



Università degli Studi di Padova

Scuola di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Scienze Chirurgiche Oncologiche e Gastroenterologiche

Direttore: Prof. Umberto Cillo

UOC Oncologia 2

Direttrice: Prof.ssa Valentina Guarneri

TESI DI LAUREA

**Screening per il tumore del polmone nell'ambito del
progetto RISP: analisi delle caratteristiche
epidemiologiche, clinico-patologiche e dell'iter
terapeutico dei soggetti reclutati**

Relatrice: Prof.ssa Giulia Pasello

Laureanda: Lara dal Cengio

Anno Accademico 2023/2024

INDICE

RIASSUNTO	1
ABSTRACT	3
1. INTRODUZIONE	5
1.1 IL TUMORE DEL POLMONE.....	5
1.1.1 EPIDEMIOLOGIA.....	5
1.1.2 FATTORI DI RISCHIO E PREVENZIONE	10
1.1.2.1 Fumo di sigaretta.....	10
1.1.2.2 Altri fattori di rischio	11
1.1.2.3 Prevenzione primaria	15
1.1.2.4 Prevenzione secondaria.....	19
1.1.3 INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO.....	26
1.1.3.1 Presentazione clinica	26
1.1.3.2 Esami radiologici	28
1.1.3.3 Esame bioptico.....	31
1.1.4 CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA	32
1.1.4.1 Adenocarcinoma.....	34
1.1.4.2 Carcinoma Squamocellulare	35
1.1.4.3 Carcinoma a piccole cellule.....	35
1.1.4.4 Carcinoma a grandi cellule	36
1.1.5 CARATTERIZZAZIONE MOLECOLARE	36
1.1.6 STADIAZIONE E CLASSIFICAZIONE TNM	40

1.1.7 TRATTAMENTO	44
1.1.7.1 NSCLC: trattamento della malattia localizzata.....	44
1.1.7.2 NSCLC: trattamento della malattia localmente avanzata....	48
1.1.7.3 NSCLC: trattamento della malattia avanzata.....	51
1.1.7.4 Trattamento SCLC.....	55
2. BACKGROUND E SCOPO DELLO STUDIO	57
2.1 IL PROGRAMMA RISP	57
2.2 SCOPO DELLO STUDIO	58
3. MATERIALI E METODI.....	60
4. RISULTATI	62
4.1 CARATTERISTICHE EPIDEMIOLOGICHE E CLINICHE DEI SOGGETTI RECLUTATI	62
4.2 ESITI DEGLI ESAMI DI SCREENING BASALI	67
4.3 PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO DEI SOGGETTI CON ESAME DI SCREENING SOSPETTO PER MALIGNITA'	68
5. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI	80
BIBLIOGRAFIA	87

RIASSUNTO

Presupposti dello studio. Il carcinoma del polmone è la prima neoplasia per incidenza e mortalità a livello globale. La diagnosi avviene in più del 70% dei casi in stadio avanzato o localmente avanzato, motivo per cui, nonostante i recenti progressi della terapia a bersaglio molecolare e dell'immunoterapia, la sopravvivenza è ancora scarsa. Il principale fattore di rischio è il fumo di sigaretta, associato all'85-90% dei casi, di conseguenza, i forti fumatori rappresentano una popolazione ad alto rischio e la cessazione dell'abitudine tabagica rappresenta la principale misura di prevenzione primaria. Negli ultimi decenni è stata studiata la possibilità di mettere in atto un programma di prevenzione secondaria con LDCT del torace nei forti fumatori ed è stato dimostrato che ciò comporta una riduzione della mortalità cancro-correlata grazie ad un aumento delle diagnosi in stadio precoce. Da queste evidenze, a livello globale si stanno implementando programmi di screening del carcinoma polmonare e in Italia, all'interno del progetto europeo 4-IN-THE-LUNG-RUN, nel 2019 è stato avviato il progetto RISP (Rete Italiana Screening Polmonare), un programma multicentrico di diagnosi precoce del tumore del polmone con LDCT.

Scopo dello studio. Lo scopo primario dello studio è la descrizione delle caratteristiche epidemiologiche e cliniche dei soggetti che hanno aderito al programma RISP, prendendo in considerazione la casistica monocentrica dell'Istituto Oncologico Veneto (IOV). L'obiettivo secondario è quello di descrivere le caratteristiche clinico-patologiche e l'iter diagnostico-terapeutico dei soggetti che, grazie al programma RISP, hanno ricevuto una diagnosi di carcinoma polmonare.

Materiali e metodi. Lo studio RISP è uno studio prospettico randomizzato e controllato che coinvolge 18 centri in tutta Italia, tra cui l'Istituto Oncologico Veneto (IOV)/Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, e che confronta due diversi approcci diagnostici del carcinoma polmonare in fase precoce, cioè screening con LDCT a cadenza annuale o bi-annuale associato a prevenzione primaria, in soggetti forti fumatori, o ex-fumatori da meno di 15

anni, con storia di fumo di almeno 30 pack/year ed età compresa tra 55 e 75 anni. Presso il centro IOV sono stati arruolati 480 soggetti che tra ottobre 2022 e ottobre 2023 sono stati sottoposti a LDCT basale del torace, refertata secondo il sistema Lung-RADS. Di questi soggetti sono stati raccolti dati epidemiologici, clinici e radiologici e, per i soggetti con esame basale sospetto per malignità, è stato studiato il percorso diagnostico-terapeutico intrapreso. I dati sono stati poi analizzati attraverso le funzioni statistiche del programma "Fogli Google".

Risultati. Dei 480 soggetti reclutati presso il centro IOV, il 66.5% è di sesso maschile, il 33.5% di sesso femminile e due terzi ha meno di 65 anni. L'84.5% è attualmente fumatore, mentre il 15.5% è ex-fumatore e il valore medio di pack/year è 42.5. Tra i soggetti fumatori, solo il 58.8% ha aderito al programma di disassuefazione dal fumo proposto dal progetto. Dal punto di vista clinico, il 72.5% dei soggetti presenta almeno una comorbidità, la più frequente delle quali è l'ipertensione; come sintomatologia, solo il 27% ne è privo, mentre espettorato, tosse e dispnea sono i sintomi più frequenti. Dopo la prima tornata di screening, i soggetti con esito sospetto per malignità che hanno intrapreso un percorso diagnostico-terapeutico sono stati il 2% (N=10): questi hanno svolto una PET/TC e, dopo una valutazione multidisciplinare, un esame biptico, in seguito al quale hanno tutti ricevuto una diagnosi di neoplasia polmonare. Nell'88.9% dei casi è stato riscontrato un NSCLC, di cui il 75% di tipo adenocarcinoma. Il 75% dei pazienti con carcinoma polmonare si è presentato alla diagnosi con malattia localizzata, mentre il restante 25% con malattia localmente avanzata; coerentemente con ciò, nell'ambito di un trattamento multimodale con chemioterapia e immunoterapia, la chirurgia ha rappresentato il cardine del trattamento nella maggior parte dei casi.

Conclusioni. Il programma RISP ha permesso di porre diagnosi di carcinoma polmonare in stadio precoce in soggetti ad alto rischio, perciò, qualora diventasse uno standard terapeutico, ci si può aspettare una riduzione della mortalità cancro-associata. Vi sono però degli aspetti ancora irrisolti, quali la possibilità di ampliare lo screening a soggetti a rischio per fattori diversi dal fumo, il tasso di copertura di un programma di screening sistemico e la parallela implementazione della prevenzione primaria.

ABSTRACT

Background. Lung cancer is the leading neoplasia in terms of both incidence and mortality globally. Diagnosis occurs in over 70% of cases at an advanced or locally advanced stage, leading to poor survival rates despite recent advancements in molecular targeted therapy and immunotherapy. Cigarette smoking, associated with 85-90% of cases, is the primary risk factor, making heavy smokers a high-risk population, with smoking cessation being a crucial primary prevention measure. In recent decades, there has been a focus on implementing secondary prevention programs with low-dose chest CT (LDCT) in heavy smokers, demonstrating a reduction in cancer-related mortality through early-stage diagnoses. Lung cancer screening programs are being introduced worldwide, and in Italy, as part of the European 4-IN-THE-LUNG-RUN project, in 2019 was initiated the RISP (*Rete Italiana Screening Polmonare*) project, a multicenter program for early lung cancer diagnosis with LDCT.

Aim of the study. The primary objective of this study is to describe the epidemiological and clinical characteristics of individuals participating in the RISP program, specifically focusing on the single-center case study of the *Istituto Oncologico Veneto (IOV)*. The secondary objective is to detail the clinical-pathological features and diagnostic-therapeutic pathway of individuals diagnosed with lung cancer through the RISP program.

Materials and Methods. The RISP study is a prospective randomized controlled trial involving 18 centers across Italy, including *the Istituto Oncologico Veneto (IOV)/Azienda Ospedaliera Universitaria* of Padua. It compares two early-stage lung cancer diagnostic approaches: annual or biennial LDCT screening combined with primary prevention in heavy smokers or ex-smokers of less than 15 years, with a smoking history of at least 30 pack-years and aged between 55 and 75. The IOV center enrolled 480 subjects who underwent baseline chest LDCT between October 2022 and October 2023, interpreted using the Lung-RADS system. Epidemiological, clinical, and radiological data were collected, and for subjects with suspicious baseline exams, their diagnostic-therapeutic

pathway was studied. Data were analyzed using “Google Sheets” statistical functions.

Results. Among the 480 subjects enrolled at the IOV center, 66.5% were male, 33.5% female, and two-thirds were under 65 years old. Currently, 84.5% are smokers, while 15.5% are ex-smokers, with an average pack-year value of 42.5. Among smokers, only 58.8% participated in the smoking cessation program proposed by the project. Clinically, 72.5% of subjects have at least one comorbidity, with hypertension being the most frequent. Symptoms include expectoration, cough, and dyspnea, with only 27% being symptom-free. After the initial screening, 2% of subjects with suspected malignancy underwent a diagnostic-therapeutic pathway (N=10), including PET/TC, multidisciplinary evaluation, and biopsy, resulting in a diagnosis of lung neoplasia for all. In 88.9% of cases, NSCLC was detected, with 75% being adenocarcinoma. 75% of lung cancer patients were diagnosed with localized disease, while the remaining 25% had locally advanced disease. Accordingly, surgery was the cornerstone of treatment in most cases within a multimodal approach involving chemotherapy and immunotherapy.

Conclusions. The RISP program enabled early-stage lung cancer diagnosis in high-risk individuals, suggesting a potential reduction in cancer-associated mortality if adopted as a therapeutic standard. However, there are unresolved aspects, such as the feasibility of expanding screening to individuals at risk due to risk factors beyond cigarette smoking, the coverage rate of systemic screening program and the simultaneous implementation of primary prevention.

1. INTRODUZIONE

1.1 IL TUMORE DEL POLMONE

1.1.1 EPIDEMIOLOGIA

Il cancro del polmone è una neoplasia maligna che deriva dalle cellule che costituiscono l'epitelio respiratorio di bronchi, bronchioli e alveoli(1).

A livello globale esso rappresenta la prima neoplasia per incidenza, nonché la prima causa di morte cancro-correlata in entrambi i sessi.

Nel 2022 l'incidenza mondiale è stata di 2,4 milioni di casi, mentre la mortalità ha raggiunto gli 1,8 milioni di casi. L'incidenza standardizzata per età è di 23,6/100.000, mentre la mortalità standardizzata per età è di 16,8/100.000(2).

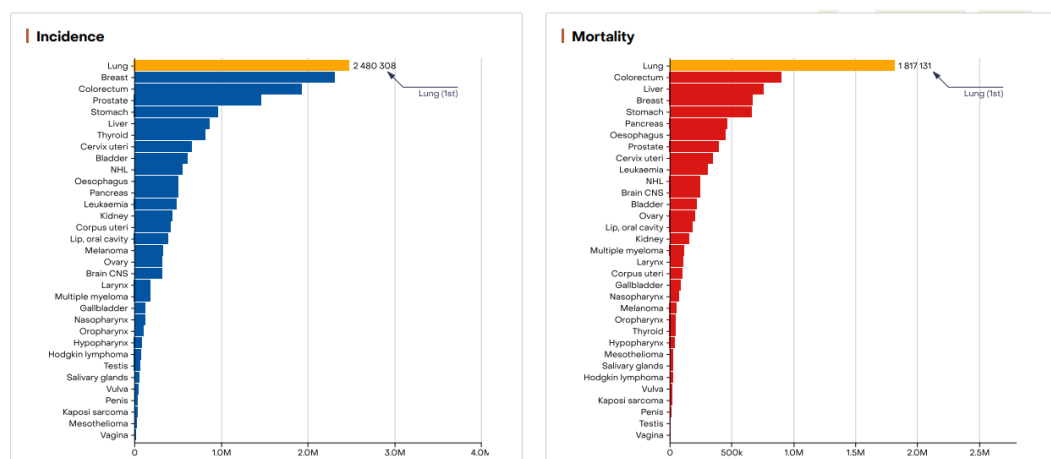


Figura 1 Incidenza e mortalità globale nel 2022 delle principali neoplasie in entrambi i sessi. Global cancer observatory

Sia l'incidenza che la mortalità presentano delle differenze a seconda del sesso e dell'area geografica di provenienza (figura 2): entrambe sono maggiori nel sesso maschile; inoltre, la diffusione di questa neoplasia è maggiore nei paesi sviluppati (Nord America, Europa, Australia e Nuova Zelanda) e in Asia orientale, mentre è nettamente inferiore nel continente Africano. Si sottolinea come la popolazione femminile Asiatica sia caratterizzata da un'elevata incidenza di neoplasia polmonare, soprattutto non fumo-correlata.(2)

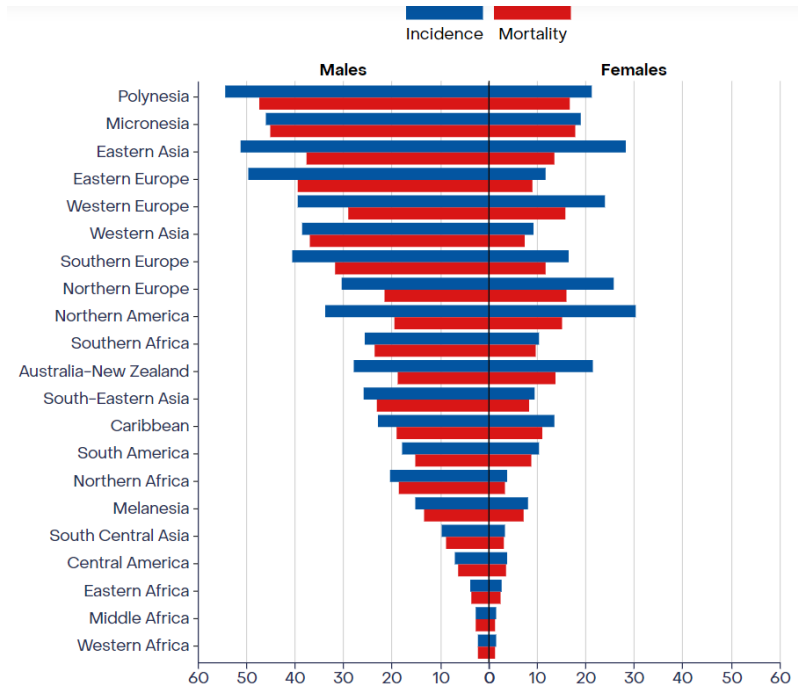


Figura 2 Incidenza e mortalità standardizzate per età della neoplasia del polmone per sesso e area geografica.

Global Cancer Observatory, 2024

In Italia il tumore del polmone rappresenta la seconda neoplasia più frequente nell'uomo (15% dei nuovi casi di tumore) e la terza nella donna (6%), con un numero stimato di nuove diagnosi nel 2023 di 44.000 (30.000 negli uomini e 14.000 nelle donne)(3).

L'incidenza può essere suddivisa a seconda delle diverse fasce d'età: nella popolazione sotto ai 50 anni l'incidenza è bassa in entrambi i sessi, mentre aumenta notevolmente nella fascia 50-60 e ancor più in quella over 70(3).

Rango	Maschi			Femmine		
	Età			Età		
	0-49	50-69	70+	0-49	50-69	70+
Totale casi incidenti	100% n=15.829	100% n=76.201	100% n=102.724	100% n=29.918	100% n=66.446	100% n=85.493
1°	Testicolo 12%	Prostata 22%	Prostata 20%	Mammella 41%	Mammella 35%	Mammella 22%
2°	Melanomi 10%	Polmone 14%	Polmone 17%	Tiroide 15%	Colon-retto 11%	Colon-retto 16%
3°	LNH 8%	Colon-retto 12%	Colon-retto 14%	Melanomi 8%	Utero (corpo) 7%	Polmone 8%
4°	Tiroide 8%	Vescica* 9%	Vescica* 11%	Colon-retto 4%	Polmone 7%	Pancreas 6%
5°	Colon-retto 7%	VADS** 5%	Stomaco 5%	Utero cervice 4%	Tiroide 5%	Stomaco 5%

Figura 3 Cinque tumori più frequenti come percentuale sul totale dei tumori incidenti stimati per il 2020, per sesso e fascia d'età.

AIRTUM (Associazione Italiana Registro Tumori) 2020.

Secondo il Global Cancer Observatory, in Italia il rischio cumulativo di sviluppare una neoplasia del polmone nel periodo 0-74 anni è del 3%(2); nello specifico, considerando le differenze per genere, la probabilità di sviluppare una neoplasia del polmone è di 1 su 10 per l'uomo e di 1 su 35 per la donna.(3)

Per quanto riguarda la mortalità in Italia, se si considera la popolazione generale, la neoplasia del polmone è la prima causa di morte cancro-correlata con 35.700 decessi stimati nel 2022 (23.600 negli uomini e 12.100 nelle donne).(3)

Considerando la sola popolazione maschile, la neoplasia del polmone è al primo posto per mortalità (23,9%), mentre nella popolazione femminile è al secondo posto (12,5%), dopo la neoplasia della mammella.(3)

	Maschi	Femmine	Tutta la popolazione
1	Polmone (23,9%)	Mammella (16,1%)	Polmone (18,8%)
2	Colon-retto e ano (10,6%)	Polmone (12,5%)	Colon-retto e ano (10,8%)
3	Prostata (7,7%)	Colon-retto e ano (11,0%)	Mammella (7,2%)
4	Pancreas (6,0%)	Pancreas (7,9%)	Pancreas (6,9%)
5	Stomaco (5,5%)	Stomaco (4,9%)	Fegato (5,1%)

Figura 4 Prime cinque cause di morte per tumore e proporzione sul totale dei decessi oncologici per sesso. AIRTUM 2020

Secondo il registro AIRTUM, nel periodo 2008-2016 il tasso di incidenza della neoplasia del polmone ha visto una riduzione nella popolazione maschile in tutte le fasce d'età (-1.7%), con una maggiore riduzione nella fascia 50-69 anni (-6.2%). Ciò riflette una riduzione dell'abitudine tabagica, principale fattore di rischio per lo sviluppo di questa neoplasia, attribuibile all'efficacia delle campagne antifumo per la prevenzione primaria dei tumori. Al contrario, nella popolazione femminile si è registrato un aumento del 3.4% (+2.2% nella fascia d'età 50-69 anni e +2.8% nella fascia over 70) e ciò è coerente con la sempre maggior diffusione dell'abitudine tabagica tra le donne italiane a partire dagli anni '60.(3) Per quanto riguarda la mortalità, nel periodo 1988-2017 si è registrato in trend in calo nella popolazione maschile italiana e un aumento in quella femminile(4).

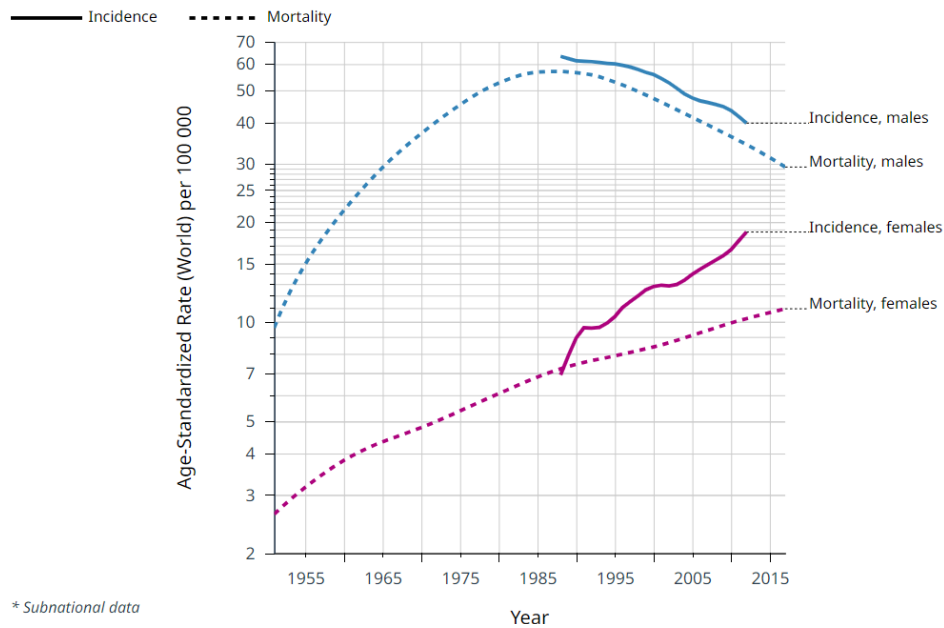


Figura 5 Tassi di incidenza e mortalità standardizzati per età, per sesso, in Italia nel periodo 1955-2017.

Global Cancer Observatory

La sopravvivenza sta gradualmente aumentando negli ultimi decenni: attualmente in Italia la sopravvivenza netta a 5 anni è del 16% negli uomini e del 23% nelle donne, contro il 15% e il 19% che si registravano nel periodo 2005-2009(3). Nel 1995 invece, in Europa, i tassi di sopravvivenza a 5 anni erano minori, sfiorando appena il 10%(5). In tutti i periodi considerati, la sopravvivenza nel sesso femminile è maggiore rispetto al sesso maschile.(6) Questo miglioramento si deve soprattutto all'avanzamento delle opzioni di trattamento sistemico; in particolare, l'introduzione nella pratica clinica di nuove terapie a bersaglio molecolare nelle forme metastatiche oncogene-addicted di *Non-small cell lung cancer* (NSCLC) e dell'immunoterapia come prima o seconda linea di trattamento ha comportato un miglioramento della sopravvivenza globale e anche della qualità di vita dei pazienti(7,8).

La sopravvivenza è fortemente influenzata dallo stadio a cui avviene la diagnosi, infatti, secondo i dati del Global Cancer Observatory, la sopravvivenza netta a 3 anni dalla diagnosi, standardizzata per età, nel periodo 2010-2014 in Europa è del 60% per le forme neoplastiche localizzate, del 25% per le forme localmente avanzate e del 5% per le forme metastatiche(5). Inoltre, la sopravvivenza varia a seconda del sottotipo istologico, risultando essere maggiore nei pazienti con istologia NSCLC rispetto a quelli con istologia *Small cell lung cancer* (SCLC).(6)

Infine, la probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi in Italia è del 37% negli uomini e del 44% nelle donne.(3)

1.1.2 FATTORI DI RISCHIO E PREVENZIONE

1.1.2.1 Fumo di sigaretta

Il principale fattore di rischio per l'insorgenza del tumore del polmone è il fumo di sigaretta, che rende conto dell'85-90% dei casi in Italia(9).

Il fumo di sigaretta contiene più di 60 sostanze chimiche cancerogene e probabili cancerogene per gli esseri umani; le prime includono un'ampia varietà di composti chimici, tra cui rivestono un ruolo chiave idrocarburi aromatici policiclici, N-nitrosamine, amine aromatiche, aldeidi, agenti organici volatili e metalli. Queste sostanze portano allo sviluppo del cancro tramite diversi meccanismi, in particolare, dopo un'attivazione metabolica mediata dagli enzimi del citocromo P450, sono in grado di formare legami covalenti con il DNA, generando addotti. La cellula possiede dei meccanismi di riparazione del DNA che permettono di rimuovere gli addotti, tuttavia, la continua esposizione al fumo supera la capacità riparativa di questi meccanismi e gli addotti persistono, comportando un aumentato rischio di insorgenza di mutazioni somatiche durante la replicazione del DNA. L'accumulo di mutazioni geniche in oncogeni e oncosoppressori può poi esitare nella proliferazione cellulare incontrollata e nella trasformazione neoplastica(10). Inoltre, anche la nicotina, che rappresenta la sostanza maggiormente responsabile della dipendenza dal fumo, pur non essendo una sostanza cancerogena di per sé, ha un ruolo centrale nello sviluppo e nella progressione della neoplasia poiché agisce da agente promotore la proliferazione cellulare grazie all'attivazione di pathway cellulari a valle del recettore nicotinico (nAChR).(11)

La durata (in anni) e l'entità (numero di sigarette fumate al giorno) dell'esposizione al fumo correlano con il rischio di insorgenza della neoplasia. Una modalità per definire la quantità di fumo a cui è stata esposta

una persona durante un determinato periodo di tempo è il calcolo del “*pack year*”. Questa misura si ottiene moltiplicando il numero di pacchi di sigarette fumati al giorno (1 pacco corrisponde a 20 sigarette) per il numero di anni in cui si ha fumato. Per esempio, 1 pack year corrisponde all’aver fumato 20 sigarette al giorno per 1 anno oppure 40 sigarette al giorno per 6 mesi.(12)

Il rischio relativo dei fumatori rispetto ai non fumatori è 14, mentre quello dei forti fumatori (più di 20 sigarette al giorno) è 20.

Anche l’esposizione al fumo passivo rappresenta un fattore di rischio, con un rischio relativo rispetto ai non fumatori compreso tra il 20 e il 50%.(9)

1.1.2.2 Altri fattori di rischio

Per quanto riguarda le sigarette elettroniche le evidenze non sono ancora certe: se diversi trial randomizzati dimostrano che le *e-cigarette* rappresentano un sistema migliore rispetto alla tradizionale terapia sostitutiva della nicotina nella cessazione dell’abitudine tabagica(13), d’altro canto attualmente non sono stati ancora condotti studi tossicologici e sulla sicurezza a lungo termine delle sigarette elettroniche, il cui vapore può avere un impatto negativo sulle cellule dell’epitelio respiratorio, sulla fisiologia polmonare e sulla funzione immunitaria(14). Studi recenti di patologia molecolare hanno concluso che anche le sigarette elettroniche comportano un aumentato rischio di cancro ai polmoni tramite l’attivazione di pathway cellulari che portano ad alterata crescita cellulare, apoptosi e flogosi(15).

Un altro importante fattore di rischio collegato all’insorgenza del tumore del polmone è l’esposizione professionale o ambientale a diverse sostanze carcinogene, tra cui asbesto, cromo, arsenico, berillio, cloruro di vinile, idrocarburi aromatici policiclici e clorometilene(9). Da sottolineare come vi sia un effetto sinergico tra asbesto e fumo di sigaretta: il rischio relativo di sviluppare un tumore del polmone in un soggetto esposto all’asbesto è di 5, mentre sale a 55 se questo è anche un forte fumatore(16).

Anche le radiazioni ionizzanti si associano ad un maggior rischio di tumore al polmone e ciò è ampiamente dimostrato grazie a studi sui sopravvissuti alle bombe atomiche di Hiroshima e Nagasaki e sui lavoratori delle miniere di uranio esposti alle radiazioni alpha del radon; in queste categorie di persone, l'incidenza di cancro polmonare è maggiore rispetto alla popolazione generale. Una bassa ma prolungata esposizione al radon in casa può apportare un rischio di sviluppo di neoplasia paragonabile a quello del fumo di sigaretta(1).

