



**Rivista medico-scientifica dell'Ordine dei Medici  
Chirurghi e degli Odontoiatri della Provincia di Arezzo**

**Dicembre 2023 numero 60**

# IL CESALPINO

- **Approfondimenti specialistici**
- **Metodologie scientifiche**
- **Prevenzione**
- **Consumismo sanitario**

## I tumori del polmone: “vox clamantis in deserto”

*Lung tumors: “vox clamantis in deserto”***Riassunto**

Sebbene non sia il tumore più diagnosticato globalmente, il cancro al polmone è ancora la principale causa di morte per tumore delle diagnosi tardive. Il principale fattore di rischio del cancro del polmone è il fumo di sigarette, che è causa di circa l'80-90% dei casi. Altri fattori sono gli inquinamenti ambientali e alimentari. La diagnosi precoce del cancro al polmone rimane una sfida, poiché la malattia spesso è asintomatica nelle fasi iniziali. I sintomi, quando compaiono, possono variare ampiamente. La tomografia computerizzata spirale può aiutare ad individuare piccole neoplasie polmonari in pazienti asintomatici ad alto rischio. Tuttavia, questo tipo di screening deve essere utilizzato con cautela, poiché può comportare sovra-diagnosi. La diagnosi precoce è supportata anche dall'analisi dei gas respiratori e dei microRNA. I test genetici e genomici sono essenziali per determinare le mutazioni genetiche che influiscono sulla crescita tumorale e sulla risposta alle terapie. Altro aspetto importante è l'analisi di sostanze tossiche come l'arsenico, il cromo, il nickel e il cadmio nelle diverse matrici biologiche, poiché queste sostanze possono influire sull'insorgenza e sulla progressione del tumore al polmone, nonché sulla risposta alle terapie programmate. In conclusione, la prevenzione e la diagnosi precoce del cancro al polmone richiedono un approccio multidisciplinare che comprenda non solo la diagnostica clinica, ma anche l'analisi dei fattori genetici e ambientali. Identificare i soggetti a rischio sviluppando metodiche di screening precise e di facile attuazione potrebbe ridurre le problematiche di questa grave malattia.

**Parole chiave:** Polmone, Tumore, Prevenzione, Inquinamento, Metalli pesanti

**Abstract**

*While it is no longer the most diagnosed cancer globally, lung cancer is still the leading cause of cancer-related deaths, largely due to late-stage diagnoses. The primary risk factor associated with lung cancer is cigarette smoking, which contributes to approximately 80-90% of cases. Environmental and dietary pollution should not be underestimated as well. Early diagnosis of lung cancer remains a challenge, as the disease often remains asymptomatic in its initial stages. Symptoms, when they do appear, can vary widely. Screening tests, particularly low dose computed tomography (LDCT), can help detect small lung nodules in asymptomatic high-risk individuals. However, this type of screening must be used cautiously, as it can carry risks and may lead to overdiagnosis. Research is focused on more effective diagnostic tools for early detection, such as breath analysis and microRNA testing.*

*Genetic and genomic tests are essential for determining genetic mutations that influence tumor growth and response to therapies.*

*Another significant aspect involves analyzing the presence of toxic substances like arsenic, chromium, nickel, and cadmium in the body, as these substances can impact lung cancer's onset and progression, as well as the response to therapies. In conclusion, the prevention and early diagnosis of lung cancer require a multidisciplinary approach that encompasses not only clinical diagnostics but also the analysis of genetic and environmental factors. Identifying at-risk individuals and developing more accurate screening methods could help alleviate the burden of this serious disease.*

**Key words:** Lung, Tumor, Prevention, Pollution, Heavy Metals

PASQUALE RUFFOLO\*  
OSVALDO ACQUAVIVA\*\*  
RAIMONDO DI GIACOMO°  
MANUELA PANUNZIO°°  
ALESSANDRA PARAGGIO^

\*già oncologo presso INT-Napoli;  
\*\*farmacologo esperto in nutraceutica,  
°Chirurgo oncologo presso INT-Napoli;  
°°Psicologa, esperta in psicologia da danno ambientale a Napoli  
^tecnico della prevenzione nell'ambiente e nei luoghi di lavoro presso ATS Monza-Brianza.

