aspecifici, quali cefalea, astenia, lieve confusione mentale. In caso di iponatriemia instauratasi acutamente (<48 ore) o severa (sodiemia < 120 mEq/L) si verifica edema cerebrale, il quale si manifesta con convulsioni, alterato stato mentale e a volte decesso. Uno stato di iponatriemia cronica lieve o moderata, invece, può non produrre nessun sintomo neurologico rilevante. (51) Altra alterazione metabolica relativamente frequente è rappresentata dall'ipercalcemia, che può essere causata da una produzione ectopica di paratormone (PTH) o, più spesso, di peptide correlato al PTH (PTHrP). Si tratta della più frequente complicanza metabolica oncologica e si associa ad una prognosi negativa (26). I sintomi sono vari e comprendono vomito, nausea, dolore addominale, poliuria, polidipsia, costipazione, disidratazione, irritabilità e

confusione. (26,45) Altre sindromi più rare sono: la sindrome di Cushing paraneoplastica, in genere legata a produzione ectopica di ACTH, quasi sempre associata a neoplasie di origine neuroendocrina (52); l'ipoglicemia per produzione di IGF-2 o, più raramente, di insulina; l'acromegalia paraneoplastica per produzione di ormone della crescita o di GHRH; la secrezione ectopica di gonadotropina corionica. Nell'ambito dei carcinomi polmonari sono stati descritti anche rari casi di sindrome da glucagonoma, di pseudofeocromocitoma e di sindrome di Zollinger-Ellison. (52)

Le sindromi paraneoplastiche di tipo connettivo-scheletrico comprendono il clubbing digitale (dita a bacchetta di tamburo, solitamente nei NSCLC) e l'osteopatia polmonare ipertrofica (in genere nell'ADC). (26) Le sindromi neurologiche, invece, sono associate prevalentemente al SCLC, sono per la maggior parte causate da meccanismi autoimmuni e comprendono diversi quadri, tra cui la sindrome miastenica di Lambert-Eaton, le encefaliti limbiche, le neuropatie periferiche, la degenerazione cerebellare, la retinopatia, la sindrome opsoclono mioclono e la neuropatia vegetativa. (45) Nell'1-8% dei pazienti compaiono coagulopatie o trombosi o altre manifestazioni ematologiche quali la sindrome di Trousseau, l'endocardite trombotica non batterica, la coagulazione intravascolare disseminata, o ancora la granulocitosi, l'anemia o la leucoeritroblastosi. Quadri ad interessamento cutaneo, come l'acanthosis nigricans o la dermatomiosite, e a livello renale, come la glomerulonefrite o la sindrome nefrosica, sono possibili ma rari. (26)

1.5 DIAGNOSI

In presenza di un sospetto di cancro del polmone è fondamentale procedere in primo luogo raccogliendo una dettagliata anamnesi (vanno indagati in particolare abitudine al fumo, calo ponderale, comorbidità, Performance Status (PS) e familiarità per tumori) ed eseguendo un esame obiettivo approfondito del paziente. La fase diagnostica e quella di stadiazione richiedono poi l'utilizzo di tecniche di imaging e di prelievo biotico. (8,26) Diversi studi hanno dimostrato come

l'approccio multidisciplinare e all'interno di centri di riferimento fornisca una più efficiente gestione del paziente affetto da neoplasia polmonare. Questo approccio si associa infatti a una più completa stadiazione della malattia, a una miglior aderenza alle linee guida e a una miglior sopravvivenza. (37)

1.5.1 DIAGNOSI RADIOLOGICA

La radiografia del torace è un esame che può porre il sospetto di neoplasia polmonare. Si tratta di un esame economico, disponibile ovunque, semplice tecnicamente da eseguire e a basso rischio per il paziente, ma raramente consente di distinguere le masse maligne da quelle benigne. (53) Se la radiografia del torace risulta sospetta, l'iter diagnostico prevede che venga effettuata una TC del torace, dell'addome superiore e della regione cervicale inferiore, così da poter valutare in un'unica seduta un eventuale interessamento di altri organi. L'inclusione da subito nell'iter diagnostico della TC encefalo in pazienti asintomatici è consigliata in Italia in caso di istologia non squamosa e/o nei casi in cui la stadiazione non evidenzia una malattia al primo stadio. Se la TC non rileva metastasi a distanza va eseguita una PET-TC con 18F-FDG a completamento. (8) È infatti stato dimostrato come l'uso combinato di PET e TC migliori l'accuratezza della stadiazione nel NSCLC, se messo a confronto con l'esecuzione dei due esami separatamente. (26) In particolare nell'ambito della malattia potenzialmente resecabile, la TC con mezzo di contrasto fornisce una migliore definizione morfologica, mentre la PET-TC ha una sensibilità elevata nell'escludere lesioni a distanza. (8) La RM è invece l'esame più adatto per valutare la presenza di metastasi nel sistema nervoso centrale. (8,26)

1.5.2 DIAGNOSI CITO-ISTOLOGICA

Per confermare la diagnosi è necessario eseguire la caratterizzazione della lesione tramite un campionamento di tessuto. (26,54) La scelta della metodica invasiva più adatta tiene conto della sede del tumore primitivo, della presenza di metastasi linfonodali mediastiniche o a distanza e della modalità di crescita rispetto alle vie aeree, che può essere endo- o peri-bronchiale. (8) I tumori definiti centrali sono neoplasie visibili alla broncoscopia e/o localizzate nel terzo interno del polmone

(8,55); nella maggior parte dei casi queste vengono tipizzate attraverso endoscopia.

(8) L'approccio diagnostico varia a seconda del pattern di crescita della lesione centrale, che può essere esofitico/infiltrante, peribronchiale senza compressione delle vie aeree o peribronchiale con compressione delle vie aeree. (55) Se la crescita è esofitica/infiltrante nei confronti della via aerea si utilizzano pinze flessibili standard; qualora la lesione avesse però aspetto estesamente necrotico vengono utilizzati aghi transbronchiali (TBNA, *transbronchial needle aspiration*), in grado di prelevare tessuto in profondità della lesione. (8,55) Quando invece siamo di fronte a tumori senza una estensione all'interno della via aerea (pattern peribronchiale/esofageo), ma localizzati in vicinanza di una via aerea di medio-grande calibro o dell'esofago, si possono utilizzare la via endoscopica transbronchiale (EBUS, *endobronchial ultrasound*) o quella trans-esofagea (EUS, *endoscopic ultrasound*), sfruttando gli ultrasuoni come guida. (8) Ottenere un campione di una lesione periferica risulta più difficile, nonostante l'attuale disponibilità di numerose tecniche sofisticate di guida al prelievo broncoscopico. (8) Il successo dell'approccio broncoscopico in tale setting dipende da molti fattori, (8,55) ma la sensibilità della broncoscopia è particolarmente bassa per lesioni in periferia di dimensioni inferiori ai 2 cm di diametro. (54) Per le lesioni periferiche l'approccio transtoracico percutaneo TC guidato (TTNA), è più efficace di quello endoscopico (l'efficacia diagnostica arriva a circa il 90%, mentre per la broncoscopia si assesta al massimo attorno al 70%). Questa metodica si associa però ad un più elevato rischio di pneumotorace. (8) I linfonodi mediastinici potenzialmente patologici possono essere campionati tramite EBUS e/o EUS. (8,26) Queste tecniche consentono un elevato successo diagnostico e un basso rischio di complicanze. L'approccio tramite ecoendoscopia delle adenopatie dà preziose informazioni non solo dal punto di vista stadiale nel paziente potenzialmente eleggibile alla chirurgia, ma è più vantaggioso anche nel caso di malattia avanzata con lesione primitiva localizzata perifericamente e quindi più difficilmente raggiungibile con la broncoscopia e a rischio di pneumotorace se campionata per via transtoracica. (8) In presenza di lesioni palpabili, facilmente accessibili e sospette di essere metastasi (ad esempio lesioni di parete, linfonodi sovraclaveari o anche noduli cutanei) si può procedere con la biopsia con controllo ecografico esterno. (8,26) Nei pazienti con versamento pleurico maligno, la citologia del versamento risulta avere una sensibilità media di circa il 72%, ma è un approccio

che richiede di essere integrato con ulteriore biopsia per permettere una adeguata caratterizzazione molecolare. La biopsia della pleura può dare diagnosi definitiva di localizzazione metastatica della neoplasia nel cavo pleurico. La tecnica ad avere il più alto successo diagnostico a tale scopo è la biopsia effettuata tramite toracosopia. (54)

1.6 STADIAZIONE E PROGNOSI

STADIAZIONE TNM, VIII EDIZIONE

La stadiazione del carcinoma polmonare si basa sul sistema TNM, che consente di definire l'estensione anatomica del tumore analizzando tre parametri: l'estensione della neoplasia primitiva (fattore T, *tabella II*), il coinvolgimento linfonodale (fattore N, *tabella III*) e la presenza di metastasi a distanza (fattore M, *tabella IV*). La versione di tale sistema di classificazione utilizzata oggi è l'VIII edizione del 2017. La stadiazione consente di stimare la prognosi di un paziente e di scegliere la strategia terapeutica a lui più adatta. (8) La combinazione dei tre parametri T, N ed M permette di formare diversi gruppi di stadiazione (*tabella V, figura 4*). (26)

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 l'imaging o con la broncosopia
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 broncosopia non si rilevano segni di invasione più

<p>T1a(mi)</p> <p>T1a</p> <p>T1b</p> <p>T1c</p>	<p>prossimale del bronco lobare (bronco principale non interessato da malattia)</p> <p>Adenocarcinoma minimamente invasivo</p> <p>Tumore non superiore a 1 cm nella dimensione maggiore</p> <p>Tumore superiore a 1 cm ma non superiore a 2 cm nella dimensione maggiore</p> <p>Tumore superiore a 2 cm ma non superiore a 3 cm nella dimensione maggiore</p>
<p>T2</p> <p>T2a</p> <p>T2b</p>	<p>Tumore superiore a 3 centimetri ma non superiore a 5 cm, o tumore con una qualunque delle seguenti caratteristiche:</p> <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 atelettasia o polmonite ostruttiva che si estende alla regione ilare, che coinvolge in parte o tutto il polmone <p>Tumore superiore a 3 cm ma non superiore a 4 cm nel diametro maggiore</p> <p>Tumore superiore a 4 cm ma non superiore a 5 cm nel diametro maggiore</p>
<p>T3</p>	<p>Tumore superiore a 5 cm ma non superiore a 7 cm nel diametro maggiore o associato a nodulo/i neoplastico/i separato/i 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</p>
<p>T4</p>	<p>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</p>

Tabella II. Classificazione TNM VIII edizione, parametro T. (8)

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 controlaterali, ilari controlaterali, scaleni o sovraclaveari ipsi- o contro-laterali

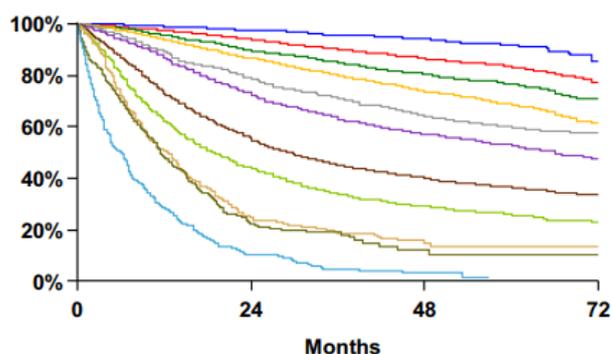
Tabella III. Classificazione TNM VIII edizione, parametro N. (8)

M – METASTASI A DISTANZA	
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1a	Noduli tumorali in un lobo controlaterale 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

Tabella IV. Classificazione TNM VIII edizione, parametro M. (8)

T/M	Sottocategoria	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 V. Gruppi di stadiazione secondo la classificazione TNM, VIII edizione. (8,56)



Proposed	Events / N	MST	24 Month	60 Month
IA1	68 / 781	NR	97%	92%
IA2	505 / 3105	NR	94%	83%
IA3	546 / 2417	NR	90%	77%
IB	560 / 1928	NR	87%	68%
IIA	215 / 585	NR	79%	60%
IIB	605 / 1453	66.0	72%	53%
IIIA	2052 / 3200	29.3	55%	36%
IIIB	1551 / 2140	19.0	44%	26%
IIIC	831 / 986	12.6	24%	13%
IVA	336 / 484	11.5	23%	10%
IVB	328 / 398	6.0	10%	0%

Figura 4. Curve di sopravvivenza fino a 72 mesi e sopravvivenza a 24 e 60 mesi in pazienti con NSCLC suddivisi per stadio secondo la stadiazione TNM, VIII edizione. (57)

FATTORI PROGNOSTICI

Il cancro polmonare è una neoplasia gravata da una prognosi infausta: la sopravvivenza in Italia a 5 anni dei pazienti affetti è del 15% negli uomini e del 19% nelle donne. Questi dati sono influenzati dal fatto che la maggior parte dei pazienti sono diagnosticati quando la malattia è già ad uno stadio avanzato. (8) Il fattore prognostico più affidabile risulta essere lo stadio TNM della malattia e in particolare, nelle neoplasie operabili, lo stadio valutato su pezzo operatorio dopo resezione chirurgica (pTNM). (58) Più precisamente, i fattori prognostici di maggiore rilevanza sono il parametro T e il coinvolgimento dei linfonodi regionali ilari e mediastinici. La sopravvivenza a 5 anni passa infatti dal 90% circa per i pazienti in stadio IA a circa il 60% per quelli in stadio II. (8) Nell'ambito della

malattia avanzata, la prognosi invece è definita, oltre che dal carico di malattia e dalle sedi metastatiche, da fattori legati al paziente, quali età, sesso, storia di tabagismo, comorbidità e soprattutto il Performance Status (PS, *tabella VI*). (58,59)

Inoltre, alcuni fattori istologici e molecolari stanno dimostrando sempre maggior rilevanza, in quanto correlati alla risposta a specifici trattamenti che hanno dimostrato un impatto notevole sull'outcome dei pazienti con malattia avanzata: tra questi, come già discusso, maggior peso nella pratica clinica hanno attualmente lo status mutazionale di EGFR, la presenza di riarrangiamenti di ALK e ROS1, ma anche lo status di MET e RET. Nella malattia operata, sembrano avere un impatto prognostico alcuni sottotipi istologici che contribuiscono alla definizione di malattia "ad alto rischio" anche nell'ambito dello stadio I. (8,27)

GRADO	ECOG PERFORMANCE STATUS
0	Paziente completamente attivo, in grado di svolgere le attività che svolgeva prima della malattia senza limitazioni
1	Limitato nelle attività fisicamente impegnative, ma in grado di camminare e di svolgere lavori leggeri o sedentari
2	Capace di prendersi cura completamente di sé stesso, ma incapace di eseguire attività lavorative di qualsiasi tipo. In piedi per più del 50% delle ore di veglia
3	Capace di prendersi cura di sé stesso limitatamente. Confinato a letto o in poltrona per più del 50% delle ore di veglia
4	Completamente disabile. Non in grado di prendersi cura di sé stesso. Confinato completamente a letto o in poltrona
5	Deceduto

Tabella VI. ECOG Performance Status Scale. (60)

1.7 TRATTAMENTO DEL NSCLC

1.7.1 NSCLC PRECOCE (STADIO I-III A)

È fondamentale, prima di procedere con qualsiasi terapia loco-regionale, valutare attentamente lo stato pre-trattamento del paziente e i possibili rischi di tossicità sulla base delle condizioni generali, delle comorbidità e dello stato funzionale del paziente. Bisogna infatti ricordare come si tratti nella maggior parte dei casi di pazienti over-65, spesso pluripatologici. La terapia della neoplasia andrà a ridurre la capacità cardiopolmonare del soggetto, in maniera acuta in seguito a resezione o più gradualmente dopo radioterapia. Risulta quindi indispensabile studiare il paziente dal punto di vista cardio-polmonare per determinarne l' idoneità al trattamento. (30)

CHIRURGIA

Gli interventi ad intento radicale per le neoplasie polmonari rappresentano esempi di chirurgia maggiore e richiedono un' elevata expertise, generalmente associata a centri specialistici con elevata casistica. (8) Prima di procedere con la chirurgia è fondamentale valutare il rischio intraoperatorio del paziente e la fattibilità del trattamento chirurgico attraverso lo studio della funzionalità cardiopolmonare. Si dovrà inoltre predire la funzionalità polmonare nel post-intervento, studiare le comorbidità presenti e fare in modo che il paziente arrivi alla chirurgia con il miglior controllo possibile delle stesse. (30) Il tipo di chirurgia viene stabilito in base a sede e dimensione della neoplasia, ma deve includere sempre una resezione "anatomica", associata al concetto di radicalità chirurgica e deve comprendere la linfadenectomia ilo-mediastinica. La resezione chirurgica è radicale o R0 quando i margini di resezione risultano esenti da localizzazione di malattia neoplastica. Si definisce invece R1 in presenza di localizzazione di malattia microscopica a livello dei margini di resezione ed R2 in presenza di malattia macroscopica. Nei casi in cui l'estensione della neoplasia non consente di eseguire la lobectomia e qualora la funzionalità residua post-intervento sia accettabile, si esegue la pneumectomia,

gravata, specialmente quando interessa il polmone destro, da elevati tassi di morbilità e in alcuni casi anche di mortalità perioperatoria e il cui utilizzo andrebbe per quanto possibile scoraggiato nelle neoplasie con diffusione linfonodale mediastinica. In questi tumori, infatti, quando non è possibile effettuare una lobectomia, è consigliato valutare l'opzione della chemio-radioterapia ad intento radicale. La segmentectomia è possibile solo negli stadi molto precoci (Tis o T1a) e può essere eseguita anche in pazienti con deficit funzionale purché la lesione abbia caratteristiche compatibili con la procedura per stadio, dimensioni e localizzazione. In questo ultimo contesto essa viene comunque associata a linfadenectomia ilo-mediastinica o per lo meno a campionamento sistematico dei linfonodi. Per quanto concerne la tecnica adottata, da qualche anno sono possibili tecniche di chirurgia mininvasiva, quali la procedura videotoracoscopica (VATS) o quella robotica. La lobectomia attraverso VATS costituisce una valida alternativa alla tecnica classica toracotomica. In particolare, la lobectomia videotoracoscopica in pazienti allo stadio I consente un miglioramento della sopravvivenza a 5 anni rispetto ai soggetti operati con approccio toracotomico. (8) La procedura tramite VATS è inoltre associata a minor morbilità e mortalità post-operatorie, (8,30) nonché a tempi di degenza più brevi. (8)