Secondo l'IARC (Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro), l'esposizione all'inquinamento atmosferico e al particolato fine è classificata come cancerogeno per l'uomo; nello specifico, il rischio relativo di sviluppare una neoplasia del polmone aumenta del 22% per ogni incremento di $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ di $\text{PM}_{2.5}$ nell'ambiente, come dimostrato dallo studio AHSMOG-2.(17) Secondo le stime dell'organizzazione mondiale della sanità (WHO), il 99% della popolazione mondiale respira aria che eccede i limiti stabiliti dalle linee guida WHO 2021 per la concentrazione di sostanze inquinanti.(18) Il rapporto del 2022 della società svizzera IQAir evidenzia le aree maggiormente inquinate a livello globale, ovvero Asia orientale e meridionale (Pakistan, Bangladesh, India, Cina), medio oriente (Iraq, Egitto, Emirati Arabi Uniti) e Africa Centrale (Chad, Burkina Faso, Sudan, Uganda, Nigeria). In queste zone si registrano livelli di inquinamento che eccedono i limiti stabili di 5-10 volte.(19) Per quanto riguarda la situazione in Europa, secondo l'ultimo rapporto dell'Agenzia Europea per l'Ambiente, il nord Italia e l'Europa centro-orientale sono le aree a maggior concentrazione di $\text{PM}_{2.5}$ nell'aria, con valori che superano i limiti WHO di 4-5 volte.(20)

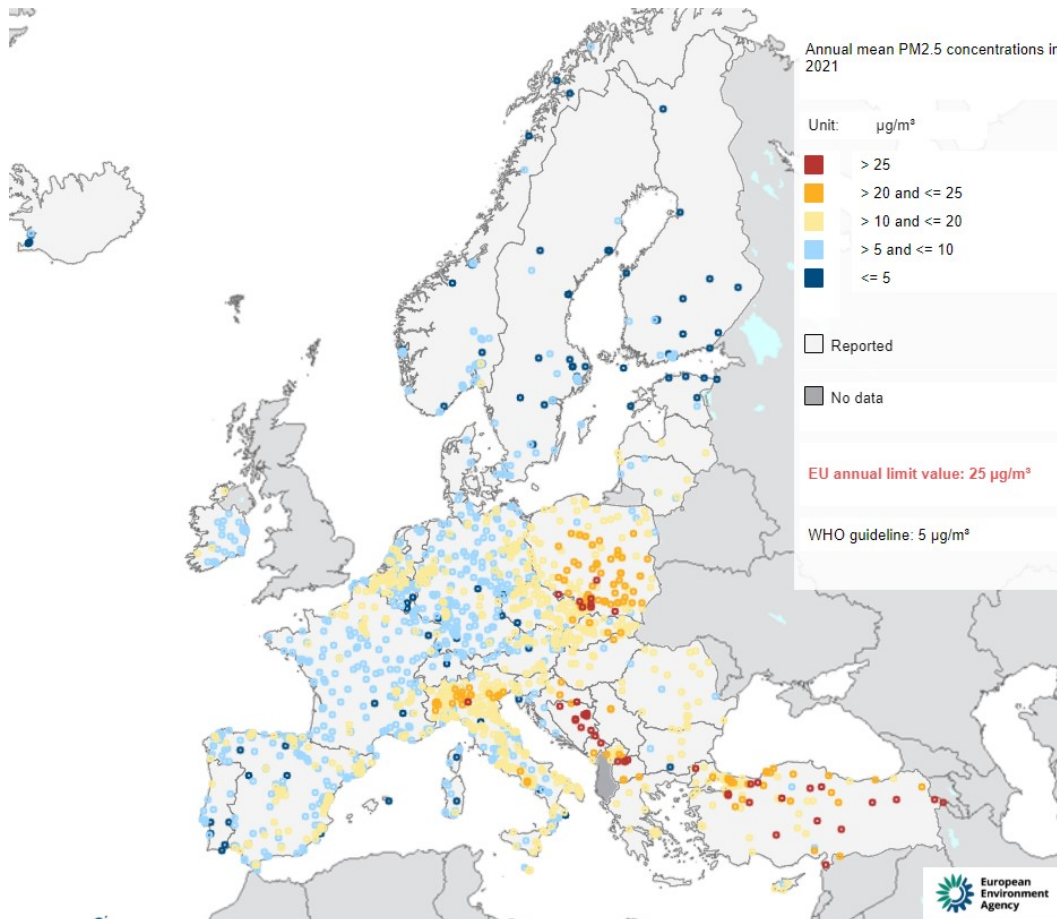


Figura 6 Concentrazione di PM_{2.5} nel 2021-2022 in relazione ai valori limi UE e WHO. Agenzia Europea per l'Ambiente

Il rischio di insorgenza di cancro del polmone è aumentato nei soggetti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO); nello specifico, nei soggetti fumatori con BPCO il rischio di insorgenza di carcinoma polmonare è doppio rispetto ai soggetti fumatori senza BPCO e, inoltre, i pazienti con cancro del polmone e BPCO hanno una prognosi peggiore rispetto ai pazienti senza questa comorbidità. Entrambe le patologie vedono nel fumo di sigaretta il principale fattore di rischio e negli anni molti studi hanno cercato di dimostrare se questa forte associazione tra le patologie è dipendente o indipendente rispetto all'abitudine tabagica. Recentemente sono stati studiati i meccanismi molecolari che sottendono quest'associazione e si è visto che molti di questi sono alla base della patogenesi di entrambe le patologie. In particolare, si citano lo stress ossidativo, l'infiammazione cronica, la predisposizione genetica, la transizione epitelio-mesenchimale e la neo-angiogenesi.(21)

Un'altra patologia polmonare che aumenta il rischio di insorgenza di neoplasia è la tubercolosi(22).

Per quanto riguarda la predisposizione genetica, grazie a studi di *genome-wide association* (GWA), sono stati individuati vari polimorfismi genetici, presenti con elevata frequenza nella popolazione generale, che potrebbero essere collegati all'insorgenza del tumore del polmone. La maggior parte di questi geni codifica per proteine coinvolte nel metabolismo delle sostanze carcinogene presenti nel fumo di sigaretta; tra tutte, si cita il citocromo CYP1A1. Il contributo di questi geni nello sviluppo del cancro non è ancora chiaro e sembra essere nettamente minoritario rispetto al contributo dei fattori di rischio ambientali.(23)

I familiari di primo grado di un soggetto con tumore del polmone hanno un rischio 2-3 volte superiore rispetto alla popolazione generale di sviluppare un cancro del polmone e altri tipi di cancro, molti dei quali non correlati al fumo di sigaretta. Inoltre, si stima che l'8% dei casi di neoplasia del polmone possa essere associato ad una predisposizione ereditaria. Sebbene queste evidenze suggeriscano la presenza di varianti genetiche che potrebbero contribuire alla suscettibilità allo sviluppo del tumore del polmone, attualmente le basi molecolari delle forme ereditarie di neoplasia polmonare rimangono non completamente chiare. Tra i pochi geni individuati finora, si citano *l'epidermal growth factor receptor (EGFR)*, la cui mutazione germinale T790M potrebbe aumentare la suscettibilità alla cancerogenesi nei non fumatori, *RB (proteina del retinoblastoma)* e *TP53*, la cui mutazione germinale configura la sindrome genetica di Li Fraumeni. Altre sindromi genetiche che sono state osservate nei pazienti con carcinoma del polmone sono la sindrome di Peutz-Jeghers e la sindrome da predisposizione dei tumori correlata a *BAP1 (proteina 1 associata a BRCA)*. Inoltre, sono state identificate 25 regioni cromosomiche associate alla familiarità per neoplasia del polmone, soprattutto nelle popolazioni Europea e Asiatica. Tuttavia, sulla base delle conoscenze attuali, non ci sono ancora criteri molecolari che permettono di selezionare pazienti a rischio da sottoporre a programmi di screening specifici.(1,24).

Infine, si riconoscono tra i fattori protettivi l'attività fisica e il consumo di frutta e verdura.(1)

1.1.2.3 Prevenzione primaria

L'astensione dal fumo di sigaretta rappresenta la principale forma di prevenzione primaria per lo sviluppo del tumore del polmone.

Smettere di fumare riduce progressivamente il rischio relativo di sviluppo di tumore polmonare rispetto a chi non ha mai fumato.(9) Uno studio svolto nel Regno Unito ha dimostrato i benefici dello smettere di fumare rispetto al rischio di sviluppare un cancro polmonare. Nello specifico, considerando la sola popolazione maschile inglese, il rischio cumulativo di sviluppare una neoplasia del polmone a 75 anni di età è stimato essere del 15.7% nei soggetti fumatori, 5.7% negli ex-fumatori e 0.2% in chi non ha mai fumato. Più nel dettaglio, si è visto come il rischio diminuisce maggiormente tanto prima si smette di fumare: negli uomini che hanno smesso di fumare all'età di 60, 50, 40 e 30 anni è stato calcolato un rischio cumulativo di insorgenza di carcinoma polmonare, rispettivamente, del 10%, 6%, 3% e 2%.(25)

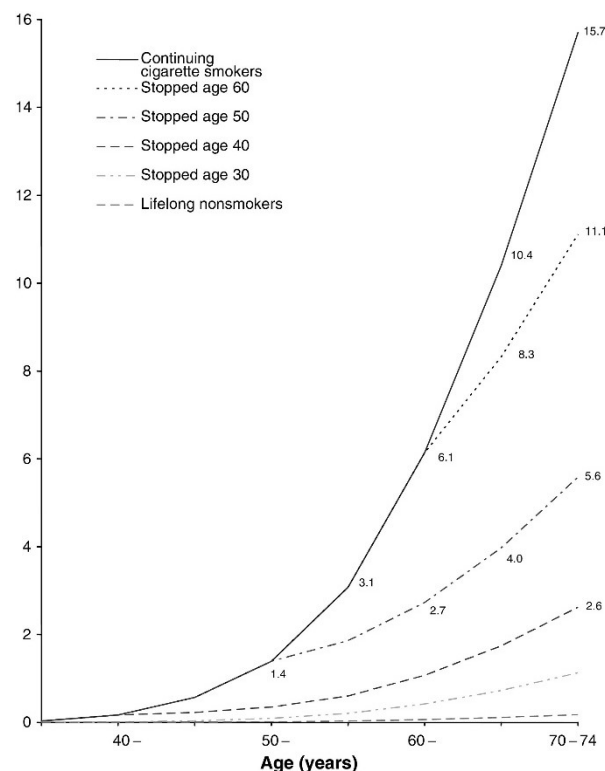


Figura 7 Effetto della cessazione dell'abitudine tabagica sul rischio cumulativo di morte per carcinoma polmonare a 75 anni, nella popolazione del Regno Unito di sesso maschile. *British Journal of Cancer*, 2004

Inoltre, è dimostrato che smettere di fumare ha effetti positivi anche nei soggetti che hanno già una diagnosi di carcinoma polmonare, con miglioramento della prognosi e della sopravvivenza e riduzione degli effetti collaterali delle terapie, portando ad un miglioramento della qualità di vita.(26) Uno studio prospettico del 2021 ha dimostrato che in soggetti fumatori con diagnosi di NSCLC in stadio precoce (IA-IIIa) la mortalità cancro-specifica dopo 7 anni di follow-up è ridotta in quelli che hanno smesso di fumare dopo la diagnosi di neoplasia rispetto a quelli che hanno continuato (HR:0.75 [CI, 0.58 to 0.98]).(27)

La disassuefazione dal fumo di sigaretta riveste quindi un ruolo cruciale per la salute e il benessere sia della popolazione generale, sia della popolazione con diagnosi di carcinoma polmonare.

Nel 2003 l'organo legislativo dell'Organizzazione Mondiale della Sanità ha approvato la "Convenzione quadro dell'OMS per la lotta al tabagismo" (WHO FCTC), la quale fornisce delle linee guida per ridurre l'abitudine al fumo nelle nazioni del mondo. Nello specifico, si tratta delle misure di prevenzione "MPOWER", le quali sono state adottate dall'Italia nel 2005. Tali provvedimenti, tra cui si cita il divieto di fumo nei luoghi pubblici, hanno contribuito significativamente alla riduzione della percentuale di fumatori(3). Altre misure intraprese successivamente in Italia sono state l'estensione del divieto di fumo alle scuole, spiagge e parchi pubblici e l'adozione della direttiva 2014/40/UE del Parlamento Europeo che impone che almeno il 65% dei pacchetti di sigarette venduti sia ricoperto da immagini shock che illustrano i danni del fumo per la salute.

In Italia, secondo il rapporto Nazionale sul Tabagismo 2023, nel 2023 la quota di fumatori nella popolazione sopra i 15 anni è del 20.5% (10.5 milioni di persone), mentre l'11% è un ex-fumatore. Vi sono delle differenze per quanto riguarda genere, età e provenienza geografica: l'abitudine tabagica è maggiore fra gli uomini (25.1% contro il 16.3% nelle donne), fra i giovani e fra i residenti nel centro-sud, come illustrato in figura 9. Inoltre, vi è un'influenza socio-economica, tant'è che nelle persone istruite la percentuale di fumatori è minore rispetto alle persone meno istruite o in una situazione economica precaria(3,28).

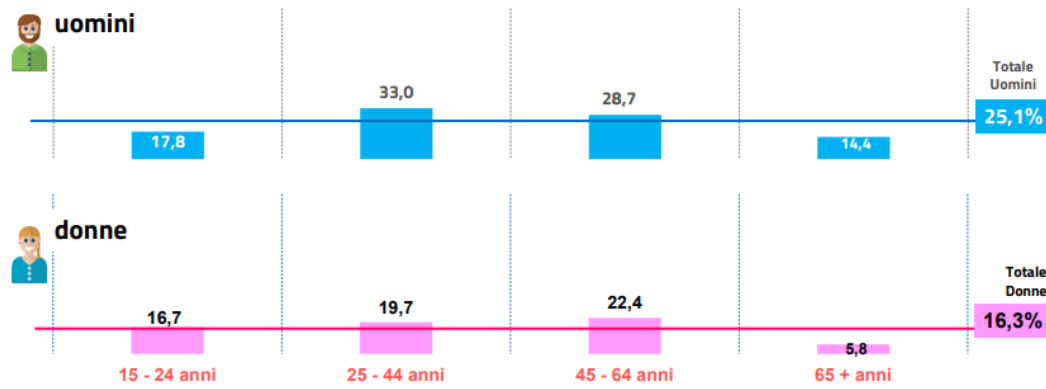


Figura 8 Prevalenza del fumo di sigaretta per genere e per età in Italia nel 2023. Istituto Superiore di Sanità

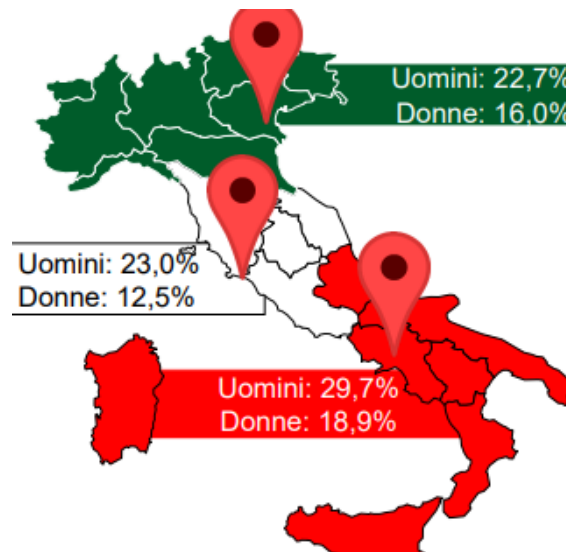


Figura 9 Prevalenza del fumo di sigaretta per genere e area geografica nel 2023. Istituto Superiore di Sanità

Per quanto riguarda la quantità di sigarette fumate al giorno, la media è pari a 12.2 sigarette e il 25% dei fumatori ha un consumo di oltre 20 sigarette al giorno. Prendendo in considerazione invece le diverse fasce d'età, sotto ai 24 anni più del 50% dei soggetti fuma meno di 10 sigarette al giorno e solo il 5% circa supera le 20; invece, nelle età più avanzate, la quota di soggetti forti fumatori aumenta progressivamente, arrivando al 35% negli over 65.(28)

Negli ultimi decenni si sta registrando una progressiva diminuzione della quota di fumatori in tutti i gruppi di popolazione, anche se il trend è più lento nella popolazione femminile rispetto a quella maschile. Prendendo in considerazione il periodo 2008-2022, la prevalenza dei fumatori è diminuita del 5% e questa riduzione è stata più marcata nella fascia d'età più giovane (18-34 anni); considerando il periodo 2022-2023, si è registrata un'ulteriore diminuzione del 3.7% nella popolazione generale, con una riduzione

maggiore tra gli uomini rispetto alle donne (rispettivamente -5,1% e -2,2%).
(3,28)

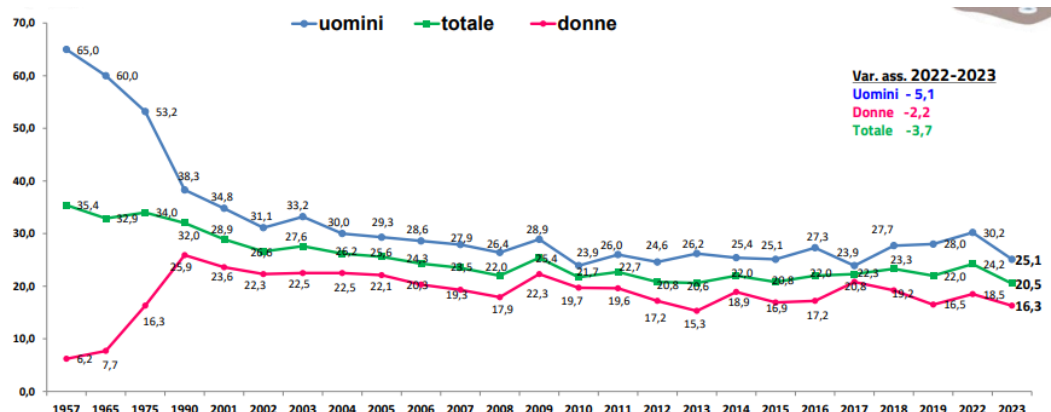


Figura 10 Prevalenza del fumo di sigaretta per genere in Italia tra il 1957 e il 2023. Istituto Superiore di Sanità.

Osservando il grafico sopra (figura 10) è interessante notare come l'abitudine tabagica abbia visto un trend opposto nel genere maschile e nel genere femminile tra gli anni 60' e 80'. Nel 1957, la quota di uomini fumatori era del 65%, contro il 6,2% delle donne. Nei 30 anni successivi questa percentuale ha visto un netto calo nella popolazione maschile, nella quale la prevalenza sta tutt'ora diminuendo, mentre nella popolazione femminile è aumentata di molto, fino a raggiungere il 25,9% negli anni '90. Ciò risulta coerente con i trend di incidenza e di mortalità della neoplasia del polmone, in calo nell'uomo e in aumento nella donna, come descritto precedentemente nel paragrafo 1.1.1. "Epidemiologia".

Oltre alle misure sopracitate, in Italia sono presenti molte altre iniziative che contribuiscono alla prevenzione primaria, come campagne di sensibilizzazione condotte dal Ministero della Salute, dalle società scientifiche, dalle associazioni dei pazienti e dai medici di medicina generale.

Inoltre, in Italia sono presenti 241 centri antifumo sparsi in tutto il territorio nazionale. Questi sono dei servizi gestiti dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN), dalla Lega Italiana Lotta contro i Tumori (LILT) o dal privato sociale, che offrono trattamenti integrati, quali terapia farmacologia e supporto psicologico singolo o di gruppo, per smettere di fumare. L'accessibilità ai centri antifumo è variabile: per alcuni l'accesso non prevede la prescrizione medica e le prestazioni vengono erogate gratuitamente, in altri centri è

invece necessaria l'impegnativa del medico di medicina generale e per le prestazioni è necessario pagare il ticket. La mappa dei centri antifumo, così come altre informazioni utili e indicazioni pratiche per smettere di fumare e superare i momenti critici, si può trovare online sulla piattaforma "Smettodefumare", realizzata dall'Istituto Superiore di Sanità. Infine, è attivo un numero verde contro il fumo che si può contattare anonimamente e gratuitamente per chiedere aiuto o informazioni.

Smettere di fumare richiede un grande sforzo da parte del soggetto e le strategie di auto-aiuto hanno una scarsa efficacia da sole. Invece, la strategia migliore attualmente prevede di combinare psicoterapia e farmacoterapia. I farmaci approvati dalla *Food And Drugs Administration* (FDA) sono antidepressivi, quali bupropione, e terapia sostitutiva della nicotina, ovvero vareniciclina, la quale agisce come agonista parziale del recettore nicotinico $\alpha 4\beta 2$ presente a livello cerebrale, che è lo stesso recettore a cui si lega la nicotina presente nel fumo di sigaretta. Come terapia di seconda linea è possibile utilizzare la clonidina, agonista dei recettori $\alpha 2$ -adrenergici del sistema nervoso centrale, e la nortriptilina, un antidepressivo triciclico(1).

Infine, per quanto riguarda l'utilità delle sigarette elettroniche nella cessazione dell'abitudine tabagica, le evidenze non sono ancora chiare, come riportato precedentemente nel paragrafo 1.1.2.2 "Altri fattori di rischio".

1.1.2.4 Prevenzione secondaria

Per prevenzione secondaria si intende un insieme di attività, interventi ed opere messe in atto con lo scopo di diagnosticare una patologia o un suo precursore prima che se ne manifestino i sintomi, al fine di intraprendere una terapia adeguata.

Tra le strategie maggiormente utilizzante nei programmi di prevenzione secondaria vi sono gli esami di screening. In ambito oncologico, gli screening consistono in esami diagnostici condotti su vasta scala su una fascia di popolazione considerata a rischio, allo scopo di individuare

precocemente una neoplasia, ovvero nella sua fase subclinica. L'obiettivo finale di un programma di screening è quello di diminuire la mortalità della malattia tramite un adeguato trattamento precoce della stessa.

Nel 1968 l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha definito i criteri che i programmi di screening devono soddisfare. Questi criteri sono tutt'ora validi universalmente e rappresentano il razionale per mettere in atto questi programmi. In particolare, la condizione soggetta a screening dev'essere un problema sanitario rilevante, coinvolgente un elevato numero di persone; devono esistere lesioni precancerose e/o stadi precoci della malattia che è possibile diagnosticare con un esame; tale esame dev'essere facile, ripetibile, innocuo e accettabile per la popolazione; il trattamento terapeutico della patologia in fase precoce deve comportare dei vantaggi in termini di riduzioni di mortalità rispetto al trattamento tardivo e devono essere presenti strutture sanitarie qualificate in grado di effettuare diagnosi e terapia.

Per quanto riguarda la neoplasia del polmone, come illustrato precedentemente, la sopravvivenza è fortemente dipendente dallo stadio a cui avviene la diagnosi e, attualmente, in assenza un programma di screening, la diagnosi è spesso tardiva e di conseguenza la mortalità per questa patologia è molto elevata. Nello specifico, si stima che alla diagnosi solo meno del 30% dei pazienti presenta una malattia operabile, il 20% ha una malattia localmente avanzata inoperabile e più del 50% è metastatico. Negli ultimi decenni sono stati svolti diversi studi volti a verificare l'efficacia, in termini di riduzione di mortalità, di un programma di screening per la diagnosi precoce del tumore del polmone. I primi studi controllati randomizzati, svolti tra gli anni '60 e gli anni '80, hanno evidenziato come uno screening con radiografia (RX) del torace associata ad esame citologico dell'espettorato in soggetti considerati ad alto rischio, cioè maschi di età superiore ai 45 anni con storia di fumo, non ha un impatto significativo sulla mortalità cancro-specifica.(1)

Successivamente è stata invece considerata la TC (tomografia assiale computerizzata) a basso dosaggio di radiazioni (*low-dose spiral computed tomography*- LDCT) come metodica radiologica per lo screening e negli anni '90 è stata dimostrata la superiorità di quest'ultima rispetto alla radiografia nell'identificare neoplasie del polmone in soggetti ad alto rischio (2.7% vs. 0.7%).(29)

Inoltre, numerosi altri studi sono poi stati pubblicati in tutto il mondo sull'efficacia della diagnosi precoce di carcinoma polmonare tramite screening con LDCT; questi studi però presentano elevata eterogeneità per quanto riguarda la definizione della popolazione ad alto rischio, il braccio di controllo (radiografia -RX- del torace o nessuna indagine), i cut-off per identificare i soggetti positivi, le tempistiche dello screening e la durata del follow-up (figura 11)(30). Nonostante ciò, la totalità degli studi ha evidenziato un beneficio in termini di riduzione della mortalità cancro-correlata, suggerendo l'implementazione di uno screening per il tumore del polmone a livello globale. Per quanto riguarda il rischio di *overdiagnosis* invece vi è ancora incertezza.(31)

Tra questi studi, il National Lung Screening Trial (NLST), svoltosi negli Stati Uniti tra il 2002 e il 2004, è stato il primo a dimostrare come la diagnosi precoce di carcinoma polmonare tramite LDCT annuale per 3 anni in soggetti considerati ad alto rischio (uomini e donne di età compresa tra i 55 e i 74 anni con una storia di fumo di almeno 30 pacchetti all'anno, o ex-fumatori entro 15 anni dall'arruolamento) comporta una riduzione della mortalità legata al carcinoma del polmone del 20% rispetto all'esecuzione di una radiografia del torace. Il *number needed to screen* (NNTS), ovvero il numero di pazienti da sottoporre a screening per prevenire 1 morte per neoplasia del polmone calcolato in questo studio è 320.(32). Inoltre, una recente sotto-analisi di questo studio ha evidenziato che il beneficio è maggiore nei soggetti con BPCO con rapporto FEV1/FVC <0.7, nei quali la riduzione della mortalità cancro-correlata è del 37%.(33)

Un secondo importante studio randomizzato è il Nelson study, nel quale viene comparato lo screening con LDCT basale e dopo 1, 3 e 5.5 anni, al non eseguire alcuna indagine radiologica in soggetti tra i 50 e i 75 anni, fumatori o ex fumatori da meno di 10 anni, con una storia di fumo di almeno 15 sigarette al giorno per 25 anni oppure almeno 10 sigarette al giorno per 30 anni. Lo studio ha dimostrato una riduzione del rischio di mortalità cancro-correlata nei soggetti sottoposti a screening rispetto ai controlli. Nello specifico, negli uomini si è osservata una diminuzione di mortalità del 24%, con un rischio relativo cumulativo nei 10 anni successivi di 0.76; mentre nelle donne il rischio relativo calcolato è 0.67.(34) Questi trials hanno validato lo screening del tumore del polmone nella popolazione ad

alto rischio mediante LDCT annuale.

Attualmente, la Task Force dei servizi di prevenzione degli Stati Uniti (USPFTF) raccomanda l'esecuzione dello screening con LDCT annuale in soggetti fumatori, o ex-fumatori da meno di 15 anni, con età compresa tra i 50 e gli 80 anni e con una storia di fumo di almeno 20 pack-year.(35)

Un altro trial che ha confermato l'efficacia dello screening con LDCT nel ridurre la mortalità del tumore del polmone è lo studio italiano MILD, nel quali i soggetti reclutati sono stati casualmente suddivisi tra chi è stato sottoposto a screening annuale, chi a screening biennale e chi a nessuno screening. Ciò che è emerso è una riduzione della mortalità cancro-correlata nei soggetti sottoposti a screening (Hazard ratio 0.61; 95% CI 0.39–0.95; $P = 0.02$), mentre per quanto riguarda la mortalità globale non è stata evidenziata una riduzione statisticamente significativa. Questo studio è stato il primo in cui lo screening è stato prolungato oltre i 5 anni e si è evidenziato come a 10 anni è ridotta sia la mortalità cancro-correlata (-58%; HR 0.42; 95% CI 0.22–0.79), sia la mortalità globale (-32%, HR 0.68; 95% CI 0.49–0.94); ciò suggerisce che il prolungamento dello screening ne migliora l'efficacia.(36)

Nello studio tedesco LUSI i soggetti arruolati, forti fumatori, sono stati randomizzati tra l'eseguire lo screening annuale con LDCT per 5 anni e il non ricevere alcun intervento. Anche in questo caso i risultati mostrano una riduzione della mortalità specifica (a 8.8 anni di follow-up -26%), tuttavia, andando ad analizzare i risultati secondo il genere, è interessante vedere come questa riduzione è statisticamente significativa solo nei soggetti di sesso femminile (HR = 0.31 [95% CI: 0.10–0.96], $p = 0.04$) e non in quelli di sesso maschile (HR = 0.94 [95% CI: 0.54–1.61], $p = 0.81$). (37)

Altri studi in cui è stata dimostrata una riduzione nella mortalità cancro-correlata, senza tuttavia una significatività statistica sono: Italian Lung Cancer Screening Trial (ITALUNG)(38), Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST)(39), Lung Screening Study (LSS)(40).

Tutti gli studi più importanti sono stati analizzati in una metanalisi dell'*American College of Chest Physicians* (CHEST) del 2021, la quale ha concluso che i benefici di un programma di screening del tumore del polmone con LDCT superano eventuali danni; inoltre, globalmente si riporta una riduzione della mortalità cancro-specifica del 19%(41).

STUDIO	DIMENSIONE DEL CAMPIONE	ETÀ (ANNI)	GENERE	STATO DI FUMO	INTERVALLO DI SCREENING	CONTROLLO	RISULTATI
NLST	55.454	55-75	M: 15.770 F: 10.952	≥ 30 pacchetti/anno	3 LDCT annuali	RX torace annuale	riduzione della mortalità cancro-specifica (HR: 0.8 [0.70–0.92])
NELSON	15.789	50-75	M: 13.195 F: 2594	≥15 sigarette/giorno ≥25 anni o ≥10 sigarette/giorno ≥30 anni (fumatore o ex fumatore da <10 anni)	LDCT al tempo zero e dopo 1,2 e 5,5 anni	nessun intervento	riduzione della mortalità cancro-specifica (HR uomini 0.76 [0.61–0.94], HR donne 0.67 [0.38–1.14])
MILD	4009	≥49	M: 2716 F:1383	≥ 20 pacchetti/anno	LDCT al tempo zero seguita da LDCT annuale o biennale per 5 anni	nessun intervento	riduzione della mortalità cancro-specifica a 10 anni (HR: 0.61 [0.39–0.95])
LUSI	4052	50-69	M: 2622 F: 1430	≥ 15 sigarette/giorno ≥25 anni o ≥10 sigarette/giorno ≥30 anni	5 LDCT annuali	nessun intervento	riduzione della mortalità cancro-specifica solo nelle donne (HR:0.31 [0.10 – 0.96])
ITALUNG	3206	55-69	M: 2074 F: 1132	≥ 20 pacchetti/anno	4 LDCT annuali	nessun intervento	riduzione della mortalità cancro-specifica senza significatività statistica
DLCST	4104	50-70	M: 2267 F: 1837	≥ 20 pacchetti/anno	5 LDCT annuali	nessun intervento	non significativa riduzione della mortalità cancro-specifica
LSS	3318	55-74	M: 1957 F: 1361	≥ 30 pacchetti/anno	LDCT annuale	RX torace annuale	non significativa riduzione della mortalità cancro-specifica

Figura 11 Principali studi sullo screening del tumore del polmone

Lo screening del tumore del polmone con LDCT presenta anche alcuni aspetti negativi noti, tra cui alto tasso di falsi positivi, risultati falsi negativi, esposizione a radiazioni, *overdiagnosis*, modifica dei livelli di ansia e della qualità di vita dei soggetti reclutati e, infine, costi economici(41). Tra questi, la sfida più grande è rappresentata dall'alto tasso di falsi positivi: un risultato falso positivo ha un grande impatto sul soggetto, non solo in termini di stress emotivo e ansia, ma anche perchè comporta l'esecuzione di esami e valutazioni non necessarie, con relativi costi e rischi. Al fine di minimizzare il rischio di falsi positivi, è fondamentale valutare con attenzione alcune caratteristiche dei programmi di screening, quali i cut-off per definire un nodulo come sospetto(42,43), l'intervallo di tempo tra uno esame di screening e il successivo e la durata del follow-up. (34,36)

Le linee guida del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) suggeriscono l'utilizzo del protocollo Lung-RADS (*Lung CT Screening*

Reporting and Data System) per standardizzare la refertazione delle LDCT dello screening, al fine di migliorare la capacità di individuare lesioni neoplastiche e di ridurre il tasso di falsi positivi.(44)

Il Lung-RADS è un sistema realizzato dall'*American College of Radiology* per poter classificare e gestire in modo standardizzato i noduli rilevati durante gli esami di screening del tumore del polmone con LDCT. Esso, sulla base dei reperti radiologici, classifica le lesioni polmonari in differenti categorie descrittive, le quali si associano a diverso management (figura 23). In particolare, la categoria 0 corrisponde ad un esame incompleto, ovvero non completamente valutabile oppure indicativo di un processo infiammatorio o infettivo acuto in corso; in questo caso si consiglia di ripetere l'esame radiologico. La categoria 1 corrisponde a esito negativo, cioè assenza di noduli o presenza di noduli con caratteristiche benigne; nel 2 rientrano le lesioni benigne e nel 3 le lesioni probabilmente benigne. Nelle prime due situazioni è indicato ripetere lo screening con LDCT dopo 12 mesi, nella terza invece dopo 6 mesi. Le categorie 4A, 4B e 4X corrispondono a situazioni sospette per malignità. Nel 4A viene suggerito di ripetere l'esame radiologico dopo 1-3 mesi, invece, nel 4B e 4X, dove il sospetto di malignità è maggiore, è indicato un approfondimento diagnostico con TC del torace con mezzo di contrasto oppure, nel caso il nodulo sia solido e di dimensioni maggiori di 8mm, con PET/TC. Inoltre, sono indicati anche il campionamento biotico della lesione e la rivalutazione clinica del paziente. Infine, la dicitura "S", che corrisponde a "significativo o potenzialmente significativo", viene aggiunta a qualsiasi categoria 0-4 in cui venga rilevato un reperto clinicamente significativo non correlato con il tumore del polmone. Si stima che la prevalenza di reperti significativi nella popolazione generale sia del 10%. In questo caso il management dipende dal tipo di reperto incidentale trovato.

