

PUBBLICAZIONE

25

CHIRURGIA DEL CANCRO POLMONARE

“ NON SMALL-CELL” AL I E II STADIO

Chirurgia del cancro polmonare non “small-cell” al I e II stadio

MASSIMO RUGGIERI - ALESSANDRO CAMINITI - MARIELLA LEPORE
GUIDO PAOLINI - MARIANO BATORI - ANTONIO PAOLINI

Estratto da

IL POLICLINICO - Sez. Chirurgica
Vol. 99 - N. 6 - Novembre-Dicembre 1992

EDIZIONI LUIGI POZZI - ROMA

Chirurgia del cancro polmonare non "small-cell" al I e II stadio

MASSIMO RUGGIERI - ALESSANDRO CAMINITI - MARIELLA LEPORE
GUIDO PAOLINI - MARIANO BATORI - ANTONIO PAOLINI

Surgical resection of non small cell lung cancer at stage I and II.

— We analyzed retrospectively 75 patients undergoing surgical resection for stage I and II non small cell lung cancer in IV Department of Surgery of University "La Sapienza" of Rome (Italy), from 1981 to 1991.

The 2 years survival rate for 65 patients with stage I was 73.8%; for 10 patients with stage II was 60%. The 5 years survival rate was respectively 50.7% and 30%.

Lobectomy was performed at I stage in 56 cases, bilobectomy in 2 cases, pneumonectomy in 7 cases; in II stage 3 lobectomy, 1 bilobectomy, 6 pneumonectomy.

Lobectomy or bilobectomy is indicated in patients with I stage; in selected cases segmentectomy or wedge resection are probably indicated.

Lobectomy is indicated in patients with II stage; however bilobectomy or pneumonectomy are needed frequently to obtain a curative resection.

KEY WORDS: Lung cancer, Surgery.

La frequenza del carcinoma bronco-polmonare é notevolmente e progressivamente aumentata negli ultimi anni determinando un crescente allarme nelle popolazioni industrialmente sviluppate. Nel solo 1988 negli Stati Uniti sono stati riscontrati 162000 casi di neoplasia polmonare pari a 64,4 ogni 100000 abitanti¹. Questo tumore, per la stretta relazione incidenza-mortalità é al primo posto come causa di morte per neoplasia nei soggetti maschi anche se nelle donne la sua frequenza é in rapido e continuo aumento

con un rapporto attuale di 4 ad 1². Tra le diverse cause di questo incredibile aumento della mortalità domina l'impossibilità, nonostante le più moderne indagini diagnostiche, di rilevare in fase preclinica e/o precoce, i soggetti affetti da tale neoplasia. Una diagnosi sempre più tempestiva infatti ci permetterà di sorprendere la malattia in quegli stadi iniziali che possono giovare di una terapia più efficace.

Lo scopo del presente lavoro é di valutare quali siano i moderni orientamenti chirurgici del ca. polmonare non "small cell" al I e II stadio, valutare i tassi di sopravvivenza a seconda del tipo di intervento chirurgico eseguito e gli aspetti prognostici a distanza a seconda degli istotipi esaminati.

Università degli studi di Roma "La Sapienza", Istituto di IV Clinica Chirurgica, Cattedra di Semeiotica Chirurgica.

Per la corrispondenza: Dott. Alessandro Caminiti, Via Baldo degli Ubaldi 96, 00167 Roma.

Materiali e metodi

Nel presente lavoro vengono riportati i dati relativi alla sopravvivenza di un gruppo, particolarmente omogeneo per stadiazione e classificazione istologica, di 75 pazienti sottoposti ad exeresi polmonare per neoplasia polmonare al I e II stadio esclusi i "SCLC", dal 1981 fino al 1991 presso l'Istituto di IV Clinica Chirurgica dell'Università degli Studi di Roma "La Sapienza".

Dei nostri pazienti 59 erano di sesso maschile con età compresa tra i 38 e gli 82 anni con una media di 64 anni; nelle 16 pazienti di sesso femminile la media delle età era di 56 anni, con un range di età che andava dai 42 ai 77 anni.

Lo studio preoperatorio comprendeva oltre ad un accurato inquadramento anamnetico e obiettivo generale, le consuete indagini di laboratorio, radiologiche, le prove spirometriche e l'esame fibroendoscopico.