Per corrispondenza:  
nino.ruffolo100@gmail.com

### ■ Introduzione

Nella galassia dei tumori maligni dell'uomo il cancro del polmone mantiene purtroppo un ruolo da protagonista. Rappresenta, infatti, la prima causa di morte per tumore nel mondo e viene definito, per questo, un Big Killer. È molto frequente tra i 50 e gli 80 anni. Se è pur vero che, a livello globale, è stato superato dal carcinoma mammario femminile nella classifica dei tumori più frequentemente diagnosticati (mammella 11,7% di nuove diagnosi, polmone 11,4%, colon-retto 10%, prostata 7,3%, stomaco 5,6%), rimane ancora la maggiore causa di morte per tumore (18% di tutti i decessi per cancro contro il 9,4% del colon-retto, 8,3% del fegato e 6,9% della mammella), principalmente per la sua diagnosi frequentemente tardiva. Uno dei principali fattori di rischio è il fumo di sigarette, l'esposizione protratta nel tempo al fumo di sigarette svolge un'azione infiammatoria sulle cellule epiteliali delle vie respiratorie che nel tempo può attivare un processo di cancerogenesi. Da non sottovalutare è l'esposizione professionale a diverse sostanze, in particolar modo al radon, un gas inodore, insapore, radioattivo ed all'asbesto, messo spesso in correlazione con questo tumore. Anche in Italia, come in tutti i Paesi industrializzati, il carcinoma del polmone è una delle prime cause di morte ed in particolare è la prima causa di morte per tumore negli uomini e la seconda nelle donne, con circa 34.000 morti ogni anno. In Italia le stime AIRTUM (Associazione italiana registri tumori) riportano 40.800 nuove diagnosi di tumore del polmone nel 2020 (27.500 negli uomini e 13.300 nelle donne), che rappresentano il 14,1% di tutte le diagnosi di tumore negli uomini e il 7,3% nelle donne. Questi dati esprimono in maniera evidente che il problema "cancro del polmone" è ancora di enorme portata<sup>1</sup>.

### ■ Difficoltà nella diagnosi

Il motivo per cui resta così alto il numero di decessi per cancro del polmone rimane sempre la difficoltà di una sua diagnosi precoce. Raramente il tumore del polmone viene diagnosticato in fase precoce ed il più delle volte solo in occasione di esami effettuati per altro motivo. In molti casi resta asintomatico nelle fasi iniziali, la comparsa della sintomatologia è già segno il più delle volte di una malattia avanzata.

Ogni paziente mostra una diversa combinazione dei possibili sintomi legati a questa condizione, che possono variare da:

- sintomi specifici legati ai polmoni (tosse continua che peggiora nel tempo, cambiamento del timbro di voce che diventa rauca, presenza di sangue nell'espettorato, dispnea, dolore toracico che aumenta con la tosse o col respiro profondo, infezioni respiratorie ricorrenti)
- sintomi dovuti alla diffusione del tumore nell'organismo (cefalea e disturbi neurologici, ittero, dolori muscolo-scheletrici, ecc...)
- sintomi aspecifici (anoressia e calo ponderale, astenia, ecc...).

Ad oggi quindi per prevenire il cancro al polmone il pri-

mo e più importante passo è senza dubbio evitare di fumare<sup>2</sup>.

È ben noto che il maggiore fattore di rischio per il tumore del polmone è il fumo di sigaretta. Esiste un evidente rapporto tra questa abitudine e la malattia, rapporto che vale anche per l'esposizione al fumo passivo. Più fumo, attivo o passivo che sia, aumenta la probabilità di ammalarsi. Importante è la quantità di tempo in cui si è fumato, sia il numero di sigarette fumate, nonché il tipo di tabacco fumato, anche se la durata è il fattore più importante. D'altro canto, i rilievi anamnestici ci dicono che smettere di fumare determina un evidente abbassamento del rischio.

