



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Università degli Studi di Padova
Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Scienze Cardio–Toraco–Vascolari e Sanità Pubblica

Direttore: Prof. Federico Rea

U.O. Chirurgia Toracica

Responsabile: Prof. Federico Rea

TESI DI LAUREA

**Segmentectomia tipica del “segmento S6” in toracosopia videoassistita:
outcome post-operatorio e oncologico**

Relatore: Prof. Andrea Zuin

Correlatore: Dott.ssa Chiara Anna Schiena

Laureando: Marco Silvestri

Anno Accademico: 2021/2022

INDICE

1. INTRODUZIONE.....	1
1.1 Il Tumore del Polmone	1
1.1.1 Epidemiologia.....	1
1.1.2 Eziologia	1
1.1.3 Prevenzione secondaria e Screening	3
1.1.4 Inquadramento biologico e Anatomo-patologico	5
1.1.5 Quadro clinico	13
1.1.6 Inquadramento diagnostico.....	15
1.1.7 Stadiazione	21
1.2 Trattamento Chirurgico.....	31
1.2.1 Studio preoperatorio.....	31
1.2.2 Complicanze delle resezioni polmonari	38
1.2.3 Anatomia chirurgica dei polmoni.....	40
1.2.4 Classificazioni delle resezioni polmonari	45
1.2.5 Indicazioni al trattamento chirurgico resettivo	46
1.2.6 La segmentectomia polmonare	47
1.2.7 Approccio VATS e open a confronto	55
1.2.8 Outcome oncologici	56
2. SCOPO DELLO STUDIO.....	59
3. MATERIALI E METODI.....	61
3.1. Disegno dello studio	61
3.1.1. Fase preoperatoria.....	62
3.1.2. Fase intraoperatoria.....	64
3.1.3. Fase postoperatoria	65
3.1.4. Outcome oncologici	67
3.2. Analisi statistica	68
4. RISULTATI	69
4.1. Fase preoperatoria	69
4.2. Fase intraoperatoria	73
4.3. Fase postoperatoria.....	77
4.4. Outcome oncologici.....	78
5. DISCUSSIONE	83

6. CONCLUSIONI	89
BIBLIOGRAFIA	91

RIASSUNTO

Presupposti dello studio

Le resezioni anatomiche segmentarie rappresentano oggi una valida alternativa alle resezioni anatomiche lobari nel trattamento di pazienti affetti da tumore polmonare NSCLC diagnosticato in stadi precoci o in presenza di rilevanti comorbidità. Sebbene molti studi in passato abbiano sottolineato i risultati favorevoli della segmentectomia, eseguita sia per via toracotomica che videoassistita, sono stati recentemente pubblicati alcuni studi che hanno evidenziato rilevanti differenze riguardanti il tasso di recidiva e la sopravvivenza dei pazienti in seguito a resezione segmentaria interessante il segmento apicale del lobo inferiore S6.

Scopo dello studio

Analizzare le complicanze post-operatorie e gli outcome oncologici degli interventi chirurgici di resezione polmonare anatomica videoassistita a carico segmento apicale del lobo inferiore (S6), confrontati con i risultati postoperatori e oncologici degli interventi chirurgici di resezione segmentaria eseguiti in differenti regioni anatomiche polmonari.

Materiali e metodi

Sono stati analizzati retrospettivamente 91 pazienti affetti da tumore polmonare NSCLC che hanno eseguito l'intervento di resezione anatomica segmentaria mediante VATS presso l'U.O.C. di Chirurgia Toracica dell'Azienda ospedaliera di Padova dall'anno 2016 all'anno 2020. I dati raccolti hanno interessato 25 pazienti sottoposti a resezione segmentaria del segmento S6 e 66 pazienti che hanno eseguito una differente operazione di segmentectomia polmonare e considerati quindi come gruppo di controllo.

Risultati

Non sono state rilevate differenze statisticamente significative in termini di età, sesso, comorbidità, analisi istologica tumorale, dimensioni tumorali e variabili intraoperatorie. Alcuni parametri spirometrici valutati in periodo preoperatorio sono risultati significativamente maggiori nei pazienti sottoposti a resezione

segmentaria di S6 (in particolare ppoFEV1% e ppoDLCO). Le complicanze postoperatorie nelle resezioni anatomiche del segmento S6 non hanno presentato differenze statisticamente significative rispetto alle segmentectomie di controllo. Il tasso di recidiva è risultato significativamente maggiore nei pazienti operati secondo resezione anatomica di S6 rispetto al gruppo di controllo (rispettivamente 25% vs 13% a due anni dall'intervento). La sopravvivenza a 5 anni è risultata leggermente maggiore nei pazienti operati a livello di S6 rispetto alle segmentectomie di controllo (87% vs 83%).

Conclusioni

Per quanto riguarda i due gruppi di studio analizzati si è dimostrato che non ci sono differenze significative riguardanti le complicanze nell'immediato postoperatorio. I casi di recidiva sono risultati essere significativamente maggiori nei pazienti sottoposti a resezione del segmento S6 rispetto al gruppo di controllo, mentre la sopravvivenza a 5 anni è risultata leggermente maggiore nei pazienti operati a livello del segmento apicale del lobo polmonare inferiore.

ABSTRACT

Background

Segmental anatomic resections today represent a valid alternative to lobar anatomic resections in the treatment of patients with NSCLC lung cancer diagnosed in early stages or together with relevant comorbidities. Although many studies in the past have pointed out the beneficial results of segmentectomy, performed both by thoracotomic and video-assisted routes, some studies highlighting relevant differences in the recurrence rate and in the survival of patients following segmental resection involving the apical segment of the lower lobe have been recently published.

Purpose of the study

Analyzing the post-operative complications and oncological outcomes of video-assisted anatomical lung resection surgeries in the apical segment of the lower lobe (S6), compared with the postoperative and oncological results of segmental resection surgeries performed in different anatomical lung regions.

Methods

We retrospectively analyzed 91 patients with NSCLC lung cancer who underwent segmental anatomic resection surgery by VATS at the Thoracic Surgery Unit of the Padua Hospital from the year 2016 to 2020. The data collected involved 25 patients undergoing segmental resection of the S6 segment and 66 patients who underwent a different pulmonary segmentectomy operation and therefore considered as a control group.

Results

There were no statistically significant differences in terms of age, sex, comorbidities, tumor histological analysis, tumor size and intraoperative variables. Some spirometric parameters evaluated in the preoperative period were significantly higher in patients undergoing segmental resection of S6 (in particular ppoFEV1% and ppoDLco). Postoperative complications in the anatomical resections of the S6 segment did not show statistically significant

differences compared to the control segmentectomies. The recurrence rate was significantly higher in patients operated according to anatomical resection of S6 compared to the control group (respectively 25% vs 13% two years after surgery). The 5-year survival is slightly higher in patients operated at the S6 compared to the control segmentectomies (87% vs 83%).

Conclusions

Regarding to the two study groups analyzed, it was shown that there are no significant differences about complications in the immediate postoperative period. Recurrence cases were found to be significantly higher in patients who underwent resection of the S6 segment compared to the control group, while the 5-year survival was slightly higher in patients operated at the apical segment of the lower lung lobe.

1. INTRODUZIONE

1.1 Il Tumore del Polmone

1.1.1 Epidemiologia

Il tumore del polmone rappresenta in Italia la seconda malattia neoplastica a maggiore frequenza interessante il sesso maschile e la terza riguardante il sesso femminile. Tale carcinoma presenta una prevalenza all'interno della popolazione di circa 117.800 soggetti vivi con la patologia. L'incidenza appare complessivamente in riduzione, evidenziabile in particolare modo all'interno del genere maschile, mentre risulta in leggero aumento all'interno del genere femminile. Questo risulta direttamente imputabile alla differente evoluzione dell'abitudine tabagica che ha caratterizzato i due sessi nel nostro Paese. La neoplasia polmonare rappresenta la prima causa di morte per patologia neoplastica nel sesso maschile e la seconda nel sesso femminile. Il carcinoma polmonare è generalmente caratterizzato da prognosi infausta, determinata essenzialmente dalla tardività con cui i pazienti giungono alla diagnosi e ciò nonostante lo sviluppo di sempre più efficaci trattamenti terapeutici. La sopravvivenza media a 5 anni risulta complessivamente del 15% nel genere maschile e del 19% nel genere femminile. In conclusione è significativo sottolineare l'importanza rivestita dalla prevenzione primaria, ancora oggi il principale strumento per ridurre la mortalità e l'incidenza della patologia tumorale.¹

1.1.2 Eziologia

L' eziologia del tumore polmonare interessa sia fattori ambientali che genetici. Il principale fattore di rischio è rappresentato dal fumo di sigaretta, già evidenziato come causa principale di insorgenza tumorale a livello polmonare a partire dalla metà dello scorso secolo attraverso studi epidemiologici di tipo caso-controllo, i quali dimostravano con estrema certezza l'associazione esistente fra tabagismo e patologia neoplastica polmonare.² Doll e Hill hanno evidenziato la stretta correlazione esistente fra il numero di sigarette fumate e l'insorgenza della

patologia tumorale a livello polmonare. Hanno inoltre evidenziato come un soggetto fumatore di sesso maschile presenti un rischio di incidenza di carcinoma polmonare di circa 10 volte aumentato rispetto alla popolazione generale, tale rischio risulta ulteriormente incrementato nei soggetti forti fumatori, i quali presentano rispetto la popolazione generale un rischio 20 volte maggiore.³

La combustione delle tradizionali sigarette produce un aerosol, costituito da una componente particolata e da una componente gassosa, all'interno delle quali sono state evidenziate oltre 4000 sostanze cancerogene accertate o potenziali tali. Le principali sostanze cancerogene sono rappresentate da benzene, N-nitrosammine, idrocarburi policiclici aromatici, cloruro di vinile, arsenico, cromo, polonio, bismuto e radon.