La tipizzazione istologica preoperatoria era stata ottenuta in 63 pazienti attraverso le varie metodiche diagnostiche a disposizione tra cui principalmente la fibroendoscopia (54 casi), l'esame dell'espettorato (5 casi) e l'agoaspirazione TC guidata (4 casi). Nei restanti 12 casi la tipizzazione delle neoplasie era effettuata con esame estemporaneo intraoperatorio. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a stadiazione prechirurgica mediante almeno due di queste metodiche: "ecografia addominale",

"TC total body", "scintigrafia ossea total body". In alcuni casi sono state eseguite ulteriori valutazioni mediante la ricerca di markers specifici, la mediastinoscopia, la citofluorometria e, per escludere la presenza di metastasi, la ricerca dei livelli ematici della fosfatasi alcalina. Il successivo intervento chirurgico ha confermato in tutti i pazienti la precedente stadiazione tranne in 5 casi che avevano subito una sottostadiazione clinica.

Dei pazienti osservati 65 appartenevano al I stadio; tra questi prevaleva l'adenocarcinoma mentre l'epidermoidale e il carcinoma a grandi cellule interessavano rispettivamente 25 e 12 pazienti. Dei pazienti al II stadio nessuno risultava avere un adenocarcinoma, 8 erano i casi di ca. epidermoidale mentre i restanti 2 erano carcinomi a grandi cellule.

Le curve di sopravvivenza a cinque anni, in relazione al tipo istologico e all'intervento chirurgico, sono state ricavate utilizzando il metodo di Kaplan-Meier³. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a follow-up con controlli semestrali di tipo clinico, endoscopico, ecografico e radiologico. Nessuno dei pazienti è stato sottoposto a successive terapie adiuvanti radio e chemioterapiche secondo un orientamento presente in letteratura^{4,5,6}.

Gli interventi chirurgici effettuati nella nostra casistica sono stati 59 lobectomie, 3 bilobectomie e 13 pneumonectomie di cui al II stadio 3 lobectomie, 1 bilobectomia e 6 pneumonectomie.

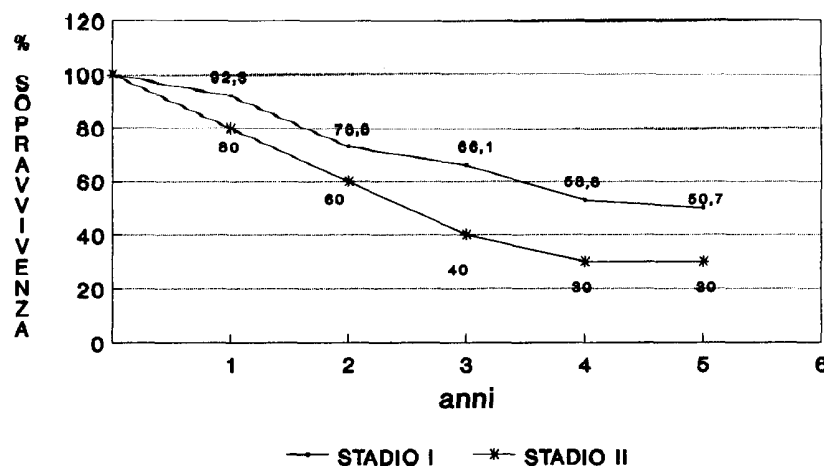


Fig. 1. - Ca. Polmonare non microcitoma: sopravvivenza al I e II stadio.

Risultati

La sopravvivenza dei nostri pazienti globalmente considerata a 5 anni é del 50,7% al I stadio e del 30% al II stadio (a 2 anni é rispettivamente del 73,8% e del 60%) (Fig. 1). Se consideriamo il tipo di intervento chirurgico dobbiamo notare nella nostra casistica che al I stadio la sopravvivenza a 5 anni non mostra importanti differenze tra la pneumonectomia e

la lobectomia, rispettivamente del 57,1% e del 50% (Fig. 2); mentre pochissime ne dimostra a 2 anni (71,4% e 74,1%). Tale andamento sovrapponibile conferma l'inutilità della pneumonectomia di principio in questo stadio.

Nel secondo stadio la sopravvivenza a 5 anni risulta modicamente migliore per la pneumonectomia (33,3%), rispetto alla lobectomia radicale (25%) (Fig. 3).