Il fumo di sigaretta è responsabile di 8-9 tumori del polmone su 10 ed il rischio relativo dei fumatori di ammalarsi di tumore al polmone è circa 14 volte superiore rispetto ai non fumatori ed addirittura 20 volte per più di 20 sigarette al giorno.

L'effetto del fumo è dovuto all'azione combinata di una serie di sostanze ad azione cancerogena diretta (idrocarburi aromatici policiclici, nitrosamine e radicali liberi) o promuovente (fenoli, aldeidi)<sup>3</sup>.

Tra i fattori che possono incidere sull'aumento del rischio di ammalarsi oltre al fumo di sigaretta ci sono anche i casi di tumore del polmone in famiglia, precedenti malattie polmonari croniche o trattamenti di radioterapia che hanno colpito i polmoni (ad esempio per un pregresso linfoma), l'inquinamento ambientale e/o abitativo, l'esposizione professionale a sostanze cancerogene (quali ad esempio l'asbesto ed il radon e le radiazioni<sup>4</sup>).

Stando così le cose, risulta fondamentale puntare sulla diagnosi precoce di questa malattia affidandoci a test di screening tra la popolazione apparentemente sana<sup>5</sup>. Cosa oggettivamente non facile perché gli esami diagnostici di semplice esecuzione, come la radiografia del torace o l'esame citologico dell'espettorato, pochissime volte permettono di individuare un eventuale tumore, tanto meno precocemente. Per cui, sulla scorta di studi condotti con persone ad alto rischio (forti fumatori da molti anni), risulta che la tomografia computerizzata spirale (TC) dei polmoni è utile ad individuare anche piccole neoplasie polmonari in pazienti asintomatici. Questa procedura, però, non è scevra da rischi:

1. L'uso periodico e frequente di questo esame su un organo sensibile come il polmone potrebbe di per sé provocare danni ai tessuti.
2. L'esame potrebbe individuare alterazioni polmonari non necessariamente tumorali ma che per chiarire il dubbio potrebbero richiedere una biopsia con i possibili rischi che a sua volta può comportare.
3. Uno screening polmonare di popolazione può anche causare problemi di sovra-diagnosi, ovvero di individuazione di lesioni polmonari che potrebbero non diventare mai pericolose per tutta la vita della persona, ma in tali casi i pazienti sarebbero sottoposti a trattamenti non necessari per tali lesioni del polmone, con i relativi effetti collaterali. Questo comporterebbe, inoltre, un sovraccarico delle strutture ospedaliere deputate al trattamento di questi pazienti.

Per mitigare questi problemi e identificare i pazienti che avrebbero maggiore probabilità di ottenere benefici da uno screening con TC spirale, si stanno svolgendo ricerche su altri possibili strumenti diagnostici da unire eventualmente a tale esame, come l'analisi dei gas respiratori e di marcatori presenti nei campioni biologici. In particolare, sono stati identificati alcuni microRNA – piccoli frammenti di materiale genetico – che potrebbero essere utili a determinare il rischio di sviluppare il tumore del polmone, prima ancora che ci siano noduli rilevabili.

Tuttavia, gli studi richiederanno ancora del tempo prima che uno screening di routine per la diagnosi precoce del tumore al polmone (ad esempio TC spirale e citologia dell'aspirato su persone ultracinquantenni ad alto rischio perché fumatori o esposti a cancerogeni di vario tipo) possa essere proposto e approvato per un ampio uso.