La nicotina risulta essere la principale causa determinante la dipendenza all'abitudine tabagica. Il catrame rappresenta l'insieme delle sostanze costituenti il prodotto della combustione, privato di porzione acquosa e nicotina; esso rappresenta quindi il determinante principale della cancerogenicità nella combustione del tabacco.²

Oltre l'80% dei tumori polmonari sono riconducibili al fumo di sigaretta, ma solo il 20% dei fumatori sviluppa la malattia tumorale. Risulta quindi importante, oltre all'esposizione al principale fattore di rischio, anche la suscettibilità genetica, responsabile della maggiore incidenza del tumore polmonare in tali soggetti a parità di esposizione.² Una metanalisi considerante 32 studi ha evidenziato un rischio significativamente aumentato di sviluppare tumore al polmone in soggetti con familiarità positiva per la patologia. Questi sono tipicamente soggetti non fumatori, in cui il tumore insorge in età precoce (inferiore ai 60 anni).⁴ Studi di biologia molecolare hanno permesso di evidenziare come mutazioni di geni quali KRAS ed EGFR possano favorire l'insorgenza neoplastica. La mutazione di KRAS risulta presente complessivamente nel 15-20% dei casi di neoplasia polmonare, mentre EGFR è evidenziabile nel 10-15% dei casi. Ulteriori fattori genetici coinvolti nella patogenesi tumorale possono essere polimorfismi riguardanti enzimi coinvolti nel processo di metabolizzazione delle sostanze cancerogene contenute nel fumo di sigaretta, in particolare enzimi coinvolti nei processi di riduzione, ossidazione, idrolisi e coniugazione delle sostanze precedentemente

menzionate. Inoltre, ulteriori polimorfismi coinvolti nel processo neoplastico possono essere quelli di geni implicati nella riparazione del materiale genetico, nella risposta infiammatoria (IL-1, IL-6, IL-8) e nella riparazione tissutale (MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-12).²

Ulteriori fattori di rischio sono raffigurati da inquinamento ambientale e sostanze cancerogene di natura occupazionale, quali asbesto, arsenico e radon.

Per quanto persista una maggiore prevalenza nel genere maschile, l'incidenza nel sesso femminile appare in aumento negli ultimi decenni. ¹ In aggiunta, il rischio di sviluppare tumore al polmone risulta maggiore nel genere femminile, rispetto al sesso maschile indipendentemente dall'età e dal livello di esposizione al fumo di sigaretta.²

1.1.3 Prevenzione secondaria e Screening

Il carcinoma polmonare rappresenta un'importante causa di decesso, a causa di diagnosi generalmente tardive e presentanti evoluzione tumorale in stadi ormai avanzati, e un elevato costo per il sistema sanitario nazionale. Quindi, sono stati promossi a livello mondiali diversi studi finalizzati al raggiungimento di una diagnosi precoce attraverso il miglioramento delle tecniche diagnostiche e la possibilità di impostare uno screening interessante in particolare modo la popolazione a rischio. In particolare un test di screening affinché risulti sostenibile e attuabile deve essere caratterizzato da predefinite proprietà, le quali ne permettono l'attuazione su larga scala: elevata sensibilità e specificità, elevata sicurezza, favorevole rapporto costo-efficacia, patologia di lunga durata, ridotta invasività e incremento della sopravvivenza generale. ² Il NLST (National Lung Screening Trial) condotto negli Stati Uniti dal National Cancer Institute, rappresenta un importante studio clinico randomizzato e controllato in cui sono stati presi in considerazione 53.400 soggetti considerati, in funzione di età e abitudine tabagica, ad alto alto rischio di insorgenza tumorale polmonare. Un primo gruppo di soggetti venne sottoposto a TC del torace a basso dosaggio ogni due anni, mentre il secondo gruppo di controllo eseguì una tradizionale radiografia del torace. I primi risultati portarono a un'interruzione precoce dello studio, poiché apparve evidente nel primo gruppo un'importante riduzione del

20% della mortalità riguardante il carcinoma polmonare rispetto il gruppo di controllo.⁵ In seguito ai promettenti risultati dello studio, le linee guida americane redatte dal NCCN (National Comprehensive Cancer Network) vennero aggiornate, con l'aggiunta dell'indicazione a promuovere lo screening, attuato mediante TC a basso dosaggio a cadenza biennale nel caso di soggetti con determinate caratteristiche legate ad età (>50 anni), abitudine tabagica, potenzialmente candidabili a trattamento chirurgico e con eventuali ulteriori fattori di rischio, quali familiarità ed esposizione occupazionale ad asbesto.²

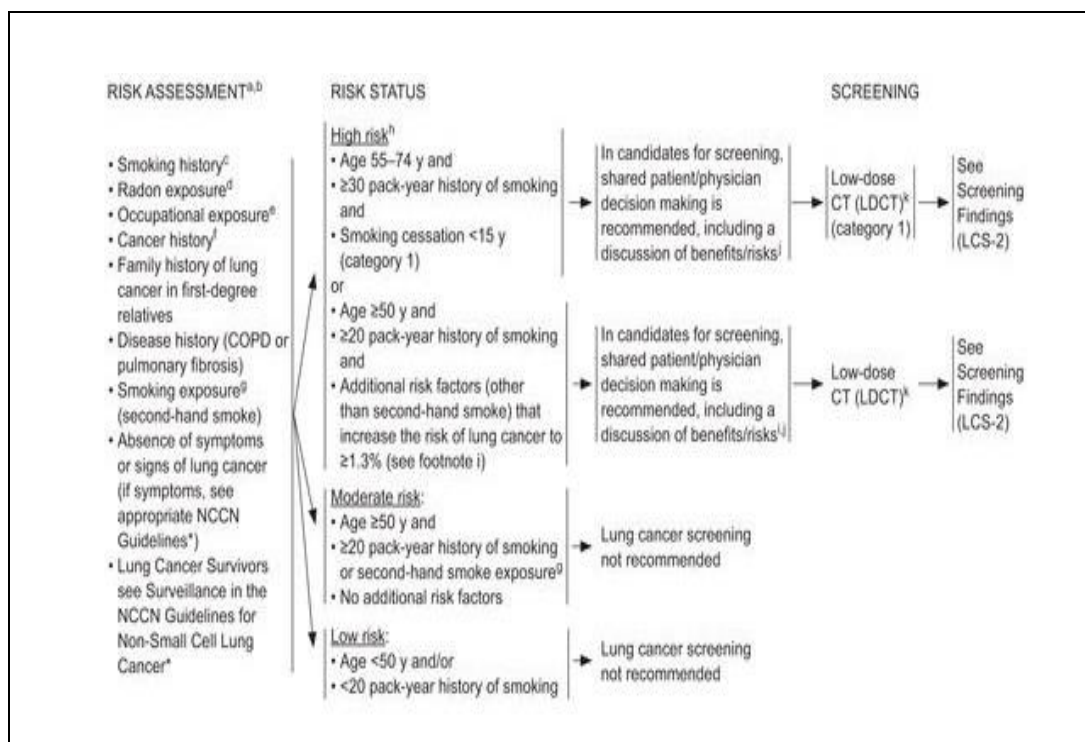


Figura 1 - Attuali indicazioni NCCN (linee guida 2020) per l'esecuzione dello screening. Tratta da Wood DE, Kazerooni EA, Baum SL, et al. Lung Cancer Screening, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2018;16(4):412-441. doi:10.6004/jnccn.2018.0020

Il principale problema dello screening polmonare è l'elevato numero di casi di falsa positività. In conseguenza dei quali il paziente viene sottoposto ad ulteriori indagini diagnostiche invasive e costose. Infatti, nello studio NLST solo il 4% dei noduli polmonari individuati attraverso TC a basso dosaggio è risultato effettivamente essere di natura tumorale. Risulta quindi importante eseguire gli screening in centri accreditati e con elevata esperienza nel trattamento di tale patologia, al fine di uniformare omogeneamente la valutazione di eventuali

noduli e di limitare in tale modo i casi falsi positivi. È stato così istituito il Network I-ELCAP, a cui aderiscono istituti accreditati e appartenenti a nazioni di tutto il mondo, i quali lavorano condividendo il medesimo protocollo diagnostico e scambiando i dati così ottenuti.²

Attualmente il protocollo di screening per carcinoma polmonare non risulta ancora rimborsato dal sistema sanitario nazionale; solamente il Campus Biomedico e il Policlinico Gemelli di Roma offrono tale servizio alla popolazione senza compenso ma all'interno di un quadro ancora in via di sperimentazione.¹

1.1.4 Inquadramento biologico e Anatomo-patologico

La prima classificazione del tumore polmonare venne pubblicata dalla WHO nel 1967. Essa si basava sullo studio istologico della massa tumorale, considerandone l'associazione di differenti aspetti morfologici a diverse caratteristiche cliniche e prognostiche. I tumori al polmone venivano così suddivisi in due gruppi: SCLC (Small Cell Lung Cancer) e NSCLC (Non-Small Cell Lung Cancer). Inoltre, all'interno dei NSCLC risultava possibile evidenziare tre sottogruppi: adenocarcinoma (ADC), carcinoma squamocellulare (SQCC) e carcinoma a grandi cellule (LCC).