TERAPIA SISTEMICA

La chemioterapia adiuvante è indicata per i pazienti affetti da NSCLC in stadio II e III e può essere considerata in assenza di localizzazioni linfonodali per neoplasie con tumore primitivo resecato di dimensioni superiori a 4 cm e/o con caratteristiche prognostiche sfavorevoli. (8) La valutazione sull'indicazione alla terapia adiuvante richiede un attento studio del rapporto costo-beneficio alla luce dei dati noti di efficacia e dei rischi di tossicità anche a lungo termine. La chemioterapia ha infatti un impatto di riduzione della mortalità di circa il 6,9% a 5 anni, a patto di un incremento di mortalità non correlata a neoplasia dell'1,4%. La combinazione di farmaci più usata è cisplatino-vinorelbina, ma altre associazioni contenenti platino vengono accettate. (61) In caso di resezione completa di tumori in stadio IB-IIIa con delezioni dell'esone 19 di EGFR o con la mutazione L858R dell'esone 21 è indicata la terapia adiuvante con osimertinib per 3 anni, sulla base dei rivoluzionari

risultati dello studio ADAURA, che dimostra una riduzione del tasso di recidive superiore all'80% nello stadio II-III A, indipendentemente dal precedente utilizzo di chemioterapia (33). Diversi studi clinici di fase III studiano l'impatto dell'immunoterapia adiuvante. Il primo studio che ha presentato i risultati in esteso è lo studio IMpower 010, che evidenzia una riduzione del rischio di recidiva del 44% utilizzando l'immunoterapia adiuvante per un anno dopo la chemioterapia in pazienti con espressione di PD-L1. (8,62)

RADIOTERAPIA

Nei pazienti con NSCLC allo stadio I e con localizzazione periferica che a causa di comorbidità o per altre ragioni non sono operabili o che rifiutano l'intervento, il trattamento più indicato è la radioterapia stereotassica (SBRT) o radioterapia ablativa stereotattica (SABR), che conferisce un controllo locale a 5 anni di circa il 90%. (30) La SBRT permette l'ottenimento di migliori risultati rispetto alla radioterapia convenzionale ed è associata a minori effetti avversi. Per quanto riguarda invece la radioterapia adiuvante nei pazienti con neoplasia allo stadio I o II sottoposti ad intervento chirurgico radicale, questa non deve essere presa in considerazione come opzione terapeutica, avendo tale trattamento un effetto negativo sulla sopravvivenza globale. (8) Alcuni dati evidenziavano un possibile beneficio dal trattamento radiante post-operatorio in pazienti con coinvolgimento linfonodale mediastinico all'atto operatorio, ma questi dati non sono stati confermati nel recente studio LungART, per cui la radioterapia mediastinica viene attualmente proposta solo in casi altamente selezionati e non rappresenta uno standard terapeutico. (63)

1.7.2 NSCLC LOCALMENTE AVANZATO

Per tumore localmente avanzato si fa riferimento al NSCLC allo stadio III. Questo presenta inquadramento e gestione più complessi a causa dell'eterogeneità del coinvolgimento locale e linfonodale proprio dei sottogruppi IIIA, IIIB e IIIC. (64) Di particolare importanza nel paziente con neoplasia localmente avanzata è la

gestione multidisciplinare, che coinvolge diversi specialisti (oncologo, chirurgo toracico, radioterapista, pneumologo, radiologo, medico nucleare, anatomopatologo). Parte essenziale della valutazione multidisciplinare è la stadiazione, con particolare riferimento al coinvolgimento linfonodale locoregionale. Inoltre, è fondamentale la valutazione dei rischi dell'approccio locale sulla base della valutazione clinica del paziente, delle comorbidità e della funzionalità polmonare. (8)

NSCLC LOCALMENTE AVANZATO RESECABILE

Sono considerati potenzialmente resecabili i NSCLC in stadio IIIA, ovvero i tumori T3-T4 N0 o N1 e quelli T1-T2 con interessamento linfonodale mediastinico non *bulky* N2 a livello di una singola stazione linfonodale. (30,65) I pazienti in stadio IIIA devono essere valutati da un gruppo multidisciplinare in modo tale da poter scegliere il trattamento più adatto secondo la stadiazione possibilmente patologica del parametro N, l'estensione e la sede della neoplasia e le condizioni e comorbidità del paziente. Questo può prevedere chemioterapia o chemio-radioterapia neoadiuvante seguita da intervento chirurgico se non c'è stata progressione. (65) Qualora lo status N2 sia rilevato intra-operatoriamente è allora indicata la chemioterapia adiuvante. (30,65)

NSCLC LOCALMENTE AVANZATO NON RESECABILE

Sono non resecabili i NSCLC per i quali non è possibile eseguire una resezione chirurgica R0 nemmeno in seguito a trattamento neoadiuvante. (30) Più nel dettaglio, i tumori localmente avanzati non resecabili sono i NSCLC allo stadio IIIB e IIIC, quelli allo stadio IIIA con coinvolgimento linfonodale N2 multiplo, i tumori *bulky* e quelli T3-T4 non resecabili a causa dell'estensione locale. Il trattamento di tali neoplasie prevede l'associazione di chemioterapia e radioterapia. Recentemente è stata approvata in Europa la terapia di consolidamento della durata di 12 mesi con durvalumab nel caso di tumori PD-L1 positivi ($\geq 1\%$). (65) L'uso

dell'immunoterapia in questo contesto ha dimostrato infatti di migliorare notevolmente la sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS) e la sopravvivenza globale (OS). (64,66)

1.7.3 NSCLC AVANZATO

Per scegliere il trattamento più appropriato per i pazienti con NSCLC avanzato (stadio IIIB/IIIC non suscettibile di trattamenti locoregionali, e stadio IV) si devono tenere in considerazione l'istologia tumorale (squamosa o non-squamosa), il livello di espressione di PD-L1, la presenza di mutazioni driver suscettibili di terapie a bersaglio molecolare e le caratteristiche del paziente (comorbidità, età, PS, sintomatologia). (8)

ONCOGENE-ADDICTED NSCLC

Alcune alterazioni genetiche sono in grado di sostenere la replicazione e la sopravvivenza delle cellule tumorali e sono per questo definite alterazioni *driver*. Questo fenomeno è denominato in inglese *oncogene-addiction* e storicamente è maggiormente associato all'adenocarcinoma, all'assente o limitata storia di fumo e al sesso femminile. L'individuazione di tali alterazioni e la verifica dell'efficacia dei farmaci a bersaglio molecolare ha determinato una rivoluzione nel trattamento dei pazienti con NSCLC in stadio avanzato, permettendo di identificare alcuni sottogruppi che, se trattati adeguatamente, possono avere una sopravvivenza nettamente superiore e una migliore qualità di vita. (67) In Italia sono al momento approvati e rimborsati i farmaci inibitori tirosin-chinasici di EGFR, ALK, ROS1, BRAF e NTRK. Dovrebbero essere ricercate alterazioni a livello dei geni citati in tutti i pazienti con neoplasia non squamosa o mista, ma anche nei pazienti con istologia squamosa se giovani e/o non fumatori o se la diagnosi è stata fatta su biopsie di piccole dimensioni. Quando possibile andrebbero indagate anche alterazioni *driver* aggredibili con farmaci a bersaglio molecolare non ancora utilizzati nella pratica clinica ma nel contesto di studi clinici o programmi ad uso nominale. Questo avviene generalmente con l'utilizzo di metodiche in grado di analizzare più foci genici in un'unica reazione come NGS o real-time PCR. (8,68)

NSCLC EGFR MUTATO

Le mutazioni sensibilizzanti di EGFR si riscontrano nel 10-15% degli adenocarcinomi nella popolazione caucasica; le più frequenti sono le delezioni dell'esone 19 e la mutazione L858R dell'esone 21. Queste costituiscono il 90% delle mutazioni e sono pertanto denominate "mutazioni classiche". Per gli aNSCLC (advanced NSCLC) che presentano tali alterazioni gli inibitori tirosin-chinasici di EGFR rappresentano il trattamento di prima linea raccomandato, in quanto si sono dimostrati superiori rispetto alla chemioterapia a base di platino. (8) Lo studio FLAURA ha confrontato in prima linea l'inibitore di terza generazione osimertinib con gli inibitori di prima generazione erlotinib e gefitinib, e osimertinib ha dimostrato di aumentare significativamente la PFS e l'OS, di determinare migliori risposte cerebrali e di ritardare la progressione della malattia a livello encefalico, nonché di possedere migliore tollerabilità. (8,69) Osimertinib è efficace sia in caso di mutazioni sensibilizzanti di EGFR, ma anche nel contesto della mutazione di resistenza dell'esone 20 T790M, più frequente mutazione di resistenza acquisita nei pazienti trattati con inibitori tirosin-chinasici di prima e seconda generazione. Diversi studi sono in corso per valutare in prima linea terapie con inibitore tirosin-chinasico combinato con altre classi di molecole. Attualmente l'EMA (*European Medicines Agency*) ha approvato l'uso combinato di erlotinib e bevacizumab per le neoplasie EGFR mutate. (37) I pazienti con mutazione sensibilizzante di EGFR in progressione durante o dopo terapia di prima linea con inibitore tirosin-chinasico di prima o seconda generazione andrebbero sottoposti a ricerca della mutazione T790M su biopsia liquida. In caso di esito negativo c'è indicazione ad una nuova biopsia tissutale. Quando è riscontrata la mutazione i pazienti vengono trattati con osimertinib. Esistono poi meccanismi meno frequenti che possono essere implicati nello sviluppo di resistenza agli inibitori di nuova generazione come osimertinib; tra questi troviamo l'amplificazione di HER2 e di MET, altre mutazioni di EGFR e la trasformazione dell'istologia tumorale a SCLC. Diversi studi sono in corso per determinare strategie terapeutiche personalizzate secondo il meccanismo di resistenza acquisita, ma al momento l'opzione standard nella pratica clinica per la progressione a osimertinib oppure a inibitore di prima e seconda generazione in assenza di mutazione T790M risulta essere la chemioterapia con doppietta a base di platino. (8)

NSCLC ALK RIARRANGIATO

Il 3-4% degli adenocarcinomi polmonari presenta riarrangiamenti di ALK. In questi casi, la terapia di prima linea raccomandata è quella con inibitori tirosinchinasici di ALK. (8) Esistono tre generazioni di inibitori: crizotinib di prima generazione, ceritinib, alectinib, brigatinib e ensartinib di seconda e lorlatinib di terza. Studi randomizzati di fase III hanno dimostrato prima la superiorità di crizotinib rispetto alla chemioterapia a base di platino, poi la superiorità degli inibitori di seconda generazione rispetto a crizotinib come trattamento di prima linea nei pazienti ALK-riarrangiati. (70) In particolare, alectinib è attualmente considerato la molecola di prima scelta essendosi dimostrato più efficace di crizotinib e avendo un buon profilo di tollerabilità. Anche brigatinib si è dimostrato superiore a crizotinib in prima linea. (8,70) Nei pazienti che vanno in progressione con il trattamento con alectinib si può utilizzare lorlatinib come terapia di prima scelta. (8) Il più frequente meccanismo di resistenza acquisita agli inibitori di seconda generazione è dovuto all'insorgenza di altre mutazioni di ALK. Tra queste, la mutazione G1202R rappresenta il 25-30% dei casi. Anche in questo contesto l'obiettivo futuro sarà quello di personalizzare il trattamento a progressione secondo il meccanismo di resistenza acquisita. (70)

NSCLC ROS1 RIARRANGIATO

Il riarrangiamento di ROS1 è presente nell'1-2% dei NSCLC. (8,70) Come accade per ALK, con cui condivide una certa somiglianza strutturale, traslocazioni di ROS1 sono più frequentemente riscontrate in pazienti con adenocarcinoma, nei giovani, e nei non fumatori o deboli fumatori. Attualmente in Italia solamente crizotinib è approvato e rimborsato per i tumori avanzati ROS1 riarrangiati. Si stanno studiando altri inibitori quali lorlatinib, ceritinib e repotrectinib, non ancora approvati in Italia. Lorlatinib e repotrectinib, in particolare, si sono dimostrati efficaci nei pazienti in progressione dopo trattamento con crizotinib. (8)

ALTRI BERSAGLI MOLECOLARI

Mutazioni di BRAF si riscontrano in circa il 5% dei NSCLC istologicamente adenocarcinomi. Curiosamente, le mutazioni di BRAF non si riscontrano più frequentemente in pazienti non fumatori o con scarsa esposizione al fumo, diversamente dalle altre alterazioni *driver*. (8) La mutazione più frequente di BRAF è la mutazione puntiforme V600E, presente nell'1-2% degli adenocarcinomi e più spesso riscontrata proprio nei fumatori. (37) I pazienti con mutazione V600E vengono trattati in prima linea con dabrafenib (inibitore di BRAF) combinato a trametinib (inibitore di MEK). Tale terapia combinata può essere utilizzata anche in linee successive alla prima. Nei pazienti con fusione di NTRK, invece, è possibile utilizzare inibitori tirosin-chinasici di NTRK quali entrectinib e larotrectinib. Altre alterazioni molecolari hanno dimostrato di poter essere efficace bersaglio terapeutico ed in particolare la mutazione dell'esone 14 di MET, le fusioni di RET, la mutazione G12C di KRAS e le mutazioni dell'esone 20 di HER2. (8)

NON ONCOGENE-ADDICTED NSCLC

I NSCLC che non presentano alterazioni *driver* passibili di terapia a bersaglio molecolare sono detti *non-oncogene addicted*. In questi casi la scelta della terapia dovrà tener conto dell'espressione di PD-L1, dello stato generale del paziente, delle sue comorbidità e dell'istologia tumorale.

TRATTAMENTO DI PRIMA LINEA: IMMUNOTERAPIA

La terapia di prima linea raccomandata nei pazienti con NSCLC in stadio IV che non presentano mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK e nei quali vi è espressione di PD-L1 $\geq 50\%$ è la terapia con pembrolizumab. (8) Quest'ultimo è un anticorpo monoclonale umanizzato anti-PD-1, (71) che all'interno dello studio di fase III KEYNOTE 024 si è dimostrato superiore in prima linea alla chemioterapia nei pazienti con le caratteristiche sopracitate per quanto concerne PFS, OS e profilo di tollerabilità, ad eccezione degli eventi avversi immuno-relati, più frequenti nei

pazienti trattati con immunoterapia. Per i tumori *non-oncogene addicted* non squamosi con espressione di PD-L1<50% e assenza di alterazioni di EGFR o di ALK è indicata la terapia combinata a base di platino, pemetrexed e pembrolizumab se il PS è pari a 0 o 1. Nei pazienti con analoghe caratteristiche ma con istologia squamosa il trattamento di prima linea consiste invece nella combinazione carboplatino, paclitaxel o nabpaclitaxel e pembrolizumab. Anche l'associazione di anti-PD-1/PD-L1 e anti-CTLA-4 ha dimostrato risultati promettenti nel contesto della prima linea di trattamento in pazienti con NSCLC di ogni istotipo, (8) come dimostrato dagli studi CheckMate 227 e CheckMate 9LA, in cui si è studiata la combinazione nivolumab-ipilimumab da sola o in associazione alla chemioterapia in pazienti non precedentemente trattati con qualsiasi livello di espressione di PD-L1. (8,72) Attualmente risulta essere approvata in Italia la combinazione di due cicli di chemioterapia a base di platino associati a nivolumab e ipilimumab seguiti da nivolumab e ipilimumab sino a due anni di terapia. (73) Lo studio POSEIDON ha invece dimostrato nella stessa tipologia di pazienti un vantaggio in termini di PFS e OS quando questi vengono trattati con terapia combinata durvalumab-tremelimumab e chemioterapia rispetto alla chemioterapia somministrata singolarmente. (8,72)

TRATTAMENTO DI PRIMA LINEA: CHEMIOTERAPIA

La chemioterapia è la prima terapia sistemica storicamente utilizzata. In assenza di controindicazioni, la chemioterapia indicata nelle neoplasie polmonari in stadio avanzato consiste di una doppietta a base di cis- o carboplatino cui viene associato un agente di terza generazione (gemcitabina, vinorelbina, taxano, pemetrexed). Il trattamento a base di platino deve essere eseguito sino ad un massimo di 4 cicli e può seguire trattamento di mantenimento con pemetrexed nei pazienti con istologia non squamosa. (8) La chemioterapia con doppietta a base di platino si associa, rispetto alla terapia di supporto (BSC, *Best Supportive Care*), ad una riduzione del 23% della mortalità, ad un miglioramento della qualità di vita e ad un aumento di 1,5 mesi della sopravvivenza mediana. (37) Nei pazienti con istologia non squamosa è inoltre approvata l'opzione di associare alla doppietta a base di platino un agente antiangiogenico, bevacizumab. (8,74,75)

Attualmente viene utilizzata da sola in prima linea nei pazienti senza alterazioni *driver* suscettibili di terapia a bersaglio molecolare e in cui non è indicato l'uso dell'immunoterapia. (37)

