

I SESSIONE NOVITÀ NELLA DIAGNOSTICA

VALUTAZIONE FUNZIONALE RESPIRATORIA PREOPERATORIA DEL PAZIENTE AFFETTO DA CARCINOMA POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC)

Corrado Antonio
Teresa Renda
Stefania Bertini
Monica Picariello
Annikke Augustynen
Giuseppe Vilella
Donatella Tozzi
Nazzena Maluccio
Roberta Ginanni
Gianni Misuri
Massimo Gorini

*Terapia Intensiva Pneumologica,
Azienda Ospedaliero-Universitaria
Careggi, Firenze*

L'indicazione chirurgica del cancro polmonare è basata sulla stadiazione del tumore e sulla valutazione funzionale polmonare, misura oggettiva della capacità del paziente a tollerare la resezione chirurgica del parenchima polmonare. La valutazione della risposta fisiologica all'insulto chirurgico, l'identificazione di fattori di rischio associati ad elevata mortalità e morbilità e una corretta gestione dei processi assistenziali concorrono a migliorare l'outcome postoperatorio. Le complicanze cardiache e polmonari postoperatorie implicano un gravoso onere economico a causa della necessità di ricovero in terapia intensiva, di prolungata degenza ospedaliera e di trattamenti terapeutici costosi ⁽¹⁾. Attualmente si assiste ad un aumento del numero dei pazienti ad elevato rischio di complicanze polmonari postoperatorie (CPO) legato principalmente ad un allungamento della vita e quindi al prevalere delle patologie croniche ed in particolare respiratorie quali la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

FATTORI DI RISCHIO

I potenziali fattori di rischio (come riportato in tabella 1) per CPO sono rappresentati da: fumo, classe ASA (American Society of Anesthesiology) > II, Età > 70 anni, obesità, BPCO. Per i pazienti affetti da BPCO che vanno incontro ad un intervento sul torace o sull'addome viene riportato un fattore relativo di rischio di complicanze postoperatorie di 4.5 maggiore rispetto a pazienti non BPCO sottoposti alla stessa procedura chirurgica ⁽²⁾.

Tabella 1

Fattori di rischio per lo sviluppo di CPO

Modificata ed adattata da referenze 2,3

- | | |
|----------------------|---|
| • Uso di tabacco | • BPCO |
| • Classe ASA>II | • Sede dell'intervento |
| • Età >70 anni | • Durata dell'intervento |
| • Obesità | • Anestesia generale |
| • Stato nutrizionale | • Utilizzo di pancuronio durante l'intervento |

La sede d'intervento rappresenta il principale fattore di rischio per CPO. Il rischio è maggiore per interventi chirurgici prossimi al diaframma, infatti la chirurgia addominale alta o toracica comportano una % di rischio di CPO variabile dal 10 a 40 % ⁽²⁾. La classificazione dello stato fisico (ASA) dell'American Society of Anesthesiology come riportato da alcuni autori ^(4,3) in Tabella 2 rappresenta uno strumento altrettanto utile per predire il tasso delle CPO.

Tabella 2

Classificazione ASA e rischio di CPO

ND = non disponibile.
Modificata ed adattata da referenze 2,3*

Classe ASA	Definizione	Tassi di CPO per classe (%)
I	Paziente sano	1,2
II	Paziente sano con malattia sistemica lieve	5,4
III	Paziente con malattia sistemica grave non invalidante	11,4
IV	Paziente con malattia sistemica grave non invalidante in costante pericolo di vita	10,9
V	Paziente moribondo con un'attesa di sopravvivenza inferiore a 24 ore con o senza intervento	ND*
VI	Paziente con morte celebrale dichiarata in attesa di rimozione degli organi per donazione	ND*

Valutazione funzionale preoperatoria e raccomandazioni secondo le Linee Guida

La British Thoracic Society ⁽⁵⁾, l'American Thoracic Society e l'European Respiratory Society ⁽⁶⁾, l'American College of Chest Physicians ⁽⁷⁾ hanno prodotto delle linee guida con specifiche raccomandazioni sugli "steps" necessari per la valutazione del rischio preoperatorio. Le raccomandazioni contenute in queste linee guida seguono un approccio simile, basandosi sulla valutazione di test funzionali respiratori per stimare il rischio perioperatorio e dell'effetto della resezione polmonare sulla funzione polmonare postoperatoria. I rischi connessi alla resezione chirurgica standard per neoplasia polmonare includono la morbilità e mortalità perioperatoria e la disabilità funzionale a lungo termine.

Principali Raccomandazioni delle attuali Linee Guida per la valutazione fisiologica pre-operatoria di pazienti con tumore polmonare candidati a resezione polmonare ⁽⁵⁻⁷⁾