Sebbene tale classificazione risulti ancora tutt'oggi valida, le scoperte e i progressi in ambito di tecniche citologiche, biotiche, biomolecolari e di immunoistochimica, hanno imposto la necessità di aggiornare tale classificazione. Inoltre, lo studio delle proprietà biomolecolari dei tumori polmonari ha permesso di implementare e migliorare i protocolli terapeutici, attraverso lo sviluppo innovativo di target-therapy (terapie a bersaglio molecolare).²

Nel 2015 la WHO ha pubblicato la classificazione attualmente utilizzata nella classificazione delle neoplasie polmonari.² Tale classificazione ha incluso l'algoritmo diagnostico pubblicato da IASLC/ATS/ERS nel 2011 (International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society), il quale valutava determinate caratteristiche della lesione neoplastica, provenienti da prelievi citologici o biotici, quali proprietà

morfologiche, studi di tipo immunoistochimico e di biologia molecolare. Nello specifico considerava: ⁶

- **Caratteristiche morfologiche**
 - Esistenza di peculiari proprietà morfologiche definenti SCLC;
 - Esistenza di caratteri morfologici caratterizzanti l'ADC, quali cellule presentanti differenziamento ghiandolare o secrezione mucinosa; oppure proprietà morfologiche tipicamente associate a SQCC, quali fenomeni di cheratinizzazione cellulare o l'evidenza di spine intercellulari;
 - Contemporanea rilevazione di caratteri morfologici peculiari di ADC e SQCC, tipicamente caratterizzanti tumori polmonari adenosquamosi.
- **Studi di immunoistochimica**, finalizzati allo studio dell'espressione di determinate proteine cellulari e particolarmente importanti nel caso in cui non siano evidenziabili delle proprietà morfologiche caratteristiche.
 - Napsina-A, CK7, TTF-1 generalmente associate ad ADC;
 - CK5/6, p40, p63 generalmente associate a SQCC;
 - Assenza di marcatori specifici caratterizzanti ADC e SQCC, definiti NSCLC-NOS (Non-Small Cell Lung Cancer - Not Otherwise Specified);
 - CD56, cromogranina A, sinaptofisina rappresentanti classici marcatori neuroendocrini caratterizzanti carcinomi neuroendocrini del polmone;
- **Studi di biologia molecolare**, particolarmente rilevanti per la valutazione prognostica e per il trattamento target-therapy.
 - EGFR(possibile terapia a bersaglio molecolare con erlotinib o gefitinib);
 - HER2 (possibile terapia a bersaglio molecolare con trastuzumab con associato deruxtecan);
 - ALK (possibile terapia a bersaglio molecolare con alectinib o crizotinib);
 - KRAS, RET, ROS1 (mutazioni con valenza prognostica);

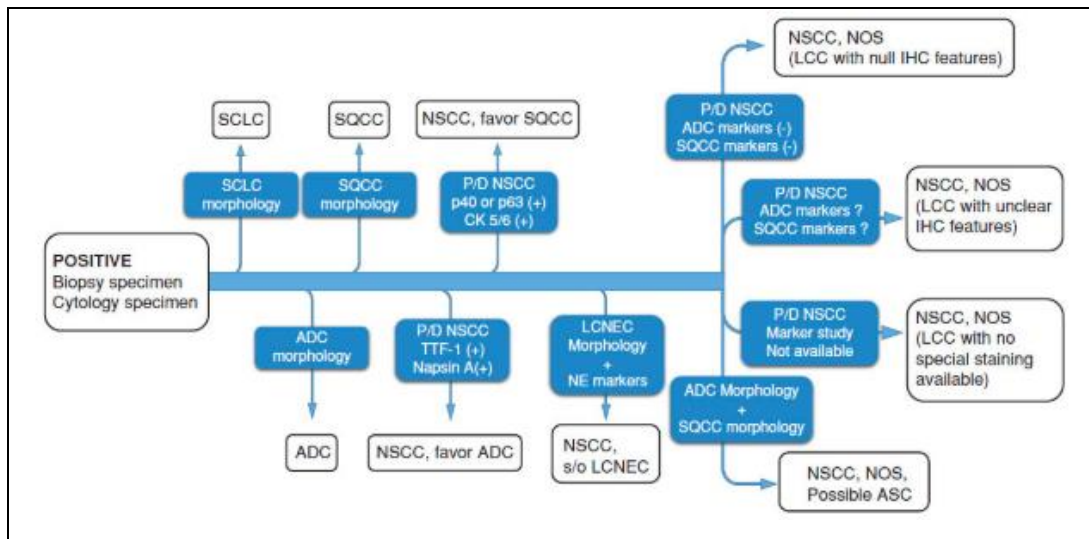


Figura 2 – Algoritmo IASLC/ATS/ERS per la classificazione dei tumori polmonari in campioni biotipici e citologici. Tratta da Joseph LoCicero, III; Richard H. Feins; Yolonda L. Colson; Gaetano Rocco Shields' *General Thoracic Surgery*, Eight Edition, pag. 1179

Adenocarcinoma (ADC)

L'adenocarcinoma rappresenta un tumore epiteliale maligno, con differenziamento di tipo ghiandolare, con la possibile produzione di tipo mucinoso. Rappresenta l'istotipo di tumore polmonare a maggiore incidenza, interessando circa il 30-50% dei pazienti con diagnosi di neoplasia polmonare.¹ Storicamente veniva considerato scarsamente associato all'abitudine tabagica, mentre oggi appare significativamente in aumento l'incidenza anche nei soggetti fumatori.⁷ Origina generalmente a livello del parenchima polmonare periferico, (nel 87% dei casi), mentre risulta di minore frequenza la manifestazione a livello centrale (presente solo nel 13% dei casi). Macroscopicamente è caratterizzato da una conformazione irregolare, con margini lobulati e scarsamente definiti, di colorazione grigiastrea, con possibili inclusioni di pigmenti antracotici al suo interno. Masse di grandi dimensioni possono presentare delle aree con fenomeni di necrosi o porzioni emorragiche, meno frequente risulta essere la presenza di cavitazioni interne. Sono spesso evidenziabili dei noduli satelliti in prossimità della massa principale e la pleura può apparire retratta in corrispondenza della lesione neoplastica. Generalmente la consistenza della massa tumorale appare solida e compatta con la perdita degli spazi aerei, o in alternativa semi-solida con la presenza di spazi aerei. Le masse neoplastiche originate all'interno del

parenchima polmonare in posizione centrale manifestano generalmente sviluppo endobronchiale di tipo polipoide.²

A livello microscopico è possibile evidenziare cellule di tipo epiteliale con morfologia di tipo colonnare o cuboidale, con differenti pattern di crescita. I principali pattern sono rappresentati dal tipo lepidico, papillare, acinare, solido e micropapillare. Essi vengono considerati, in particolare modo, al momento della diagnosi e della caratterizzazione della patologia neoplastica, poiché associati a differenti prognosi. Un tumore con pattern di crescita principalmente di tipo lepidico presenta una prognosi decisamente più favorevole, mentre la sopravvivenza risulta significativamente ridotta nel caso di pattern di crescita di tipo micropapillare. Generalmente è improbabile che il tumore si sviluppi secondo un unico pattern di crescita, è perciò importante definire con precisione il pattern di crescita principale e in percentuale descrivere anche i pattern che lo costituiscono in minore proporzione.^{2,6}

Carcinoma squamocellulare (SQCC)

Il carcinoma squamocellulare rappresenta un tumore maligno a origine epiteliale, generalmente caratterizzato da fenomeni di cheratinizzazione cellulare e spine intercellulari. In passato era considerato come l'istotipo tumorale maggiormente associato all'abitudine tabagica, con presentazione principalmente a livello del parenchima polmonare centrale e con sviluppo endobronchiale. Attualmente l'incidenza appare in riduzione, interessando circa il 20-25% delle diagnosi di carcinoma polmonare.¹

Il processo di trasformazione neoplastica prende origine generalmente a livello dell'epitelio bronchiale. Risulta possibile evidenziare una serie di stadi di precancerosi, i quali in successione portano alla formazione della lesione tumorale: iperplasia delle cellule basali epiteliali → metaplasia squamosa → displasia (classificata istologicamente come lieve, moderata e severa a seconda dell'atipia delle cellule interessanti il processo trasformativo e il livello di coinvolgimento della parete bronchiale) → carcinoma in situ (interessa tutta la parete del bronco) → carcinoma squamocellulare.

A livello macroscopico la lesione neoplastica si presenta con una consistenza friabile o granulosa di colorazione bianco-grigiastro. Presenta frequentemente

una regione centrale caratterizzata da cavitazione, particolarmente evidente quando la massa raggiunge considerevoli dimensioni, e fenomeni di tipo necrotico o emorragico.²

A livello microscopico è possibile evidenziare tre varianti caratteristiche:²

- Cheratinizzante: caratterizzato da strutture cellulari a conformazione poligonale, con conservazione della stratificazione epiteliale e con fenomeni di cheratinizzazione e formazione di spine intercellulari;
- Non cheratinizzante: caratterizzati da cellule a ridotta differenziazione. Le regioni presentanti fenomeni di cheratinizzazione e spine intercellulari sono significativamente ridotte e la distinzione con altri istotipi tumorali polmonari viene eseguita attraverso caratterizzazione immunoistochimica;
- Basalioidi: costituito da cellule con ridotto citosol, raggruppate a formare nidi cellulari. Possono presentare aree interessate da processi di cheratinizzazione e costituenti spine cellulari.

Carcinoma a piccole cellule (SCLC)

Il carcinoma a piccole cellule, anche definito come microcitoma polmonare, rappresenta una tipologia di carcinoma polmonare caratterizzato da crescita molto rapida e spiccata propensione all'invasione del sistema linfatico e a generare rapidamente secondarismi metastatici. Infatti, i pazienti al momento della diagnosi presentano frequentemente metastasi a distanza, motivo per cui questo tipo di carcinoma non trova tipicamente indicazione al trattamento chirurgico. Rappresenta il terzo tumore polmonare per incidenza, riguardante il 15% delle diagnosi di carcinoma polmonare.¹

Il microcitoma presenta l'espressione di marker caratterizzanti i classici tumori di tipo neuroendocrino (sinaptofisina, cromogranina, NSE), per tale motivo l'origine della neoplasia viene ricondotta ad alterazioni probabilmente interessanti le cellule neuroendocrine di Kulchitsky ed appartenenti al sistema APUD polmonare.

Microscopicamente la lesione tumorale è caratterizzata da cellule di ridotte dimensioni, con forma rotondeggiante o fusiforme, ridotte quantità di citosol ed elevato indice mitotico.