LINEE SUCCESSIVE DI TRATTAMENTO

In seconda linea di trattamento del NSCLC avanzato docetaxel si è dimostrato migliore per quanto riguarda l'OS rispetto alla sola terapia di supporto (BSC). Pemetrexed è risultato non inferiore a docetaxel e associato ad un miglior profilo di tossicità, ma viene usato poco in seconda linea essendo frequentemente utilizzato in prima linea. Nei pazienti che non hanno ricevuto immunoterapia in prima linea, in assenza di controindicazioni, la prima scelta terapeutica è generalmente l'immunoterapia. Pembrolizumab, nivolumab e atezolizumab hanno dimostrato infatti di essere superiori a docetaxel in pazienti rispettivamente con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$ (pembrolizumab) o non selezionati per PD-L1 (nivolumab e atezolizumab) al posto di una chemioterapia di seconda linea, in quanto gravati da minori effetti avversi. (8)

PS 2 E ANZIANI

Le popolazioni di pazienti anziani e di pazienti con PS 2 sono eterogenee e vanno pertanto studiate attentamente sotto plurimi punti di vista, valutando caso per caso il rapporto costo-beneficio della terapia sistemica rispetto alla sola BSC. (8) Un'eccezione è rappresentata dal trattamento con terapia a bersaglio molecolare (in particolare inibitori di EGFR, ALK e ROS1), che hanno dimostrato di poter essere efficaci anche in pazienti anziani e fortemente sintomatici. (76,77) Nella scelta dell'approccio terapeutico più adatto al paziente anziano (età ≥ 70 anni) è indispensabile un'attenta valutazione geriatrica comprensiva di scale specifiche di valutazione, dello studio delle comorbidità, della anamnesi farmacologica e della valutazione clinica completa, oltre che del PS. (8) Nei pazienti con PS 2 attentamente selezionati, la monochemioterapia con vinorelbina o gemcitabina è considerata il trattamento standard. (37) I dati sull'utilizzo di *checkpoint inhibitors*

in tale tipologia di pazienti sono insufficienti, dato che gli studi di fase III escludono solitamente i pazienti con $PS \geq 2$. (37) Nel paziente anziano, studi randomizzati hanno dimostrato la superiorità della chemioterapia con agente di terza generazione rispetto alla BSC. Rispetto alla possibilità di utilizzare anche in questa sottopopolazione di pazienti una doppietta con derivato del platino, gli studi non sono consensuali. La doppietta con carboplatino sembrerebbe dare un vantaggio in termini di OS, cosa che non accadrebbe con il cisplatino. (8,37) La possibilità di utilizzare una doppietta rispetto alla mono-chemioterapia o alla BSC nell'anziano va valutata quindi caso per caso, analizzando tutti i fattori citati in precedenza. I dati sull'utilizzo dell'immunoterapia nel paziente over 70 derivano principalmente dall'analisi di sottogruppo di studi randomizzati e non sembrerebbero evidenziare sostanziali differenze in termini di efficacia e tossicità in relazione all'età. Pazienti con PS 3-4 dovrebbero essere trattati con terapia di supporto, con la possibile eccezione di soggetti con alterazioni sensibilizzanti di EGFR, ALK o ROS. (37)

1.8 IMMUNOTERAPIA NEL NSCLC

1.8.1 MECCANISMO D'AZIONE

La scoperta dell'esistenza di una risposta del sistema immunitario contro i tumori ha reso possibile lo sviluppo di diverse strategie immunoterapiche in grado di provocare l'eliminazione delle cellule neoplastiche o di interferire con i meccanismi di immunosoppressione messi in atto dalla neoplasia. Tra queste strategie troviamo gli inibitori dei *checkpoint* immunitari (ICIs), molto promettenti e di sempre più ampio utilizzo nel contesto di numerose patologie tumorali. Si tratta di anticorpi monoclonali che hanno come target molecole implicate nell'inibizione delle risposte immunitarie mediate dai linfociti T. Tali molecole, definite *checkpoint*, sono recettori e ligandi ad attività inibitoria e in condizioni fisiologiche risultano indispensabili per garantire lo spegnimento della risposta immunitaria e per

mantenere i meccanismi di tolleranza immunologica periferica. (78) I principali bersagli dei *checkpoint inhibitors* sono CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*), PD-1 e PD-L1, ma sono attualmente in fase di studio farmaci diretti contro altri *checkpoint*.

CTLA-4

CTLA-4 è un recettore espresso dalle cellule T che viene up-regolato in seguito alla loro attivazione. Per essere attivata, una cellula T necessita non solo dalla stimolazione attraverso il suo *T Cell Receptor* (TCR), ma anche di un segnale di co-stimolazione. Quest'ultimo è dato dall'interazione di CD28, espresso sulla superficie della cellula T, con B7-1 o B7-2, presenti sulla superficie della cellula presentante l'antigene (APC, *Antigen Presenting Cell*). In seguito ad attivazione, le molecole di CTLA-4 immagazzinate all'interno della cellula T vengono esposte in superficie, dove potranno legarsi con maggiore affinità agli stessi ligandi di CD28, con cui competono, diminuendo quindi l'efficacia dei segnali di co-stimolazione. (78,79) L'interazione di CTLA-4 con i ligandi attiva a livello intracellulare una via di trasduzione del segnale che porta all'inibizione di fattori di trascrizione associati all'attività delle cellule T, quali ad esempio NF-kB, NFAT e AP-1, nonché all'attivazione di ubiquitina ligasi. CTLA-4 è inoltre espresso in maniera costitutiva sulla superficie delle cellule T regolatorie (Treg), implicate nella soppressione della risposta immunitaria. (79) Un esempio di anticorpo monoclonale anti-CTLA-4 è ipilimumab, che, come visto, si è dimostrato vantaggioso in prima linea rispetto alla chemioterapia se associato all'anticorpo anti-PD-1 nivolumab in pazienti con NSCLC avanzato non precedentemente trattati, indipendentemente dal livello di espressione di PD-L1 e dall'istotipo, o ancora quando i due anticorpi monoclonali sono utilizzati in associazione alla chemioterapia rispetto alla sola chemioterapia. (8)

PD-1 e PD-L1

PD-1 è espresso sulla superficie di numerose cellule del sistema immunitario, quali i linfociti T e B, le cellule NK, i monociti e le cellule dendritiche. In maniera simile

a quanto avviene per CTLA-4, l'interazione con i suoi ligandi, PD-L1 e PD-L2, determina la soppressione dell'azione effettrice dei linfociti T. PD-L1 e PD-L2 sono espressi su diversi tipi cellulari, incluse le APC e numerose cellule tumorali. (78,79) L'interazione di PD-1 con PD-L1 espresso dalle cellule neoplastiche previene l'apoptosi di queste ultime indotta dai linfociti T CD8+. Allo stesso tempo, tale interazione promuove uno stato di esaurimento funzionale dei linfociti T e la loro conversione in Treg. (78) PD-L1 può interagire inoltre anche con CD80, promuovendo un segnale inibitorio nei confronti delle cellule T attivate. (41) Sono stati autorizzati dalle principali autorità regolatorie due anticorpi anti-PD-L1, durvalumab e atezolizumab, e i seguenti anticorpi anti-PD-1: pembrolizumab, nivolumab (8,79) e, più recentemente, cemiplimab. (80)

1.8.2 EFFICACIA E UTILIZZO CLINICO

Il trattamento immunoterapico è oggi parte fondamentale della pratica clinica delle neoplasie avanzate. Le indicazioni terapeutiche in questo setting comprendono: pembrolizumab o atezolizumab in monoterapia in prima linea in presenza di espressione di PD-L1 \geq 50%; pembrolizumab in associazione alla chemioterapia quando PD-L1 $<$ 50%; l'associazione di nivolumab ed ipilimumab in prima linea associata a soli due cicli di chemioterapia in pazienti con espressione di PD-L1 $<$ 50%. Inoltre, è possibile utilizzare un trattamento con anti PD-1/PD-L1 in monoterapia a progressione dopo chemioterapia (in pazienti che non abbiano già ricevuto immunoterapia). (8) I primi studi rivoluzionari sono stati gli studi CheckMate 017 e 057, che hanno dimostrato la superiorità di nivolumab rispetto a docetaxel a progressione dopo chemioterapia a base di platino rispettivamente nell'istologia squamosa e non squamosa. (81,82) L'aspetto più interessante, poi confermato negli studi successivi, riguardava la possibilità di ottenere in un sottogruppo di pazienti una sopravvivenza a lungo termine pari a circa il 20% a 5 anni con una buona qualità di vita. (83) Nello studio di fase III KEYNOTE 024 pembrolizumab ha poi dimostrato di essere superiore in termini di PFS e di OS rispetto alla chemioterapia a base di platino in pazienti affetti da NSCLC avanzato non precedentemente trattati in presenza di espressione di PD-L1 \geq 50% e in assenza di alterazioni di EGFR e di ALK. La OS

mediana riscontrata in questo studio è stata di 30 mesi per i pazienti trattati con immunoterapia e di 14,2 mesi per quelli trattati con chemioterapia. (84) Lo studio di fase III KEYNOTE 189 ha dimostrato la superiorità dell'associazione di pembrolizumab con pemetrexed e platino in pazienti con NSCLC non squamoso metastatico non trattati precedentemente rispetto alla sola chemioterapia con pemetrexed e platino, indipendentemente dal livello di espressione di PD-L1. La OS mediana si è dimostrata circa doppia per i pazienti trattati con immunoterapia (22 mesi per la combinazione con immunoterapico versus 10,7 mesi nei pazienti che hanno ricevuto placebo-pemetrexed-platino). (85,86) Lo studio CheckMate 9LA ha confermato la superiorità della chemio-immunoterapia rispetto alla sola chemioterapia in pazienti non pretrattati, a prescindere dall'espressione di PD-L1, anche riducendo la componente chemioterapica a soli due cicli. (73) Globalmente, i dati supportano un ampio utilizzo dell'immunoterapia, da sola o in associazione alla chemioterapia, anche se è osservata un'importante eterogeneità in termini di risposte e durata del beneficio clinico. (8) Uno degli aspetti più rilevanti della ricerca nell'ambito dell'oncologia toracica è proprio lo studio di possibili marcatori predittivi in questo contesto. (87)

1.8.3 EVENTI AVVERSI IMMUNO-RELATI

Gli inibitori dei *checkpoint* immunitari sono associati complessivamente a un miglior profilo di tossicità rispetto alla chemioterapia. Esiste però uno specifico pattern di eventi avversi definiti immuno-relati (irAEs) che risultano essere peculiari rispetto a quanto atteso con la chemioterapia. Possono colpire potenzialmente qualsiasi organo, ma coinvolgono più frequentemente il tratto gastrointestinale, le ghiandole endocrine, la cute, il fegato e il polmone (88,89). L'esatta fisiopatologia alla base degli irAEs non è ad oggi conosciuta, ma si ritiene sia legata al ruolo svolto dai *checkpoint* nel garantire l'omeostasi immunologica. Tra i meccanismi che sembrerebbero essere implicati nel determinare tossicità troviamo:

- Un aumento dell'attività dei linfociti T contro antigeni presenti sia nelle cellule tumorali che nei tessuti sani;
- Un aumento dei livelli di autoanticorpi preesistenti;

- Un aumento nella produzione di citochine infiammatorie;
- Un aumento dell'infiammazione complemento-mediata a causa del legame degli anticorpi anti-CTLA-4 con molecole CTLA-4 espresse dalle cellule sane, come avviene nell'ipofisi. (90)

La caratteristica principale di tali eventi è quella di essere generalmente ben gestibili se riconosciuti precocemente e gestiti adeguatamente. Alcuni irAEs possono essere fatali, ma la mortalità dovuta alla tossicità da immunoterapia è comunque complessivamente bassa, pari allo 0,36% con anti-PD-1, allo 0,38% con anti-PD-L1, all'1,08% con anti-CTLA-4 e all'1,23% con le combinazioni (anti-PD-1/PD-L1 e anti-CTLA-4). L'effetto avverso che più frequentemente porta a morte è un evento estremamente raro: la miocardite. (88) L'incidenza generale degli irAEs, nella maggioranza dei casi di grado lieve-moderato, è compresa tra il 54 e il 76%, ma esistono significative differenze nella frequenza di presentazione e nella gravità degli stessi in base al farmaco utilizzato. (90,91) Una metanalisi ha riscontrato tra i pazienti trattati con anti-CTLA-4 un'incidenza di irAEs di ogni grado pari al 72% e di grado 3,4,5 del 24%. Il rischio per questa classe di farmaci sembra correlare con la posologia utilizzata ed essere inferiore con lo schema attualmente approvato per le neoplasie polmonari. Gli irAEs di ogni grado più frequentemente riscontrati sono gli eventi cutanei, gastroenterici, endocrini ed epatici. Gli irAEs gravi, di grado pari o superiore a 3, coinvolgono invece principalmente il tratto gastrointestinale. (92) Per quanto concerne gli anti-PD-1/anti-PD-L1, una metanalisi riporta un'incidenza di eventi avversi di qualsiasi grado del 66% e di grado 3,4,5 del 14%. Gli irAEs di ogni grado più spesso riscontrati sono stati la diarrea, l'ipotiroidismo e l'innalzamento degli enzimi epatici, mentre quelli gravi più frequentemente riportati sono stati l'ipertransaminasemia, la diarrea e la polmonite. (93) La combinazione di anti-CTLA-4 e di anti-PD-1/PD-L1 si associa ad un aumento della frequenza degli eventi avversi immuno-relati rispetto alla monoterapia. (88,91) Pazienti con anamnesi positiva per patologie autoimmuni possono andare incontro a peggioramento della loro malattia se trattati con inibitori dei *checkpoint* immunitari e la loro presenza al basale può rappresentare in alcuni casi una controindicazione al loro utilizzo. (89,94) Gli irAEs si presentano solitamente nelle prime settimane o nei primi mesi dall'inizio del trattamento, ma possono verificarsi virtualmente in qualsiasi

momento, anche in seguito alla cessazione della somministrazione. (89,90)
La gestione degli irAEs dipende dalla severità e dalla tipologia dell'evento. Ad eccezione degli eventi endocrinologici, generalmente ben gestibili con la terapia sostitutiva (o endocrina specifica), gli eventi avversi sono generalmente rapidamente reversibili se trattati adeguatamente. Il cardine del trattamento si basa sui seguenti punti chiave:

- 1- Riconoscimento precoce e diagnosi differenziale;
- 2- Attento monitoraggio clinico e terapia di supporto;
- 3- Sospensione temporanea del trattamento immunoterapico (se indicata secondo grado di tossicità e valutazione dei rischi per il paziente);
- 4- Terapia steroidea da scalare in 6-8 settimane (se indicata secondo grado di tossicità e rischi per il paziente). (95)

Per la descrizione della gravità dell'irAE viene solitamente utilizzata la classificazione CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) (89,95), la quale suddivide gli eventi avversi in 5 gradi a seconda della severità:

- Grado 1, lieve: paziente asintomatico o con sintomi lievi; non richiede un intervento specifico, bensì è indicata la sola osservazione clinica e/o biochimica.
- Grado 2, moderato: l'evento avverso determina una lieve limitazione delle attività quotidiane età-correlate; è indicato un intervento minimo, locale o non invasivo. (96) Le tossicità di grado 2 possono essere gestite con la sola osservazione e/o con la sospensione temporanea dell'immunoterapia. Solo in casi altamente selezionati si rende necessaria la terapia immunosoppressiva con steroide. (88,95)
- Grado 3, grave o significativo dal punto di vista clinico, ma nell'immediato non pericoloso per la vita: l'evento comporta una limitazione delle attività quotidiane di cura della persona; può esserci indicazione all'ospedalizzazione o a prolungare il ricovero. (96) La gestione della tossicità prevede sicuramente la sospensione della terapia e l'associazione di un trattamento immunosoppressivo. (88,95)
- Grado 4, conseguenze potenzialmente letali: l'evento potrebbe portare al decesso; è necessario intervenire urgentemente sospendendo il

farmaco, ospedalizzando il paziente e somministrando terapia steroidea endovena. (88,95)

- Grado 5: morte correlata all'evento avverso. (96)

La gestione della tossicità varierà poi chiaramente a seconda del tipo specifico di evento avverso. Ad esempio, se per gli eventi di grado 1 solitamente la terapia non viene sospesa, ma si procede monitorando attentamente il paziente, possono costituire eccezioni gli irAEs neurologici, ematologici e cardiaci, in cui l'immunoterapia viene sospesa. Al contrario, in caso di irAE di grado 4 l'immunoterapia viene sempre sospesa definitivamente, con l'eccezione degli eventi a carico delle ghiandole endocrine che possono essere gestiti con terapia ormonale sostitutiva. (95)

1.8.4 TOSSICITÀ GASTROINTESTINALE IMMUNO-RELATA: DIARREA E COLITI

Gli irAEs gastrointestinali sono tra gli eventi avversi da ICIs più comuni e includono coliti, gastriti, enterocoliti ed epatiti. (95) La manifestazione in assoluto più frequente di tossicità gastrointestinale da immunoterapia è la diarrea, che si riscontra con particolare frequenza nel caso degli anti-CTLA-4, in cui l'incidenza di tale irAE è pari a circa il 35%, mentre è attorno al 20% per gli anti-PD-1 ed arriva a oltre il 40% nella terapia combinata anti-CTLA-4 e anti-PD-1/PD-L1. La colite istologicamente documentata è invece un irAE meno frequente e si riscontra con un'incidenza rispettivamente del 12%, dell'1% e del 14%. (91) Complicanze importanti come la perforazione intestinale sono possibili ma rare, con un'incidenza minore dell'1%. Il quadro clinico legato alla tossicità gastrointestinale può essere molto variegato, andando da un aumentato numero di evacuazioni con feci molli o liquide a segni e sintomi di tossicità severa quali febbre, ematochezia, muco nelle feci e addominalgie. (88) Si possono associare inoltre segni e sintomi a carico dell'alto apparato gastrointestinale, quali epigastralgie, reflusso gastroesofageo e ulcerazioni del cavo orale, o ancora lesioni perianali e manifestazioni extra-intestinali (artralgie, manifestazioni a livello cutaneo ed endocrino, pancreatite, epatite, nefrite, pericardite). (88,89) La severità della diarrea e della colite viene classificata secondo la già citata classificazione CTCAE (*tabella VII*). (88,89)

	G1	G2	G3	G4
Diarrea	Aumento < 4 evacuazioni al di rispetto al basale; lieve aumento nell'evacuazione dalla stomia rispetto al basale	Aumento di 4-6 evacuazioni al di rispetto al basale; aumento moderato nell'evacuazione dalla stomia rispetto al basale; limitazione nelle ADL strumentali	Aumento di ≥ 7 evacuazioni al di rispetto al basale; incontinenza; indicata l'ospedalizzazione; aumento severo nell'evacuazione dalla stomia rispetto al basale; limitazione nelle ADL primarie	Conseguenze potenzialmente letali; indicato intervento urgente
<i>Definizione: Disordine caratterizzato da incremento della frequenza dell'alvo, con emissione di feci liquide</i>				
Colite	Asintomatica; solo osservazione clinico-diagnostica; intervento non indicato	Dolore addominale; muco o sangue nelle feci	Dolore addominale severo; segni clinici di interessamento peritoneale	Conseguenze potenzialmente letali; indicato intervento urgente
<i>Definizione: Disordine caratterizzato da infiammazione del colon</i>				

Tabella VII. Classificazione della diarrea e della colite secondo NCI-CTCAE versione 5.