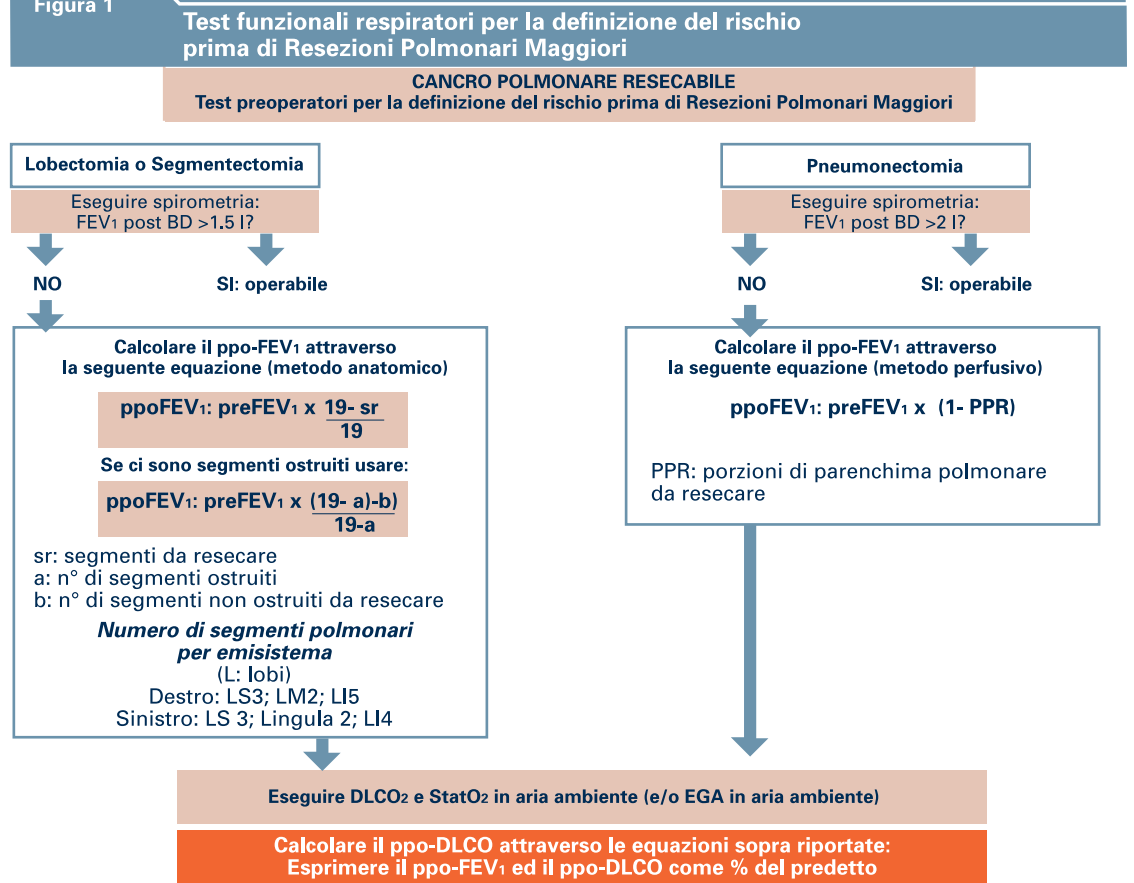
L'età non rappresenta una controindicazione ad interventi di resezione polmonare, in particolare la chirurgia per resezione polmonare in pazienti classificati allo stadio I-II della malattia può risultare di pari efficacia sia in pazienti giovani che di età >70 anni. L'età > 80 anni non rappresenta una controindicazione per lobectomia o resezione segmentaria per malattia in stadio I, mentre per la pneumectomia risulta necessaria una valutazione che tenga conto delle comorbilità associate per la stima del rischio.

Esiste un consenso unanime sulla necessità di sottoporre ad una valutazione completa della funzione respiratoria e cardiocircolatoria tutti i pazienti candidati a resezione polmonare. La spirometria dovrebbe essere sempre eseguita in condizioni di stabilità clinica e sotto trattamento farmacologico ottimale che include l'uso di farmaci broncodilatatori.

È stato riportato che un incrementato rischio di complicazioni polmonari è associato a valori di FEV₁ o di FVC inferiori al 70% del valore predetto, o al rapporto FEV₁/FVC inferiore a 65% ⁽⁸⁾. In termini di perdita di funzione post-intervento è noto che l'asportazione di un lobo polmonare determinerà una riduzione di circa il 10% della FVC a 6 mesi dall'intervento, mentre la pneumectomia generalmente causa una riduzione permanente di circa il 30% della funzione polmonare ⁽⁶⁾. Questo decremento della funzione può avere conseguenze devastanti in pazienti con BPCO e funzione respiratoria già compromessa in condizioni di base. Alcuni studi hanno dimostrato che il FEV₁ diminuisce entro i primi mesi dopo la resezione del parenchima polmonare, ma tende a migliorare lievemente a distanza di 6 mesi dall'intervento ⁽⁹⁻¹¹⁾. Un lavoro pionieristico in questo campo suggeriva che un valore assoluto di FEV₁ post operatorio < di 0.8 L avrebbe indotto una inaccettabile incidenza di ipercapnia e di disabilità polmonare ⁽¹²⁾. Sfortunatamente non abbiamo a disposizione al momento dati che descrivono la modificazione della qualità di vita nel tempo di pazienti sottoposti a resezione polmonare per malattia neoplastica. In casi selezionati, tuttavia la resezione segmentaria o di un lobo o di un intero polmone può migliorare la funzione polmonare se l'area resecata era già considerevolmente distrutta da un eventuale enfisema e le aree non resecate relativamente risparmiate dall'enfisema. Il paziente può essere sottoposto a pneumectomia senza ulteriori approfondimenti se il FEV₁ risulta > 80% del teorico o > 2L, e a lobectomia senza ulteriori approfondimenti se il FEV₁ risulta > 1,5 L. Pazienti con evidenza radiografica di malattia polmonare interstiziale o eccessiva dispnea da sforzo dovrebbero essere sottoposti alla determinazione della DLCO anche se il FEV₁ è > 80% del predetto. Se il FEV₁ o la DLCO sono < 80% del teorico, dovrebbe essere calcolata per entrambi i parametri FEV₁ e DLCO il valore stimato post-operatorio (ppoFEV₁ e ppoDLCO) attraverso un calcolo matematico che prende in considerazione il numero dei segmenti polmonari da rimuovere in caso di lobectomia o segmentectomia o attraverso l'impiego della scintigrafia di perfusione quantitativa in caso di pneumectomia, come riportato in figura 1. La scintigrafia di perfusione per il calcolo del ppoFEV₁ e DLCO è il metodo migliore e più accurato rispetto al metodo anatomico in quanto questo ultimo tende a sottostimare i veri valori postoperatori del FEV₁ e DLCO ⁽¹³⁾. Nella nostra esperienza in accordo a quanto riportato in letteratura ⁽¹⁴⁾ la scintigrafia di perfusione viene richiesta per qualsiasi tipo di intervento di resezione polmonare incluso la lobectomia in quanto ci permette di quantificare in modo più accurato il danno funzionale respiratorio residuo post-intervento in base alla rimozione o dei singoli lobi o di più lobi fino alla rimozione dell'intero polmone.

