

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE

Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico
in Medicina e Chirurgia



Tesi di Laurea

**Diagnosi di carcinoma polmonare dopo l'accesso in
pronto soccorso: analisi dei percorsi
diagnostico-terapeutici e *outcomes* clinici presso un
IRCCS a indirizzo oncologico**

Relatore:
Chiar.mo Prof. Carlo Genova

Candidato:
Iacopo Cafaro

a. a. 2021-2022

Sinossi

Nello svolgimento di questo elaborato ho affiancato a partire da giugno 2021 il Dott. Giacomo Vallome e il Prof. Carlo Genova nello studio di una casistica di pazienti selezionati nel corso di 3 anni, che hanno ricevuto diagnosi di tumore polmonare dopo l'ammissione presso il pronto soccorso dell'IRCCS per l'oncologia "Ospedale Policlinico San Martino" di Genova, al fine di analizzare alcune caratteristiche, i percorsi terapeutici e gli outcomes degli stessi.

Ho contribuito, sotto la loro guida e in collaborazione alla Dott.ssa Annarita Bottini, mediante: *(i)* lo studio approfondito delle cartelle cliniche dei 124 pazienti selezionati (relative al primo ricovero in pronto soccorso e alla loro eventuale degenza in reparto, per valutare l'appropriatezza ai fini dello studio), *(ii)* la valutazione dei parametri potenzialmente significativi dal punto di vista statistico, *(iii)* il calcolo degli scores (tra cui il performance status ECOG, all'ingresso al pronto soccorso), *(iv)* la valutazione della presenza e lo stadio delle eventuali diverse comorbidità croniche, compreso il calcolo del Charlson Comorbidity Index, *CCI*.

Ho altresì partecipato alle riunioni in cui sono stati discussi i risultati preliminari del lavoro e ho avuto modo di osservare direttamente le metodiche con le quali viene impostato, diretto e sviluppato un progetto di ricerca scientifico in ambito medico.

Dopo una panoramica sullo stato attuale della conoscenza circa i tumori polmonari in termini biologici, classificativi, epidemiologici e diagnostico-terapeutici, presenterò i risultati di questo studio.

“La Fantasia è una naturale attività umana, la quale certamente non distrugge e neppure reca offesa alla Ragione; né smussa l'appetito per la verità scientifica, di cui non ottunde la percezione. Al contrario: più acuta e chiara è la Ragione, e migliori Fantasie produrrà.”

J.R.R. Tolkien, “On Fairy-stories”

Sommario

I. Inquadramento generale delle neoplasie polmonari

- Introduzione..... p. 5
- Classificazione istologica..... p. 6
- Fattori di rischio e prevenzione..... p. 8
- Epidemiologia..... p.15
- Diagnosi e Stadiazione..... p. 21
- Trattamento..... p. 30

II. Diagnosi di carcinoma polmonare dopo l'accesso in pronto soccorso

- Obiettivo dello studio e background scientifico..... p. 40
- Materiali e Metodi..... p. 41
- Risultati..... p. 45

III. Discussione

- Analisi dei risultati..... p. 54
- Criticità e limiti dello studio..... p. 56
- Conclusioni..... p. 57
- Riflessioni finali e prospettive future..... p. 62

IV. Bibliografia e Sitografia..... p. 64

V. Ringraziamenti..... p. 71

I. Inquadramento generale delle neoplasie polmonari

1. Introduzione

Le neoplasie primitive polmonari sono così definite perchè si sviluppano a partire da cellule costituenti la citoarchitettura del polmone. Nel complesso, sono caratterizzate da elevata incidenza e mortalità. In mancanza di diffusi programmi di diagnosi precoce, la maggior parte dei tumori polmonari è diagnosticata in fase avanzata. Inoltre, fino ad un terzo delle diagnosi di tumore polmonare avvengono tramite accesso in pronto soccorso. Questi pazienti sono peraltro spesso gravati da prognosi particolarmente infausta.

Curiosi del perchè di tale situazione e desiderosi di evidenziare eventuali criticità sulle quali lavorare, abbiamo intrapreso questo lavoro, nell'arco di oltre un anno, mirato a studiare il percorso delle persone affette da neoplasia polmonare che ricevono diagnosi dopo l'accesso in Pronto Soccorso presso il nostro Policlinico. Partecipare a questo studio è stato un evento stimolante che mi ha permesso di toccare con mano l'importanza e la complessità della ricerca in ambito medico, e non soltanto in termini di avanguardia biologico-molecolare.

Nonostante l'importante mole di lavoro e i risultati ottenuti, ritengo che questo studio acquisisca un significato più profondo se letto e considerato come un tassello di un più grande e complesso mosaico, che miri a migliorare l'accesso alle cure, l'organizzazione della rete diagnostica e di presa in carico della persona malata tra territorio e ospedali e, con fine ultimo aumentare la durata e la qualità della vita delle persone affette. Sulla base di questi dati, nel corso di questo primo capitolo introdurrò l'argomento "neoplasia polmonare" attraverso elementi nosografici, epidemiologici, patologici, di prevenzione e cura del carcinoma polmonare, attingendo alla più recente letteratura scientifica e ai modelli dettati dalle linee guida nazionali e internazionali. Nel secondo capitolo elencherò le caratteristiche e i risultati dello studio, mentre nel terzo, ed ultimo, ho raccolto alcune considerazioni motivate e supportate dalla letteratura scientifica disponibile.

1.1. Classificazione istologica

La classificazione delle neoplasie polmonari riconosciuta a livello internazionale è quella WHO, aggiornata al 2021 (*tabella 1*). Essa si basa sull'istologia, sull'immunoistochimica e, infine, sulle caratteristiche molecolari.

| Tumore | Varianti |
|--|---|
| Papillomi | Squamoso (<i>esofitico, invertito</i>), Ghiandolare, Misto (<i>squamoso+ghiandolare</i>). |
| Pneumocitoma sclerosante | Sclerotico, Papillare, Solido, Emorragico, Misto. |
| Adenomi | Alveolare, Papillare, Nodulare, Cistoadenoma Mucinoso, Bronchiolare. |
| Adenocarcinoma | Lepidico, Acinare, Papillare, Micropapillare, Solido, Mucinoso, Fetale, Enterico, Colloide. |
| Carcinoma squamocellulare | Cheratinizzante, Non-cheratinizzante, Basaloide. |
| Carcinoma a grandi cellule | ----- |
| Carcinoma adenosquamoso | ----- |
| Carcinoma sarcomatoide | A cellule fusate, giganti, pleomorfo, carcinosarcoma, blastoma. |
| Altri tumori epiteliali | Linfoepiteliale, Carcinoma con riarrangiamento NUT, Tumore toracico indifferenziato con deficit di SMARCA4. |
| Tumori di derivazione dalle ghiandole salivari | Adenomi, Carcinoma mucoepidermoide, Carcinoma adenoide-cistico, Mioepitelioma e carcinoma epiteliale/mioepiteliale, Carcinoma ialinizzante a cellule chiare |
| Tumori neuroendocrini | Carcinoide tipico, Carcinoide atipico, Carcinoma neuroendocrino a grandi cellule, Carcinoma a piccole cellule, Carcinomi neuroendocrini combinati con NSCLC. |
| Tumori da tessuto ectopico | Melanoma, Timoma, Meningioma, Tumori germinali |
| Tumori mesenchimali | Amartoma, Condroma, PECOMA, Tumore miofibroblastico infiammatorio, Linfangioleiomiomatosi, Tumori vascolari (<i>emangioendotelioma epitelioide, angiosarcoma, sarcoma di Kaposi</i>), Tumore fibroso solitario Sarcoma sinoviale, Blastoma pleuropolmonare, Sarcoma intinale, Sarcoma mixoide con traslocazione EWSR1-CREB1 |
| Linfomi e neoplasie | Marginale (MALT), Diffuso a grandi cellule, Intravascolare, Granulomatosi |

| | |
|--------------|--|
| istiocitarie | linfomatoide, Istiocitosi a cellule di Langerhans, Malattia di Erdheim-Chester |
| Metastasi | ----- |

Tabella 1, classificazione neoplasie polmonari, WHO 2021

Tuttavia, più del 95% dei tumori polmonari è riconducibile a quattro istotipi principali: (i) carcinoma squamoso, (ii) adenocarcinoma, (iii) carcinoma a grandi cellule, (iv) carcinoma a piccole cellule (o microcitoma)¹. Nella pratica clinica vige un'ulteriore distinzione semplificativa, che permette di distinguere tra carcinomi non a piccole cellule (*non-small cell lung cancer*; NSCLC) e carcinomi piccole cellule (*small cell lung cancer*, SCLC).

I NSCLC rappresentano, nel complesso, circa l'80-90% dei tumori polmonari, comprendono: carcinoma squamocellulare, adenocarcinoma e carcinoma a grandi cellule; i SCLC, di derivazione neuroendocrina e rappresentati principalmente dal carcinoma a piccole cellule, pur essendo globalmente più aggressivi e gravati da prognosi più infausta, sono una minoranza e risultano in diminuzione in molti paesi.

Caratterizzazione molecolare

La caratterizzazione molecolare è elemento fondamentale nella gestione dei tumori del polmone per le implicazioni diagnostiche, prognostiche e terapeutiche. A tal proposito, per i NSCLC non candidabili a trattamenti radicali le linee guida AIOM¹ raccomandano di completare la diagnosi morfologica con la caratterizzazione dei "biomarcatori standard", rappresentati da:

- EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), positivo in circa il 10-15% degli ADC;
- BRAF, (B-Raf proto-oncogene);
- ALK (Anaplastic Lymphome Kinase), riarrangiato in circa il 3-7% degli ADC;
- ROS1 (Proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS) positivi in circa l'1-2% dei NSCLC;
- NTRK 1,2 e 3, mutati in circa il 0.5 - 1% degli ADC polmonari;
- PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1), che permette l'accesso a immunoterapia di prima linea con pembrolizumab qualora risulti espresso per più del 50%.

Ciascuno di questi geni, qualora risulti mutato o riarrangiato, ha poi indicazioni terapeutiche più precise a seconda dell'istotipo specifico e dell'immunoistochimica, argomento approfondito in seguito nella trattazione della diagnosi e della terapia. Inoltre, le stesse linee guida consigliano di aggiungere nella profilazione molecolare i cosiddetti "biomarcatori emergenti", tra cui i riarrangiamenti di geni RET, MET, KRAS e HER2. Lo scopo di questa ricerca aggiuntiva è favorire l'accesso dei pazienti a trattamenti a bersaglio molecolari efficaci disponibili nell'ambito di sperimentazioni cliniche e/o programmi per uso compassionevole o accesso allargato disponibili in Italia ¹.

1.2. Fattori di rischio e prevenzione

Fattori di rischio

I fattori di rischio per l'insorgenza di tumore polmonare sono distinguibili e classificabili secondo diversi parametri. Il più immediato sistema classificativo li distingue in modificabili e non modificabili. I primi sono così definiti perché è possibile "modificare" l'impatto che hanno sul rischio di insorgenza del tumore attraverso l'applicazione di diverse strategie, principalmente comportamentali, complessivamente raccolte nella "*prevenzione primaria*"; i secondi sono invece legati ad intrinseche predisposizioni del soggetto (come ad esempio l'età o la presenza di mutazioni genetiche predisponenti a neoplasie) e non sono quindi controllabili attraverso modifiche allo stile di vita. Di seguito, una raccolta dei principali fattori di rischio associati all'insorgenza di neoplasia polmonare.

Fumo di sigaretta

Senza dubbio, il principale fattore di rischio per l'insorgenza di tumore polmonare è rappresentato dal fumo di sigaretta, cui sono attribuibili oltre l'85% delle diagnosi di carcinoma polmonare in Italia¹. Nonostante il calo degli ultimi anni il numero di fumatori nel nostro paese è sempre piuttosto elevato rispetto agli altri stati europei. Infatti, citando un comunicato stampa dell'ISS in merito all'andamento dell'abitudine al fumo negli Italiani, risulta che i fumatori siano addirittura aumentati nell'ultimo anno:

“Dai dati emerge che dopo una riduzione della percentuale dei fumatori osservato ad aprile rispetto a gennaio, [nel periodo] pre-lockdown, (21,9% vs 23,3%) ci sia stato un incremento significativo che ha portato al 24% di fumatori a novembre 2020 e al 26,2% a maggio 2021, i dati a maggio 2021 evidenziano che la prevalenza di fumatori in Italia è del 26,2% (stima di 11,3 milioni)”².

Un ulteriore dato allarmante è rappresentato dall'aumento percentuale del numero di adolescenti di età compresa tra i 14 e i 17 anni che si dichiarano fumatori: secondo uno studio dell'ISS, su un campione di 2775 studenti delle scuole superiori della provincia di Padova, oltre il 41% è entrato in contatto con prodotti del tabacco tradizionali o con e-cig o dispositivi di riscaldamento del tabacco (che, per altro, dovrebbero essere immessi sul mercato per i soli fumatori attivi)². Quantificando in termini numerici, un soggetto fumatore ha un rischio complessivo di sviluppare un tumore polmonare aumentato di 14 volte rispetto ad un non fumatore. Tuttavia, il rischio è stratificabile in funzione di alcune variabili: (i) il numero di sigarette fumate al giorno, (ii) la durata dell'abitudine al fumo, (iii) il contenuto di catrame delle sigarette fumate abitualmente. Attualmente, per misurare l'impatto biologico del fumo, cercando di comprendere sia il numero di sigarette fumate da un individuo, sia la durata dell'abitudine al fumo, si utilizza il sistema dei “pacchetti anno” (pack/years, p/y). Questo indicatore è calcolato dividendo il numero di pacchetti di sigarette fumati in un giorno (un pacchetto = 20 sigarette) per il numero di anni per il cui il soggetto ha fumato.

Ma chi è definibile fumatore? Per chiarezza, è necessario sottolineare che non basta aver fumato una sigaretta nell'arco della vita per essere definiti “fumatori”. L'ISS definisce un soggetto come fumatore se dichiara di aver fumato nella sua vita almeno 100 sigarette (5 pacchetti da 20) e di essere fumatore al momento dell'intervista o di aver smesso di fumare da meno di sei mesi (fumatore in astensione)². Si identificano poi nella popolazione dei fumatori dei soggetti definiti “*forti fumatori*”, i quali fumano almeno un pacchetto da venti sigarette al giorno e dimostrano un rischio di sviluppare cancro al polmone aumentato di 20 volte rispetto ai soggetti non fumatori. D'altra parte, smettere di fumare riduce in maniera sensibile

il rischio di sviluppare tumori polmonari nei 10 anni successivi alla cessazione, in maniera sensibilmente più efficace se si cessa di fumare prima dei 40 anni ³.

A questo proposito, sempre citando l'ISS come fonte, sono noti dei criteri per definire correttamente un "ex fumatore", ovvero una persona che, avendo fumato nell'arco della sua vita almeno 100 sigarette, si astiene dal fumo da almeno 6 mesi. Il fumo però, danneggia anche chi circonda i soggetti fumatori attivi; infatti, non solo il consumo attivo di sigarette aumenta il rischio di cancro al polmone: è dimostrata in letteratura l'esistenza di una relazione tra l'esposizione al fumo passivo e l'aumento del rischio di sviluppare tumori polmonari nei soggetti non fumatori esposti, quantificabile come maggiore del 20% rispetto a soggetti non fumatori non esposti a fumo passivo ⁴.

Meritano infine una menzione i dispositivi elettronici di recente introduzione come le sigarette elettroniche (e-cig) e le sigarette con sistema di riscaldamento del tabacco "heat-not-burn" (HNBs) come IQOS, che, sempre secondo il precedentemente citato comunicato stampa, contribuirebbero attivamente a diffondere l'abitudine al fumo.

Le E-Cig sfruttano la tecnologia ENDS (electronic nicotine delivery system) per generare, mediante riscaldamento con atomizzatore di una miscela liquida (tipicamente a base di glicerolo vegetale), un aerosol contenente nicotina. Ora, questo sistema nato per evitare la combustione di materiale carcinogenetico contenuto nelle sigarette convenzionali (a combustione), non si è dimostrato scevro di rischi: infatti tra le sostanze prodotte dal riscaldamento delle miscele sono stati rilevate numerose sostanze carcinogeniche (come formaldeide, nitrosamine e acetaldeide), e metalli pesanti (come cadmio e nickel)⁵. Inoltre, alcuni elementi della miscela riscaldata, in particolare il glicole propilenico, si dimostrano irritanti per le alte vie aeree e in grado di ridurre la funzionalità respiratoria dinamica (agendo sulla CVF, Capacità Vitale Forzata, e sul FEV1, volume espiratorio forzato in 1 secondo)⁶.

Per quanto riguarda le HNBs, i dati disponibili dimostrano come esse contengano le stesse sostanze volatili riconosciute come cancerogene delle sigarette classiche a combustione, sebbene in concentrazione minore e seppur mantenendo le stesse concentrazioni di nicotina che si riscontrano nelle sigarette convenzionali ⁷.

Va inoltre sottolineato come la corretta manutenzione di questi dispositivi sia essenziale al mantenimento del profilo di inferiore tossicità: se il dispositivo non risulta correttamente pulito dopo il suo utilizzo, i livelli di sostanze tossiche tendono

ad aumentare ⁸. Infine, in entrambi i casi (E-cig e HNBS), la letteratura è povera e non sono ad oggi disponibili studi osservazionali o trials clinici che dimostrino riduzione del rischio di tumore polmonare derivante dall'utilizzo di questi dispositivi rispetto alle sigarette classiche, anche in considerazione della loro recente introduzione sul mercato e della loro ancor più recente diffusione.