ADL: activity of daily life; ADL strumentali: attività strumentali della vita quotidiana quali cucinare, fare la spesa, acquistare i vestiti, usare il telefono, gestire il denaro; ADL primarie: attività quotidiane relative alla cura della persona, come lavarsi, vestirsi, andare in bagno. (88)

La diagnosi differenziale si pone con le infezioni gastrointestinali e con sintomatologia legata alla presenza di secondarismi a livello del tratto gastrointestinale, possibili anche nel contesto della neoplasia polmonare. (88,89) Pazienti con colite immuno-relata possono presentare agli esami ematochimici aumento della proteina C reattiva (PCR), anemia e ipoalbuminemia. Può esserci inoltre un aumento della calprotectina fecale, indice di una colite infiammatoria, ma non specifico per colite immuno-relata. La colonscopia può mettere in evidenza alterazioni infiammatorie di varia entità, ma un aspetto normale all'endoscopia non permette di escludere la presenza di colite. Per questa ragione andrebbero sempre eseguite delle biopsie. La regione di colon più frequentemente interessata dalla colite è quella distale, ma è possibile il coinvolgimento anche di altre zone, talvolta anche con distribuzione discontinua delle lesioni. All'istologia si riscontra più frequentemente un infiltrato misto localizzato a livello della lamina propria (88) e segni di infiammazione cronica, quali distorsione delle cripte ghiandolari e metaplasia delle cellule di Paneth. Ad oggi non sono ancora ben definiti i fattori clinici associati con la colite immuno-relata, ma si è visto come l'utilizzo di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sia associato ad un maggior rischio di enterocolite nei pazienti trattati con ICIs. (95) In caso di diarrea di grado 1 è consigliato dalle linee guida intervenire in maniera conservativa, ovvero con antidiarroici ed eventuale supporto idroelettrolitico, anche mantenendo la terapia in

corso. Quando invece la diarrea è di grado 2 o superiore, il trattamento va sospeso e la prima opzione terapeutica è la somministrazione di steroide (metilprednisolone 1-2 mg/kg/die). (88,89,95) I casi più severi possono richiedere l'ospedalizzazione per fornire supporto idroelettrolitico e terapia steroidea endovenosa. Altri farmaci per il trattamento di diarrea/colite immuno-relata presenti in letteratura, ma non formalmente approvati nello specifico contesto, sono gli immunosoppressori micofenolato, infliximab e vedolizumab. (88) Alcuni approcci terapeutici studiati su campioni molto ridotti sono inoltre l'impiego dei farmaci tofacitinib e ustekinumab, nonché il trapianto di microbiota fecale. (95)

1.8.5 RISPOSTA AL TRATTAMENTO

La risposta radiologica al trattamento dei tumori solidi è generalmente valutata tramite i criteri RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*). I pazienti che ricevono trattamento immunoterapico possono sviluppare delle risposte peculiari, definite pseudoprogressione e iperprogressione. La pseudoprogressione, in particolare, viene interpretata in maniera scorretta utilizzando i criteri RECIST. (97) Allo scopo quindi di meglio valutare la risposta radiologica nei pazienti trattati con immunoterapia, sono stati sviluppati dei criteri di risposta immunocorrelati o iRECIST. (98)

PSEUDOPROGRESSIONE

La pseudoprogressione è definita come un iniziale e temporaneo aumento delle dimensioni della neoplasia o talvolta apparizione di nuove lesioni, a cui corrisponde istologicamente un aumento a livello tumorale dell'infiltrato linfocitario, nonché la rilevazione di edema peritumorale e necrosi intratumorale. (97) L'aumento delle dimensioni della massa o la rilevazione di nuove lesioni sono successivamente seguiti da una risposta radiologica di riduzione del carico di patologia. (99) L'incidenza di tale fenomeno nei pazienti affetti da NSCLC avanzato è molto rara (compresa tra lo 0,6 e il 5,8%). (99) L'aspetto principale da tenere in considerazione nella pseudoprogressione o più frequentemente nel contesto di rivalutazioni strumentali di quadri sostanzialmente stabili ma in lieve progressione è la

valutazione clinica. Il miglioramento della cenestesi e dei sintomi specifici con esame radiologico che evidenzia una progressione di malattia è generalmente il criterio più importante per decidere di proseguire la terapia. Inoltre, sono state proposte valutazioni che si basano sulla variazione della cinetica di crescita prima e dopo l'introduzione dell'immunoterapia. In caso di progressione di malattia può essere indicato, sulla base del giudizio clinico, proseguire il trattamento e fare una rivalutazione a 30-40 giorni. (98)

IPERPROGRESSIONE

Un'altra risposta peculiare che può verificarsi in pazienti trattati con ICI è l'iperprogressione, fenomeno caratterizzato da una progressione molto rapida della malattia in seguito a trattamento immunoterapico. (97) Tale fenomeno ha un'incidenza compresa tra il 5 e il 19,2% nella neoplasia polmonare (99) ed è stato descritto principalmente nel contesto del trattamento con anti-PD-1 e anti-PD-L1, ma esiste anche nei pazienti trattati con chemioterapia. (100) La definizione di iperprogressione non è univoca e richiede la disponibilità di almeno due valutazioni radiologiche prima dell'inizio dell'immunoterapia e il calcolo della crescita tumorale (tumor growth rate). (101) Vari studi hanno riscontrato come i pazienti con iperprogressione presentino una OS minore rispetto a quelli che vanno incontro a normale progressione. Per questa ragione è importante individuare dei fattori predittivi di iperprogressione. A questo scopo sono stati proposti numerosi marker predittivi, tra cui i livelli di LDH, il numero di siti metastatici, la presenza di metastasi epatiche e l'RMH score (*Royal Marsden Hospital score*, che si basa sui livelli di albumina ed LDH e sul numero di siti metastatici), ma ad oggi le evidenze non sono ancora abbastanza forti da raccomandare una selezione dei pazienti basata su tali criteri. (100) Ci sono diverse *pathway* attraverso le quali sembrerebbe estrinsecarsi l'induzione dell'iperprogressione nei pazienti trattati con ICI. Sembrerebbero essere implicati una resistenza primaria all'immunoterapia, un'alterazione del microambiente immunologico tumorale e l'attivazione di vie di segnale oncogeniche. Il blocco del *checkpoint* PD-1/PD-L1 esiterebbe, in particolare, in una espansione dei linfociti T regolatori, nell'up-regolazione compensatoria di altri *checkpoint* immunitari,

nell'induzione di uno stato infiammatorio aberrante e nella produzione di citochine immunosoppressive in grado di alterare il microambiente immunologico tumorale e in particolare di dirigere il comportamento dei macrofagi (TAM, *Tumor Associated Macrophages*), delle cellule dendritiche e delle cellule soppressorie di derivazione mieloide. (99)

2. SCOPO DELLO STUDIO

L'immunoterapia ha assunto un ruolo fondamentale nel trattamento dei pazienti affetti da NSCLC e nonostante sia generalmente ben tollerata, presenta uno spettro di eventi avversi specifici, gli irAEs, che possono avere un importante impatto sui pazienti, fino a determinarne in rari casi il decesso. Per questa ragione, risulta di grande importanza saper riconoscere prontamente e gestire in maniera efficiente questo genere di eventi e osservare il loro impatto in pazienti trattati in un contesto di pratica clinica professionale.

In questo studio sono stati raccolti in maniera retrospettiva i dati di pazienti consecutivamente trattati con immunoterapia presso l'Istituto Oncologico Veneto, per osservare incidenza, gestione e outcome degli eventi avversi immunorelati. Si è scelto poi di osservare i dettagli della gestione delle coliti immuno-relate e di valutare, mediante l'utilizzo di specifici indicatori, l'impatto nella pratica clinica della discussione multidisciplinare.

3. MATERIALI E METODI

3.1 SELEZIONE DEI PAZIENTI

Lo studio ha previsto un'analisi retrospettiva dei dati clinici e radiologici di tutti i pazienti affetti da NSCLC avanzato consecutivamente trattati presso l'Istituto Oncologico Veneto con immunoterapia in monoterapia o in combinazione con chemioterapia da settembre 2013 a dicembre 2021.

I criteri di inclusione utilizzati sono stati i seguenti:

- Diagnosi citologica o istologica di NSCLC in stadio avanzato (IV o IIIB non passibile di trattamento radiante ad intento radicale);
- Trattamento con anti-PD1 o anti-PD-L1 in qualsiasi linea terapeutica, in monoterapia o in combinazione a chemioterapia;
- Adeguato follow-up clinico e radiologico;
- Raccolta del consenso informato nell'ambito dello studio osservazionale retrospettivo TIBET.

3.2 RACCOLTA DEI DATI

Per ogni paziente reclutato sono state raccolte informazioni riguardanti le caratteristiche cliniche, le caratteristiche della malattia, la risposta ai trattamenti, le tossicità immuno-relate evidenziate e la loro gestione. Le principali caratteristiche cliniche considerate sono state: età alla diagnosi, PS (ECOG), indice di massa corporea (BMI) al tempo 0 di inizio della terapia con ICI, storia di tabagismo, sesso, numero e sedi di metastasi, caratteristiche istologiche e molecolari della neoplasia, espressione di PD-L1. Si sono inoltre raccolti dati circa la linea di immunoterapia o di chemio-immunoterapia, il numero di cicli effettuati,

gli eventuali altri trattamenti antecedenti all'immunoterapia e l'eventuale somministrazione di chemioterapia successivamente all'immunoterapia. Sono state analizzate le diverse tossicità immuno-relate classificabili come: rialzo degli enzimi epatici, rialzo degli enzimi pancreatici, artralgie, tossicità endocrinologiche, cutanee, polmonari, gastrointestinali e altre tossicità. Per ciascuna tossicità, sono stati indicati il grado, il numero di cicli precedenti al manifestarsi dell'evento avverso, le eventuali necessità di interruzione del trattamento, di ospedalizzazione e di somministrazione di terapia steroidea, nonché il dosaggio e la durata di quest'ultima e l'eventuale ripresa dell'immunoterapia. Nei pazienti che hanno presentato tossicità gastrointestinale si sono raccolti, oltre ai dati sopracitati, dettagli su segni e sintomi associati, l'eventuale esecuzione di EGDS (esofagogastroduodenoscopia), di enteroRMN, di colonscopia e di biopsie di colon con relative caratteristiche anatomopatologiche, il coinvolgimento del team multidisciplinare specialistico e le terapie specifiche utilizzate oltre a quella steroidea sia in ambito professionale che off-label (terapie specifiche per la sintomatologia intestinale e farmaci biologici immunomodulatori). Ai fini della diagnosi differenziale della diarrea si sono poi raccolti i dati inerenti la coprocoltura, i livelli di PCR (proteina C reattiva) e di calprotectina.

3.3 OBIETTIVI E INDICATORI

L'obiettivo primario dello studio era quello di osservare incidenza e gestione delle tossicità immuno-relate nella pratica clinica, con un focus sulle tossicità gastroenteriche. Durante il periodo di osservazione, è stata introdotta la discussione multidisciplinare delle tossicità gastroenteriche da parte di un team composto da oncologo, gastroenterologo e anatomopatologo. L'impatto di tale cambiamento gestionale nella pratica clinica è stato valutato utilizzando i seguenti indicatori:

- Frazione di pazienti che venivano sottoposti a colonscopia con eventuale biopsia gastro-intestinale nel loro percorso diagnostico-terapeutico;
- Frazione di pazienti che necessitavano di ospedalizzazione;

- Durata della terapia steroidea.

3.4 ANALISI STATISTICHE

La PFS è stata calcolata dalla data di inizio del trattamento con immunoterapia o con chemio-immunoterapia fino alla progressione radiologica di malattia o alla morte per qualsiasi causa, mentre l'OS è stata calcolata sia come tempo dalla data di inizio del trattamento alla data del decesso per qualsiasi causa che come tempo dalla data di diagnosi di malattia avanzata alla data del decesso per qualsiasi causa. Il *response rate* (RR) consiste nel numero di pazienti con risposta parziale e risposta completa sul numero totale di pazienti trattati. Il *disease control rate* (DCR) è invece calcolato come il numero dei pazienti con risposta parziale, con risposta completa e con stabilità di malattia sul numero totale di pazienti trattati. La risposta radiologica è stata valutata secondo i criteri RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), mentre la gravità degli eventi avversi immuno-relati è stata definita secondo i criteri CTCAE 5.0 (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*). La severità della colite è stata descritta a livello istologico secondo uno score che valuta caratteristiche microscopiche e che presenta un valore minimo di 1 fino ad un massimo di 3. La diarrea/colite è descritta come immuno-relata sulla base dell'opinione del clinico, che si avvale di approfondimenti volti alla diagnosi differenziale. Per stimare PFS mediana e OS mediana è stato utilizzato il metodo di Kaplan-Meier, mentre per il confronto tra proporzioni si sono invece impiegati il chi quadro e il test esatto di Fisher. Il test one-way ANOVA on ranks è stato invece utilizzato per il confronto tra mediane. Le analisi statistiche sono state eseguite mediante il software Sigma-Plot (Systat Software, San Jose, CA).

4. RISULTATI

4.1 CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE IN STUDIO

La popolazione in studio comprende 565 pazienti affetti da aNSCLC, le cui principali caratteristiche clinico-patologiche sono riportate nella tabella VIII.

VARIABILE	CATEGORIA	VALORE (FREQUENZA E PERCENTUALE), N=565
Età mediana alla diagnosi di malattia avanzata		69
	Minimo	37
	Massimo	89
Sesso	Maschio	378 (66,9%)
	Femmina	187 (33,1%)
Fumo	Non fumatore	81 (14,3%)
	Ex fumatore	293 (51,9%)
	Fumatore attivo	171 (30,3%)
	Non noto	20 (3,5%)
Numero di sedi di metastasi	0	6 (1,1%)
	1	242 (42,8%)
	2	187 (33,1%)
	>2	130 (23%)
Istologia	Adenocarcinoma	376 (66,5%)
	Carcinoma squamocellulare	124 (21,9%)
	NSCLC non altrimenti specificato	47 (8,3%)
	Sarcomatoide	5 (1%)

	Altro	13 (2,3%)
Mutazioni	Assenti	421 (74,5%)
	EGFR	17 (3%)
	ALK	4 (0,7%)
	ROS1	0 (0%)
	MET	11 (1,9%)
	KRAS	72 (12,7%)
	BRAF	3 (0,5%)
	RET	4 (0,7%)
	HER2	16 (2,8%)
	altro	18 (3,2%)
Espressione di PD-L1 (TPS)	1-49%	110 (19,5%)
	≥50%	200 (35,4%)
	<1%	167 (29,6%)
	Non eseguito	88 (15,5%)

Tabella VIII. Principali caratteristiche clinico-patologiche del campione in studio e loro frequenza.

Nella popolazione oggetto di studio (N=565), l'età mediana al momento della diagnosi di NSCLC in stadio avanzato è risultata essere pari a 69 anni (età minima 37 anni, età massima 89), con una maggiore prevalenza dei soggetti di sesso maschile (66,9% contro 33,1%). Nel campione studiato, 171 pazienti (30,3%) si sono dichiarati fumatori attivi alla diagnosi, mentre 293 (51,9%) presentavano un passato da tabagisti. L'istotipo più frequentemente riscontrato è stato l'adenocarcinoma (66,5%), seguito dal carcinoma squamocellulare (21,9%), dal NOS (8,3%) e dal carcinoma sarcomatoide (1%). Le alterazioni genetiche più comuni sono risultate essere quelle a carico di KRAS, presenti in 72 pazienti (12,7%). Centodieci pazienti (19,5%) presentavano un livello di espressione di PD-L1 compreso tra l'1 e il 49%, mentre 200 (35,4%) avevano un'espressione pari o superiore al 50% e 167 (29,6%) inferiore all'1%.

4.2 TRATTAMENTI EFFETTUATI

I trattamenti somministrati nella popolazione in studio sono riportati nella tabella IX.