Macroscopicamente si presenta come una massa biancastra tendente al giallognolo, con frequenti fenomeni di necrosi.²

Carcinoma a grandi cellule (LCC)

L'istotipo tumorale di carcinoma polmonare a grandi cellule rappresenta una sottoclassificazione di NSCLC con caratteristiche di indifferenziamento cellulare, non presentante le tipiche proprietà morfologiche di un tumore ghiandolare (ADC) o di un carcinoma squamoso (SQCC). L'attuale classificazione suddivide tale carcinoma, mediante l'utilizzo di analisi di tipo immunohistochimico, in tumori a grandi cellule esprimenti marker molecolari caratteristici di adenocarcinoma o carcinoma squamocellulare e in tumori non esprimenti tali markers di tipo molecolare.²

Carcinomi neuroendocrini del polmone

I tumori neuroendocrini del polmone presentano al loro interno quattro istotipi di carcinoma polmonare:

- Carcinoide tipico;
- Carcinoide atipico;
- LCNEC – carcinoma a grandi cellule neuroendocrino;
- Microcitoma;

All'interno dei tumori a origine neuroendocrina è inserito anche il microcitoma polmonare, precedentemente trattato in un apposito paragrafo a causa della sua particolare importanza in ambito epidemiologico e clinico.²

Il LCNEC, in passato classificato all'interno dei carcinomi a grandi cellule, interessa il 3% delle neoplasie a localizzazione polmonare. Rappresenta un tumore prevalentemente localizzato all'interno del parenchima polmonare in posizione periferica. Presenta mediamente, al momento della diagnosi, dimensioni pari a 3 cm, ma può presentarsi anche di dimensioni considerevolmente maggiori (e.g. 12 cm). Appare macroscopicamente di colorazione rossastra e con possibili manifestazioni di fenomeni necrotici. A livello microscopico le cellule appaiono morfologicamente con la classica conformazione definente i pattern organoidi, ossia di elevate dimensioni, abbondante citosol prevalentemente eosinofilo, nuclei di grandi dimensioni ed

evidenti strutture nucleolari (proprietà che differenzia tipicamente i tumori a grandi cellule dai microcitomi), mentre il rapporto nucleo/citoplasmatico risulta tipicamente ridotto. Presentano elevati valori di MIB-1 (50-100%), indice dell'elevato indice mitotico di duplicazione cellulare, il quale appare generalmente maggiore di 10 mitosi/2mm² (caratteristica che differenzia tipicamente i LCNEC dai carcinoidi). All'analisi eseguita attraverso tecniche di immunoistochimica è possibile evidenziare l'espressione di marcatori di tipo neuroendocrino.²

I carcinoidi polmonari sono caratterizzati da ridotta malignità e trovano generalmente origine a livello del parenchima polmonare periferico, originando da processi degenerativi tumorali che coinvolgono le cellule neuroendocrine di Kultschitzky.

I carcinoidi vengono suddivisi in tipici e atipici, a seconda di determinate proprietà significativamente differenti e interessanti prognosi, numero di mitosi, indice MIB-1, fenomeni di necrosi tumorale, tendenza all'invasione del sistema linfatico e a metastatizzare a distanza.²

- Carcinoide tipico:
 - Numero di mitosi <2/2mm²;
 - MIB-1 <2%;
 - Fenomeni di necrosi assenti;
 - Coinvolgimento dei linfonodi regionali nel 5-15% dei casi;
 - Metastasi a distanza rare;
 - Sopravvivenza a 5 anni >95%;
 - Sopravvivenza a 10 anni >90%.

- Carcinoide atipico:
 - Numero di mitosi 2-10/2mm²;
 - MIB-1 < 20%;
 - Fenomeni di necrosi presenti;
 - Coinvolgimento dei linfonodi regionali nel 40-50% dei casi;
 - Metastasi a distanza nel 20% dei casi;
 - Sopravvivenza a 5 anni 75%;
 - Sopravvivenza a 10 anni 53%.

I tumori carcinoidi interessano l'1-2% dei tumori diagnosticati a livello polmonare e i carcinoidi tipici rappresentano la quasi totalità dei casi diagnosticati. Infatti, solo lo 0,1-0,2 % delle diagnosi di carcinoma polmonare risultano rappresentate da carcinoidi atipici. L'insorgenza di tale neoplasia appare più precoce rispetto ad altri istotipi di carcinoma polmonare, presentando una diagnosi che mediamente avviene all'età di 48 anni. Non presentano significative differenze di insorgenza fra i due sessi e non si rileva una specifica associazione con l'abitudine tabagica.⁸ I tumori carcinoidi a localizzazione centrale determinano frequentemente episodi ricorrenti di polmonite, dolore, emottisi e tosse; mentre le neoplasie a insorgenza periferica generalmente non presentano manifestazioni sintomatologiche.²

Le sindromi paraneoplastiche rappresentano una manifestazione patologica spesso associata ai carcinomi polmonari di tipo neuroendocrino. Le condizioni patologiche più frequentemente associate a tale condizione sono rappresentate dalla sindrome da carcinoide, dalla sindrome di Cushing, dall'acromegalia e dall'ipertiroidismo secondario.²

Carcinoma adenosquamoso (ASC)

Carcinoma polmonare di rara frequenza, presentante sia una porzione tumorale caratterizzata da ADC che una porzione tipicamente associata a SQCC. Entrambe le componenti sono presenti per una percentuale pari almeno al 10% dell'intera lesione neoplastica. Generalmente la componente squamocellulare appare come la porzione cellulare preponderante della massa tumorale, mentre la porzione di adenocarcinoma interessa generalmente una parte minore. Origina generalmente a livello del parenchima polmonare in posizione periferica, l'incidenza è maggiore nel genere maschile, presenta un'elevata propensione al coinvolgimento del sistema linfatico e vascolare e appare al momento della diagnosi generalmente con diametro maggiore di 3 cm. Entrambe le componenti possono apparire come ben differenziate, a moderato differenziamento oppure a scarso differenziamento cellulare. L'analisi di tipo immunoistochimico nella maggior parte dei casi non risulta essere necessaria, essendo la lesione neoplastica caratterizzata da evidenti proprietà morfologiche caratterizzanti i

due istotipi tumorali. Qualora venisse eseguita, risulta possibile evidenziare sia i marcatori molecolari tipici di ADC, quali cheratine a ridotto peso molecolare, napsina-A e TTF-1, che gli stessi marcatori caratterizzanti SQCC, ossia CK5, CK6, p40 e p63. L'origine delle due popolazioni cellulari appare fra di esse indipendente, non essendo espressi entrambi i marker di tipo ghiandolare e di tipo squamoso su di una stessa cellula tumorale, escludendo quindi l'origine da una singola cellula progenitrice comune.

La prognosi di ASC risulta decisamente peggiore rispetto i tumori SQCC e ADC, presentando a 5 anni dal momento della diagnosi una sopravvivenza media dei pazienti pari al 23,3%.²

1.1.5 Quadro clinico

Il tumore polmonare viene generalmente diagnosticato in stadi avanzati di evoluzione neoplastica, poiché scarsamente caratterizzato da segni e sintomi tipici e pressoché privo di uno screening strutturato a livello nazionale che ne permetta una precoce individuazione. Viene tipicamente individuato in seguito alle manifestazioni cliniche conseguenti all'interessamento di strutture locoregionali o in seguito a interessamento metastatico a distanza. Un numero minore di pazienti riceve tempestiva diagnosi di tumore polmonare in stadi precoci, essenzialmente in seguito all'esecuzione di indagini di imaging eseguite per lo studio di differenti condizioni cliniche, portandone quindi alla successiva individuazione accidentale.¹ La tosse risulta essere il sintomo clinico maggiormente frequente nei pazienti con neoplasia polmonare. Coinvolge circa il 50% dei pazienti affetti dalla patologia al momento della diagnosi. Ulteriori manifestazioni cliniche, associate all'insorgenza della massa tumorale, sono la manifestazione di polmoniti che si ripresentano periodicamente nella stessa regione anatomica e l'esacerbazione di patologie polmonari preesistenti (e.g. BPCO), nonché la dispnea che insorge a causa dell'interessamento da parte del processo tumorale di strutture quali parenchima polmonare e foglietti pleurici. Altri sintomi clinici frequentemente riscontrati in pazienti con neoplasia polmonare possono essere: dolore localizzato a livello toracico ed emoftoe, minori sono invece i casi interessati da emottisi massiva. Embolia polmonare e

pneumotorace rappresentano delle condizioni patologiche relativamente meno frequenti delle precedenti, ma potenzialmente di maggiore impatto sulla salute del paziente. Inoltre, in funzione della sede anatomica interessata dal processo neoplastico, possono presentarsi determinate manifestazioni cliniche conseguenti a processi compressivi o di infiltrazione neoplastica. La sindrome della vena cava superiore, determinata dall'interessamento del grosso vaso venoso a cui consegue stasi ematica del circolo venoso a livello della parte superiore del corpo, si manifesta con segni e sintomi quali cefalea, edema a mantellina, turgore giugulare, gonfiore di laringe, viso e regioni della porzione superiore del corpo. Può insorgere disfagia, tipicamente associata all'ingestione di alimenti solidi, in seguito al coinvolgimento della struttura esofagea per compressione di tipo ab extrinseco. La compromissione del nervo laringeo ricorrente sinistro, conseguente a compressione o infiltrazione di tale struttura nervosa, può manifestarsi con disfonia. La sindrome di Pancoast si presenta in pazienti con presentazione neoplastica localizzata a livello dell'apice polmonare, con possibile coinvolgimento della prima costa, delle strutture nervose caratterizzanti il plesso brachiale e il ganglio stellato (appartenente alla catena del sistema ortosimpatico), manifestandosi con sintomatologia dolorosa che presenta irradiazione a livello di spalla e arto superiore, ipotrofia dei muscoli intrinseci della mano e con la classica triade di Claude-Bernard-Horner definita da miosi, enoftalmo e ptosi palpebrale.²

Tosse cronica	65%
Emoftoe	33%
Dolore toracico	18%
Dispnea	17%
Linfoadenopatia cervicale o sovraclaveare	10%
Calo ponderale	8%
Astenia	5%
Febbre	4%