Agenti inquinanti, Malattie infiammatorie croniche e predisposizione genetica

Molte sostanze volatili con le quali si entra in contatto con frequenza maggiore sul luogo di lavoro, sono state ufficialmente riconosciute come cancerogene per il polmone: radon e fibre di amianto su tutte, seguite poi da cromo, arsenico, idrocarburi aromatici policiclici, cloruro di vinile e altri. Inoltre, queste sostanze potenziano il loro effetto cancerogeno in presenza di una concomitante abitudine al fumo di tabacco: questo dato è vero soprattutto per il radon, ritenuto il secondo fattore di rischio più incisivo dopo il fumo di sigaretta. L'inquinamento atmosferico, in particolare l'esposizione al particolato fine (le cosiddette "*polveri sottili*" PM2.5, ovvero con un diametro inferiore ai 2,5 micrometri, in grado di raggiungere gli alveoli polmonari senza essere fermate dai sistemi di difesa e protezione dell'apparato respiratorio), è stato classificato dalla IARC come cancerogeno per l'uomo, con un aumento di rischio di tumore polmonare nei soggetti non fumatori pari al 22% ogni aumento di 10 µg/m³ di PM2.5 nell'ambiente. Inoltre, l'incidenza di neoplasie polmonari è aumentata nei soggetti con patologie infiammatorie croniche dell'apparato respiratorio, prima tra tutte la BPCO. Infine, trova un ruolo secondario ma scientificamente riconosciuto la predisposizione genetica. E' noto l'aumento del rischio di sviluppo di neoplasia nei portatori di alterazioni del gene Rb e nei portatori di mutazioni germinali del gene oncosoppressore p53 (sindrome di Li-Fraumeni). Meno noto, ma sicuramente più curioso e interessante, è il ruolo ricoperto dalla familiarità, probabilmente in relazione ad alcuni non meglio specificati polimorfismi genici, forse in relazione all'esposizione ambientale. In particolare, è stato evidenziato come nelle famiglie con familiarità per tumore primitivo polmonare il rischio sia aumentato indipendentemente dalla trasmissione alla prole dell'abitudine al fumo ⁹, suggerendo che questi soggetti abbiano una qualche predisposizione che prescinda dal tabagismo, e che quest'ultimo aggrava o slatentizza.

1.3 Prevenzione

Prevenzione primaria

Consiste nell'insieme di strategie destinate a ridurre l'incidenza di una determinata malattia, in questo caso il carcinoma polmonare, agendo sui fattori di rischio modificabili. Comprende, pertanto, tutti gli interventi destinati a ridurre la probabilità di insorgenza di malattia nella popolazione sana, combattendo le cause modificabili (in particolare i comportamenti scorretti) ed è rivolta a tutti, a prescindere dal rischio intrinseco di sviluppare neoplasia. Le principali strategie attuate dalla WHO nella prevenzione primaria del tumore polmonare comprendono la lotta al fumo di sigaretta e la prevenzione all'esposizione a sostanze cancerogene sul luogo di lavoro. L'Italia ha aderito prontamente alle misure di controllo sul fumo di sigaretta promosso dalla WHO nel contesto delle misure di prevenzione "MPOWER"¹⁰, introducendo il divieto di fumo nei luoghi pubblici, "immagini shock" sui pacchetti di sigarette, aumentando prezzi e tasse e agendo con campagne di sensibilizzazione, al fine di incoraggiare a smettere di fumare e scoraggiare l'inizio di tale dannosa abitudine ¹¹. Anche la sicurezza nei luoghi di lavoro è aumentata con l'introduzione di DPI adeguati, l'addestramento all'utilizzo degli stessi e con l'eliminazione dall'utilizzo quotidiano in ambito lavorativo (edilizia, idraulica...) dell'asbesto nelle sue diverse forme.

Prevenzione secondaria

Comprende esami condotti a tappeto su una fascia più o meno ampia della popolazione allo scopo di individuare una malattia o i suoi precursori (cioè quelle anomalie da cui la malattia si sviluppa) prima che si manifesti attraverso sintomi o segni ¹². La prevenzione secondaria si pone dunque l'obiettivo di individuare precocemente i soggetti affetti da malattia o ad alto rischio di malattia tra la popolazione generale apparentemente sana che presenta fattori di rischio, conducendo alla diagnosi precoce in modo da poterne ottenere la guarigione o impedire l'insorgenza e la progressione della malattia. Affinché sia possibile attuare una campagna di screening per una determinata patologia, devono essere rispettati dei principi che rendano vantaggiosa l'applicazione della stessa. Nello specifico, lo screening deve essere: (i) il più possibile accurato in termini di sensibilità e

specificità, (ii) capace di cambiare il decorso di malattia (riducendo la mortalità, ad esempio), (iii) sostenibile per la collettività (in termini di costo/beneficio), (iv) accettabile per la popolazione (sia nel rapporto rischio beneficio, sia nelle modalità di somministrazione del test)¹³.

Screening del tumore polmonare

Il protocollo di screening del tumore polmonare è attuato mediante l'esecuzione su base annuale di una TC spirale a basso dosaggio del torace, nei soggetti ritenuti ad alto rischio ¹⁴. La letteratura ha evidenziato una significativa riduzione della mortalità a dieci anni (26% per gli uomini e 39% per le donne) tra i soggetti considerati ad alto rischio che si siano sottoposti a regolari controlli di screening ¹⁵. Tuttavia, esso è attivo solo in alcune regioni del mondo. Ad esempio, negli U.S.A. lo screening del tumore polmonare è una realtà consolidata e regolamentata da linee guida che identificano le sottopopolazioni nelle quali tale pratica può essere proposta con beneficio: quelle composte da soggetti che siano asintomatici, che abbiano età compresa tra i 55 e gli 80 anni e che continuino a fumare o abbiano fumato, avendo smesso entro 15 anni, almeno 20 pacchetti-anno. Il range di età si riduce a 55-77 anni in quei soggetti che abbiano fumato o continuino a fumare almeno 30 pacchetti-anno. Sono inclusi nel programma anche i soggetti asintomatici, i quali, pur non incontrando i precedenti criteri per età o abitudine al fumo, abbiano un guadagno in termini di aspettativa di vita dal riscontro precoce di neoplasia polmonare ¹⁴.

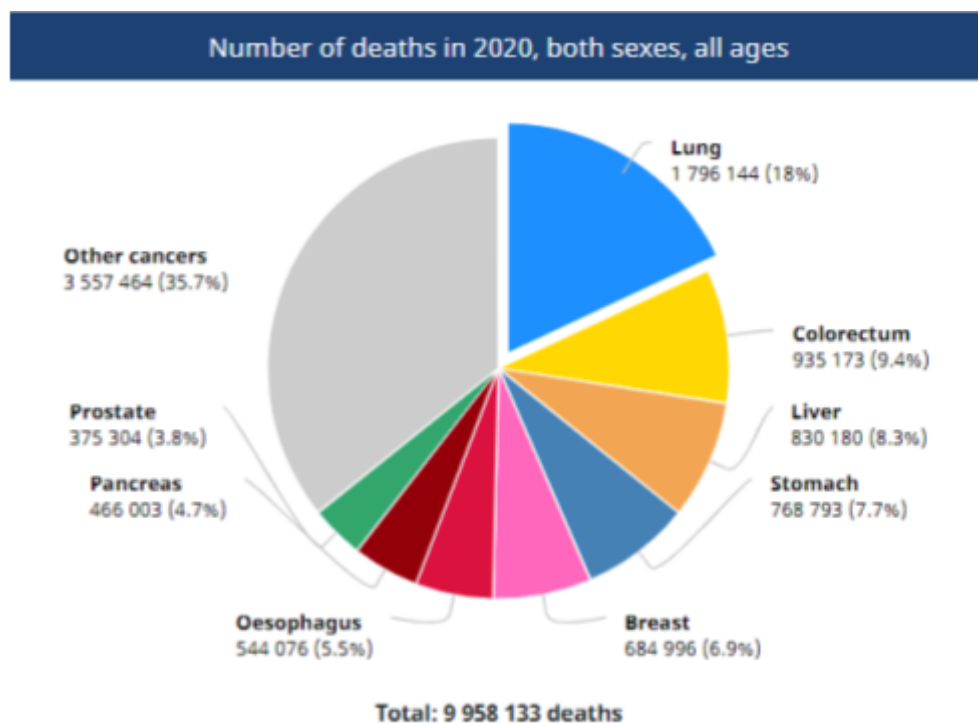
Viceversa, in Italia il sistema sanitario nazionale non prevede attualmente alcun protocollo di screening per il tumore polmonare sebbene siano in atto degli studi. Questo argomento è talmente delicato da essere trattato e considerato anche nelle linee guida AIOM: *“la Rete Italiana per lo Screening Polmonare (RISP) parteciperà ad un più ampio progetto multicentrico europeo, 4-IN-THE-LUNG-RUN (4-iTLR), che recluterà 25.000 soggetti ad alto rischio per lo sviluppo di neoplasie polmonari e avrà lo scopo di ottimizzare le metodiche di screening, associando le tecniche più avanzate di analisi radiomica della LDCT con la valutazione di biomarcatori per la definizione di protocolli personalizzati basati sul rischio individuale”*¹. Bisogna anche considerare che, secondo le prospettive ricavate dai dati in letteratura ¹⁶, smettere di fumare comporterebbe benefici nettamente maggiori (riducendo la mortalità dei

tumori polmonari abbattendone l'incidenza) con costi nettamente più contenuti per i sistemi sanitari di qualsiasi campagna di screening.

2. Epidemiologia dei carcinomi polmonari

2.1. Situazione epidemiologica Globale

Il tumore primitivo polmonare è ad oggi la principale causa di morte dovuta al cancro su base mondiale, con un totale di 1.796.144 decessi nel 2020, mentre risulta al terzo posto per incidenza con 2.206.771 nuovi casi (preceduto dal tumore alla mammella e da quello alla prostata) ¹⁷. Ad un'analisi più approfondita dei dati in letteratura sono però evidenti delle nette differenze di natura epidemiologica tra i diversi paesi del mondo.



Fonte: Global Cancer Observatory, WHO, 2020

Queste riflettono altrettanto nette disparità nella distribuzione dei principali fattori di rischio, siano essi voluttuari, ambientali o occupazionali. Il tutto è da considerarsi in rapporto a numerose variabili, tra cui l'industrializzazione, la sanità, i fattori socioeconomici e culturali dei diversi paesi. Gli autori di *Global Epidemiology of Lung Cancer* già nello scorso decennio distinguevano tre diversi andamenti epidemiologici: il primo tipico dei paesi industrializzati, il secondo delle economie emergenti, il terzo dei paesi in via di sviluppo ¹⁸.

Paesi Industrializzati

Rientrano in questo gruppo i paesi del Nord America (U.S.A., Canada), i paesi dell'Europa occidentale (Italia, Spagna, Francia, Norvegia, Regno Unito, Germania, Austria...) e alcuni paesi asiatici (principalmente il Giappone).

A partire dagli anni novanta del secolo scorso si è resa ben evidente la tendenza alla diminuzione dell'incidenza di nuove diagnosi nel sesso maschile, accanto ad un aumento, o comunque ad una stabilità, del dato di incidenza nel sesso femminile. Parallelamente, si è progressivamente ridotto il numero di morti per cancro al polmone, in maniera più evidente nel sesso maschile (- 2,9% all'anno). Esistono, tuttavia, alcune eccezioni, rappresentate da alcuni paesi dell'Europa occidentale (Spagna, Francia, Norvegia e Finlandia) nei quali i dati epidemiologici sono rimasti sostanzialmente stabili. Infine, il Giappone presenta dei dati paragonabili a quelli statunitensi ed europei, con un'ancora più marcata prevalenza maschile. In termini di sopravvivenza media dalla diagnosi il Giappone presenta la più bassa mortalità nel sesso femminile, probabilmente per via dell'elevata prevalenza di mutazioni aggradibili con terapie a bersaglio molecolare e la meno diffusa abitudine al fumo di sigaretta tra le donne, dato che lo distingue dalle altre nazioni industrializzate ¹⁸.

Economie Emergenti

Dalla seconda metà del secolo scorso Russia, India, Brasile, Cina e Sudafrica hanno presentato un imponente tasso di crescita economico, non sempre accompagnato di pari passo da un incremento equo dei servizi essenziali tra cui l'educazione e la sanità, creando delle evidenti disparità nella popolazione. Questa disparità sociale che si traduce in diffusione massiva dei fattori di rischio voluttuari (tabacco e derivati, alcolici), ambientali (inquinamento dell'aria, anche da radiazioni) e di accesso alle cure, soprattutto nelle aree lontane dalle grandi città. Il Brasile presenta dei dati paragonabili a quelli dei paesi industrializzati, con un globale decremento costante dei casi, soprattutto tra gli uomini e un aumento relativo tra le donne. La Russia presenta la più alta disparità di incidenza e mortalità tra uomini e donne di tutti i paesi europei. Presenta, infatti, la più alta mortalità per cancro al polmone tra gli uomini, sebbene in leggero e progressivo declino nelle ultime decadi (dato sicuramente influenzato dal massivo e concomitante utilizzo di derivati del tabacco e di alcolici nella popolazione di sesso maschile, oltre che dall'inquinamento

ambientale, anche da radiazioni). L'India rappresenta un'eccezione al dato di incidenza del tumore polmonare. Pur essendo la popolazione estremamente numerosa, l'abitudine al fumo di sigaretta è culturalmente secondaria rispetto al consumo di altri derivati del tabacco, fatto che si traduce in un aumento relativo dell'incidenza di tumori del cavo orale, del laringe e dell'esofago e in una relativa riduzione simmetrica dell'incidenza del tumore polmonare rispetto agli altri paesi presi in analisi in questo paragrafo. La Cina presenta un elevatissimo tasso di incidenza e mortalità per tumore polmonare, nettamente più elevato nei grandi centri urbani rispetto alle aree rurali. Oltre che per l'abitudine al fumo estremamente diffusa (il 68% degli uomini cinesi è fumatore), questo dato è verosimilmente influenzato dall'inquinamento ambientale nelle aree urbane.

Paesi in via di sviluppo

Un grosso problema nella valutazione dell'impatto delle neoplasie polmonari nei paesi in via di sviluppo è rappresentato dalla mancanza di registri dedicati che siano completi e aggiornati. Inoltre, l'aspettativa di vita e l'età media di sopravvivenza molto più basse rispetto al resto del mondo impattano significativamente sull'insorgenza di questi tipi di neoplasia, tipici dell'età avanzata.

In Africa, considerando l'intero continente, i carcinomi polmonari sono la quinta causa di morte tra gli uomini e non arrivano nelle prime dieci tra le donne. Sono però evidenti due andamenti distinti: nella regione settentrionale mediterranea (Marocco, Tunisia, Algeria, Egitto...) e nella regione meridionale il carcinoma polmonare ha un andamento simile ai paesi più sviluppati: rappresenta infatti la prima causa di morte per cancro nella popolazione maschile, mentre nelle regioni centrali, occidentali e orientali, il carcinoma polmonare ha un basso rate di incidenza e un'ancor più bassa mortalità. In Sud America è evidente una sensibile eterogeneità tra i diversi paesi, con picco in Uruguay e Venezuela. Il resto dell'Asia e dell'Europa Orientale presentano variabilità regionale importante: i paesi asiatici vicini ai paesi dell'Europa orientale (come Armenia, Turchia, Kazakistan...) presentano dati di incidenza e mortalità tra i più alti del mondo, mentre i paesi del medio oriente dimostrano incidenza e mortalità tra le più basse del globo.

2.2. Situazione epidemiologica in Italia

In Italia, il report di AIOM e AIRTUM espone dati in linea con la tendenza globale dei paesi industrializzati in termini di incidenza e mortalità ¹⁹.

In particolare le nuove diagnosi si attestano a circa 41.000 unità nel 2020, di cui 27.550 nei soggetti di sesso maschile e 13.300 in soggetti di sesso femminile. La possibilità di sviluppare un tumore del polmone nell'arco della vita è pari a 1:10 negli uomini e 1:35 nelle donne. Tra il 2008 e il 2016 si è assistito a un aumento di incidenza nel sesso femminile statisticamente significativo (+3.4% medio annuo), più evidente nelle ultrasessantenni, per cui è lecito ritenere che tale incremento sia dovuto all'aumento della abitudine al fumo tra le donne italiane a partire dagli anni '80. Nello stesso periodo risulta invece in diminuzione (-1.7%) l'incidenza tra gli uomini ¹⁹. In Italia nel 2017 il tumore del polmone ha rappresentato la più frequente causa di morte oncologica nella popolazione generale (18.8%), quantificabile in circa 34.000 decessi, di cui 23.400 in soggetti di sesso maschile e 10.000 in soggetti di sesso femminile. Questo dato la colloca al primo posto tra gli uomini (23.9%), e al secondo posto tra le donne (12.5%) come causa di morte per cancro. Come per l'incidenza, il dato di mortalità tra il 2015 e il 2020 sembra in diminuzione tra gli uomini (-11.2%) e in aumento tra le donne (+5.2 %). La sopravvivenza a 5 anni risulta essere del 15% tra gli uomini e del 19% tra le donne ¹⁹.

| Maschi | | | Femmine | | | |
|---------------------------|-----------|----------|--------------------------|-----------|----------|--------------------------|
| Area | Tot. casi | Freq (%) | Casi su 100'000 abitanti | Tot. casi | Freq (%) | Casi su 100'000 abitanti |
| Barletta | 582 | 14.7 | 75.5 | 99 | 12.5 | 12.5 |
| Bergamo | 2591 | 14.4 | 96.6 | 1050 | 7.0 | 38.5 |
| Biella | 603 | 14.1 | 136.7 | 206 | 5.8 | 42.7 |
| Caserta | 1192 | 17.6 | 90.3 | 244 | 4.6 | 17.5 |
| Catania-Messina - Enna | 3807 | 14.9 | 82.7 | 1101 | 4.9 | 22.2 |
| Como | 1080 | 14.1 | 94.5 | 397 | 6.0 | 33.2 |

| | | | | | | |
|-------------------------------------|------|------|-------|------|------|------|
| Cremona | 561 | 14.2 | 105.5 | 218 | 6.4 | 39.3 |
| Ferrara | 1087 | 16.8 | 158.3 | 377 | 6.7 | 50.3 |
| Firenze e Prato | 1830 | 13.9 | 105.6 | 760 | 6.7 | 40.4 |
| Friuli-V.G. | 1813 | 12.7 | 100.8 | 833 | 6.9 | 43.6 |
| Latina | 1318 | 17.1 | 97.9 | 417 | 6.4 | 29.7 |
| Lecco | 479 | 14.0 | 97.4 | 175 | 5.7 | 34.3 |
| Lombardia meridionale (Pavia) | 1031 | 16.8 | 129.8 | 342 | 6.6 | 40.6 |
| Mantova | 690 | 16.2 | 117.3 | 247 | 6.4 | 39.8 |
| Milano | 7834 | 15.2 | 111.9 | 3282 | 7.5 | 45.8 |
| Modena | 1731 | 14.4 | 104.8 | 786 | 7.1 | 44.1 |
| Monza | 1961 | 14.5 | 95.6 | 750 | 6.3 | 35.1 |
| Napoli | 1188 | 17.2 | 86.1 | 271 | 5.0 | 18.7 |
| Nuoro | 388 | 11.7 | 72.5 | 98 | 3.6 | 17.7 |
| Palermo | 2611 | 15.8 | 87.1 | 758 | 5.4 | 23.5 |
| Parma | 1175 | 14.5 | 114.4 | 521 | 6.7 | 47.3 |
| Piacenza | 662 | 15.1 | 118.6 | 276 | 7.2 | 46.9 |
| Ragusa-Caltanis setta | 1132 | 15.5 | 80.1 | 248 | 4.1 | 16.6 |
| Reggio Emilia | 1190 | 14.4 | 91.4 | 502 | 6.7 | 37.4 |
| Romagna | 3348 | 13.8 | 112.0 | 1479 | 7.0 | 46.9 |
| Sassari | 840 | 14.9 | 87.5 | 240 | 4.9 | 24.1 |
| Siracusa | 817 | 15.9 | 83.4 | 217 | 5.1 | 21.3 |
| Sondrio | 550 | 15.9 | 123.5 | 198 | 7.4 | 42.6 |
| Sud Tirolo | 488 | 10.9 | 65.6 | 243 | 15.2 | 31.8 |
| Taranto | 1124 | 16.9 | 99.1 | 217 | 3.9 | 18.0 |

| | | | | | | |
|---------------|------|------|-------|------|-----|------|
| Torino | 5787 | 14.3 | 107.1 | 2090 | 6.3 | 35.9 |
| Trento | 487 | 11.3 | 64.7 | 184 | 4.8 | 23.3 |
| Umbria | 1762 | 13.7 | 104.5 | 659 | 6.0 | 36.2 |
| Valle d'Aosta | 288 | 12.4 | 92.4 | 114 | 6.6 | 35.2 |
| Varese | 2127 | 14.5 | 101.5 | 770 | 6.3 | 34.6 |
| Veneto | 3551 | 13.4 | 95.1 | 1443 | 6.4 | 36.5 |