Se consideriamo il tipo istologico, no-

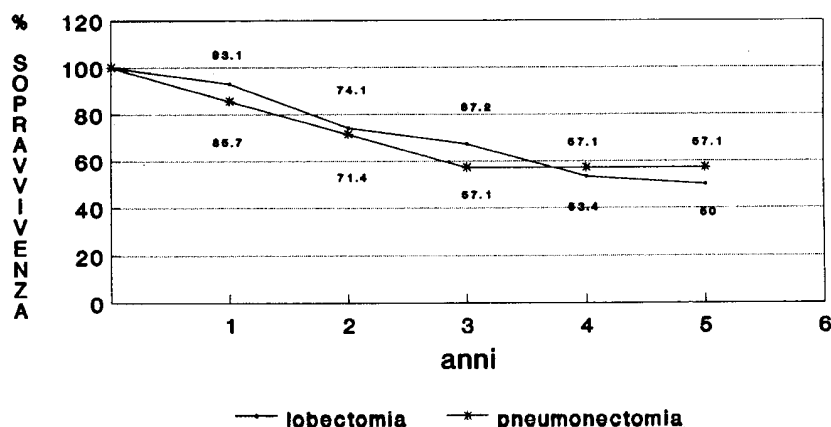


Fig. 2. - Ca. Polmonare non microcitoma: sopravvivenza al I stadio in rapporto al tipo di intervento.

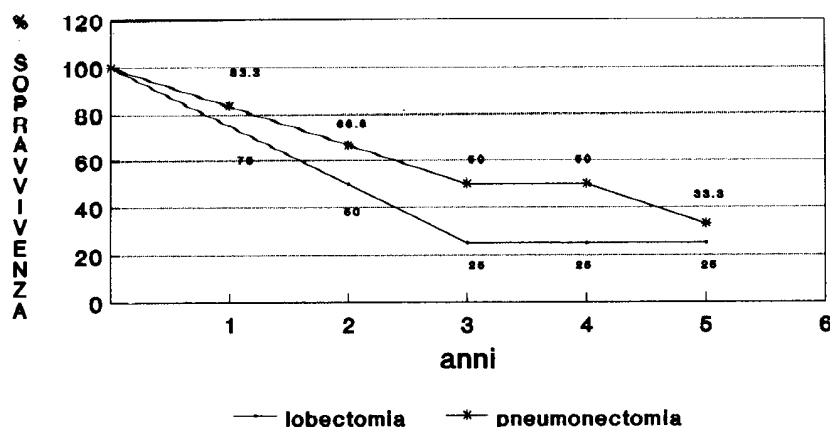


Fig. 3. - Ca. Polmonare non microcitoma: sopravvivenza al II stadio in rapporto al tipo di intervento.

tiamo per il I stadio che la sopravvivenza a 2 e a 5 anni varia dall'88% al 56% nel carcinoma epidermoidale, dal 78,5% al 39,2% nell'adenocarcinoma, mentre rimane stabile intorno al 33,3% nel carcinoma a grandi cellule.

Nel II stadio, nel quale non abbiamo avuto casi di adenocarcinoma, la sopravvivenza a 5 anni nel carcinoma epidermoide risulta essere del 37%, mentre non abbiamo avuto sopravvivenze a cinque anni nel carcinoma a grandi cellule.

Discussione

La strategia terapeutica delle neoplasie polmonari al I stadio si basa sulla resezione polmonare, sempre dopo aver valutato il rischio operatorio in relazione alla funzionalità cardiorespiratoria. Le metodiche chirurgiche nel T1NOMO oltre alla lobectomia radicale o alla bilobectomia possono essere la segmentectomia e in alcuni casi anche la resezione atipica. Tali ultime metodiche potrebbero in futuro rivestire un ruolo fondamentale per i crescenti sviluppi della chirurgia miniinvasiva sotto guida toracoscopica⁷; nel T2NOMO il trattamento fondamentale rimane la lobectomia radicale; ovviamente in alcune particolari situazioni anatomiche la pneumonectomia dovrà essere preferita per rispettare specifiche esigenze di radicalità.

La decisione dell'atteggiamento terapeutico inoltre, tra gli altri problemi deve tener conto anche della possibilità dello sviluppo di un nuovo tumore primitivo metacrono nel parenchima residuo, eventualità dimostrata in circa il 20% dei casi⁸.

In letteratura la sopravvivenza complessiva nei pazienti al I stadio (T1NOMO) a 5 anni dall'intervento chirurgico riportata da Mountain⁹ è circa il 70% dato molto simile alla esperienza di

Paletto¹⁰ dove su 1216 casi operati sempre al I stadio ma con T1-2, la sopravvivenza a 5 anni è del 64,9%.