Tabella I - Frequenza dei più comuni segni e sintomi all'esordio del carcinoma polmonare non a piccole cellule – Dati tratti da: Xing PY, Zhu YX, Wang L, et al. What are the clinical symptoms and physical signs for non-small cell lung cancer before diagnosis is made? A nation-wide multicenter 10-year retrospective study in China. *Cancer Med.* 2019;8(8):4055-4069. doi:10.1002/cam4.2256

1.1.6 Inquadramento diagnostico

In presenza di un soggetto con sospetto tumore polmonare risulta importante eseguire in un primo momento uno studio approfondito della storia clinica del paziente ed eseguire un accurato esame obiettivo, riguardante in particolar modo la valutazione dell'apparato cardiovascolare e delle sedi linfonodali a livello sovraclaveare e cervicale. In seguito a tali valutazioni, l'iter diagnostico prosegue con l'esecuzione di indagini non invasive di primo livello, eseguendo quindi un imaging radiografico del torace, nelle proiezioni postero-anteriore e latero-laterale. Tale indagine rappresenta un primo screening definente la presenza o assenza di eventuali masse neoplastiche, patologie di natura infettiva o lesioni del parenchima polmonare di differente natura. Attualmente tale indagine trova ampio utilizzo nello studio di varie patologie e ciò, associato anche alla possibilità di eseguire screening polmonare mediante TC a basso dosaggio di radiazioni negli individui a maggiore rischio, ha portato alla possibilità sempre più frequente di individuare precocemente noduli polmonari solitari (SNP) di incerto significato clinico. Gli SNP sono caratterizzati da dimensioni inferiori a 3 cm, circondati da parenchima polmonare per una porzione maggiore di due terzi della superficie complessiva e privi di fenomeni di atelettasia polmonare o di condizioni di adenopatia a livello degli ili polmonari.²

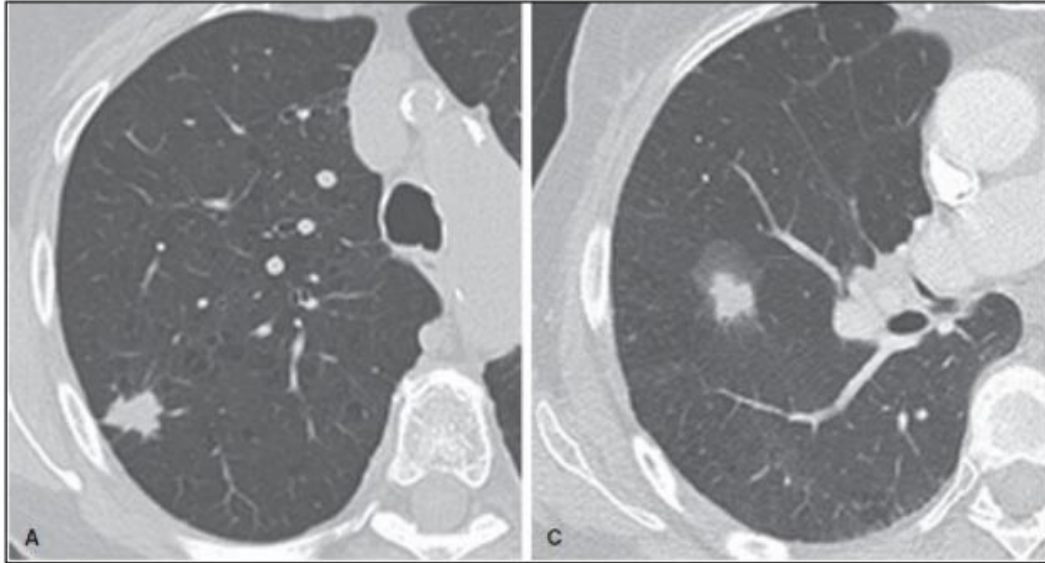


Figura 3 - Esempi di SPN - Tratti da Joseph LoCicero, III; Richard H. Feins; Yolonda L. Colson; Gaetano Rocco Shields' *General Thoracic Surgery*, Eight Edition, pag. 1170

Il chirurgo toracico deve quindi discriminare le condizioni di natura benigna e individuare i processi con caratteristiche di malignità; per diagnosticare e successivamente trattare in fase precoce le lesioni maligne al fine di ottenere una migliore prognosi per il paziente, minimizzando contemporaneamente le asportazioni non necessarie di formazioni di natura benigna. La diagnosi differenziale fra le due condizioni deve valutare determinati aspetti attraverso un'accurata anamnesi: storia di esposizione ai maggiori fattori di rischio (fumo di sigaretta, sostanze cancerogene occupazionali, inquinanti ambientali), familiarità per carcinoma polmonare, polmoniti o processi infettivi manifestatesi nell'ultimo periodo (in tali casi risulta consigliata l'esecuzione di una indagine mediante TC trascorse 4-6 settimane dalla guarigione dell'episodio infiammatorio), presenza di comorbidità (e.g. BPCO, sarcoidosi, artrite reumatoide), precedente manifestazione di patologie neoplastiche ed esami di imaging a livello toracico eventualmente eseguiti in precedenza.²

Il proseguimento diagnostico risulta quindi finalizzato alla distinzione delle condizioni a basso rischio di malignità da quelle viceversa a rischio maggiore di processo maligno; questi ultimi perseguiranno un processo diagnostico completo, comprendente l'esecuzione finale di un'indagine bioptica al fine di ottenere lo studio istologico della lesione. La definizione dei soggetti ad alto

rischio è valutata sulla base di proprietà che si sono dimostrate utili nella discriminazione di noduli polmonari a incerto significato, quali: ⁹

- Età avanzata;
- Genere maschile;
- Storia di tabagismo;
- Pregressa storia di patologia tumorale;
- Episodi di emottisi;
- Dimensioni del nodulo;
- Perimetro del nodulo caratterizzato da margini spiculati;
- Presentazione a livello apicale sinistro;
- Velocità di crescita;
- Presenza di calcificazioni;
- Caratteristiche di captazione del mezzo di contrasto;
- Captazione di ¹⁸FDG mediante indagine PET.

L'esecuzione della TC con mezzo di contrasto a livello toracico risulta essenziale al fine di approfondire lo studio di una neoformazione polmonare ad incerto significato. Infatti, essa permette una migliore valutazione delle dimensioni e delle caratteristiche indicative di maggiore malignità del nodulo. In tale modo il paziente potrà essere indirizzato a un semplice follow-up oppure a proseguire l'iter diagnostico, attraverso l'utilizzo di procedure diagnostiche di secondo livello quali PET-TC e tecniche a maggiore invasività. Generalmente viene proposta la prosecuzione secondo follow-up nel caso in cui il paziente presenti una struttura nodulare, con diametro minore di 8 mm o di maggiori dimensioni ma con peculiari proprietà definenti le lesioni di natura benigna.¹⁰⁻¹¹

Un parametro essenziale utilizzato nella valutazione della natura del nodulo polmonare è rappresentato dal diametro della lesione. Infatti, all'aumentare delle dimensioni della lesione polmonare aumentano anche le probabilità che questa sia di natura maligna (solo l'1% dei noduli con dimensioni <5mm risulta essere maligno, di quelle con diametro tra 5-10 mm circa il 6-28% è di natura maligna, mentre per lesioni con diametro > 20 mm l'82% sono maligne). Un altro fattore importante nella valutazione di malignità della lesione polmonare è

rappresentato dalla consistenza del nodulo (solida, sub-solida o a vetro smerigliato). Generalmente i noduli sub-solidi si presentano in caso di patologie infettive o infiammatorie; infatti, essi trovano tipicamente risoluzione con il passare del tempo. Viceversa, noduli sub-solidi di importanti dimensioni o in progressiva crescita, possono rappresentare processi di natura neoplastica, potendo anche presentare caratteristiche di malignità maggiori dei tradizionali noduli tumorali di consistenza solida. Ulteriori caratteristiche, che permettono la distinzione fra processi di natura benigna o maligna, sono rappresentate dalla modalità di presentazione delle calcificazioni a livello della lesione. Tipicamente le calcificazioni che si presentano con pattern diffuso, laminato, centrale o a "pop-corn" sono rappresentative di neoformazioni con caratteristiche benigne, a differenza di calcificazioni di tipo eccentrico o amorfe, le quali non rappresentano peculiari caratteristiche che ne consentano tale differenziamento, richiedendo quindi studi più approfonditi. Il perimetro delle lesioni benigne appare più frequentemente caratterizzato da bordi ben definiti, mentre le lesioni maligne presentano frequentemente bordi irregolari, generalmente caratterizzati da lobulazioni o processi spiculati. Inoltre, le lesioni maligne sono generalmente caratterizzate da pareti a maggiore spessore, contengono aree di pseudo-cavitazione, presentano regioni di broncogramma aereo e risultano maggiormente captanti il mezzo di contrasto.²

Il follow-up del paziente consiste nell' eseguire periodicamente delle indagini di imaging mediante TC, allo scopo di mantenere controllato e sotto osservazione il nodulo polmonare.

Viene eseguito uno studio PET-TC nel caso di formazioni presentanti dimensioni maggiori a 8mm considerate a elevato o intermedio rischio di malignità in considerazione della velocità di crescita e delle informazioni ottenute mediante TC. Generalmente le lesioni maligne presentano un' elevata metabolizzazione del glucosio, in tale modo è possibile sfruttare il ¹⁸FDG (18-fluorodesossiglucosio) al fine di valutare il grado di captazione a livello della lesione, espresso come SUV (Standard Uptake Value). Generalmente i noduli maligni presentano SUV >2,5. È

però importante sottolineare alcune precisazioni: tale indagine diagnostica risulta scarsamente utile nel caso noduli di piccole dimensioni (<10mm); tumori a lenta crescita, essendo metabolicamente meno attivi, possono frequentemente esitare come casi falsi-negativi; infine, i processi infettivi sono caratterizzati da lesioni metabolicamente molto attive e facilmente confondibili come casi di falsa positività.²

Le lesioni ad alto rischio, successivamente alle indagini eseguite mediante TC e PET-TC, devono essere quindi studiate con procedure a ridotta invasività. In funzione della sede anatomica di localizzazione della lesione polmonare è possibile eseguire:

- TTNA (Transthoracic Needle Aspiration), procedura che permette l'esecuzione di ago-aspirati eseguiti per via transtoracica attraverso l'ausilio di una guida TC o fluoroscopica;
- TBLB (Transbronchial Lung Biopsy), tecnica che consente l'esecuzione di biopsie del nodulo polmonare per via broncoscopica.