A novembre 2022 è stata rilasciata l'ultima versione del Lung-RADS, la quale presenta diversi aggiornamenti, tra cui la classificazione e il management delle cisti polmonari apicali, dei noduli subpleurici, dei noduli a localizzazione centrale nelle vie aeree e dei reperti sospetti per infezione. Inoltre, in quest'ultima versione, è stato chiarito come classificare la crescita dei noduli ed è stato definito il management dei noduli con dimensioni stabili o in diminuzione.(45)



Lung-RADS	Category Descriptor	Findings	Management
0	Incomplete Estimated Population Prevalence: ~1%	Prior chest CT examination being located for comparison (see note 9)	Comparison to prior chest CT;
		Part or all of lungs cannot be evaluated	Additional lung cancer screening CT imaging needed;
		Findings suggestive of an inflammatory or infectious process (see note 10)	1-3 month LDCT
1	Negative Estimated Population Prevalence: 39%	No lung nodules OR Nodule with benign features: <ul style="list-style-type: none"> Complete, central, popcorn, or concentric ring calcifications OR Fat-containing 	12-month screening LDCT
2	Benign - Based on imaging features or indolent behavior Estimated Population Prevalence: 45%	Juxtapleural nodule: <ul style="list-style-type: none"> < 10 mm (524 mm³) mean diameter at baseline or new AND Solid; smooth margins; and oval, lentiform, or triangular shape 	
		Solid nodule: <ul style="list-style-type: none"> < 6 mm (< 113 mm³) at baseline OR New < 4 mm (< 34 mm³) 	
		Part solid nodule: <ul style="list-style-type: none"> < 6 mm total mean diameter (< 113 mm³) at baseline 	
		Non solid nodule (GGN): <ul style="list-style-type: none"> < 30 mm (< 14,137 mm³) at baseline, new, or growing OR ≥ 30 mm (≥ 14,137 mm³) stable or slowly growing (see note 7) 	
		Airway nodule, subsegmental - at baseline, new, or stable (see note 11)	
Category 3 lesion that is stable or decreased in size at 6-month follow-up CT OR Category 4B lesion proven to be benign in etiology following appropriate diagnostic workup			
3	Probably Benign - Based on imaging features or behavior Estimated Population Prevalence: 9%	Solid nodule: <ul style="list-style-type: none"> ≥ 6 to < 8 mm (≥ 113 to < 268 mm³) at baseline OR New 4 mm to < 6 mm (34 to < 113 mm³) Part solid nodule: <ul style="list-style-type: none"> ≥ 6 mm total mean diameter (≥ 113 mm³) with solid component < 6 mm (< 113 mm³) at baseline OR New < 6 mm total mean diameter (< 113 mm³) Non solid nodule (GGN): <ul style="list-style-type: none"> ≥ 30 mm (≥ 14,137 mm³) at baseline or new Atypical pulmonary cyst: (see note 12) <ul style="list-style-type: none"> Growing cystic component (mean diameter) of a thick-walled cyst Category 4A lesion that is stable or decreased in size at 3-month follow-up CT (excluding airway nodules)	6-month LDCT
4A	Suspicious Estimated Population Prevalence: 4%	Solid nodule: <ul style="list-style-type: none"> ≥ 8 to < 15 mm (≥ 268 to < 1,767 mm³) at baseline OR Growing < 8 mm (< 268 mm³) OR New 6 to < 8 mm (113 to < 268 mm³) Part solid nodule: <ul style="list-style-type: none"> ≥ 6 mm total mean diameter (≥ 113 mm³) with solid component ≥ 6 mm to < 8 mm (≥ 113 to < 268 mm³) at baseline OR New or growing < 4 mm (< 34 mm³) solid component Airway nodule, segmental or more proximal - at baseline (see note 11) Atypical pulmonary cyst: (see note 12) <ul style="list-style-type: none"> Thick-walled cyst OR Multilocular cyst at baseline OR Thin- or thick-walled cyst that becomes multilocular 	3-month LDCT; PET/CT may be considered if there is a ≥ 8 mm (≥ 268 mm ³) solid nodule or solid component
4B	Very Suspicious Estimated Population Prevalence: 2%	Airway nodule, segmental or more proximal - stable or growing (see note 11)	Referral for further clinical evaluation
		Solid nodule: <ul style="list-style-type: none"> ≥ 15 mm (≥ 1767 mm³) at baseline OR New or growing ≥ 8 mm (≥ 268 mm³) 	Diagnostic chest CT with or without contrast;
		Part solid nodule: <ul style="list-style-type: none"> Solid component ≥ 8 mm (≥ 268 mm³) at baseline OR New or growing ≥ 4 mm (≥ 34 mm³) solid component Atypical pulmonary cyst: (see note 12) <ul style="list-style-type: none"> Thick-walled cyst with growing wall thickness/nodularity OR Growing multilocular cyst (mean diameter) OR Multilocular cyst with increased loculation or new/increased opacity (nodular, ground glass, or consolidation) 	PET/CT may be considered if there is a ≥ 8 mm (≥ 268 mm ³) solid nodule or solid component; tissue sampling; and/or referral for further clinical evaluation
		Slow growing solid or part solid nodule that demonstrates growth over multiple screening exams (see note 8)	Management depends on clinical evaluation, patient preference, and the probability of malignancy (see note 13)
4X	Estimated Population Prevalence: <1%	Category 3 or 4 nodules with additional features or imaging findings that increase suspicion for lung cancer (see note 14)	
S	Significant or Potentially Significant Estimated Population Prevalence: 10%	Modifier: May add to category 0-4 for clinically significant or potentially clinically significant findings unrelated to lung cancer (see note 15)	As appropriate to the specific finding

Figura 12 Lung-RADS versione 2022.
American College of Radiology

1.1.3 INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO

1.1.3.1 Presentazione clinica

Le manifestazioni cliniche della neoplasia del polmone dipendono dalla sede di crescita del tumore primitivo, dall'espansione dello stesso per contiguità e dalla diffusione sistemica per via linfatica o ematica.

Il 25% dei pazienti è asintomatico e la diagnosi avviene incidentalmente tramite l'esecuzione di esami radiologici del torace effettuati per altre motivazioni.

I segni e i sintomi sono poco specifici e a insorgenza tardiva, di conseguenza spesso la diagnosi avviene in fase avanzata di malattia.

Tra i sintomi più frequenti legati alla patologia polmonare vi sono tosse persistente di nuova insorgenza (8-75% dei casi), dispnea da ostruzione delle vie aeree (3-60%), atelettasia o polmonite post-ostruttiva, dolore toracico (20-49%), emottisi ed emoftoe (6-35%).

Inoltre, sono spesso presenti alla diagnosi sintomi costituzionali quali febbre (0-20%), fatigue (0-10%) e calo ponderale (0-68%).

La diffusione regionale della neoplasia si può manifestare con raucedine, a causa dell'infiltrazione del nervo laringeo ricorrente, dispnea e ipossia, per infiltrazione del nervo frenico e conseguente paralisi diaframmatica, dolore toracico per irritazione della pleura parietale e dispnea per lo sviluppo di versamento pleurico. Inoltre, la massa neoplastica che cresce e occupa spazio a livello mediastinico può comportare lo sviluppo di disfagia per compressione dell'esofago e dispnea per compressione tracheale.

Si parla invece di sindrome della vena cava superiore quando la neoplasia comprime o infiltra la vena cava superiore, impedendo il ritorno del sangue venoso dal capo e dagli arti superiori al cuore, con conseguente aumento della pressione delle vene del volto e delle braccia. Ciò si manifesta con edema palpebrare e a mantellina, turgore delle vene giugulari, cefalea, ronzii, obnubilamenti e flushing al volto e al tronco e rappresenta un'emergenza oncologica.

Una massa localizzata all'apice polmonare può infiltrare il plesso brachiale, determinando la cosiddetta sindrome di Pancoast, caratterizzata da dolore

alla spalla irradiato lungo il lato ulnare dell'arto e progressivamente ingravescente e successiva atrofia dei muscoli dell'eminanza ipotenar e debolezza della mano. La sindrome di Pancoast può comprendere anche la sindrome di Claude-Bernard-Horner, provocata dal coinvolgimento della catena del simpatico paravetrebrale cervicale (ganglio stellato) e caratterizzata da miosi, ptosi, enoftalmo e anidrosi dell'emifaccia omolaterale alla lesione.

Infine, può esserci un coinvolgimento del pericardio che può provocare pericardite costrittiva o tamponamento cardiaco.

La diffusione a distanza della neoplasia può comportare l'insorgenza di sintomi legati alla sede di metastasi, che sono presenti approssimativamente nel 30% dei pazienti alla diagnosi. La metastatizzazione avviene principalmente per via linfatica e per via ematogena e le sedi principali di metastasi sono fegato (dove la malattia può manifestarsi con epatomegalia, ittero, dolore, nausea, sazietà precoce e insufficienza epatica), encefalo (provocando cefalea, vertigini, crisi comiziali, modifiche comportamentali, paresi o paralisi, vomito a getto, coma e decesso), ossa (con conseguente dolore, fratture patologiche e compressione spinale) e ghiandole surrenali (con insorgenza di ipertensione, tachicardia, sudorazione, ritenzione idrica, irsutismo e raramente insufficienza surrenalica).

In qualunque stadio di malattia possono essere presenti sintomi sistemici non legati alla presenza di metastasi, ma dipendenti dalla secrezione da parte delle cellule neoplastiche di sostanze biologicamente attive; si parla di sindromi paraneoplastiche. Le sindromi paraneoplastiche sono comuni nei pazienti con tumore del polmone, soprattutto in quelli con istologia SCLC (*small cell lung cancer*), e comprendono sindromi endocrine, sindromi dei tessuti connettivi-scheletrici, sindromi neuromuscolari, sindromi ematologiche, sindromi cutanee e sindromi nefrologiche. Tra le sindromi endocrinologiche, presenti nel 12% dei pazienti, vi sono l'ipercalcemia, dovuta alla secrezione da parte delle cellule neoplastiche di PTHrP o, meno frequentemente, di PTH ectopico, che si manifesta con nausea, vomito, dolore addominale, stipsi, poliuria, polidipsia e alterato stato mentale; la sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH), che comporta iponatremia, e la sindrome di Cushing, causata dalla secrezione

ectopica di ACTH. Le sindromi dei tessuti connettivo-scheletrici includono ippocratismo digitale (30%) e osteoartropatia ipertrofica primaria (1-10%). Le sindromi neuromuscolari sono più rare (1%), ma possono associarsi ad una sintomatologia importante; se ne distinguono diverse: la sindrome miastenica di Lambert-Eaton e la cecità retinica si associano principalmente all'istologia SCLC, mentre le neuropatie periferiche, la degenerazione cerebellare subacuta, la degenerazione corticale, l'encefalite limbica e la polimiosite possono essere presenti in tutti i tipi di tumore. Queste sindromi sono in gran parte dei casi provocate da risposte autoimmuni, nelle quali, tramite un meccanismo di mimetismo molecolare, l'espressione di neo-antigeni da parte del tumore conduce allo sviluppo di autoanticorpi.

Le sindromi ematologiche sono presenti nell'1-8% dei pazienti e includono la tromboflebite migratoria superficiale (sindrome di Trousseau), l'endocardite marantica (trombotica non batterica) e la coagulazione intravascolare disseminata. Le complicanze trombotiche rappresentano anche un fattore prognostico negativo. Infine, raramente, possono esserci manifestazioni cutanee, come la dermatomiosite e l'acantosis nigricans (1%), e manifestazioni nefrologiche, quali sindrome nefrosica e glomerulonefrite (<1%). (1,46)

1.1.3.2 Esami radiologici

All'interno di una regione, il miglior percorso di diagnosi e cura di una determinata patologia viene delineato da un PDTA (percorso diagnostico terapeutico assistenziale); ciò vale anche per la neoplasia del polmone.

I PDTA sono strumenti costruiti sulla base delle più recenti evidenze in letteratura, riassumibili nelle linee guida internazionali e nazionali, che permettono di definire la sequenza di attività che il Sistema Sanitario Regionale mette in atto di fronte ad una certa patologia o problema clinico. Lo scopo è quello di uniformare le prestazioni erogate, garantendo ai pazienti una gestione ottimale del loro problema clinico.

All'interno della regione Veneto, i PDTA riguardo le patologie oncologiche sono coordinati dalla Rete Oncologica Veneta.

In presenza di un sospetto diagnostico di tumore del polmone, in prima istanza è fondamentale ricostruire la storia clinica del paziente in modo accurato, ponendo attenzione all'abitudine tabagica, alla familiarità per neoplasie, alla presenza di sintomi costituzionali (in primis calo ponderale) al performance status e alla presenza di eventuali comorbidità, ed eseguire un esame obiettivo. Successivamente, l'iter diagnostico e di stadiazione si basa sull'esecuzione di metodiche di imaging e tecniche di campionamento biottico, infatti, l'esame istopatologico è essenziale per porre la diagnosi di carcinoma polmonare.

Spesso il sospetto di neoplasia è posto sulla base di una radiografia del torace, la quale può mostrare un nodulo polmonare solitario, un ingrandimento ilare, un allargamento del mediastino, un restringimento tracheobronchiale, un'atelettasia, un addensamento parenchimale che non risponde alla terapia antibiotica, lesioni cavitaree o versamento pleurico senza causa apparente. Questi reperti non sono diagnostici di neoplasia, ma pongono un sospetto che richiede un approfondimento con ulteriori indagini.

Secondo le linee guida AIOM 2021, in seguito al sospetto di neoplasia posto sulla base di una radiografia del torace è indicato eseguire come successiva indagine radiologica una TC del torace, dell'addome superiore e della regione cervicale inferiore con mezzo di contrasto, in modo da poter verificare l'interessamento di altre sedi a distanza. L'esecuzione della TC anche a livello cerebrale è dibattuta nei pazienti senza sintomi clinici; l'esame invece è indicato quando la stadiazione evidenzia una malattia in stadio superiore al primo e vi è la possibilità di un trattamento a intento curativo. La TC con mezzo di contrasto rappresenta l'esame di scelta per la stadiazione poiché permette la definizione dei parametri che definiscono la stadiazione secondo il sistema internazionale TNM (*tumor-node-metastasis*), ovvero T (estensione del tumore primitivo), N (coinvolgimento linfonodale) ed M (presenza di metastasi a distanza). Gli aspetti da valutare nella visione delle immagini comprendono la dimensione, la forma e la densità della neoformazione, il suo accrescimento nel tempo e il rapporto con le altre strutture. Dimensioni maggiori correlano con un maggior rischio di malignità, così come l'irregolarità del profilo e l'accrescimento nel tempo. La densità della lesione può essere omogenea o disomogenea, solida o

parzialmente solida o a vetro smerigliato.

Se la TC non evidenzia la presenza di metastasi a distanza, la stadiazione radiologica va completata con un esame 18F-FDG PET-TC (tomografia ad emissione di positroni con 18-fluo-desossiglucosio associata alla TC). Valori di assorbimento standardizzato (SUV) >2.5 sono altamente sospetti per malignità. Falsi negativi possono essere dipendenti da condizioni come diabete, lesione di dimensione $< 8\text{mm}$ e neoplasia a crescita lenta; invece, si possono avere risultati falsi positivi nel contesto di alcune infezioni, come la tubercolosi, processi infiammatori e patologie granulomatose.

La PET-TC ha un ruolo fondamentale non solo nell'iter diagnostico del nodulo polmonare solitario, per la cui caratterizzazione presenta un valore predittivo negativo molto elevato, ma anche nella stadiazione preoperatoria e post-trattamento. Inoltre, la PET-TC consente di indirizzare la biopsia sulle aree maggiormente sospette poiché localizza la captazione del glucosio radio-marcato, evidenziando quindi le aree ad elevato metabolismo glucidico. Infine, la PET-TC ha maggior sensibilità rispetto alla TC nell'individuare metastasi ossee ed extra-toraciche.

Parallelamente a queste indagini, le linee guida ESMO suggeriscono di verificare l'operabilità del paziente in rapporto alle sue condizioni mediche. Nello specifico, è necessario valutare la funzionalità cardiovascolare, respiratoria e metabolica.

Per valutare il coinvolgimento del sistema nervoso centrale, in presenza di sospetta metastasi alla TC cerebrale, è indicato eseguire una RMN dell'encefalo con mezzo di contrasto. Tale esame va invece eseguito in prima istanza in caso di pazienti con sintomatologia neurologica o in stadio II-III-IV di NSCLC che siano candidati ad un trattamento a scopo curativo. Se dagli esami radiologici emerge il sospetto di adenopatia mediastinica, questa va confermata con metodiche invasive, quali ecoendoscopia e, se negativa, mediastinoscopia. Questo perché la percentuale di falsi positivi con PET-TC è del 20%. Inoltre, le linee guida ACCP e ESTS/ERS consigliano la stadiazione mediastinica con metodiche invasive anche in caso di linfonodi mediastinici negativi alle valutazioni TC e PET-TC quando sono presenti alcune caratteristiche specifiche, ovvero tumore primitivo di dimensioni $>3\text{cm}$, tumore in sede centrale e tumore con metastasi linfonodali ilari. Infatti, in questi casi il rischio di metastasi occulte a livello

dei linfonodi mediastinici è del 25%. (9,46–49)

1.2.3.3 Esame bioptico

Per confermare il sospetto diagnostico di neoplasia del polmone è necessario eseguire un esame istologico. La scelta della procedura invasiva più appropriata per ottenere il campione di tessuto per la tipizzazione istologica dipende dalla sede del tumore primitivo, centrale o periferica, dalla modalità di crescita rispetto alle vie aeree, endobronchiale o peribronchiale, e dall'eventuale presenza di metastasi a distanza. Infatti, nei pazienti con malattia sistemica è indicato eseguire una biopsia nel sito di localizzazione a distanza al fine di confermare il tessuto di origine.

Nei tumori a localizzazione centrale, ovvero visibili all'endoscopia o localizzati nel terzo interno del polmone, il campionamento bioptico viene eseguito tipicamente tramite broncoscopia. Se la lesione presenta una crescita endobronchiale, la biopsia avviene mediante pinze flessibili standard o con aghi trans-bronchiali (TBNA). Se invece la lesione non si estende all'interno della via aerea, ma ha un pattern di crescita peribronchiali/periesofageo, può venir biopsiata per via endoscopica trans-bronchiale (EBUS, *endobronchial ultrasound*) o trans-esofagea (EUS, *endoscopic ultrasound*). In questi casi il rendimento diagnostico è del 90%. I tumori a localizzazione periferica hanno una gestione più complessa. La tecnica con maggior rendimento diagnostico (90%) è la biopsia percutanea transtoracica TC-guidata (TTNA), la quale però presenta un elevato rischio di pneumotorace iatrogeno, circa 10-30% a seconda del calibro dell'ago utilizzato e delle caratteristiche dei noduli biopsiati. Questa tecnica è indicata soprattutto in caso di lesioni molto periferiche, lesioni di dimensioni inferiori ai 2 cm o lesioni con aspetto a vetro smerigliato. È possibile eseguire la biopsia anche tramite broncoscopia, specialmente quando sono presenti alcuni fattori predittivi positivi di successo della stessa, quali dimensioni della lesione >2cm, aspetto solido e presenza del segno radiologico "*bronchus sign*", indice che un bronchiolo termina all'interno della lesione. In questo setting il rendimento diagnostico della broncoscopia

è del 70%, inoltre, essa permette di eseguire contemporaneamente la stadiazione linfonodale mediastinica e di escludere la presenza di eventuali lesioni centrali sincrone.

Se alla stadiazione radiologica con TC e PET-TC si evidenziano adenopatie mediastiniche potenzialmente patologiche, è indicato tipizzare la malattia tramite biopsia di quest'ultime. Il campionamento bioptico in questo caso si esegue con approccio endoscopico (EBUS e/o EUS). Se l'approccio endoscopico risulta non diagnostico e si ha il sospetto di un coinvolgimento linfonodale N2-N3, è indicato eseguire una mediastinoscopia.

Infine, nei pazienti con sospetta malattia sistemica, per la conferma diagnostica si può eseguire una biopsia di eventuali lesioni superficiali identificate con TC o PET-TC.

Per quanto riguarda l'esame citologico dell'espettorato, la capacità diagnostica è molto inferiore rispetto alle metodiche discusse precedentemente, con una specificità prossima al 100%, ma una sensibilità inferiore al 70%. L'accuratezza è maggiore per le lesioni di grandi dimensioni in sede centrale e aumenta all'aumentare del numero di campioni analizzati. Infatti, si raccomanda di eseguire almeno 3 citologie. Tuttavia, è bene sottolineare che l'esame citologico può non essere adeguato per la classificazione istologica della neoplasia, né per l'esecuzione di alcuni test molecolari, quali PD-L1 (Programmed death-ligand 1).(9,46,50)

1.1.4 CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA

La classificazione dei tumori è fondamentale sia per il trattamento del paziente, dal momento che sono state sviluppate terapie correlate all'istotipo, sia poiché fornisce basi uniformi per studi epidemiologici e biologici.

Secondo la quinta edizione del *bluebook* della *WHO*, aggiornata nel 2021, la neoplasia epiteliale maligna del polmone può essere classificata dal punto di vista istologico in 4 tipi principali che rendono conto dell'87% di tutti i casi di neoplasia: adenocarcinoma (50%), carcinoma squamocellulare (20%), carcinoma a grandi cellule (2%) e microcitoma (15%). Le prime 3

tipologie vengono raggruppate sotto la terminologia *non-small cell lung cancer (NSCLC)*, mentre il microcitoma è detto anche carcinoma a piccole cellule, *small-cell lung cancer (SCLC)*.

È possibile osservare nello stesso tumore quadri istologici diversi: combinazioni di carcinoma squamocellulare e adenocarcinoma sono presenti nel 14% dei pazienti, mentre combinazioni di carcinoma a piccole cellule e carcinoma squamocellulare nel 5%.

Il restante 13% delle neoplasie è costituito da altri istotipi più rari.

Classificazione dei tumori
Adenocarcinoma
Lepidico, acinare, micropapillare, papillare, solido (in base al quadro predominante)
Adenocarcinoma mucinoso invasivo
Adenocarcinoma minimamente invasivo (non mucinoso, mucinoso)
Carcinoma squamocellulare
Cheratinizzante, non cheratinizzante, basaloide
Tumori neuroendocrini
Carcinoma a piccole cellule
Carcinoma a piccole cellule combinato
Carcinoma neuroendocrino a grandi cellule
Carcinoma neuroendocrino a grandi cellule combinato
Tumore carcinoide
Tipico, atipico
Altri tipi non comuni
Carcinoma a grandi cellule
Carcinoma adenosquamoso
Carcinoma sarcomatoide
Pleomorfo, a cellule fusate, carcinoma a cellule giganti, carcinosarcoma, blastoma polmonare
Altri come carcinoma simil-linfoepitelioma e carcinoma NUT
Tumori tipo ghiandole salivari

Figura 13 Classificazione istologica dei tumori epiteliali maligni del polmone. WHO 2021

La diagnosi istologica si basa sulla valutazione di criteri morfologici convenzionali su ematossilina-eosina, o altre colorazioni specifiche, e su indagini immunoistochimiche. Quest'ultime possono venir eseguite su campioni bioptici fissati in formalina o su preparati citologici, specialmente cito-inclusi (*cell-block*).

I marcatori immunoistochimici che permettono di verificare la differenziazione neuroendocrina di una neoplasia sono cromogranina, sinaptofisina, CD56, enolasi neurone-specifica (NSE) e Leu7.

Per distinguere un tumore a differenziazione squamosa da un adenocarcinoma si utilizzano Napsina A, espressa da oltre il 90% degli adenocarcinomi e negativa nei carcinomi squamocellulari, e TTF-1 (*Thyroid Transcription Factor-1*), positivo in >70% degli adenocarcinomi e negativo nei carcinomi squamocellulari. Inoltre, sono d'aiuto in questa diagnosi differenziale le citocheratine (CK) 7 e 20: entrambe sono tipicamente espresse nei carcinomi squamosi, mentre nelle neoplasie non squamose può risultare positiva solo la CK 7. Infine, p40 e p63 sono altri marker di differenziazione squamosa.

Le indagini immunoistochimiche rivestono un ruolo critico anche nella diagnosi differenziale tra neoplasia polmonare primitiva e metastasi di un altro carcinoma.

Dal punto di vista eziologico, tutti i tipi istologici di neoplasia polmonare possono svilupparsi nei soggetti fumatori o ex-fumatori, ma quelli maggiormente associati al fumo di sigaretta sono il carcinoma squamoso e il microcitoma. (1,9,51)

1.1.4.1 Adenocarcinoma

L'adenocarcinoma è un tumore epiteliale maligno invasivo a differenziazione ghiandolare o le cui cellule producono mucina. Rappresenta il tipo istologico più frequente di carcinoma polmonare, soprattutto nei soggetti non fumatori, di sesso femminile e di età inferiore ai 60 anni e tende a insorgere nelle aree periferiche del polmone.

Le cellule neoplastiche possono disporsi secondo differenti pattern di crescita: lepidico, papillare, micropapillare, solido o una combinazione di questi pattern. Ciò non ha risvolti dal punto di vista del trattamento, ma ha un significato prognostico, infatti, il pattern lepidico si associa ad una minore aggressività, mentre il solido e il micropapillare ad una maggiore.

La maggior parte degli adenocarcinomi esprime il fattore di trascrizione tiroideo TTF-1.

Si parla di adenocarcinoma micro-invasivo quando la lesione è di dimensioni inferiori ai 3 cm, presenta una componente invasiva inferiore ai

5 mm ed è caratterizzata da un pattern di tipo lepidico. In questo caso la prognosi è nettamente migliore rispetto al carcinoma invasivo delle stesse dimensioni; infatti, dopo resezione chirurgica completa la sopravvivenza a 5 anni è prossima al 100%.

Il sottotipo mucinoso invasivo si caratterizza per la tendenza a diffondere per via aerogena, formando noduli satelliti; di conseguenza, l'approccio chirurgico diviene meno vantaggioso. Esso si presenta come nodulo solitario o come noduli multipli e, se coinvolge un intero lobo, può mimare una polmonite lobare. (1,51).

1.1.4.2 Carcinoma squamocellulare

Il carcinoma squamocellulare rappresenta il 20% dei tumori epiteliali maligni del polmone; è strettamente correlato al fumo ed è più frequente nel sesso maschile.

Rispetto all'adenocarcinoma tende a insorgere in sede più centrale/ilare e ad avere dimensioni maggiori.

A livello patogenetico, le lesioni precancerose da cui origina sono spesso precedute da metaplasia squamosa dell'epitelio bronchiale. Infatti, nell'epitelio adiacente alla massa tumorale possono essere presenti focolai di metaplasia squamosa, displasia epiteliale e carcinoma in situ.

Istologicamente è del tutto simile ai carcinomi squamosi che insorgono in sede extra-polmonare e infatti si caratterizza per la presenza di cheratinizzazione e/o ponti intercellulari(1,51).

1.1.4.3 Carcinoma a piccole cellule

Il carcinoma a piccole cellule è un tumore molto aggressivo che correla strettamente con il fumo di sigaretta, infatti, solo l'1% dei casi insorge in soggetti non fumatori. Costituisce il 15% dei tumori maligni del polmone.

Può insorgere nei bronchi principali, o, più raramente, alla periferia del polmone e non sono note lesioni precancerose.

Dal punto di vista istologico, la neoplasia è formata da cellule piccole (diametro 3 volte inferiore rispetto ai linfociti quiescenti, 25µm) con scarso citoplasma, bordo cellulare ben definito, cromatina nucleare finemente granulata (quadro “a sale e pepe”) e assenza di nucleoli. La conta mitotica è elevata e spesso sono presenti aree di estesa necrosi. Le cellule neoplastiche esprimono i marcatori immunohistochimici di differenziazione neuroendocrina, quali CD56, cromogranina, sinaptofisina e enolasi neurone-specifica.

Clinicamente, questo tipo di tumore è molto spesso associato alla produzione ectopica di ormoni e quindi allo sviluppo di sindromi paraneoplastiche. (1,51)

1.1.4.4 Carcinoma a grandi cellule

Il carcinoma a grandi cellule è un tumore epiteliale maligno indifferenziato privo delle caratteristiche citologiche degli altri tipi istologici di carcinoma polmonare.

Costituisce il 2% dei carcinomi del polmone.

A livello istologico è formato da cellule con grossi nuclei, nucleoli prominenti e una moderata quantità di citoplasma. Non esprime nessun marker associato ad adenocarcinoma o a carcinoma squamoso, pertanto, la diagnosi viene posta per esclusione.