VARIABILE	CATEGORIA	VALORE (FREQUENZA E PERCENTUALE), N=565
Terapia a intento radicale pre-ICI	Nessuna	358 (63,4%)
	Chirurgia	80 (14,2%)
	Chemio-radioterapia	127 (22,4%)
RT torace pre-ICI	Sì	95 (16,8%)
	No	470 (83,2%)
	RT adiuvante	14 (2,5%)
	palliativa	62 (11%)
	a intento radicale	17 (3%)
	Altro	2 (0,4%)
RT lombo-sacrale pre-ICI	Sì	66 (11,7%)
	No	499 (88,3%)
CT pre-ICI	Sì	297 (52,6%)
	No	268 (47,4%)
Prima linea di CT pre-ICI	Doppietta a base di platino	268 (47,4%)
	Taxano	6 (1,1%)
	Gemcitabina	10 (1,8%)
	Vinorelbina	2 (0,4%)
	TKI	6 (1,1%)
	Pemetrexed	5 (0,9%)
Linea ≥ 2 di CT pre-ICI	Sì	72 (12,7%)
	No	493 (87,3%)
PS ECOG a inizio immunoterapia	0	97 (17,2%)
	1	374 (66,2%)
	≥ 2	91 (16,1%)
	Non noto	3 (0,5%)
BMI a inizio immunoterapia	<18,5	36 (6,4%)
	18,5-24,9	263 (46,5%)

	25-29,9	199 (35,2%)
	≥30	65 (11,5%)
	Non noto	2 (0,4%)
Linea immunoterapia	1	271 (48%)
	2	228 (40,4%)
	≥3	66 (11,6%)
Tipologia di trattamento	Chemio-immunoterapia	102 (18,1%)
	Immunoterapia	463 (81,9%)
Farmaco somministrato	Nivolumab	161 (28,5%)
	Pembrolizumab	214 (37,9%)
	Atezolizumab	87 (15,4%)
	Chemioterapia a base di platino + pembrolizumab	103 (18,2%)
CT post-ICI	Sì	179 (31,7%)
	No	386 (68,3%)

Tabella IX. Terapia effettuata nei pazienti in studio con rispettiva frequenza.

Centodieci pazienti (18,1%) sono stati trattati in prima linea con chemio-immunoterapia con doppietta a base di platino e pembrolizumab, mentre 463 (81,9%) sono stati trattati con ICI in monoterapia. Tra questi ultimi, 169 pazienti hanno ricevuto l'inibitore del *checkpoint* immunitario in prima linea, 228 in seconda linea, 44 in terza linea e 22 in quarta linea. Il farmaco più utilizzato è stato pembrolizumab (il 37,9% l'ha assunto in monoterapia, il 18,2% in associazione alla chemioterapia), seguito da nivolumab (28,5%) e da atezolizumab (15,4%). Al momento dell'inizio della terapia con ICI, 471 pazienti (83,4%) presentavano un PS ECOG di 0-1. Prima di ricevere il trattamento immunoterapico, 80 pazienti (14,2%) sono stati operati con intento radicale e 127 pazienti (22,4%) hanno ricevuto chemio-radioterapia sempre ad intento radicale. Antecedentemente all'immunoterapia, 95 pazienti (16,8%) sono stati sottoposti a radioterapia toracica, con intento adiuvante (2,5%), palliativo (11%) o radicale (3%), mentre 66 individui (11,7%) sono stati sottoposti a radioterapia lombosacrale. Duecentonovantasette pazienti (52,6%) hanno ricevuto almeno una linea di chemioterapia prima di essere trattati con ICI. La chemioterapia più utilizzata in prima linea è stata la doppietta a base di platino (47,4%).

4.3 EFFICACIA DEL TRATTAMENTO

Le principali misure di outcome per la popolazione globale in studio (N=565) e per le specifiche strategie terapeutiche adottate sono rappresentate in tabella X.

VARIABILE	Totale (N=565)	Chemio- immunoterapia (N=102)	Immunoterapia in prima linea (N=169)	Immunoterapia in linee successive (N=294)
RR	30% (155)	50% (48)	40% (68)	10% (39)
DCR	60% (331)	80% (79)	70% (113)	50% (139)
PFS mediana (IC 95%)	19,4 mesi (16,6-22,2)	12 mesi (9,7-14,3)	22,6 mesi (18,5-26,7)	13,8 mesi (10,8-16,8)
OS mediana da diagnosi di malattia avanzata (IC 95%)	28,4 mesi (25,5-31,4)	19,7 mesi (16,8-22,7)	24 mesi (20,5-27,5)	28,6 mesi (25,2-31,9)

Tabella X. Principali misure di outcome nella popolazione totale e nelle diverse sottopopolazioni di trattamento.

Il *Response Rate* (RR) per la popolazione totale è risultato essere pari al 30%, mentre si è dimostrato del 50% per i pazienti trattati con chemio-immunoterapia, del 40% per quelli trattati con immunoterapia in prima linea e del 10% per chi ha ricevuto immunoterapia in linee successive alla prima. Il *Disease Control Rate* (DCR) è risultato pari al 60% per l'intero campione, all'80% per i pazienti trattati con chemio-immunoterapia, al 70% per l'immunoterapia in prima linea e al 50% per l'immunoterapia in linee successive. La sopravvivenza libera da malattia mediana è stata per la popolazione generale di 19,4 (ICI 95%: 16,6-22,2) mesi, mentre è risultata pari a 12 (ICI 95%: 9,7-14,3) mesi per la chemio-immunoterapia, a 22,6 (IC 95%: 18,5-26,7) mesi per l'immunoterapia in prima linea e a 13,8 (IC 95%: 10,8-16,8) mesi per chi ha ricevuto ICI in linee successive alla prima. L'OS mediana calcolata dall'inizio della terapia è invece risultata pari a 19,6 (IC 95%: 17,2-22) mesi per la popolazione completa, a 18,2 (IC 95%: 15,2-21,1) mesi per la chemio-immunoterapia, a 22,9 (IC 95%: 19,3-26,4) mesi per l'immunoterapia in

prima linea e a 14,6 (IC 95%: 12,3-16,9) mesi per l'immunoterapia usata in linee successive alla prima. In tabella è riportata l'OS mediana per le varie popolazioni calcolata dalla data di diagnosi di malattia avanzata. Di seguito vengono rappresentate le curve di Kaplan-Meier raffiguranti PFS e OS dall'inizio della terapia con ICI per l'intera popolazione in studio e per le differenti sottopopolazioni di trattamento (*figure da 5 a 12*), il cui valore mediano e intervallo di confidenza sono dettagliati nella tabella X e nel testo che la segue.

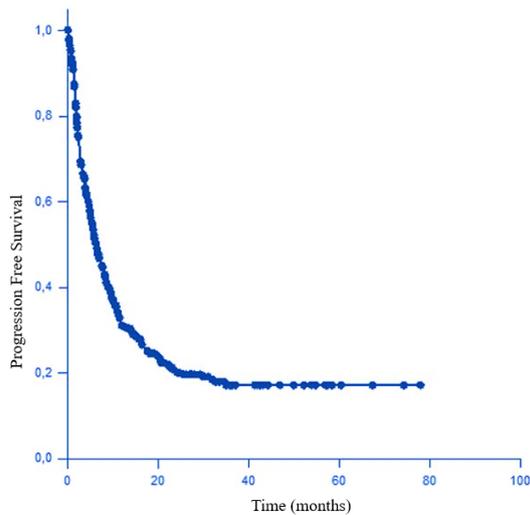


Figura 5. PFS popolazione totale.

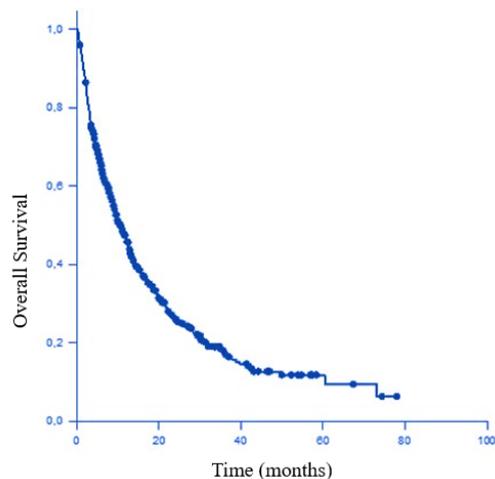


Figura 6. OS popolazione totale.

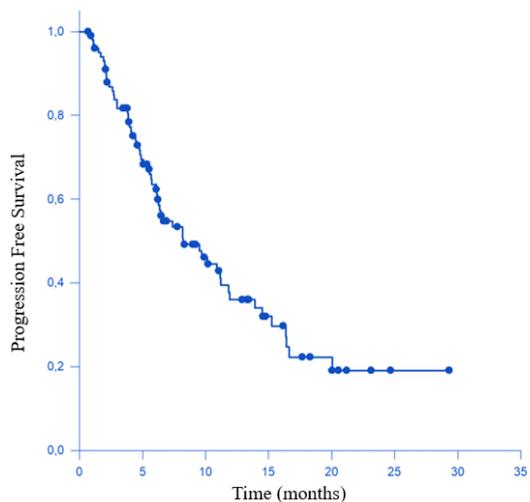


Figura 7. PFS chemio-immunoterapia.

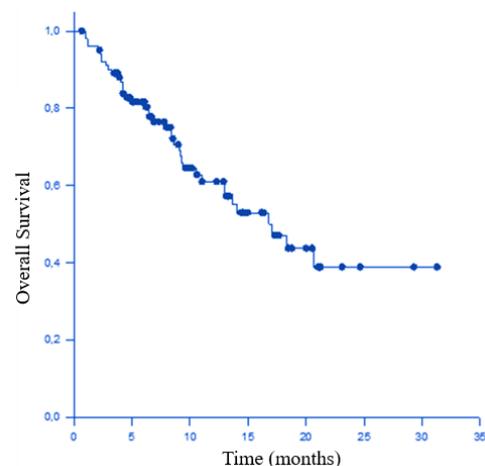


Figura 8. OS chemio-immunoterapia.

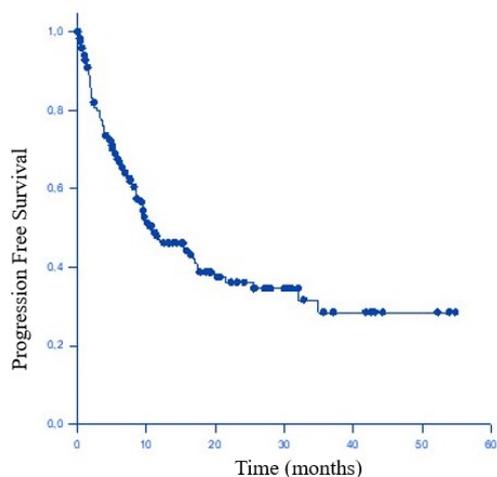


Figura 9. PFS immunoterapia in prima linea.

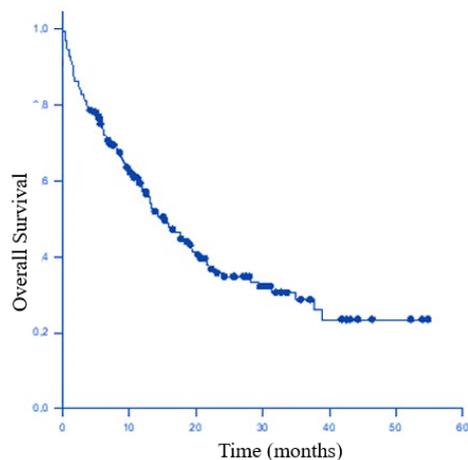


Figura 10. OS immunoterapia in prima linea.

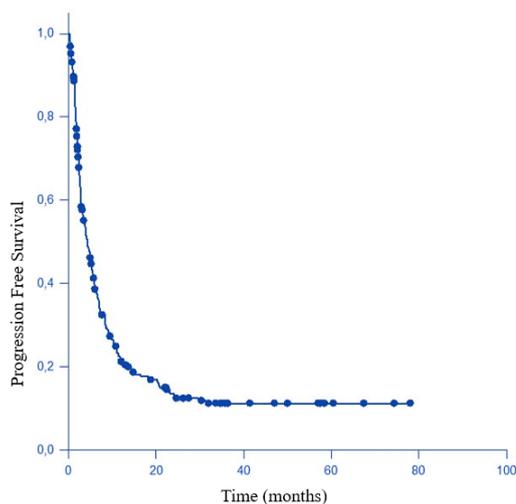


Figura 11. PFS immunoterapia in linee successive alla prima.

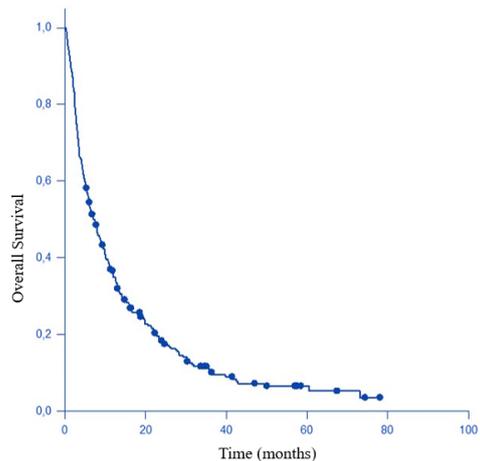


Figura 12. OS immunoterapia in linee successive alla prima.

4.4 EVENTI AVVERSI IMMUNO-RELATI

In tabella XI sono rappresentate le frequenze assolute e relative delle diverse tipologie di eventi avversi immuno-relati, il loro grado secondo la classificazione CTCAE 5.0, l'eventuale decesso, ospedalizzazione e necessità di assumere terapia steroidea per i pazienti trattati con chemio-immunoterapia (N=102).

TIPOLOGIA TOSSICITÀ	N (%)	G₁₋₂	G₃₋₄	DECESSO	OSPED.	STEROIDE
Diarrea	17 (16,7%)	15 (14,7%)	2 (2%)	0 (0%)	1 (1%)	14 (13,7%)
Polmonite	5 (4,9%)	2 (2%)	3 (2,9%)	0 (0%)	3 (2,9%)	5 (4,9%)
Aumento amilasi/lipasi	9 (8,8%)	5 (4,9%)	4 (3,9%)	0 (0%)	1 (1%)	5 (4,9%)
Aumento AST/ALT	15 (14,7%)	13 (12,7%)	2 (2%)	0 (0%)	1 (1%)	12 (11,8%)
Cutanea	4 (3,9%)	4 (3,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)
Endocrina	4 (3,9%)	3 (2,9%)	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	1 (1%)
Mialgie/artralgie	3 (2,9%)	3 (2,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2%)
Altro	5 (4,9%)	3 (2,9%)	2 (2%)	0 (0%)	1 (1%)	4 (3,9%)
Totale	62 (60,8%)	48 (47,1%)	14 (13,7)	0 (0%)	8 (7,8%)	44 (43,1%)

Tabella XI. Frequenza degli irAEs manifestati nei pazienti trattati con chemio-immunoterapia, con relativa gravità secondo classificazione CTCAE 5.0 ed eventuale necessità di ospedalizzazione e/o terapia steroidea.

Sessantadue pazienti su 102 (60,8%) trattati con chemio-immunoterapia hanno sperimentato almeno una tossicità immuno-relata. Nel dettaglio, diciassette pazienti (16,7%) hanno presentato diarrea e 14 (13,7%) hanno necessitato di terapia steroidea. Tra i pazienti con diarrea uno (1%) è stato ospedalizzato. Dopo la diarrea, l'irAE più frequentemente riscontrato in questa sottopopolazione di pazienti è stato l'ipertransaminasemia, che si è verificata in 15 individui (14,7%) e che ha richiesto lo steroide per 12 (11,8%) e l'ospedalizzazione per uno. Seguono in ordine decrescente di frequenza l'aumento degli enzimi pancreatici (8,8%), la tossicità polmonare (4,9%), altre tossicità (4,9%), la tossicità cutanea (3,9%), quella endocrina (3,9%) e le mialgie/artralgie (2,9%). Nei pazienti trattati con chemio-immunoterapia non si sono verificati irAEs fatali, ma sono state necessarie otto ospedalizzazioni totali (7,8%). L'evento avverso che ha determinato il maggior

numero di ospedalizzazioni è stata la polmonite immuno-relata, con tre pazienti ricoverati (2,9%).

In tabella XII sono rappresentate le frequenze assolute e relative delle diverse tipologie di eventi avversi immuno-relati, il loro grado secondo la classificazione CTCAE 5.0, l'eventuale decesso, ospedalizzazione e necessità di assumere terapia steroidea per i pazienti trattati con ICI in monoterapia (N=463).

TIPOLOGIA TOSSICITÀ	N (%)	G₁₋₂	G₃₋₄	DECESSO	OSPED.	STEROIDE
Diarrea	64 (13,8%)	52 (11,2%)	12 (2,6%)	0 (0%)	10 (2,2%)	50 (10,8%)
Polmonite	33 (7,1%)	31 (6,7%)	2 (0,4%)	1 (0,2%)	5 (1,1%)	33 (7,1%)
Aumento amilasi/lipasi	52 (11,2%)	34 (7,3%)	18 (3,9%)	0 (0%)	5 (1,1%)	30 (6,5%)
Aumento AST/ALT	15 (3,2%)	8 (1,7%)	7 (1,5%)	1 (0,2%)	5 (1,1%)	13 (2,8%)
Cutanea	90 (19,4%)	88 (19%)	2 (0,4%)	0 (0%)	2 (0,4%)	38 (8,2%)
Endocrina	47 (10,2%)	45 (9,7%)	2 (0,4%)	0 (0%)	1 (0,2%)	0 (0%)
Mialgie/artralgie	45 (9,7%)	45 (9,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	29 (6,3%)
Altro	9 (1,9%)	6 (1,3%)	3 (0,6%)	1 (0,2%)	4 (0,9%)	6 (1,3%)
Totale	355 (76,7%)	309 (66,7%)	46 (9,9%)	3 (0,6%)	32 (6,9%)	199 (43%)

Tabella XII. Frequenza degli irAEs manifestati nei pazienti trattati con immunoterapia in monoterapia, con relativa gravità secondo classificazione CTCAE 5.0 ed eventuale necessità di ospedalizzazione e/o terapia steroidea.