Figura 1

Modificata ed adattata da referenza 5



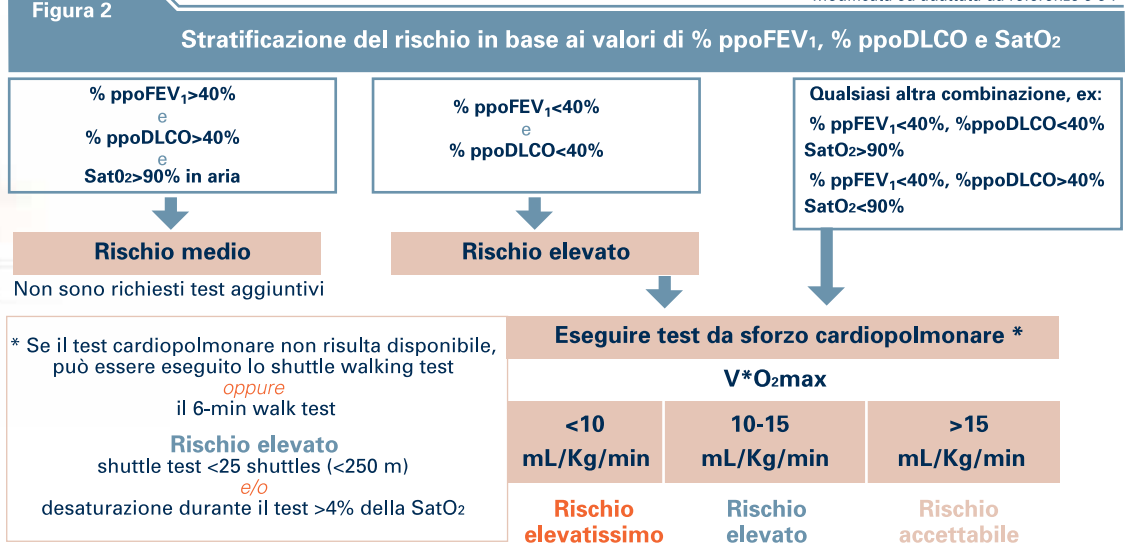
STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO OPERATORIO

Un valore di ppo-FEV₁ e ppo-DLCO < 40% è associato ad un elevatissimo rischio per CPO, compreso il decesso. In questi casi risulta obbligatorio, prima dell'intervento, eseguire un test da sforzo cardiopolmonare (CPET).

Il test da sforzo è comunque indicato anche in caso di discordanza del FEV₁ e DLCO come ad esempio un valore % di ppo FEV₁ < 40 e un valore % di ppo DLCO > 40. In questi casi dovrebbe essere eseguito un test da sforzo cardio-respiratorio completo e stratificare il rischio in base ai valori ottenuti di V'O₂ max espressi in mL/Kg/min come riportato nella figura 2.

Figura 2

Modificata ed adattata da referenze 5 e 7



I pazienti con valore pre-operatorio di $V'O_2\text{max}$ da 15 a 20 mL/kg/min possono essere sottoposti ad intervento di resezione polmonare per cancro polmonare con un tasso di mortalità relativo accettabile, mentre i pazienti con un valore preoperatorio di $V'O_2\text{max} < 10$ mL/kg/min hanno un rischio elevato per CPO e di mortalità perioperatoria ⁽⁷⁾. A questi pazienti pertanto dovrebbero essere offerte altre risorse terapeutiche. Quando il test cardiopolmonare non risulta disponibile, può essere eseguito lo shuttle walking test oppure il 6-min walk test (6MWT), ma i dati sui valori di questi test nel predire i valori di $V'O_2\text{max}$ sono molto limitati ⁽¹⁵⁾. Pazienti candidati ad interventi di resezione polmonare con shuttle test < 25 shuttles (<250 m) e/o desaturazione durante il test >4% della SaO_2 sono considerati a rischio elevato di CPO e mortalità perioperatoria ^(16,17). In pazienti con grave compromissione della funzione polmonare e presenza di cancro polmonare in una area di enfisema dei lobi superiori è fortemente raccomandato un intervento combinato di resezione volumetrica polmonare (LVRS) e di resezione della neoplasia polmonare in presenza di FEV_1 e DLCO > del 20% del predetto ⁽⁷⁾.