Un sottotipo è rappresentato dal carcinoma a grandi cellule neuroendocrino. Quest'ultimo possiede caratteristiche molecolari simili ad un microcitoma, ma è formato da cellule di dimensioni maggiori. (1,51)

1.1.5 CARATTERIZZAZIONE MOLECOLARE

Il processo di cancerogenesi prevede il progressivo accumulo nelle cellule epiteliali polmonari di mutazioni geniche *gain-of-function* in oncogeni e *loss-of-function* in geni oncosoppressori. Come conseguenza, le cellule acquisiscono gradualmente una serie di caratteristiche che configurano il

fenotipo maligno. Tra queste caratteristiche, dette “*hallmarks del cancro*” vi sono proliferazione incontrollata, inibizione dell’apoptosi, neo-angiogenesi, evasione dal sistema immunitario, capacità di invadere i tessuti e di disseminare a distanza. (52)

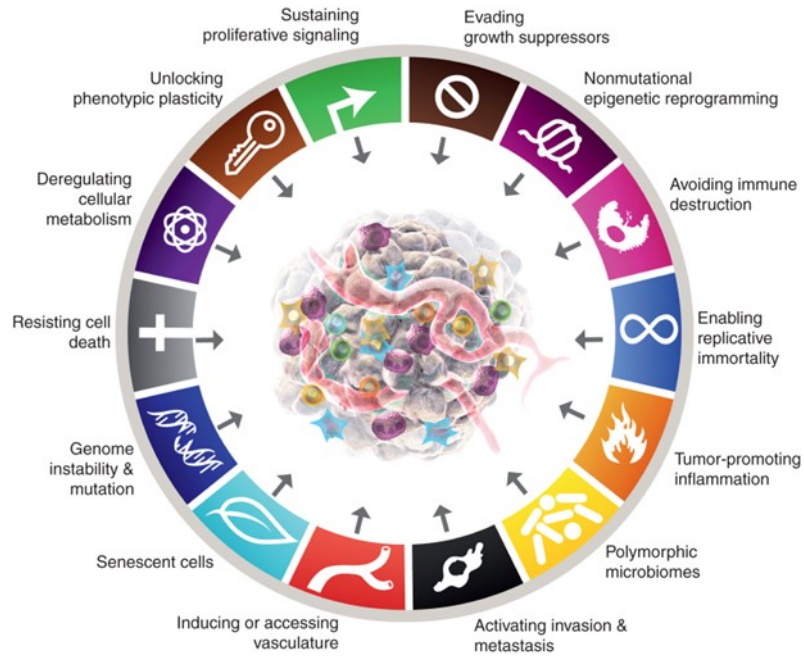


Figura 14 Hallmarks del cancro.
Cancer discovery 2022

Tra i vari tipi istologici di carcinoma polmonare, l’adenocarcinoma è quello in cui le mutazioni geniche sono state maggiormente studiate. In particolare, si pone l’attenzione sulle cosiddette mutazioni “*driver*”, ovvero quelle mutazioni essenziali per la trasformazione neoplastica e per la progressione della neoplasia. Si tratta di mutazioni patogenetiche per lo sviluppo della neoplasia e, in quanto tali, costituiscono dei target per la terapia antineoplastica. La maggior parte delle mutazioni driver è mutualmente esclusiva, suggerendo che è sufficiente una sola di queste per sostenere il processo di cancerogenesi.

La caratterizzazione molecolare della neoplasia del polmone è quindi fondamentale nel processo di diagnosi e cura poiché permette di selezionare, a seconda della presenza di specifiche mutazioni o marcatori, sottopopolazioni di pazienti che possono giovare di terapie a bersaglio molecolare.

Le linee guida AIOM 2021 raccomandano in tutti i pazienti con NSCLC in stadio IIIB-IIIC non candidati a trattamento loco-regionale e in tutti i pazienti

in stadio IV di completare il processo diagnostico con la caratterizzazione molecolare. Nello specifico, è indicato analizzare le mutazioni di *EGFR* (*epidermal growth factor receptor*) e di *BRAF* (*B-raf proto-oncogene*), le traslocazioni a carico di *ALK* (*Anaplastic Lymphoma Kinase*), *ROS1* (*proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS*) e *NTRK 1,2 e 3* (*Neurotrophic tyrosine receptor kinase*) e la valutazione dei livelli di espressione di *PD-L1* (*programmed-death ligand 1*).

I principali tipi istologici di cancro del polmone hanno caratteristiche molecolari differenti.

Circa un terzo degli adenocarcinomi possiede mutazioni *gain-of-function* oncogeniche che coinvolgono componenti delle vie di segnalazione dei fattori di crescita. Tra queste, sono particolarmente importanti le alterazioni che portano all'iperattivazione di recettori della tirosin-chinasi poiché esistono specifici farmaci a bersaglio molecolare che agiscono su tali mutazioni, ovvero i TKIs (*tyrosine-kinase inhibitors*). Queste alterazioni comprendono mutazione di *EGFR* (10-15% nei soggetti caucasici e 40-55% nelle donne asiatiche non fumatrici), principalmente microdelezioni a carico dell'esone 19 e mutazione L858R dell'esone 21; fusioni di *ALK* (3-5%), che portano alla genesi della proteina di fusione *ELM4-ALK*; amplificazione o mutazione con skipping dell'esone 14 di *MET* (2-5%); riarrangiamento di *NTRK* (1-2%), fusioni di *RET* (1-2%) e fusioni di *ROS1* (1%). Altre alterazioni possono essere a carico di serina/treonina chinasi, come la mutazione V600E di *BRAF* (2%), la mutazione di *PIK3CA* (*fosfatidil inositolo 3 chinasi*, 2%) e la mutazione di *AKT1* (*AKT serina/treonina chinasi 1*, 1%). L'alterazione genica più frequente nella popolazione caucasica è la mutazione di *KRAS* (25-30%), gene che codifica per molecole di segnale che si trovano a valle dei recettori tirosin-chinasici nelle vie di segnalazione dei fattori di crescita. Buona parte di queste mutazioni è di tipo G12C, per cui esiste una specifica terapia target. Infine, si citano altre mutazioni più rare: *HER2* (*human epidermal growth factor receptor 2*, 2-4%) e *MEK1* (*Dual specificity mitogen-activated protein kinase kinase 1*, 1%).

Da questa classificazione rimane escluso circa il 30% dei casi di adenocarcinoma, nei quali non si riesce a identificare una mutazione driver.

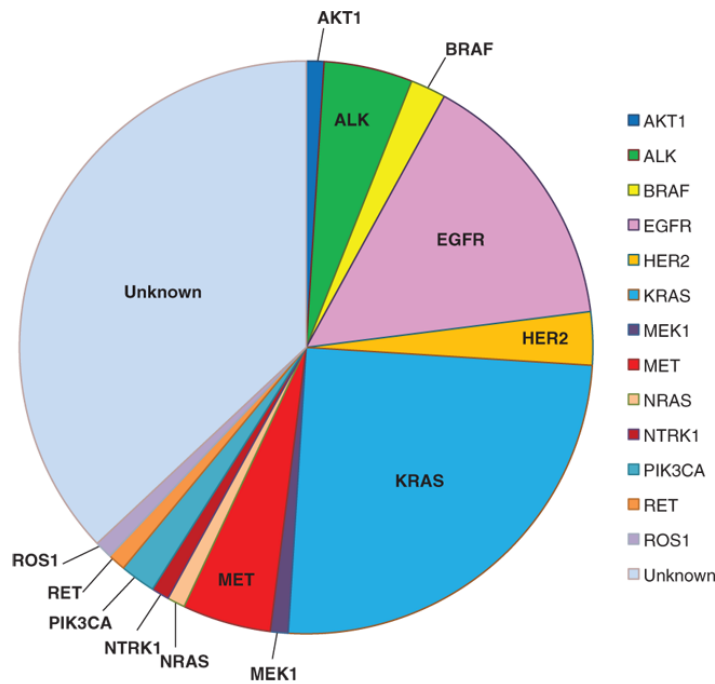


Figura 15 Mutazioni driver nell'adenocarcinoma nella popolazione caucasica. Harrison's Principles of Internal Medicine, 21e; 2022

Per quanto riguarda il carcinoma squamocellulare, questo è caratterizzato da numerose aberrazioni genetiche, molte delle quali sono delezioni cromosomiche a carico di geni oncosoppressori. Tra le più importanti si citano la perdita della regione 3p, della regione 17p, sito del gene *TP53*, e della regione 9p, sito del gene *CDKN2A* (*inibitore della chinasi ciclina dipendente 2A*). È interessante notare che queste alterazioni rappresentano eventi molto precoci nel processo di trasformazione neoplastica, tant'è che spesso si riscontrano anche nelle cellule della mucosa respiratoria istologicamente normale dei soggetti fumatori. Nello specifico, alterazioni a carico di *TP53* si trovano nel 10-50% delle displasie squamose, nel 60-90% dei carcinomi in situ e in oltre il 90% dei carcinomi invasivi; invece, *CDKN2A* è mutato nel 65% delle neoplasie. A differenza delle mutazioni driver riscontrate negli adenocarcinomi, queste alterazioni non sempre rappresentano un possibile target terapeutico; tuttavia, mutazioni a carico di *EGFR*, *KRAS*, *MET* e *BRAF* sono talvolta riscontrate anche in pazienti con istologia squamosa. In particolare, *EGFR* risulta mutato nello 0-5% dei carcinomi squamocellulari, la maggior parte dei quali insorge in pazienti di sesso femminile senza una storia di abitudine tabagica; in questi casi però, è più frequente avvenga un'amplificazione genica piuttosto che una mutazione attivante. (53,54). La mutazione di *KRAS* è presente nell'1-6%

dei casi(54). Le linee guida ESMO raccomandano la caratterizzazione molecolare delle neoplasie ad istologia non squamosa qualora si riscontrino in soggetti giovani (< 50 anni di età) o non forti fumatori.(55)

Il carcinoma a piccole cellule è l'istotipo che si associa maggiormente al fumo di sigaretta ed è anche quello caratterizzato dal più alto carico mutazionale. In praticamente tutti i casi si ritrovano l'inattivazione di *TP53* e di *RB* e la perdita della regione cromosomica 3p, la quale si ritrova spesso anche nell'epitelio respiratorio istologicamente normale, suggerendo che rappresenti un evento molto precoce nella trasformazione neoplastica.

Infine, per quanto riguarda le caratteristiche dei carcinomi non associati a fumo di sigaretta, questi sono spesso dal punto di vista istologico di tipo adenocarcinoma e a livello epidemiologico sono più frequenti nelle donne. Hanno maggiore probabilità di avere mutazioni a carico di *EGFR*, mentre le mutazioni a carico di *KRAS* sono meno frequenti. Inoltre, le mutazioni a carico di *TP53*, per quanto comunque frequenti, si verificano meno frequentemente rispetto alle neoplasie fumo-correlate. (1,9,51)

1.1.6 STADIAZIONE E CLASSIFICAZIONE TNM

La stadiazione del carcinoma del polmone si basa sul sistema di stadiazione internazionale TNM (*tumor-node-metastasis*), che definisce l'estensione anatomica della malattia tramite la valutazione di tre parametri, i quali vengono poi combinati in differenti stadi. I tre parametri sono l'estensione del tumore primitivo (fattore T), il coinvolgimento linfonodale (fattore N) e la presenza di metastasi a distanza (fattore M).

Questo sistema è utile per fornire una stima della prognosi dei pazienti, per definire il trattamento più adeguato per ciascun paziente e per comparare i risultati terapeutici provenienti da centri diversi.

In figura 16 ne viene riportata l'ultima edizione (VIII edizione, 2017).

A seconda della combinazione dei parametri del sistema TNM si ottengono diversi stadi del tumore del polmone (figura 17), i quali si associano a diversa prognosi e diversa sopravvivenza a 5 anni.

Una neoplasia si trova in stadio I quando ha dimensioni <5cm, non presenta interessamento linfonodale e non ha localizzazioni a distanza. In questo caso la sopravvivenza a 5 anni è compresa tra il 68% e il 92%, a seconda della dimensione della lesione. Man mano che si aumenta nello stadio, la sopravvivenza diminuisce progressivamente. Negli stadi II e III, la neoplasia può avere dimensioni maggiori e/o può esserci un coinvolgimento linfonodale di vario grado, in assenza però di metastasi a distanza. La sopravvivenza è del 53-60% per il secondo stadio e del 13-36% per il terzo. Quando vi sono metastasi a distanza si ha un quarto stadio indipendentemente dai fattori T e N. In questo caso la sopravvivenza a 5 anni crolla, sfiorando appena il 10% in casi di singola metastasi extra-toracica e arrivando allo 0% in caso di plurimetastasi. Tuttavia, l'avvento di nuovi approcci terapeutici, come l'immunoterapia e le terapie target, sta portando ad un aumento della quota di lungo-sopravvivenenti anche in questa categoria di pazienti.

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

Figura 16 Classificazione clinica TNM, VIII ed.
Linee guida AIOM 2021

Raggruppamento in stadi VIII Edizione			
Stadio	T	N	M
Stadio IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
Stadio IA2	T1b	N0	M0
Stadio IA3	T1c	N0	M0
Stadio IB	T2a	N0	M0
Stadio IIA	T2b	N0	M0
Stadio IIB	T1a, b, c	N1	M0
	T2a, b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadio IIIA	T1a, b, c	N2	M0
	T2a, b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0, N1	M0
Stadio IIIB	T1a, b, c	N3	M0
	T2a, b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
Stadio IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
Stadio IVA	Qualunque T	Qualunque N	M1a
	Qualunque T	Qualunque N	M1b
Stadio IVB	Qualunque T	Qualunque N	M1c

Figura 17 Raggruppamento in stadi secondo i parametri TNM. VIII edizione. Linee guida AIOM 2021

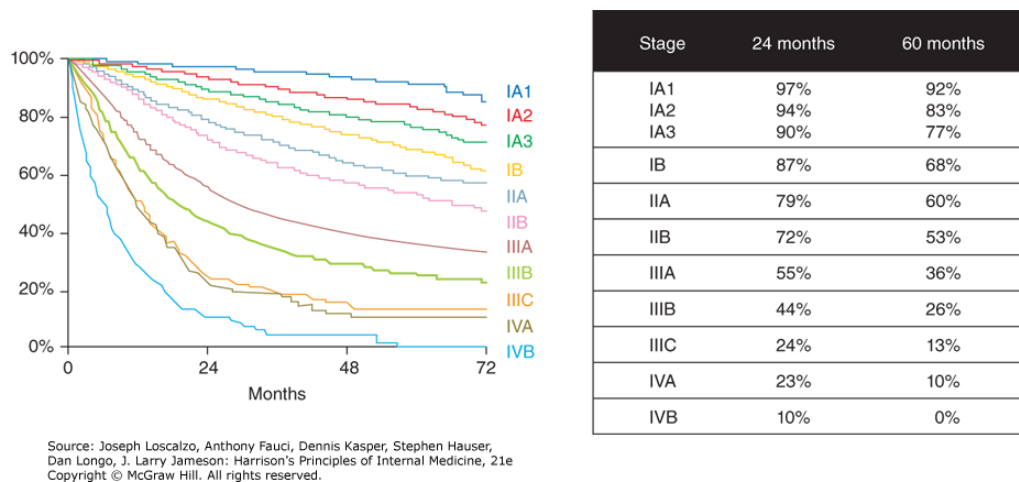


Figura 18 Influenza dello stadio sulla sopravvivenza dei pazienti con NSCLC. Harrison's Principles of Internal Medicine, 21e; 2022

1.1.7 TRATTAMENTO

Il trattamento del carcinoma polmonare varia a seconda dell'istotipo e dello stadio di malattia. Inoltre, la scelta del tipo di trattamento viene influenzata anche da fattori non legati alla neoplasia, ma legati al paziente, quali il performance status, lo stato di nutrizione, la riserva cardiopolmonare e la presenza di comorbidità.

Le possibili strategie di trattamento comprendono chirurgia, chemioterapia, radioterapia, terapia a bersaglio molecolare e immunoterapia; queste opzioni sono spesso combinate.

L'approccio al paziente è multidisciplinare, infatti, le scelte riguardo l'avvio o meno ad un trattamento di tipo sistemico, piuttosto che locale, richiedono attente valutazioni circa il rapporto rischio/beneficio, il quale è estremamente vario tra i pazienti, dipendendo da stadio, istologia e caratterizzazione molecolare della neoplasia, nonché dal performance status del paziente. La presenza di competenze specialistiche diverse e complementari all'interno dello stesso team è quindi fondamentale per ponderare accuratamente le scelte riguardo al management di ciascun paziente. (9)

1.1.7.1 NSCLC: trattamento della malattia localizzata

Circa il 30% dei pazienti con NSCLC si presenta con malattia in stadio precoce, per la quale la chirurgia con intento radicale rappresenta il trattamento di prima scelta poiché permette di ottenere i migliori risultati in termini di prognosi e sopravvivenza. Inoltre, è importante che l'intervento chirurgico venga svolto presso strutture ad elevato volume di attività da parte di personale specializzato, poiché ciò ha un impatto sull'*outcome* dei pazienti.(56,57). Le linee guida AIOM 2021 raccomandano di proporre la chirurgia ai pazienti con NSCLC in stadio I, II ed in alcuni pazienti selezionati in stadio IIIA/IIIB (T1-T3, N2 singola stazione, non bulky) e di svolgere la terapia chirurgia esclusivamente presso centri ad elevato volume di attività.

I criteri di operabilità comprendono operabilità biologica, ovvero prospettiva di radicalità in relazione allo stadio della malattia, operabilità anatomica, cioè minor volume di resezione possibile, e operabilità funzionale, dipendente dalla capacità respiratoria predetta dopo intervento radicale.

L'approccio chirurgico standard nel tumore del polmone è la lobectomia associata a linfadenectomia ilo-mediastinica, la quale può essere eseguita in toracotomia o con approccio mininvasivo, ovvero tramite videotoracosopia (VATS) o chirurgia robotica.

In stadi molto precoci, (Tis o T1a) o nel caso di lesioni molto piccole non solide, ma a "vetro smerigliato", può essere accettabile eseguire una segmentectomia anatomica. Invece, nel caso in cui la lesione non sia passabile di lobectomia o in presenza di un significativo sconfinamento trans-scissurale, è indicata la pneumectomia, sempre se fattibile da un punto di vista funzionale.(9)

Nei pazienti con NSCLS T1-2N0 non operabili a causa di comorbidità o controindicazioni mediche o che rifiutano la chirurgia, la radioterapia rappresenta una valida alternativa. In particolare, la radioterapia stereotassica, che si caratterizza per la somministrazione di dosi molto elevate in poche frazioni, permette di ottenere risultati migliori in termini di sopravvivenza globale rispetto alla radioterapia convenzionale, senza apportare tossicità significative. (9,58)

Per quanto riguarda la possibilità di eseguire una chemioterapia adiuvante con cisplatino dopo la resezione chirurgica radicale, le evidenze attuali indicano che il rapporto beneficio/danno è a favore del trattamento per gli stadi II-III e per pazienti di età inferiore ai 75 anni, nello stadio I è preferibile l'osservazione e nei pazienti con età superiore ai 75 anni i dati non sono ancora sufficienti.(9) Inoltre, nei pazienti il cui tumore esprime una mutazione attivante il gene *EGFR*, la chemioterapia adiuvante può essere integrata con farmaci inibitori tirosin-chinasici di *EGFR*. Nello specifico, lo studio ADAURA ha evidenziato che, in pazienti con NSCLC in stadio IB-IIIa *EGFR* mutato, dopo resezione chirurgica radicale, il trattamento adiuvante con Osimertinib comporta un intervallo libero da malattia maggiore rispetto al placebo, con un ridotto rischio di recidive locali e a distanza e un ottimo profilo di sicurezza.(59) Sulla base di ciò, attualmente in Italia, nel contesto di un programma allargato, è disponibile il trattamento adiuvante con

osimertinib per i pazienti con NSCLC operato radicalmente e con mutazione di *EGFR*(9).

L'utilizzo di inibitori dell'asse *PD1/PD-L1* nel setting adiuvante è invece ancora oggetto di studio. Nello specifico, lo studio IMpower-010 ha valutato gli effetti di una terapia adiuvante con atezolizumab (inibitore di *PD-L1*) rispetto al placebo in pazienti con NSCLC in stadio IB-IIIa operati radicalmente dopo chemioterapia adiuvante con cisplatino. I risultati hanno mostrato un aumento della sopravvivenza libera da recidiva nei pazienti in stadio II-IIIa, più evidente nel sottogruppo di pazienti il cui tumore presentava livelli di espressione di PD-L1 >1%. Grazie ai risultati di un'analisi di sottogruppo, atezolizumab è al giorno d'oggi prescrivibile e rimborsato da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per pazienti con NSCLC in stadio II-III radicalmente operati, sottoposti a chemioterapia adiuvante con doppietta a base di platino e con livello di espressione di *PD-L1* \geq 50%. (60)

Recentemente sono stati pubblicati anche i risultati dello studio PEARLS/KEYNOTE 091 che ha arruolato pazienti con NSCLC in stadio II-III radicalmente operati e trattati con chemioterapia con doppietta a base di platino, seguita da pembrolizumab adiuvante per un anno. (61) Tuttavia, pembrolizumab in setting adiuvante è attualmente approvato dall'European Medicines Agency (EMA), ma non da AIFA.

Infine, nel setting adiuvante, nei pazienti con NSCLC in stadio I-II operati radicalmente, la radioterapia non deve essere presa in considerazione come opzione terapeutica poiché le evidenze dimostrano un rapporto beneficio/danno sfavorevole; può tuttavia essere considerata in caso di resezione non radicale (R1 o R2). (9)

La sopravvivenza globale a 5 anni dopo chirurgia radicale è dipendente dallo stadio alla diagnosi, come illustrato precedentemente nel paragrafo 1.1.6 "Stadiazione e classificazione TNM". Il rischio di ricaduta è del 6-10% per persona/anno nei primi quattro anni dopo la chirurgia e del 2% dopo il quarto anno; nello specifico, nei primi due anni si hanno maggiormente recidive locali, mentre il tasso di recidive a distanza aumenta dopo il terzo anno dalla fine del trattamento primario. (62,63)

Allo scopo di individuare recidive locali o metastatiche o tumori primitivi metacroni suscettibili a trattamento attivo, dopo la terapia primaria è indicato

eseguire un follow-up con TC torace con mezzo di contrasto. La periodicità con cui si suggerisce di eseguire l'imaging è ogni 6 mesi nei primi 2 anni e ogni anno successivamente. In caso di reperto sospetto alla TC è opportuno eseguire una PET-TC; invece, se nei primi due anni di follow-up non si evidenziano lesioni sospette, si possono proseguire i controlli con TC senza mezzo di contrasto. In pazienti anziani, unfit o comunque non suscettibili a successivi trattamenti attivi, la raccomandazione a eseguire un follow-up è bassa e questo può essere effettuato con una semplice radiografia del torace. Per quanto riguarda la durata del follow-up, attualmente non ci sono dati relativi all'efficacia della prosecuzione della sorveglianza oltre i 5 anni, motivo per cui le linee guida AIOM 2021 suggeriscono di interromperla al quinto anno.(9)

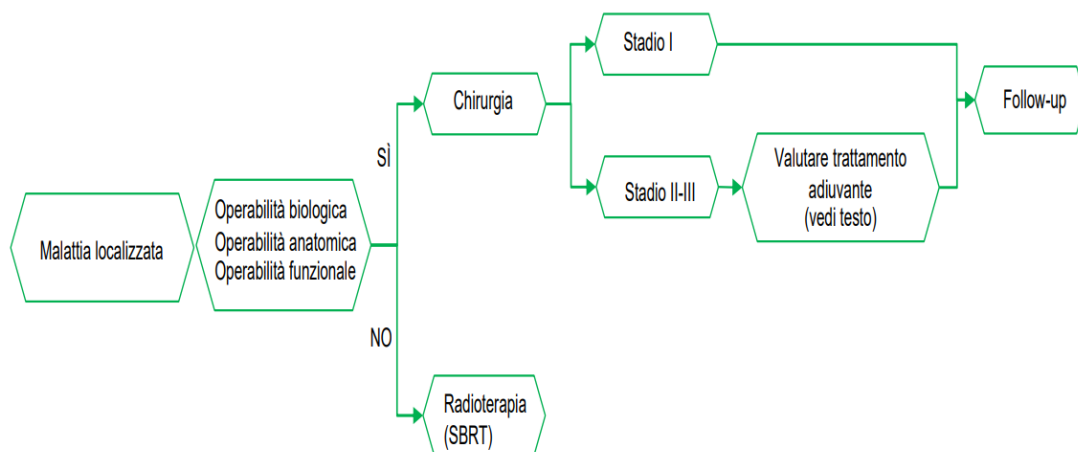


Figura 19 Algoritmo terapeutico NSCLC localizzato.
Linee guida AIOM 2021

Nonostante non rappresenti ancora uno standard terapeutico raccomandato dalle linee guida internazionali, l'immunoterapia ha recentemente mostrato risultati promettenti nel setting neoadiuvante per la malattia localizzata resecabile in termini di outcome chirurgico e di risposta patologica. Più nel dettaglio, il trial di fase II NEOSTAR ha dimostrato che dopo il trattamento con nivolumab, nivolumab-ipilimumab e nivolumab-ipilimumab-chemioterapia si ottiene una risposta patologica maggiore (MPR), definita dalla presenza nel pezzo operatorio di un numero di cellule tumorali <10%, rispettivamente, nel 24% nel 50% e nel 50% dei casi.(64) Lo studio CheckMate 816 ha invece studiato gli effetti del trattamento neoadiuvante con nivolumab associato a ipilimumab o a chemioterapia: la sopravvivenza libera da eventi a 2 anni di follow-up è, rispettivamente, del

60% e del 64%; invece, la risposta patologica completa è stata ottenuta, rispettivamente, nel 20% e nel 24% dei casi.(65)

Studi ancora più recenti hanno dimostrato l'efficacia dell'immunoterapia peri-operatoria; tra questi c'è lo studio di fase III AEGEAN, il quale ha confrontato, in pazienti con *NSCLC* di stadio IIIA/B resecabile, il trattamento peri-operatorio con chemioterapia associata a immunoterapia rispetto a quello con sola chemioterapia. I risultati del trattamento con immunoterapia sono stati migliori rispetto al controllo sia in termini di risposta patologica completa (17.2% vs 4.3%) sia in termini di sopravvivenza libera da eventi.(66)

Un altro recente studio sui benefici dell'immunoterapia peri-operatoria è il CheckMate 77t, il quale ha anch'esso dimostrato che l'utilizzo dell'associazione immunoterapia-chemioterapia porta ad un maggiore tasso di risposta patologica completa rispetto all'utilizzo della sola chemioterapia.(67)

Infine, nello studio KeyNote671 pazienti con *NSLCS* resecabile in stadio II-III B sono stati randomizzati tra il ricevere un trattamento peri-operatorio con immunoterapia (pembrolizumab) e chemioterapia e il ricevere solo chemioterapia; ciò che è emerso è che il trattamento con pembrolizumab si associa ad una sopravvivenza libera da eventi a 2 anni di follow up del 62.4%, contro il 40.6% del gruppo di controllo. (68)

Numerosi altri studi sono in corso di svolgimento sull'efficacia dell'immunoterapia, da sola o in combinazione con la chemioterapia, nel setting neoadiuvante e peri-operatorio, pertanto, è probabile che in futuro essa acquisti un ruolo sempre maggiore.

1.1.7.2 NSCLC: trattamento della malattia localmente avanzata

La gestione della malattia localmente avanzata (stadio IIIA, IIIB e IIIC) è complessa poiché richiede un trattamento multimodale e una valutazione multidisciplinare.

Innanzitutto, si distinguono due situazioni, quella in cui la malattia risulta

resecabile chirurgicamente e quella invece in cui la malattia è non resecabile. La possibilità che la terapia chirurgica possa essere presa in considerazione dipende dall'estensione della lesione primitiva, dal coinvolgimento linfonodale e dal grado di risposta ad eventuali terapie di induzione.

Nei pazienti con malattia N1, il trattamento può essere assimilato a quello degli stadi precoci, prevedendo chirurgia e successiva terapia medica adiuvante.

La gestione della malattia N2 è più complessa e la prognosi è diversa a seconda che il coinvolgimento linfonodale sia limitato ad una singola stazione o sia invece esteso a più stazioni. Nello specifico, i fattori che rendono una malattia cN2 resecabile sono fattore T1-T3 e interessamento di una singola stazione linfonodale mediastinica in sede favorevole non "bulky". Per definire questa condizione, è necessario avere uno staging patologico negativo sulle altre stazioni linfonodali mediastiniche, motivo per cui si richiede una conferma istologica invasiva preoperatoria. In questa situazione le opzioni terapeutiche comprendono chirurgia di prima istanza seguita da chemioterapia adiuvante, oppure chemioterapia o radiochemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia. La scelta della tipologia di trattamento viene valutata sulla base del rapporto rischio/beneficio per ciascun paziente all'interno di un gruppo multidisciplinare.

In caso di malattia cN2 non resecabile, il trattamento prevede una combinazione di chemio e radioterapia a dosi radicali e, in casi molto selezionati, può essere poi presa in considerazione anche la terapia chirurgica qualora la terapia di induzione permetta di ottenere un downstaging clinico-radiologico documentato con esame cito-istologico.

Nei pazienti in cui la diagnosi del coinvolgimento dei linfonodi mediastinici avviene in fase post-operatoria (pN2), le linee guida AIOM 2021 raccomandano di valutare un trattamento radioterapico adiuvante, il quale prevede la somministrazione di una dose totale di 50-54 Gy, frazionata in 1,8/2Gy/die, a un volume bersaglio rappresentato dalle stazioni linfonodali ilo-mediastiniche coinvolte dalla malattia.

Per quanto riguarda la malattia N3, la gestione può essere assimilata a quella dello stadio IIIC.