Tra i pazienti trattati con immunoterapia in monoterapia, 355 (76,7%) hanno presentato almeno un evento avverso immuno-relato. Più nel dettaglio, quello che si è presentato più frequentemente è stata la tossicità a livello cutaneo, con 90 casi (19,4%). Questo evento avverso ha richiesto 2 ospedalizzazioni (0,4%) e la somministrazione di steroide per 38 pazienti (8,2%). La seconda più frequente manifestazione di tossicità immuno-relata è stata la diarrea, con 64 casi (13,8%), di cui 12 (2,6%) di grado elevato (G3-G4). A causa della tossicità gastrointestinale,

10 pazienti (2,2%) sono stati ospedalizzati e 50 (10,8%) hanno richiesto la somministrazione di terapia steroidea. Seguono in ordine decrescente di frequenza la tossicità pancreatica (11,2%), quella endocrina (10,2%), le mialgie/artralgie (9,7%), le polmoniti (7,1%), l'ipertransaminasemia (3,2%) e altre tossicità (1,9%), più rare. In totale, 199 pazienti (43%) hanno richiesto terapia steroidea e 32 (6,9%) sono stati ospedalizzati. Tra tutti i soggetti trattati con solo ICI, i decessi sono stati 3 (0,6%): uno per polmonite (0,2%), uno per epatite (0,2%) e uno per epatite associata a verosimile miosite/miocardite (0,2%).

4.5 DIARREA IMMUNORELATA

In tabella XIII sono riportate le principali caratteristiche clinico-patologiche dei pazienti che hanno presentato diarrea di ogni eziologia (N=100).

VARIABILE	CATEGORIA	VALORE (FREQUENZA E PERCENTUALE), N=100
Sesso	Maschio	53 (53%)
	Femmina	47 (47%)
Istologia	Adenocarcinoma	74 (74%)
	Carcinoma squamocellulare	19 (19%)
	NSCLC non altrimenti specificato	6 (6%)
	Sarcomatoide	1 (1%)
	Altro	0 (0%)
Tipologia di trattamento	Chemio-immunoterapia	21 (21%)
	Immunoterapia	79 (79%)
Anamnesi positiva per colite	Sì	3 (3%)
	No	97 (97%)
Diarrea immuno-relata	Sì	81 (81%)
	No	19 (19%)

Tabella XIII. Principali caratteristiche clinico-patologiche dei pazienti che hanno presentato diarrea e loro frequenza.

In totale, 100 pazienti hanno presentato diarrea in corso di trattamento con immunoterapia in monoterapia o in associazione a chemioterapia. Tra questi, 53 (53%) erano uomini e 47 (47%) donne. Settantaquattro pazienti (74%) che hanno avuto diarrea presentavano adenocarcinoma come istotipo. Per quanto riguarda il trattamento ricevuto, 21 pazienti (21%) sono stati trattati con chemio-immunoterapia e 79 (79%) con solo ICI. Tra i pazienti con diarrea, 3 (3%) avevano anamnesi positiva per colite e/o diarrea; in particolare, un paziente soffriva di celiachia e due di malattia infiammatoria cronica intestinale (MICI).

In tabella XIV sono invece riportate le principali caratteristiche delle diarree descritte come immuno-relate dal clinico sulla base di criteri clinici, laboratoristici e in alcuni casi anche endoscopici e istologici, riscontrate nel campione totale (N=81) e nelle sottopopolazioni trattate con immunoterapia in monoterapia (N=64) o con chemio-immunoterapia (N=17).

VARIABILE	CATEGORIA	Totale (N=81)	Immunoterapia (N=64)	Chemio- immunoterapia (N=17)
Grado alla presentazione	G1-G2	74 (91,4%)	57 (89,1%)	17 (100%)
	G3-G4	7 (8,6%)	7 (10,9%)	0 (0%)
Grado massimo	G1-G2	67 (82,7%)	52 (81,2%)	15 (88,2%)
	G3-G4	14 (17,3%)	12 (18,8%)	2 (11,8%)
Tempo da inizio terapia alla comparsa della diarrea (mediana)		3,5 mesi	3,4 mesi	3,5 mesi

Segni e sintomi associati	Nessuno	47 (58%)	39 (60,9%)	8 (47,1%)
	Algie addominali	20 (24,7%)	13 (20,3%)	7 (41,2%)
	Ematochezia/rettorragia	6 (7,4%)	5 (7,8%)	1 (5,9%)
	Febbre	2 (2,5%)	2 (3,1%)	0 (0%)
	Nausea/vomito	9 (11,1%)	5 (7,8%)	4 (23,5%)
	Calo ponderale	2 (2,5%)	5 (7,8%)	1 (5,9%)
	Epigastralgie	5 (6,2%)	4 (6,3%)	1 (5,9%)
	Terapia steroidea	Sì	64 (79%)	50 (78,1%)
No		17 (21%)	14 (21,9%)	3 (17,6%)
Risoluzione sintomi	Sì	76 (93,8%)	60 (93,8%)	16 (94,1%)
	No	3 (3,7%)	3 (4,7%)	0 (0%)
	Non noto	2 (2,5%)	1 (1,5%)	1 (5,9%)
Tempo da introduzione steroide alla risoluzione dei sintomi (mediana)		47 giorni	44 giorni	58 giorni
Ripresa trattamento	Sì	30 (37%)	24 (37,4%)	6 (35,3%)
	No	26 (32,1%)	20 (31,3%)	6 (35,3%)
	Non applicabile	25 (30,9%)	20 (31,3%)	5 (29,4%)
Recidiva della diarrea dopo	Sì	17 (21%)	13 (20,3%)	4 (23,5%)

ripresa della terapia	No	13 (16%)	11 (17,2%)	2 (11,8%)
	Non applicabile	51 (63%)	40 (62,5%)	11 (64,7%)
Ospedalizzazione per diarrea	Si	11 (13,6%)	10 (15,6%)	1 (5,9%)
	No	70 (86,4%)	54 (84,4%)	16 (94,1%)
Durata mediana ospedalizzazione		16 giorni	16 giorni	3 giorni

Tabella XIV. Principali caratteristiche delle diarree immuno-relate e loro frequenza.

Settantaquattro pazienti su un totale di 81 ad aver presentato diarrea immuno-relata (91,4%) hanno avuto diarrea di basso grado (G1-G2) alla presentazione, mentre le diarree che si sono presentate come G1-G2 sono state l'89,1% nei pazienti che hanno ricevuto mono-immunoterapia e il 100% tra quelli che sono stati trattati con chemio-immunoterapia. Sia nella popolazione generale che nelle due sottopopolazioni il grado massimo della diarrea è stato nella maggior parte dei casi G1-G2 (82,7% nella popolazione globale, 81,2% per l'immunoterapia e 88,2% per la chemio-immunoterapia) e solo in una minoranza dei pazienti il grado massimo è stato G3-G4 (rispettivamente 17,3%, 18,8% e 11,8%). La diarrea è comparsa nel campione totale dopo una mediana di 3,5 mesi dall'inizio della terapia e coerenti rilievi si sono avuti nelle due sottopopolazioni. Per quanto riguarda i segni e sintomi associati alla diarrea, per tutte le popolazioni considerate il sintomo più frequente sono state le addominalgie (presenti rispettivamente nel 24,7%, nel 20,3% e nel 41,2% dei casi). La nausea e il vomito sono state più frequenti tra i pazienti trattati con chemio-immunoterapia (23,5% contro l'11,1% nella popolazione totale e il 7,8% tra i pazienti trattati con solo ICI). In tutte e tre le popolazioni comunque la maggioranza dei soggetti non ha avuto sintomi associati alla diarrea (58% nella popolazione globale, 60,9% per la mono-immunoterapia, 47,1% per la chemio-immunoterapia). Sessantaquattro pazienti (79%) della popolazione globale hanno ricevuto terapia steroidea e percentuali simili si sono riscontrate anche nelle due sottopopolazioni di trattamento. La diarrea si è risolta in tutte le popolazioni in una

importante percentuale di pazienti (76 soggetti in totale, ovvero il 93,8% nella popolazione generale). La mediana in giorni tra l'inizio della terapia steroidea e la risoluzione dei sintomi è stata di 47 giorni per il totale di pazienti, di 44 per quelli trattati con mono-immunoterapia e di 58 giorni per quelli che hanno ricevuto trattamento chemio-immunoterapico. Ad aver ripreso il trattamento dopo la sospensione dovuta alla diarrea è stato il 37% dei pazienti totali con diarrea, il 37,4% di quelli trattati con ICI in monoterapia e il 35,3% di quelli che hanno ricevuto chemio-immunoterapia. Dopo la ripresa della terapia, la diarrea ha recidivato nel 21% dei pazienti totali, nel 20,3% di quelli trattati con mono-immunoterapia e nel 23,5% di chi ha ricevuto chemio-immunoterapia. Il più alto numero di ospedalizzazioni dovute a diarrea si è riscontrato tra i pazienti trattati con solo ICI (10 pazienti, 15,6%). La mediana della durata delle ospedalizzazioni è risultata essere di 16 giorni per l'intero campione, di 3 giorni per la chemio-immunoterapia e di 16 per la mono-immunoterapia.

In tabella XV sono riportati i principali dati riguardo la gestione della tossicità gastrointestinale, suddivisi ancora una volta in diarree immuno-relate totali (N=81), diarree tra i pazienti trattati con mono-immunoterapia (N=64) e tra quelli che hanno ricevuto chemio-immunoterapia (N=17).

VARIABILE	CATEGORIA	Totale (N=81)	Immunoterapia (N=64)	Chemio- immunoterapia (N=17)
Dose iniziale di steroide sistemico	<0,5 mg/kg	38 (46,9%)	28 (43,8%)	10 (58,8%)
	0,5-0,9 mg/kg	21 (25,9%)	18 (28,1%)	3 (17,6%)
	1-1,5 mg/kg	3 (3,7%)	2 (3,1%)	1 (5,9%)
	>1,5 mg/kg	0 (%)	0 (%)	0 (0%)
Dose massima di steroide sistemico	<0,5 mg/kg	24 (29,6%)	19 (29,7%)	5 (29,4%)
	0,5-0,9 mg/kg	21 (25,9%)	15 (23,4%)	6 (35,3%)
	1-1,5 mg/kg	15	12	3

		(18,5%)	(18,8%)	(17,6%)
	>1,5 mg/kg	3	3	0
		(3,7%)	(4,7%)	(0%)
	Non noto	1	1	0
		(1,2%)	(1,6%)	(0%)
Durata mediana terapia steroidea				
		124	120,5	138,5
		giorni	giorni	giorni
Steroide endovena	Sì	10	7	3
		(12,3%)	(10,9%)	(17,6%)
	No	71	57	14
		(87,7%)	(89,1%)	(82,4%)
Utilizzo di budesonide	Sì	14	10	4
		(17,3%)	(15,6%)	(23,5%)
	No	67	54	13
		(82,7%)	(84,4%)	(76,5%)
Utilizzo di infiximab/vedolizumab	Sì	1	1	0
		(1,2%)	(1,6%)	(0%)
	No	80	63	17
		(98,8%)	(98,4%)	(100%)

Tabella XV. Gestione della tossicità gastrointestinale.

Come riportato in tabella, la dose iniziale di steroide sistemico è stata nella maggior parte dei casi inferiore a 0,5 mg/kg in tutti i gruppi di pazienti (46,9% nella popolazione totale, 43,8% per ICI in monoterapia e 58,8% per chemio-immunoterapia). Per quanto riguarda invece la dose massima di steroide somministrata, le dosi più alte si sono riscontrate nel gruppo di pazienti trattati con mono-immunoterapia, nel quale 3 soggetti (4,7%) hanno necessitato di dosaggio superiore a 1,5 mg/kg. La durata mediana della terapia steroidea è stata di 124 giorni per la popolazione totale, di 120,5 giorni per la mono-immunoterapia e di 138,5 per la chemio-immunoterapia. Dieci pazienti del campione totale con diarrea immuno-relata (12,3%) hanno ricevuto terapia steroidea endovenosa, mentre le percentuali per la mono-immunoterapia e per la chemio-immunoterapia sono state rispettivamente del 10,9% e del 17,6%. La budesonide è stata invece somministrata a 14 pazienti della popolazione globale (17,3%), al 15,6% dei pazienti con diarrea del gruppo trattato con mono-immunoterapia e al 23,5% di quelli che hanno

ricevuto chemio-immunoterapia. Un solo paziente (1,2% del campione totale), in monoterapia con ICI, è stato trattato con l'anticorpo monoclonale anti-integrina $\alpha_4\beta_7$ vedolizumab.

In tabella XVI sono riportati gli accertamenti eseguiti per i pazienti presentanti diarrea immuno-relata, suddivisi in diarree totali (N=81), diarree nei pazienti trattati con mono-immunoterapia (N=64) e diarree in chi ha ricevuto chemio-immunoterapia (N=17).

VARIABILE	CATEGORIA	Totale (N=81)	Immunoterapia (N=64)	Chemio- immunoterapia (N=17)
Coprocoltura	Si	36 (44,4%)	28 (43,8%)	7 (41,2%)
	No	45 (55,6%)	36 (56,2%)	10 (58,8%)
PCR	Si	27 (33,3%)	20 (31,3%)	7 (41,2%)
	No	54 (66,7%)	44 (68,7%)	10 (58,8%)
Calprotectina fecale	Si	21 (25,9%)	15 (23,4%)	6 (35,3%)
	No	60 (74,1%)	49 (76,6%)	11 (64,7%)
Valore mediano (normale fino a 100 µg/g)		537	234	715
Colonscopia	Si	28 (34,6%)	20 (31,3%)	8 (47,1%)
	No	53 (65,4%)	44 (68,7%)	9 (52,9%)
Aspetto endoscopico	Colite ulcerativa	6 (7,4%)	2 (3,1%)	3 (17,6%)
	Colite non ulcerativa	5 (6,2%)	5 (7,8%)	0 (0%)
		17	13	5

	Non segni di flogosi	(21%)	(20,3%)	(29,4%)
Timing colonscopia rispetto a inizio sintomi (mediana)		68 giorni	96 giorni	52,5 giorni
Esecuzione biopsie	Si	28 (34,6%)	20 (31,3%)	8 (47,1%)
	No	53 (65,4%)	44 (68,7%)	9 (52,9%)
Visita gastroenterologica	Si	18 (22,2%)	12 (18,8%)	6 (35,3%)
	No	63 (77,8%)	52 (81,2%)	11 (64,7%)

Tabella XVI. Accertamenti eseguiti nei pazienti presentanti diarrea immuno-relata con relative frequenze.

In tabella sono riportate le frequenze di numerosi accertamenti a cui sono stati sottoposti i pazienti con diarrea immuno-relata. Tra questi troviamo l'esecuzione di coprocultura, del dosaggio della proteina C reattiva (PCR) e della calprotectina fecale. Quest'ultima, in particolare, è stata dosata nel 25,9% del totale dei pazienti con diarrea immuno-relata, nel 23,4% di quelli trattati con solo ICI e nel 35,3% di quelli trattati con chemio-immunoterapia. Il valore mediano di calprotectina è stato per i tre gruppi rispettivamente di 537 $\mu\text{g/g}$, 234 $\mu\text{g/g}$ e 715 $\mu\text{g/g}$. La colonscopia è stata eseguita in 28 pazienti in totale (34,6%), con i riscontri endoscopici descritti in tabella. Si noti come in tutti i gruppi analizzati la mucosa fosse più spesso indenne. In totale sono state eseguite 28 biopsie (34,6%), di cui 20 a pazienti trattati con mono-immunoterapia e 8 a pazienti trattati con chemio-immunoterapia. Diciotto pazienti (22,2%) hanno poi beneficiato di una visita specialistica gastroenterologica. Tra questi, 12 erano pazienti trattati con solo ICI e 6 con terapia combinata.

4.6 DESCRIZIONE ANATOMOPATOLOGICA

In tabella XVII sono riportate le caratteristiche anatomopatologiche di 25 biopsie di colon eseguite in pazienti con diarrea immuno-relata.

VARIABILE	CATEGORIA	VALORE (FREQUENZA E PERCENTUALE), N=25
Numero di casi		25 (100%)
Atrofia/perdita cripte ghiandolari	Sì	12 (48%)
	No	13 (52%)
Distorsione cripte ghiandolari	Sì	15 (60%)
	No	10 (40%)
Deplezione di mucina	Sì	20 (80%)
	No	5 (20%)
Corpi apoptotici	Sì	19 (76%)
	No	6 (24%)
Espansione lamina propria	Sì	21 (84%)
	No	4 (16%)
Banda di collagene	Assente	16 (64%)
	Focale	5 (20%)
	Diffusa	4 (16%)
Linfociti intraepiteliali	Assenti	1 (4%)
	0-2/100 enterociti	11 (44%)
	3-20/100 enterociti	13 (52%)
	>20/100 enterociti	0 (0%)
Infiltrato di linfomonociti	Assente	0 (0%)
	Lieve	8 (32%)
	Moderato	17 (68%)
	Importante	0 (0%)
Infiltrato di granulociti	Assente	13 (52%)
	Lieve	11 (44%)
	Moderato	1 (4%)
	Importante	0 (%)
Criptite	Assente	20 (80%)
	Presente diffusamente	3 (12%)
	Presente focalmente	2 (8%)

Ascessi a livello delle cripte ghiandolari	Presenti	2 (8%)
	Assenti	23 (82%)
Macrofagi subepiteliali	Presenti	6 (24%)
	Assenti	19 (76%)
Erosioni/ulcerazioni superficiali	Presenti	5 (20%)
	Assenti	20 (80%)
Aspetto colite ischemica-like	Presente	6 (24%)
	Assente	19 (76%)
Metaplasia cellule di Paneth	Presente	7 (28%)
	Assente	18 (72%)
Score globale	1	9 (36%)
	2	9 (36%)
	3	7 (28%)

Tabella XVII. Caratteristiche anatomopatologiche delle biopsie effettuate.