Conclusioni

La valutazione della funzione respiratoria rappresenta il gold standard per la predizione del rischio postoperatorio di pazienti candidati alla resezione polmonare per malattia neoplastica. L'attuale iter diagnostico per la predizione del rischio si basa su raccomandazioni dedotte dalle linee guida delle più importanti società scientifiche specialistiche. Il livello di evidenza di queste raccomandazioni è spesso basato sull'opinione di esperti in assenza di dati supportati da forte evidenza scientifica. Proprio in virtù di questo, per una maggiore garanzia del paziente nella definizione di un rischio postoperatorio il più accurato possibile e delle conseguenze di una potenziale disabilità polmonare a lungo termine, è auspicabile l'uso di tutte le tecniche diagnostiche a nostra disposizione al fine di ridurre al minimo il margine di errore predittivo. L'uso della scintigrafia polmonare viene riservato secondo le linee guida correnti per la predizione del rischio post operatorio dei pazienti candidati alla sola pneumonectomia. A nostro avviso in accordo con altri autori ⁽¹⁴⁾ la scintigrafia polmonare di perfusione dovrebbe essere utilizzata per i tutti i tipi di resezione polmonare ivi inclusi lobectomia e segmentectomia in pazienti con compromissione funzionale respiratoria già in condizione di base. Pertanto, una particolare attenzione al trattamento respiratorio pre e perioperatorio dei pazienti ed in modo particolare di quelli che presentano una compromissione funzionale respiratoria di base, possono migliorare sia l'outcome che la utilizzazione delle risorse sanitarie. La valutazione preoperatoria dovrebbe identificare l'obiettivo dell'intervento chirurgico e valutare in base al rapporto rischio beneficio l'utilità o meno dell'intervento stesso.

Bibliografia

- 1) Licker M, Schweizer A, Ellenbenger C, et al. *Perioperative medical management of patients with COPD*. Int J COPD 2007; 2(4) 493-515).
- 2) Smetana GW. *Preoperative Pulmonary Evaluation*. N Engl J Med 1999; 340:937-944.
- 3) Bapoje SR, Whitaker JF, Schulz T, et al. *Preoperative Evaluation of the Patient With Pulmonary Disease*. Chest 2007;132:1637-1645.
- 4) Qaseem A, Snow V, Fitterman N, et al. *Risk assessment for and strategies to reduce perioperative pulmonary complications for patients undergoing non-cardiothoracic surgery: a guideline from the American College of Physicians*. Ann Intern Med 2006; 144:575-580.
- 5) British Thoracic Society and Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party. *Guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery*. Thorax 2001;56:89-108.
- 6) American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force. *Standards for the Diagnosis and Management of Patients with COPD*. Version 1.2. New York: American Thoracic Society; 2004 [updated 2005 September 8]. Available from:<http://www.thoracic.org/go/copd>.
- 7) Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, et al. *Physiologic Evaluation of the Patient With Lung Cancer Being Considered for Resectional Surgery*. ACCP Evidenced-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). Chest 2007; 132: 161 - 177.
- 8) Gass GD, Olsen GN. *Preoperative pulmonary function testing to predict postoperative morbidity and mortality*. Chest 1986;89:127-135.
- 9) Bolliger C, Jordan P, Soler M, et al. *Pulmonary function and exercise capacity after lung resection*. Eur Respir J 1996; 9:415-421.
- 10) Nezu K, Kushibe K, Tojo T, et al. *Recovery and limitation of exercise capacity after lung resection for lung cancer*. Chest 1998; 113:1511-1516.

- 11) Ali MK, Ewer MS, Atallah MR, et al. *Regional and overall pulmonary function changes in lung cancer.* J Thorac Cardiovasc Surg 1983; 86:1-8121
- 12) Olsen GN, Block AJ, Tobias JA. *Prediction of postpneumonectomy pulmonary function using quantitative macroaggregate lung scanning.* Chest 1974; 66:13-1674
- 13) Smulders SA, Smeenk WJM, Janssen-Heijnen MLG, et al. *Actual and predicted postoperative changes in lung function after pneumonectomy.* Chest 2004; 125:1735-1741
- 14) Mineo TC, Scillaci O, Pompeo E, et al. *Usefulness of lung perfusion scintigraphy before lung cancer resection in patients with ventilatory obstruction.* Ann Thorac Surg 2006;82:1828-34
- 15) Solway S, Brooks D, Lacasse Y, et al. *A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain.* Chest 2001; 119:256-270
- 16) Singh SJ, Morgan MD, Scott S, et al. *Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airway obstruction.* Thorax 1992; 47:1019-1024
- 17) Win T, Jackson A, Groves AM, et al. *Relationship of shuttle walk test and lung cancer surgical outcome.* Eur J Cardiothoracic Surg 2004; 26:1216-1219

IL RUOLO DELLA BRONCOSCOPIA NELLA STADIAZIONE DEL CANCRO DEL POLMONE

Stefano Gasparini

Lina Zuccatosta

SOD di Pneumologia

Dipartimento di Medicina Interna,
Malattie Immuno-Allergiche
e Respiratorie

Azienda Ospedaliero-Universitaria
"Ospedali Riuniti", Ancona

Nei pazienti affetti da cancro del polmone, al momento della diagnosi, è presente una diffusione metastatica ai linfonodi del mediastino nel 26-38% dei casi ^(1,2,3). Quando non sono presenti metastasi a distanza, il coinvolgimento linfonodale mediastinico (parametro N) costituisce il fattore più importante in grado di limitare le possibilità di terapia chirurgica. Appare quindi evidente come la definizione del parametro N sia uno dei principali obiettivi nell'iter stadiativo di questa patologia. La stadiazione mediastinica del cancro del polmone si avvale tradizionalmente di metodiche di imaging (tomografia assiale computerizzata-TAC e tomografia ad emissione di positroni-PET) e di tecniche biottiche chirurgiche (mediastinoscopia, mediastinotomia e chirurgia videotoracoscopica). La TAC costituisce la metodica di primo impiego nella valutazione dell'estensione mediastinica della neoplasia, ma il suo valore predittivo, basato esclusivamente su criteri dimensionali non appare ottimale. La PET mostra un'accuratezza migliore rispetto alla TAC con un eccellente valore predittivo negativo (0,93). Il valore predittivo positivo della PET si colloca invece su valori medi non ottimali (0,79), in quanto tale indagine può fornire una positività anche in caso di patologia linfonodale su base flogistico-granulomatosa ⁽²⁾. Un risultato positivo della PET deve pertanto trovare una conferma cito-istologica ⁽⁴⁾.