Nei pazienti con NSCLC in stadio IIIA/IIIB non resecabile o IIIC, in buone condizioni generali, l'opzione terapeutica di prima scelta è un trattamento concomitante di chemioterapia a base di platino e radioterapia a dosi radicali. Inoltre, nei pazienti in stadio IIIB (N3) e IIIC è raccomandata la caratterizzazione molecolare del tumore, analogamente a quanto a quanto accade per lo stadio IV, al fine di valutare la possibilità di utilizzare trattamenti a bersaglio molecolare.

Se dopo il trattamento chemio-radioterapico a dosi radicali si registra una risposta obiettiva o una stabilità di malattia e le cellule tumorali presentano un'espressione di PD-L1 superiore o uguale all'1%, le linee guida AIOM 2021 raccomandano una immunoterapia di consolidamento con durvalumab (anticorpo monoclonale diretto contro PD-L1) della durata di 12 mesi. Il razionale di questa raccomandazione deriva dai risultati dello studio di fase III PACIFIC, il cui ultimo aggiornamento evidenzia benefici in termini di sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da malattia nei pazienti con NSCLC in stadio III non resecabile che dopo chemio-radioterapia ricevono durvalumab rispetto a quelli che, nello stesso setting, ricevono placebo. Nello specifico, la sopravvivenza globale a 5 anni è del 42.9%, contro il 33.4% del placebo, mentre la sopravvivenza libera da malattia è del 33.1%, contro il 19% del placebo.(9,69)

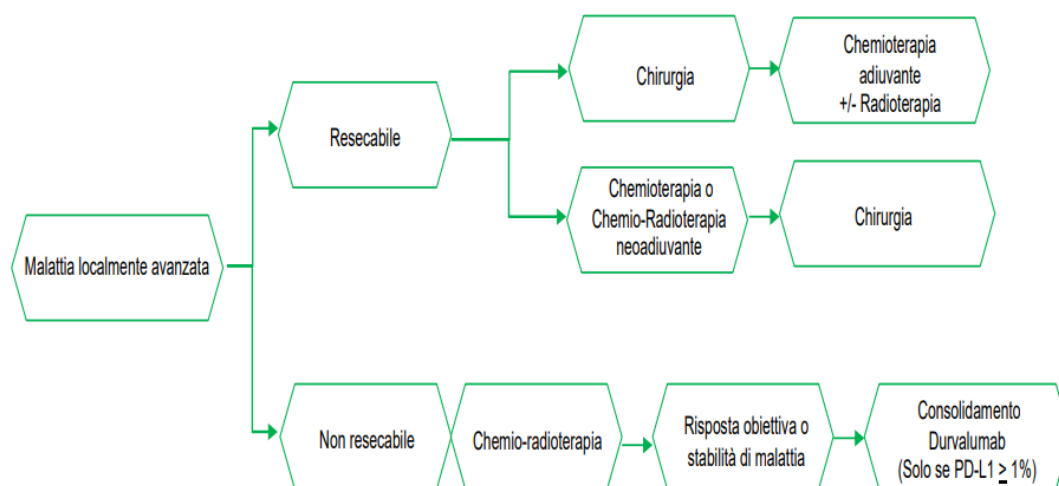


Figura 20 Algoritmo terapeutico NSCLC localmente avanzato.
Linee guida AIOM 2021

1.1.7.3 NSCLC: trattamento della malattia avanzata

Per i pazienti con NSCLC in stadio avanzato (stadio IIIB/IIIC non suscettibile di trattamenti loco regionali e stadio IV) la scelta del trattamento si basa sulla valutazione di diversi parametri, quali istologia (squamosa o non squamosa), presenza di alterazioni molecolari driver, livelli di espressione di PD-L1 e caratteristiche cliniche dei pazienti (età, performance status e comorbidità).

Rilevante ai fini dell'approccio terapeutico è la distinzione tra malattia *oncogene-addicted* e malattia *non oncogene-addicted*, che si basa sulla presenza o meno nelle cellule tumorali di mutazioni genetiche driver suscettibili di trattamento a bersaglio molecolare.

In Italia attualmente sono approvati e rimborsati farmaci inibitori tirosin-chinasici di *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*, *RET* e *NTRK*.

Nei pazienti con NSCLC in stadio avanzato e con mutazioni classiche attivanti *EGFR*, il trattamento di prima linea prevede l'inibitore tirosin-chinasico di *EGFR* osimertinib.

Nei pazienti con riarrangiamento di *ALK* la prima linea di terapia è rappresentata dagli inibitori tirosin-chinasi di *ALK* alectinib, brigatinib e lorlatinib.

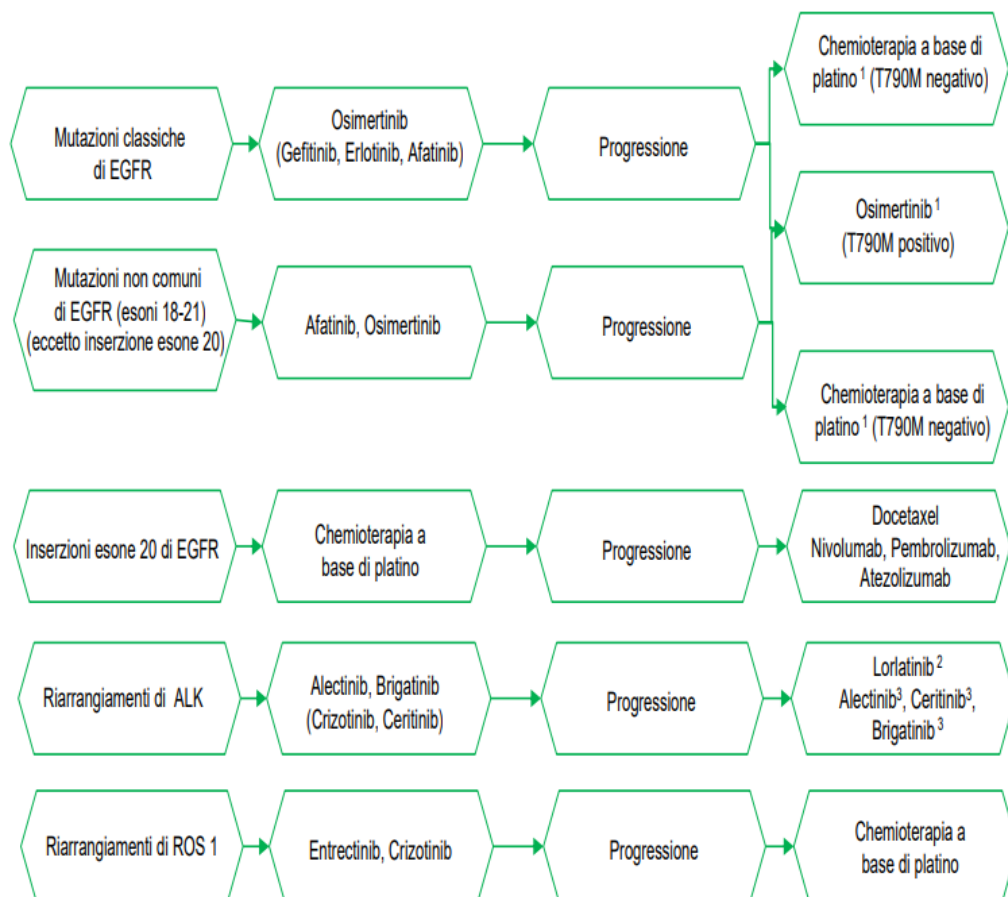
Per il trattamento della malattia *ROS1*-riarrangiata come prima linea si può utilizzare un inibitore tirosin-chinasico di *ALK* e *ROS1*, crizotinib, oppure entrectinib, un TKI attivo contro più recettori. Se il paziente presenta metastasi cerebrali è da preferire entrectinib.

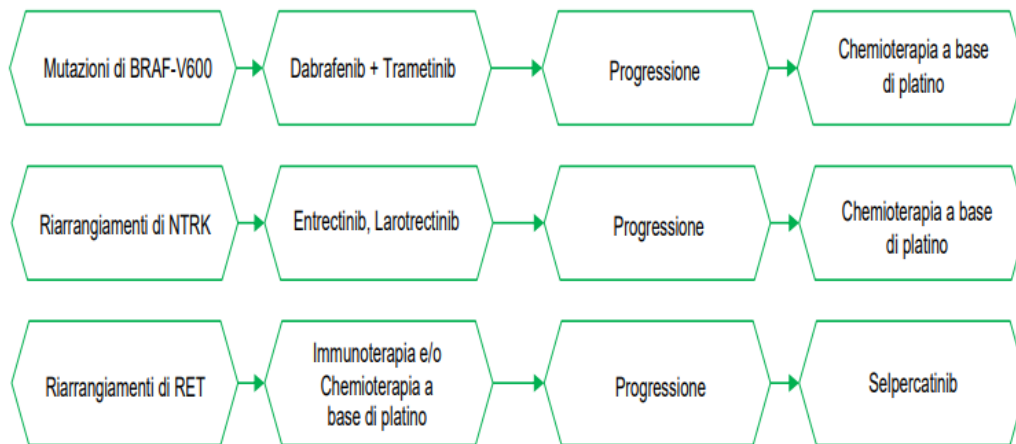
Per i pazienti con mutazione di *BRAF* la raccomandazione è quella di usare come prima linea di trattamento una combinazione di *BRAF*-inibitore e *MEK*-inibitore, ovvero dabrafenib-trametinib.

Nei casi con fusione di *RET*, il trattamento di prima linea raccomandato è con delpercatinib o pralsetinib (entrambi non ancora approvati e rimborsati in Italia), due TKIs attivi contro *RET*.

Infine, contro il riarrangiamento di *NTRK* sono disponibili degli inibitori di *TRK* (*tropomyosin-related kinase*), entrectinib e larotrectinib. (9,55)

Per quanto riguarda il trattamento di malattie oncogene-addicted differenti rispetto a quelle sopracitate, attualmente non ci sono farmaci a bersaglio molecolare approvati in Europa come prima linea di trattamento; tuttavia, dati preliminari che emergono da recenti studi in fase I-II mostrano profili di attività e tollerabilità promettenti in favore di alcuni farmaci di nuova generazione attivi contro altre mutazioni drivers. Per esempio, la mutazione G12C di *KRAS* è suscettibile al trattamento con sotorasib e adagrasib (70,71), mentre per i pazienti con *exon 14 skipping* di *MET* sono efficaci capmatinib e tepotinib, i quali sono già approvati dall'FDA e da AIFA in seconda linea. (72,73) Nei pazienti con mutazione di *HER2* nell'esone 20 è possibile utilizzare l'anticorpo farmaco coniugato trastuzumab-deruxtecan, anch'esso attualmente approvato solo dall'FDA. Le linee guida AIOM 2021 raccomandano di prendere in considerazione per tutti i pazienti con NSCLC in stadio avanzato che presentano mutazioni drivers differenti rispetto a quelle per cui sono disponibili farmaci approvati l'accesso a studi clinici, programmi di accesso allargato e /o uso compassionevole di nuovi farmaci in studio. In alternativa, la raccomandazione è quella di seguire l'algoritmo terapeutico delle malattie *non oncogene-addicted*.(9,55)





1. In pazienti in progressione a Gefitinib, Erlotinib, o Afatinib
2. In pazienti in progressione a Alectinib o Ceritinib oppure Crizotinib e almeno un altro TKI
3. In pazienti in progressione a Crizotinib

*Figura 21 Algoritmo terapeutico NSCLC oncogene-addicted.
Linee guida AIOM 2021*

Nei pazienti con NSCLC avanzato senza alterazioni genetiche drivers suscettibili a terapie a bersaglio molecolare, la scelta del trattamento dipende dall'istologia, dal livello di espressione di PD-L1 e dalle condizioni generali del paziente.

Se la neoplasia presenta livelli di espressione di PD-L1 superiori o uguali al 50%, la prima linea di trattamento è rappresentata dall'immunoterapia con atezolizumab o pembrolizumab. Se invece i livelli di espressione di PD-L1 sono inferiori, la chemioterapia si è dimostrata efficace nell'aumentare la sopravvivenza globale rispetto alla sola best supportive care. Nello specifico, se il paziente ha un buon performance status (0-1), le linee guida AIOM raccomandano chemioterapia a base di platino e pemetrexed associata a immunoterapia con pembrolizumab, seguita da una terapia di mantenimento con pemetrexed e pembrolizumab in casi di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento. Se però l'istologia è di tipo squamoso, la chemioterapia raccomandata, sempre in associazione a pembrolizumab, è a base di carboplatino e paclitaxel o nabpaclitaxel. Anche in questo caso, se dopo 4 cicli di trattamento si ottiene risposta o stabilità di malattia, è consigliata la terapia di mantenimento con pembrolizumab.

Un'altra opzione di trattamento per i pazienti con NSCLC avanzato non oncogene-addicted e espressione di PD-L1 < 50% è rappresentata dall'associazione tra due farmaci immunoterapici, nivolumab e ipilimumab,

e chemioterapia. Lo studio randomizzato di fase III CheckMate 9LA ha infatti dimostrato che l'associazione terapeutica nivolumab, ipilimumab e chemioterapia apporta benefici in termini di sopravvivenza globale rispetto al solo trattamento chemioterapico in pazienti con NSCLC metastatico, a prescindere dai livelli di espressione di PD-L1 e indipendentemente dal tipo istologico. Più nel dettaglio, dopo 4 anni di follow-up, la sopravvivenza globale riportata è del 21%, contro il 16% del controllo.(74)

Se vi sono controindicazioni assolute o relative all'immunoterapia, il trattamento di prima linea è rappresentato da una doppietta contenente un derivato del platino, preferibilmente cisplatino, associato ad un agente di terza generazione, quale vinorelbina, gemcitabina o taxano, per 4-6 cicli. Alternativamente, nei pazienti ad istologia non-squamosa si può prendere in considerazione anche il regime cisplatino/pemetrexed.(9)

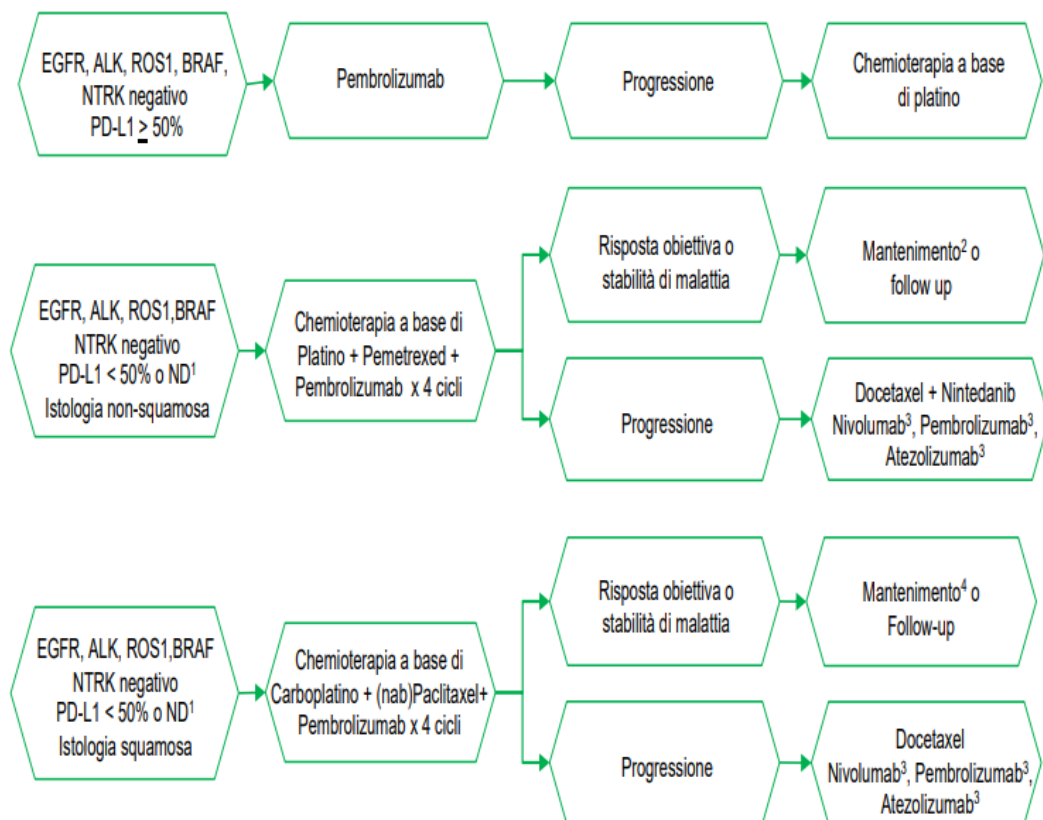


Figura 22 Algoritmo Terapeutico NSCLC avanzato non oncogene-addicted. Linee guida AIOM 2021

Per quanto riguarda il trattamento dei pazienti anziani o con performance status 2, le linee guida AIOM 2021 raccomandano un trattamento di monochimioterapia con un agente di terza generazione oppure doppiette a base

di platino. Quest'ultima opzione risulta più efficace in termini di sopravvivenza, ma a costo di una maggiore tossicità; pertanto, la scelta va individualizzata sul singolo paziente a seconda delle sue condizioni generali.(75)

Invece, pazienti con performance status 3-4 affetti da malattia non-oncogene addicted dovrebbero essere candidati alla sola *best supportive care*.(9)

Un particolare sottogruppo di pazienti con malattia in stadio IV è rappresentato dai casi di malattia oligometastatica, che costituiscono circa il 20-50% dei pazienti con NSCLC metastatico alla diagnosi.

La definizione di malattia oligometastatica è molto dibattuta in termini di numero di lesioni e di siti coinvolti, ma la maggiore parte degli esperti del Consensus EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) Lung Cancer Group concorda sulla presenza di un massimo di 3-5 lesioni in un massimo di 3 sedi, esclusi pleura, peritoneo, leptomeningi e sedi linfonodali locoregionali.(76) Questa condizione si associa a prognosi migliore rispetto al resto dei pazienti in stadio IV e vi è evidenza che il trattamento locale ablativo del tumore primitivo e di tutte le metastasi, in esclusiva o in aggiunta al trattamento sistemico standard, può essere efficace nel controllare la malattia a lungo termine, con tassi di sopravvivenza globale a 5 anni tra il 12 e il 52%. (77,78) Di conseguenza, le linee guida AIOM 2021 suggeriscono di prendere in considerazione la resezione del tumore primitivo e delle sedi oligometastatiche nei pazienti affetti da NSCLC oligometastatico con buon performance status e adeguata funzione polmonare. Gli approcci terapeutici comprendono chirurgia o radioterapia stereotassica e le decisioni terapeutiche vanno prese in ambito multidisciplinare.(9)

1.1.7.4 Trattamento SCLC

Il trattamento del carcinoma polmonare a piccole cellule varia a seconda dell'estensione della malattia.

Per quanto riguarda la malattia limitata, solo il 5% dei pazienti con nuova

diagnosi di SCLC presenta caratteristiche che permettono di giovare di un trattamento multimodale che include la chirurgia. Queste caratteristiche sono le dimensioni (T1-T2) e l'assenza di coinvolgimento linfonodale (N0). In tutti gli altri casi, il trattamento di prima linea, se le condizioni cliniche del paziente lo permettono, è rappresentato da chemio-radioterapia a dosi radicali. Se dopo la terapia di prima linea si ottiene una risposta clinico-radiologica, le linee guida AIOM suggeriscono di prendere in considerazione un'irradiazione profilattica dell'encefalo (PCI).

Nei casi di malattia estesa, che rappresentano il 60% delle diagnosi, la prima opzione terapeutica prevede una combinazione di chemioterapia (platino ed etoposide) e immunoterapia (atezolizumab o durvalumab), la quale, in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli, può essere seguita da una terapia di mantenimento con atezolizumab o durvalumab. Se vi è una controindicazione all'immunoterapia, le linee guida AIOM raccomandano un trattamento sistemico di prima linea con platino ed etoposide. Anche in questo caso, se vi è risposta, è consigliata la PCI dopo la chemioterapia di prima linea.(9)

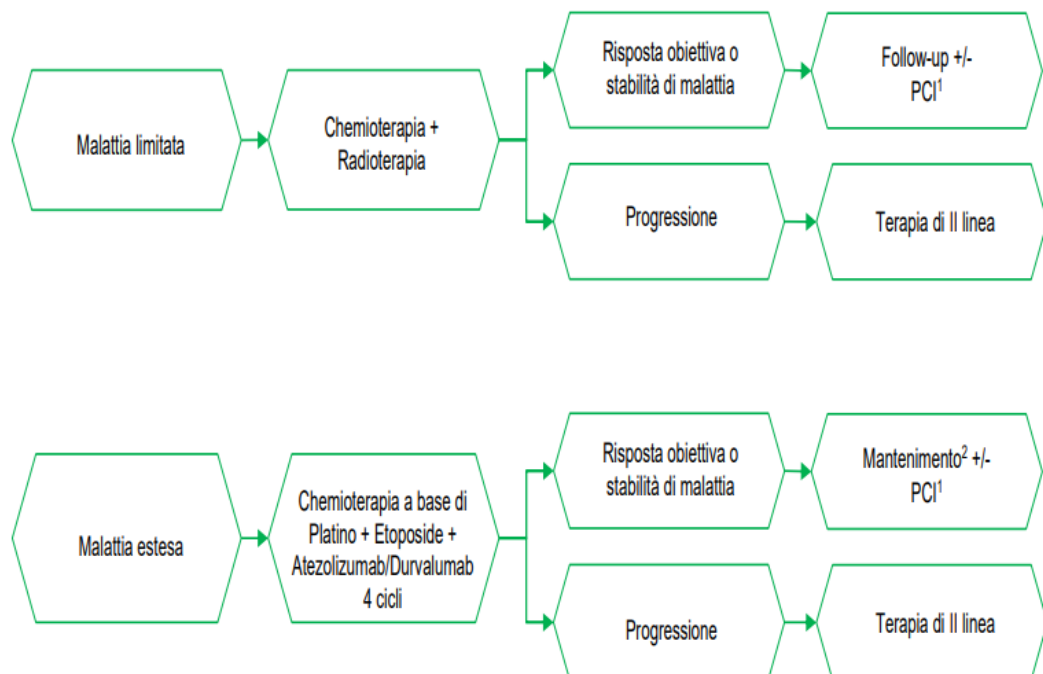


Figura 23 Algoritmo terapeutico SCLC.
Linee guida AIOM 2021

2. BACKGROUND E SCOPO DELLO STUDIO

2.1 IL PROGRAMMA RISP

In Italia e in Europa non è ancora presente un programma di screening sistematico del tumore del polmone, che continua a rappresentare la principale causa di mortalità cancro-correlata. (2,3)

In seguito ai risultati a lungo termine di diversi studi su un programma di screening del carcinoma polmonare con LDCT del torace, che hanno evidenziato significativi benefici in termini di riduzione della mortalità (33,34,36,41), sono stati avviati a livello internazionale diversi protocolli di sperimentazione dello screening polmonare. In particolare, la commissione Europa nel 2019, attraverso il *Work Programme Horizon 2020*, ha finanziato il progetto 4-IN-THE-LUNG-RUN, uno studio multicentrico Europeo con l'obiettivo della messa a punto e della validazione di tecniche ottimali di screening di carcinoma polmonare nei forti fumatori. In questo contesto, l'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano (INTM) ha avviato e promosso il progetto RISP (Rete Italiana Screening Polmonare). Questo consiste in un uno studio prospettico multicentrico randomizzato e controllato che confronta due diversi approcci diagnostici del carcinoma polmonare in fase precoce, cioè screening con LDCT a cadenza annuale o a cadenza bi-annuale, associato a prevenzione primaria e riduzione delle comorbidità in forti fumatori.

Gli obiettivi di questo progetto sono la riduzione della mortalità correlata al carcinoma polmonare e la riduzione di altre malattie polmonari e cardiovascolari che si associano al fumo di sigaretta. Gli interventi previsti per raggiungere questi obiettivi sono di prevenzione primaria, ovvero disassuefazione al fumo, e di prevenzione secondaria, cioè screening con LDCT del torace.

Lo studio ha la finalità di promuovere e implementare in modo graduale e controllato un programma di screening polmonare su tutto il territorio nazionale. Ciò viene realizzato attraverso una rete di 18 centri di riferimento ad elevata competenza clinica multidisciplinare che forniscono un'adeguata copertura del territorio nazionale e che garantiscono un livello di qualità

conforme agli standard attualmente raggiunti nello screening di altri tumori. I centri coinvolti sono i seguenti: Presidio Ospedaliero “Santo Spirito” di Pescara (Abruzzo), Centro di Riferimento Oncologico di Basilicata (Basilicata), Azienda Ospedaliera “Pugliese Ciaccio” (Calabria), Istituto Nazionale Tumori “Fondazione G. Pascale” (Campania), Azienda Ospedaliera Specialistica dei Colli (Campania), Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma (Emilia Romagna), IRCCS in Tecnologie Avanzate e Modelli Assistenziali in Oncologia di Reggio Emilia (Emilia Romagna), Istituto Nazionale Tumori Regina Elena (Lazio), Ospedale Policlinico San Martino (Liguria), Istituto Nazionale Tumori di Milano (Lombardia), ASST Papa Giovanni XXIII (Lombardia), Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti Ancona (Marche), APSS Trento (Provincia Autonoma di Trento), Azienda Ospedaliera Universitaria San Luigi Gonzaga (Piemonte), Istituto Tumori G. Paolo II (Puglia), Azienda Ospedaliera Cannizzaro (Sicilia), Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi (Toscana), Istituto Oncologico Veneto/ Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova (Veneto). Dopo l’acquisizione dell’autorizzazione da parte del comitato etico e l’approvazione da parte del Ministero della Salute con decreto ministeriale dell’8 novembre 2021, il programma RISP è stato avviato a gennaio 2022 presso l’INTM e successivamente presso gli altri 17 centri facenti parte della rete RISP, tra cui l’Istituto Oncologico Veneto (IOV). Il cronoprogramma del progetto prevede l’esecuzione degli esami di screening in un periodo di 24 mesi e la fine dello studio, incluso follow-up e analisi intermedia, è previsto per il 30 giugno 2025.(79)

2.2 SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo primario dello studio oggetto di questa tesi è la descrizione delle caratteristiche dei soggetti che hanno aderito al programma RISP, prendendo in considerazione la casistica monocentrica dell’Istituto Oncologico Veneto (IOV). Nello specifico, sono state studiate le caratteristiche epidemiologiche e cliniche dei soggetti reclutati, l’esito dell’esame radiologico di screening e il conseguente management.

L'obiettivo secondario dello studio è quello di descrivere le caratteristiche clinico-patologiche dei soggetti che, grazie al programma RISP, hanno ricevuto una diagnosi di carcinoma polmonare. In particolare, è stata descritta la caratterizzazione istologica e molecolare della neoplasia, lo staging e gli interventi terapeutici che sono stati intrapresi.

3. MATERIALI E METODI

Lo studio RISP si è proposto di reclutare in Italia circa 7.300 soggetti ad alto rischio di mortalità per tumore del polmone, eleggibili a screening con LDCT del torace secondo le linee guida internazionali.

I criteri di inclusione sono stati: età compresa tra i 55 e i 75 anni, fumatore attivo (almeno 30 pack/year) o ex fumatore da meno di 15 anni (almeno 30 pack/year), assenza di tumori da almeno 5 anni e firma del consenso informato per l'arruolamento in studio e il trattamento dei dati personali.

I criteri di esclusione sono stati: patologia cronica severa (come grave insufficienza respiratoria e/o renale e/o epatica e/o cardiaca), gravi problemi psichiatrici e abuso, anche pregresso, di alcool e altre sostanze.

Il reclutamento dei soggetti è avvenuto nei primi 18 mesi dello studio, il cui inizio è stato a gennaio 2022 presso l'INTM, grazie al coinvolgimento dei medici di medicina generale e grazie a strumenti di comunicazione, quali stampa, social network e reti televisive.

I soggetti reclutati sono stati randomizzati in 2 gruppi. Il gruppo A, braccio standard, dopo una LDCT basale negativa, viene sottoposto a controllo di screening con LDCT annuali, come suggeriscono le linee guida. Il gruppo B, braccio basato sul rischio, dopo la prima LDCT basale negativa, ripete l'esame con un intervallo di 2 anni.

Successivamente, a partire da gennaio 2022 e nei 24 mesi successivi, sono stati svolti gli esami di screening LDCT basali, i quali sono stati refertati seguendo il sistema Lung-RADS.

Gli individui con esame LDCT indeterminato o positivo sono stati poi sottoposti a successivi accertamenti per una potenziale diagnosi di tumore polmonare e, nei casi in cui questa è stata confermata, i pazienti sono stati avviati ad un percorso terapeutico. Nel caso invece in cui è stata esclusa la presenza di una neoplasia, i soggetti hanno proseguito lo screening con l'intervallo previsto dal loro braccio.

Per quanto riguarda la casistica del centro Istituto Oncologico Veneto, che rappresenta la popolazione in studio in questa tesi, sono stati arruolati 480 soggetti, i quali sono stati sottoposti a LDCT basale del torace nel periodo ottobre 2022-ottobre 2023.

Di questi soggetti sono stati raccolti i seguenti dati clinici: età, sesso, peso, altezza, familiarità per neoplasia del polmone, status di fumatore, entità dell'abitudine tabagica, presenza di sintomatologia polmonare, eventuali comorbidità e accesso ai centri antifumo. Inoltre, sono stati raccolti dati radiologici, quali Lung-RADS, presenza di calcificazioni coronariche, presenza di enfisema e riscontro di eventuali altri reperti incidentali a livello polmonare e toraco-addominale. Per i soggetti la cui LDCT basale ha evidenziato reperti significativi è stato studiato il percorso diagnostico di approfondimento proposto.

Particolare attenzione è stata poi rivolta ai soggetti con esame basale sospetto per malignità. Per questi soggetti sono stati raccolti ulteriori dati riguardanti il percorso diagnostico-terapeutico cui sono stati indirizzati. In particolare, sono stati raccolti gli esiti dei successivi esami radiologici e biotici di approfondimento, la caratterizzazione istologica e molecolare della neoplasia, qualora diagnosticata, così come stadio di malattia secondo il sistema TNM VIII edizione e il trattamento proposto.

I dati sono poi stati analizzati attraverso le funzioni statistiche del programma "Fogli Google". Nello specifico, sono state calcolate le frequenze in percentuale delle variabili analizzate rispetto al totale dei soggetti e rispetto a sottogruppi della popolazione; inoltre, sono stati calcolati valori medi e mediani.