Dodici biopsie su 25 (48%) dimostravano atrofia o perdita delle cripte ghiandolari, 15 (60%) una distorsione dell'aspetto delle cripte, 20 (80%) una deplezione di mucina, 19 (76%) presenza di corpi apoptotici e 21 (84%) una espansione della lamina propria della mucosa colica. Una banda di collagene è stata rinvenuta in 9 casi e in particolare in 5 casi (20%) questa era presente focalmente e in 4 (16%) era invece presente in maniera diffusa. Ventiquattro biopsie (96%) presentavano infiltrato linfocitario intraepiteliale, mentre venticinque (100%) presentavano infiltrato linfomonocitario e 12 (48%) infiltrato granulocitario. In 3 casi (12%) vi è stato il riscontro di criptite diffusa, in 2 casi quest'ultima è stata riscontrata focalmente (8%) e in 20 biopsie (80%) non è invece stata rilevata. Gli ascessi a livello delle cripte ghiandolari sono stati riscontrati in 2 pazienti (8%). Macrofagi subepiteliali sono stati individuati in 6 casi (24%), erosioni o ulcerazioni superficiali in 5 casi (20%) e metaplasia delle cellule di Paneth in 7 casi (28%). Un aspetto microscopico simile a quello della colite ischemica è stato riscontrato in 6 casi (24%). Lo score globale di severità istologica della colite è stato giudicato pari a 1 per 9 biopsie (36%), pari a 2 per altre 9 (36%) e pari a 3 per 7 (28%).

4.7 GESTIONE MULTIDISCIPLINARE DELL'EVENTO AVVERSO

A partire da maggio 2021 è stata introdotta la valutazione multidisciplinare dei pazienti sintomatici, che ha coinvolto un team di gastroenterologi, che si sono occupati della gestione e del follow-up di 23 pazienti (28,4% su un totale di 81 coliti). In tabella XVIII è stata messa a confronto la gestione delle diarreë immuno-relate prima e dopo l'adozione di tale strategia.

Per quanto riguarda le caratteristiche di base dei pazienti trattati prima e dopo l'introduzione del team multidisciplinare, non ci sono state variazioni significative, mentre il tasso dei pazienti con diarreë di grado 2-3 all'esordio è aumentato in modo statisticamente significativo (31% prima di maggio 2021 contro 65,2% dopo maggio 2021, p-value=0,01), verosimilmente in relazione alla maggior presenza di pazienti trattati con chemio-immunoterapia (17,2% contro 30,4%).

VARIABILE E CATEGORIA	N (%) PRIMA DI MAGGIO 2021	N (%) DOPO MAGGIO 2021	p
Tipo di trattamento			p=0,230
Immunoterapia	48 (82,8%)	16 (69,6%)	
Chemio- immunoterapia	10 (17,2%)	7 (30,4%)	
Calprotectina			p<0,001
Si	7 (12,1%)	14 (60,9%)	
No	51 (87,9%)	9 (39,1%)	
Colonscopia			p<0,001
Si	13 (22,4%)	15 (65,2%)	
No	45 (77,6%)	8 (34,8%)	

Visita gastroenterologica			p=0,045
Si	9 (15,5%)	9 (39,1%)	
No	49 (84,5%)	14 (60,9%)	
Grado massimo			p=0,747
3	11 (19%)	3 (13%)	
1-2	47 (81%)	20 (87%)	
Grado massimo			p=0,08
1	29 (50%)	6 (26,1%)	
2-3	29 (50%)	17 (73,9%)	
Grado all'esordio			p=0,01
1	40 (69%)	8 (34,8%)	
2-3	18 (31%)	15 (65,2%)	
Durata mediana terapia steroidea	111,5 giorni	139,5 giorni	p=0,665
Durata mediana sintomi	51 giorni	48 giorni	p=0,829
Tempo mediano da inizio sintomatologia a colonscopia	82 giorni	55 giorni	p=0,660
Budesonide			p<0,001
Si	3 (5,2%)	11 (47,8%)	
No	55 (94,8%)	12 (52,2%)	
Ospedalizzazione			p=0,166
Si	10 (17,2%)	1 (4,3%)	
No	48 (82,8%)	22 (95,7%)	

Sospensione del trattamento			p=0,749
Si	39 (67,2%)	17 (73,9%)	
No	19 (32,8%)	6 (26,1%)	
Ripresa trattamento			p=0,723
Si	22 (37,9%)	8 (34,8%)	
No	17 (29,3%)	9 (39,1%)	
Non applicabile	19 (32,8%)	6 (26,1%)	
Recidiva sintomatologia dopo ripresa del trattamento			p=0,004
Si	16 (27,6%)	1 (4,3%)	
No	6 (10,3%)	8 (34,8%)	
Non applicabile	36 (62,1%)	14 (60,9%)	

Tabella XVIII. Aspetti della gestione di diarrea e colite immuno-relate prima e dopo maggio 2021 con p-value.

Prima dell'introduzione del team multidisciplinare si sono verificate 58 diarree immuno-relate, 48 delle quali (82,8%) in pazienti trattati con mono-immunoterapia e 10 (17,2%) nel contesto della chemio-immunoterapia. Dopo l'avvento del nuovo management si sono invece verificate 23 diarree immuno-relate, 16 (69,6%) nel contesto della mono-immunoterapia e 7 (30,4%) nella terapia combinata. Rispetto a prima di maggio 2021 la percentuale di pazienti sottoposti a dosaggio della calprotectina fecale è passata dal 12,1% al 60,9%, mentre il numero di colonscopie svolte è circa triplicato (22,4% contro 65,2%). In entrambi i casi le variazioni si sono dimostrate statisticamente significative, presentando un p-value<0,05. Il tempo mediano dall'insorgenza dei sintomi alla colonscopia è passato da 82 giorni

a 55, ma il dato non si è rilevato significativo. Anche le visite specialistiche gastroenterologiche sono passate dal 15,5% al 39,1%, aumentando in maniera statisticamente significativa. La durata mediana dello steroide è risultata aumentata (da 111,5 giorni a 139,5) e la durata mediana dei sintomi è passata da 51 giorni a 48 giorni. Nessuno di questi rilievi ha però dimostrato significatività statistica. Anche l'utilizzo della budesonide è aumentato di circa nove volte, con un p-value $<0,001$. Le ospedalizzazioni sono passate dal 17,2% al 4,3%, ma il dato non è risultato significativo statisticamente. Dopo l'introduzione del team multidisciplinare, la quota di pazienti che ha avuto recidiva di diarrea in seguito alla ripresa del trattamento è passata dal 27,6% al 4,3%, rilievo che presenta significatività statistica. Da maggio 2021 vi è stato inoltre un aumento del tasso di diarree G2-G3 all'esordio (dal 31% al 65,2%, $p=0,01$) e questo dato è probabilmente influenzato dall'aumento dei pazienti trattati con chemioimmunoterapia.

5. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

L'immunoterapia è generalmente ben tollerata dai pazienti, ma esiste uno spettro di tossicità specifiche, gli eventi avversi immuno-relati, che per essere gestiti correttamente necessitano di un rapido riconoscimento per poter avviare velocemente la terapia steroidea, cardine della gestione di questa tipologia di evento avverso. Di fondamentale importanza risulta essere dunque in questo contesto la diagnosi differenziale e il pronto riconoscimento dell'evento. (88,95,102) La diffusione dell'immunoterapia nella pratica clinica e la conferma, anche al di fuori degli studi clinici controllati, di poter ottenere l'obiettivo della lungo-sopravvivenza, ha portato ad estendere il trattamento anche a pazienti con caratteristiche difformi da quelle degli studi clinici ed ha fatto emergere l'importanza della corretta gestione delle tossicità immuno-relate sia per scongiurare gli effetti gravi (e in qualche caso potenzialmente mortali) nel breve termine che per evitare tossicità a medio e lungo termine, che possono avere un impatto rilevante sulla qualità di vita dei pazienti.

L'obiettivo principale di questo studio era osservare nel contesto della pratica clinica la frequenza e gestione degli irAEs in pazienti con NSCLC avanzato trattati con immunoterapia in monoterapia o in associazione alla chemioterapia, con particolare focus sulle tossicità gastroenteriche. Abbiamo evidenziato come anche nella pratica clinica le tossicità immuno-relate abbiano un'incidenza e distribuzione simile a quanto riscontrato negli studi clinici e siano generalmente ben gestibili.

In questa tesi si è scelto poi di focalizzarsi su una specifica tossicità per valutare l'impatto dell'introduzione della discussione multidisciplinare all'interno di un team composto da oncologo, gastroenterologo e anatomopatologo sulla gestione dello specifico irAE. L'effetto dell'adozione di tale modalità gestionale è stato valutato in termini di frequenza di ospedalizzazioni, di colonscopie e biopsie coliche effettuate, nonché di durata della terapia steroidea e di tipo di trattamento farmacologico instaurato oltre allo steroide sistemico, il tutto confrontato con quanto avveniva prima dell'introduzione di tale approccio.

Nella popolazione in studio, la diarrea è risultata più frequente nel contesto del trattamento con chemio-immunoterapia rispetto a quanto rilevato nella terapia con

solo ICI (16,7% contro 13,8%). In particolare, nei pazienti che hanno ricevuto trattamento di associazione, la diarrea è stata l'irAE più frequentemente riscontrato, essendosi presentato in 17 pazienti (16,7%), con necessità di ospedalizzazione per un paziente (1%) e di terapia steroidea per 14 soggetti (13,7%). Nel contesto della mono-immunoterapia, la diarrea è stata invece il secondo irAE dopo la tossicità cutanea, interessando 64 pazienti (13,8%). Di questi, 10 (2,2%) hanno richiesto l'ospedalizzazione e 50 (10,8%) lo steroide sistemico. L'incidenza di diarrea riscontrata è coerente con quanto riportato in letteratura per gli inibitori di PD-1/PD-L1. (91,95,103) Anche la mediana di tempo dall'inizio della terapia con ICI alla comparsa dei sintomi gastrointestinali riscontrata nella nostra casistica (3,5 mesi per l'intero campione, 3,4 mesi per la mono-immunoterapia e 3,5 mesi per la chemio-immunoterapia) si è dimostrata coerente con quanto presente in letteratura. (102–104) Il tasso di recidiva di diarrea/colite in seguito a ripresa del trattamento da noi rilevato risulta in linea con quanto riscontrato nello studio retrospettivo multicentrico di Abu-Sbeih e colleghi su un campione di 167 pazienti presentanti diarrea e/o colite immuno-relata. (105)

Da linee guida, la terapia steroidea andrebbe scalata progressivamente nell'arco di almeno 4-6 settimane. (95,103) Ciò non è tuttavia supportato da evidenze forti e potrebbe esporre i pazienti a complicanze legate all'assunzione prolungata di corticosteroidi. (103) La durata mediana della terapia steroidea nei pazienti con tossicità gastrointestinale riscontrata nella nostra casistica supera ampiamente le 4-6 settimane, essendo di 124 giorni per il campione intero, di 120,5 giorni per il gruppo trattato con mono-immunoterapia e di 138,5 giorni per il gruppo trattato con chemio-immunoterapia. Questo dato sarà oggetto di ulteriori analisi per valutare quale sia l'impatto di cause diverse dalla tossicità immuno-relata sulla prosecuzione della terapia steroidea e quanto abbiano influenzato tempi e modi di inizio della terapia steroidea e di sospensione e/o ripresa del farmaco immunoterapico. Il dosaggio iniziale di assunzione è risultato infatti essere inferiore rispetto a quanto generalmente consigliato dalle linee guida nazionali e internazionali (88,95,102), indicando delle possibili difficoltà pratiche nel traslare le indicazioni delle linee guida nel contesto di real-world, che saranno indagate in una successiva analisi. Un altro aspetto da considerare è il possibile impatto della gestione multidisciplinare nell'attuare una serie di misure atte a coadiuvare l'utilizzo di steroidi sistemici da

una parte e dall'altra a identificare precocemente i casi refrattari a tale terapia. Tra questi possibili interventi, nella nostra casistica abbiamo individuato: il counselling gastroenterologico specialistico, l'esecuzione precoce di colonscopia, l'utilizzo di budesonide e altri farmaci specifici per le patologie infiammatorie croniche intestinali, il monitoraggio del livello di infiammazione con l'esecuzione seriata della determinazione della calprotectina fecale. L'opzione terapeutica più frequentemente impiegata in seconda linea nei pazienti con diarrea e/o colite refrattaria ai corticosteroidi è l'anti-TNF α infliximab, maggiormente studiato in questo contesto rispetto ad altre molecole. Si tratta però di un immunosoppressore ad azione sistemica, corredato da importanti effetti collaterali, non sempre efficace in tutti i pazienti in seconda linea e potenzialmente in grado di interferire con l'efficacia degli ICIs. (106,107) Per questo risulta indispensabile trovare trattamenti alternativi per i pazienti refrattari ai corticosteroidi e in questo senso un farmaco molto promettente sembra essere l'anti-integrina $\alpha_4\beta_7$ vedolizumab, approvato nel trattamento delle MICI e caratterizzato da un'azione selettiva a livello intestinale e da un buon profilo di tollerabilità. (107) Per tutte le ragioni citate, un paziente della nostra coorte con colite non responsiva ai corticosteroidi è stato trattato con successo con vedolizumab in seconda linea, secondo il parere dello specialista gastroenterologo. La mediana del tempo intercorso tra insorgenza dei sintomi ed esecuzione della colonscopia è risultata essere nella nostra casistica di 68 giorni per il campione totale, di 96 per la mono-immunoterapia e di 52,5 giorni per la chemio-immunoterapia. Secondo uno studio realizzato da Abu-Sbeih e colleghi nel 2018, i pazienti che vengono sottoposti a colonscopia entro 30 giorni dall'insorgenza della sintomatologia andrebbero incontro meno frequentemente a recidiva di diarrea/colite e verrebbero trattati con terapia steroidea per un periodo più breve rispetto a coloro i quali vengono sottoposti all'esame diagnostico dopo i 30 giorni. (108) In futuro, ampliando la numerosità della nostra casistica sarebbe interessante valutare se vi fosse conferma di tale riscontro.

Dopo l'introduzione del gruppo multidisciplinare, si è rilevato un incremento dell'esecuzione di approfondimenti diagnostici che precedentemente non venivano eseguiti in maniera routinaria. Più nel dettaglio, si è riscontrato un aumento statisticamente significativo dell'esecuzione del dosaggio della calprotectina fecale

(12,1% prima di maggio 2021 contro 60,9% dopo maggio 2021, $p < 0,001$), del numero di pazienti sottoposti a visita specialistica gastroenterologica (15,5% contro 39,1%, $p = 0,045$) e dell'utilizzo dello steroide ad azione locale intestinale budesonide (5,2% contro 47,8%, $p < 0,001$). Dalla letteratura sappiamo che la calprotectina fecale, in particolare, si è dimostrata un buon marcatore per lo screening dei pazienti a rischio di colite e per monitorare indirettamente l'efficacia del trattamento corticosteroidico; i suoi livelli presentano inoltre una correlazione con l'outcome della colite. (103)

Dopo l'introduzione della gestione multidisciplinare, i casi di recidiva di diarrea dopo ripresa del trattamento sono scesi dal 27,6% al 4,3% ($p = 0,004$) e le colonscopie effettuate sono triplicate (22,4% contro 65,2%, $p < 0,001$). La durata mediana dei sintomi è diminuita, anche se in maniera non statisticamente significativa (51 giorni contro 48, $p = 0,829$) e vi è stato un aumento non significativo della durata mediana della terapia steroidea (111,5 giorni contro 139,5 giorni, $p = 0,665$). Altro interessante dato, per quanto non sia risultato statisticamente significativo ($p = 0,166$), è stato il riscontro da maggio 2021 di una diminuzione delle ospedalizzazioni dovute a diarrea e colite. Tale effetto va letto anche nel contesto di un incremento statisticamente significativo ($p = 0,01$) del tasso di coliti che esordivano con grado 2 e 3, verosimilmente in correlazione all'incremento dei casi trattati con chemio-immunoterapia. Se ampliando la casistica questo riscontro diventasse significativo, il calo delle ospedalizzazioni si assocerebbe ad una diminuzione dei costi sanitari, altro fattore non trascurabile considerando l'alta prevalenza dell'utilizzo dell'immunoterapia nei pazienti oncologici.

Un primo punto di forza di questo lavoro è rappresentato dalla casistica ampia di 565 pazienti trattati tutti allo IOV, in maniera quindi omogenea e con una gestione coerente delle tossicità immuno-relate. Altro punto di forza è costituito dalla raccolta dei dati all'interno di un contesto *real-world*, che consente di fare delle valutazioni su popolazioni con caratteristiche più variegata rispetto a quanto avviene all'interno degli studi clinici, dove molti pazienti vengono esclusi o sottorappresentati, permettendo dunque di ottenere preziose informazioni aggiuntive. Lo studio è invece limitato dalla sua natura retrospettiva.