La TBLB viene generalmente utilizzata nello studio di lesioni localizzate a livello centrale del torace, sia endobronchiali che peribronchiali. La resa diagnostica risulta notevolmente ridotta per lesioni situate in posizione periferica di ridotte dimensioni, per le quali risulta più indicata l'esecuzione di una TTNA.

Lo pneumotorace rappresenta la principale causa di complicanza successiva all'esecuzione di TBLB, si manifesta in circa l'1-6% dei pazienti sottoposti a tale procedura diagnostica e necessita nel 40-70% dei casi di drenaggio toracico al fine di risolvere tale situazione. Il sanguinamento rappresenta una complicazione riguardante circa il 2% dei pazienti che eseguono la procedura diagnostica, generalmente di scarsa rilevanza (<20 mL) e tipicamente tendente all'autorisoluzione. Ulteriori complicanze, sebbene meno frequenti, sono rappresentate da aritmie cardiache ed ipossiemia.

La TTNA, indicata principalmente nel caso di noduli localizzati a livello periferico, presenta una resa diagnostico influenzata dalla consistenza della lesione e dalle dimensioni dell'ago impiegato durante l'indagine diagnostica. La complicazione più frequente, associata a tale procedura, è anche in questo caso rappresentata dallo pneumotorace, il quale si presenta nel 20-50% dei casi, ma appare

generalmente caratterizzato da scarsa rilevanza clinica. Richiede trattamento mediante drenaggio toracico solamente nel 10% delle manifestazioni. Oltre a tale complicanza, meno frequentemente, possono manifestarsi episodi di emotorace, emottisi, infezioni, fenomeni di embolia polmonare e di disseminazione neoplastica.

Nei casi in cui tali procedure diagnostiche non siano risultate risolutive è possibile utilizzare la VATS, al duplice scopo diagnostico e terapeutico. Infatti, essa permette di effettuare contemporaneamente il riscontro istologico e la resezione della lesione sospetta. Generalmente l'operazione chirurgica consiste nell'esecuzione di una wedge resection (resezione non anatomica a cuneo), mantenendo ampi margini liberi. In seguito ai risultati dell'esame estemporaneo, riportati dall'anatomia patologica, il chirurgo toracico valuterà se proseguire il trattamento chirurgico eseguendo una segmentectomia o una lobectomia (in caso di lesione maligna) o terminare l'intervento (in caso di lesione di natura benigna).²

Riassumendo quanto fino a ora riportato, viene rappresentata nella pagina successiva una rappresentazione schematica del processo diagnostico da seguire in caso di riscontro di un nodulo polmonare a incerto significato clinico.

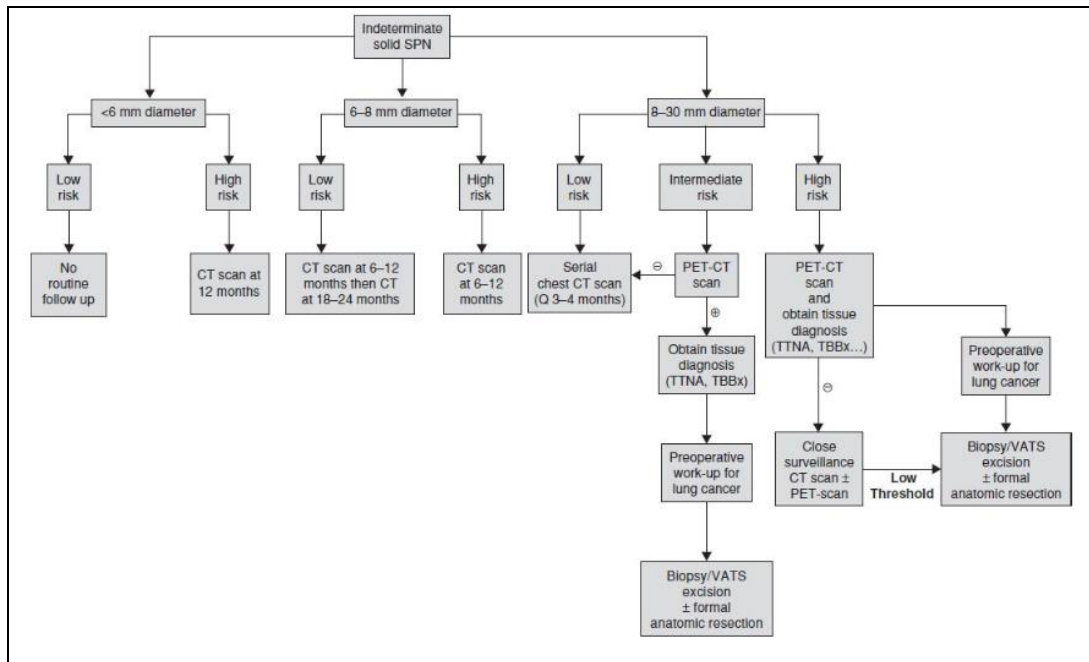


Figura 4 - Workup diagnostico di un SPN di incerto significato - Tratto da Joseph LoCicero, III; Richard H. Feins; Yolonda L. Colson; Gaetano Rocco Shields' General Thoracic Surgery, Eight Edition, pag. 1175 (Adattato da Patel VK, Naik SK, Naidich DP, et al. A practical algorithmic approach to the diagnosis and management of solitary pulmonary nodules: part 2: pretest probability and algorithm. Chest. 2013;143(3):840-846. Copyright 2013 The American College of Chest Physicians. With permission.)

1.1.7 Stadiazione

Dopo il riscontro di un tumore polmonare risulta essenziale eseguire la stadiazione clinica della patologia tumorale. Essa permette di eseguire un'accurata stima dell'impatto della malattia sulla salute del paziente, fornendo fondamentali informazioni sull'estensione anatomica della patologia neoplastica, la prognosi del paziente e permettendo di impostare il più adeguato trattamento terapeutico. Consente inoltre ai medici di utilizzare un linguaggio condiviso e di poter confrontare i risultati ottenuti durante il processo diagnostico e i trattamenti terapeutici eseguiti. Al fine di raggiungere una stadiazione della lesione tumore, lo specialista si avvale di indagini sia di tipo non invasivo (e.g. TC con mezzo di contrasto) che di tipo invasivo (e.g. TBNA). Tali indagini devono essere: di elevata accuratezza diagnostica, con favorevole rapporto costo-efficacia e riproducibili. La stadiazione clinica, effettuata prima del trattamento terapeutico, differisce dalla stadiazione patologica, la quale rappresenta la

valutazione della patologia neoplastica dopo lo studio istologico dei tessuti asportati al momento di un eventuale intervento chirurgico.

Attualmente il sistema di classificazione impiegato al fine di ottenere la stadiazione della patologia neoplastica è il sistema TNM (edizione VIII, 2018). Attraverso la valutazione dei parametri T (dimensioni della neoplasia primitiva), N (interessamento linfonodale) e M (metastasi a distanza) è possibile quindi raggiungere una definizione della lesione tumorale, stratificando i pazienti con le medesime caratteristiche in precisi gruppi di stadiazione, utili nella definizione del successivo protocollo terapeutico e nella definizione prognostica del paziente.¹

L'attuale sistema di classificazione TNM è stato recentemente aggiornato in seguito alle variazioni promosse dalla IASC. Tali modifiche hanno interessato principalmente la definizione del parametro T:¹²

- T1 presenta attualmente una suddivisione, in funzione del diametro del nodulo polmonare, in T1a ($\varnothing < 1\text{cm}$), T1b ($\varnothing 1-2\text{cm}$), T1c ($\varnothing > 2\text{cm}$);
- T2 interessa ora le masse tumorali di dimensioni di 3 – 5 cm di diametro e le lesioni che invadono un bronco principale (in assenza di coinvolgimento della carena tracheale), venendo suddivisi in T2a (3 - 4 cm) e T2b (4 - 5 cm);
- T3 riguarda le lesioni con dimensioni comprese fra 5 cm e 7 cm;
- T4 interessa ora le neoplasie con diametro maggiore ai 7 cm e quelle che determinano coinvolgimento diaframmatico;

Inoltre, anche il parametro M ha subito delle modificazioni ed attualmente presenta:

- M1a, definisce l'interessamento metastatico del polmone controlaterale o di strutture quali pleura o pericardio (non ha subito modifiche rispetto la precedente classificazione);
- M1b, definisce ora la presenza di un singolo secondarismo metastatico a livello extra-toracico o di un interessamento linfonodale extra-regionale;
- M1c, definisce attualmente la presenza di metastasi multiple a livello extra-toracico;

Le modifiche che hanno portato alla pubblicazione dell'VIII edizione sono il risultato di un accurato lavoro di raccolta, analisi e studio eseguito dalla IASLC. La quale ha esaminato i dati condivisi da 35 differenti centri, localizzati in 16 nazioni, interessanti la prognosi nei differenti stadi riguardanti un insieme di oltre 70.000 pazienti affetti da tumore polmonare non a piccole cellule, trattati nell'intervallo temporale compreso fra il 1999 e il 2010.

Nelle tabelle II e III sottostanti vengono riportate l'attuale VIII classificazione TNM e il successivo raggruppamento nei rispettivi stadi.