4. RISULTATI

4.1 CARATTERISTICHE EPIDEMIOLOGICHE E CLINICHE DEI SOGGETTI RECLUTATI

Presso l'Istituto Oncologico Veneto, tra ottobre 2022 e ottobre 2023, sono stati reclutati all'interno del progetto di screening polmonare RISP 480 soggetti forti fumatori. Inoltre, al momento dell'arruolamento sono state raccolte le caratteristiche epidemiologiche e cliniche dei pazienti. Una persona ha successivamente ritirato il consenso alla privacy, di conseguenza, i dati riportati di seguito sono riferiti ad un totale di 479 soggetti.

Di questi, il 66.5% è di sesso maschile (N=319) e il 33.5% di sesso femminile (N=160).

Per quanto riguarda la distribuzione per età, la maggior parte dei soggetti rientra nella fascia 55-59 anni (35.8%); il 30,8% ha tra i 60 e i 64 anni, il 20% 65-69 e infine, il 13.4% 70-75. Complessivamente, due terzi dei soggetti al momento dell'inserimento nel progetto ha meno di 65 anni.

Il grafico in figura 24 rappresenta la popolazione oggetto dello studio distribuita per genere ed età.

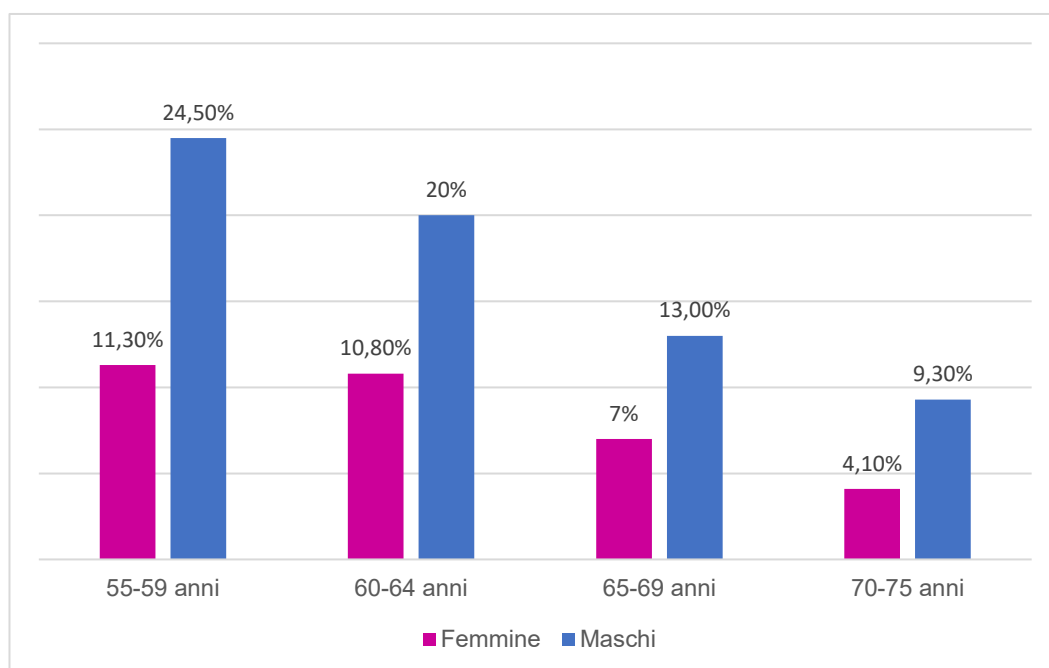


Figura 24 Popolazione in studio distribuita per genere e fasce d'età.

Dal punto di vista della costituzione corporea, a partire dai dati relativi a peso e altezza dei soggetti reclutati è stato calcolato l'indice di massa corporea (*body mass index*, BMI), il cui valore medio nella popolazione in studio è 26, valore che corrisponde ad uno stato di sovrappeso. Più nel dettaglio, il 36.5% dei soggetti è normopeso (BMI compreso tra 18.5-24.9), il 42.5% è sovrappeso (BMI 25-29.9), il 14.8% ha obesità lieve (BMI 30-34.9), il 3% ha obesità moderata, lo 0.2% ha obesità grave (BMI>40) e il 3% è sottopeso (BMI<18.5).

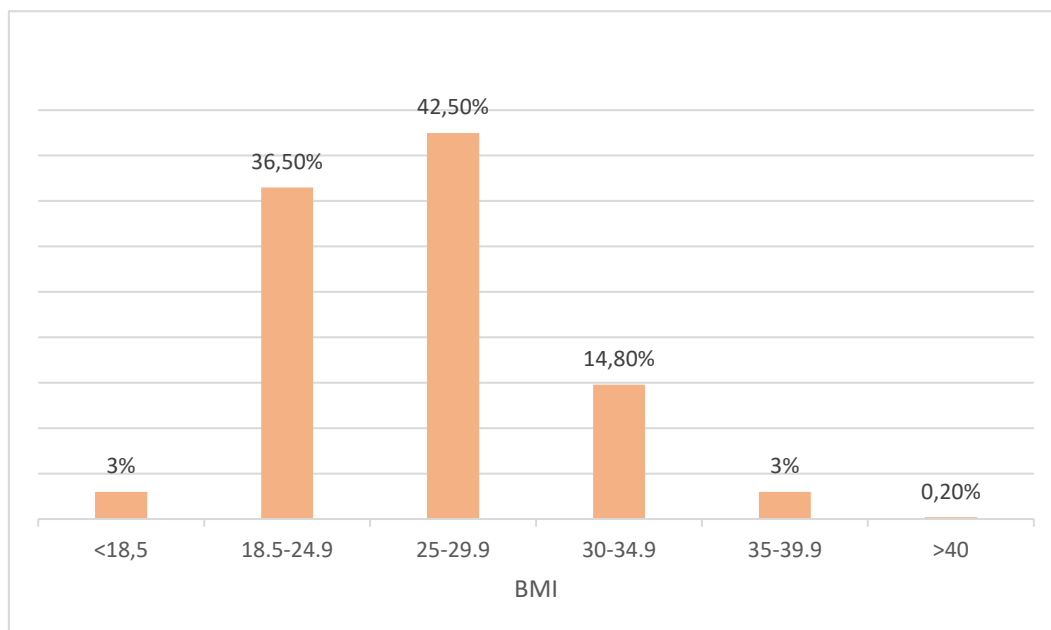


Figura 25 Distribuzione della popolazione in studio secondo il BMI

Tutti i soggetti in studio sono considerati ad alto rischio per lo sviluppo della neoplasia del polmone a causa di un'elevata esposizione al fumo di sigaretta, principale fattore di rischio per l'insorgenza di questa neoplasia. Non tutti i soggetti però presentano le stesse caratteristiche per quanto riguarda l'abitudine tabagica. In particolare, al momento del reclutamento in studio, l'84.5% dei soggetti è attualmente fumatore, mentre il 15.5% è un ex fumatore. Considerando solo il sesso femminile, le fumatrici rappresentano l'89% del totale, mentre le ex fumatrici l'11%; negli uomini invece l'82.5% fuma e il 17.5% ha smesso di fumare.

Per quanto riguarda l'entità dell'esposizione al fumo, mediamente i soggetti hanno alle spalle una storia di 42.5 anni di fumo, con una media di 20 sigarette al giorno e, conseguentemente, un valore pack/year di 42.5.

C'è però grande variabilità interindividuale: gli anni di fumo vanno da un

minimo di 10 ad un massimo di 63, con la maggior parte dei soggetti che si colloca all'interno dell'intervallo 33-55 anni (86% dei casi). Più nel dettaglio, solo il 3% dei soggetti ha una storia di fumo inferiore ai 25 anni, il 7% ha fumato 25-33 anni, il 30.5% 33-40 anni, ben il 55.5% 40-55 anni e, infine, il 4% ha una storia di fumo superiore ai 55 anni. Per quanto riguarda questo parametro, vi sono delle minime differenze di genere, infatti, nelle donne il numero medio di anni di fumo è 41.5, contro i 43 negli uomini.

Anche il numero di sigarette fumate al giorno è molto variabile, andando da un minimo di 9 ad un massimo di 120. Nello specifico, la popolazione in studio si distribuisce nel seguente modo rispetto alla quantità di sigarette fumate al giorno: 4% <10 sigarette/die, 26% 10-15 sigarette/die, 52.8% 16-20 sigarette/die, 9% 21-25 sigarette/die, 5% 26-30 sigarette/die, 2.7% 31-40 sigarette/die e 1% <40 sigarette die. Nei soggetti di sesso femminile la quantità di sigarette fumate al giorno è inferiore rispetto a quelli di sesso maschile, con una media, rispettivamente di 18.2 e 20.7.

Coerentemente con le differenze di genere illustrate poc'anzi rispetto al numero di anni di abitudine tabagica e al numero di sigarette fumate al giorno, anche il pack/year medio è diverso nei due sessi, risultando inferiore nelle donne. In particolare, per le donne mediamente si ottiene un valore di 38, mentre negli uomini questo valore sale a 44.5.

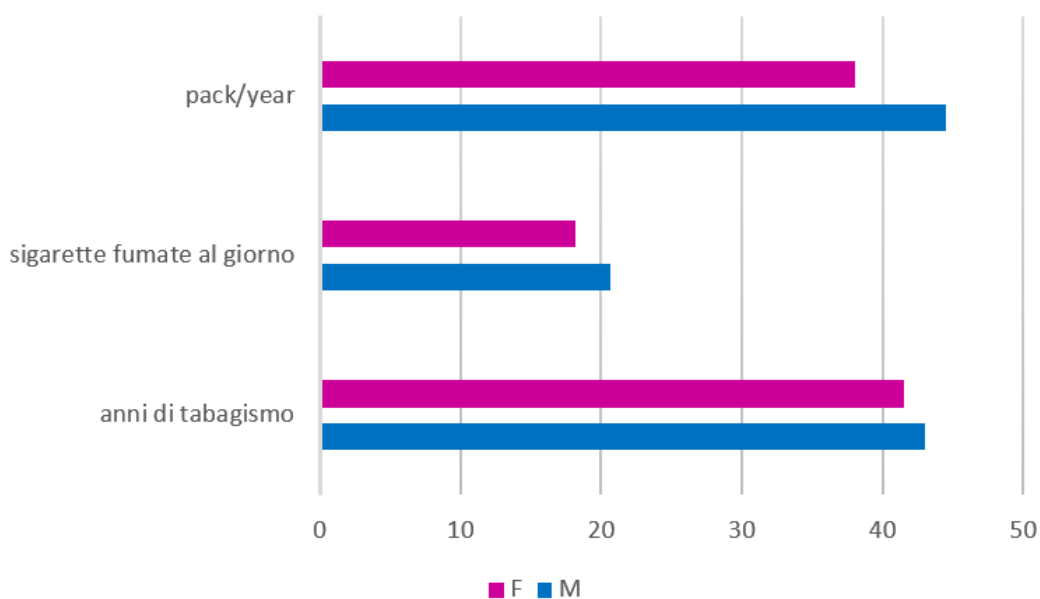


Figura 26 Differenze di genere rispetto all'abitudine tabagica nei soggetti in studio

Infine, considerando solo i soggetti fumatori, il 58.5% di loro ha accettato l'invito proposto dal progetto RISP a cominciare un percorso di disassuefazione dal fumo all'interno di un centro antifumo; invece, il 41.5% non ha aderito.

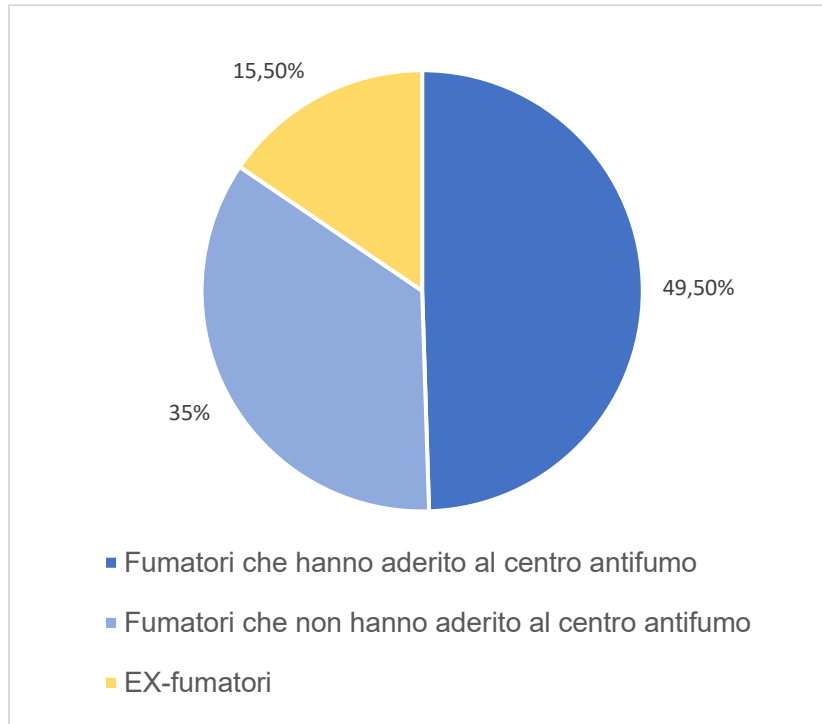


Figura 27 Distribuzione della popolazione in studio a seconda dell'abitudine tabagica e dell'accesso al centro antifumo

Un altro fattore di rischio che è stato studiato è la familiarità: dei soggetti reclutati, il 23% riferisce di avere un parente di primo grado con storia di neoplasia polmonare, mentre il 77% non presenta alcuna familiarità.

Dal punto di vista anamnestico, i soggetti in studio riportano comorbidità nel 72.5% dei casi. Queste sono molto eterogenee, ma tra tutte la più frequente è sicuramente l'ipertensione, la quale è presente nel 35% dei soggetti reclutati. Frequenti sono anche le comorbidità dell'apparato respiratorio (16% dei soggetti). Più nel dettaglio, il 7.7% dei soggetti ha una diagnosi di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), il 6% ha una diagnosi di asma, l'1.5% riferisce una forma latente di tubercolosi e lo 0.6% presenta una patologia dell'interstizio polmonare, come la fibrosi polmonare idiopatica.

Un altro gruppo di patologie spesso presenti nei soggetti in studio è quello delle malattie cardiovascolari (12.5% dei casi): circa il 6.2% presenta in anamnesi una storia di cardiopatia ischemica (angina pectoris, infarto

miocardico acuto, posizionamento di stent coronarico); il 3% ha aritmie, l'1% ha una diagnosi di scompenso cardiaco e nel restante 2.3% sono presenti comorbidità cardiovascolari di altro tipo, come vizi valvolari, aneurismi dell'aorta addominale o precedenti interventi cardiocirurgici.

Per quanto riguarda la storia personale di neoplasia, il 6% dei soggetti ha avuto una diagnosi di tumore; tra questi, nel 41% dei casi si è trattato di melanoma.

Infine, altre comorbidità rilevate nei soggetti reclutati sono: patologie infiammatorie o degenerative a carico delle articolazioni (20%), malattie psichiche, soprattutto sindrome ansiosa-depressiva (12.5%), malattie del tratto gastro-intestinale (12%), osteoporosi (7%) e malattie del sistema nervoso (2.5%).

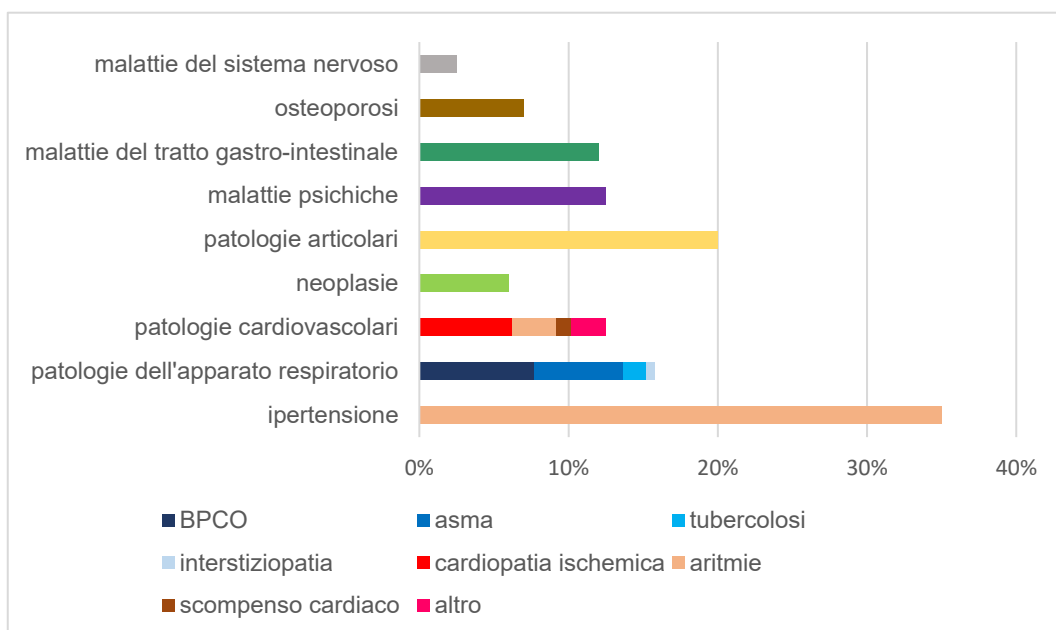


Figura 28 Prevalenza di comorbidità nella popolazione in studio.

Dal punto di vista della presentazione clinica, la maggior parte dei soggetti riferisce una qualche forma di sintomatologia dell'apparato respiratorio, mentre solo il 27% dei soggetti è completamente asintomatico al momento dell'entrata nello studio.

In ordine di frequenza, i sintomi riportati dai soggetti sono: espettorato (41% dei soggetti), tosse (38.5%), dispnea (30%), respiro sibilante (22%), allergia (7%) e emoftoe (0.8%).

Considerando solo la popolazione senza altre comorbidità, il numero di soggetti asintomatici aumenta al 38%; invece, considerando

esclusivamente i soggetti con comorbidità riferite all'apparato respiratorio, solo il 10% non riferisce alcun tipo di sintomatologia.

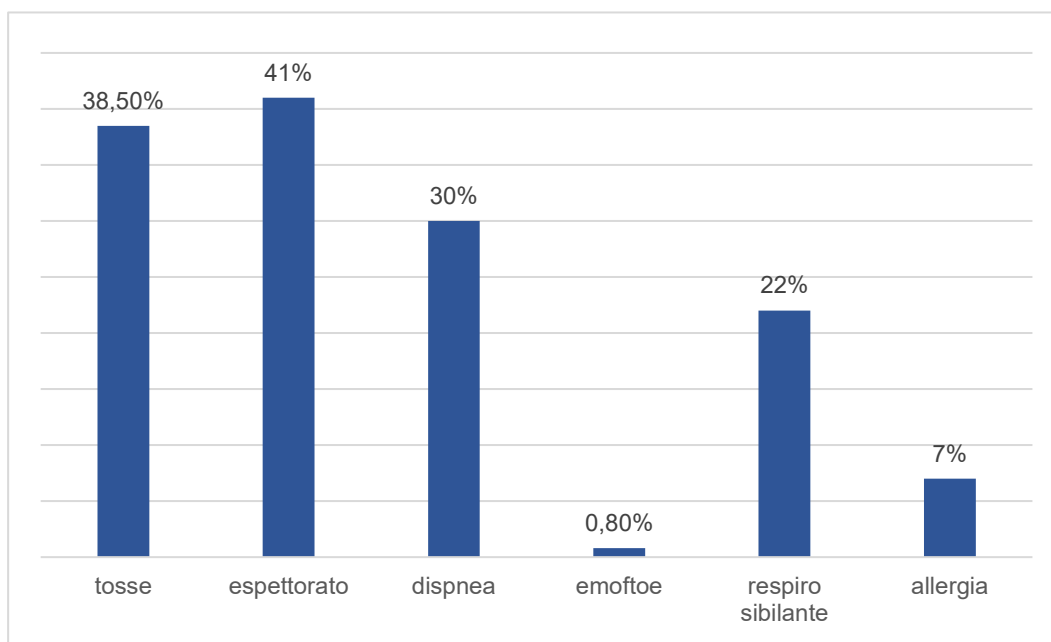


Figura 29 Prevalenza di sintomi nella popolazione in studio

4.2 ESITO DEGLI ESAMI DI SCREENING BASALI

Tutti i soggetti reclutati, dopo essere stati randomizzati nei due bracci previsti dallo studio RISP, sono stati sottoposti allo screening radiologico con LDCT.

I risultati della prima tornata di screening, secondo il sistema di refertazione Lung-RADS, sono stati i seguenti: oltre il 90% dei soggetti ha avuto un esito negativo o benigno, corrispondente a valori di Lung-RADS 1 (47% dei soggetti) e 2 (44%); nel 5.2% dei casi l'esito è stato Lung-RADS 3, ovvero probabilmente benigno e, infine, i casi di sospetto per malignità sono stati il 3.5%. Riguardo quest'ultimi, si distinguono le situazioni sospette per malignità (categoria 4A, 1.6%), da quelle altamente sospette per malignità (categoria 4B, 1%, e categoria 4X, 0.8%) poiché il management diagnostico-terapeutico è differente.

Oltre alla presenza di reperti sospetti per neoplasia del polmone, durante la refertazione delle TC sono stati raccolti dati circa la presenza di calcificazioni coronariche ed enfisema. Ciò che è emerso è che le

calcificazioni coronariche sono presenti nel 60% dei soggetti e l'enfisema nel 63%.

Inoltre, per quanto riguarda la presenza di reperti incidentali di tipo polmonare e toraco-addominale, questi sono stati rilevati, rispettivamente, nel 19% e nel 19.5% dei pazienti.

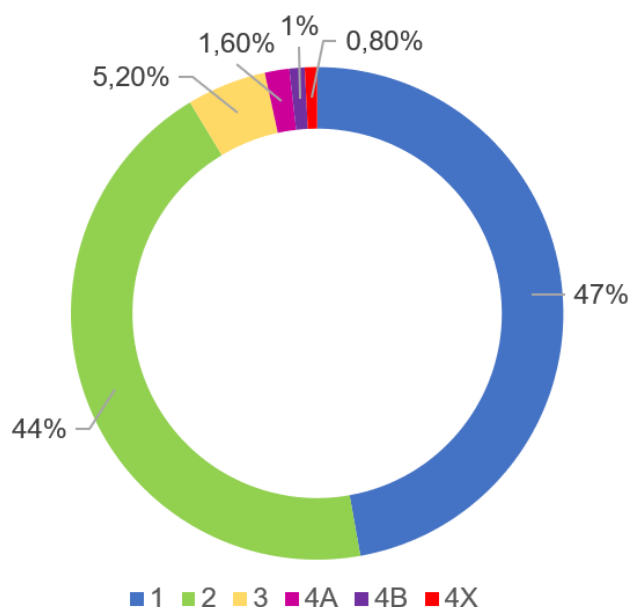


Figura 30 Esiti degli esami di screening basali secondo il sistema di refertazione Lung-RADS

4.3 PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO DEI SOGGETTI CON ESAME DI SCREENING SOSPETTO PER MALIGNITA'

A ciascuna categoria del sistema di refertazione Lung-RADS corrisponde un differente management cui sono stati sottoposti i soggetti in studio.

I soggetti con valori di Lung-RADS 1 e 2, a meno di reperti incidentali significativi degni di approfondimento diagnostico, sono stati indirizzati a ripetere la LDCT di screening secondo l'intervallo di tempo, annuale o bi-annuale, del braccio in cui sono stati randomizzati.

I soggetti con Lung-RADS 3 hanno eseguito un controllo con LDCT del torace a distanza di 6 mesi.

I soggetti con Lung-RADS 4A, a seconda delle caratteristiche del nodulo sospetto, sono stati indirizzati a controllo con LDCT a 3 mesi di distanza o

ad approfondimento diagnostico con PET/TC con FDG; in particolare, in quest'ultimo caso rientrano i noduli di dimensione > 8mm e/o con caratteristiche solide.

Infine, i soggetti con esito altamente sospetto per malignità (Lung-RADS 4B e 4X) sono stati tutti subito indirizzati ad approfondimento diagnostico con PET/TC.

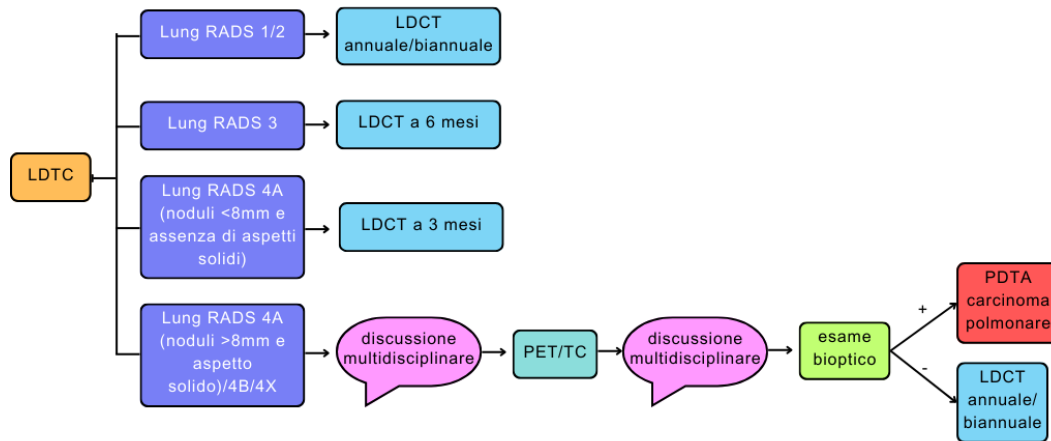


Figura 31 Management dei soggetti reclutati nel programma di screening

Complessivamente, i soggetti in studio che hanno intrapreso un percorso diagnostico-terapeutico per sospetto nodulo polmonare maligno sono stati 12 (2.5%): 10 avevano ricevuto esito altamente sospetto per malignità già dopo la prima tornata di esami di screening basali, 1 è rientrato nella categoria Lung-RADS 4X dopo il controllo a 6 mesi di distanza e l'ultimo appartiene alla categoria 4A con nodulo di dimensioni > 8mm.

Dal punto di vista epidemiologico, la quota di soggetti di sesso femminile in questo sottogruppo di popolazione è 25%, mentre il 75% è di sesso maschile.

Per quanto riguarda l'età, diversamente da quanto rilevato per l'intera popolazione in studio, la maggior parte dei soggetti con esito altamente sospetto rientra nella fascia over 70 (41.6%), il 25% ha 65-69 anni, il 16.7% ha 60-64 anni e il restante 16.7% ha meno di 60 anni.

Per quanto riguarda l'abitudine tabagica, il numero medio di sigarette fumate al giorno è 20, in linea con i dati relativi all'intera popolazione, mentre il numero medio di anni di storia di fumo è maggiore (48.5). Di conseguenza, anche il pack/year è maggiore (47).

Anche la familiarità per neoplasia polmonare è maggiore in questo sottogruppo di soggetti (41.5% dei casi), così come la presenza di enfisema

alla TC (75%) e la presenza di BPCO come comorbidità (25%).

Il primo step nel percorso diagnostico-terapeutico dei soggetti con elevato sospetto di malignità è rappresentato dall'esecuzione della PET/TC total body, la quale ha evidenziato una captazione superiore alla norma in corrispondenza dei noduli sospetti alla LDCT nel 83.3% dei casi; inoltre, in 2 casi (16.6%) sono state rilevate adenopatie potenzialmente patologiche in sede mediastinica. In nessun caso invece è stata documentata la presenza di sospette lesioni a distanza.

Le successive decisioni cliniche riguardo al management di questi pazienti sono state prese all'interno di un gruppo multidisciplinare. Tuttavia, dei 12 soggetti considerati, solo 10 hanno proseguito il percorso diagnostico-terapeutico all'interno dell'azienda Ospedaliera Universitaria di Padova.

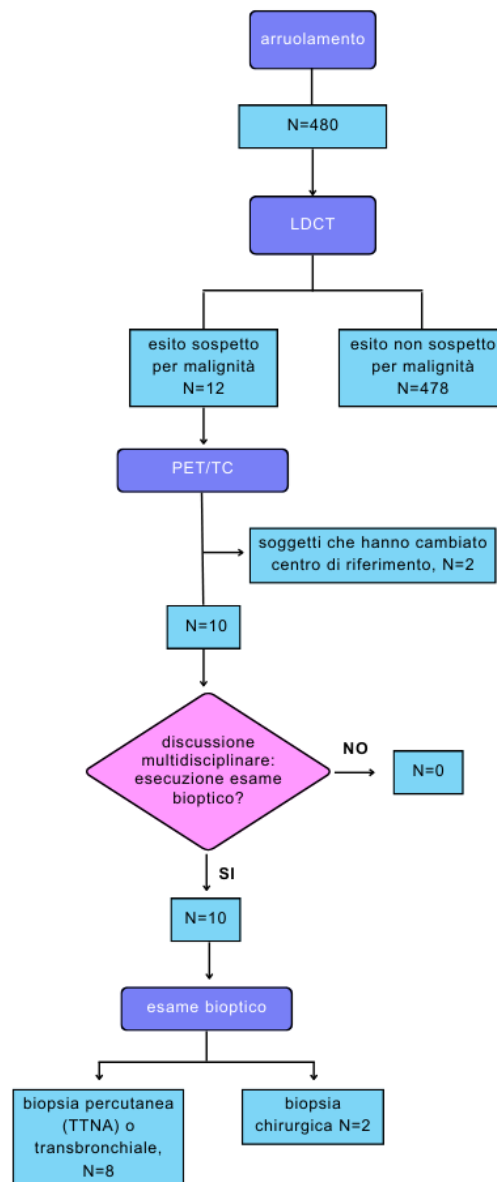


Figura 32 Flusso dei soggetti reclutati all'interno dello studio

In particolare, dopo una revisione collegiale delle immagini radiologiche, per tutti e 10 i soggetti è stata posta l'indicazione all'esecuzione di un esame istopatologico di approfondimento. Più nel dettaglio, 8 sono stati indirizzati a biopsia, mentre 2, a causa di una sede difficilmente raggiungibile sia per via percutanea che trans-bronchiale, sono stati indirizzati a valutazione chirurgica. Per uno di questi 2 pazienti, al momento della raccolta dati, i risultati dell'esame istologico su campione chirurgico non sono ancora disponibili, pertanto, i dati riportati da qui in avanti sono riferiti ad un totale di 9 soggetti.