Raymond¹¹, su indicazione dei diversi risultati prognostici ottenuti su 244 neoplasie trattate al I stadio, introduce una nuova variante di "T" definita "T1/2" con cui indicare tutte le lesioni neoplastiche inferiori a 2 cm. e valuta a circa il 90% la sopravvivenza a 5 anni in questi casi, mentre tale valore si riduce al 65% per le forme comprese tra i 2 e i 3 cm.

Nella nostra casistica abbiamo avuto risultati meno soddisfacenti con una sopravvivenza a 5 anni al I stadio del 50,7%; inoltre al I stadio il tipo di intervento chirurgico praticato non ha influito in maniera significativa essendo le sopravvivenze a 2 e 5 anni dopo pneumonectomia e dopo lobectomia pressoché sovrapponibili (71,4% e 57,1% contro 74,1% e 50%). Questo dato è di importanza particolare soprattutto nella decisione terapeutica in quei pazienti con difficili condizioni cardiorespiratorie.

La presenza di un'adenopatia lobare, interlobare e ilare omolaterale in assenza di metastasi a distanza fa slittare una neoplasia T1-T2 dal I (T1-T2NOMO) al II stadio acquisendo la forma di T1-T2N1MO.

Nel II stadio la scelta terapeutica chirurgica è basata principalmente sulla lobectomia radicale e solo in alcuni casi la bilobectomia o la pneumonectomia sono indispensabili per ottenere una exeresi radicale della neoplasia e dei linfonodi loco-regionali.

Secondo Paletto¹⁰ la presenza di un linfonodo positivo N1 o N2 riduce la sopravvivenza al 50% dei casi nei primi due anni dall'intervento; a partire dal terzo anno si assiste poi ad una differenza nel comportamento di N1 e N2, dove a N1 corrisponde una sopravvivenza del 47% mentre a N2 del 22%.

Nella nostra esperienza la sopravvi-

venza a cinque anni in questo stadio é stata del 30%. Queste sopravvivenze non sono particolarmente elevate ma comunque soddisfacenti considerando il livello di progressione della malattia e che l'unica terapia attuata in questa esperienza é stata quella chirurgica. La terapia radiante infatti, effettuata in pazienti che non possono essere sottoposti ad intervento chirurgico, determina una sopravvivenza a cinque anni solo del 6%¹⁰; si riconferma così la priorità e l'importanza dell'atto chirurgico sulle altre possibilità terapeutiche come la radioterapia e la chemioterapia che assumono un ruolo nei casi in cui non é possibile praticare la terapia chirurgica a causa delle condizioni del paziente^{4,5}.

Attualmente comunque Paletto¹⁰ consiglia di sottoporre in ogni caso a terapia radiante post-operatoria tutti i pazienti N+.

Bisogna comunque aggiungere che il tipo istologico della lesione rimane un parametro indispensabile per una corretta valutazione dei risultati a distanza. Relativamente all'inquadramento anatomicopatologico della lesione é dimostrato chiaramente che al I stadio la migliore sopravvivenza, con il 70% a 5 anni, si riscontra nelle forme a cellule squamose¹², mentre il più basso indice di successo si manifesta nei quadri a grandi cellule che arrivano perfino ad una percentuale pari a zero come dimostrato nei 96 casi presentati da Downey¹³. Gli adenocarcinomi si collocano in posizione intermedia con valori di prognosi favorevole in circa il 38% dei casi¹².

Secondo Downey¹³ inoltre la sopravvivenza a 5 anni degli adenocarcinomi al II stadio é del 10%, ma esistono delle significative differenze tra i vari sottotipi. L'aspetto bronchioloalveolare sembra essere quello a migliore prognosi (sopravvivenza media di 44 mesi), mentre l'acinoso e il papillifero presentano rispettivamente

una mediana di 31 e 32 mesi; il carcinoma solido con formazioni mucose é quello a prognosi peggiore con una sopravvivenza di soli 10 mesi.

Anche nella nostra casistica l'istotipo ha influito in maniera significativa premiando il carcinoma epidermoidale che ha la migliore sopravvivenza a 5 anni (64% al I stadio, 37% al II stadio) seguito dall'adenocarcinoma e dal ca. a grandi cellule; da notare in particolare il carcinoma a grandi cellule dove nel I stadio la mortalità é rimasta invariata su valori del 33,3% nel follow-up a 2 e 5 anni; al II stadio la sopravvivenza a 5 anni é stata nulla.

