

PUBBLICAZIONE

22

TERAPIA CHIRURGICA DEL
MICROCITOMA POLMONARE: ATTUALI
ORIENTAMENTI

**Terapia chirurgica del microcitoma polmonare:
attuali orientamenti**

A. PAOLINI - M. LEPORE - A. CAMINITI - M. BATORI - W. CANUTI
I. CAPRIOTTI - M. RUGGIERI

Estratto da

IL POLICLINICO - Sez. Chirurgica
Vol. 98 - N. 6 - Novembre-Dicembre 1991

EDIZIONI LUIGI POZZI — ROMA

Terapia chirurgica del microcitoma polmonare: attuali orientamenti

A. PAOLINI - M. LEPORE - A. CAMINITI - M. BATORI - W. CANUTI
I. CAPRIOTTI - M. RUGGIERI

The surgical treatment of small cell lung cancer: the state of art. —
The Authors analyzed surgery in small cell lung cancer.
Resection is definitely indicated in small cell lung cancer with I e II
stage but adjuvant therapy is necessary.
The role of surgery in patients with small cell lung cancer with stage
IIIa remains undefined.

KEY WORDS: Lung cancer, Small cell lung cancer.

Il carcinoma a piccole cellule del polmone è peculiare per il suo comportamento estremamente maligno; esso presenta infatti gli indici mitotici più elevati tra i tumori del polmone, il più breve tempo di raddoppiamento e la sopravvivenza più breve dopo la diagnosi⁹. Per tali motivi verso la fine degli anni '60 un gruppo di ricercatori coordinati dal British Medical Research Council attraverso una sperimentazione clinica, stabiliva che nei tumori del polmone "small cell" la resezione chirurgica non aveva alcun effetto curativo mentre qualche efficacia clinica poteva essere ottenuta con una terapia combinata chemio-radioterapica⁵.

Istituto di IV Clinica Chirurgica, Insegnamento di Semeiotica Chirurgica, Università degli Studi di Roma "La Sapienza".

Relazione presentata al V Congresso dell'Italian Chapter of American College of Surgeons, "What's new in Oncologic surgery". Ascoli Piceno, 28 aprile - 1 maggio 1991.

Per la corrispondenza: Dott. Alessandro Caminiti, Via Quirino Majorana 171, 00152 Roma.

Tale grave affermazione era dovuta essenzialmente alla tardiva diagnosi delle neoplasie che evidenziava in questi casi una malattia generalizzata già al momento della diagnosi cui seguiva una sopravvivenza estremamente sfavorevole¹⁴. Vi era inoltre una eccessiva fiducia nella chemioterapia; non bisogna dimenticare infatti che erano gli anni delle prime importanti scoperte farmacologiche in campo oncologico.

Giusto o sbagliato che fosse, questo studio influi molto sulle sperimentazioni successive ed occorsero molti anni prima che si ritornasse a parlare di terapia chirurgica anche se inizialmente solo in veste di terapia adiuvante.

Materiali e metodi

Vengono riportati nel presente lavoro i dati relativi agli ultimi 20 pazienti affetti da microcitoma polmonare, resecati presso l'Istituto di IV Clinica Chirurgica dell'Università di Roma "La Sapienza" (Tab. I).

TABELLA I. - *Microcitoma polmonare.*
(Casistica Istituto IV Cl. Chirurgica Un. di Roma)

	N. Paz.	Intervento	Sopravv. media
Stadio I	3	2 lobect. + 1 bilobect.	16 mesi
Stadio II	8	3 lobect. + 5 pneumonect.	10 mesi
Stadio III	9	9 pneumonect.	6 mesi

Non sono volutamente considerati gli ultimi 5 anni di casistica per poter avere di ognuno dei pazienti una completa valutazione retrospettiva.

I pazienti osservati appartengono agli stadi I, II, e IIIa, mentre non abbiamo operato alcun paziente appartenente agli altri stadi.

Abbiamo avuto 3 pazienti al I stadio, 8 al II stadio e 9 allo stadio IIIa.

Gli interventi eseguiti sono stati: 5 lobectomie eseguite su pazienti al I e al II stadio, 1 bilobectomia eseguita su un paziente al I stadio e 14 pneumonectomie eseguite sui pazienti allo stadio II e IIIa.

Il motivo della maggiore incidenza delle pneumonectomie rispetto alle exeresi lobari va ricercato nel tentativo di migliorare la radicalità chirurgica in questo particolare istotipo neoplastico.