In tanti anni di attività svolti presso la Divisione di Chirurgia Toracica di un Istituto Nazionale a carattere scientifico per la prevenzione, la diagnosi e la cura dei tumori è stato dedicato molto impegno alla prevenzione dei tumori del polmone. Nel 1998 fu avviato un programma di prevenzione dei tumori del polmone dal nome "Non solo fumo", che prevedeva oltre alla visita toraco-polmonare anche la radiografia del torace (P-A e L-L) nei soggetti ritenuti a rischio o perché fumatori o per l'attività lavorativa. Questo programma venne finanziato anche dalla LILT-Napoli (Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori). Purtroppo, presentava limiti nella possibilità di evidenziare nodularità polmonari in fase precoce. Quindi, nel dicembre del 2001 si diede inizio, sempre in Istituto, ad un nuovo programma di diagnosi precoce dei tumori del polmone chiamato Di.P.Ca.P.-Study (Diagnosi Precoce del Carcinoma Polmonare) che prevedeva l'impiego della TAC toraco-polmonare senza contrasto per la diagnosi dei tumori del polmone in fase iniziale. Questo programma mul-

ticentrico di diagnosi precoce si svolgeva anche in altri Istituti dei Tumori italiani e venne presentato in un convegno tenutosi presso l'Istituto dei tumori di Napoli a cui presero parte anche i responsabili del programma degli altri Istituti.

Questa metodica, pur essendo molto valida e praticata da tutte le strutture per la diagnosi del tumore del polmone in fase iniziale, presenta limiti ed eventuali complicanze già menzionate in precedenza. Questo rappresenta il motivo principale per cui questo tipo di esame non può essere applicato come metodo di screening di massa su una vasta popolazione asintomatica. Lo scopo della ricerca deve essere quello di trovare nuove prospettive per una diagnosi precoce valida.

## ■ Discussione

Per andare avanti nella prevenzione dell'insorgenza della malattia e del suo andamento bisogna partire da questo studio per migliorarlo e rendere più efficiente e sicura possibile l'attività di screening. L'obiettivo di questo studio è capire perché alcuni fumatori si ammalano e altri no e perché alcune forme si diffondono più rapidamente di altre e con meccanismi diversi? Perché alcune forme di tumore rispondono a terapie e altre per nulla o ancora perché se hanno risposto a terapie nella fase iniziale, successivamente non rispondono più? Sono le nostre difese immunitarie che giocano un ruolo determinante? Per prima cosa negli screening del polmone devono essere prese in considerazione diversi dati anamnestici oltre alla familiarità, all'età di inizio al vizio del fumo, anche dati sull'inquinamento ambientale in cui vive e lavora la persona. Questi dati possono aiutarci a capire l'insorgenza della patologia in alcuni individui piuttosto che in altri e la diversa gravità e la sintomatologia con cui essa si manifesterà. Nella Fase di prevenzione dobbiamo effettuare anche un'analisi che mostrino l'eventuale accumulo nell'individuo di sostanze cancerogene, che hanno dimostrato eviden-



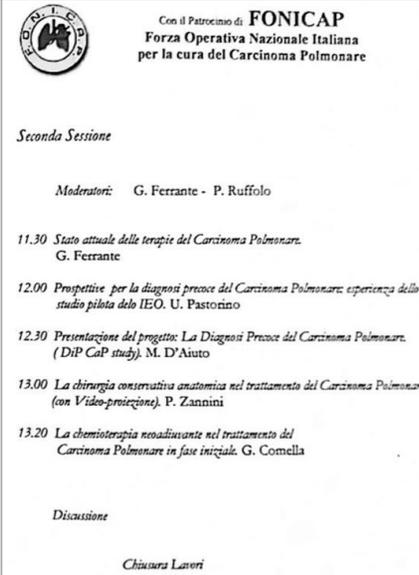

**ISTITUTO NAZIONALE PER LO STUDIO  
E LA CURA DEI TUMORI - NAPOLI**  
 Fondazione Giovanni Pascale



**SEMINARIO**  
**Il carcinoma polmonare  
e la diagnosi precoce**

Con il Patrocinio di:  
  