Tumore primitivo (T)	Tx	Riscontro istopatologico di tumore (e.g. in washing broncopolmonari) che non risulta dimostrabile radiologicamente o in sede di broncoscopia
	T0	Nessuna evidenza del tumore primitivo
	Tis	Carcinoma in situ
	T1	Dimensioni < 3 cm (T1a 0-1 cm, T1b 1-2 cm, T1c 2-3 cm); Interessamento distale delle vie aeree fino ai bronchi lobari; Assenza di invasione locale (completamente circondato da parenchima polmonare oppure da pleura viscerale).
	T2	Dimensioni 3-5 cm (T2a 3-4 cm, T2b 4-5 cm); Invasione del bronco principale, atelettasia oppure ostruzione; Polmonite estesa fino alla regione ilare; Invasione della pleura viscerale PL1 o PL2.
	T3	Dimensioni 5-7 cm; Invasione diretta della parete toracica, della pleura parietale (PL3), nervo frenico o pericardio parietale; Noduli tumorali separati nello stesso lobo del tumore primitivo.
	T4	Dimensioni > 7 cm; Invasione della carena o della trachea; Invasione di diaframma, mediastino, grossi vasi, cuore, esofago, n. laringeo ricorrente o corpi vertebrali; Noduli tumorali

		separati in lobi ipsilaterali diversi del tumore primitivo.
Linfonodi (N)	Nx	Linfonodi regionali non valutabili
	N0	Assenza di coinvolgimento linfonodale
	N1	Coinvolgimento di linfonodi peribronchiali o ilari ipsilaterali
	N2	Coinvolgimento di linfonodi mediastinici ipsilaterali o sottocarenali
	N3	Coinvolgimento di linfonodi controlaterali mediastinici o ilari, coinvolgimento di linfonodi scalenici o sovraclaveari
Metastasi a distanza (M)	M0	Assenza di metastasi a distanza
	M1	<p>Presenza di metastasi a distanza:</p> <p>M1a: noduli tumorali separati in un lobo controlaterale rispetto al tumore primitivo, noduli pleurici o pericardici, effusione neoplastica;</p> <p>M1b: singola metastasi extratoracica o singolo linfonodo extra-regionale coinvolto;</p> <p>M1c: multiple metastasi extratoraciche.</p>

Tabella II - VIII edizione del sistema di stadiazione TNM del carcinoma polmonare: definizione dei parametri T, N ed M;

Occult carcinoma	(TxN0M0)
Stage 0	(TisN0M0)
Stage IA1	(T1aN0M0) (T1(mi)N0M0)
Stage IA2	(T1bN0M0)
Stage IA3	(T1cN0M0)
Stage IB	(T2aN0M0)
Stage IIA	(T2bN0M0)
Stage IIB	(T (1–2)N1M0) (T3N0M0)
Stage IIIA	(T(1–2)N2M0) (T3N1M0) (T4N(0–1)M0)
Stage IIIB	(T(1–2)N3M0) (T(3–4)N2M0)
Stage IIIC	(T(3–4)N3M0)
Stage IVA	(Any T, Any N, M1a,b)
Stage IVB	(Any T, Any N, M1c)

Tabella III - Gruppi di stadiazione della VIII edizione del TNM - Tratta da Lababede O, Meziane MA. The Eighth Edition of TNM Staging of Lung Cancer: Reference Chart and Diagrams. *Oncologist*. 2018;23(7):844-848. doi:10.1634/theoncologist.2017-0659

L'attuale stadiazione rappresenta con maggiore evidenza le differenze prognostiche esistenti fra i differenti insiemi di stadiazione, riportati nei grafici sottostanti, rappresentanti overall survival e recurrence-free survival a 10 anni.

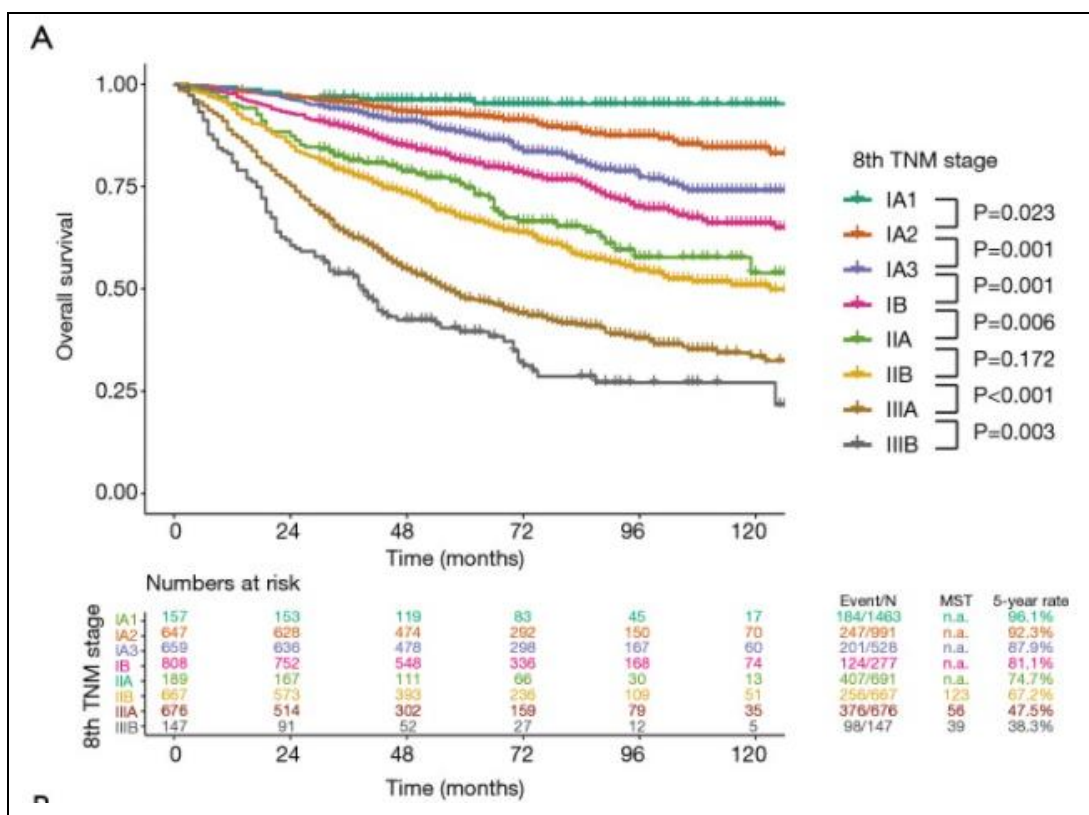


Figura 5 – Overall Survival a 10 anni stratificato secondo i gruppi di stadiazione dell'ottava edizione del TNM. Tratta da Yun JK, Lee GD, Kim HR, et al. Validation of the 8th edition of the TNM staging system in 3,950 patients with surgically resected non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2019;11(7):2955-2964. doi:10.21037/jtd.2019.07.43

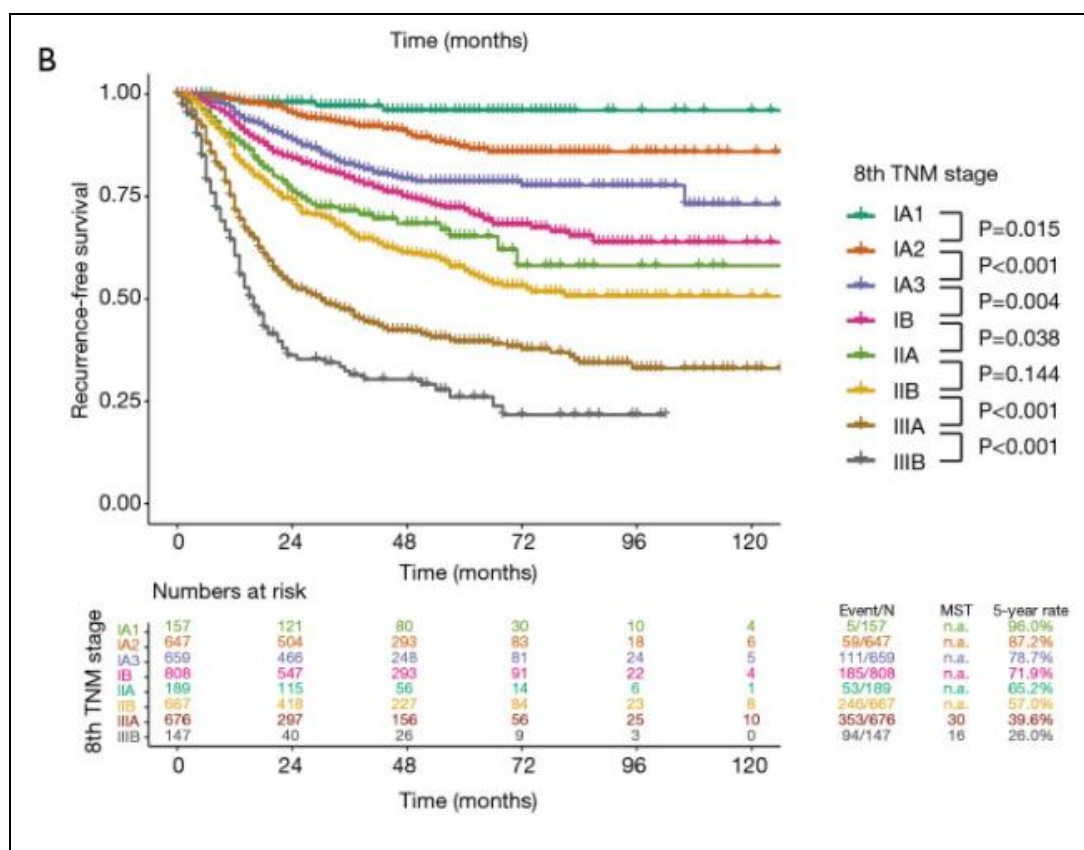


Figura 6 - Recurrence-free survival a 10 anni stratificato secondo i gruppi di stadiazione dell'ottava edizione del TNM. Tratta da Yun JK, Lee GD, Kim HR, et al. Validation of the 8th edition of the TNM staging system in 3,950 patients with resected non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis.* 2019;11(7):2955-2964. doi:10.21037/jtd.2019.07.43

Definizione del parametro T

Un paziente affetto da tumore polmonare deve eseguire come primo esame, ancora in fase di diagnosi, una tradizionale radiografia del torace (eseguita nelle proiezioni postero-anteriore e latero-laterale). Infatti, essa permette di acquisire delle prime importanti informazioni riguardanti localizzazione anatomica, dimensione, consistenza e conformazione della lesione neoplastica primitiva, andando anche a valutare l'eventuale interessamento di strutture differenti dal parenchima polmonare, quali linfonodi, rivestimento pleurico e ossa, qualora le dimensioni ne permettano l'individuazione radiologica.