Tutti i pazienti hanno eseguito le terapie complementari post-chirurgiche farmacologiche e radianti in maniera completa secondo i protocolli predeterminanti. La sopravvivenza media sicuramente non esaltante dei pazienti operati al I stadio è stata di 16 mesi ($p > 0.01$) dall'intervento.

I risultati negli altri due stadi sono stati ancora più scoraggianti in quanto la media di sopravvivenza non superava i 10 mesi nel II stadio e i 6 mesi nel III stadio A ($p > 0.01$).

Discussione

La riduzione ma non la remissione totale della neoplasia dopo la cura chemioterapica e l'osservazione molto frequente di una ripresa locale di malattia, grazie anche all'avvento di metodiche

strumentali moderne, convinsero i ricercatori ad ampliare le sperimentazioni cliniche^{6,12,19,20}; era possibile infatti con l'avvento della fibrobroncoscopia definire fin dall'inizio il tipo istologico ed effettuare una corretta stadiazione clinica.

Allo stato attuale possiamo dire che la resezione chirurgica è una componente fondamentale nell'approccio multidisciplinare dei tumori polmonari "small cell"^{10,13,18}.

Innanzitutto essa è l'unica metodica che, se possibile, porta ad una rimozione immediata della neoplasia a livello locale, determinando una sensibile riduzione delle recidive intratoraciche. Tale fattore risulta molto importante per la prevenzione della eventuale "rimetastatizzazione" della stessa neoplasia¹³.

Nella grande maggioranza delle neoplasie maligne compaiono inevitabilmente, durante il trattamento farmacologico, cloni persistenti o mutanti di cellule resistenti alla chemioterapia che portano alla progressione del tumore e all'insuccesso del trattamento.

In una situazione in cui sia stata rimossa localmente tutta (o quasi) la massa neoplastica è evidente che le terapie farmacologiche e radianti abbiano una maggiore efficacia perchè la quantità di cellule tumorali da distruggere sarà senz'altro minore. In questi casi la chemioterapia sarà necessariamente meno aggressiva con una notevole riduzione delle complicanze midollari del paziente lasciando integre le riserve ematologiche.

Il momento chirurgico nella terapia del microcitoma del polmone è ancora oggetto di posizioni spesso contrapposte. Non vi sono molti dubbi ormai sul ruolo terapeutico della chirurgia nel I e II stadio nei quali essa è considerata "obbligatoria"^{7,12}.

In questi stadi la resezione chirurgica è sicuramente la terapia di primo impiego in quanto è l'unica che può offri-

re la possibile radicalità oltre naturalmente a stabilire una esatta stadiazione intraoperatoria; talvolta infatti la T.C., la R.M.N. o la mediastinoscopia non danno la certezza matematica di una corretta stadiazione della neoplasia.

Il trattamento adiuvante chemio e radioterapico completerà l'approccio multidisciplinare del microcitoma del polmone determinando in questi casi una prognosi più favorevole^{7,18}.

Nel III stadio A l'attuale orientamento degli AA. che si sono interessati al problema^{3,6,18,20}, è quello di considerare il ruolo chirurgico come limitato ed adiuvante. In effetti, il problema se in questi casi iniziare il trattamento con la chemioterapia o con la chirurgia non è stato ancora del tutto risolto; in linea di principio la chemioterapia deve essere sempre praticata come prima terapia, tranne forse in quei casi particolari in cui il tumore primitivo, pur appartenendo a questo stadio, risulta ancora di dimensioni contenute (T1-2 N2).

La chirurgia viene chiamata in causa dopo le terapie radiochemioterapiche, al fine di completare la citoreduzione farmacologica.

Anche se la prognosi di questi pazienti risulta molto sfavorevole e non incoraggiante per qualsiasi trattamento, occorre ricordare che questo stadio in cui trovano collocazione gli N2 comprende l'85% dei pazienti che giungono all'osservazione^{13,14,18}.

L'iter terapeutico attuale che viene praticato dai diversi AA. può essere così schematizzato:

Al I e II stadio occorre innanzitutto intervenire chirurgicamente in maniera radicale; in un secondo momento occorre praticare un primo ciclo di chemioterapia seguito da un primo ciclo di radioterapia a cui si aggiunge un secondo ciclo di chemioterapia; a questo punto si esegue una ristadiatione alla quale segue un

secondo ciclo di radioterapia ad una irradiazione cerebrale profilattica^{7,18}.