**Forza Operativa Nazionale Italiana  
del Carcinoma Polmonare**

  
**Venerdì 14 dicembre 2001**  
**Aula Romolo Cerra - I.N.T. - Napoli**




 Con il Patrocinio di: **FONICAP**  
**Forza Operativa Nazionale Italiana**  
 per la cura del Carcinoma Polmonare

**Seconda Sessione**

Moderatori: G. Ferrante - P. Ruffolo

11.30 *Stato attuale delle terapie del Carcinoma Polmonare.*  
 G. Ferrante

12.00 *Prospettive per la diagnosi precoce del Carcinoma Polmonare: esperienza dello studio pilota dello IEO.* U. Pastorino

12.30 *Presentazione del progetto: La Diagnosi Precoce del Carcinoma Polmonare. (DiP CaP study).* M. D'Aiuto

13.00 *La chirurgia conservativa anatomica nel trattamento del Carcinoma Polmonare. (con Video-proiezione).* P. Zannini

13.20 *La chemioterapia neoadiuvante nel trattamento del Carcinoma Polmonare in fase iniziale.* G. Comella

Discussione

Chiusura Lavori

ti correlazioni con l'insorgenza di tumori nel polmone come l'Alluminio, l'Arsenico, il Cromo ed il Nickel. Uno dei migliori strumenti di screening primario per dosare la presenza di metalli pesanti, diossine, etc. in un organismo è l'analisi del sangue, delle urine, del capello e di altre matrici biologiche. Il capello ha la capacità di conservare una buona "memoria" delle sostanze metabolizzate dal nostro organismo per un lungo periodo di tempo. Un'altra analisi fondamentale che va fatta sul nostro paziente è la sua salute intestinale ed in particolare lo stato del suo microbiota. Ci sono diversi studi che hanno chiarito il ruolo immunomodulatore della nostra flora batterica intestinale e quindi la capacità di incidere nella risposta a terapie oncologiche soprattutto di tipo immunologico<sup>6</sup>. Per questo bisogna prestare molta attenzione anche all'utilizzo di antibiotici in pazienti oncologici, valutando che tali terapie potrebbero danneggiare il microbiota e di conseguenza la risposta alle terapie in corso. Ruolo fondamentale hanno i test genetici effettuati per portare alla luce eventuali mutazioni che controllano i meccanismi di crescita e divisione cellulare nonché il processo di morte cellulare. Le mutazioni intervengono sui meccanismi di crescita, di proliferazione e di apoptosi o morte cellulare. Tra i meccanismi che influiscono sullo sviluppo del tumore del polmone sempre più ricerche riportano le alterazioni molecolari del coinvolgimento di geni oncosoppressori del tipo p53 e p16, l'oncogene favorente K-RAS per il tumore non a piccole cellule e p53 e RB1 per il tumore a piccole cellule. Questi parametri analizzati in persone a rischio per età o perché fumatori potrebbe indirizzarci verso screening più approfonditi e periodici per rendere la diagnosi molto precoce. Anche dopo un'eventuale diagnosi di carcinoma polmonare i protocolli terapeutici classici basati su radioterapia, chemioterapia e immunoterapia devono essere associati ad indagini ulteriori che ci permettono di adeguare le terapie, riuscendo a prevenire eventuali fallimenti o peggioramenti del quadro clinico del paziente. Per questo motivo riteniamo utile effettuare test di tipo genetico e genomico non solo nelle diverse matrici cellulari ma anche nel tumore stesso. Per definizione i test genetici si utilizzano per scoprire un'eventuale predisposizione del soggetto ad una o più patologie tumorali, mentre i test genomici si effettuano quando la malattia è in corso per valutare l'aggressività del tumore e per capire quale terapia può dare i risultati migliori.