Allo stato attuale quindi per le lesioni "NSC" allo stadio I e II la terapia di scelta é quella chirurgica eventualmente associata alla radioterapia al II stadio; infatti anche se con la chirurgia i risultati non sono particolarmente brillanti, soprattutto al II stadio e nel carcinoma a grandi cellule, le terapie alternative non sono in grado di offrire dei risultati soddisfacenti e sono praticabili quindi solo quando vi sia una controindicazione all'intervento di ordine fisiopatologico.

In particolare allo stadio I l'intervento di elezione é rappresentato dalla lobectomia o dalla bilobectomia allo scopo di alterare il meno possibile le condizioni respiratorie del soggetto; la segmentectomia e la resezione atipica potrebbero rappresentare la naturale evoluzione di questo discorso anche se sono auspicabili ulteriori studi in merito. A tale proposito vanno ricordate le ampie possibilità che potrebbero essere offerte dalle recenti acquisizioni in tema di chirurgia mininvasiva toracoscopica che potrebbero dare un impulso ulteriore in questa direzione.

Al II stadio la lobectomia é l'intervento indicato tuttavia, allo scopo di rispettare i criteri di radicalità oncologica, in alcuni casi é indispensabile la bilobectomia od anche la pneumonectomia; in questo sta-

dio sarebbe inoltre utile associare una radioterapia post-operatoria.

RIASSUNTO

Nel presente lavoro sono valutati i risultati della terapia chirurgica del ca. polmonare non "small cell" su di un gruppo omogeneo di 75 pazienti, al I e II stadio, sottoposti ad exeresi polmonare presso l'Istituto di IV Clinica Chirurgica dell'Università di Roma "La Sapienza" dal 1981 fino al 1991.

Gli interventi chirurgici eseguiti al I stadio sono stati 56 lobectomie, 2 bilobectomie e 7 pneumonectomie; al II stadio 3 lobectomie, 1 bilobectomia e 6 pneumonectomie.

La sopravvivenza a 2 anni globalmente considerata per i 65 pazienti allo stadio I è stata del 73,8%, nei 10 pazienti allo stadio II è stata del 60%. La sopravvivenza a 5 anni è stata rispettivamente del 50,7% e del 30%.

Alla luce di questa esperienza si evince che l'intervento di elezione per lo stadio I è la lobectomia radicale; la segmentectomia e la resezione atipica potrebbero rappresentare una valida alternativa in alcuni casi selezionati.

Al II stadio la lobectomia radicale è l'intervento di scelta; spesso comunque la bilobectomia o la pneumonectomia sono indispensabili per ottenere una resezione radicale.

BIBLIOGRAFIA

1. Silverberg E., Luber J.: *Cancer statistics, 1989. Ca-A Cancer. J. for clinicians*, 39, 1, 1989.
2. Garfunkel L. et al.: *Smoking and lung cancer in women: findings in prospective study. Cancer Res.*, 48, 6961, 1988.
3. Kaplan E.L., Meier P.: *Nonparametric estimation from incomplete observations. J. Am. Stat. Assoc.*, 53, 457, 1958.
4. Martini N., Flehinger B.J., Nagasaki F., Hart B.: *Prognostic significance of N1 disease in carcinoma of the lung. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 86, 646, 1983.
5. Holmes E.C.: *Treatment of stage II lung cancer (T1N1 and T2N1). Surg. Clin. North AM*, 67, 945, 1987.
6. Lodwing Lung Cancer Group: *Patterns of failure in patients with resected stag I and II non-small carcinoma of the lung. Am. Surg.*, 205, 67, 1987.
7. Miller J.I.: *Therapeutic thoracoscopy: new horizons for an established procedure. Ann Thorac. Surg.*, 52, 1036, 1991.
8. Thomas P.: *Cancer recurrence after resections: T1N0 non-small cell lung cancer. Ann Thorac. Surg.*, 49, 242, 1990.
9. Mountain C.F.: *Assessment of the role of surgery for control of lung cancer. Ann Thorac. Surg.*, 24, 365, 1977.
10. Paletto A.E. et al.: *Attualità nel trattamento delle neoplasie del polmone. Inc. Onc. Chir.*, 3, 3, 1990.
11. Raymond C.R. et al.: *Survival after conservative resection for TINOMO non-small cell lung cancer. Ann. Thorac. Surg.*, 49, 391, 1990.
12. Sorensen J.B., Olsen J.E.: *Prognostic implications of histopathologic subtyping in patients with surgically treated stage I or II adenocarcinoma of the lung. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 97, 245, 1989.
13. Downey R.S. et al.: *Large cell carcinoma of the lung: a highly aggressive tumor with dismal prognosis. Ann Thorac. Surg.*, 47, 806, 1989.