

# Impatto della terapia immunitaria prescritta per il tumore del polmone sulla mortalità in Emilia-Romagna: periodo 2009-2023

Maria Giulia Gatti<sup>a</sup>, Giovanna Barbieri<sup>a</sup>, Rosanna Giordano<sup>b</sup>, Karin Bonora<sup>a</sup>, Elisa Zanardi<sup>c</sup>, Marco De Pascali<sup>d</sup>, Tommaso Bianchi<sup>d</sup>, Giuliano Carrozzi<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servizio Epidemiologia e Comunicazione del Rischio, Ausl Modena

<sup>b</sup> Dipartimento di Cure Primarie Distretto di Fidenza, Ausl Parma

<sup>c</sup> Distretto Ospedale di Fidenza, Ausl Parma

<sup>d</sup> Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva, Università degli Studi di Parma

## SUMMARY

### Impact of lung cancer immunotherapy on mortality trends in Region Emilia-Romagna (Italy): period 2009-2023

#### Introduction

During the COVID-19 pandemic, excess mortality from "related cancer" was observed in several cancer types, except for lung cancer. This study aims to analyse changes in mortality trends following the introduction of immunotherapy for the treatment of lung cancer in Emilia-Romagna in 2016.

#### Materials and methods

Data relating to deaths was obtained from the Emilia-Romagna region's mortality database. The regional trends 2009-2023 of standardised mortality rates "from cancer" and "cancer-related" ("from cancer" + "with cancer") were compared with those specific to lung cancer. Estimates of rates for the period after the introduction of immunotherapy were obtained by means of Generalized Estimating Equations (GEE) models using mortality data observed between 2009 and 2015; the percentage change was calculated from 2016.

#### Results

Overall mortality trends for all cancers showed negative percentage changes after 2015, with a more pronounced decrease for lung cancer. The most significant decreases for lung cancer ("from cancer") were as follows: for men -13.3% in 2021, for women -11.6% in 2020. Lung cancer rates ("cancer related") also showed negative percentage changes, although slightly lower: -7.9% for men in 2018 and -4.7% for women in 2023. This contrasts with the general trend in "cancer related" mortality, which showed excess of mortality, especially during the pandemic.

#### Conclusions

This analysis revealed a decrease in lung cancer mortality after 2015, which is likely due to protective factors independent of incidence trends, specific to this cause of death, and not observed for all cancers. It is hypothesised that the immunotherapy played a key role in this phenomenon by potentially protecting lung cancer patients from excess mortality during the COVID-19 pandemic.

**Key words:** immunotherapy; lung cancer; mortality

[gi.gatti@ausl.mo.it](mailto:gi.gatti@ausl.mo.it)

## Introduzione

L'analisi dell'impatto dell'immunoterapia sul dato di mortalità per tumore del polmone in Emilia-Romagna è scaturita dalle osservazioni svolte sui dati di decesso del periodo pandemico, in cui sono stati osservati eccessi di mortalità (1, 2). Tuttavia i decessi per tumore, nella maggior parte dei casi, non hanno mostrato aumenti di rilievo, probabilmente a causa dell'azione competitiva provocata sulla mortalità dalla pandemia. Al contrario, i tassi di mortalità tumore correlati, che contano oltre ai decessi per tumore anche i decessi "con tumore", ovvero occorsi per altra causa ma aventi il tumore in studio tra le concause, hanno mostrato diversi eccessi anche in relazione alla frequenza della patologia nella popolazione. Tra

questi hanno fatto eccezione i tassi di mortalità correlati al tumore del polmone, che al contrario non hanno evidenziato aumenti significativi rispetto all'atteso (3). Tale andamento è apparso di interesse, considerando gli elevati rischi di ospedalizzazione e decesso provocati da questa patologia (4). Una delle ipotesi per spiegare l'assenza di tali eccessi è relativa al possibile impatto positivo delle terapie immunologiche introdotte per la cura del tumore, ipotesi già suggerita in diversi studi nazionali e internazionali. In generale, secondo l'Associazione Italiana Registro Tumori (AIRTUM), il 36,6% delle morti oncologiche evitate nel periodo 2007-2019 negli uomini è stato sicuramente legato ai progressi compiuti nella lotta al tabagismo (5), ma anche al

possibile impatto delle migliorate pratiche diagnostico-terapeutiche. Per lo stesso periodo, sempre l'AIRTUM, ha documentato nelle donne, un eccesso medio di mortalità per tumore del polmone del 16% rispetto all'atteso, che soltanto nel 2019 ha mostrato un primo arresto rispetto agli anni precedenti, passando dal 25,4% del 2018 al 23,0% nel 2019 (5).

Questa tendenza al lento miglioramento nelle donne rispecchia gli andamenti di incidenza registrati a oggi nei due generi anche in Emilia-Romagna (**Materiale Aggiuntivo - Figura**), che evidenziano un calo negli uomini e un rallentamento dell'incidenza nelle donne tra il 2018 e il 2020. Sicuramente questi andamenti sono frutto dell'impatto dell'abitudine tabagica nei generi, che ha avuto un incremento ritardato nelle donne rispetto agli uomini e un decremento parimenti ritardato (6). Ciò considerato, si ritiene che l'osservazione critica degli andamenti dei decessi per tumore debba comprendere, oltre alla valutazione degli effetti delle terapie, anche la valutazione degli andamenti di incidenza. Un approccio simile è stato intrapreso per il tumore del polmone da due studi, uno americano (7) e uno italiano (8), che hanno concluso come l'introduzione di nuovi farmaci immunologici abbia causato un calo della mortalità superiore anche a un osservato calo dell'incidenza. A supporto dell'effetto positivo della terapia immunologica applicata al tumore del polmone, vi è uno studio osservazionale retrospettivo svolto sui dati del Registro di mortalità pugliese, che ha analizzato i decessi per cancro del polmone occorsi dal 2011 al 2021 su due coorti, pre pandemica e pandemica. Tale studio ha evidenziato che non sono emersi eccessi di mortalità in entrambe le coorti, in particolare nei pazienti affetti da *no small cell lung cancer* che avevano iniziato l'immunoterapia (9). In Regione Emilia-Romagna anche i dati del Registro Tumori Regionale (**Materiale Aggiuntivo - Tabella**) (10) stanno mettendo in evidenza, per il tumore del polmone, una aumentata sopravvivenza a carico del periodo 2014-2018 in confronto al precedente 2009-2013; dato ancora precoce per mostrare l'impatto della immunoterapia, ma sicuramente positivo e in linea con le osservazioni presenti in altri studi. L'immunoterapia, inizialmente affermata come trattamento efficace nei pazienti che già avevano fallito la chemioterapia, successivamente si è imposta nel trattamento di prima linea della malattia avanzata in diverse Regioni, come Emilia-Romagna, Piemonte e Puglia (11-14), alla luce anche dei diversi risultati positivi quando impiegata come