In primis, sono fondamentali per la diagnostica i biomarcatori tumorali che esprimono delle alterazioni genetiche: ALK, BRAF, EGFR, HER2/neu, KRAS, MET, NTRK, PIK3CA, RET, ROS1. Il ALK può essere messo in correlazione con l'adenocarcinoma, così anche il BRAF, EGFR, l'HER2, il KRAS, il MET, il RET, il ROS1, ancora il MET può essere messo in correlazione con il carcinoma spinocellulare<sup>7</sup>. I marcatori tumorali o biomarcatori tumorali sono molecole tumorali rilevabili in diverse matrici biologiche e possono evidenziare la presenza di un tumore, ma anche il tipo di tumore presente e può indirizzare anche la terapia farmacologica da praticare,

usando farmaci specifici che intervengono sui geni modificati ripristinando una normale biofunzionalità.

È stato dimostrato inoltre nelle cellule tumorali polmonari metastatiche resistenti alla chemioterapia che sono presenti microRNA in eccesso che rendono la cellula resistente alla chemioterapia. Questi microRNA sintetizzano per una proteina la PD-L1 che inibisce la risposta immunoterapica. Soprattutto nei carcinomi non a piccole cellule, infatti, vengono utilizzati anticorpi monoclonali specifici, che hanno come bersaglio questa proteina in questi pazienti<sup>8</sup>. La sua neutralizzazione contribuisce a ripristinare la funzione del sistema immunitario e di conseguenza a migliorare la risposta terapeutica del paziente.

Oltre l'analisi dal punto di vista delle mutazioni è importante il passaggio sugli inquinanti che, come visto in precedenza, incidono sull'insorgenza dei tumori, ma che svolgono un ruolo altrettanto negativo nella progressione della malattia e in una eventuale mancata risposta terapeutica. Per questo motivo, proponiamo un'attenta valutazione della presenza di metalli pesanti, diossine e PCBs (PoliCloroBifenili) attraverso dosaggi specifici da effettuare nelle diverse matrici biologiche (sangue, capelli, unghie, ecc.) ma soprattutto nel tumore<sup>9</sup>. È ampiamente dimostrato che queste sostanze incidano in maniera negativa sulle funzioni del nostro sistema immunitario e che quindi possano comportare una mancata risposta terapeutica. Tali analisi quindi ci permetterebbero di prevenire un fallimento delle terapie ed eventuali complicanze con individuo-specificità e organo-specificità. Tra i metalli pesanti che possono essere messi in correlazione con i tumori del polmone, i seguenti sono quelli che presentano una correlazione maggiore e con cui veniamo più facilmente a contatto:

L'Arsenico può essere introdotto nell'organismo per inalazione e ingestione. Nel nostro organismo si accumula nei capelli e nella pelle per la sua affinità alla cheratina ricca di residui solfidrici, nonché nel polmone e nel tessuto nervoso. Per questo motivo può essere causa di patologie cutanee e polmonari, oltre che vascolari e neurologiche. Passa facilmente la barriera placentare e può essere causa di danni fetali neurologici ed epato-renali.

Il Cromo è un minerale presente come cromite, negli acciai inossidabili, nei coloranti, negli inchiostri, nelle pitture, nei detersivi, negli sbiancanti e nella concia delle pelli. Anche se è considerato un elemento essenziale per l'uomo, può essere altamente tossico e causare irritazioni cutanee ed intestinali, fino a risultare cancerogeno per il polmone. Ha anche un'azione genotossica nell'uomo perché entra nella cellula, la sua forma ossidata acquista la capacità di legarsi al DNA apportando modifiche genetiche alla cellula e risultando anche teratogeno per il feto.

Il Nickel è liberato dagli inceneritori e dalle industrie che scaricano nelle acque e nel terreno. Lo ingeriamo

facilmente con frutta, verdura e cioccolato. È messo in correlazione con i tumori delle cavità nasali e dei polmoni.

Il Cadmio può essere presente nei pesci, nei frutti di mare, nel cioccolato e nei fertilizzanti, ma principalmente è presente nel fumo delle sigarette ed è messo in correlazione con il cancro al polmone e con danni al sistema immunitario e con possibili turbe psicologiche<sup>10,11</sup>.