Le prospettive future di questo lavoro di tesi sono la raccolta prospettica e sistematica delle variabili analizzate in una casistica maggiore di pazienti. Ampliando la casistica studiata sarebbe affascinante andare a valutare anche eventuali associazioni delle caratteristiche anatomopatologiche delle biopsie coliche con l'outcome delle coliti e la durata della terapia steroidea e studiare separatamente pazienti trattati con mono-immunoterapia e con trattamento di combinazione. Infine, è stato proposto uno studio per ampliare il modello di gestione multidisciplinare anche alle altre tipologie di tossicità immuno-relata e valutare in modo prospettico l'adesione alle linee guida nazionali e internazionali da parte dei clinici, nonché l'impatto dell'introduzione del team multidisciplinare nella pratica clinica in termini di cambiamento gestionale ed infine di outcome dei pazienti.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA A Cancer J Clin.* maggio 2021;71(3):209–49.
2. Boutros M, Moujaess E, Kourie HR. Cancer management during the COVID-19 pandemic: Choosing between the devil and the deep blue sea. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* novembre 2021;167:103273.
3. Mederos N, Friedlaender A, Peters S, Addeo A. Gender-specific aspects of epidemiology, molecular genetics and outcome: lung cancer. *ESMO Open.* 2020;5:e000796.
4. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global Epidemiology of Lung Cancer. *Annals of Global Health.* 22 gennaio 2019;85(1):8.
5. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020. *Clinics in Chest Medicine.* marzo 2020;41(1):1–24.
6. International Agency for Research on Cancer. Lung fact sheet Globocan 2020.
7. Passiglia F, Calandri M, Guerrera F, Malapelle U, Mangone L, Ramella S, et al. Lung Cancer in Italy. *Journal of Thoracic Oncology.* dicembre 2019;14(12):2046–52.
8. AIOM. Neoplasie del polmone, linee guida. 2021;607.
9. Jha P, Peto R. Global Effects of Smoking, of Quitting, and of Taxing Tobacco. *N Engl J Med.* 2 gennaio 2014;370(1):60–8.
10. Smith CJ, Perfetti TA, Garg R, Hansch C. IARC carcinogens reported in cigarette mainstream smoke and their calculated log P values. *Food and Chemical Toxicology.* giugno 2003;41(6):807–17.
11. Hecht SS. Tobacco Smoke Carcinogens and Lung Cancer. *Journal of the National Cancer Institute.* 1999;91(14):17.
12. Akopyan G, Bonavida B. Understanding tobacco smoke carcinogen NNK and lung tumorigenesis. *Int J Oncol.* ottobre 2006;29(4):745–52.
13. Tang M shong, Wu XR, Lee HW, Xia Y, Deng FM, Moreira AL, et al. Electronic-cigarette smoke induces lung adenocarcinoma and bladder urothelial hyperplasia in mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 22 ottobre 2019;116(43):21727–31.
14. Corrales L, Rosell R, Cardona AF, Martín C, Zatarain-Barrón ZL, Arrieta O. Lung cancer in never smokers: The role of different risk factors other than

- tobacco smoking. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. aprile 2020;148:102895.
15. S Cheng E, Weber M, Steinberg J, Qin Yu X, The Daffodil Centre, the University of Sydney, a joint venture with Cancer Council NSW, Sydney, NSW 2011, Australia. Lung cancer risk in never-smokers: An overview of environmental and genetic factors. *Chinese Journal of Cancer Research*. 2021;33(5):548–62.
 16. Neri A, McNaughton C, Momin B, Puckett M, Gallaway MS. Measuring public knowledge, attitudes, and behaviors related to radon to inform cancer control activities and practices. *Indoor Air*. 2018;28(4):604–10.
 17. Yokota J, Shiraishi K, Kohno T. Genetic basis for susceptibility to lung cancer: Recent progress and future directions. *Adv Cancer Res*. 2010;109:51–72.
 18. Fidler-Benaoudia MM, Torre LA, Bray F, Ferlay J, Jemal A. Lung cancer incidence in young women vs. young men: A systematic analysis in 40 countries. *International Journal of Cancer*. 2020;147(3):811–9.
 19. Klugman M, Xue X, Hosgood HD. Race/ethnicity and lung cancer survival in the United States: a meta-analysis. *Cancer Causes Control*. novembre 2019;30(11):1231–41.
 20. Jung KJ, Jeon C, Jee SH. Smoking effect on lung cancer: ethnic difference and smoking paradox. *Epidemiol Health*. 20 dicembre 2016;e2016060.
 21. Miron O, Afrasanie VA, Paduraru MI, Trandafir LM, Miron L. The relationship between chronic lung diseases and lung cancer - a narrative review. *J BUON*. agosto 2020;25(4):1687–92.
 22. Bonifazi M, Bravi F, Gasparini S, La Vecchia C, Gabrielli A, Wells AU, et al. Sarcoidosis and cancer risk: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Chest*. marzo 2015;147(3):778–91.
 23. Hwang SY, Kim JY, Lee HS, Lee S, Kim D, Kim S, et al. Pulmonary Tuberculosis and Risk of Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JCM*. 30 gennaio 2022;11(3):765.
 24. Jonas DE, Reuland DS, Reddy SM, Nagle M, Clark SD, Weber RP, et al. Screening for Lung Cancer With Low-Dose Computed Tomography: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 9 marzo 2021;325(10):971–87.
 25. Ministro della salute. *Gazzetta Ufficiale-DECRETO 8 novembre 2021: Individuazione dei centri che costituiscono la «Rete italiana screening polmonare» e dei criteri e delle modalità di riparto fra le regioni e le provincie autonome della spesa da destinare ai centri stessi*. 2021
 26. Jameson JL, curatore. *Harrison's principles of internal medicine*. Twentieth edition. New York: McGraw-Hill Education; 2018. 2 pag.

27. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of advances since 2015. *Journal of Thoracic Oncology*. novembre 2021;S1556086421033165.
28. Gallo P, Della_Rocca C, D'Amati G. Gallo d'Amati Anatomia patologica: la sistematica. Milano: Edra; 2018.
29. Wang BY, Huang JY, Chen HC, Lin CH, Lin SH, Hung WH, et al. The comparison between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in lung cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol*. gennaio 2020;146(1):43–52.
30. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. luglio 2017;28:iv1–21.
31. Dingemans AMC, Früh M, Ardizzoni A, Besse B, Faivre-Finn C, Hendriks LE, et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology*. 1 luglio 2021;32(7):839–53.
32. Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. Small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 14 gennaio 2021;7(1):3.
33. Wu YL, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 29 ottobre 2020;383(18):1711–23.
34. Paz-Ares L, Spira A, Raben D, Planchard D, Cho BC, Özgüroğlu M, et al. Outcomes with durvalumab by tumour PD-L1 expression in unresectable, stage III non-small-cell lung cancer in the PACIFIC trial. *Annals of Oncology*. 1 giugno 2020;31(6):798–806.
35. Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature*. 24 gennaio 2018;553(7689):446–54.
36. Chapman AM, Sun KY, Ruestow P, Cowan DM, Madl AK. Lung cancer mutation profile of EGFR, ALK, and KRAS: Meta-analysis and comparison of never and ever smokers. *Lung Cancer*. dicembre 2016;102:122–34.
37. Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *European Society for Medical Oncology*. 2020;71.
38. Lin JJ, Riely GJ, Shaw AT. Targeting ALK: Precision Medicine Takes on Drug Resistance. *Cancer Discov*. febbraio 2017;7(2):137–55.
39. Facchinetti F, Rossi G, Bria E, Soria JC, Besse B, Minari R, et al. Oncogene addiction in non-small cell lung cancer: Focus on ROS1 inhibition. *Cancer Treat Rev*. aprile 2017;55:83–95.

40. Tsoukalas N, Kiakou M, Tsapakidis K, Tolia M, Aravantinou-Fatorou E, Baxevanos P, et al. PD-1 and PD-L1 as immunotherapy targets and biomarkers in non-small cell lung cancer. *J BUON*. giugno 2019;24(3):883–8.
41. Sun C, Mezzadra R, Schumacher TN. Regulation and Function of the PD-L1 Checkpoint. *Immunity*. 20 marzo 2018;48(3):434–52.
42. Nasim F, Sabath BF, Eapen GA. Lung Cancer. *Med Clin North Am*. maggio 2019;103(3):463–73.
43. Collins LG, Haines C, Perkel R, Enck RE. Lung cancer: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 1 gennaio 2007;75(1):56–63.
44. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest*. gennaio 2003;123(1 Suppl):97S-104S.
45. Spiro SG, Gould MK, Colice GL, American College of Chest Physicians. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. settembre 2007;132(3 Suppl):149S-160S.
46. Walter FM, Rubin G, Bankhead C, Morris HC, Hall N, Mills K, et al. Symptoms and other factors associated with time to diagnosis and stage of lung cancer: a prospective cohort study. *Br J Cancer*. 31 marzo 2015;112 Suppl 1:S6-13.
47. Neal RD, Sun F, Emery JD, Callister ME. Lung cancer. *BMJ*. 3 giugno 2019;365:11725.
48. Klein-Weigel PF, Elitok S, Ruttloff A, Reinhold S, Nielitz J, Steindl J, et al. Superior vena cava syndrome. *Vasa*. ottobre 2020;49(6):437–48.
49. Riihimäki M, Hemminki A, Fallah M, Thomsen H, Sundquist K, Sundquist J, et al. Metastatic sites and survival in lung cancer. *Lung Cancer*. ottobre 2014;86(1):78–84.
50. Wang B, Guo H, Xu H, Yu H, Chen Y, Zhao G. Research Progress and Challenges in the Treatment of Central Nervous System Metastasis of Non-Small Cell Lung Cancer. *Cells*. 1 ottobre 2021;10(10):2620.
51. Anwar A, Jafri F, Ashraf S, Jafri MAS, Fanucchi M. Paraneoplastic syndromes in lung cancer and their management. *Ann Transl Med*. agosto 2019;7(15):359–359.
52. Efthymiou C, Spyratos D, Kontakiotis T. Endocrine paraneoplastic syndromes in lung cancer. *Hormones (Athens)*. settembre 2018;17(3):351–8.
53. Panunzio A, Sartori P. Lung Cancer and Radiological Imaging. *Curr Radiopharm*. dicembre 2020;13(3):238–42.

54. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the Diagnosis of Lung Cancer: Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST. 1 maggio 2013;143(5):e142S-e165S.
55. Trisolini R, Natali F, Fois A. Up-to date role of interventional pulmonology in the diagnosis and staging of non-small-cell lung cancer. Shanghai Chest 31 ottobre 2017;1(6)
56. Detterbeck FC. The eighth edition TNM stage classification for lung cancer: What does it mean on main street? The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. gennaio 2018;155(1):356–9.
57. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology. gennaio 2016;11(1):39–51.
58. Gester F, Paulus A, Sibille A, Corhay JL, Duysinx B, Louis R. Facteurs pronostiques du cancer pulmonaire non à petites cellules Rev Med Liège.2016; 71:34-39.
59. Sandfeld-Paulsen B, Aggerholm-Pedersen N, Winther-Larsen A. Hyponatremia in lung cancer: Incidence and prognostic value in a Danish population-based cohort study. Lung Cancer. marzo 2021;153:42–8.
60. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. dicembre 1982;5(6):649–55.
61. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A Pooled Analysis by the LACE Collaborative Group. JCO. 20 luglio 2008;26(21):3552–9.
62. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csósz T, Vynnychenko I, Goloborodko O, 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. 9 ottobre 2021;398(10308):1344–57.
63. Pechoux CL, Pourel N, Barlesi F, Lerouge D, Antoni D, Lamezec B, et al. Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART): an open-label, randomised, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 1 gennaio 2022;23(1):104–14.
64. Mielgo-Rubio X, Rojo F, Mezquita-Pérez L, Casas F, Wals A, Juan M, et al. Deep diving in the PACIFIC: Practical issues in stage III non-small cell lung cancer to avoid shipwreck. World J Clin Oncol. 24 novembre 2020;11(11):898–917.

65. Bonanno L, Attili I, Pavan A, Sepulcri M, Pasello G, Rea F, et al. Treatment strategies for locally advanced non-small cell lung cancer in elderly patients: Translating scientific evidence into clinical practice. *Crit Rev Oncol Hematol*. luglio 2021;163:103378.
66. Remon J, Soria JC, Peters S. 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. *Annals of Oncology*. dicembre 2021;32(12):1637–42.
67. Ferrara MG, Di Noia V, D'Argento E, Vita E, Damiano P, Cannella A, et al. Oncogene-Addicted Non-Small-Cell Lung Cancer: Treatment Opportunities and Future Perspectives. *Cancers (Basel)*. 8 maggio 2020;12(5):E1196.
68. Bonanno L, Pavan A, Ferro A, Calvetti L, Frega S, Pasello G, et al. Clinical Impact of Plasma and Tissue Next-Generation Sequencing in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Real-World Experience. *Oncologist*. dicembre 2020;25(12):e1996–2005.
69. Cheng Y, He Y, Li W, Zhang HL, Zhou Q, Wang B, et al. Osimertinib Versus Comparator EGFR TKI as First-Line Treatment for EGFR-Mutated Advanced NSCLC: FLAURA China, A Randomized Study. *Target Oncol*. marzo 2021;16(2):165–76.
70. Remon J, Pignataro D, Novello S, Passiglia F. Current treatment and future challenges in ROS1- and ALK-rearranged advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rev*. aprile 2021;95:102178.
71. Nasser NJ, Gorenberg M, Agbarya A. First line Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer. *Pharmaceuticals (Basel)*. 8 novembre 2020;13(11):E373.
72. Mariniello A, Novello S, Scagliotti GV, Ramalingam SS. Double immune checkpoint blockade in advanced NSCLC. *Crit Rev Oncol Hematol*. agosto 2020;152:102980.
73. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 1 febbraio 2021;22(2):198–211.
74. Soria JC, Mauguen A, Reck M, Sandler AB, Saijo N, Johnson DH, et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. gennaio 2013;24(1):20–30.
75. Lima ABC, Macedo LT, Sasse AD. Addition of bevacizumab to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2011;6(8):e22681.

76. Blanco R, Maestu I, Torre MG de la, Cassinello A, Nuñez I. A review of the management of elderly patients with non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology*. 1 marzo 2015;26(3):451–63.
77. Carmichael JA, Wing-san Mak D, O'Brien M. A Review of Recent Advances in the Treatment of Elderly and Poor Performance NSCLC. *Cancers (Basel)*. 18 luglio 2018;10(7):236.
78. Amadori A, Zanovello P. *Lezioni di immunologia e immunopatologia*. Padova: Piccin; 2021.
79. Bagchi S, Yuan R, Engleman EG. Immune Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Cancer: Clinical Impact and Mechanisms of Response and Resistance. *Annu Rev Pathol*. 24 gennaio 2021;16:223–49.
80. FDA approves cemiplimab-rwlc for non-small cell lung cancer with high PD-L1 expression. FDA. 6 novembre 2021
81. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 9 luglio 2015;373(2):123–35.
82. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 22 ottobre 2015;373(17):1627–39.
83. Borghaei H, Gettinger S, Vokes EE, Chow LQM, Burgio MA, de Castro Carpeno J, et al. Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non–Small-Cell Lung Cancer. *JCO*. marzo 2021;39(7):723–33.
84. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol*. 1 marzo 2019;37(7):537–46.
85. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Dómine M, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 10 maggio 2020;38(14):1505–17.
86. Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, et al. Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189. *Ann Oncol*. luglio 2021;32(7):881–95.

87. Brueckl WM, Ficker JH, Zeitler G. Clinically relevant prognostic and predictive markers for immune-checkpoint-inhibitor (ICI) therapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). *BMC Cancer*. 3 dicembre 2020;20(1):1185.
88. AIOM. Gestione della tossicità da immunoterapia. 2020;483.
89. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. luglio 2017;28:iv119–42.
90. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 11 gennaio 2018;378(2):158–68.
91. Ramos-Casals M, Brahmer JR, Callahan MK, Flores-Chávez A, Keegan N, Khamashta MA, et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors. *Nat Rev Dis Primers*. 7 maggio 2020;6(1):1–21.
92. Bertrand A, Kostine M, Barnetche T, Truchetet ME, Schaeffer T. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 4 settembre 2015;13:211.
93. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 1 dicembre 2018;4(12):1721–8.
94. Spiers L, Coupe N, Payne M. Toxicities associated with checkpoint inhibitors—an overview. *Rheumatology (Oxford)*. 1 dicembre 2019;58(Suppl 7):vii7–16.
95. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *JCO*. 20 dicembre 2021;39(36):4073–126.
96. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017;147.
97. Wang Q, Gao J, Wu X. Pseudoprogression and hyperprogression after checkpoint blockade. *Int Immunopharmacol*. maggio 2018;58:125–35.
98. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *The Lancet Oncology*. 1 marzo 2017;18(3):e143–52.
99. Zhou L, Zhang M, Li R, Xue J, Lu Y. Pseudoprogression and hyperprogression in lung cancer: a comprehensive review of literature. *J Cancer Res Clin Oncol*. dicembre 2020;146(12):3269–79.
100. Frelaut M, du Rusquec P, de Moura A, Le Tourneau C, Borcoman E. Pseudoprogression and Hyperprogression as New Forms of Response to Immunotherapy. *BioDrugs*. agosto 2020;34(4):463–76.

101. Frelaut M, Le Tourneau C, Borcoman E. Hyperprogression under Immunotherapy. *Int J Mol Sci.* 30 maggio 2019;20(11):2674.
102. Haanen JB a. G, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology.* 1 luglio 2017;28:iv119–42.
103. Gong Z, Wang Y. Immune Checkpoint Inhibitor–Mediated Diarrhea and Colitis: A Clinical Review. *JCO Oncology Practice.* agosto 2020;16(8):453–61.
104. Geukes Foppen MH, Rozeman EA, van Wilpe S, Postma C, Snaebjornsson P, van Thienen JV, et al. Immune checkpoint inhibition-related colitis: symptoms, endoscopic features, histology and response to management. *ESMO Open.* 13 gennaio 2018;3(1):e000278.
105. Abu-Sbeih H, Ali FS, Naqash AR, Owen DH, Patel S, Otterson GA, et al. Resumption of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy After Immune-Mediated Colitis. *J Clin Oncol.* 20 ottobre 2019;37(30):2738–45.
106. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO, Brogdon C, Dadu R, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer.* 1 dicembre 2017;5(1):95.
107. Abu-Sbeih H, Ali FS, Alsaadi D, Jennings J, Luo W, Gong Z, et al. Outcomes of vedolizumab therapy in patients with immune checkpoint inhibitor-induced colitis: a multi-center study. *J Immunother Cancer.* 5 dicembre 2018;6(1):142.
108. Abu-Sbeih H, Ali FS, Luo W, Qiao W, Raju GS, Wang Y. Importance of endoscopic and histological evaluation in the management of immune checkpoint inhibitor-induced colitis. *J Immunother Cancer.* 25 settembre 2018;6(1):95.