Degli 8 soggetti che sono stati sottoposti ad esame bioptico 5 (62.5%) hanno subito una biopsia polmonare con tecnica percutanea transtoracica TC-guidata (TTNA), 2 (25%) sono stati sottoposti a biopsia tramite broncoscopia (in un caso la biopsia è avvenuta in corrispondenza della lesione polmonare, nell'altro nelle sedi linfonodali sospette) e 1 (12.5%) è stato sottoposto sia a biopsia polmonare (TTNA), sia a biopsia delle adenopatie sospette tramite tecnica endoscopica.

In un solo caso (12.5%) sono state documentate complicanze procedurali, nello specifico, una lieve soffiatura emorragica.

I risultati istologici degli esami bioptici sono stati i seguenti: nel 87.5% dei casi (7 pazienti) è stata documentata la presenza di un carcinoma polmonare di tipo NSCLC, di cui 71.5% adenocarcinoma (5 pazienti), 14.3% carcinoma a grandi cellule (1 paziente) e 14.3% carcinoma squamocellulare (1 paziente); nel restante 12.5% (1 paziente) è stato evidenziato un carcinoide NOS (*not otherwise specified*), ovvero un tumore polmonare neuroendocrino ben differenziato con basso grado di malignità.

In entrambi i casi in cui sono stati biopsiati linfonodi, vi è stata riscontrata la presenza di cellule neoplastiche.

Nella totalità dei casi il percorso diagnostico intrapreso ha portato alla diagnosi di una condizione neoplastica.

Nei casi in cui è stato riscontrato un NSCLC ad istologia non squamosa, l'esame istologico è stato poi completato con la caratterizzazione molecolare. Nello specifico, sono stati analizzati i seguenti geni: *ALK* e *ROS1* tramite metodica immunohistochimica, *EGFR*, *BRAF*, *KRAS*, *MET* e *RET* tramite NGS (*next generation sequencing*) o, qualora quest'ultima risultasse non informativa, tramite RT-PCR (*real time polymerase chain*

reaction). Inoltre, in tutti e 7 i casi di neoplasia maligna è stata testata l'espressione della proteina PD-L1. I risultati delle indagini molecolari sono i seguenti: le fusioni di *ALK* e di *RET* non sono state riscontrate in nessun caso, così come le alterazioni a carico di *MET*; nel 33.3% dei casi (2 pazienti) sono state riscontrate delezioni a carico dell'esone 19 del gene *EGFR*; nel 33.3% dei casi è stata rilevata una mutazione del gene *KRAS* (50% G12C e 50% G13D); nel 16.6% (1 paziente) è stata rilevata un'aumentata espressione di *ROS1* (+2), tuttavia non sono state poi svolte ulteriori indagini molecolari per confermare tale alterazione; nel 16.6% (1 paziente) è stata documentata la presenza di una mutazione patogenetica di *BRAF* (G496A).

Per quanto riguarda l'espressione di PD-L1, nel 57.2% dei casi (4 pazienti) è stata riscontrata un'espressione compresa tra 1% e 49%; nel 14.3% (1 paziente) l'espressione rilevata è $\geq 50\%$; nel restante 28.5% è stata rilevata un'espressione $<1\%$ (2 pazienti).

In figura 33 si riassumono le caratteristiche clinico-patologiche dei pazienti in studio descritte finora; a ciascun paziente si assegna un numero.

Il paziente numero 1, di sesso maschile, presenta un carcinoma a grandi cellule caratterizzato da mutazione di *KRAS* G12D, espressione di PD-L1 $<1\%$ e stadiazione clinica cT1b, cN0, M0, corrispondente a stadio IA2 secondo il sistema TNM. Il paziente 2, maschio, ha un adenocarcinoma con *KRAS* mutato G12C ed espressione di PD-L1 compresa tra 1-49% (3%); alla stadiazione clinica presenta coinvolgimento linfonodale cN2 e fattore cT1b, pertanto, il suo stadio secondo il sistema TNM è IIIA. Il paziente 3, maschio, presenta un adenocarcinoma con mutazione patogenetica di *BRAF* G496A ed espressione di PD-L1 compresa tra 1-49% (20%); anche in questo caso la stadiazione clinica ha documentato la presenza di coinvolgimento linfonodale cN2 e fattore cT1b, quindi lo stadio è IIIA. Al paziente numero 4, maschio, è stato diagnosticato un carcinoide NOS. Il paziente 5, maschio, ha un carcinoma squamoso con espressione di PD-L1 $>50\%$ (55%); alla stadiazione clinica risulta in stadio IB (cT1b, cN0, cM0). Il paziente numero 6, di sesso femminile, ha ricevuto una diagnosi di adenocarcinoma con mutazione di *EGFR* (delezione in esone 19) ed espressione di PD-L1 $<1\%$; la stadiazione clinica mostra uno stadio IA2 (cT1b, cN0, cM0). Il paziente 7, di sesso femminile, presenta un

adenocarcinoma con mutazione di *EGFR* (delezione in esone 19), aumentata espressione di ROS1 in immunohistochimica (+2) ed espressione di PD-L1 compresa tra 1-49% (2%); in questo caso la stadiazione clinica documenta uno stadio IA3 (cT1, cN0, cM0). Il paziente 8, di sesso maschile, presenta un adenocarcinoma caratterizzato da espressione di PD-L1 compresa tra 1-49% (10%) e si trova in stadio IA2 (cT1b, cN0, cM0). Infine, il paziente 9, di sesso maschile, è quello che è stato indirizzato direttamente a valutazione chirurgica.

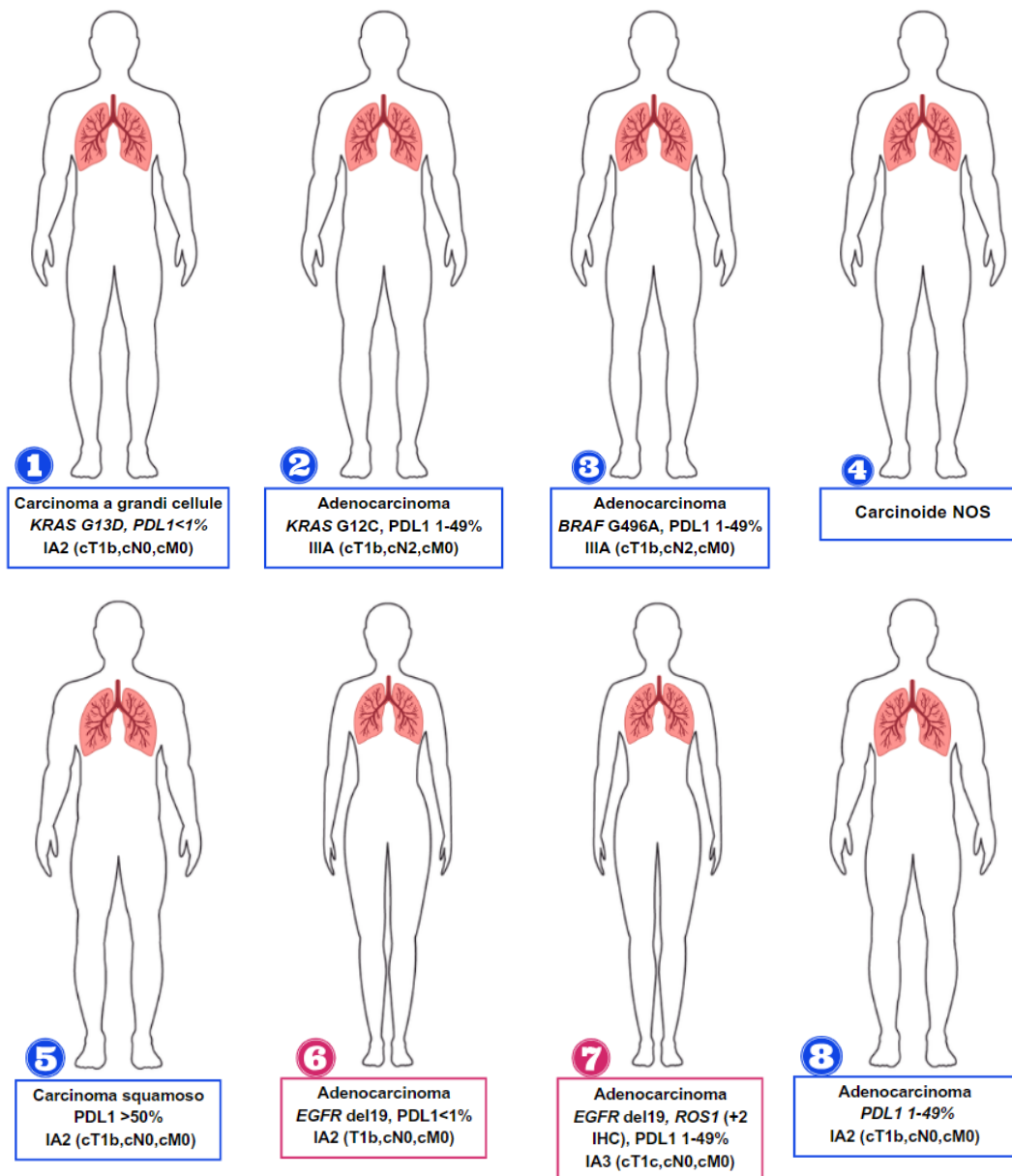


Figura 33 Caratteristiche clinico-patologiche dei pazienti in studio sottoposti a biopsia prima dell'intervento chirurgico.

Riquadro blu= paziente di sesso maschile; riquadro rosa= paziente di sesso femminile.

La decisione riguardo al trattamento da proporre a questi pazienti è stata presa nell'ambito di un team multidisciplinare sulla base di diversi fattori, quali estensione locale della neoplasia, coinvolgimento linfonodale, tipo istologico, caratterizzazione molecolare e performance status del paziente. Il 77.7% dei pazienti (pazienti 1,4,5,6,7,8,9) è risultato candidabile a chirurgia di prima istanza, poiché rientrante nei criteri di resecabilità e operabilità; invece, il restante 22.3% (pazienti 2 e 3) presentava alla diagnosi coinvolgimento linfonodale N2. In quest'ultimo caso, la valutazione dei rischi e dei benefici relativi alle possibili opzioni terapeutiche, discusse nel gruppo multidisciplinare, ha portato a indirizzare i pazienti 2 e 3 a trattamento neoadiuvante (22.3% del totale).

Il paziente 2, indirizzato a trattamento neoadiuvante, è stato reclutato nello studio NEOCOAST-2. Quest'ultimo è un trial sperimentale multicentrico randomizzato di fase II che studia la sicurezza e l'efficacia del trattamento peri-operatorio con immunoterapia associata a doppia chemioterapia con platino in pazienti con NSCLC resecabile (stadio IIA-IIIB) senza alterazioni molecolari patogenetiche a carico di *EGFR* e *ALK*. Nella figura 34 è riportato il disegno dello studio.

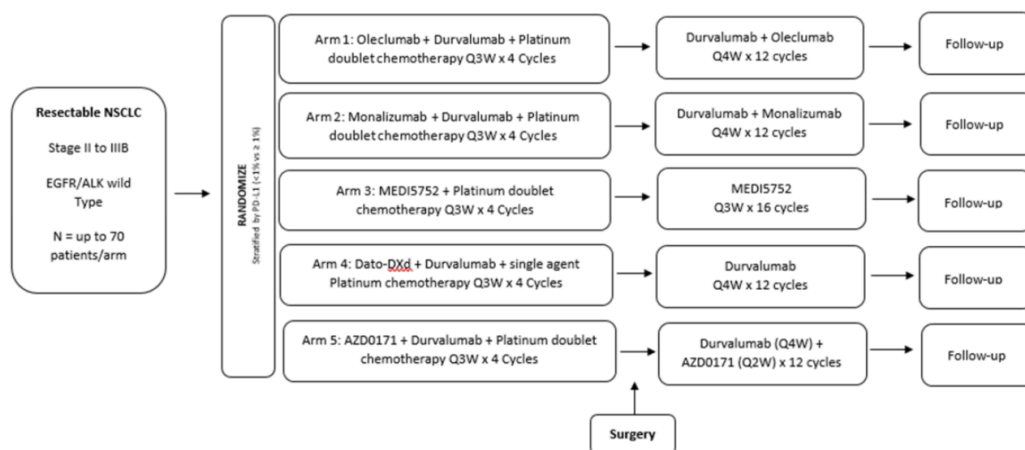


Figura 34 Disegno dello studio NEOCOAST-2

Il paziente 2 è quindi stato sottoposto a 4 cicli di immunoterapia combinata a chemioterapia con monalizumab, durvalumab, pemetrexed e cisplatino, alla fine dei quali è stato rivalutato dal punto di vista radiologico con TC e PET/TC. Le immagini hanno evidenziato una riduzione delle dimensioni sia del nodulo polmonare, sia delle linfoadenopatie, pertanto, sempre all'interno del gruppo multidisciplinare, è stata posta l'indicazione all'intervento chirurgico.

Anche il paziente 3 è stato inizialmente candidato a trattamento neoadiuvante all'interno del trial NEOCOAST, tuttavia, in seguito a ristadiazione con PET/TC, è stata documentata la presenza di nuove linfadenopatie sospette, poi confermate tramite campionamento bioptico linfonodale, pertanto, la stadiazione clinica linfonodale è risultata cN3 e lo stadio secondo sistema TNM IIIB. Di conseguenza, sempre all'interno di una discussione multidisciplinare, è stata cambiata la strategia terapeutica ed è stata posta l'indicazione ad eseguire un trattamento sistemico con combinazione chemio-immunoterapia (carboplatino, pembrolizumab e pemetrexed), con rivalutazione radiologica e ridiscussione per eventuale approccio locale dopo 4 cicli di terapia. Tuttavia, il paziente, in seguito alla prima seduta di terapia, ha proseguito il trattamento presso un altro centro oncologico, quindi, non sono disponibili ulteriori dati di follow-up.

Per quanto riguarda il tipo di intervento chirurgico cui sono stati sottoposti i pazienti 1,2,4,5,6,7,8,9 nel 62.5% dei casi (pazienti 1,2,4,5,8) è stata eseguita una lobectomia associata a linfadenectomia ilo-mediastinica, mentre nel restante 37.5% (paziente 6 in stadio IA2, paziente 7 in stadio IA3 e paziente 9) è stata eseguita una resezione segmentaria associata a linfadenectomia ilo-mediastinica. Nell'87.5% dei casi l'accesso chirurgico è stato videotoracoscopico, mentre nel paziente 8, con storia di un pregresso intervento di chirurgia toracica, è stata eseguita una re-toracotomia omolaterale. L'intervento è stato scevro da complicanze nel 75% dei casi (pazienti 1,2,5,6,7,9), invece, nel restante 25% si sono verificate complicanze procedurali. Nello specifico, il paziente 4 ha avuto uno pneumotorace con enfisema sottocutaneo che ha richiesto un nuovo ricovero dopo la dimissione e il paziente 8 ha avuto prolungate perdite aeree che però si sono risolte durante lo stesso ricovero.

Per i pazienti 2,5,6,7,8 l'esame istologico sul pezzo operatorio ha confermato la diagnosi istologica ottenuta precedentemente su biopsia. Per il paziente 4, con diagnosi su biopsia di carcinoide NOS, l'esame istologico su pezzo operatorio ha posto la diagnosi di carcinoide tipico. Invece, nel pezzo operatorio del paziente 1, con diagnosi su biopsia di carcinoma a grandi cellule, è stata documentata la presenza di una componente minoritaria di adenocarcinoma, pertanto, la nuova diagnosi posta è di carcinoma misto con componente prevalente di carcinoma a grandi cellule

e componente minoritaria di adenocarcinoma. Infine, nel paziente 9, l'esame istologico su pezzo chirurgico ha documentato la presenza di un NSCLC di tipo adenocarcinoma; quindi, anche quest'ultimo paziente ha ricevuto una diagnosi di carcinoma polmonare grazie al programma di screening.

Per quanto riguarda la stadiazione patologica e la stadiazione post-trattamento neoadiuvante, nei pazienti 1,6 e 8 è stata documentata un'estensione del tumore primitivo pT1b e l'assenza di coinvolgimento linfonodale (pN0), pertanto lo stadio secondo il sistema TNM è IA2. Il paziente 5 ha estensione del tumore primitivo pT2a e coinvolgimento linfonodale N0 e quindi è in stadio IB. Nei pazienti 7 e 9 l'esame istologico ha documentata l'infiltrazione della pleura viscerale, configurando quindi un pT2; non è stato rilevato coinvolgimento linfonodale e quindi lo stadio è IB. Infine, nel paziente 2, la stadiazione post trattamento adiuvante ha dato i seguenti risultati: ypT2a, ypN2a1, ypM0, pertanto, lo stadio è IIIA.

Riassumendo, quindi, i pazienti che hanno ricevuto una diagnosi di NSCLC tramite il programma di screening si presentano alla diagnosi nel 75% dei casi con malattia resecabile (37.5% stadio IA, 37.5% stadio IB), mentre il restante 25% con malattia localmente avanzata (12.5% stadio IIIA, 12.5% stadio IIIB). In nessun caso la diagnosi è avvenuta in stadio metastatico.

In tutti i casi di neoplasia maligna (pazienti 1,2,5,6,7,8,9), l'esame istologico su pezzo operatorio è stato poi completato con l'analisi dei livelli di espressione di PD-L1: nei pazienti 1, 6 e 9 (43%) sono stati rilevati livelli <1%, nei pazienti 5, 7 e 8 (43%) livelli compresi tra 1-49% (rispettivamente, 30%, 10% e 5%) e nel paziente 2 (14%) i livelli sono risultati >50% (60%). Inoltre, in alcuni pazienti sono state eseguite delle indagini molecolari di completamento. In particolare, nel paziente 9, tramite RT PCR e NGS sono state indagate alterazioni a carico dei seguenti geni: *ALK*, *RET*, *ROS1*, *EGFR*, *BRAF*, *NTRK*, *MET* e *KRAS*; tra questi, è risultato mutato *KRAS* (G12V), ma con un tipo di mutazione che attualmente non risulta essere associata ad una risposta al trattamento con farmaci a bersaglio molecolare.

Anche nei pazienti 2, 6, 7 e 8 sono state ricercate mutazioni a carico di *NTRK1,2,3* tramite la metodica del NGS, che però sono risultate assenti in tutti i casi. Nei pazienti 1 e 2, nei quali era stata riscontrata una mutazione

di *KRAS* all'esame istologico su biopsia, questa è stata rivalutata tramite metodica NGS (*next generation sequencing*) e in entrambi i casi è stata riconfermata. Infine, è stata rivalutata l'alterazione a carico di *ROS1* che era stata riscontrata nel paziente 7 alla biopsia: l'indagine immunohistochimica sul pezzo operatorio ha documentato un leggero aumento dell'espressione di *ROS1*(+1), tuttavia, la successiva analisi mutazionale tramite RT-PCR ha escluso la presenza di mutazioni patogenetiche.

Nella figura 35 si riportano le caratteristiche clinico-patologiche dei pazienti in studio aggiornate con gli esiti degli esami istopatologici eseguiti su campione chirurgico.

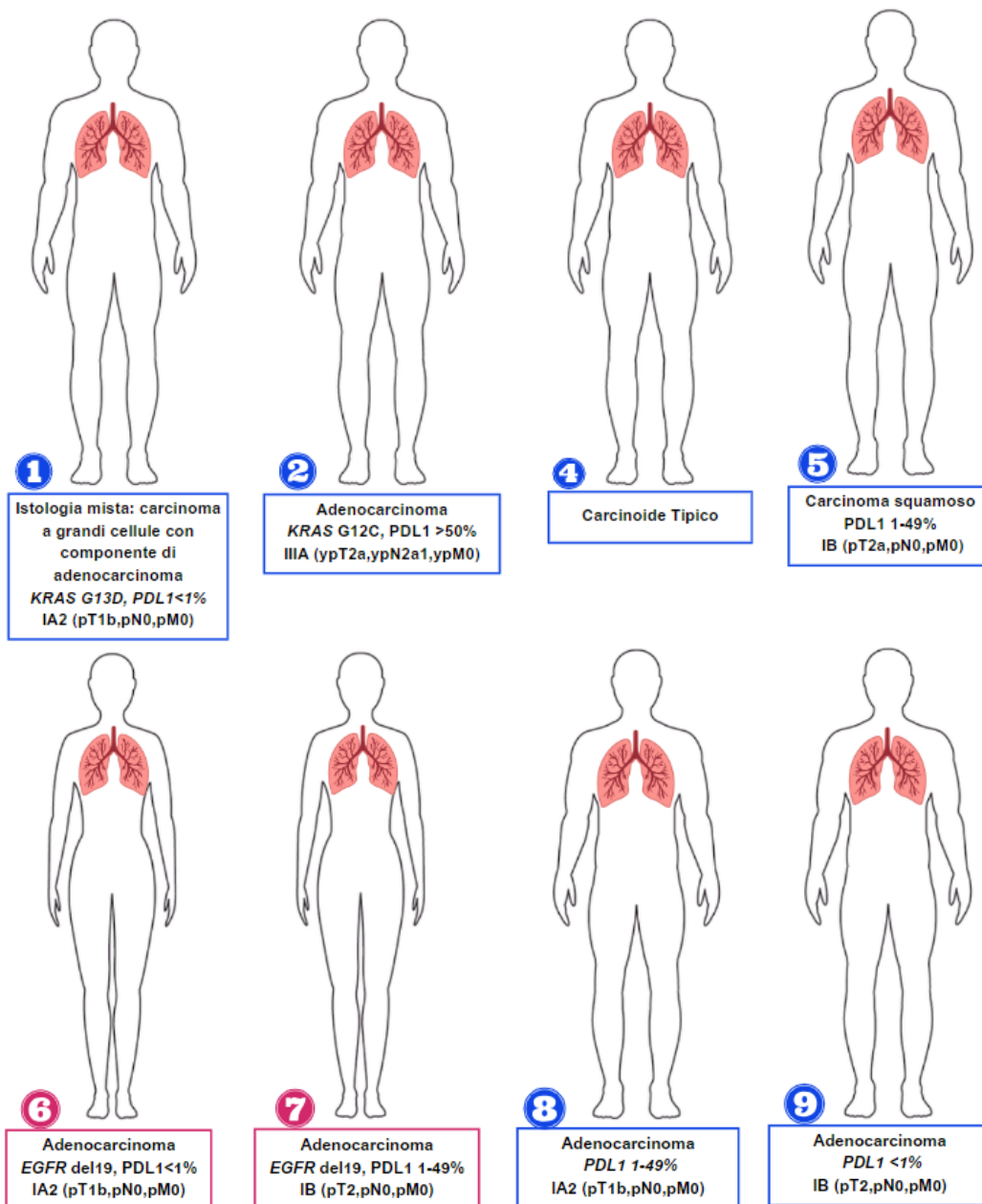


Figura 35 Caratteristiche clinico-patologiche dei pazienti in studio sottoposti a intervento chirurgico aggiornate con gli esiti istologici-molecolari e stadiazione patologica da campione chirurgico

Nella tabella in figura 36 si riassumono le caratteristiche clinico-patologiche dei pazienti in studio che hanno ricevuto diagnosi di neoplasia polmonare in seguito al programma di screening.

PAZIENTE	GENERE	DIAGNOSI	TIPO ISTOLOGICO	CARATTERISTICHE MOLECOLARI	ESPRESSIONE PDL1	STAGING
1	M	NSCLC	Istologia mista: carcinoma a grandi cellule con componente di adenocarcinoma	KRAS G13D	<1%	IA2 (pT1b, pN0, pM0)
2	M	NSCLC	Adenocarcinoma	KRAS G12C	>50%	IIIA (ypT2a, ypN2a1, ypM0)
3	M	NSCLC	Adenocarcinoma	BRAF G496A	1-49%	IIIA (cT1b, cN2, cM0)
4	M	Carcinoide tipico				
5	M	NSCLC	Carcinoma squamoso	/	1-49%	IB (pT2a, pN0, pM0)
6	F	NSCLC	Adenocarcinoma	EGFR del19	<1%	IA2 (pT1b, pN0, pM0)
7	F	NSCLC	Adenocarcinoma	EGFR del19	1-49%	IB (pT2, pN0, pM0)
8	M	NSCLC	Adenocarcinoma	/	1-49%	IA2 (pT1b, pN0, pM0)
9	M	NSCLC	Adenocarcinoma	/	1-49%	IB (pT2, pN0, pM0)

Figura 36 Caratteristiche clinico-patologiche dei pazienti in studio che hanno ricevuto diagnosi di neoplasia polmonare in seguito al programma di screening.

Escludendo il paziente con diagnosi di carcinoide tipico, per il quale dopo l'intervento chirurgico è stata posta indicazione a follow-up presso gli ambulatori di chirurgia toracica, i restanti casi di neoplasia maligna sottoposti a resezione chirurgica sono stati indirizzati in parte a trattamento di tipo adiuvante e in parte a solo follow-up.

Più nel dettaglio, due pazienti, 1 e 2 (25% dei casi di NSCLC), sono stati sottoposti a trattamento adiuvante: il paziente 1 ha ricevuto 4 ciclo di doppia chemioterapia con cisplatino ed etoposide, mentre il paziente 2 ha ricevuto 12 cicli di doppia immunoterapia con monalizumab e durvalumab all'interno dello studio NEOCOAST-2. I pazienti 5, 8 e 9 non hanno ricevuto indicazione al trattamento adiuvante. Il paziente 6 è stato reclutato nel trial sperimentale multicentrico randomizzato di fase III ADAURA-2, il quale valuta la sicurezza e l'efficacia del trattamento adiuvante con il farmaco

immunoterapico osimertinib rispetto al placebo in pazienti con NSCLC in stadio IA2-IA3 con mutazione di *EGFR* dopo resezione completa del tumore. Tuttavia, il paziente è risultato screening failure e quindi non ha ricevuto alcun trattamento. Infine, il paziente 7 al momento della raccolta dei dati non è ancora stato valutato a livello multidisciplinare dopo l'intervento, motivo per cui non si può definire quale sarà la prosecuzione del suo percorso terapeutico.

Al momento della raccolta dati, nessun paziente ha avuto una recidiva.

Non essendo ancora presenti sufficienti dati riguardo al follow-up dei pazienti, non sono stati calcolati i dati relativi alla sopravvivenza.

Nella figura 37 si riassume il percorso terapeutico avviato nei pazienti in studio.

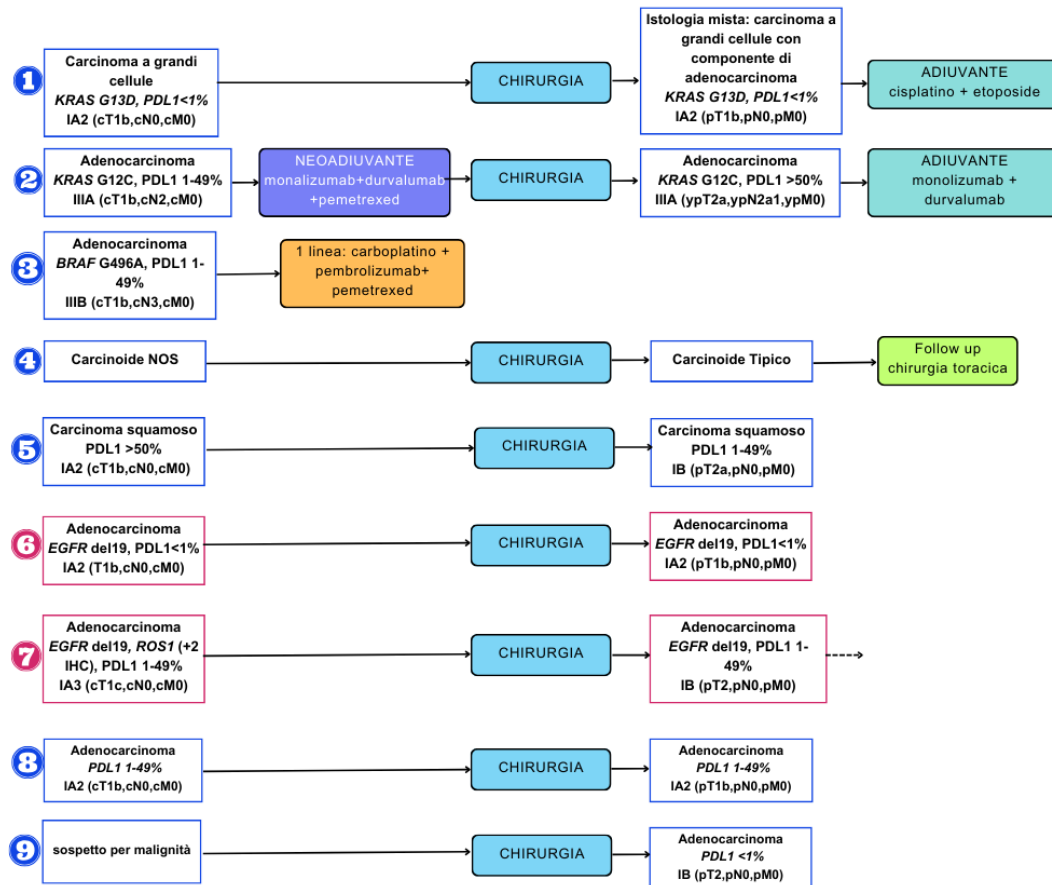


Figura 37 Trattamento dei soggetti in studio

5. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Il carcinoma del polmone rappresenta un importante problema di salute pubblica dal momento che costituisce la prima causa di morte cancro-correlata a livello globale; inoltre, è anche la prima neoplasia per incidenza.(2)

L'elevato impatto di questa patologia dipende in gran parte dal fatto che in più del 70% dei casi la diagnosi avviene quando la malattia è in stadio avanzato o localmente avanzato; di conseguenza, nonostante negli ultimi decenni l'introduzione di nuove terapie a bersaglio molecolare e dell'immunoterapia abbia comportato un miglioramento della sopravvivenza, questa risulta essere ancora scarsa, attestandosi attorno al 20% a 5 anni dalla diagnosi.(7-9)

Dal punto di vista eziopatogenetico, si stima che l'85-90% dei casi di carcinoma polmonare sia legato all'esposizione ad un preciso fattore di rischio, che è il fumo di sigaretta. (9) Di conseguenza, è possibile non solo identificare una fascia di popolazione ad alto rischio di sviluppare questa neoplasia, rappresentata dai forti fumatori, ma anche mettere in atto delle misure di prevenzione primaria efficaci, quali la cessazione dell'abitudine tabagica.