terapia adiuvante, ma anche neo adiuvante e perioperatoria (7, 15, 16). In questo contesto, osservando in Emilia-Romagna una mortalità per tumore del polmone mitigata negli ultimi anni, ma non ancora posta chiaramente in relazione con gli effetti della immunoterapia, si è deciso di testare questo approccio terapeutico sui trend di mortalità anche nell'ottica di osservare i possibili effetti del periodo pandemico sulla mortalità per questa causa. In tal proposito sono stati analizzati i decessi correlati al tumore del polmone osservati e attesi, testando l'anno di iniziale diffusione della immunoterapia in Regione come possibile punto di cambio dei trend di mortalità.

L'obiettivo principale di questo lavoro è stato quindi indagare gli eventuali cambi nei trend di mortalità associata al tumore del polmone prima e dopo l'introduzione dell'immunoterapia (anno 2016), confrontando parallelamente i trend associati alla mortalità tumorale totale, in modo da cogliere eventuali differenze peculiari a carico del tumore del polmone. Uno sguardo particolare è stato dato ai trend e alle variazioni della mortalità del periodo pandemico e post pandemico.

### **Materiali e metodi**

Tutti i dati relativi ai decessi analizzati nel presente studio sono stati ottenuti dalla banca dati di mortalità della Regione Emilia-Romagna, la cui fonte informativa è data dalle patologie descritte sulla scheda di morte Istat. Al fine di osservare gli andamenti di mortalità associati al tumore del polmone a partire dal 2016, anno di diffusione della immunoterapia in Emilia-Romagna, sono stati analizzati i trend regionali dei tassi standardizzati di mortalità associata a tutti i tumori e i trend relativi al solo tumore del polmone del periodo 2009-2023.

I tassi standardizzati di mortalità (metodo diretto) sono stati calcolati utilizzando come popolazione standard la popolazione italiana al 2011 con parametri di standardizzazione, quali età in classi quinquennali (15-19, ..., 90-95, 100+) e sesso.

Sia l'analisi relativa a tutti i tumori, sia quella relativa al solo tumore del polmone, è stata effettuata considerando separatamente i decessi "per tumore" e i decessi "correlati a tumore". I decessi "per tumore" sono stati ottenuti considerando la sola causa iniziale di decesso inserita nella banca dati, quelli "correlati a tumore" sommando i decessi "per tumore" ai decessi dovuti ad altre cause, ma aventi il tumore in studio tra le concause sul certificato di morte. L'analisi della

mortalità “correlata a tumore” si è resa necessaria per osservare i trend senza gli effetti distorsivi dovuti alla mortalità competitiva occorsa nel periodo pandemico e immediatamente post pandemico. I trend di mortalità per tutti i tumori sono stati descritti in confronto con gli andamenti del solo tumore del polmone, al fine di evidenziare la peculiarità degli andamenti di questa causa di decesso.

I tassi stimati sono stati calcolati attraverso i modelli di equazioni di stima generalizzate (generalized estimating equations, GEE) (17), al fine di ottenere le stime dei tassi standardizzati del periodo 2016-2023, tenuto conto del dato osservato dal 2009 al 2015. I tassi stimati rappresentano i tassi che si sarebbero sperimentati se l’andamento dei tassi standardizzati di mortalità fosse stato quello osservato in epoca precedente alla diffusione della immunoterapia, dal 2009 al 2015.

Per stimare i tassi si è proceduto in tal modo. I tassi standardizzati mensili calcolati dal 2009 al 2023 col metodo sopra riportato sono stati inseriti nel modello GEE per stimare i tassi di mortalità attesi mensili degli anni 2016-2023, assumendo una distribuzione Gamma con funzione link di tipo logaritmico. Nel modello è stata inclusa la struttura autoregressiva di primo ordine, per tenere conto della correlazione dei tassi mensili all’interno di ciascun anno assumendo l’indipendenza degli anni.

I predittori inclusi nel modello sono stati:

- variabile *dummy* per la definizione del periodo pre e post 2016;
- variabile contatore “tempo” per tutto il periodo in oggetto;
- variabile “tempo” a partire dal 2016: assume valore 0 nei mesi pre terapia e 1, 2, 3 ...per i mesi post terapia.
- variabile *dummy* per ciascun mese per tenere conto della stagionalità, con gennaio 2016 come categoria di riferimento.

Le stime mensili dei tassi standardizzati di mortalità sono state sommate per ottenere i tassi stimati annuali successivi al 2015.

La variazione percentuale annuale è stata calcolata come differenza tra i tassi standardizzati annuali osservati e stimati, divisa per il tasso standardizzato stimato e moltiplicata per 100. Valori negativi indicano una riduzione dei tassi standardizzati di mortalità successivi al 2015, valori positivi un aumento.