Tabella 2 *incidenza dei tumori polmonari in Italia per regione, Cancer Incidence in Five Continents: Volume XI*

La tabella è stata costruita a partire dai dati estratti dal *Cancer Incidence in Five Continents: Volume XI*, raccolti nel periodo 2008-2012 e presentati in ordine alfabetico per il nome della Regione o della Città cui fanno riferimento. Da questi dati si evince una sostanziale omogeneità in rapporto ai casi per centomila abitanti su tutto il territorio, con alcune eccezioni a minor incidenza rappresentate dalle grandi isole (Sicilia e Sardegna), dal Sud Tirolo e dalla provincia di Trento. Il dato di prevalenza identifica nel 2020 oltre 117.000 soggetti vivi con pregressa diagnosi di tumore al polmone, il 34% dei quali ha sviluppato neoplasia da meno di 2 anni ¹. La sopravvivenza media a cinque anni dalla diagnosi è attestata al 15% per gli uomini e al 19% per le donne, e risulta influenzata negativamente dalla grande proporzione di individui che ricevono la diagnosi di malattia in stadio avanzato. ¹ La sopravvivenza condizionata, che esprime la probabilità di sopravvivere ulteriormente alla malattia essendo sopravvissuti per un periodo prefissato, è pari al 35% dei soggetti vivi dopo un anno dalla diagnosi e al 72% dei soggetti vivi a cinque anni dalla diagnosi ¹.

3. Diagnosi e stadiazione

3.1. Iter diagnostico

L'iter inizia dalla presenza di un sospetto diagnostico, sia esso clinico (segni o sintomi suggestivi di neoplasia polmonare) o radiologico (riscontro incidentale di lesioni compatibili con tumore polmonare). La certezza diagnostica si ottiene però solo con la diagnosi anatomopatologica, effettuata mediante studi su campioni biologici che, molto spesso, coincidono con il materiale recuperato da biopsia polmonare o di lesioni metastatiche in altre sedi. E' possibile quindi affermare che l'iter diagnostico completo per il tumore polmonare si compone di tre fasi: la prima clinica, la seconda strumentale (radiologica e medico-nucleare) e una terza interventistico-anatomopatologica, che prevede la raccolta e l'analisi di campioni della lesione sospetta.

In questo contesto, le linee guida italiane (AIOM) ¹ e quelle europee (ESMO) ²⁰ offrono indicazioni puntuali sugli step da seguire nel sospetto di neoplasia polmonare. La presa in carico della persona con neoplasia polmonare resta senza dubbio un atto complesso. La letteratura evidenzia come i centri multidisciplinari ad alto volume siano più efficienti nella gestione di queste persone, evidenziando come la collaborazione tra specialisti diversi in centri specializzati sia la strategia migliore a partire dal sospetto diagnostico.

Sospetto diagnostico e indagini clinico anamnestiche

Per offrire alla persona affetta il più adeguato supporto professionale, è essenziale ricostruire la sua storia clinica mediante un'attenta raccolta anamnestica.

L'obiettivo è identificare la presenza di significativi fattori di rischio (abitudine al fumo, esposizione lavorativa a cancerogeni inalanti, familiarità, malattie infiammatorie croniche...), o di segni e sintomi suggestivi di neoplasia e eventuali metastasi (perdita di peso non voluta, astenia cronica, sintomi con richiamo d'organo, dolore osseo, etc.). A completamento della raccolta anamnestica va eseguito un esame obiettivo completo ed approfondito del paziente, al fine di identificare reperti bronco-polmonari patologici o alterazioni di organi o apparati compatibili con lesioni metastatiche (alterazioni neurologiche, linfadenomegalie, noduli cutanei, epatici, etc.).

Radiologia, medicina nucleare e indagini invasive

Lo step successivo all'esame obiettivo è l'esecuzione di una radiografia standard del torace. Spesso accade che in una persona totalmente asintomatica, sia riscontrata la presenza di una lesione sospetta nel corso dell'esecuzione di indagini strumentali (RX o TC) eseguite per altri motivi, argomento accento in seguito. In ogni caso, qualora la radiografia sia suggestiva per lesioni compatibili con neoplasia, lo step successivo è rappresentato dall'esecuzione di una TC del torace possibilmente con mezzo di contrasto iodato, estesa all'addome superiore e alla regione cervicale inferiore, in modo da riscontrare nello stesso momento anche l'eventuale presenza di lesioni metastatiche a livello degli organi parenchimosi (fegato, surrene, etc.) o dei linfonodi (mediastinici, sopraclaveari etc.).

Nelle neoplasie polmonari, al pari della maggior parte delle patologie neoplastiche maligne, la stadiazione clinico-radiologica procede di pari passo alla valutazione diagnostica e rappresenta una fase essenziale dell'inquadramento della malattia e della gestione della persona affetta, ma per motivi organizzativi e per chiarezza espositiva, è trattata in questo testo nel paragrafo 3.2. Lo studio del distretto cranico non è attualmente raccomandato nei NSCLC, salvo la presenza di malattia localmente avanzata (stadio III) o metastatica (stadio IV); per quanto riguarda invece gli SCLC è sempre raccomandato lo studio dell'encefalo, anche in fase diagnostica e possibilmente con MRI ²¹.

In assenza di riscontro di lesioni compatibili con metastasi a distanza, le linee guida italiane sottolineano che sia necessaria l'esecuzione di un esame 18-FDG PET-TC (tomografia ad emissione di positroni con 18-fluorodesossiglucosio associata alla TC), che si è rivelata più accurata della sola TC nel riscontrare metastasi ossee, extratoraciche e linfonodali mediastiniche ^{1,22}. In alcuni casi la stadiazione della lesione nel mediastino richiede l'esecuzione di tecniche più invasive, come la broncoscopia con ecografia endobronchiale (endobronchial ultrasound; EBUS), o in casi selezionati dall'esecuzione di mediastinoscopia, il tutto per ottenere il maggior numero di dati certi al fine di stadiare l'eventuale neoplasia nella maniera più precisa possibile.

Nodulo polmonare solitario

Le lesioni singole del polmone di riscontro occasionale, di dimensioni contenute e in soggetto asintomatico, rappresentano delle vere sfide diagnostiche, oltre che essere relativamente frequenti. La diagnosi differenziale, infatti, è piuttosto ampia e comprende patologie non neoplastiche (autoimmuni, infettive, cicatriziali etc, passando dalla sarcoidosi all'interessamento polmonare in corso di artrite reumatoide), e neoplastiche, sia benigne che maligne, non solo primitive polmonari, ma anche di natura metastatica. Infatti, alcune neoplasie primitive di altri distretti già in fase avanzata si manifestano, come primo segno, con il riscontro incidentale di lesioni che poi si rivelano metastasi.

Determinare se la lesione sia o meno di natura maligna richiede esperienza e una gestione attenta e competente degli strumenti a disposizione, a partire dall'arte clinica, passando per le valutazioni laboratoristico-strumentali. Una prima distinzione è basata sulle caratteristiche radiologiche della lesione (diametro, forma, eventuali calcificazioni) e sul rischio a priori di sviluppare neoplasia maligna. Una lesione singola, di piccole dimensioni e forma regolare in un soggetto giovane e non fumatore ha molte meno probabilità di rivelarsi una neoplasia maligna rispetto ad una lesione irregolare in soggetto forte fumatore di età avanzata. La questione è stata trattata da diverse società scientifiche nazionali e internazionali, tra cui l'American College of Chest Physicians (ACCP), che ha prodotto delle linee guida²³ per fornire un approccio evidence based. Secondo l'ACCP il primo approccio al nodulo polmonare solitario riscontrato incidentalmente all'RX è sempre quello di controllare la stabilità della lesione nel tempo, recuperando, se disponibili, radiografie precedenti e, in ogni caso, studiarla a mezzo TC. Nel caso in cui siano disponibili precedenti documentazioni radiologiche e il nodulo sia rimasto stabile per almeno due anni per dimensioni e caratteristiche morfologiche, non occorre procedere con ulteriori indagini diagnostiche, in quanto la probabilità che si tratti di lesione neoplastica maligna è molto bassa. In ogni altra situazione, le linee guida danno dei cut-off basati sulle dimensioni del diametro maggiore del nodulo incrociati con il rischio a priori di sviluppare neoplasia polmonare maligna. I noduli con diametro inferiore a 8 mm vengono studiati in follow-up con controlli seriati nel tempo (a 3, 6 e 12 mesi a seconda del diametro) a mezzo TC per valutare evoluzioni morfologiche o dimensionali.

I noduli con diametro maggiore di 8 mm vengono distinti a seconda del rischio a priori di sviluppare neoplasia, potendo essere gestiti in follow-up seriati come i precedenti, passando attraverso eventuali indagini PET e, infine, alla biopsia.

Non solo il giudizio clinico, ma anche i desideri della persona affetta sono tenuti in considerazione al pari di tutti gli altri elementi decisionali, anche e soprattutto nelle situazioni così delicate come la possibilità concreta di un riscontro di neoplasia maligna.

Indagini invasive, campionamento e tipizzazione della neoplasia

La certezza diagnostica dipende, infine, dallo studio dei campioni della lesione. Questa fase, molto delicata, rappresenta insieme alla stadiazione il vero spartiacque nella gestione della persona in esame e della sua eventuale patologia neoplastica.

In prima battuta, consente di definire la natura del nodulo discriminando tra patologia neoplastica e non neoplastica; secondariamente, permette nel contesto di patologia neoplastica di valutare la primitività polmonare della lesione con relativo istotipo, immunofenotipo e profilo molecolare, oppure la sua origine nei casi in cui si tratti di metastasi, con un non indifferente impatto sulle eventuali scelte terapeutiche successive. Le strategie per ottenere campioni biologici sono diverse. La scelta della più appropriata dipende da alcune variabili: *(i)* la sede della lesione (centrale o periferica), *(ii)* il pattern di crescita rispetto alle vie aeree, *(iii)* la presenza di metastasi linfonodali o a distanza, *(iv)* la condizione della persona assistita.

Lesioni centrali

Per le lesioni centrali di grosse dimensioni la tecnica invasiva preferenziale è la broncoscopia, che dimostra rendimento diagnostico pari a circa il 90%¹. Nelle neoplasie aggettanti nel lume la broncoscopia permette di visualizzare direttamente la lesione e di prelevarne campioni a mezzo biopsia con pinze flessibili standard o con ago transbronchiale (TBNA), per prelevare materiale in profondità. Nelle neoplasie centrali (peribronchiali) non aggettanti nel lume bronchiale si può ricorrere biopsia mediante ecoendoscopia transbronchiale (endobronchial ultrasound, EBUS) e prelievo con ago transbronchiale (endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration, EBUS TBNA) o transesofagea (endoscopic ultrasound, EUS) a seconda della loro localizzazione rispetto a questi organi. Questi passaggi sono

estremamente importanti perché dalla loro buona riuscita dipende la qualità del campione sul quale verrà effettuata la valutazione anatomopatologica.

Lesioni periferiche

L'approccio alle lesioni periferiche è più complesso e variabile rispetto alle lesioni centrali. La tecnica più accurata in questo contesto è il prelievo bioptico transtoracico percutaneo TC guidato, sebbene gravato da un tasso di complicanze (pneumotorace in primis) molto maggiore rispetto alla EBUS TBNA. L'approccio endoscopico non è sempre applicabile, per motivi prevalentemente anatomici e, qualora sia applicabile, la sua accuratezza complessiva scende a circa il 70%^{1,24}, sebbene permetta la contemporanea valutazione ecoendoscopica delle strutture linfonodali mediastiniche e l'eventuale prelievo bioptico di materiale dalle stesse. Nei casi di malattia avanzata, la presenza di lesioni "superficiali" (linfonodi sopraclaveari, lesioni di parete e simili) consente l'esecuzione di prelievi periferici con minor disagio e rischio di complicanze per il paziente. Nel caso di invasione pleurica e consensuale versamento è possibile proporre toracentesi con intento diagnostico (citologia su versamento pleurico) e contemporaneamente terapeutico, migliorando la qualità di vita del soggetto. In caso di negatività della citologia su versamento, si può intervenire per via toracoscopica mediante esecuzione chirurgica della biopsia.

La presenza di adenopatie mediastiniche potenzialmente patologiche, ovvero di dimensioni aumentate alla TC, o PET-TC positive, offre un bersaglio molto vantaggioso rispetto alla lesione primitiva polmonare per la tipizzazione di malattia. In virtù dell'elevato successo diagnostico e del basso tasso di complicanze dell'ecoendoscopia (EBUS e/o EUS) in questo setting, questa permette di non ricorrere a tecniche potenzialmente più rischiose per il paziente.

Inoltre, prelevare campioni linfonodali al fine di completare correttamente la stadiazione della lesione è particolarmente rilevante nelle persone affette da neoplasia polmonare potenzialmente operabile nel setting di malattia localmente avanzata. Le linee guida ESMO sottolineano come in assenza di segni radiologici di metastasi a distanza e in presenza di sospetto interessamento linfonodale (TC o PET) sia necessario approfondire mediante EBUS e, qualora questa risulti negativa o inconcludente, procedere alla mediastinoscopia.

Ad oggi le tecniche biottiche standard per il prelievo di campioni linfonodali prevedono l'esecuzione di EBUS TBNA, ma alcuni lavori dimostrano come potrebbe

essere possibile avvalersi di tecniche più recenti, prima su tutte la criobiopsia, attualmente utilizzata soprattutto per la valutazione delle patologie interstiziali polmonari. L'applicazione di questa tecnica, attualmente non utilizzata in maniera routinaria, potrebbe fornire del materiale di migliore qualità nella valutazione dei linfonodi mediastinici con un impatto potenziale sulla bontà di diagnosi, stadiazione e caratterizzazione molecolare ²⁵ sempre più importante nella gestione delle neoplasie nell'era moderna.

3.2. Stadiazione

La stadiazione delle neoplasie polmonari è basata sul sistema TNM della WHO, giunto all'VIII edizione ¹. I parametri in esame sono costituiti dall'estensione della neoplasia primitiva (T), dall'eventuale interessamento linfonodale loco-regionale (N) e dalla presenza o meno di localizzazioni metastatiche a distanza (M). Il sistema TNM è valutato tramite indagini clinico strumentali (TNM clinico, cTNM), approfondimenti anatomico patologici su campioni biotici o chirurgici (TNM patologico, pTNM), e dalla combinazione di entrambi. L'indagine di prima scelta per la stadiazione clinico strumentale delle neoplasie polmonari è rappresentata dalla TC del torace estesa ad addome distretto cervicale con mezzo di contrasto, eventualmente completata da altre indagini strumentali (18 FDG-PET, EBUS, RM...).

| Tumore Primitivo (T) | |
|----------------------|---|
| TX | Il tumore primario non può essere valutato o il tumore è definito dalla presenza di cellule maligne nell'espettorato o nei lavaggi bronchiali, ma non viene visualizzato mediante <i>imaging</i> o broncoscopia |
| T0 | Nessuna evidenza di tumore |
| Tis | Carcinoma <i>in situ</i> Carcinoma squamoso in situ (SCIS) Adenocarcinoma in situ (AIS): adenocarcinoma con esclusivo <i>pattern</i> di crescita lepidico, ≤3 cm nel suo diametro massimo |
| T1 | Tumore di dimensione massima ≤3 cm, circondato da pleura polmonare o viscerale, senza evidenza broncoscopica di invasione più prossimale rispetto al bronco lobare (cioè non nel bronco principale) |
| T1mi | Adenocarcinoma mininvasivo: adenocarcinoma (≤ 3 cm nella dimensione massima) con un <i>pattern</i> prevalentemente lepidico e invasione ≤5 mm nella dimensione massima |

| | |
|------------------------------------|---|
| T1a | Tumore ≤ 1 cm di dimensione massima; un tumore superficiale con invasione di qualsiasi dimensione, la cui componente invasiva è limitata alla parete bronchiale e può estendersi prossimalmente al bronco principale, è anch'esso classificato come T1a, ma questi tumori sono rari |
| T1b | Tumore > 1 cm ma ≤ 2 cm nella dimensione massima |
| T1c | Tumore > 2 cm ma ≤ 3 cm nella dimensione massima |
| T2 | Tumore > 3 cm ma ≤ 5 cm o che abbia una qualsiasi di queste caratteristiche: <ul style="list-style-type: none"> - coinvolge il bronco principale indipendentemente dalla distanza dalla carena, ma senza coinvolgimento della carena - infiltra la pleura viscerale (PL1 or PL2) - associato ad atelettasia o polmonite ostruttiva che si estende alla regione ilare, coinvolgendo una parte o tutto il polmone |
| T2a | Tumore > 3 cm ma ≤ 4 cm nella dimensione maggiore |
| T2b | Tumore > 4 cm ma ≤ 5 cm nella dimensione maggiore |
| T3 | Tumore di dimensione massima > 5 cm ma ≤ 7 cm o che invade direttamente uno dei seguenti: pleura parietale (PL3), parete toracica (compresi i tumori del solco superiore), nervo frenico, pericardio parietale; o noduli tumorali separati nello stesso lobo del tumore primario |
| T4 | Tumore > 7 cm o tumore di qualsiasi dimensione che invade uno o più dei seguenti: diaframma, mediastino, cuore, grandi vasi, trachea, nervo laringeo ricorrente, esofago, corpo vertebrale o carena; o noduli tumorali separati in un lobo differente dal primario e omolaterali |
| Linfonodi locoregionali (N) | |
| NX | I linfonodi locoregionali non possono essere valutati |
| N0 | Assenza di metastasi nei linfonodi locoregionali |
| N1 | Metastasi nei linfonodi ilari peribronchiali e/o ipsilaterali omolaterali e nei linfonodi intrapolmonari, compreso il coinvolgimento per estensione diretta |
| N2 | Metastasi nei linfonodi mediastinici omolaterali e/o linfonodi sottocarenali |
| N3 | Metastasi nei linfonodi mediastinici controlaterali, ilari controlaterali, scaleni omolaterali o controlaterali, o sovraclaveari |
| Metastasi a distanza (M) | |
| M0 | Assenza di metastasi a distanza |
| M1 | Presenza di metastasi a distanza |
| M1a | Differenti noduli tumorali in un lobo controlaterale; tumore con noduli pleurici o pericardici o versamento pleurico o pericardico maligno |
| M1b | Singola metastasi extra-toracica in un singolo organo o che coinvolga un singolo linfonodo non locoregionale |
| M1c | Multiple metastasi extra-toraciche in un singolo organo o in più organi |

Tabella 3, classificazione TNM delle neoplasie polmonari, VII ed.