## ■ Conclusioni

Oltre alla diagnostica clinico-strumentale tradizionale, è utile effettuare la diagnostica genetica sia nelle matrici biologiche che nel tumore e quantificare la presenza di sostanze tossiche negli individui sia malati che clinicamente sani ritenuti a rischio, ciò potrebbe aiutare a scoprire oltre eventuali malattie in atto, anche correlazioni tra tali malattie e gli inquinanti presenti in tali territori. Infatti, importante potrebbe essere la diagnostica genetica per la determinazione del danno cromosomico ed il dosaggio di sostanze tossiche nel sangue, nei capelli e nel latte materno etc. degli abitanti di aree inquinate o dei lavoratori in ambienti inquinati.

Il nostro studio vuole evidenziare l'importanza di associare ad una diagnosi con TC o altri esami di diagnostica per immagini, che nei casi migliori avviene in modo precoce, ma che evidenzia sempre una malattia già in atto, un programma di prevenzione che ci permetta di andare ad individuare i soggetti sani in cui, nel tempo, potrebbe insorgere un tumore polmonare.

Tutti noi corriamo il rischio di ammalarci di tumore al polmone, ma solo alcuni sono geneticamente predisposti, perché hanno ereditato mutazioni che possono innescare il tumore polmonare. Questo dimostra che anche se si parla di tumori in molti casi a manifestazione familiare, in realtà si ereditano condizioni genetiche che concorrono a far sviluppare il tumore, ovvero a creare un maggior rischio di tumore polmonare in queste persone. Oltre a questo aspetto, concorrono all'insorgenza della malattia diversi fattori ambientali come l'inquinamento dell'aria sia in zone industriali che residenziali (es. inquinamento della Pianura Padana), l'inquinamento del cibo e degli ambienti lavorativi o abitativi, oppure pratiche sbagliate come il fumo di sigaretta.

## Bibliografia

1. [www.airc.it/news/i-neri-del-cancro-fotografia-dal-mondo](https://www.airc.it/news/i-neri-del-cancro-fotografia-dal-mondo).
2. <https://www.humanitas.it/malattie/tumore-del-polmone/#:-:text=Fattori%20di%20rischio,-Un'efficace%20prevenzione&text=Il%20fumo%20di%20sigaretta%20attivo,il%20principale%20fattore%20di%20rischio>.
3. <https://www.humanitas.it/news/tumore-del-polmone-il-fumo-e-il-primo-fattore-di-rischio/>.
4. Ruffolo, P. Relazione Convegno OMCeO. Inquinamento Ambientale e Prevenzione dei Tumori. Napoli.
5. Douglas E. Wood, Ella A. Kazerooni, Scott L. Baum et al. Lung Cancer Screening. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16(4):412-441.

6. Lukas F. Mager, Regula Burkhard, Nicola Pett et al. Microbiome-derived inosine modulates response to checkpoint inhibitor immunotherapy. *Science* 2020 Sep 18;369(6510):1481-1489.
7. <https://www.my-personaltrainer.it/bpco/tumore-polmone.html>.
8. Edouard Dantoing, Nicolas Piton, Mathieu Salaün et al. Anti-PD1/PD-L1 Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer with Actionable Oncogenic Driver Mutations. *Int J Mol Sci* 2021; 22(12):6288.
9. Pasquale Ruffolo, Osvaldo Acquaviva, Pierpaolo Capece et al. From the Histological model to the Mutational Model: The Study of Heavy Metals and Other Substances in New Antineoplastic Therapies. *Glob J Med Res* 2023; 23; 7-9.
10. Qihong Zhao, Ying Wang, Ye Cao et al. Potential health risks of heavy metals in cultivated topsoil and grain, including correlations with human primary liver, lung and gastric cancer, in Anhui province, Eastern China. *Sci Total Environ* 2014 1:470-471:340-7.
11. Thomas Behrens, Calvin Ge, Roel Vermeulen et al. Occupational exposure to nickel and hexavalent chromium and the risk of lung cancer in a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer* 2023; 152(4):645-660.