Al III stadio A si praticherà invece un primo ciclo di chemioterapia a cui farà seguito la chirurgia radicale; avremo poi un secondo ciclo di chemioterapia, un primo ciclo di radioterapia ed un terzo ciclo di chemioterapia; a questo punto si procederà ad una ristadiatione a cui farà seguito un secondo ciclo di radioterapia ed una irradiazione cerebrale profilattica¹⁸.

I risultati, dopo intervento di exeresi al I e al II stadio, riportati dai diversi AA. esaminati, vengono riportati nelle Tab. II e III. Il primo dato che si evidenzia è quello che la maggior parte degli AA. associano alla terapia chirurgica almeno un'altra terapia; la sopravvivenza a 5 anni in questi casi andava dal 39% all'83% per il I stadio e dal 12 al 50% per il II stadio. Occorre notare che relativamente all'esperienza riportata da Ricci, questa si riferisce al numero complessivo dei malati operati che rientrano, oltre che nel I e II stadio, anche nello stadio IIIa.

Prasad che nel suo lavoro riporta l'esperienza del E.L.C.G. (Edinburgh Lung Cancer Group), non associa invece alcuna terapia complementare con una so-

TABELLA II. - Risultati dopo exeresi allo Stadio I nel microcitoma.

AA.	Anno	N. Paz.	CT/RT	% Sopravv. 5 AA.
Shields V.A.S.O.G.	1982	55	+ / +	41
Biocca	1983	36		39
Meyer	1986	6	+ / +	83
Prasad E.L.C.G.	1989	27	- / -	35
Karrer I.S.C.	1989	38	+ / -	62 (3 AA.)

TABELLA III. - Risultati dopo exeresi allo stadio II nel microcitoma.

AA.	Anno	N. Paz.	CT/RT	% Sopravv. 5 AA.
Shields V.A.S.O.G.	1982	49	+/+	12
Biocca	1983	12		17
Meyer	1986	4	+/+	50
Prasad E.L.C.G.	1989	29	-/-	23
Karrer I.S.C.	1989	39	+/-	50 (3 AA.)
Ricci	1989	20 (St. I-II) 34 (St. IIIa)	+/+	13

pravvivenza a 5 aa. che scende al 35% per il I stadio ed al 23% per il II stadio¹⁶.

I risultati dopo exeresi allo stadio IIIa riportati dalla letteratura (tab. IV) dimostrano in maniera drammatica il crollo della sopravvivenza. Non tenendo conto dei pur interessanti dati di Karrer che riporta l'esperienza dell'International Society of Chemotherapy Lung Cancer Study Group¹⁰ e di Salzer¹⁸ che dovranno essere valutati tra alcuni anni, la sopravvivenza di questi pazienti dopo 5 anni è praticamente nulla.

TABELLA IV. - Risultati dopo exeresi allo stadio IIIa nel microcitoma.

AA.	Anno	N. Paz.	CT/RT	% Sopravv. 5 AA.
Shields V.A.S.O.G.	1982	28	+/+	4
Biocca	1983	39		5
Prasad E.L.C.G.	1989	41	+/-	0
Karrer I.S.C.	1989	35	+/-	41 (3 AA.)
Salzer	1990	14	+/+	47

Per quanto riguarda la nostra esperienza i risultati scoraggianti sono dovuti principalmente a due ordini di fattori.

È probabilmente esistito nella nostra casistica un problema di sottostadiazione attualmente superato dalla moderna diagnostica strumentale non completamente perfezionata negli anni scorsi; in effetti tutti i malati che ora giungono alla nostra osservazione vengono tipizzati e stadiati con molta precisione per via endoscopica (biopsie periferiche sotto schermo fluoroscopico, agoaspirazioni transbronchiali), con tomografia computerizzata, scintigrafia ossea e mediastinoscopia.

Inoltre dobbiamo ricordare che essendo il nostro uno studio retrospettivo, non ha tenuto conto delle ultime recenti acquisizioni in campo farmacologico né dei recenti progressi in tema di trapianto di midollo osseo che ha permesso di migliorare notevolmente la risposta tumorale al trattamento chemioterapico.