Sulla base della classificazione TNM le neoplasie polmonari sono distinte in quattro stadi, ovvero “raggruppamenti” di situazioni cliniche che hanno dimostrato su base EBM di essere accomunati da dati prognostici e da conseguenti strategie terapeutiche, da declinarsi in relazione alla situazione del singolo caso. La stadiazione fornisce importanti indicazioni sulle strategie terapeutiche più appropriate, in relazione ad altre variabili quali le caratteristiche istologiche, il profilo molecolare e le condizioni e le preferenze della persona affetta da malattia.

| Stadio | T | N | M |
|---------------|----------|----------|----------|
| 0 | Tis | N0 | M0 |
| IA1 | T1mi | N0 | M0 |
| | T1a | N0 | M0 |
| IA2 | T1b | N0 | M0 |
| IA3 | T1c | N0 | M0 |
| IB | T2a | N0 | M0 |
| IIA | T2b | N0 | M0 |
| IIB | T1a | N1 | M0 |
| | T1b | N1 | M0 |
| | T1c | N1 | M0 |
| | T2a | N1 | M0 |
| | T2b | N1 | M0 |
| | T3 | N0 | M0 |
| IIIA | T1a | N2 | M0 |
| | T1b | N2 | M0 |
| | T1c | N2 | M0 |
| | T2a | N2 | M0 |
| | T2b | N2 | M0 |
| | T3 | N1 | M0 |
| | T4 | N0 | M0 |
| | T4 | N1 | M0 |
| IIIB | T1a | N3 | M0 |
| | T1b | N3 | M0 |
| | T1c | N3 | M0 |
| | T2a | N3 | M0 |

| | | | |
|-----|-------------|-------------|-----|
| | T2b | N3 | M0 |
| | T3 | N2 | M0 |
| | T4 | N2 | M0 |
| IIC | T3 | N3 | M0 |
| | T4 | N3 | M0 |
| IVA | Qualsiasi T | Qualsiasi N | M1a |
| | Qualsiasi T | Qualsiasi N | M1b |
| IVB | Qualsiasi T | Qualsiasi N | M1c |

Tabella 4, raggruppamento in stadi delle neoplasie polmonari VII ed.

4. Trattamento

Le strategie a disposizione nel trattamento della persona affetta da neoplasia polmonare sono rappresentate, oltre alla terapia di supporto, da chirurgia, chemioterapia a base di cisplatino, terapia a bersaglio molecolare, immunoterapia e radioterapia. In ogni caso, è stato osservato come smettere di fumare abbia dei risvolti positivi in termini di outcome, essendo, pertanto, considerabile un vero e proprio atto terapeutico che dovrebbe essere caldamente raccomandato alla persona affetta a qualsiasi stadio di malattia ¹.

La scelta della strategia più adeguata dipende dallo stadio di malattia, dall'istologia della lesione (NSCLC o SCLC) e dalle sue caratteristiche molecolari, oltre che dall'applicabilità della stessa per presenza di eventuali controindicazioni. Parimenti importante è, nel contesto del rapporto tra medico e assistito, la scelta informata che la persona affetta compie. Ne consegue che l'intervento terapeutico possa avere diversi obiettivi a seconda dello stadio di malattia, ma anche della presenza di controindicazioni all'utilizzo delle strategie terapeutiche a disposizione. L'intento può essere quindi curativo, inteso come mirato alla guarigione dalla malattia oppure palliativo.

4.1. Trattamento dei NSCLC localizzati e localmente avanzati

La chirurgia con intento radicale è il trattamento di scelta in grado di ottenere una guarigione completa o di migliorare significativamente la prognosi dei pazienti con malattia in stadio precoce (I, II o III A-B solo in alcuni casi selezionati) ¹.

Viene definito operabile un individuo affetto da una malattia resecabile (ovvero completamente asportabile mediante un intervento chirurgico) e presumibilmente in grado di tollerare il trauma chirurgico necessario. Al fine di procedere con l'intervento chirurgico, la persona affetta da malattia deve incontrare i criteri di operabilità, distinti dalle linee guida AIOM in criteri di operabilità: *(i)* biologica, che contempla la prospettiva di radicalità in relazione allo stadio di malattia; *(ii)* anatomica, che considera il minor volume di resezione possibile atto ad ottenere la radicalità; *(iii)* funzionale, la quale valuta che la capacità respiratoria predetta dopo intervento radicale garantisca una sufficiente funzionalità respiratoria.

L'intervento di scelta è rappresentato dalla lobectomia polmonare con annessa linfadenectomia (almeno 6 linfonodi/stazioni linfonodali, 3 delle quali mediastiniche). Andrebbero eseguiti solo gli interventi resettivi con intento curativo, ovvero caratterizzati dall'exeresi del tumore con margine di tessuto sano circostante, accertato istologicamente, assenza di residui neoplastici sulla rima di sezione e asportazione delle stazioni linfatiche loco-regionali ¹.

E' possibile proporre in associazione all'intervento chirurgico una chemioterapia a scopo adiuvante con combinazioni contenenti cisplatino. Le linee guida internazionali non concordano pienamente sulle precise indicazioni alla terapia adiuvante nello stadio I: le linee guida AIOM prevedono in nessun caso il ricorso a chemioterapia adiuvante allo stadio I, mentre le linee guida ESMO prevedono la possibilità di chemioterapia adiuvante negli stadi IB con T> 4 cm.

Per quanto riguarda gli stadi II e III, invece, le linee guida AIOM ed ESMO concordano sull'indicazione all'esecuzione di chemioterapia adiuvante ^{1,26}. Una novità in questo senso è rappresentata dalla recente approvazione del farmaco osimertinib da parte delle agenzie regolatorie statunitensi ed europee, in pazienti in stadio II o IIIA con mutazione di EGFR (delezione dell'esone 19 e mutazione dell'esone 21) sottoposti a chirurgia radicale con o senza chemioterapia adiuvante. Infatti, sebbene manchino i dati completi di sopravvivenza globale (overall survival, OS) lo studio ADAURA ²⁷ ha dimostrato un significativo miglioramento della sopravvivenza libera da malattia (disease free survival, DFS), rispetto al placebo. In Italia, però, questo farmaco non è ancora stato approvato.

Nei pazienti non operabili per la presenza di comorbidità clinicamente significative, controindicazioni mediche, o che rifiutano la chirurgia, e in particolare nei pazienti anziani, una valida alternativa alla chirurgia è rappresentata dalla radioterapia; in particolare, la radioterapia stereotassica ¹.

Il trattamento delle neoplasie polmonari in stadio localmente avanzato (III) è più delicato e complesso, e deve essere gestito nell'ambito di un team multidisciplinare in collaborazione tra specialisti diversi. Si tratta infatti di lesioni spesso borderline, ovvero che per caratteristiche complessive sono identificate in zone di confine tra i criteri di operabilità e non. Tra queste lesioni, quelle considerate operabili possono essere gestite con intento curativo in tre modi differenti: (i) chirurgia seguita da chemioterapia adiuvante, al pari delle lesioni localizzate; (ii) chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia; (iii) chemio-radioterapia neoadiuvante seguita da

chirurgia. Le lesioni non operabili possono essere trattate con chemioterapia a base di cisplatino (salvo controindicazioni, in tal caso si ricorre a carboplatino) e radioterapia, possibilmente concomitanti. Purtroppo l'applicazione contemporanea di chemioterapia e radioterapia è spesso gravata da importante tossicità esofagea e, in questi casi, una valida alternativa è rappresentata dall'approccio consequenziale, anche se meno efficace in termini di OS e DFS ²⁸. Recentemente, è stato approvato anche in Italia per le lesioni dimostranti espressione di PDL1 >1%, in mantenimento, dopo un trattamento chemio-radioterapico per NSCLC in stadio III non operabile, l'utilizzo del farmaco immunoterapico durvalumab, che aveva già dimostrato nel 2017 la superiorità rispetto a placebo, poi confermata nel 2020, in termini di OS e DFS ^{29,30}.

Follow-up post chirurgico

La sopravvivenza globale a 5 anni dopo chirurgia radicale nello stadio I patologico è del 60-80%, nello stadio II del 40-60%, mentre nello stadio III è del 20-40% ¹.

Non è indifferente il tasso di ripresa di malattia, che dimostra dei picchi a 9 mesi e successivamente a 12 e 24 mesi. Inoltre, non sono trascurabili gli effetti che la chemioterapia e la radioterapia hanno sul soggetto affetto. Dopo l'eradicazione di malattia, la persona operata deve essere inserita all'interno di programmi di follow-up mediante imaging polmonare, che secondo le attuali linee guida è basato su TC torace con mezzo di contrasto (mdc) ogni 6 mesi nei primi due anni e annuale successivamente, fino al 5° anno (dopo i primi due anni la TC può essere eseguita senza mdc) integrata da PET in caso di reperti sospetti. Le linee guida prevedono anche l'inserimento del paziente in programmi di "survivorship care", ovvero uno stretto controllo clinico fino alla remissione delle eventuali tossicità acute, ogni 3-6 mesi nei primi due anni e ogni anno successivamente. Nell'ottica della prevenzione di secondi tumori primitivi polmonari, o di tumori in altre sedi, la misura più efficace è rappresentata dall'astensione dal fumo, che dovrebbe essere caldamente raccomandata ai pazienti in ogni fase, dalla prevenzione al follow up post chirurgico.

4.2. Trattamento dei NSCLC avanzati

Secondo le linee guida italiane ¹, la gestione delle neoplasie polmonari in stadio avanzato (III B,C non suscettibili a terapia locale o IV) dipende attualmente dalla

valutazione integrata di alcuni parametri: (i) istologia (squamosa versus non-squamosa); (ii) presenza di alterazioni molecolari driver (mutazioni sensibilizzanti di EGFR e/o di BRAF, e riarrangiamenti di ALK e/o ROS1 e/o NTRK); (iii) livello di espressione di PD-L1; (iv) caratteristiche cliniche del paziente: età, performance status, comorbidità. La presenza o meno di alterazioni molecolari driver consente di distinguere la malattia *oncogene-addicted* dalla malattia *non oncogene-addicted*, che presentano approcci terapeutici differenti ¹.

NSCLC avanzati, malattia non oncogene-addicted

La scelta del trattamento si basa principalmente sul livello di espressione del biomarcatore PD-L1, sull'istologia (carcinomi squamosi vs carcinomi non squamosi) e sulle condizioni cliniche generali della persona assistita. L'immunoterapia oncologica ha rivoluzionato la gestione di questo sottogruppo di malattie offrendo scenari di cura e prospettive molto migliori rispetto agli standard degli anni passati, tanto che oggi è applicabile in prima linea, salvo controindicazioni.

I farmaci immunoterapici applicabili alla gestione di queste neoplasie polmonari sono il gruppo degli inibitori di PD1 (come nivolumab e pembrolizumab) e di PD-L1 (come atezolizumab). A seconda del grado di espressione di PD-L1, con cut-off al 50%, cambiano le strategie terapeutiche.

Espressione di PD-L1 $\geq 50\%$

“Nei pazienti con NSCLC metastatico, senza mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK, con espressione di PD-L1 $\geq 50\%$, il trattamento di prima linea con pembrolizumab dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta rispetto alla chemioterapia” ¹.

Nello studio KEYNOTE-042³¹ pembrolizumab ha mostrato un aumento significativo della OS mediana rispetto alla chemioterapia a base di platino, indipendentemente dall'istologia, in una popolazione di pazienti selezionata per livello di espressione di PD-L1 da parte del tumore di almeno il 50%. Anche il tasso di risposte è stato superiore con pembrolizumab rispetto alla chemioterapia, con una frequenza minore di eventi avversi di grado 3-5. La seconda linea di trattamento per queste persone coincide con la combinazione di chemioterapia e immunoterapia, con gli stessi schemi terapeutici della prima linea in neoplasie con espressione di PD-L1 <50%.

Espressione di PD-L1 <50%

Nelle neoplasie non oncogene-addicted in cui l'espressione di PD-L1 sia inferiore al 50% l'approccio più utilizzato negli ultimi anni è quello di combinazione tra immunoterapia e chemioterapia:

- per le istologie non squamose con espressione di PD-L1 <50%, la terapia di prima linea in Italia è la combinazione di chemioterapia (a base di platino e pemetrexed) e pembrolizumab. Quest'ultima ha in realtà dimostrato benefici in termini di OS a prescindere dall'espressione di PD-L1³¹;
- per le istologie squamose con espressione di PD-L1 <50%, la terapia di prima linea in Italia è la combinazione di chemioterapia (carboplatino, paclitaxel/nab-paclitaxel) e pembrolizumab, seguita, in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di terapia, da terapia di mantenimento con solo pembrolizumab.

Nel 2021 è stato presentato lo studio checkmate 9LA³², trial clinico randomizzato di fase III che propone in prima linea nei NSCLC la combinazione nivolumab + ipilimumab e due cicli di chemioterapia vs sola chemioterapia a base di platino. Il braccio sperimentale ha dimostrato dei risultati eccezionali in termini di OS, di DFS e di profilo di sicurezza in termini di rischio-beneficio, supportando nel futuro prossimo il ricorso a questa strategia in prima linea. In caso di controindicazioni all'immunoterapia, l'alternativa per la prima linea è la chemioterapia a base di cisplatino (o carboplatino in caso di controindicazioni) in associazione ad un agente di terza generazione tra gemcitabina, vinorelbina o un taxano, strategia che costituiva lo standard di prima linea prima dell'approvazione dell'immunoterapia.

La terapia di seconda linea nei pazienti con PD-L1<50% è condizionata dal trattamento effettuato in prima linea. Lo standard è rappresentato dal ricorso a chemioterapia a base di docetaxel, che si è dimostrato superiore per efficacia ad altri farmaci chemioterapici. Per la sola istologia non squamosa, nel caso non sia stato utilizzato in prima linea, anche il pemetrexed risulta un'alternativa di pari efficacia rispetto al docetaxel.

NSCLC avanzati, malattia oncogene-addicted

Qualora le indagini molecolari riscontrassero positività alla ricerca dei driver molecolari, la strategia terapeutica di prima linea cambierebbe. Vengono definite mutazioni “driver” quelle alterazioni che sono suscettibili di terapia a bersaglio molecolare con inibitori tirosin-chinasici (tyrosine-kinase inhibitors; TKI). Attualmente, secondo le linee guida AIOM sono da ricercarsi le mutazioni del gene KRAS, EGFR, BRAF, riarrangiamenti di ALK, ROS1, RET, NTRK, mutazioni del gene HER2 e amplificazioni o mutazioni del gene MET. Le linee guida italiane consigliano, dove possibile, di ampliare la caratterizzazione molecolare includendo anche driver passibili di terapie bersaglio molecolare nell’ambito di studi clinici o programmi di accesso allargato. Attualmente il sistema sanitario italiano ha approvato e rimborsa TKI di EGFR, ALK, ROS1, BRAF e NTRK. A seconda del profilo molecolare e dell’istologia, la terapia di prima linea cambia.

Malattia EGFR mutata

Gli inibitori tirosino-chinasici di EGFR rappresentano il trattamento di I linea raccomandato nei soggetti con NSCLC e mutazioni classiche di EGFR (delezione dell’esone 19 o mutazione puntiforme L858R dell’esone 21, che insieme rappresentano circa il 90% dei casi) ¹. Sebbene gli studi di confronto tra TKI e chemioterapia a base di platino citati nelle linee guida italiane non diano significativi dati di sopravvivenza a favore dei TKI, il profilo di tollerabilità è sensibilmente a vantaggio di questi ultimi. Inoltre, secondo gli autori delle linee guida, *“l’assenza del vantaggio in termini di sopravvivenza verosimilmente da attribuirsi al fatto che molti pazienti trattati con chemioterapia ricevevano poi un TKI nelle linee successive di trattamento (effetto cross-over) e alla non adeguata potenza statistica degli studi per osservare differenze in sopravvivenza globale”*. ¹ Questo tipo di mutazione risulta estremamente frequente negli adenocarcinomi, con picchi superiori al 50% nella popolazione asiatica ³³. In letteratura esistono poi degli studi di confronto tra i TKI di prima (gefitinib, erlotinib) e seconda (afatinib, dacomitinib) generazione nel trattamento dei pazienti con mutazione di EGFR e NSCLC in stadio avanzato sulla base dei quali, in base alle evidenze finora disponibili, non è possibile stabilire la superiorità di un farmaco rispetto agli altri tra quelli approvati e rimborsati dal sistema sanitario nazionale¹.