Le tecniche biottiche chirurgiche, ad appannaggio delle quali sono riportati eccellenti valori di sensibilità (81-87%) e di specificità (100%), sono peraltro gravate da un seppur modesto rischio di morbosità (1%) e di mortalità (0,2%) e, soprattutto da costi elevati ⁽⁵⁾.

In questo contesto si sono inserite, negli ultimi anni, le metodiche broncoscopiche di stadiazione del parametro N che si integrano con le tecniche di imaging e consentono di ovviare, in un'elevata percentuale dei casi, alle procedure chirurgiche.

Tra le molteplici metodiche di campionamento di materiale citoistologico che possono essere impiegate attraverso il broncoscopio flessibile, l'agoaspirazione transbronchiale (TBNA), introdotta negli anni '80 ⁽⁶⁾, è certamente quella che ha maggiormente ampliato le potenzialità della broncoscopia, consentendo di estendere le possibilità di prelievo anche alle lesioni situate esternamente all'albero tracheobronchiale e quindi ai linfonodi ilo-mediastinici.

Il principale requisito per l'effettuazione di una TBNA è che i linfonodi da campionare siano strettamente adiacenti alle vie aeree, per cui sono accessibili con questa tecnica i linfonodi paratracheali destri e sinistri, i sottocarinali e i linfonodi ilari.

La sensibilità della TBNA nella stadiazione linfonodale nel cancro del polmone varia notevolmente nei diversi contributi della letteratura. Due meta-analisi ^(2,7) riportano una sensibilità del 76-78% con un valore predittivo negativo di 0,71, mentre il valore di specificità è estremamente alto (96-100%), consentendo di ovviare ad ulteriori indagini nel caso di un risultato positivo. Accanto al rilevante valore di un prelievo positivo, la TBNA presenta altri vantaggi che possono

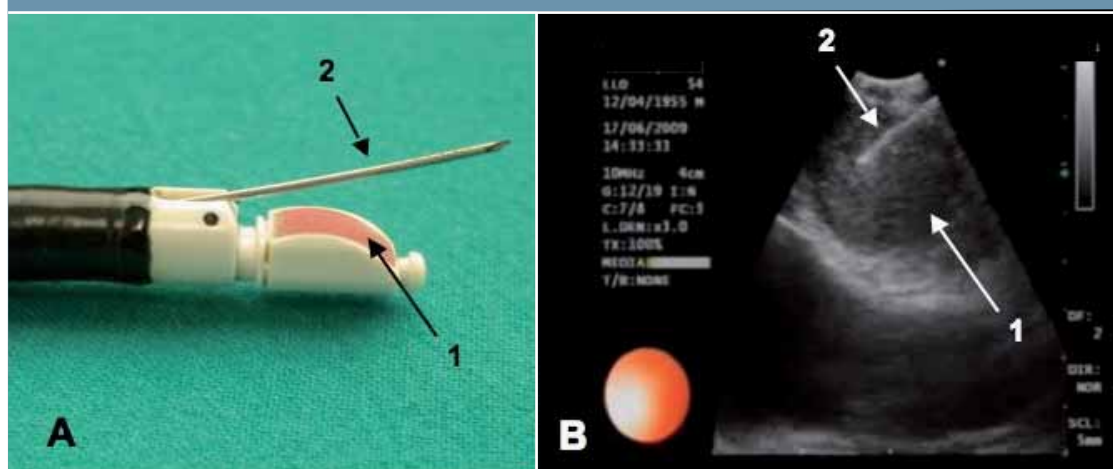
essere così sintetizzati:

1) possibilità di esecuzione durante la prima broncoscopia diagnostica; 2) possibilità di campionare durante la stessa procedura multiple stazioni linfonodali situate anche controlateralmente; 3) possibilità di campionare linfonodi ubicati in sedi di difficile approccio chirurgico (es. sottocarinali bassi, retrocarinali, ilari); 4) sicurezza; 5) economicità.

Al fine di migliorare la sensibilità dell'agoaspirato transbronchiale, si è andato affermando negli ultimi anni l'utilizzo della guida ultrasonografica tramite ecobroncoscopio, strumento fornito di una sonda ecografica che consente di visualizzare in tempo reale il linfonodo e la punta dell'ago nella sua fase di campionamento (EBUS-TBNA) (Figura1).

Figura 1

Ecobroncoscopio



La sonda ecografica lineare posta all'estremità distale dello strumento (1) e la punta dell'ago fuoriuscita dal canale di lavoro (2)

EBUS-TBNA di linfonodo paratracheale. Sono ben evidenti il linfonodo (1) e la punta dell'ago (2) all'interno.