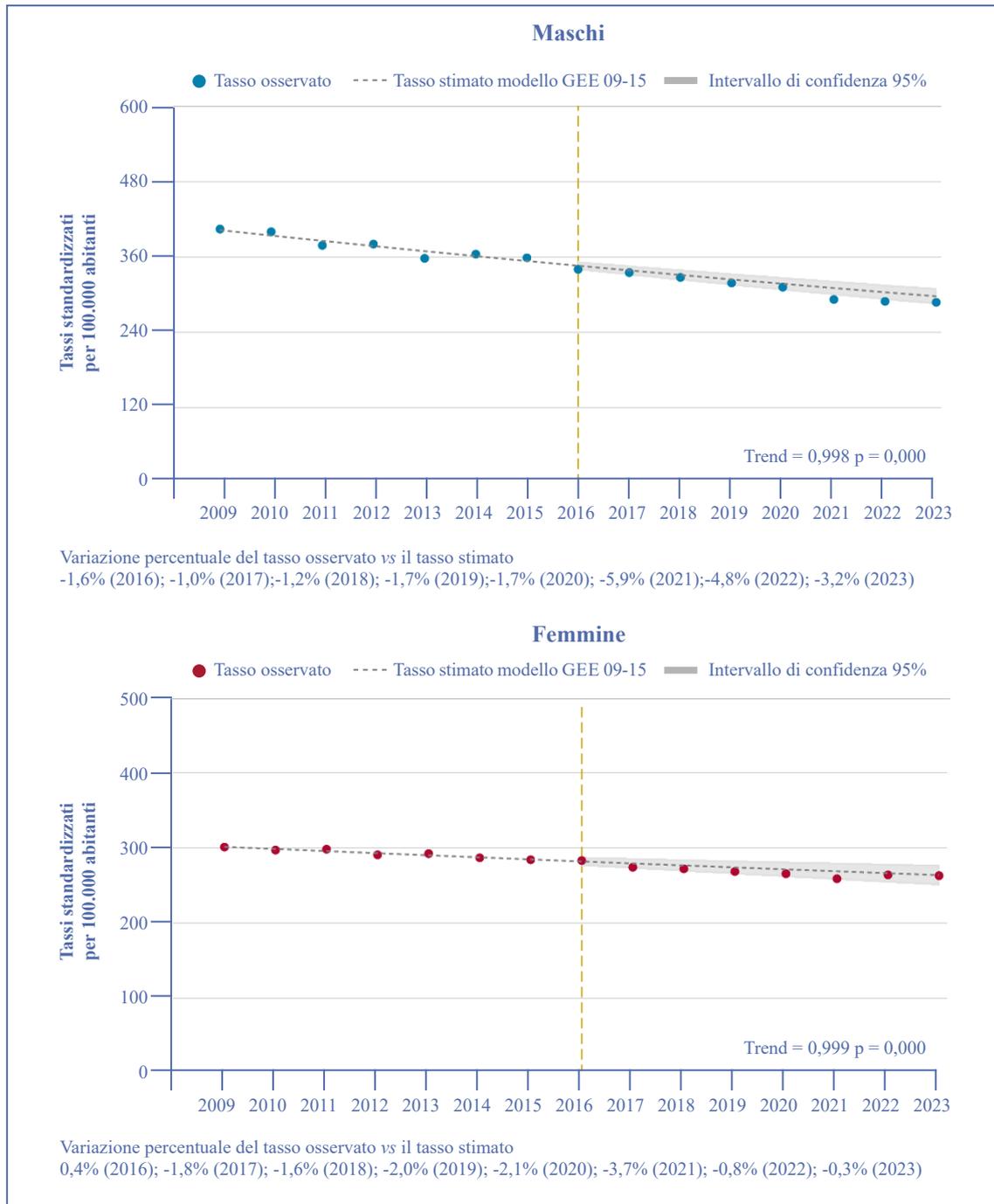
Il 2016 è stato scelto perché anno di introduzione in Emilia-Romagna del Nivolumab come farmaco di seconda linea per la cura del tumore del polmone, evento che ha aperto

successivamente all’allargamento di ulteriori approcci immunoterapeutici anche di prima linea (11, 12).

Per tutte le analisi è stato utilizzato il software STATA 16.1 SE.