Esiste poi Osimertinib, è un inibitore di terza generazione, attivo sia contro le mutazioni “classiche” di EGFR, sia contro la p.T790M, mutazione associata alla resistenza acquisita alla terapia di prima linea con inibitori di EGFR. Lo studio di fase 3 FLAURA, ha confrontato l’inibitore di terza generazione osimertinib con gli inibitori di prima generazione (erlotinib o gefitinib), evidenziando come, citando letteralmente, *“osimertinib abbia mostrato un'efficacia superiore a quella degli EGFR-TKI standard nel trattamento di prima linea del NSCLC avanzato positivo alla mutazione dell'EGFR, con un profilo di sicurezza simile e tassi più bassi di eventi avversi gravi”*³⁴. Pertanto, Osimertinib è il farmaco di prima scelta nel trattamento di soggetti con NSCLC e mutazioni classiche di EGFR.

Malattia ALK riarrangiata

I riarrangiamenti del gene ALK sono presenti nel 3-7% delle neoplasie polmonari, soprattutto nei soggetti giovani e non fumatori o comunque non forti fumatori. La terapia di scelta nel trattamento di I linea di questi pazienti è un TKI di ALK. Esistono TKI di ALK di prima (Crizotinib), seconda (Ceritinib, Alectinib, Brigatinib) e terza (Lorlatinib) generazione. Ciascuno di essi ha dimostrato di essere significativamente superiore in termini di PFS rispetto alla chemioterapia standard^{35,36}; mentre gli inibitori di seconda e terza generazione si sono dimostrati più efficaci di Crizotinib in termini di PFS e di gestione delle metastasi cerebrali³⁷⁻³⁹. Attualmente le linee guida prevedono l’approccio in prima linea con un TKI di seconda generazione (Alectinib o Brigatinib), e qualora la malattia dimostri progressione ricorrere a un TKI di terza generazione (Lorlatinib).

Altre caratterizzazioni molecolari (ROS1, BRAF, etc.)

ROS1. Sebbene codificate da geni diversi, le tirosin chinasi ROS 1 e ALK presentano forti affinità strutturali, e condividono le caratteristiche della sottopopolazione tipo (donne giovani con adenocarcinoma, non fumatrici e negative per le mutazioni di EGFR, KRAS e MET). Attualmente nelle persone con riarrangiamento del gene ROS1 è raccomandata una prima o seconda linea con crizotinib¹, grazie ai dati di diversi studi che hanno testato questo farmaco in questa popolazione, mostrando tassi di risposta globale dal 72% al 80%^{40,41}. Recentemente anche entrectinib è stato approvato in Italia per il trattamento del NSCLC con riarrangiamento di ROS1.

BRAF. Le mutazioni di B-RAF sono presenti nell'1.5-3.5% dei NSCLC, e tra di esse la mutazione driver più comune è la V600E. La combinazione di dabrafenib e trametinib è pertanto attualmente raccomandata come terapia di prima linea per i pazienti con mutazione V600E di BRAF avendo dimostrato un ottimo tasso di risposte di OS mediana ⁴².

Altre mutazioni. Ulteriori terapie target sono state testate negli ultimi anni per l'istotipo adenocarcinoma del NSCLC, seppure non nel setting della prima linea. Tra queste troviamo crizotinib, tepotinib e capmatinib per i pazienti con amplificazioni e alterazioni dell'esone 14 di MET, pralsetinib e selpercatinib nei pazienti con fusioni di RET, trastuzumab-deruxtecan per i pazienti con mutazione attivante o amplificazione di HER2, entrectinib e larotrectinib per pazienti con fusioni di NTRK, adagrasib e sotorasib per pazienti con mutazione G12C di KRAS . Per i pazienti che presentano una di queste mutazioni, le linee guida incoraggiano l'arruolamento all'interno di trial clinici.

4.3 Trattamento dei SCLC

Lo SCLC presenta prognosi infausta e alti tassi di ricaduta rispetto ai NSCLC, ma i possibili trattamenti nel contesto della malattia localizzata hanno comunque intento curativo. Sebbene sia ad oggi superata da quella WHO VIII ed., il vecchio sistema stadiativo IASLC, che distingueva i SCLC in "limitati" ed "estesi", è ancora utile ai fini della trattazione delle strategie terapeutiche.

SCLC "limitati"

Solo una piccola percentuale dei SCLC è candidabile a chirurgia, e in buona parte dei casi questa non è risolutiva.

"Un approccio multimodale includente la chirurgia, può essere considerato solo in pazienti molto selezionati con malattia in stadio limitato (T1-T2, N0), i quali rappresentano circa il 5% dei pazienti con nuova diagnosi di SCLC. In tutti gli altri casi, se le condizioni cliniche del paziente lo consentono, un trattamento chemio-radioterapico definitivo a dosi radicali dovrebbe essere valutato come opzione terapeutica di prima scelta" ¹ .

Nei pazienti con SCLC in stadio limitato (I-III) e in buone condizioni cliniche generali un trattamento chemio-radioterapico concomitante dovrebbe essere preso in

considerazione come opzione terapeutica di prima scelta. Nei pazienti eleggibili, il trattamento dovrebbe comprendere una chemioterapia a base di cisplatino (o carboplatino in caso di controindicazione) ed etoposide per 4 cicli ²¹. La chemio-radioterapia sequenziale è una possibile opzione quando sia controindicata la chemio-radioterapia concomitante a causa di uno scarso performance status, delle comorbidità o del volume di malattia. In considerazione dell'alto rischio di localizzazioni encefaliche nei pazienti affetti da SCLC, a coloro i quali ottengano una risposta dal trattamento chemio-radioterapico dovrebbe essere proposta la radioterapia profilattica panencefalica (prophylactic cranial irradiation, PCI) ²¹.

SCLC “estesi”

“Nei pazienti affetti da tumore del polmone a piccole cellule in stadio esteso, un trattamento di prima linea a base di platino, etoposide e atezolizumab, seguito da una terapia di mantenimento con atezolizumab, in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento, dovrebbe essere preso in considerazione come opzione di prima scelta” ¹.

Purtroppo la maggior parte delle diagnosi di SCLC viene posta in setting di localizzazione estesa di malattia. Le combinazioni di chemioterapia e immunoterapia sono diventate recentemente il nuovo standard di cura. In particolare, lo studio IMpower133 ha confrontato il precedente standard di terapia, ovvero la chemioterapia con carboplatino ed etoposide, con una combinazione della stessa e atezolizumab, seguita dal mantenimento con il solo atezolizumab dopo i primi 4 cicli. L'aggiunta della immunoterapia ha permesso un significativo vantaggio in OS in assenza di un vantaggio nel tasso di risposte ⁴³.

Qualora sussistano controindicazioni all'immunoterapia, resta valido il precedente standard di terapia: chemioterapia a base di platino ed etoposide, per 6 cicli ²¹. Nonostante l'ottimo tasso di risposte iniziale, la maggior parte dei pazienti vanno incontro a progressione di malattia entro i primi 6 mesi. La scelta del trattamento di seconda linea dovrebbe prendere in considerazione il tempo intercorso dall'ultima somministrazione di sali di platino: il tasso di risposte è del 20%-30% nei pazienti ricaduti dopo 3 mesi, mentre solo di 15% nei primi 3 mesi ²¹. L'unico farmaco attualmente disponibile come seconda linea di trattamento nei pazienti resistenti al platino è il topotecan, che ha mostrato un tasso di risposte globale del 51%⁴⁴. Nel

sottogruppo di pazienti che presentino una risposta al trattamento di prima linea può inoltre presa in considerazione la radioterapia a livello del tumore primitivo residuo e la radioterapia panencefalica profilattica ²¹.

II. Diagnosi di carcinoma polmonare dopo l'accesso in pronto soccorso

1. Obiettivo dello studio

L'obiettivo di questo studio è analizzare le caratteristiche cliniche e di malattia, i percorsi diagnostico-terapeutici e gli outcomes clinici (in particolare la sopravvivenza in termini di OS) delle persone che ricevono diagnosi di tumore polmonare dopo l'accesso in pronto soccorso. Nell'effettuare la raccolta e l'analisi dei dati, abbiamo poi effettivamente evidenziato delle criticità, supportate da elementi statisticamente significativi, e abbiamo impostato lo studio in maniera mirata ad individuare eventuali criteri che aiutino nell'identificazione precoce dei pazienti che potrebbero beneficiare di strategie diagnostico-terapeutiche diverse da quelle attualmente in uso.

2. Background scientifico

E' stata effettuata una ricerca in letteratura per contestualizzare il progetto dello studio e verificare quale fosse il background scientifico nel quale svilupparlo. Sono stati individuati 17 articoli⁴⁵⁻⁶⁰, tra cui 15 analisi retrospettive, una review e un editoriale. Sulla base della letteratura selezionata, dal 5.3% al 35.7% delle diagnosi di tumore polmonare avverrebbe a seguito dell'accesso ad un centro di primo soccorso^{45-47,50,51,53,55}. Inoltre, la diagnosi in tale setting sembra essere correlata con la probabilità di presentazione in uno stadio più avanzato, oltre che con un rischio di mortalità sensibilmente aumentato. In questo sottogruppo di persone è meno comune l'applicazione di procedure diagnostiche "invasive" come broncoscopia e mediastinoscopia, oltre che terapeutiche come la chirurgia: circa un terzo (il 29.5%) di essi non riceve alcun trattamento antitumorale. Alcuni di questi studi hanno provato ad identificare alcuni fattori più comunemente associati al percorso di diagnosi in setting di pronto soccorso rispetto alla diagnosi in elezione.

Tra di essi, i più "solidi", in quanto evidenziati da un numero maggiore di studi, sono: (i) l'età avanzata^{46,53,54,58,59}, (ii) il carico di comorbidità^{51,54,59}, (iii) il basso livello

socio-economico o la residenza in aree svantaggiate ^{46,57,58}. Fattori invece meno “solidi”, in quanto identificati unicamente in uno di questi studi, sono: (i) l’essere un soggetto ex fumatore ⁵¹, (ii) la presentazione con sintomi non respiratori ⁵⁰, (iii) il basso performance status ⁴⁶, (iv) l’appartenenza all’etnia afro-americana ⁵⁹. Il sesso femminile sembra essere maggiormente rappresentato tra le diagnosi in emergenza ^{50,54,58,59}, per quanto uno studio, al contrario, identifichi come più rappresentato il sesso maschile ⁵³.

3. Materiali e metodi

3.1. Criteri di selezione dei pazienti

Al fine di costruire un database funzionale allo studio, sono state prese in analisi le cartelle cliniche elettroniche dei pazienti, ricoverati dopo il 01/07/18 e dimessi o deceduti entro il 30/06/21, che hanno ricevuto diagnosi di tumore polmonare nelle seguenti Unità Operative dell’Ospedale Policlinico San Martino di Genova (IRCCS per l’oncologia): Clinica di Oncologia Medica, Oncologia medica 1, Oncologia medica 2, Clinica di Medicina Interna a indirizzo oncologico, Pneumologia e Medicina d’Urgenza.

I criteri di eleggibilità includevano: (i) nuova diagnosi di tumore polmonare, (ii) l’accesso tramite pronto soccorso, (iii) il non aver ricevuto diagnosi di tumore polmonare prima dell’accesso in pronto soccorso o comunque non essere ancora stati presi in carico ambulatorialmente da un medico specialista in oncologia.

In linea con le evidenze della letteratura sopracitata, non tutti i pazienti arruolati hanno ricevuto procedure diagnostiche invasive (broncoscopia, biopsia, BAL...) durante il ricovero, soprattutto per le loro condizioni. In particolare, per età molto avanzata in associazione a comorbidità importanti. Pertanto, nel database sono stati inclusi anche pazienti con quadri clinico radiologici (TC/TC-PET) estremamente suggestivi di neoplasia polmonare, sulla base delle loro storie cliniche e dei fattori di rischio; anche se, come affermato in precedenza, la diagnosi di certezza di tumore polmonare si ottiene solo a seguito di indagine istologica su biopsia o campioni affini. Sono quindi stati inclusi tutti i pazienti che rispettassero i criteri di cui sopra, prescindendo dallo stadio di malattia alla diagnosi, dalle caratteristiche istologiche della neoplasia e dal fatto che l’accesso al pronto soccorso sia avvenuto per sintomi

legati al tumore o meno; alla fine del processo di selezione, è stata ottenuta una popolazione di 124 pazienti.

3.2. Compilazione del database

Il database è stato completato stabilendo alcuni criteri sulla base della letteratura esistente e aggiungendo in maniera dinamica, parallelamente alla compilazione, nuovi parametri che potessero avere una valenza significativa. La struttura del database è organizzata in quattro sezioni, escludendo quella relativa ai dati anagrafici dei pazienti selezionati:

- I. *Dettagli del ricovero.* Sezione comprendente, per l'appunto, le caratteristiche del paziente al momento del ricovero (in particolare l'età), la data del ricovero e dimissione (o decesso), la durata della degenza in giorni, il reparto presso il quale è stato ricoverato in seguito all'accesso dal pronto soccorso.

- II. *Comorbidità del paziente.* In questa sezione è stata inserita anche l'eventuale abitudine al fumo del paziente in questione, dicotomizzata in "sì/no".
A seguito, sono state raggruppate le comorbidità maggiori per distretti (sistemi o apparati) di pertinenza anatomo/funzionale, identificando comorbidità: (i) cardiovascolari, (ii) neurologiche e/o psichiatriche, (iii) renali, (iv) respiratorie.
Per rappresentare in maniera compatibile allo studio i pazienti con pluricomorbidità e valutare l'eventuale impatto delle stesse sul percorso di presa in carico, si sono ulteriormente distinti i pazienti in: "senza comorbidità", "con almeno una comorbidità", "con comorbidità di almeno due categorie diverse", ove per categorie si intendono sistemi o apparati diversi, tra quelli sopra indicati.
Presentando questo sistema di raccolta dei limiti dettati dalla complessità ed eterogeneità dei pazienti con pluricomorbidità, si è deciso di calcolare il Charlson Comorbidity Index (CCI) dei pazienti in questione, come parametro di riferimento.

- III. *Motivo dell'accesso in pronto soccorso.* In questa sezione si sono prese in analisi le caratteristiche del ricovero in pronto soccorso, stabilendo in prima

battuta se il quadro clinico potesse essere attribuibile al tumore in seguito diagnosticato. Sono stati presi in analisi quali parametri: (i) dolore, (ii) dispnea, (iii) segni neurologici, (iv) presenza di fibrillazione atriale di nuova insorgenza, (v) il performance status, all'ingresso in pronto soccorso, utilizzando l'ECOG score.

IV. *Valutazioni oncologiche.* In questa sezione, la più vasta e complessa del database, sono stati raccolti i dati relativi alla fase successiva al ricovero in pronto soccorso, ovvero diagnosi (biopsia, istologia, mutazioni molecolari), alla stadiazione (stadio alla diagnosi), eventuale terapia (quale strategia, numero di cicli, eventuali seconde o terze linee) del tumore polmonare, oltre che dati sulla sopravvivenza.

Alcuni dei fattori non dicotomici sono stati analizzati e in seguito dicotomizzati per le analisi di sopravvivenza. In particolare, il PS secondo ECOG è stato così dicotomizzato: 0-1-2 vs 3-4; questa scelta è stata dettata dal fatto che molti studi clinici utilizzino un PS minore o uguale a 2 come criterio di inclusione. L'età e il tempo necessario per ottenere le caratterizzazioni molecolari sono state inizialmente registrate come variabili continue, e successivamente dicotomizzate sulla base del valore mediano di ciascuna variabile. Sulla base di questi dati sono stati poi eseguiti i calcoli che hanno condotto alle osservazioni relative ai risultati dello studio.

3.3. Analisi statistiche

La sopravvivenza globale (overall survival, OS) è stata misurata a partire dalla data di inizio ricovero, fino alla data di morte. La OS mediana è stata stimata usando il metodo di Kaplan-Meier. Il termine per il monitoraggio della sopravvivenza, degli accertamenti e delle terapie eseguite è stato fissato al giorno 30/06/21. I pazienti ancora vivi alla data del 30/06/21 risultano come dati troncati. Per quanto riguarda la OS è stata dapprima eseguita un'analisi univariata per indagare il valore prognostico di ogni fattore, comparando le curve di sopravvivenza tramite l'uso del test dei ranghi logaritmici (log-rank test). L'analisi multivariata è stata eseguita utilizzando la regressione a rischi proporzionali di Cox (Cox proportional hazard regression). Alcune analisi, riguardanti le caratterizzazioni molecolari e le varie possibilità di

terapia di prima linea, sono state eseguite tenendo conto solamente del sottogruppo dei NSCLC in stadio IV. L'analisi di interazione tra i diversi gruppi è stata eseguita utilizzando il test esatto di Fisher (Fisher's exact test, two-sided) per le variabili binarie, il test di Mann-Whitney (Mann-Whitney U test, two-tailed) per le variabili continue di due gruppi, e il test di Kruskal-Wallis (Kruskal-Wallis H test) per le variabili continue di più di due gruppi, all'interno della sola popolazione di pazienti a istologia non-squamosa (NSCLC non squamosi) in stadio IV; tale popolazione è stata scelta in quanto omogenea per caratterizzazioni molecolari e opzioni terapeutiche. L'analisi multivariata è stata eseguita utilizzando la regressione lineare. All'interno della analisi è stata anche inserita una variabile che divide i pazienti tra coloro che hanno effettuato l'accesso in pronto soccorso prima o dopo la data del 01/03/20. Tale data è stata scelta per provare a valutare l'impatto dovuto alla pandemia da Sars-CoV-2 che, come è noto, ha influenzato negativamente sia i percorsi diagnostico-terapeutici che la prognosi dei pazienti affetti da tumore polmonare⁶¹. Le analisi statistiche sono state effettuate tramite l'uso dei software SPSS Statistics 17.0 e GraphPad Prism 9.2.0

4. Risultati

4.1. Pazienti

In questa sezione vengono approfonditi e esposti i risultati relativi all'arruolamento e alle valutazioni del percorso compiuto dalla popolazione di pazienti arruolata nello studio. Tra i pazienti presi in analisi, 124 hanno rispettato i criteri di inclusione sopracitati e sono pertanto stati inseriti nello studio; le loro caratteristiche sono complessivamente riportate alla *tabella 5*.