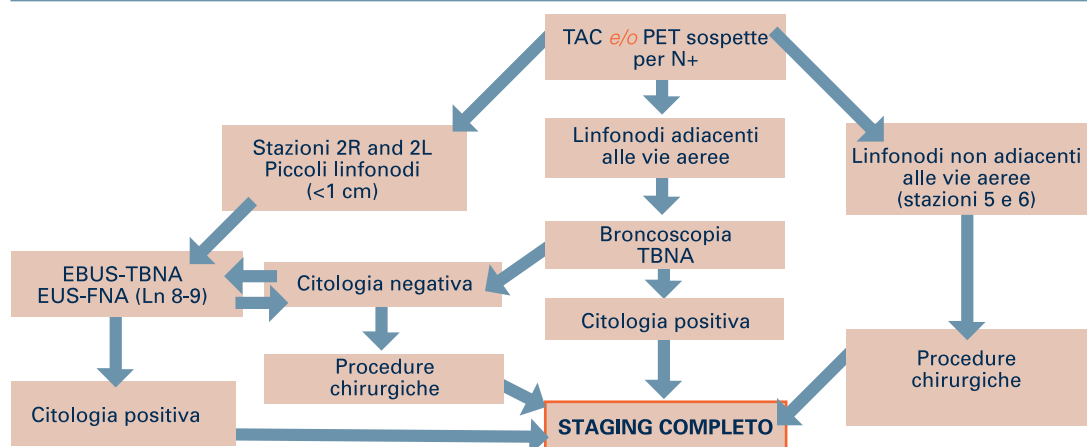
L'EBUS-TBNA consente di ottenere valori di sensibilità variabili dal 94 al 95,7% (8,9), indipendentemente dalle dimensioni e dalla ubicazione dei linfonodi, con una accuratezza superiore a quella delle metodiche chirurgiche. Sulla base di questi risultati, si può ragionevolmente affermare che le metodiche broncoscopiche costituiranno nei prossimi anni il "gold standard" per la stadiazione del cancro del polmone. Deve comunque essere sottolineato che l'EBUS-TBNA non sostituisce la TBNA tradizionale che mantiene inalterati alcuni vantaggi e prerogative che la rendono metodica di primo impiego nella maggior parte dei casi. L'ecoendoscopio non è infatti uno strumento idoneo alla esplorazione dell'albero tracheobronchiale (ha un'ottica orientata a 30° ed il suo calibro, maggiore dei broncoscopi convenzionali, rende l'indagine meno tollerata dal paziente) e non può sostituire una prima broncoscopia diagnostica durante la quale è invece possibile eseguire una TBNA tradizionale. Deve inoltre essere considerato il problema dei costi che, a parte la spesa iniziale non irrilevante dell'ecoendoscopio, sono anche determinati dal prezzo degli aghi da utilizzare attraverso l'ecoendoscopio che è notevolmente superiore a quello dei comuni aghi per TBNA.

La TBNA tradizionale rimane pertanto l'indagine da utilizzare in prima istanza durante la iniziale broncoscopia diagnostica, nell'eventualità che la TAC e/o la PET rivelino linfonodi adiacenti alle vie aeree sospetti per localizzazione metastatica nei casi in cui l'accertamento di coinvolgimento linfonodale sia determinante ai fini della strategia terapeutica.

Le metodiche di guida ecoendoscopica, se disponibili, potranno trovare impiego nel caso in cui la TBNA tradizionale risulti non diagnostica (evenienza possibile in circa il 25% dei casi) o nel caso di linfonodi particolarmente piccoli o ubicati in regione paratracheale alta (2R, 2L)(10). La Figura 2 mostra una proposta di flow-chart stadiativa in cui l'utilizzo della TBNA tradizionale e dell'EBUS-TBNA sono integrate per un loro utilizzo ottimale.

Figura 2

Flow-chart stadiativa per i linfonodi mediastinici



Le procedure chirurgiche sono considerate in prima istanza per le stazioni 5 e 6 non adiacenti alle vie aeree. Per le stazioni 8 e 9 (paraesofagee e del legamento polmonare) può essere considerato in prima istanza un approccio transesofageo mediante guida ecoesofagogoscopica (EUS-FNA).

Bibliografia

- 1) Mountain CF, Dresler CM. *Regional lymph node classification for lung cancer staging*. Chest 1997; 111:1718-1723.
- 2) Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. *Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence*. Chest 2003; 123: 137s-146s.
- 3) Herth FJ. *Mediastinal staging: the role of endobronchial and endo-oesophageal sonographic guided needle aspiration*. Lung Cancer 2004; 45: 563-567.
- 4) Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, et al. *Non invasive staging of non-small cell lung cancer*. Chest 2007; 132:178s-201s.
- 5) Luke WP, Pearson FG, Todd TR. *Prospective evaluation of mediastinoscopy for assesment of carcinoma of the lung*. J Thorac Cardiovasc Surg 1986; 91: 53-56.
- 6) Wang KP, Brower R, Haponik EF, et al. *Flexible transbronchial needle aspiration for staging of bronchogenic carcinoma*. Chest 1983; 84: 571-576.
- 7) Holty J-EC, Kuschner WG, Gould MK. *Accuracy of transbronchial needle aspiration in evaluating patients with lung cancer*. Thorax 2005; 60: 949-955.
- 8) Yasufuku K, Chiyo M, Koh E, et al. *Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer*. Lung Cancer 2005; 50:347-354.
- 9) Herth FJ, Eberhardt R, Vilmann P, et al. *Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a new method for sampling mediastinal lymph nodes*. Thorax 2006; 61:795-798.
- 10) Gasparini S. *Evolving role of interventional pulmonology in the interdisciplinary approach to the staging and management of lung cancer: bronchoscopic mediastinal staging of lung cancer*. Clinical Lung Cancer 2006; 8: 110-115.