Attualmente in Italia i fumatori rappresentano una quota importante della popolazione (20.5%), con rilevanti differenze geografiche e di genere: infatti, l'abitudine tabagica è maggiormente diffusa nel Sud Italia e tra le persone di sesso maschile. Nonostante si stia assistendo ad un progressivo e costante calo della quota di fumatori nella popolazione, ciò non è ancora sufficiente a ridurre in modo significativo l'impatto del fumo di sigaretta sulla salute pubblica, non solo in termini di malattie oncologiche, ma anche per quanto riguarda patologie cardiovascolari e respiratorie, anch'esse associate al fumo di sigaretta. (3,28)

In questo contesto, negli ultimi decenni è stata studiata la possibilità di mettere in atto un programma di prevenzione secondaria per l'insorgenza del carcinoma polmonare tramite screening con LDCT nei forti fumatori. Numerosi studi hanno dimostrato come ciò comporta una riduzione della mortalità cancro-correlata grazie ad un aumento delle diagnosi in fase

precoce e, nonostante possano esserci degli aspetti negativi correlati principalmente al rischio di risultati falsi positivi, questi vengono superati dai benefici. (41) In particolare, un risultato falso positivo costituisce un danno perché da un lato comporta l'esecuzione di costosi esami diagnostici di approfondimento, non scevri da possibili complicanze, e dall'altro rappresenta un forte stress emotivo per il soggetto.

Da queste evidenze, in tutto il mondo si stanno implementando programmi di screening del tumore polmonare.

In Italia, all'interno del progetto finanziato dalla commissione Europea, 4-IN-THE-LUNG-RUN, è stato avviato nel 2021 il progetto RISP, un programma multicentrico di diagnosi precoce del tumore del polmone tramite LDCT in forti fumatori di età compresa tra i 55 e i 75 anni, ai quali è stato anche offerto l'accesso ad un programma di cessazione dell'abitudine tabagica presso un centro antifumo.

Considerando i dati provenienti dalla casistica monocentrica dell'Istituto Oncologico Veneto, oggetto di studio di questa tesi, è interessante notare che la maggioranza dei soggetti reclutati è di sesso maschile (66.5%), coerentemente con la maggior diffusione dell'abitudine tabagica in questa classe di popolazione; inoltre, si nota che l'adesione al progetto è più significativa nella popolazione sotto ai 65 anni, che rappresenta i due terzi dei soggetti reclutati. Ciò potrebbe almeno in parte dipendere dal fatto che, essendo lo screening non ancora uno standard terapeutico e al momento presente in forma di trial clinico in pochi centri italiani, e attualmente in Veneto presente solo allo IOV, il raggiungimento di tale centro potrebbe essere meno agevole per le persone di età più avanzata provenienti da tutto il Veneto.

Un altro dato interessante è la discreta adesione dei soggetti reclutati attualmente fumatori ai programmi di cessazione dell'abitudine tabagica presso i centri antifumo (58.5% dei fumatori). Smettere di fumare è molto impegnativo e difficilmente ci si riesce con la sola forza di volontà, di conseguenza, l'implementazione di programmi strutturati per la disassuefazione dal fumo potrebbe dare un contributo significativo alla riduzione di quest'abitudine. In quest'ottica, sarà interessante analizzare i dati provenienti dal follow-up di questi soggetti rispetto all'abitudine tabagica per comprendere se effettivamente l'accesso al centro antifumo ha

comportato un aumento della quota di ex-fumatori. Tuttavia, è bene sottolineare che quest'adesione non è stata completa e quindi è lecito porsi il dubbio riguardo all'eticità di offrire un programma di prevenzione secondaria, che necessita di una complessa organizzazione e di molte risorse, a soggetti che non aderiscono alla prevenzione primaria. Se da un lato il programma di screening può facilitare l'accesso a strategie di prevenzione primaria, dall'altro è fondamentale che queste due modalità di prevenzione vadano di pari passo e non vengano interpretata dalla popolazione generale come opzioni alternative. Inoltre, è bene che la prevenzione primaria venga parallelamente implementata anche nella popolazione più giovane non ancora rientrante nei criteri di screening per poter ottenere un risultato significativo sulla salute pubblica. Per giunta, i benefici determinati dallo smettere di fumare sono tanto più grandi quanto prima si smette di fumare, di conseguenza, investire risorse nella popolazione più giovane ha un rendimento maggiore sul lungo termine.

Per quanto riguarda le caratteristiche cliniche dei soggetti reclutati, è interessante notare che la prevalenza di sintomi a carico dell'apparato respiratorio è elevata (73% dei soggetti) a prescindere dalla presenza o meno di comorbidità respiratorie e dalla successiva eventuale diagnosi di carcinoma polmonare, suggerendo che la sintomatologia sia legata direttamente all'abitudine tabagica.

Un valore aggiunto del programma di prevenzione secondaria con LDCT è proprio la possibilità di poter diagnosticare nei soggetti forti fumatori che si sottopongono allo screening anche patologie respiratorie e cardiovascolari, precedentemente misconosciute, che vedono tra i fattori di rischio il fumo di sigaretta. Di conseguenza, lo screening potrebbe associarsi ad una riduzione non solo della mortalità cancro-correlata, ma anche della mortalità globale.

Andando ad analizzare i risultati degli esami di screening basali, le prevalenze delle varie categorie Lung-RADS riscontrate nella popolazione in studio sono abbastanza in linea con quelle stimate nella popolazione generale dall'American College of Radiology. Quello che si nota è una prevalenza leggermente più alta delle categorie "negativo" e "benigno" rispetto a quanto atteso, a scapito delle categorie "probabilmente benigno" e "sospetto".(45)

Interessanti sono le differenze epidemiologiche che si rilevano tra la totalità dei soggetti reclutati nello studio e la sottopopolazione dei soggetti con esito dello screening altamente sospetto per malignità. La più evidente è quella riguardante l'età: infatti, se nella popolazione in studio la maggior parte dei soggetti ha età inferiore ai 65 anni, in quella con esito positivo, la situazione si ribalta, con due terzi dei soggetti di età superiore ai 65 anni. Se questi dati verranno confermati da quelli provenienti dagli altri centri partecipanti al progetto RISP e dalle successive tornate di screening, si potrà ragionare su quale sia la fascia di popolazione in cui l'esecuzione dello screening con LDCT è effettivamente più efficace (argomento attualmente molto dibattuto), eventualmente slittando in avanti di qualche anno i criteri per l'accesso al programma.

Inoltre, nei soggetti con esame altamente sospetto la prevalenza di BPCO, patologia che notoriamente si associa a carcinoma polmonare, è tripla rispetto alla totalità dei soggetti in studio (25% vs. 7.7%). Questo potrebbe quindi rappresentare un ulteriore elemento utile a identificare la fascia di popolazione considerata ad elevato rischio da sottoporre a screening.

Infine, nei soggetti che hanno intrapreso il percorso diagnostico-terapeutico per sospetto di malignità, anche la familiarità per neoplasia polmonare è maggiore rispetto al resto della popolazione. Tuttavia, attualmente i meccanismi molecolari della predisposizione genetica al carcinoma polmonare non sono completamente noti e quindi non ci sono sufficienti dati per valutare l'impatto della tac spirale nei soggetti ad alto rischio per ereditarietà nell'ambito di programmi di sorveglianza speciali per quanto concerne il tumore del polmone, diversamente da quanto si è già delineato in altre patologie oncologiche diagnosticate all'interno di quadri sindromici ereditari. Tuttavia, ciò può rappresentare un forte stimolo alla ricerca.⁽²⁴⁾ In futuro, la presenza di marcatori biologici di predisposizione genetica al tumore del polmone potrebbe rappresentare un valido strumento per aumentare la sensibilità e la specificità dei programmi di screening.

Prendendo in considerazione i dati provenienti dai pazienti che hanno ricevuto una diagnosi di carcinoma polmonare grazie al programma di screening, innanzitutto, si evidenzia come le diagnosi siano avvenute nella totalità dei casi in stadio non metastatico, a differenza di quanto accade nella popolazione generale non sottoposta a screening in cui nel 50% dei

casi i pazienti si presentano alla diagnosi con localizzazioni a distanza.

Più nel dettaglio, il 75% dei pazienti in studio si presenta con malattia resecabile, contro il 30% nella popolazione generale, e il restante 25% dei pazienti con malattia localmente avanzata.(9) Considerando che la sopravvivenza è strettamente correlata allo stadio a cui avviene la diagnosi, nel momento in cui lo screening diventasse uno standard terapeutico, è opportuno aspettarsi una riduzione della mortalità associata a questa neoplasia.

Coerentemente con lo stadio a cui è avvenuta la diagnosi, nei pazienti in studio la chirurgia, nell'ambito di un trattamento multimodale con chemioterapia e immunoterapia, ha rappresentato un cardine della strategia terapeutica. Nessun paziente in studio ha invece svolto radioterapia. Con l'implementazione dei programmi di screening ci si aspetta un aumento delle diagnosi in stadio precoce, a scapito di quelle in stadio avanzato, conseguentemente, l'interesse della ricerca per quanto riguarda i trattamenti in questo stadio non può che aumentare. Infatti, attualmente i numerosi studi riguardo l'associazione immunoterapia-chemioterapia perioperatoria negli stadi precoci stanno dando risultati molto promettenti, tant'è che probabilmente in futuro lo standard terapeutico del carcinoma polmonare localizzato cambierà.(65)

Dal punto di vista della tipizzazione istologica e molecolare delle neoplasie maligne rilevate col programma di screening, i risultati sono in linea con la letteratura, secondo la quale l'istotipo maggiormente frequente è l'adenocarcinoma.(1) Infatti, anche nei pazienti in studio il tipo istologico più frequente è risultato essere l'adenocarcinoma (75% dei casi), seguito da carcinoma squamocellulare (12.5%) e carcinoma misto con componente prevalente a grandi cellule e componente minoritaria di adenocarcinoma (12.5%). Nonostante il SCLC sia l'istotipo più strettamente relato al fumo, a causa delle caratteristiche peculiari di questa istologia, non sono stati riscontrati casi, coerentemente con la letteratura e comunque considerando la bassa casistica che potrebbe non rappresentare fedelmente la realtà.

Anche per quanto riguarda la caratterizzazione molecolare i risultati sono coerenti con quanto atteso, infatti, nel 25% di casi di NSCLC è presente una mutazione patogenetica di *KRAS*, percentuale in linea con le evidenze provenienti dalla letteratura.(1)

I dati fino a qui raccolti sono incoraggianti, ma è necessario un follow-up più lungo per verificare l'effettiva efficacia dello screening in termini di riduzione della mortalità cancro-correlata.

A questo punto, è importante considerare alcuni limiti importanti del programma di screening. Per prima cosa, il programma RISP prevede l'inclusione di pazienti con forte storia di fumo, tuttavia, una quota sempre maggiore di neoplasie polmonari (circa 10-15%) non risulta associata al fumo di sigaretta e quindi non può essere rilevata precocemente tramite la prevenzione secondaria.

Ciò è particolarmente rilevante anche in considerazione del fatto che l'abitudine tabagica sta, seppur lentamente, diminuendo, mentre altri fattori di rischio noti stanno vedendo un importante aumento, in particolare l'inquinamento atmosferico e altri, quali la predisposizione genetica, non sono eliminabili. (9,18)

La sfida per il futuro è quella di trovare marker biochimici o molecolari che permettano di stratificare il rischio di insorgenza di carcinoma polmonare in considerazione di tutti i fattori di rischio noti, al fine di rendere il programma di screening più efficace.

Un esempio di ciò deriva dallo studio TALENT svolto a Taiwan, nel quale è stata studiata l'efficacia di un programma di screening del tumore del polmone in una popolazione considerata ad alto rischio di insorgenza di carcinoma polmonare non a causa dell'abitudine tabagica. In particolare, sono stati considerati come ad alto rischio soggetti di età compresa tra i 55 e i 75 anni non fumatori, ma con familiarità per neoplasia del polmone e storia di esposizione passiva al fumo. I risultati hanno dimostrato che lo screening è efficace in questa fascia di popolazione e quindi ciò apre delle prospettive per delineare i criteri di inclusione ai programmi di screening tenendo in considerazione altri fattori di rischio oltre al fumo di sigaretta.(80)

Un altro limite di questo progetto è che la casistica coinvolta è ridotta e pertanto potrebbe non rispecchiare fedelmente la situazione nella popolazione generale. In particolare, considerando che l'arruolamento al progetto è su base volontaria, c'è il rischio che la quota di popolazione caratterizzata da un livello culturale e socioeconomico inferiore possa essere meno coinvolta, nonostante l'abitudine tabagica sia in realtà mediamente maggiore in questo sottogruppo.(3)

Un altro sottogruppo di popolazione caratterizzato da una più elevata prevalenza di fumatori è quella delle regioni del Sud Italia, nelle quali però l'adesione ai programmi di screening è tipicamente inferiore rispetto a quando accade per la popolazione del Centro e del Nord Italia(3); di conseguenza, ciò potrebbe rappresentare un limite rispetto all'efficacia di un programma di screening per il tumore del polmone sistematico nel ridurre la mortalità cancro-correlata in queste aree geografiche.

Infine, tra gli aspetti positivi di questo progetto, c'è sicuramente la maggior attenzione che viene data non solo a questa patologia così impattante per la salute pubblica, ma soprattutto all'associazione con il fumo di sigaretta e quindi all'importanza della prevenzione primaria. Una maggior consapevolezza tra la popolazione generale dei danni nocivi del fumo può portare a modifiche dello stile di vita che si associano poi ad un aumento del benessere della popolazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Harrison - Loscalzo - Fauci - Kasper - Hauser - Longo - Jameson Harrison 's Principles of Internal Medicine (2 Volumes) McGraw-Hill - Meli Inglese [Internet]. [citato 11 febbraio 2024]. Disponibile su: <https://www.libreriauniverso.it/>
2. Cancer Today [Internet]. [citato 11 febbraio 2024]. Disponibile su: <https://gco.iarc.who.int/today/>
3. AIOM [Internet]. [citato 11 febbraio 2024]. I numeri del cancro in Italia. Disponibile su: <https://www.aiom.it/i-numeri-del-cancro-in-italia/>
4. Cancer Over Time [Internet]. [citato 11 febbraio 2024]. Disponibile su: <https://gco.iarc.fr/overtime>
5. Home — ICBP SURVMARK-2 [Internet]. [citato 11 febbraio 2024]. Disponibile su: <https://gco.iarc.who.int/survival/survmark/index.html>
6. Lu T, Yang X, Huang Y, Zhao M, Li M, Ma K, et al. Trends in the incidence, treatment, and survival of patients with lung cancer in the last four decades. *Cancer Manag Res.* 2019;11:943–53.
7. Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, Meza R, Kong CY, Cronin KA, et al. The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality. *N Engl J Med.* 13 agosto 2020;383(7):640–9.
8. Horn L, Mansfield AS, Szcześna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 6 dicembre 2018;379(23):2220–9.
9. AIOM [Internet]. 2021 [citato 12 febbraio 2024]. LINEE GUIDA NEOPLASIE DEL POLMONE. Disponibile su: <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2021-neoplasie-del-polmone/>
10. Centers for Disease Control and Prevention (US), National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US), Office on Smoking and Health (US). How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2010 [citato 11 febbraio 2024]. (Publications and Reports of the Surgeon General). Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53017/>
11. Russo P, Cardinale A, Margaritora S, Cesario A. Nicotinic receptor and tobacco-related cancer. *Life Sci.* 27 novembre 2012;91(21–22):1087–92.
12. Definition of pack year - NCI Dictionary of Cancer Terms - NCI [Internet]. 2011 [citato 12 febbraio 2024]. Disponibile su:

<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/pack-year>

13. Li J, Hui X, Fu J, Ahmed MM, Yao L, Yang K. Electronic cigarettes versus nicotine-replacement therapy for smoking cessation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Tob Induc Dis.* 2022;20:90.
14. Gotts JE, Jordt SE, McConnell R, Tarran R. What are the respiratory effects of e-cigarettes? *BMJ.* 30 settembre 2019;366:l5275.
15. Abelia XA, Lesmana R, Goenawan H, Abdulah R, Barliana MI. Comparison impact of cigarettes and e-cigs as lung cancer risk inductor: a narrative review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* luglio 2023;27(13):6301–18.
16. Pathology Outlines - Asbestosis [Internet]. [citato 11 febbraio 2024]. Disponibile su: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/lungnontumorasbestosis.html>
17. Gharibvand L, Shavlik D, Ghamsary M, Beeson WL, Soret S, Knutsen R, et al. The Association between Ambient Fine Particulate Air Pollution and Lung Cancer Incidence: Results from the AHSMOG-2 Study. *Environ Health Perspect.* marzo 2017;125(3):378–84.
18. Air pollution [Internet]. [citato 12 febbraio 2024]. Disponibile su: <https://www.who.int/health-topics/air-pollution>
19. World's Most Polluted Countries in 2022 - PM2.5 Ranking | IQAir [Internet]. [citato 12 febbraio 2024]. Disponibile su: <https://www.iqair.com/world-most-polluted-countries>
20. Europe's air quality status 2023 — European Environment Agency [Internet]. [citato 12 febbraio 2024]. Disponibile su: <https://www.eea.europa.eu/publications/europes-air-quality-status-2023>
21. Biswas A, Mehta HJ, Folch EE. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: inter-relationships. *Curr Opin Pulm Med.* marzo 2018;24(2):152.
22. Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, La Vecchia C, Boffetta P. Risk factors for lung cancer worldwide. *Eur Respir J.* settembre 2016;48(3):889–902.
23. 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.
24. Rammal S, Kourie HR, Jalkh N, Mehawej C, Chouery E, Moujaess E, et al. Molecular pathogenesis of hereditary lung cancer: a literature review. *Pharmacogenomics.* agosto 2021;22(12):791–803.

25. Crispo A, Brennan P, Jöckel KH, Schaffrath-Rosario A, Wichmann HE, Nyberg F, et al. The cumulative risk of lung cancer among current, ex- and never-smokers in European men. *Br J Cancer*. ottobre 2004;91(7):1280–6.
26. Andreas S, Rittmeyer A, Hinterthaler M, Huber RM. Smoking cessation in lung cancer-achievable and effective. *Dtsch Arzteblatt Int*. ottobre 2013;110(43):719–24.
27. Sheikh M, Mukeriya A, Shangina O, Brennan P, Zaridze D. Postdiagnosis Smoking Cessation and Reduced Risk for Lung Cancer Progression and Mortality : A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. settembre 2021;174(9):1232–9.
28. Centri Anti Fumo (CAF) [Internet]. [citato 14 febbraio 2024]. Disponibile su: <https://smettodifumare.iss.it/it/news/43-rapporto-nazionale-sul-tabagismo-2023/>
29. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet Lond Engl*. 10 luglio 1999;354(9173):99–105.
30. Oudkerk M, Liu S, Heuvelmans MA, Walter JE, Field JK. Lung cancer LDCT screening and mortality reduction — evidence, pitfalls and future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol*. 1 marzo 2021;18(3):135–51.
31. Passiglia F, Cinquini M, Bertolaccini L, Del Re M, Facchinetti F, Ferrara R, et al. Benefits and Harms of Lung Cancer Screening by Chest Computed Tomography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 agosto 2021;39(23):2574–85.
32. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 4 agosto 2011;365(5):395–409.
33. de-Torres JP, Wisnivesky JP, Bastarrika G, Wilson DO, Celli BR, Zulueta JJ. Exploring the Impact of Lung Cancer Screening on Lung Cancer Mortality of Smokers With Obstructive Lung Disease: Analysis of the NLST-ACRIN Cohort. *Arch Bronconeumol*. gennaio 2021;57(1):36–41.
34. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med*. 6 febbraio 2020;382(6):503–13.
35. US Preventive Services Task Force, Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Barry MJ, Cabana M, et al. Screening for Lung Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 9 marzo 2021;325(10):962–70.

36. Pastorino U, Silva M, Sestini S, Sabia F, Boeri M, Cantarutti A, et al. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1 luglio 2019;30(7):1162–9.
37. Becker N, Motsch E, Trotter A, Heussel CP, Dienemann H, Schnabel PA, et al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening—Results from the randomized German LUSI trial. *Int J Cancer*. 15 marzo 2020;146(6):1503–13.
38. Paci E, Puliti D, Lopes Pegna A, Carrozzi L, Picozzi G, Falaschi F, et al. Mortality, survival and incidence rates in the ITALUNG randomised lung cancer screening trial. *Thorax*. settembre 2017;72(9):825–31.
39. Wille MMW, Dirksen A, Ashraf H, Saghir Z, Bach KS, Brodersen J, et al. Results of the Randomized Danish Lung Cancer Screening Trial with Focus on High-Risk Profiling. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 marzo 2016;193(5):542–51.
40. Doroudi M, Pinsky PF, Marcus PM. Lung Cancer Mortality in the Lung Screening Study Feasibility Trial. *JNCI Cancer Spectr*. luglio 2018;2(3):pky042.
41. Mazzone PJ, Silvestri GA, Souter LH, Caverly TJ, Kanne JP, Katki HA, et al. Screening for Lung Cancer: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. novembre 2021;160(5):e427–94.
42. Horeweg N, van Rosmalen J, Heuvelmans MA, van der Aalst CM, Vliegthart R, Scholten ET, et al. Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening. *Lancet Oncol*. novembre 2014;15(12):1332–41.
43. Veronesi G, Maisonneuve P, Bellomi M, Rampinelli C, Durli I, Bertolotti R, et al. Estimating overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer: a cohort study. *Ann Intern Med*. 4 dicembre 2012;157(11):776–84.
44. Wood DE, Kazerooni EA, Aberle D, Berman A, Brown LM, Eapen GA, et al. NCCN Guidelines® Insights: Lung Cancer Screening, Version 1.2022. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. luglio 2022;20(7):754–64.
45. Christensen J, Prosper AE, Wu CC, Chung J, Lee E, Elicker B, et al. ACR Lung-RADS v2022: Assessment Categories and Management Recommendations. *J Am Coll Radiol [Internet]*. 9 ottobre 2023 [citato 11 febbraio 2024];0(0). Disponibile su: [https://www.jacr.org/article/S1546-1440\(23\)00761-5/fulltext?_gl=1*1tcrmp9*_ga*MzcxMTY5NzQ1LjE2OTk5NjgxNDM.*_ga_K9XZBF7MXP*MTcwNzY5MTcyMC40LjEuMTcwNzY5MTc2Mi4wLjAuMA..](https://www.jacr.org/article/S1546-1440(23)00761-5/fulltext?_gl=1*1tcrmp9*_ga*MzcxMTY5NzQ1LjE2OTk5NjgxNDM.*_ga_K9XZBF7MXP*MTcwNzY5MTcyMC40LjEuMTcwNzY5MTc2Mi4wLjAuMA..)
46. Manuali MSD Edizione Professionisti [Internet]. [citato 11 febbraio 2024]. Tumori delle vie aeree - Malattie polmonari. Disponibile su:

<https://www.msdmanuals.com/it-it/professionale/malattie-polmonari/tumori-del-polmone/tumori-delle-vie-aeree>

47. 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. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1 luglio 2017;28(suppl_4):iv1–21.
48. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines - PubMed [Internet]. [citato 11 febbraio 2024]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23649440/>
49. Vilmann P, Clementsen PF, Colella S, Siemsen M, De Leyn P, Dumonceau JM, et al. Combined endobronchial and oesophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer. *European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS)*. *Eur Respir J*. luglio 2015;46(1):40–60.
50. 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*. maggio 2013;143(5 Suppl):e142S-e165S.
51. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins e Cotran. Le basi patologiche delle malattie*. 10° edizione. Edra; 2021. 1424 p.
52. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov*. 12 gennaio 2022;12(1):31–46.
53. Rekowska A, Rola P, Wójcik-Superczyńska M, Chmielewska I, Krawczyk P, Milanowski J. Efficacy of Osimertinib in Lung Squamous Cell Carcinoma Patients with EGFR Gene Mutation—Case Report and a Literature Review. *Curr Oncol*. maggio 2022;29(5):3531–9.
54. Lau SCM, Pan Y, Velcheti V, Wong KK. Squamous cell lung cancer: Current landscape and future therapeutic options. *Cancer Cell*. 14 novembre 2022;40(11):1279–93.
55. ESMO. ESMO Clinical Practice Guidelines: Lung and Chest Tumours [Internet]. [citato 15 febbraio 2024]. Disponibile su: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-lung-and-chest-tumours>
56. Rea F, Ieva F, Pastorino U, Apolone G, Barni S, Merlino L, et al. Number of lung resections performed and long-term mortality rates of patients after lung cancer surgery: evidence from an Italian investigation. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 1 luglio 2020;58(1):70–7.

57. Camposilvan I, Akhtar-Danesh N, Schneider L, Finley CJ. The effect of surgeon volume on procedure selection in non-small cell lung cancer surgeries. *J Thorac Cardiovasc Surg.* settembre 2015;150(3):507–12.
58. Li C, Wang L, Wu Q, Zhao J, Yi F, Xu J, et al. A meta-analysis comparing stereotactic body radiotherapy vs conventional radiotherapy in inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Medicine (Baltimore).* 21 agosto 2020;99(34):e21715.
59. Herbst RS, Wu YL, John T, Grohe C, Majem M, Wang J, et al. Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-III A Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 aprile 2023;41(10):1830–40.
60. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csőszi T, Vynnychenko I, Goloborodko O, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-III A non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 9 ottobre 2021;398(10308):1344–57.
61. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, Dafni U, Oselin K, Havel L, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-III A non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* ottobre 2022;23(10):1274–86.
62. Lou F, Huang J, Sima CS, Dycoco J, Rusch V, Bach PB. Patterns of recurrence and second primary lung cancer in early-stage lung cancer survivors followed with routine computed tomography surveillance. *J Thorac Cardiovasc Surg.* gennaio 2013;145(1):75–81; discussion 81-82.
63. Demicheli R, Fornili M, Ambrogi F, Higgins K, Boyd JA, Biganzoli E, et al. Recurrence dynamics for non-small-cell lung cancer: effect of surgery on the development of metastases. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* aprile 2012;7(4):723–30.
64. Sepesi B, Mehran R, Spicer J, Cascone T. NEOSTAR trial and the current status of neoadjuvant therapy in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg [Internet].* 1 novembre 2023 [citato 19 febbraio 2024]; Disponibile su: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022522323010127>
65. Christopoulos P. The emerging perioperative treatment paradigm for non-small cell lung cancer: a narrative review. *Chin Clin Oncol.* 5 febbraio 2024;cco-23-137.
66. Nierengarten MB. Phase 3 AEGEAN trial results show the benefit of perioperative immunotherapy-based treatment for NSCLC. *Cancer.* 15 febbraio 2024;130(4):495–6.

67. Dunne EG, Fick CN, Isbell JM, Chaft JE, Altorki N, Park BJ, et al. The Emerging Role of Immunotherapy in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg*. 3 febbraio 2024;S0003-4975(24)00080-8.
68. Deboever N, Zhang J. The opportunities and challenges of perioperative therapy of localized non-small cell lung cancer-thoughts from the KEYNOTE-671 trial. *Transl Lung Cancer Res*. 30 novembre 2023;12(11):2347–52.
69. Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, Vicente D, Planchard D, Paz-Ares L, et al. Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 20 aprile 2022;40(12):1301–11.
70. Skoulidis F, Li BT, Dy GK, Price TJ, Falchook GS, Wolf J, et al. Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation. *N Engl J Med*. 24 giugno 2021;384(25):2371–81.
71. Jänne PA, Riely GJ, Gadgeel SM, Heist RS, Ou SHI, Pacheco JM, et al. Adagrasib in Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring a KRASG12C Mutation. *N Engl J Med*. 14 luglio 2022;387(2):120–31.
72. Wolf J, Seto T, Han JY, Reguart N, Garon EB, Groen HJM, et al. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 3 settembre 2020;383(10):944–57.
73. Paik PK, Felip E, Veillon R, Sakai H, Cortot AB, Garassino MC, et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. *N Engl J Med*. 3 settembre 2020;383(10):931–43.
74. Carbone DP, Ciuleanu TE, Schenker M, Cobo M, Bordenave S, Juan-Vidal O, et al. Four-year clinical update and treatment switching-adjusted outcomes with first-line nivolumab plus ipilimumab with chemotherapy for metastatic non-small cell lung cancer in the CheckMate 9LA randomized trial. *J Immunother Cancer*. 12 febbraio 2024;12(2):e008189.
75. Bronte G, Rolfo C, Passiglia F, Rizzo S, Gil-Bazo I, Fiorentino E, et al. What can platinum offer yet in the treatment of PS2 NSCLC patients? A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. settembre 2015;95(3):306–17.
76. Levy A, Hendriks LEL, Berghmans T, Faivre-Finn C, GiajLevra M, GiajLevra N, et al. EORTC Lung Cancer Group survey on the definition of NSCLC synchronous oligometastatic disease. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. novembre 2019;122:109–14.
77. Juan O, Popat S. Ablative Therapy for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. novembre 2017;18(6):595–606.
78. An individual patient data metaanalysis of outcomes and prognostic factors after treatment of oligometastatic non-small-cell lung cancer -

PubMed [Internet]. [citato 15 febbraio 2024]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24894943/>

79. Rete Italiana Screening Polmonare (Programma RISP) [Internet]. [citato 16 febbraio 2024]. Disponibile su: <https://www.istitutotumori.mi.it/risp>
80. Yang P. PS01.02 National Lung Cancer Screening Program in Taiwan: The TALENT Study. *J Thorac Oncol.* marzo 2021;16(3):S58.