Al momento del ricovero, l'età mediana della popolazione in esame era di 73 anni, l'età media era di 72 anni, con un 26.6% di pazienti di età superiore agli 80 anni. Il Charlson Comorbidity Index (CCI) mediano, calcolato all'accesso in pronto soccorso e pertanto prima della diagnosi di cancro, è di 4. Tra i pazienti, il 79,0% aveva almeno una comorbidità tra quelle appartenenti alle categorie valutate. Come atteso, le più diffuse si sono rivelate l'ipertensione arteriosa e le comorbidità cardiovascolari. Da segnalare come sul totale della popolazione (124) "solo" 33 pazienti avessero comorbidità di tipo respiratorio note, e in particolare, soltanto 17 avessero diagnosi di BPCO.

Tra le cause di accesso in pronto soccorso della popolazione selezionata, l'87.1% è direttamente o indirettamente riconducibile al tumore. Il restante 22.9% degli accessi avveniva per motivi non apparentemente connessi o riconducibili alla neoplasia in atto. Tra le più comuni manifestazioni riportate dai pazienti o riscontrate dai medici del pronto soccorso risaltano: (i) dolore (41.9%), (ii) dispnea (41.1%), (iii) segni e sintomi neurologici (20.2%) e (iv) fibrillazione atriale di nuova insorgenza (4.0%).

La maggior parte dei pazienti mostra un performance status calcolato mediante ECOG score ≤ 2 al momento dell'ammissione al pronto soccorso. Questo dato è però gravato dai limiti intrinseci dello studio, ovvero che è stato calcolato a posteriori senza possibilità di intervistare i pazienti (parte dei quali è purtroppo deceduta al momento della compilazione del database).

| | |
|---|--------------|
| Età | |
| Mediana (<i>range</i>) – anni | 73 (41 – 97) |
| Media (SD) – anni | 71.9 (11.6) |
| >80 anni (%) | 33 (26.6) |
| Sesso | |
| Maschi (%) | 81 (65.3) |
| Femmine (%) | 43 (34.7) |
| Abitudine al fumo | |
| Fumatori (%) | 95 (76.6) |
| Non fumatori (%) | 8 (6.5) |
| Dato non noto (%) | 21 (16.9) |
| Comorbidità | |
| CCI mediano | 4 |
| ≥1 categoria (%) | 98 (79.0) |
| ≥ 2 categorie (%) | 46 (37.1) |
| ≥ 3 categorie (%) | 9 (7.3) |
| Comorbidità cardiovascolari (%) | |
| Iperensione arteriosa (%; n=80) | 59 (74.7) |
| Comorbidità neurologiche (%) | |
| Comorbidità renali (%) | 9 (7.3) |
| Insufficienza renale cronica (%; n=9) | 6 (66.7) |
| Comorbidità polmonari (%) | |
| BPCO (%; n=34) | 17 (50.0) |
| Accesso in pronto soccorso | |
| Accesso per sintomi legati al tumore (%) | |
| Dolore (%) | 108 (87.1) |
| Dispnea (%) | 52 (41.9) |
| Sintomi neurologici (%) | 51 (41.1) |
| Fibrillazione atriale (%) | 25 (19.8) |
| | 5 (4.0) |
| PS (ECOG) all'ingresso ≤2 (%) | 113 (91.1) |
| PS (ECOG) all'ingresso >2 (%) | 11 (8.9) |

Tabella 5: Caratteristiche basali dei pazienti (popolazione totale; n=124).

Dopo l'accesso dal pronto soccorso, non tutti i pazienti hanno affrontato un percorso diagnostico/stadiativo completo. Quasi la totalità (94.4%) dei pazienti ha intrapreso un iter di staging della malattia, permettendo di definire con precisione lo stadio, mentre solo l'83.9% dei pazienti lo ha portato a termine, essendo stato sottoposto a biopsia, e quindi a diagnosi e staging patologici. Considerando poi solo i pazienti con NSCLC, solo il'89.4% ha ricevuto diagnostica molecolare; i risultati e i dati relativi nella *tabella 6*.

| | |
|--|------------|
| Valutazione oncologica durante il ricovero (%) | 84 (67.7) |
| Pazienti sottoposti a stadiazione (%) | 117 (94.4) |
| Stadio I-III/LD (%) | 21 (17.3) |
| Stadio IV/ED (%) | 96 (77.4) |
| Pazienti non sottoposti a stadiazione (%) | 7 (5.6) |
| Pazienti sottoposti a biopsia (%) | 103 (83.9) |
| Broncoscopia (%; n=106) | 46 (37.1) |
| Biopsia transtoracica (%; n=106) | 30 (24.2) |
| Altro tipo di biopsia (%; n=106) | 28 (22.6) |
| Pazienti non sottoposti a biopsia (%) | 19 (15.3) |
| Istologia (n=104) | |
| NSCLC (%) | 93 (89.4) |
| Carcinoma squamoso (%) | 20 (19.2) |
| Carcinoma non-squamoso (%) | 61 (58.7) |
| Altro (%) | 12 (11.5) |
| SCLC (%) | 8 (7.7) |
| Biopsia non diagnostica (%) | 3 (2.9) |

Tabella 6: Successivo decorso clinico dei pazienti (popolazione totale; n=124).

Per quanto riguarda il trattamento, circa due terzi dei pazienti (il 66.2%) hanno ricevuto una terapia di prima linea, con alcune differenze di sottopopolazione dovute al diverso assetto molecolare della neoplasia e alle condizioni cliniche dei pazienti stessi. Nello specifico, ha ricevuto una terapia di prima linea solo il 59.5% di chi era candidabile a chemioterapia o a chemioimmunoterapia, il 54.4% di chi era candidato alla sola immunoterapia, il 100% di chi era candidato a terapia a bersaglio molecolare. In particolare, i pazienti con malattia “oncogene addicted” (con mutazioni a carico di EGFR e/o BRAF, o traslocazioni a carico di ALK e ROS1) erano il 20.6%.

Calcolando poi, per i 68 pazienti affetti da NSCLC in stadio IV per cui sono state richieste le caratterizzazioni molecolari, i giorni trascorsi tra la data della biopsia e la data in cui le caratterizzazioni stesse si sono rese disponibili, la mediana è risultata essere di 22 giorni, con un range tra 4 e 117 giorni. Si segnala, inoltre, che per 5 pazienti (7.4%) il dato si è reso disponibile dopo la morte del paziente stesso, e comunque per 6 pazienti (8.8%) a meno di una settimana dal decesso. I dati relativi nella *tabella 7*.

| | |
|---|--------------|
| Caratterizzazioni molecolari richieste (%) | 68 (89.5) |
| PD-L1 ≥50% (%; n=69) | 25 (36.8) |
| EGFR (%; n=69) | 11 (16.2) |
| ALK (%; n=69) | 2 (2.9) |
| ROS1 (%; n=69) | 1 (1.5) |
| BRAF (%; n=69) | 0 (0.0) |
| MET (%; n=69) | 2 (2.9) |
| KRAS (%; n=69) | 18 (26.5) |
| NRAS (%; n=69) | 4 (5.9) |
| Caratterizzazioni molecolari non richieste (%) | 8 (10.5) |
| Tempo dalla data della biopsia alla data di tutte le caratterizzazioni molecolari disponibili | |
| Mediana (range) – giorni | 22 (4 – 117) |
| Avviata terapia di prima linea (tra i pazienti con caratterizzazioni molecolari; n=68) | |
| Avviata terapia (%) | 45 (66.2) |
| Non avviata terapia (%) | 23 (33.8) |
| Tra i pazienti candidati a chemioterapia o chemioterapia + immunoterapia (n=32) | |
| Avviata terapia (%) | 19 (59.4) |
| Monochemioterapia (%; n=20) | 4 (21.1) |
| Polichemioterapia (%; n=20) | 8 (42.1) |
| Chemioterapia + immunoterapia (%; n=20) | 6 (31.6) |
| Non avviata terapia (%) | 13 (40.6) |
| Tra i pazienti candidati a immunoterapia (n=22) | |
| Avviata terapia (%) | 12 (54.5) |
| Non avviata terapia (%) | 10 (45.5) |
| Tra i pazienti candidati a terapia <i>target</i> (n=14) | |
| Avviata terapia (%) | 14 (100.0) |
| Non avviata terapia (%) | 0 (0.0) |
| Numero di cicli di terapia – mediana (<i>range</i>)* | 3 (1 – 25) |
| Numero di linee di terapia – mediana (<i>range</i>)* | 1 (1 – 4) |

* 16 pazienti (35.6%) hanno ancora in corso una terapia alla data delle analisi

Tabella 7: Ulteriori caratteristiche del gruppo di pazienti con NSCLC in stadio IV/ED (n=76).

4.2. Sopravvivenza Globale (Overall Survival, OS)

L'OS mediana per la popolazione in esame è stata di 3,9 mesi (intervallo di confidenza, IC al 95%: 2,0-5.8). I tassi di sopravvivenza sono elencati nella *tabella 8*.

| | |
|--------------------------------------|--------------|
| Tasso di sopravvivenza a 1 mese (SE) | 85.5% (0.03) |
| Tasso di sopravvivenza a 3 mesi (SE) | 56.7% (0.05) |
| Tasso di sopravvivenza a 6 mesi (SE) | 41.9% (0.05) |
| Tasso di sopravvivenza a 1 anno (SE) | 30.8% (0.04) |
| Tasso di sopravvivenza a 2 anni (SE) | 20.7% (0.04) |

Tabella 8: Tassi di sopravvivenza nella popolazione generale; SE: errore standard.

L'OS mediana tra i pazienti con stadio I-III o malattia localizzata (limited disease, *LD*) non era valutabile; L'OS mediana tra i pazienti con carcinoma polmonare metastatico (extended disease, *ED*) era di 2.9 mesi (IC 95%: 1.8-4.0); la differenza tra i due gruppi si è rivelata statisticamente significativa ($p < 0.001$).

Analisi Univariata

All'analisi univariata la popolazione è stata divisa in due gruppi: il primo comprendente la totalità dei pazienti arruolati (*tabella 9*), il secondo comprendente solo i pazienti con malattia allo stadio IV/ED (*tabella 10*). Dai risultati, altri parametri si sono rivelati significativamente associati a OS più brevi, in particolare: (i) età > 73 anni, nella popolazione totale ($p < 0.001$) e nella sottopopolazione "stadio IV/ED" ($p < 0.001$); (ii) presenza di ≥ 3 categorie di comorbilità nella popolazione totale ($p = 0.026$); (iii) CCI > 4 nella sottopopolazione "stadio IV/ED" ($p = 0.002$). Non sono state riscontrate differenze significative valutando i pazienti secondo il loro ECOG all'ingresso in pronto soccorso, con rispettivamente: (i) nella popolazione totale $p = 0.225$, (ii) nella sottopopolazione "stadio I-III/LD" con $p = 0.748$, (iii) e nella sottopopolazione "stadio IV/ED" con $p = 0.076$.

| | p-value (<i>log-rank</i>) |
|----------------------------|-----------------------------|
| Stadio (I-III/LD vs IV/ED) | |
| Globale | <0.001 |
| Sesso | |
| Globale | 0.870 |
| Stadio I-III/LD | 0.862 |
| Stadio IV/ED | 0.720 |
| Età superiore alla mediana | |
| Globale | <0.001 |
| Stadio I-III/LD | 0.515 |

| | |
|--|------------------|
| Stadio IV/ED | <0.001 |
| Accesso in pronto soccorso dopo il 01/03/20 | |
| Globale | 0.067 |
| Stadio I-III/LD | 0.963 |
| Stadio IV/ED | 0.296 |
| Fumo | |
| Globale | 0.445 |
| Stadio I-III/LD | 0.413 |
| Stadio IV/ED | 0.510 |
| CCI > valore mediano | |
| Globale | 0.139 |
| Stadio I-III/LD | 0.987 |
| Stadio IV/ED | 0.002 |
| Comorbidità cardiovascolari | |
| Globale | 0.347 |
| Stadio I-III/LD | 0.497 |
| Stadio IV/ED | 0.416 |
| Comorbidità neurologiche | |
| Globale | 0.907 |
| Stadio I-III/LD | 0.674 |
| Stadio IV/ED | 0.331 |
| Comorbidità renali | |
| Globale | 0.440 |
| Stadio I-III/LD | 0.459 |
| Stadio IV/ED | 0.502 |
| Comorbidità polmonari | |
| Globale | 0.579 |
| Stadio I-III/LD | 0.657 |
| Stadio IV/ED | 0.273 |
| ≥1 categoria di comorbidità | |
| Globale | 0.945 |
| Stadio I-III/LD | 0.559 |
| Stadio IV/ED | 0.794 |
| ≥ 2 categoria di comorbidità | |
| Globale | 0.510 |
| Stadio I-III/LD | 0.916 |
| Stadio IV/ED | 0.794 |
| ≥ 3 categorie di comorbidità | |
| Globale | 0.026 |
| Stadio I-III/LD | 0.698 |
| Stadio IV/ED | 0.251 |
| Accesso in pronto soccorso per sintomi legati al tumore | |
| Globale | 0.998 |
| Stadio I-III/LD | 0.741 |
| Stadio IV/ED | 0.936 |
| Dolore | |
| Globale | 0.324 |
| Stadio I-III/LD | 0.292 |
| Stadio IV/ED | 0.232 |
| Dispnea | |
| Globale | 0.294 |
| Stadio I-III/LD | 0.148 |
| Stadio IV/ED | 0.232 |
| Sintomi neurologici | |
| Globale | 0.110 |
| Stadio I-III/LD | 0.556 |

| | |
|---|----------------|
| Stadio IV/ED | 0.374 |
| Fibrillazione atriale | |
| Globale | 0.266 |
| Stadio I-III/LD | Non valutabile |
| Stadio IV/ED | 0.906 |
| PS secondo ECOG (0-1-2 vs 3-4) | |
| Globale | 0.225 |
| Stadio I-III/LD | 0.748 |
| Stadio IV/ED | 0.076 |
| Valutazione oncologica durante il ricovero | |
| Globale | 0.467 |
| Stadio I-III/LD | 0.128 |
| Stadio IV/ED | 0.817 |
| Istologia (NSCLC vs SCLC) | |
| Globale | 0.905 |
| Stadio I-III/LD | 0.459 |
| Stadio IV/ED | 0.999 |

Tabella 9: Analisi univariata per la OS (popolazione totale).

Tra i pazienti con NSCLC avanzato, le uniche mutazioni molecolari associate ad una prognosi migliore in termini di OS si sono dimostrate le mutazioni bersaglio per il trattamento di prima linea (EGFR, ALK and ROS1; $p < 0.001$), riscontrate nel 20.6% dei soggetti che hanno effettuato biopsia. Inoltre, i pazienti con NSCLC che hanno iniziato una terapia di prima linea hanno dimostrato una OS migliore dei pazienti che non l'hanno iniziata ($p < 0.001$). Questo beneficio si è dimostrato legato al tipo di trattamento cui i pazienti erano candidabili: (i) tra i candidati a sola chemioterapia oppure chemioterapia + immunoterapia l'OS è stata di 5.3 mesi (95%, IC:2.0-8.5) vs 1.9 mesi (95%, IC:1.0-1.6) tra chi non l'ha iniziata, (ii) tra i candidati a sola immunoterapia l'OS è stata di 12.7 mesi (95%, IC: non valutabile), (iii) tra i pazienti candidati a target therapy (terapia a bersaglio molecolare) l'OS è stata di 23.3 mesi (95%, IC: Non valutabile). Informazioni e dati nella *tabella 10*.

| | p-value (log-rank) |
|---|---------------------------|
| Qualsiasi caratterizzazione molecolare (compreso espressione di PD-L1 \geq 50%) | |
| Globale | 0.168 |
| Qualsiasi caratterizzazione molecolare (eccetto espressione di PD-L1 \geq 50%) | |
| Globale | 0.750 |
| Mutazioni <i>target</i> di terapie di prima linea | |
| Globale | <0.001 |
| Espressione di PD-L1 \geq 50% | |
| Globale | 0.762 |
| Esclusi pazienti <i>oncogene-addicted</i> | 0.360 |
| Iniziare vs non iniziare terapia di prima linea | |
| Globale | <0.001 |
| Terapie <i>target</i> | Non valutabile |

| | |
|---|------------------|
| Sola immunoterapia | <0.001 |
| Chemioterapia o chemioterapia + immunoterapia | <0.001 |

Tabella 10: Analisi univariata per la OS (sottogruppo di pazienti con NSCLC in stadio IV/ED).

Analisi Multivariate

L'analisi di regressione multivariata è stata eseguita all'interno del sottogruppo di pazienti in stadio IV/ED, considerando come parametri di riferimento: (i) l'età superiore alla mediana (73 anni), (ii) un CCI >4, (iii) aver iniziato una terapia, (iv) il ricorso a terapia a bersaglio molecolare in prima linea.

Dall'analisi sono emersi come fattori prognostici favorevoli indipendenti: l'utilizzo di terapia a bersaglio molecolare in prima linea di trattamento (p=0.018) e l'aver iniziato una terapia (p<0.001). Dati nella *tabella 11*.

Complessivamente, tra i pazienti ancora vivi a un mese dal ricovero la OS mediana è stata di 5.3 mesi (IC 95% 3.0-7.6; vs 0.7 mesi, IC 95% 0.6-0.9; p<0.001); tra i pazienti vivi a 2 mesi la OS è stata di 8.5 mesi (IC 95% 3.5-13.5; vs 1.1 mesi, IC 95% 0.9-1.4; p<0.001); tra i pazienti vivi a 6 mesi la OS mediana è stata di 23.3 mesi (IC 95% 18.5-27.9;).

| | |
|--------------------------------|--------|
| Età > valore mediano (73 anni) | 0.839 |
| CCI > valore mediano (4) | 0.949 |
| Prima linea con target therapy | 0.018 |
| Iniziare una terapia | <0.001 |

Tabella 11: Analisi di regressione multivariata tra i pazienti con NSCLC in stadio IV/ED

Analisi di Interazione

L'analisi dell'interazione ha considerato solo il sottogruppo di pazienti con NSCLC avanzato non squamoso, affinché la suddivisione tra oncogene-addicted e non oncogene-addicted avvenisse in un gruppo di pazienti omogeneo per opzioni terapeutiche. La differenza tra i due sottogruppi nella probabilità di iniziare la terapia si è rivelata significativa (p=0.0027). Quindi, abbiamo cercato tra i parametri in analisi (abitudine al fumo, età, sesso, ECOG PS) fattori predittivi della oncogene-addiction della malattia, ma nessuno di essi si è rivelato significativo (p=0.3154, p=0.4883, p>0.9999, p=0.7529, rispettivamente). Tuttavia, nell'analisi dei

risultati l'età è associata negativamente con la probabilità di iniziare la terapia ($p=0,0006$) e con ECOG PS ($p=0,0052$), ma non con le comorbidità ($p=0,0576$). L'associazione tra la probabilità di iniziare la terapia e l'ECOG PS non si è rivelata significativa ($p=0,1519$); lo stesso per la relazione tra probabilità di iniziare la terapia e le comorbidità ($p=0,7642$). È stata condotta un'analisi di regressione multivariata includendo i seguenti parametri: età, ECOG PS, sesso, ricovero urgente per sintomi riconducibili al tumore, categorie di comorbidità (≥ 2 categorie), CCI, abitudine al fumo, mutazioni bersaglio per il trattamento di prima linea. Fattori positivamente e significativamente associati alla probabilità di iniziare la terapia si sono rivelati: (i) età ($p=0,0092$) e (ii) mutazioni target per il trattamento di prima linea ($p=0,0183$).