## Risultati

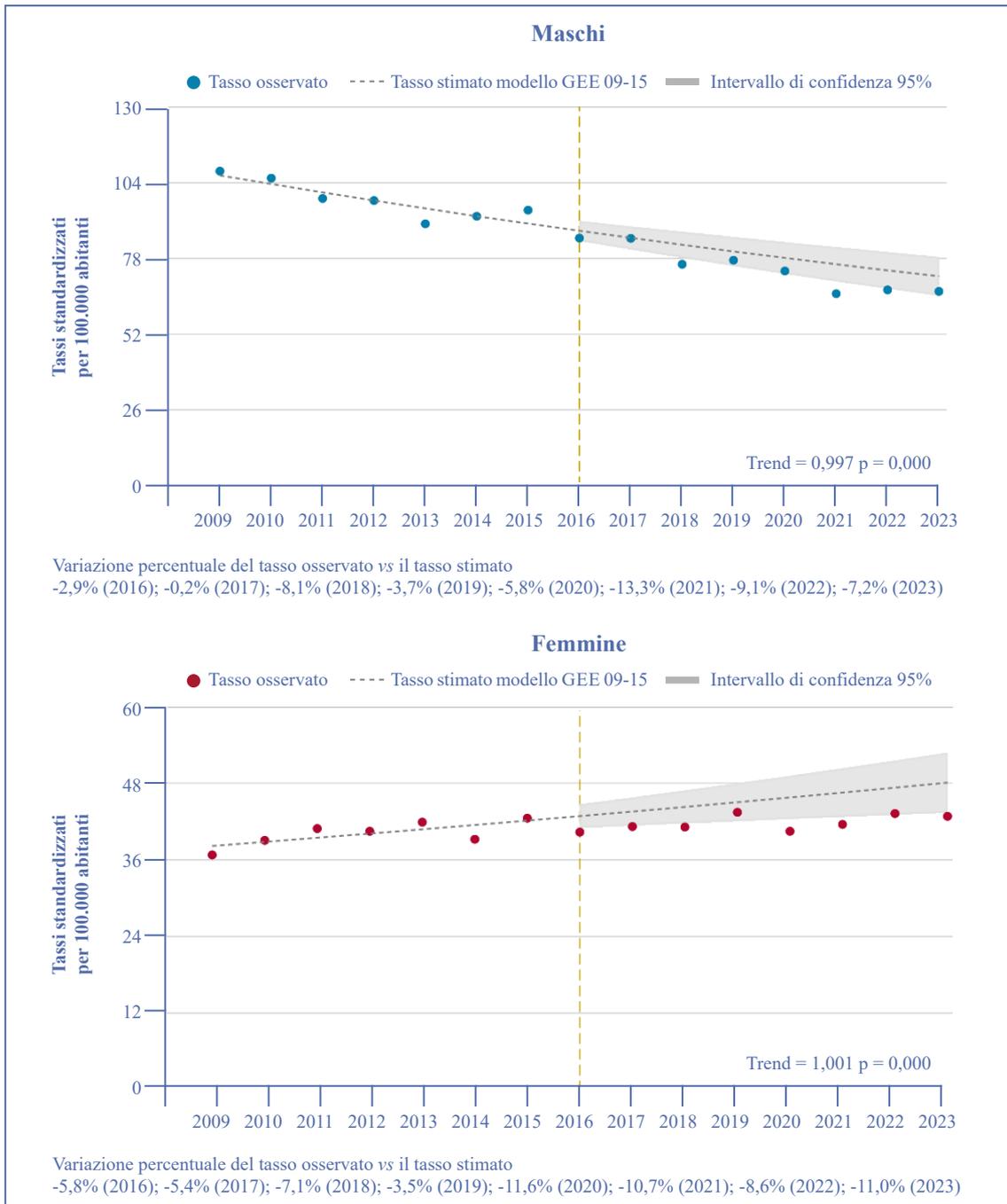
I trend dei tassi standardizzati osservati di mortalità per tutti i tumori del periodo 2009-2023 sono risultati in calo sia tra i maschi sia tra le femmine. Il dato maschile è passato dal tasso standardizzato di 404,7 decessi per 100.000 residenti del 2009 a 288,03 del 2023, mentre quello femminile ha mostrato un calo più lieve partendo da un valore inferiore a quello maschile (da 301,15 del 2009 a 263,14 del 2023). Ambo i sessi hanno mostrato variazioni percentuali negative della mortalità osservata successive al 2015, più accentuate negli anni pandemici. In particolare, le variazioni maggiori si sono osservate nell’anno 2021 in ambo i sessi: -5,9% nei maschi e -3,7% nelle femmine (Figura 1). Anche i trend di mortalità osservata per tumore del polmone (Figura 2) hanno presentato variazioni percentuali negative successive al 2015, ma decisamente più accentuate rispetto a quelle osservate per tutti i tumori e, nelle femmine, nonostante il trend dei tassi osservati sia in aumento. Il trend maschile di decesso per tumore del polmone, infatti, è in diminuzione dal 2009 al 2023, con tassi standardizzati osservati pari a 108 nel 2009 e a 66,6 nel 2023; il trend femminile è invece in aumento, con tassi variabili da 36,77 del 2009 a 42,81 del 2023. Indipendentemente da ciò, entrambi i sessi hanno mostrato cali di mortalità di rilievo già a partire dal 2016 con variazioni percentuali negative che si sono accentuate ulteriormente dopo il 2020. Le variazioni maggiori del periodo 2016-2019 sono state -8,1% nei maschi e -7,1% nelle femmine nel 2018, le maggiori riferibili al periodo pandemico -13,3% nei maschi nel 2021 e -11,6 nel 2020 nelle femmine. Considerando i trend di mortalità “correlata” a tutti i tumori (Figura 3), si possono notare alcune importanti differenze rispetto ai trend analizzati “per” tutti i tumori. In particolare, le variazioni percentuali dei tassi calcolati su tutti i tumori cambiano di “verso”, passando in certe rilevazioni da negative a positive, a testimoniare eccessi di mortalità. Le variazioni percentuali, in questo caso, si sono attestate vicino alla linea dell’atteso fino al 2019, per poi mostrare eccessi di mortalità a carico del periodo pandemico su tutti gli anni compresi dal 2020 al 2023 (variazioni massime pari a +8,5% nei maschi nel 2020 e a +7,4% nelle femmine nell’anno 2022). Le variazioni percentuali dei



**Figura 1** - Trend dei tassi standardizzati maschili e femminili di mortalità per tutti i tumori. Regione Emilia-Romagna (2009-2023)

tassi standardizzati di decesso correlati al solo tumore del polmone risultano differenti rispetto a quelle appena descritte. In generale i trend dei tassi osservati correlati al tumore del polmone (Figura 4), in calo nei maschi e in aumento nelle femmine, non mostrano dopo il 2015 le variazioni percentuali in aumento osservate su tutti i tumori, al contrario evidenziano tendenze in calo analoghe a quelle osservate “per tumore”

del polmone, seppur con variazioni percentuali più contenute. Per i tassi successivi al 2015 si osservano infatti, in ambo i sessi, variazioni inferiori all'atteso, seppur in relazione a stime con limiti fiduciali ampi dovuti alle basse frequenze, a testimoniare la tendenza al calo di mortalità. In particolare, i trend hanno mostrato le seguenti variazioni percentuali dal 2016 al 2023: -2,7 +0,1, -7,9, -3,4, +2,6, -5,2 -2,1, -4,5 nei maschi; -3,9, -3,7



**Figura 2** - Trend dei tassi standardizzati maschili e femminili di mortalità per tumore del polmone. Regione Emilia-Romagna (2009-2023)