In conclusione visti i risultati di tutte le diverse esperienze compresa la nostra, possiamo affermare che il tumore del polmone "small cell" al I e II stadio può essere effettivamente trattato inizialmente con la resezione chirurgica e successivamente sottoposto a un trattamento complementare postchirurgico particolarmente intensivo. Trovano spazio a tal fine le chemioterapie più avanzate, la radioterapia e l'irradiazione cerebrale profilattica poiché alcuni farmaci non passano la barriera ematoencefalica.

Nello stadio IIIa la chirurgia fino ad ora non ha dimostrato effettivi vantaggi in termini di sopravvivenza anche se non possiamo definirla "svantaggiosa"; essa ha uno spazio reale nel T3 NO dal momento che il ruolo chirurgico trova maggiori finalità nel momento in cui la

massa neoplastica raggiunge una certa dimensione.

RIASSUNTO

Gli Autori valutano gli attuali orientamenti nella terapia chirurgica del microcitoma polmonare.

Il microcitoma polmonare al I e II stadio deve essere trattato inizialmente con la terapia chirurgica per poi essere sottoposto in un secondo tempo alle terapie complementari farmacologiche e radianti. Nello stadio IIIa la chirurgia fino ad ora non ha mostrato effettivi vantaggi in termini di sopravvivenza

BIBLIOGRAFIA

1. Bunn P.A.: *Operation for stage IIIa Small cell lung cancer?* Ann. Thorac. Surg. 49, 691, 1990.
2. Crisci R. et al.: *Attuali orientamenti nella terapia del microcitoma del polmone.* La Chirurgia Toracica 32, 1, 1979.
3. Davis S. et al.: *Long-term survival in small cell carcinoma of the lung. A population experience.* J. Clin. Oncol. 3, 80, 1985.
4. Fegiz G.F. et al.: *Carcinoma del polmone: fattori prognostici e risultati della terapia chirurgica.* Florence J. of Surgery Suppl. 2, 109, 1984.
5. Fox W., Scadding J.G.: *Medical Research Council comparative trial of surgery and radiotherapy for primary treatment of small celled or oat celled carcinoma of the bronchus: ten year follow-up.* Lancet 2, 63, 1973.
6. Friess G.G. et al.: *Effect of initial resection of small cell carcinoma of the lung: a review of Southwest Oncology Group Study 7628.* J. Clin. Oncol. 3, 964, 1985.
7. Graham B.L. et al.: *Surgery in small cell lung cancer.* Ann. Thorac. Surg. 45, 687, 1988.
8. Hande K.R., Des Prez R.M.: *Current perspective in small cell lung cancer.* Chest. 85, 669, 1984.
9. Hyde L. et al.: *Cell type and natural history of lung cancer.* JAMA 193, 52, 1965.
10. Karrer K. et al.: *The importance of surgical multimodality treatment for small cell bronchial carcinoma.* J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 97, 168, 1989.
11. Ihde D.C., Hansen H.H.: *Staging procedures and prognostic factors in small cell carcinoma of the lung.* In: *Small cell lung cancer.* Pag. 261 Grune and Stratton, New York, 1981.
12. Meyer J.A.: *Five year survival in treated stage I and II small cell carcinoma of the lung.* Ann. Thorac. Surg. 42, 668, 1986.
13. Meyer A.J.: *Indicazioni per il trattamento chirurgico del carcinoma a piccole cellule del polmone.* Surg. Clinic. North Am. 65, 1103, 1987.
14. Mountain C.F.: *Clinical biology of small cell carcinoma: relationship to surgical therapy.* Semin. Oncol. 5, 272, 1978.
15. Ohta M. et al.: *Results of multidisciplinary treatment of small cell carcinoma of the lung.* Lung Cancer 2, 168, 1986.
16. Prasad U.S. et al.: *Long term survival after pulmonary resection for small cell carcinoma of the lung.* Thorax 44, 784, 1989.
17. Ruggieri M. et al.: *La chirurgia citoreducente nel cancro del polmone.* Il Policlinico Sez. Chir. 96, 53, 1989.
18. Salzer M.G. et al.: *Operation for N2 small cell lung carcinoma.* Ann. Thorac. Surg. 49, 759, 1990.
19. Shields T.W. et al.: *Surgical resection in the management of small cell carcinoma of the lung.* J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 84, 481, 1982.
20. Shore D.F., Paneth M.: *Survival after resection of small cell carcinoma of the bronchus.* Thorax 35, 819, 1980.
21. Spiro G.S.: *Current management of small cell lung cancer.* La Chirurgia Toracica 42, 299, 1989.