III. Discussione

1. Analisi dei risultati

Al termine delle valutazioni statistiche risaltano alcuni elementi degni di nota, che possono essere eccellenti spunti di riflessione su come diversificare e, auspicabilmente, migliorare l'outcome dei pazienti che ricevono diagnosi di tumore polmonare in seguito all'accesso in pronto soccorso. In linea con i dati presenti in letteratura, lo studio ha evidenziato come alla diagnosi di tumore polmonare successiva all'accesso in pronto soccorso sia associata una più bassa sopravvivenza media (3.9 mesi, IC 95%: 2.0-5.8), specialmente tra i pazienti con età al di sopra dei 73 anni (1.8 mesi, IC 95%: 0.8-2.8). Infatti, il tasso di sopravvivenza calcolato a 2 anni è stato del 20.7%, ben al di sotto del 35% per gli uomini e del 44% per le donne, che già nel 2014 venivano pubblicati nel database "Surveillance Epidemiology and End Results" (SEER) del National Cancer Institute ⁶². Inoltre, nel nostro studio, una mediana di sopravvivenza al di sotto dei 4 mesi (calcolata dall'ingresso in pronto soccorso) rappresenta un dato significativo che pone le basi per una accurata e attenta riflessione.

Secondariamente, solamente i due terzi dei pazienti affetti da NSCLC in stadio IV/ED sono stati in grado di avviare una terapia di prima linea (senza tenere conto dei pazienti non sottoposti a biopsia). Questo dato va interpretato tenendo conto che, all'accesso in pronto soccorso, il 91.3% dei pazienti aveva un PS secondo ECOG minore o uguale 2, e quindi potenzialmente permissivo per i trattamenti oncologici. Dalle analisi di interazione è poi emerso che l'età è uno dei fattori che più influenza, oltre che la sopravvivenza, anche la probabilità di avviare una terapia. Questo risultato non sorprende, in quanto l'età è un criterio che nella pratica clinica quotidiana viene utilizzato per selezionare i pazienti da trattare. Ciononostante, occorre ricordare che si trattava di pazienti sottoposti a biopsia e a cui sono state successivamente richieste le caratterizzazioni molecolari, e pertanto già a priori potenzialmente candidati a una linea di terapia. L'avvio di una terapia di prima linea è risultato essere un fattore associato a una migliore sopravvivenza in modo

statisticamente significativo, ($p < 0.001$) indipendentemente dal tipo di trattamento iniziato. Tuttavia, si denotano delle differenze, anche sensibili, in relazione alla strategia terapeutica utilizzata, come descritto successivamente. Bisogna riconoscere che i benefici delle terapie sono largamente al di sotto rispetto ai benefici attesi dai dati in letteratura. A differenza degli studi citati, la sopravvivenza globale all'interno di questo studio è calcolata dall'ingresso in pronto soccorso, e non dall'avvio del trattamento.

Sola chemioterapia o chemioterapia + immunoterapia

In questa coorte, i pazienti candidati al trattamento di prima linea con sola chemioterapia o chemioterapia + immunoterapia che hanno avviato un trattamento hanno avuto una OS mediana di 5.3 mesi (IC 95%: 2.0-8.5); Gli studi di riferimento in questo setting evidenziano come la OS mediana sia sensibilmente più elevata.

Nello specifico, KEYNOTE-189 e KEYNOTE-407, evidenziano come la OS della combinazione di chemioterapia + immunoterapia sia di 22.0 mesi (IC 95%: 19.5-25.2) e 17.1 mesi (IC 95%: 14.4-19.9), mentre per la sola chemioterapia sia di 10.7 mesi (IC 95%: 8.7-13.6) e 11.6 mesi (IC 95%: 10.1-13.7)^{31,63}.

Sola immunoterapia o terapia a bersaglio molecolare

Nel nostro studio i pazienti candidati a immunoterapia esclusiva e poi trattati hanno avuto una OS mediana di 12.7 mesi (IC 95% 0.0-26.8), contro i 20.0 mesi (IC 95%: 15.4-24.9) riportati all'interno dello studio KEYNOTE-024. Infine, tra i pazienti portatori di mutazioni target di prima linea e che hanno iniziato un trattamento la OS mediana è stata di 23.3 mesi (IC 95%: Non valutabile); in letteratura sono riportate, OS mediane di gran lunga superiori, come ad esempio 38.6 mesi (IC 95%: 34.5-41.8) e 31.8 mesi (IC 95%: 26.6-36.0) nello studio FLAURA (EGFR) e di 57.4 mesi (34.6-NR) nello studio ALEX (ALK)^{34,64}.

2. Criticità e limiti dello studio

Trattandosi di uno studio osservazionale retrospettivo, risultano evidenti alcune criticità:

1. Il primo limite evidente dello studio è costituito dal ridotto numero del campione di pazienti. La scelta di limitare la dimensione del campione è legata alla necessità di sfruttare un intervallo di tempo ridotto, sia per omogeneità dei dati che per facilità di accesso attraverso le cartelle sanitarie informatiche; nonostante questa considerazione, la dimensione del campione si è dimostrata un limite in particolare alla luce della grande eterogeneità dei pazienti inclusi che ha reso necessaria una stratificazione in sottogruppi;
2. Non è sempre stato agevole risalire ai dati necessari a caratterizzare i pazienti selezionati. Tuttavia, questo costituisce uno dei limiti intrinseci degli studi retrospettivi. Non potendo intervistare e/o visitare direttamente i pazienti selezionati, stabilire le loro caratteristiche sulla base delle cartelle cliniche elettroniche si è rivelato talvolta complesso. In particolare, le difficoltà maggiori sono state da me riscontrate nel calcolare il performance status (ECOG) all'ingresso in pronto soccorso, ricostruito sulla base della raccolta anamnestica scritta, ove presente, e sempre e comunque in maniera indiretta. Stabilire la natura delle comorbidità è stato talvolta complesso in quanto spesso non sono riportate in cartella clinica elettronica le documentazioni relative alla diagnosi di tale condizione costituente comorbidità (mancando evidenza di diagnosi, stadio di malattia e della sua entità). In sei pazienti il dato del fumo non era specificato;
3. Il breve follow-up non ci ha permesso, tra gli altri dati, di poter calcolare il tasso di sopravvivenza a 3 e a 5 anni, necessario per il confronto con le coorti storiche.

Nonostante le limitazioni citate, i dati esposti finora sembrano delineare un gruppo di pazienti a prognosi particolarmente sfavorevole. È importante indirizzare l'attenzione ove vi siano gli outcomes peggiori, proprio perché potenzialmente c'è molto da guadagnare dalla comprensione delle caratteristiche e dei percorsi di questi pazienti.

3. Conclusioni

Alla luce dei risultati e delle considerazioni effettuate, elenco a seguito una serie di riflessioni che potrebbero modificare l'outcome di questi pazienti. Tra le varie possibilità, abbiamo identificato delle proposte preventive o conseguenti la diagnosi di tumore polmonare in pronto soccorso.

3.1. Proposte preventive rispetto all'accesso al pronto soccorso

Questa direzione preventiva è quella verso la quale si concentra il grosso della letteratura scientifica. Si tratta però di conclusioni che esulano dai risultati di questo studio e che probabilmente impatterebbero positivamente su tutta la popolazione affetta da neoplasia polmonare.

Una prima soluzione, peraltro prossimamente in fase di studio in Italia, e che costituisce una realtà consolidata per alcuni sistemi sanitari nel mondo, passa attraverso l'impostazione di una campagna di screening. Infatti, come già riportato precedentemente, il tumore del polmone presenta tutti i criteri per l'attuazione di una campagna di screening, in particolare riguardo il calo della mortalità e il miglioramento della qualità di vita. I risultati di tale campagna nei paesi che aderiscono sono estremamente incoraggianti. Il principale limite per il nostro SSN è rappresentato dalla disponibilità dei macchinari (TC spirale low dose), del personale, e di strutture adatte dedicate. Il motivo è legato alla dimensione della popolazione da includere e alla frequenza dell'esecuzione dell'esame. Inoltre, un'altra riflessione di carattere etico si accompagna a questa strategia. Essendo oltre l'85% delle diagnosi di tumore polmonare legate in maniera diretta al fumo di sigaretta, l'attuazione di campagne atte a contrastare l'abitudine al fumo potrebbe impattare significativamente non soltanto sul numero di pazienti che ricevono diagnosi a seguito dell'accesso in pronto soccorso, bensì su tutte le nuove diagnosi di tumore polmonare da adesso a qualche decina di anni, abbattendo potenzialmente la mortalità di questa neoplasia, anche in considerazione dell'abbassamento del rischio nei soggetti già fumatori che smettono di fumare.

Un'altra delle tante e diverse strategie possibili per migliorare la sopravvivenza di questa sottopopolazione potrebbe essere il provare ad identificare le caratteristiche relative ai pazienti e ai servizi territoriali che influenzano le vie che portano alla diagnosi di tumore del polmone. Sebbene si tratti di una speculazione personale, il

numero di pazienti con BPCO, o comunque con malattie polmonari croniche che condividono i principali fattori di rischio con le neoplasie polmonari, che ricevono diagnosi di tumore al polmone conseguente all'accesso in pronto soccorso si è rivelato al di sotto delle mie aspettative. Potrebbe essere che questi pazienti ricevano più facilmente diagnosi di tumore al polmone sul territorio perché più "seguiti" dal punto di vista respiratorio, in quanto verosimilmente presi in carico con un occhio di riguardo per il distretto polmonare? Affinare e potenziare questo settore potrebbe ridurre la quantità di pazienti che giungono a tale diagnosi tramite accesso in pronto soccorso, anche al di fuori di una campagna di screening dedicata. Quest'ultima considerazione, potenzialmente valida ed attuabile, richiederebbe però l'esecuzione di raccolte dati e di studi "ad hoc" che osservino i percorsi che portano alla diagnosi in elezione, il che richiederebbe una forte collaborazione da parte dei medici, sia di medicina generale che specialisti liberi professionisti, e del personale sanitario sul territorio.

3.2. Proposte conseguenti all'accesso in pronto soccorso

I risultati del nostro studio offrono anche un'altra possibilità per provare ad impattare sulla sopravvivenza di questo gruppo di pazienti, agendo a posteriori rispetto all'evento clinico che conduce alla diagnosi di tumore polmonare. Si tratta di possibilità che concretamente emergono dallo studio che abbiamo identificato: in particolare la valutazione precoce dell'assetto mutazionale della neoplasia. Infatti, la presenza di mutazioni target per la prima linea si è dimostrata essere associata in modo significativo ($p < 0.001$) sia alla sopravvivenza che alla probabilità di avviare o meno una terapia indipendentemente dall'altro fattore identificato, l'età: la totalità dei pazienti oncogene-addicted ha ricevuto una terapia antineoplastica di prima linea, raggiungendo una sopravvivenza mediana di 23.3 mesi che, seppur non paragonabile ai dati di letteratura, è senza dubbio un risultato clinicamente significativo. Pertanto, i pazienti oncogene-addicted sono meritevoli di ogni sforzo diagnostico e terapeutico, indipendentemente dal percorso tramite il quale giungono alla diagnosi. Alcuni dati estrapolati dal lavoro, però, evidenziano dei punti "critici": dato il 10.4% dei pazienti in stadio IV non è stato sottoposto a biopsia, e al 10.5% dei pazienti affetti da NSCLC in stadio IV non sono state richieste le caratterizzazioni molecolari.

Considerato che, in questa casistica, i pazienti oncogene-addicted rappresentavano il 20.7% del totale, sorge spontaneo interrogarsi sulla popolazione non sottoposta a biopsia o senza caratterizzazioni molecolari: è possibile che avrebbero beneficiato di un atteggiamento più “aggressivo” in termini diagnostici? Tuttavia, si deve tenere presente che la possibilità di procedere con una biopsia è condizionata fortemente dalle condizioni cliniche del paziente e, parallelamente, l’attesa dell’esito istologico e delle caratterizzazioni molecolari possono permettere un decadimento generale che controindichi in seconda battuta il proseguimento delle cure. Sulla base di questi dati, ci si è chiesti se esistessero fattori che potessero aiutare a definire a priori una maggiore probabilità di presentare una mutazione target, così da poter identificare in anticipo i pazienti su cui attuare strategie più “decise” ed evitare che questa situazione di presenti. Purtroppo, nella nostra casistica nessuna delle variabili analizzate (abitudine al fumo, età, sesso, PS, comorbidità) si è rivelata essere associata in modo statisticamente significativo alla probabilità di presentare mutazioni molecolari target. Come risparmiare tempo, evitando che le condizioni di questi pazienti peggiorino in attesa dell’istologico? Alcune strategie attualmente in studio potrebbero dare un beneficio a questa categoria di pazienti, stanti le premesse fatte finora: (i) le tecnologie next generation sequencing e (ii) la biopsia liquida,

Le tecnologie di next generation sequencing (NGS)

Le tecnologie di NGS permettono il sequenziamento di un alto numero di nucleotidi in poco tempo. Dato che la ricerca di nuovi bersagli molecolari per le terapie antineoplastiche è un argomento molto sentito nella letteratura scientifica in ambito oncologico, l’aumento dei bersagli aggredibili potrebbe presto aumentare di numero, con un consensuale enorme aumento del tempo necessario a giungere a caratterizzazione, qualora si mantenessero come “standard” le attuali tecniche di sequenziamento. In questo contesto, una tecnologia come l’NGS potrebbe portare degli enormi benefici, sia con applicazione immediata ma soprattutto in prospettiva. Anche le linee guida internazionali si avviano in questa direzione: le linee guida ESMO già raccomandano il ricorso a NGS per identificare le alterazioni di EGFR, ALK, MET, BRAF, ROS1, NTRK e RET all’interno della pratica clinica, soprattutto nei centri in cui si esegua ricerca clinica ⁶⁵. Nel pratico, però, ci si è chiesto se l’applicazione di una tecnica così innovativa possa avere dei costi molto elevati in

termini economici. Ebbene, un'analisi italiana, peraltro molto interessante, ha comparato il test dei singoli geni (single-gene testing, SGT) con la tecnologia NGS, mostrando come quest'ultima possa essere una alternativa, oltre che economicamente sostenibile, addirittura più conveniente, con un risparmio che si rivela crescente con l'aumento del numero dei pazienti e delle alterazioni molecolari testate ⁶⁶.

Biopsia liquida

Un altro elemento critico è rappresentato dalle condizioni che non permettono di raccogliere campioni della neoplasia mediante biopsia solida, mancando la quale viene meno il materiale su cui effettuare le valutazioni istochimiche e molecolari. Effettuare una biopsia solida non è una procedura semplice, soprattutto per quelle lesioni localizzate a livello viscerale. E' necessaria una sala dedicata, personale specializzato (chirurghi toracici, pneumologi o radiologi interventisti, anestesisti, personale di sala), farmaci, un paziente compliant e in grado di sopportare la procedura e, soprattutto, di tempo, che come evidenziato in questo nostro studio spesso i nostri pazienti non hanno in abbondanza. Potrebbe, però, nei prossimi anni prendere il sopravvento una pratica molto più rapida, economica e che, stando alla letteratura, si sta rivelando efficace: le biopsie liquide. Queste utilizzano il sangue (o un altro fluido) del paziente al fine di estrarre campioni neoplasia ed identificare alterazioni molecolari specifiche del tumore, o attraverso l'analisi di cellule tumorali circolanti (circulating tumor cells, CTCs) o di DNA tumorale circolante (tumor cell-free DNA, ctDNA) ^{67,68}. Oltre alla minor invasività, e la conseguente maggior facilità nell'ottenere il campione, un altro enorme vantaggio è rappresentato dalla possibilità di effettuare un continuo follow-up delle alterazioni mediante, agli occhi del paziente, un semplice prelievo venoso di sangue. In caso di ricadute, si potrebbe potenzialmente rivalutare l'assetto molecolare della neoplasia mediante i campioni ottenuti senza ripetere la biopsia.

Radiomica e machine learning

Infine, grazie alla ricerca in ambito radiologico e al machine learning, in futuro non troppo lontano potrebbe essere possibile anticipare ulteriormente il riconoscimento di mutazioni target, mediante il ricorso alla radiomica, disciplina che si propone di

ricavare informazioni dall'analisi di specifici parametri (morfologici, statistici, regionali e model-based) derivati delle immagini radiologiche digitali, per riconoscere delle features e utilizzarle per costruire degli algoritmi decisionali, grazie all'aiuto di enormi banche dati e al ricorso alla tecnologia di intelligenza artificiale ⁶⁹. La radiomica si sta rendendo in grado di identificare con adeguata precisione la presenza di mutazioni di EGFR sulla base di determinate caratteristiche evidenziate alle immagini TC, per lo meno nei pazienti asiatici e con maggiore precisione nel sesso femminile (nei quali ricordo, essere massima la prevalenza di mutazioni molecolari potenzialmente bersaglio delle terapie target) ⁷⁰. Un gruppo italiano, composto anche da autorevoli membri del Policlinico San Martino di Genova, ha recentemente valutato una coorte di 109 pazienti caucasici affetti da NSCLC, sottoponendo ad analisi radiomica la TC eseguita in occasione della biopsia: sulla base di questi dati, ha sviluppato un modello in grado di riconoscere pazienti con mutazione di EGFR; tale modello, integrato con lo status di fumatore e il sesso, è stato validato su due differenti coorti esterne, mostrando una accuratezza diagnostica del 76.6% e del 83.3% ⁷¹. Il futuro rafforzarsi dell'evidenza dell'efficacia nel riconoscimento di caratteristiche fortemente suggestive di mutazioni target permetterebbe di identificare chiaramente i pazienti su cui è più razionale insistere nella definizione diagnostica, anche con metodiche invasive, e nel successivo approccio terapeutico, in quanto potrebbero verosimilmente appartenere a quel gruppo di pazienti con OS molto superiore alla media, in quanto candidabili a target therapy.