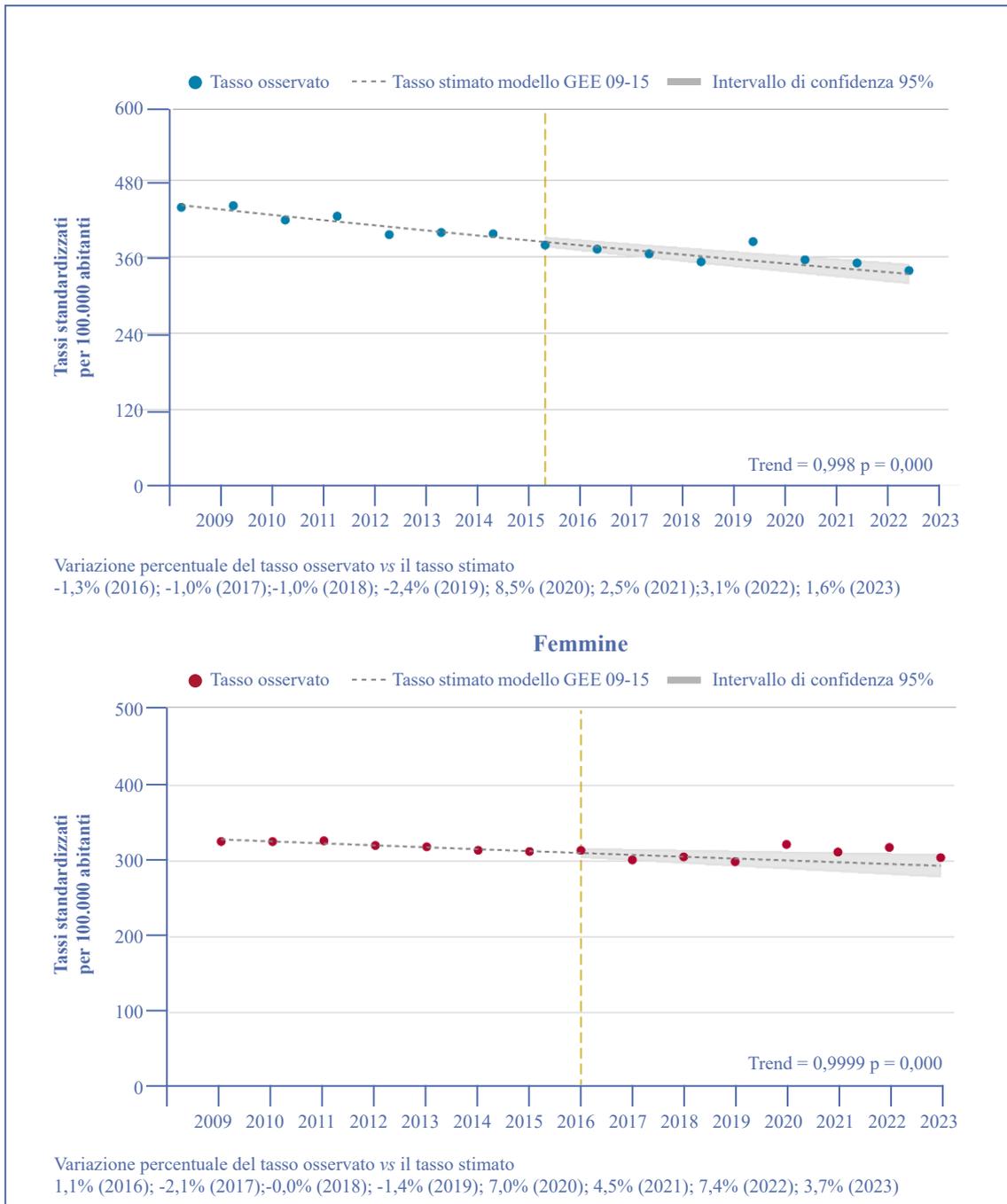
-4,1, -2,3, -2,5, -2, -0,3, -4,7 nelle femmine. Le variazioni positive degli anni pandemici sono per questi tassi a carico del solo 2020 nei maschi: +2,6.

In definitiva, i risultati dello studio mostrano che la mortalità osservata "per" tumore del polmone si discosta dall'atteso con una riduzione superiore anche a quella riscontrata per tutti i tumori e che la mortalità osservata "correlata" al tumore del polmone, a differenza della mortalità "correlata" a tutti i tumori, non mostra per ambo

i sessi segnali di aumento della mortalità, al contrario fa osservare segni di riduzione rispetto all'atteso, in particolare negli anni pre pandemici e nel 2023.