NSCLC: RUOLO DIAGNOSTICO DELLA CHIRURGIA

Negli ultimi anni il ruolo diagnostico e stadiativo della chirurgia nel carcinoma del polmone non a piccole cellule si è modificato riducendo numericamente le indicazioni. L'avvento e la maggior diffusione di metodiche valide e meno invasive quali la TC-rgb, la PET/TC, la FBS con TBNA, l'ecoendoscopia trans esofagea hanno, di fatto, ridotto i casi da operare per diagnosi. Nonostante questo la chirurgia mantiene ancor oggi un ruolo diagnostico importante. L'abbondante quantità di materiale bioptico fornita dalla chirurgia facilita l'anatomo-patologo nel porre una corretta diagnosi.

Ogniquale volta le metodiche meno invasive suddette non portano ad un risultato certo oppure escludono il paziente dalla possibilità di una cura potenzialmente radicale senza una matematica certezza è indicato procedere ad indagini più invasive quali quelle chirurgiche. Ad esempio non tutti i linfonodi mediastinici PET positivi corrispondono a N2 o N3, se il paziente fosse un possibile candidato ad intervento con intento radicale tali positività andrebbero confermate istologicamente. D'altra parte il chirurgo ha ridotto negli ultimi anni l'aggressività delle proprie procedure utilizzando sempre più vie di accesso mininvasive e video assistite in un'alta percentuale di casi. Oggigiorno le toracotomie esplorative diagnostiche, frequenti in un lontano passato, sono attualmente rarissime. L'apporto diagnostico del chirurgo consiste essenzialmente nelle seguenti procedure:

■ **Biopsia linfoghiandolare sopraclaveare (Stazione 1 IASLC)**

Si esegue per accertamento istologico ed N3. È eseguita in anestesia locale ed eventualmente lieve sedazione in regime di DH. Consiste nel prelievo di linfonodi palpabili o identificati ecograficamente, dalla TC o segnalati dalla PET nella fossa sopraclaveare.

■ **Videotoracosopia**

Si esegue per accertamento istologico, citologico, microbiologico e chimico-fisico, N2/N3 sulle stazioni non raggiungibili con mediastinoscopia (3, 5, 8, 9, 10 IASLC), T4, M1a per interessamento pleurico diffuso. È eseguita in anestesia locale ed eventualmente lieve sedazione residua un drenaggio pleurico per alcuni giorni. Consiste nell'esplorazione sotto visione diretta del cavo pleurico mediante toracoscopio. Offre la possibilità di prelievo di liquido e di effettuare ampie biopsie mirate multiple. Fornisce quindi all'anatomo-patologo materiale abbondante proveniente dalle zone più significative.

■ **Videomediastinoscopia**

Si esegue per accertamento istologico, microbiologico, N2/N3 (Stazioni 1, 2, 4, 7 IASLC). Necessita di una breve anestesia generale e di un ricovero ospedaliero di un paio di giorni. Consiste nell'esplorazione del mediastino peritracheale (mediastinoscopia cervicale) effettuata mediante il mediastinoscopio con possibilità di prelevare abbondante materiale bioptico dalle stazioni linfoghiandolari mediastiniche accessibili.

■ **Biopsia polmonare/resezione atipica**

Si esegue per accertamento istologico. Necessita di una breve anestesia generale e di un ricovero ospedaliero di 3- 4 giorni circa. Può essere eseguita per via videotoracoscopica/mininvasiva e residua un drenaggio pleurico. In alcuni casi molto selezionati è possibile e conveniente far coincidere la diagnosi e la cura nello stesso tempo effettuando una resezione atipica del polmone.

■ **Mediastinotomia**

Si esegue per accertamento istologico, T4. Necessita di una breve anestesia generale e di un ricovero ospedaliero di 2-3 giorni. La più frequente è la mediastinotomia anteriore che permette il prelievo di abbondante materiale dal mediastino anteriore. Di più frequente impiego per le masse del mediastino anterosuperiore quali linfomi e timomi. Le indicazioni per diagnosi nel NSCLC sono rare.

■ **Toracotomia esplorativa**

Si esegue per accertamento istologico, T4, N2, M1a. Raramente indicata nella diagnosi del NSCLC.

Dario Ugolini

SOD Chirurgia Toracica

Azienda Ospedaliero-Universitaria

Careggi, Firenze

Infine sebbene sia sempre consigliabile iniziare una terapia dopo una diagnosi certa, in alcuni casi molto selezionati è possibile e conveniente far coincidere la diagnosi e la cura nello stesso tempo. La chirurgia offre questa possibilità. Nei pazienti, ad esempio, con malignità altamente sospetta, in stadio non avanzato, a basso rischio perioperatorio per l'assenza di comorbilità importanti, intervenire chirurgicamente magari per via miniminvasiva, effettuare un accertamento istologico intraoperatorio ed eventualmente completare l'exeresi in caso di conferma del sospetto di malignità riduce molto i tempi, lo stress per il paziente ed anche il rischio di disseminazione dovuto a lesione della massa tumorale.

Bibliografia consigliata

Lim E, Baldwin D, Beckles M, et al. *British Thoracic Society and the Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland: Guidelines on the selection and assessment of patients with lung cancer for radical therapy: revise edition 2010.*

Patterson GA, Pearson FG, Cooper JD, et al. *Pearson's thoracic and esophageal surgery 3rd ed.* Churchill Livingstone Elsevier 2008.

De Leyn P, Lerut T. *Conventional mediastinoscopy.* MMCTS (March 24, 2005). doi:10.1510/mmcts.2004.000158.

Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, et al. *The IASLC Lung Cancer Staging Project: A Proposal for a New International Lymph Node Map in the Forthcoming Seventh Edition of the TNM Classification for Lung Cancer.* J Thorac Oncol 2009; 4:568-577.