4. Riflessioni finali e prospettive future

Dai risultati del nostro studio è emerso che i pazienti con diagnosi di tumore del polmone conseguente ad accesso in pronto soccorso presentano una cattiva prognosi, specialmente se in associazione ad età avanzata. Tra tutti i nostri pazienti, la prognosi migliore è stata riscontrata in coloro che hanno superato l'acuzie iniziale; costoro, infatti, possono nuovamente trovare posto in un setting che offra loro possibilità terapeutiche pari agli altri pazienti, come evidenziato dal fatto che, considerando solamente i pazienti ancora vivi a 6 mesi, la OS mediana raggiunge i 23.3 mesi (IC 95% 18.5-28.2). Essenziale è quindi il riconoscimento precoce, in tutta questa popolazione, dei pazienti candidabili a terapia "target". Non riconoscere anche solo uno di essi, per motivi potenzialmente "evitabili" o "risolvibili", è un grosso danno sia per il paziente che per la società, perché li priva di potenziali trattamenti in grado di impattare significativamente sulla sopravvivenza, che rimane altrimenti allo stesso livello di chi non riceve terapia alcuna. Pur considerando il setting in cui operiamo resta aperta, tuttavia, la discussione in merito al grande divario tra i risultati ottenuti (in termini di OS) nel nostro studio e quelli attesi dalla letteratura disponibile, soprattutto per gli approcci diversi dalla target therapy. A mio parere, questo elemento è meritevole di un ulteriore approfondimento per migliorare la qualità delle cure e la qualità e quantità di vita dei pazienti di questo tipo che accedono al nostro Policlinico, individuando, se presenti, fattori risolvibili che portino l'OS alla pari di quella evidenziata in letteratura.

Per concludere, una serie di speculazioni personali sul futuro della gestione del cancro al polmone in Italia, ricavate dalle informazioni raccolte nella fase di studio che ha preceduto la stesura dell'elaborato ed in seguito integrate con i risultati dello studio stesso. In linea con i dati epidemiologici degli altri paesi industrializzati (tra i quali l'Italia occupa, ad oggi, una delle ultime posizioni in termini di diffusione dell'abitudine al fumo) auspicabilmente la popolazione italiana invertirà il trend peggiorativo di "ricaduta" nel fumo, evidenziato dall'ISS nell'ultimo anno (post-lockdown), riducendo nei prossimi decenni l'incidenza e la mortalità di una neoplasia così letale, mediante la riduzione dell'esposizione al principale fattore di rischio riconosciuto. Indirettamente, questo potrebbe ripercuotersi anche sull'"epidemiologia molecolare" delle neoplasie polmonari che potrebbero risultare più probabilmente "mutate" e quindi aggredibili con terapie target (come già è dimostrato

nella popolazione giapponese di sesso femminile, culturalmente meno esposta all'abitudine al fumo attivo). Il tutto, unito al probabile aumento del pool di farmaci a bersaglio molecolare immessi sul mercato e approvati per il trattamento dei tumori polmonari, renderebbe, se possibile, ancora più importante l'identificazione precoce delle neoplasie aggredibili con target therapy anche in setting di pronto soccorso. Sarebbe quindi concretamente possibile, in un futuro prossimo, ridurre i tempi di attesa per la diagnosi e la caratterizzazione molecolare di queste neoplasie ricorrendo, tra gli altri possibili strumenti, alla radiomica già in fase stadiativa (TC basale), che potrebbe essere poi coadiuvata e confermata dal sequenziamento rapido dei campioni neoplastici ottenuti con tecniche minimamente invasive (ad esempio biopsia liquida) mediante tecniche come la NGS. In questo quadro di prospettiva, costruito sulle proiezioni dei dati attuali, sulle speranze di successo delle campagne anti-fumo e sul progresso scientifico in ambito diagnostico terapeutico, incrociando la potenziale evoluzione dell'epidemiologia precedentemente descritta con il crescente potenziale di accuratezza della radiomica, potrebbe essere realtà ottenere un grado di accuratezza tale da permettere addirittura l'inizio di una terapia target entro pochi giorni dal ricovero, arrivando in tempi molto più brevi rispetto a quelli cui siamo ad oggi abituati, al profilo molecolare definitivo, riducendo enormemente l'intervallo di tempo tra il ricovero e l'inizio della terapia. Se ciò si concretizzasse, porterebbe ad un potenziale guadagno in termini di sopravvivenza e qualità di vita di questi pazienti, oltre che un risparmio di risorse (dal personale ai posti letto), e quindi anche economico, per il nostro SSN.

IV. Bibliografia e Sitografia

:

1. LINEE GUIDA NEOPLASIE DEL POLMONE. *AIOM*
<https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2021-neoplasie-del-polmone/> (2021).
2. CS N°31/2021 - Fumo: durante la pandemia 1,2 milioni di fumatori in più, contributo negativo delle e-cig e dei prodotti a tabacco riscaldato. *ISS*
https://new.iss.it/comunicati-stampa/-/asset_publisher/fjTKmjJgSgdK/content/id/5749833.
3. Jha, P. & Peto, R. Global Effects of Smoking, of Quitting, and of Taxing Tobacco. *N. Engl. J. Med.* **370**, 60–68 (2014).
4. Taylor, R., Najafi, F. & Dobson, A. Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. *Int. J. Epidemiol.* **36**, 1048–1059 (2007).
5. Lukasz, G. M. *et al.* Levels of selected carcinogens and toxicants in vapor from electronic cigarettes. *Tob. Control* **23**, 133–139 (2014).
6. Wieslander, G., Norbäck, D. & Lindgren, T. Experimental exposure to propylene glycol mist in aviation emergency training: acute ocular and respiratory effects. *Occup. Environ. Med.* **58**, 649–655 (2001).
7. Auer, R., Concha-Lozano, N., Jacot-Sadowski, I., Cornuz, J. & Berthet, A. Heat-Not-Burn Tobacco Cigarettes. *JAMA Intern. Med.* **177**, 1050–1052 (2017).
8. Jose Roma Paumgarten, F. A critical appraisal of the harm reduction argument for heat-not-burn tobacco products. *Rev. Panam. Salud Pública* **42**, 1–6 (2018).
9. Lorenzo Bermejo, J. & Hemminki, K. Familial Lung Cancer and Aggregation of Smoking Habits: A Simulation of the Effect of Shared Environmental Factors on the Familial Risk of Cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **14**, 1738–1740 (2005).
10. MPOWER. <https://www.who.int/initiatives/mpower>.
11. Tobacco Italy 2021 country profile.
<https://www.who.int/publications/m/item/tobacco-ita-2021-country-profile>.

12. La diagnosi precoce - AIRC.
<https://www.airc.it/cancro/prevenzione-tumore/diagnosi-precoce>.
13. Pinsky, P. F. Principles of Cancer Screening. *Surg. Clin. North Am.* **95**, 953–966 (2015).
14. Mazzone, P. J. *et al.* Screening for Lung Cancer: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* **160**, e427–e494 (2021).
15. de Koning, H. J. *et al.* Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N. Engl. J. Med.* **382**, 503–513 (2020).
16. Pirie, K., Peto, R., Reeves, G. K., Green, J. & Beral, V. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *The Lancet* **381**, 133–141 (2013).
17. IARC, T. I. A. for R. on C. Global Cancer Observatory. <https://gco.iarc.fr/>.
18. Barta, J. A., Powell, C. A. & Wisnivesky, J. P. Global Epidemiology of Lung Cancer. *Ann. Glob. Health* **85**, 8.
19. AIOM, AIRTUM. I numeri del cancro in Italia. *AIOM*
<https://www.aiom.it/i-numeri-del-cancro-in-italia/>.
20. ESMO. Clinical Practice Living Guidelines – Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer | ESMO. *Clin. Pract. Living Guidel. – Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer ESMO 71* (2020).
21. Dingemans, A.-M. C. *et al.* Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **32**, 839–853 (2021).
22. Silvestri, G. A. *et al.* 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. *Chest* **143**, e211S–e250S (2013).
23. Gould, M. K. *et al.* Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* **143**, e93S–e120S (2013).

24. Wang Memoli, J. S., Nietert, P. J. & Silvestri, G. A. Meta-analysis of Guided Bronchoscopy for the Evaluation of the Pulmonary Nodule. *Chest* **142**, 385–393 (2012).
25. Genova, C. *et al.* Potential application of cryobiopsy for histo-molecular characterization of mediastinal lymph nodes in patients with thoracic malignancies: a case presentation series and implications for future developments. *BMC Pulm. Med.* **22**, 5 (2022).
26. Postmus, P. E. *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.* **28**, iv1–iv21 (2017).
27. Herbst, R. *et al.* Osimertinib as adjuvant therapy in patients (pts) with stage IB–IIIA EGFR mutation positive (EGFRm) NSCLC after complete tumor resection: ADAURA. (2020) doi:10.1200/jco.2020.38.18_suppl.lba5.
28. Aupérin, A. *et al.* Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **28**, 2181–2190 (2010).
29. Antonia, S. J. *et al.* Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* **377**, 1919–1929 (2017).
30. Gray, J. E. *et al.* Three-Year Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC—Update from PACIFIC. *J. Thorac. Oncol.* **15**, 288–293 (2020).
31. Gadgeel, S. *et al.* Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **38**, 1505–1517 (2020).
32. Paz-Ares, L. *et al.* First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **22**, 198–211 (2021).
33. Shi, Y. *et al.* A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in

- Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* **9**, 154–162 (2014).
34. Soria, J.-C. *et al.* Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* **378**, 113–125 (2018).
 35. Solomon, B. J. *et al.* First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N. Engl. J. Med.* **371**, 2167–2177 (2014).
 36. Soria, J.-C. *et al.* First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Lond. Engl.* **389**, 917–929 (2017).
 37. Camidge, D. R. *et al.* Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* **379**, 2027–2039 (2018).
 38. Horn, L. *et al.* Ensartinib vs Crizotinib for Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* **7**, 1617–1625 (2021).
 39. Shaw, A. T. *et al.* First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* **383**, 2018–2029 (2020).
 40. Mazières, J. *et al.* Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **33**, 992–999 (2015).
 41. Moro-Sibilot, D. *et al.* Crizotinib in c-MET- or ROS1-positive NSCLC: results of the AcSé phase II trial. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **30**, 1985–1991 (2019).
 42. Planchard, D. *et al.* Phase 2 Study of Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With BRAF V600E-Mutant Metastatic NSCLC: Updated 5-Year Survival Rates and Genomic Analysis. *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* **17**, 103–115 (2022).
 43. Liu, S. V. *et al.* Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMpower133). *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **39**, 619–630

- (2021).
44. O'Brien, M. E. R. *et al.* Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **24**, 5441–5447 (2006).
 45. Barrett, J. & Hamilton, W. Pathways to the diagnosis of lung cancer in the UK: a cohort study. *BMC Fam. Pract.* **9**, 31 (2008).
 46. Beckett, P., Tata, L. J. & Hubbard, R. B. Risk factors and survival outcome for non-elective referral in non-small cell lung cancer patients--analysis based on the National Lung Cancer Audit. *Lung Cancer Amst. Neth.* **83**, 396–400 (2014).
 47. Fujimoto, D. *et al.* Analysis of advanced lung cancer patients diagnosed following emergency admission. *Eur. Respir. J.* **45**, 1098–1107 (2015).
 48. Kino, A., Boiselle, P. M., Raptopoulos, V. & Hatabu, H. Lung cancer detected in patients presenting to the Emergency Department studies for suspected pulmonary embolism on computed tomography pulmonary angiography. *Eur. J. Radiol.* **58**, 119–123 (2006).
 49. Meert, A.-P., Sculier, J.-P. & Berghmans, T. Lung cancer diagnosis in the emergency department. *Eur. Respir. J.* **45**, 867–868 (2015).
 50. Melling, P. P. *et al.* Lung cancer referral patterns in the former Yorkshire region of the UK. *Br. J. Cancer* **86**, 36–42 (2002).
 51. Yap, S. *et al.* Patterns of care and emergency presentations for people with non-small cell lung cancer in New South Wales, Australia: A population-based study. *Lung Cancer Amst. Neth.* **122**, 171–179 (2018).
 52. Elliss-Brookes, L. *et al.* Routes to diagnosis for cancer - determining the patient journey using multiple routine data sets. *Br. J. Cancer* **107**, 1220–1226 (2012).
 53. Hargarten, S. W., Richards, M. J., Anderson, A. J. & Roberts, M. J. Cancer presentation in the emergency department: a failure of primary care. *Am. J. Emerg. Med.* **10**, 290–293 (1992).
 54. McPhail, S. *et al.* Emergency presentation of cancer and short-term mortality. *Br. J.*

- Cancer* **109**, 2027–2034 (2013).
55. Murchie, P. *et al.* Does emergency presentation of cancer represent poor performance in primary care? Insights from a novel analysis of linked primary and secondary care data. *Br. J. Cancer* **116**, 1148–1158 (2017).
 56. Neal, R. D. *et al.* Stage, survival and delays in lung, colorectal, prostate and ovarian cancer: comparison between diagnostic routes. *Br. J. Gen. Pract. J. R. Coll. Gen. Pract.* **57**, 212–219 (2007).
 57. Pollock, A. M. & Vickers, N. Deprivation and emergency admissions for cancers of colorectum, lung, and breast in south east England: ecological study. *BMJ* **317**, 245–252 (1998).
 58. Raine, R. *et al.* Social variations in access to hospital care for patients with colorectal, breast, and lung cancer between 1999 and 2006: retrospective analysis of hospital episode statistics. *BMJ* **340**, b5479 (2010).
 59. Sikka, V. & Ornato, J. P. Cancer diagnosis and outcomes in Michigan EDs vs other settings. *Am. J. Emerg. Med.* **30**, 283–292 (2012).
 60. Mitchell, E. D., Pickwell-Smith, B. & Macleod, U. Risk factors for emergency presentation with lung and colorectal cancers: a systematic review. *BMJ Open* **5**, e006965 (2015).
 61. Garassino, M. C. *et al.* COVID-19 in patients with thoracic malignancies (TERAVOLT): first results of an international, registry-based, cohort study. *Lancet Oncol.* **21**, 914–922 (2020).
 62. Howlader, N. *et al.* The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality. *N. Engl. J. Med.* **383**, 640–649 (2020).
 63. Paz-Ares, L. *et al.* A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* **15**, 1657–1669 (2020).
 64. Mok, T. *et al.* Updated overall survival and final progression-free survival data for

- patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **31**, 1056–1064 (2020).
65. Mosele, F. *et al.* Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **31**, 1491–1505 (2020).
66. Pruneri, G. *et al.* Next-Generation Sequencing in Clinical Practice: Is It a Cost-Saving Alternative to a Single-Gene Testing Approach? *Pharmacoeconomics - Open* **5**, 285–298 (2021).
67. Mattox, A. K. *et al.* Applications of liquid biopsies for cancer. *Sci. Transl. Med.* **11**, eaay1984 (2019).
68. Ferreira, D., Miranda, J., Martins-Lopes, P., Adegas, F. & Chaves, R. Future Perspectives in Detecting EGFR and ALK Gene Alterations in Liquid Biopsies of Patients with NSCLC. *Int. J. Mol. Sci.* **22**, 3815 (2021).
69. Lee, G. *et al.* Radiomics and its emerging role in lung cancer research, imaging biomarkers and clinical management: State of the art. *Eur. J. Radiol.* **86**, 297–307 (2017).
70. Liu, Y. *et al.* Radiomic Features Are Associated With EGFR Mutation Status in Lung Adenocarcinomas. *Clin. Lung Cancer* **17**, 441-448.e6 (2016).
71. Rossi, G. *et al.* Radiomic Detection of EGFR Mutations in NSCLC. *Cancer Res.* **81**, 724–731 (2021).

V. Ringraziamenti

Ritengo doveroso dedicare uno spazio a tutte le persone senza le quali questo percorso di laurea non sarebbe stato possibile.

Al Prof. Carlo Genova, un grazie dal profondo per il sostegno e la collaborazione ricevuta durante tutto il percorso di stesura dell'elaborato.

Al Dott. Giacomo Vallome, grazie. Per avermi guidato e supportato durante le fasi più critiche dello studio, per aver sempre dimostrato calma, pazienza e disponibilità.

Alla mia famiglia, grazie perchè devo ogni cosa a voi.

Grazie papà, per avermi consentito di seguire il mio sogno, ci ho messo tutto l'impegno di cui sono capace come mi hai insegnato tu. Grazie mamma, per avermi insegnato il valore dello studio e avermi spinto a chiedere sempre il meglio da me stesso. Grazie nonna Nuccia, per l'amore che mi hai dato e per avermi mostrato come tale sentimento si possa esprimere in tanti modi, e che il supporto e il sostegno si possono dimostrare anche senza parlare. Grazie nonno Salvatore, per avermi insegnato la dedizione al lavoro e per avermi dimostrato che con il giusto impegno si può raggiungere qualsiasi risultato: *"Iacopo, raccogli quello che semini"*.

Antonella, sei una persona rara. Grazie dell'incommensurabile sostegno, della comprensione e della decisione con cui affronti la vita. Sebbene sia nato io per primo, sei il mio modello di riferimento, e per questo la gratitudine non è mai abbastanza.

Laura, grazie per avermi accompagnato lungo questo percorso, per aver raccolto i pezzi e per avermi rimesso insieme quando è stato necessario, per aver condiviso con me le emozioni e la tensione. Ad ogni ostacolo, tendendo la mano ho trovato la tua. Grazie per l'amore e la comprensione che mi hai dato e che mi dai.

Agli amici, i fratelli che ho scelto, dico solo grazie. Per avermi saputo aspettare, per aver sopportato le mie lunghe assenze, per essere sempre rimasti al mio fianco e avermi fatto sentire sempre a casa. Alberto, Leonardo, Roberto, grazie dal profondo. Credo mi tocchi offrire la cena adesso.

Ai colleghi, che sono diventati ormai amici, devo la mia gratitudine. Nicola, in particolare senza di te non credo che sarei arrivato così lontano. Grazie per il supporto, per aver spremuto fuori le energie quando ero esausto. Abbiamo condiviso tutto il percorso di studi e questo traguardo, raggiunto insieme, è anche merito tuo.