### Discussione e conclusioni

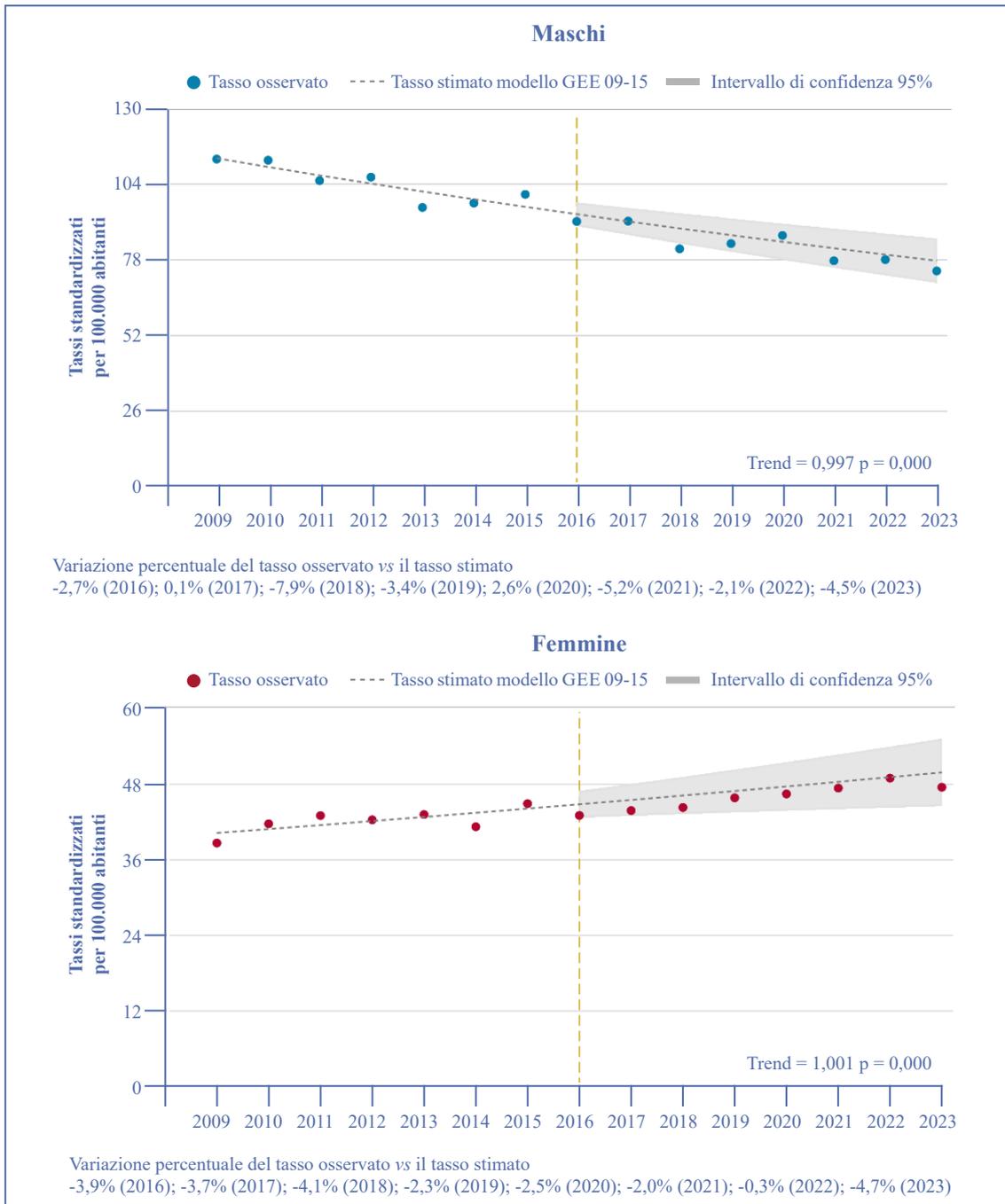
I trend di decesso per tumore, ovvero dei decessi aventi come causa iniziale tutti i tumori in generale o il solo tumore del polmone, hanno evidenziato innanzitutto come l'effetto della



**Figura 3** - Trend dei tassi standardizzati maschili e femminili di mortalità correlata a tutti i tumori. Regione Emilia-Romagna (2009-2023)

mortalità competitiva sia stato importante durante il periodo pandemico a causa della presenza di cause di decesso prevalenti correlate più o meno direttamente al COVID-19. I cali della mortalità, rispetto al dato atteso, successivi al 2020 presenti nei trend per tutti i tumori e per il solo tumore del polmone sono probabilmente prevalentemente imputabili a questo fenomeno già osservato in letteratura (18). In situazioni di mortalità competitiva importante, infatti, come

quella occorsa durante la pandemia, ci si aspetta che i trend di mortalità per cause non prevalenti o alternative alle pandemiche subiscano variazioni negative rispetto all'atteso per la presenza di alti livelli di mortalità correlati ad altre patologie. Per osservare gli andamenti di mortalità senza gli effetti di riduzione causati dalla mortalità competitiva, accanto ai trend di decesso per tumore, si è provveduto in questo studio ad analizzare i trend di mortalità "correlata" a tumore



**Figura 4** - Trend dei tassi standardizzati maschili e femminili di mortalità correlata al tumore del polmone. Regione Emilia-Romagna (2009-2023)

comprensivi sia dei decessi per tumore, sia dei decessi in cui i tumori sono stati segnalati come concausa. In particolare, le variazioni percentuali rispetto all'atteso calcolate sui tassi standardizzati di decesso correlati a tumore del polmone e a tutti i tumori, utili per indagare gli effetti dell'immunoterapia sulla mortalità associata al tumore del polmone, hanno mostrato andamenti diversi tra loro, in particolare nel periodo pandemico e immediatamente post pandemico.

Il trend correlato alla mortalità generale tumorale ha infatti mostrato in ambo i sessi, tra il 2015 e il 2019, minime variazioni percentuali negative e, dal 2020 al 2023, variazioni positive leggermente più marcate, attestanti incrementi di mortalità a causa degli elevati livelli di decesso del periodo. Questo a differenza dei trend correlati al solo tumore del polmone che, in generale, non hanno evidenziato eccessi di mortalità successivi al 2020, rispetto al dato atteso. In particolare, i tassi di

mortalità correlata al tumore del polmone, hanno evidenziato cali di mortalità rispetto all'atteso in ambo i sessi, seppur alla luce di limiti fiduciali della stima più ampi rispetto ai dati calcolati su tutti i tumori, e indipendentemente dall'andamento generale dei tassi (in calo nei maschi e in salita nelle femmine). Queste ultime osservazioni, unitamente all'ampia riduzione, tra valore stimato e osservato, mostrata dai tassi di decesso per tumore del polmone, seppur in parte dovuta all'effetto della mortalità competitiva, avvalorano l'ipotesi di fattori protettivi agenti in particolare su questa patologia a conferma di come gli effetti diretti e indiretti della pandemia non abbiano particolarmente interessato questa causa di morte. La diffusione dell'immunoterapia operata in Regione in relazione alla cura del tumore del polmone a partire dal 2016 può avere quindi giocato un ruolo importante sulla riduzione della mortalità per questo tumore e nella mitigazione della mortalità tumore correlata del periodo come osservato in un recente studio (19).