LA DEFINIZIONE DELL'ISTOTIPO

Le importanti innovazioni degli ultimissimi anni nelle strategie terapeutiche dei carcinomi polmonari non a piccole cellule (NSCLC) sono alla base della necessità di rivedere la classificazione attuale delle suddette neoplasie, con particolare attenzione all'istotipo adenocarcinoma, e di riconsiderare la definizione dell'istotipo tumorale su materiale biptico/citologico (adenocarcinoma vs carcinoma a cellule squamose).

Per quanto riguarda l'adenocarcinoma polmonare è ben noto che il cosiddetto tipo "misto" è la principale entità rappresentando più dell'80% di tutti gli adenocarcinomi. In seguito a studi anatomico-clinici e molecolari è stata dimostrata l'importanza prognostica e predittiva delle singole componenti e l'importanza di indicare il sottotipo prevalente⁽¹⁾. Ad esempio, la componente a crescita "solida" sembra conferire alla neoplasia significato biologico più aggressivo^(1,2); la presenza di "micropapille" (carattere peraltro già descritto in neoplasie di altre sedi) sembra indicare una prognosi sfavorevole rispetto alle neoplasie senza micropapille⁽³⁾. Gli studi circa la correlazione fra sottotipi tumorali e mutazioni somatiche del gene EGFR sono contrastanti: secondo alcuni la maggiore percentuale di mutazioni si osserva quando è presente l'istotipo bronchiolo-alveolare non mucinoso, secondo altri è più spesso correlata al morfotipo papillare⁽¹⁾. Inoltre, è importante sottolineare che la mutazione del gene KRAS è più tipica degli istotipi mucinosi, in particolare dell'adenocarcinoma bronchiolo-alveolare mucinoso. Le forme solide specie se con componente a cellule ad anello con castone sono quelle più spesso associate al riarrangiamento del gene ALK. Si evince come sempre più la morfologia sia strettamente correlata al profilo biomolecolare della neoplasia. Da questa serie di osservazioni nasce la necessità di proporre una nuova classificazione internazionale multidisciplinare dell'adenocarcinoma che è effettivamente stata oggetto di studio degli ultimi 2 anni delle principali associazioni sul cancro del polmone quali, IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer), ATS (American Thoracic Society) e ERS (European Respiratory Society)⁽²⁾. Tale classificazione è in corso di stampa.

Fino a tempi recenti la sottoclassificazione nei diversi istotipi tumorali dei NSCLC aveva scarso significato clinico in quanto le terapie non si diversificavano. Inoltre, le classificazioni dei tumori polmonari non hanno mai dato indicazioni circa la diagnosi di NSCLC su materiale biptico o citologico. L'avvento di nuovi farmaci con precise indicazioni relative all'istotipo tumorale ha profondamente modificato il ruolo del patologo nell'iter diagnostico-terapeutico di queste neoplasie. Le tre principali osservazioni cliniche in questo contesto sono principalmente: la controindicazione

Camilla E. Comin
Dipartimento di Area Critica
Medico Chirurgica
Sezione di Anatomia Patologica
Università degli Studi di Firenze

all'uso di farmaci anti-angiogenetici, quali bavacizumab, nei carcinomi a cellule squamose in quanto è stato osservato nei pazienti portatori di questo particolare istotipo un maggior rischio di sviluppare emorragie polmonari anche mortali; i pazienti con adenocarcinoma o comunque con carcinoma non a cellule squamose rispondono significativamente meglio alla terapia con l'agente anti-folato pemetrexed; la mutazione EGFR, e quindi la sensibilità ai farmaci anti tirosin-chinasi, è fortemente associata all'istotipo adenocarcinoma. Ne deriva la necessità di tipizzare al meglio i NSCLC a basso grado di differenziazione. Trattandosi quasi sempre di materiale bioptico, accanto al tradizionale esame morfologico in ematossilina-eosina, è oggi fortemente raccomandato l'uso di un algoritmo diagnostico che comprenda l'inclusione di un panel immunoistochimico costituito da marcatori specifici per il riconoscimento della differenziazione ghiandolare (citocheratina 7 e TTF-1) e/o squamosa (citocheratine ad alto peso molecolare, p63) al fine di ridurre il più possibile le diagnosi dei NSCLC-NOS ^(4,5).

Bibliografia

- 1) Motoi N, Szoke J, Riely GJ, et al. *Lung adenocarcinoma: modification of the 2004 WHO mixed subtype to include the major histologic subtype suggests correlations between papillary and micropapillary adenocarcinoma subtypes, EGFR mutations and gene expression analysis.* Am J Surg Pathol 2008; 32:810-827.
- 2) Riquet M, Foucault C, Berna P, et al. *Prognostic value of histology in resected lung cancer with emphasis on the relevance of the adenocarcinoma subtyping.* Ann Thorac Surg 2006; 81:1988-1996.
- 3) Sanchez-Mora N, Presmanes MC, Monroy V, et al. *Micropapillary lung adenocarcinoma: a distinctive histologic subtype with prognostic significance. Case series.* Hum Pathol 2008; 39:324-330.
- 4) Travis WD, Rekhtman N, Riley GJ, et al. *Pathologic diagnosis of advanced lung cancer based on small biopsies and cytology.* J Thorac Oncol 2010; 5:411-414.
- 5) Nicholson AG, Gonzalez D, Shah P, et al. *Refining the diagnosis and EGFR status of non-small cell lung carcinoma in biopsy and cytologic material, using a panel of mucin staining, TTF-1, cytokeratin 5/6, and P63, and EGFR mutation analysis.* J Thorac Oncol 2010; 5:436-441.