L'osservazione dei trend di incidenza avvalorano sia le ipotesi formulate di riduzione della mortalità, sia l'osservazione delle diversità presentate nei trend tra i sessi. In particolare, il trend di incidenza del tumore del polmone in Emilia-Romagna mostra per i maschi un netto calo dal 2009 al 2020 (ultimo anno disponibile nel Registro Tumori Regionale) (10), passando da un tasso di 116,8 x 100.000 abitanti a uno di 78,3, molto simile al calo evidenziato dal trend di mortalità "con tumore" del polmone. Al contrario, le femmine mostrano un trend in lieve aumento dal 2009 al 2020 con un tasso che passa da 39,4 x 100.000 abitanti a 44,7 del 2020. La diminuzione dell'incidenza osservabile nei maschi fino al 2015 potrebbe supportare la mitigazione della mortalità successiva a quell'anno e i mancati eccessi post pandemici, ma lo stesso non si può dire per le femmine, che non mostrano chiari segni di calo nella occorrenza del tumore precedenti al 2016 tali da far pensare a un effetto sulla mortalità (**Materiale Aggiuntivo - Figura**).

Tutto considerato sembra, quindi, che gli andamenti di mortalità relativi al tumore del polmone successivi al 2015 avvalorino un rallentamento della mortalità legato a fattori protettivi del periodo non completamente influenzati dai trend di incidenza e peculiari di questa causa di morte, poiché evidenti sul solo tumore del polmone e non su tutti i tumori. Tali fattori protettivi comprendono sicuramente l'efficacia delle terapie immunitarie diffuse nel 2016 e hanno probabilmente contribuito a proteggere dai decessi i pazienti affetti da cancro del polmone nel periodo pandemico, così come

osservato nel già citato studio pugliese (10). Il confronto tra i dati relativi a tutti i tumori e al solo tumore del polmone, ovviamente, non può non tenere conto del fatto che concorrono ai trend di mortalità relativi a tutti i tumori diversi determinanti sia positivi sia negativi, come ulteriori introduzioni terapeutiche innovative (20), l'introduzione dello stesso Nivolumab nel 2016 per le cure di primo livello del melanoma (11) e l'influenza di trend di mortalità in crescita a carico di altri tumori come quello del pancreas (21). Evidentemente, gli effetti di questi determinanti non hanno provocato sulla mortalità oncologica generale una riduzione della mortalità simile a quella presentata dal tumore del polmone, accentuando per questa causa di decesso, nel confronto, la mitigazione della mortalità osservata successiva al 2015.

Per la conferma dell'effetto evidenziato in questa analisi andranno sicuramente intraprese ulteriori ricerche ad hoc; si ritiene, però, che, nonostante lo studio risenta di limiti paragonabili a quelli di uno studio ecologico, esso fornisca delle importanti basi conoscitive circa l'impatto dell'immunoterapia impiegata nella cura del tumore del polmone sulla mortalità per questa patologia, considerandone anche la valenza locale. Si ritiene infatti, che lo studio sia particolarmente utile a livello regionale in relazione anche ai tempi di produzione dei dati di sopravvivenza e incidenza, che per complessità di raccolta, forniscono informazioni meno tempestive.

#### Citare come segue:

Gatti MG, Barbieri G, Giordano R, Bonora K, Zanardi E, De Pascali M, Bianchi T, Carrozzi G. Impatto della terapia immunitaria prescritta per il tumore del polmone sulla mortalità in Emilia-Romagna: periodo 2009-2023. *Boll Epidemiol Naz* 2025;5(4):28.-36

**Conflitti di interesse dichiarati:** nessuno.

**Finanziamenti:** nessuno.

**Authorship:** tutti gli autori hanno contribuito in modo significativo alla realizzazione di questo studio nella forma sottomessa.

#### Riferimenti bibliografici

1. Istituto Nazionale di Statistica, Istituto Superiore di Sanità. Impatto dell'epidemia COVID-19 sulla mortalità totale della popolazione residente. Anno 2020 e gennaio - aprile 2021. 10 giugno 2021. [www.istat.it/it/files//2021/06/Report\\_ISS\\_Istat\\_2021\\_10\\_giugno.pdf](http://www.istat.it/it/files//2021/06/Report_ISS_Istat_2021_10_giugno.pdf); ultimo accesso 17/4/2025.
2. Istituto Nazionale di Statistica, Istituto Superiore di Sanità. Impatto dell'epidemia COVID-19 sulla mortalità totale della popolazione residente: Anno 2020-2021 e gennaio 2022. 2 marzo 2022. [https://www.istat.it/it/files/2022/03/Report\\_ISS\\_ISTAT\\_2022\\_tab3.pdf](https://www.istat.it/it/files/2022/03/Report_ISS_ISTAT_2022_tab3.pdf); ultimo accesso 17/4/2025.

3. Regione Emilia-Romagna. Report di mortalità: analisi descrittiva della mortalità per causa: anno 2022. Edizione 2023. <https://salute.regione.emilia-romagna.it/normativa-e-documentazione/rapporti/atlante-di-mortalita>; ultimo accesso 17/4/2025.
4. Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, Felip E, Esteban E, Dómine M, et al. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. *J Clin Oncol* 2023;41(11):1992-8. doi: 10.1200/JCO.22.01989
5. Associazione Italiana Oncologia Medica, Associazione Italiana Registri Tumori. I numeri del cancro in Italia, 2023. Roma: Intermedia editore; 2023. [www.aiom.it/wp-content/uploads/2024/02/2023\\_AIOM\\_NDC-web\\_def.pdf](http://www.aiom.it/wp-content/uploads/2024/02/2023_AIOM_NDC-web_def.pdf); ultimo accesso 17/4/2025.
6. Invernizzi G. Fumo di tabacco e salute respiratoria nella donna: il ruolo del medico di famiglia. *Rivista della Società Italiana di Medicina Generale*. N. 1, febbraio 2010.
7. Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, Meza R, Kong CY, Cronin KA, et al. The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality. *N Engl J Med* 2020;383(7):640-9. doi: 10.1056/NEJMoa1916623
8. Mangone L, Marinelli F, Bisceglia I, Zambelli A, Zanelli F, Pagano M, et al. Changes in the Histology of Lung Cancer in Northern Italy: Impact on Incidence and Mortality. *Cancers* 2023;15(12):3187. doi: 10.3390/cancers15123187
9. Addabbo F, Giotta M, Mincuzzi A, Minerba AS, Prato R, Fortunato F, et al. No Excess of Mortality from Lung Cancer during the COVID-19 Pandemic in an Area at Environmental Risk: Results of an Explorative Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2023;20(8):5522. doi: 10.3390/ijerph20085522
10. Regione Emilia-Romagna. Registro dei tumori dell'Emilia-Romagna. <https://salute.regione.emilia-romagna.it/registro-tumori>; ultimo accesso 17/4/2025.
11. Regione Emilia-Romagna. Determinazione n° 8419 del 26/05/2016. Aggiornamento aprile 2016 del prontuario terapeutico regionale adottato con DGR 213/2016. Allegato A: Decisioni adottate nella riunione della Commissione Regionale del Farmaco 14/04/2016. <https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/atti-regionali-e-documenti-ptr/determina-8419-2016>; ultimo accesso 17/4/2025.
12. Regione Emilia-Romagna. Determinazione n. 8533 del 5/5/2022, Bologna. Aggiornamento febbraio 2022 del prontuario terapeutico regionale. <https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/atti-regionali-e-documenti-ptr/dd-8533-del-5-maggio-2022-aggior-febb22.pdf>; ultimo accesso 17/4/2025.
13. Regione Piemonte. NIVOLUMAB (Opdivo®). Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), squamoso e non squamoso, localmente avanzato o metastatico, dopo una precedente chemioterapia contenente platino. A cura della Commissione Terapeutica Oncologica. [https://www.regione.piemonte.it/web/sites/default/files/media/documenti/2019-03/opdivo\\_nivolumab\\_polmone.pdf](https://www.regione.piemonte.it/web/sites/default/files/media/documenti/2019-03/opdivo_nivolumab_polmone.pdf); ultimo accesso 17/4/2025.
14. Regione Puglia. Deliberazione della giunta regionale 29 novembre 2023, n. 1708. Presa d'atto della deliberazione del Direttore Generale A.Re.S.S. n.197/2023, recante "Coordinamento Rete Oncologica Pugliese (Co.R.O.P.). Proposta di aggiornamento del PDTA regionale dei tumori polmonari". Bollettino Ufficiale della Regione Puglia n. 5 del 15/1/2024. [https://burp.regione.puglia.it/documents/20135/2245719/DEL\\_1708\\_2023.pdf/a140a4b4-06bb-a4fd-b109-b5a62b01013d?t=1705315567147](https://burp.regione.puglia.it/documents/20135/2245719/DEL_1708_2023.pdf/a140a4b4-06bb-a4fd-b109-b5a62b01013d?t=1705315567147); ultimo accesso 17/4/2025.
15. Gutierrez-Sainz L, Cruz-Castellanos P, Higuera O, de Castro-Carpeño J. Neoadjuvant Chemoimmunotherapy in Patients with Resectable Non-small Cell Lung Cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2021;22(10):91. doi: 10.1007/s11864-021-00885-6
16. Cascone T, Awad MM, Spicer JD, He J, Lu S, Sepesi B, et al. Perioperative Nivolumab in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med* 2024;390(19):1756-69. doi: 10.1056/NEJMoa2311926
17. Barbiellini Amidei C, Fedeli U, Gennaro N, Cestari L, Schievano E, Zorzi M, et al. "Estimating Overall and Cause-Specific Excess Mortality during the COVID-19 Pandemic: Methodological Approaches Compared". *Int J Environ Res Public Health* 2023;20(11):5941. doi: 10.3390/ijerph20115941
18. Hansen CL, Viboud C, Simonsen L. Disentangling the relationship between cancer mortality and COVID-19 in the US. *Elife* 2024;13:RP93758. doi: 10.7554/eLife.93758
19. Ksienski D, Gupta S, Truong PT, Bone J, Chan A, Alex D, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab for advanced nonsmall cell lung cancer: before and during the COVID 19 pandemic. *J Cancer Res Clin Oncol* 2023;149(7):2951-61. doi: 10.1007/s00432-022-04181-0
20. Regione Emilia-Romagna. Linee d'indirizzo per la Rete Oncologica ed Emato-Oncologica della Regione Emilia-Romagna. [https://salute.regione.emilia-romagna.it/normativa-e-documentazione/linee-di-indirizzo/rete-oncologica-ed-emato-oncologica-regionale/allegato\\_documento-rete-oncologica-1.pdf](https://salute.regione.emilia-romagna.it/normativa-e-documentazione/linee-di-indirizzo/rete-oncologica-ed-emato-oncologica-regionale/allegato_documento-rete-oncologica-1.pdf); ultimo accesso 17/4/2025.
21. Regione Emilia-Romagna. Report di mortalità: analisi descrittiva della mortalità per causa anno 2023. Edizione 2024. <https://salute.regione.emilia-romagna.it/normativa-e-documentazione/rapporti/atlante-di-mortalita>; ultimo accesso 17/4/2025.

## Materiale Aggiuntivo

Tabella. Sopravvivenza da 1 a 5 anni dalla diagnosi di tumore del polmone, Regione Emilia-Romagna.  
Fonte Registro tumori della Emilia-Romagna

M

Periodo di diagnosi	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5
2009-2013	44,1	28,8	23,2	19,8	18,1
2014-2018	46,7	33,6	27,1	23,8	21,6

F

Periodo di diagnosi	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5
2009-2013	80	73,9	70,5	68,3	66,6
2014-2018	80,8	74,8	71,8	69,7	68,1

Figura. Tassi di incidenza di tumore del polmone. Regione Emilia-Romagna Periodo 2002-2020. Fonte Registro tumori della Emilia-Romagna