L'esame che rappresenta il gold standard per la valutazione delle effettive dimensioni della lesione primitiva è rappresentato dalla TC con mezzo di contrasto, eseguita a livello toracico e addominale. Essa permette uno studio più approfondito delle caratteristiche tumorali, permettendo un'accurata

valutazione dell'eventuale coinvolgimento della parete toracica, dei vasi venosi ed arteriosi e della regione mediastinica. Risulta importante lo studio mediante TC anche della porzione superiore dell'addome, al fine di valutare contemporaneamente il coinvolgimento di eventuali secondarismi localizzati a livello epatico e surrenalico. Infatti, tali sedi anatomiche appaiono spesso interessate dal processo metastatico, ma risultano frequenti anche le neoformazioni di natura benigna (e.g. cisti epatiche e adenomi della ghiandola surrenale).

La RM rappresenta un'indagine di secondo livello, finalizzata ad ottenere ulteriori informazioni, complementari alle immagini ottenute attraverso TC qualora esse non siano risultate risolutive, inerenti lo studio principalmente di strutture vascolari, parete toracica e colonna vertebrale. In caso di tumore di Pancoast (tumore localizzato a livello del lobo apicale) risulta importante tale tecnica di imaging, al fine di considerare il coinvolgimento delle strutture presenti a livello dello stretto toracico superiore, quali vasi succlavi e plesso brachiale. Non sempre risulta possibile discriminare con assoluta certezza se la massa tumorale si limita semplicemente a comprimere oppure a infiltrare tali strutture, rendendo quindi necessaria la valutazione in sede chirurgica.

I pazienti con lesioni multiple e interessanti entrambi i polmoni necessitano di uno studio più accurato, in modo tale da definire le lesioni come originate da uno stesso processo neoplastico primitivo (in tale caso classificate come T3 se interessano lo stesso lobo polmonare, T4 se interessano lobi differenti dello stesso polmone, M1a se interessano il polmone controlaterale) oppure rappresentano differenti formazioni indipendenti fra loro. Tale distinzione appare importante al fine di definire l'adeguato trattamento terapeutico che trova sostanziali differenze fra i due casi. Il paziente, anche qualora siano presenti casi di incertezza, deve essere sempre trattato con il miglior trattamento terapeutico che ne garantisca la maggiore probabilità di guarigione o sopravvivenza.²

Definizione del parametro N

La valutazione del parametro N si basa sulla valutazione dei linfonodi localizzati a livello toracico. Nell'immagine sottostante è possibile osservare la classificazione e disposizione delle stazioni linfonodali del torace.

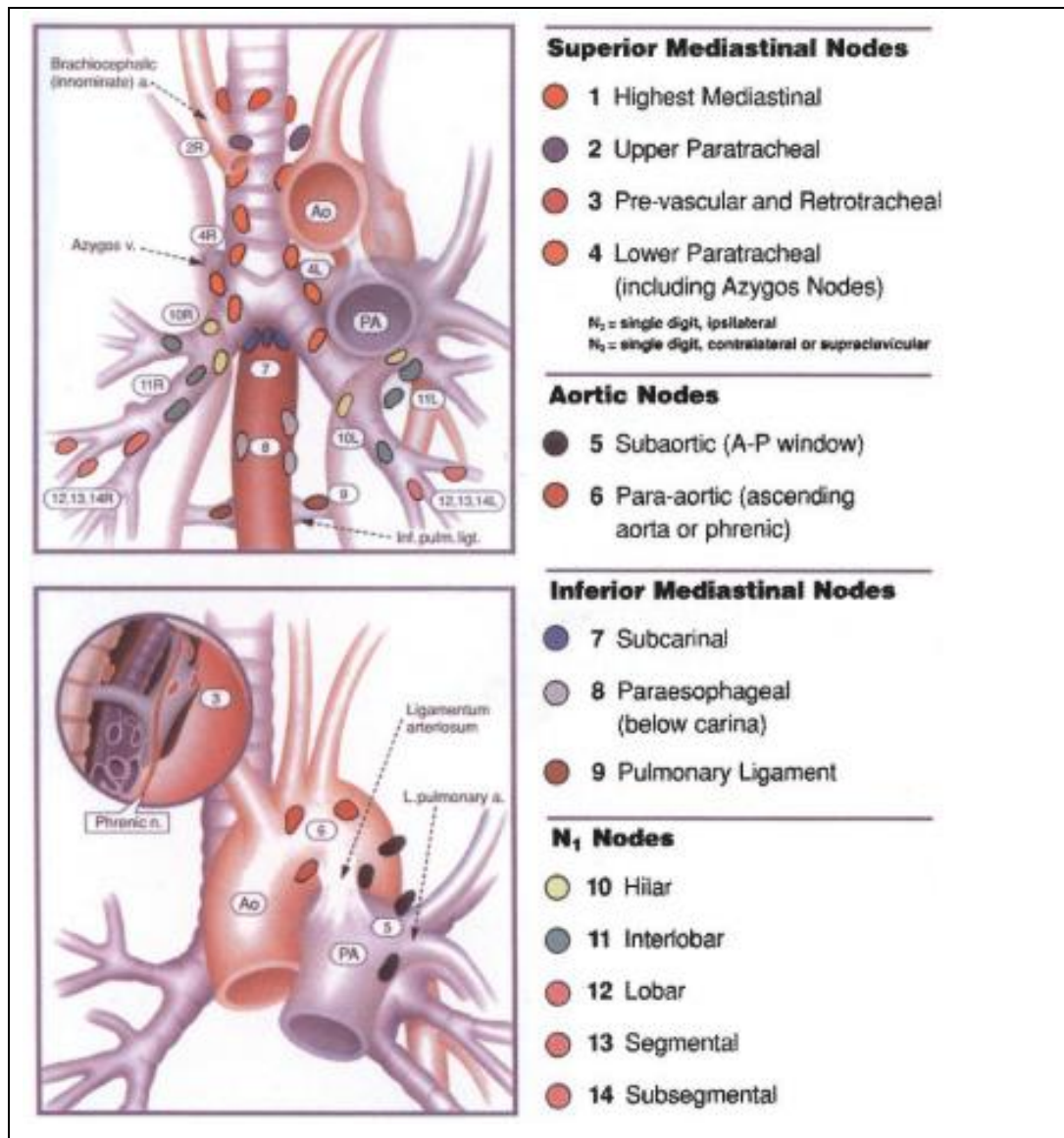


Figura 7 - Mappa dei linfonodi. Tratta da Joseph LoCicero, III; Richard H. Feins; Yolonda L. Colson; Gaetano Rocco Shields' General Thoracic Surgery, Eight Edition, pag. 1252

I linfonodi a livello intratoracico vengono considerati di dimensioni aumentate, rispetto al range fisiologico, qualora assumano una dimensione maggiore di 1 cm valutata a livello del diametro corrispondente al rispettivo asse corto. Risulta importante sottolineare come tali linfonodi possano presentare dimensioni aumentate anche in presenza di processi infettivi o infiammatori (e.g. polmoniti,

sarcoidosi). Inoltre, un processo metastatico coinvolgente una stazione linfonodale può presentarsi anche con dimensioni non aumentate. In ogni caso, più il diametro linfonodale appare ingrandito e maggiore risulterà essere la probabilità di coinvolgimento di tipo metastatico.

La PET-TC rappresenta l'esame generalmente utilizzato per valutare l'eventuale coinvolgimento linfonodale, essendo tale indagine caratterizzata da una maggiore sensibilità (94%) e specificità (86%) rispetto alle tecniche di imaging PET e TC considerate singolarmente.²

In ogni caso, qualora avvenga l'identificazione di linfonodi con dimensioni maggiori a 1 cm, risulta necessaria la valutazione istologica di tali stazioni linfonodali, mediante l'esecuzione di indagini biottiche, maggiormente invasive.

La valutazione delle stazioni linfonodali attraverso procedure invasive risulta necessaria anche nei casi in cui il paziente presenti dimensioni linfonodali minori a 1 cm ma che risultino significativamente captanti all'indagine condotta attraverso PET.

A seconda della localizzazione anatomica interessata dal processo metastatico linfonodale, si potrà optare per differenti tipologie di diagnostica di tipo invasivo:

- EBUS-TBNA: tecnica diagnostica che consente di ottenere prelievi citologici delle stazioni linfonodali 2R, 2L, 4R, 4L, 7, 10, 11 e 12 mediante ago-aspirato eseguito per via broncoscopica eco-guidata;
- EUS-FNA: procedura generalmente integrante l'esame eseguito mediante EBUS-TBNA, permette infatti l'esecuzione mediante esofagoscopia eco-guidata di ago-aspirati a livello delle stazioni linfonodali 5, 6, 7, 8 e 9;
- Mediastinoscopia cervicale: procedura eseguita mediante un mediastinoscopio, tipicamente in anestesia generale, lo strumento viene inserito a livello giugulare e permette l'osservazione diretta e la valutazione dei linfonodi appartenenti alle stazioni 1, 2R, 2L, 3, 4R, 4L e 7.
- Mediastinotomia anteriore: procedura eseguita mediante mediastinotomia parasternale sinistra, al fine di studiare le stazioni linfonodali 5 e 6 localizzate a livello della finestra aorto-polmonare;
- VATS: eseguita meno frequentemente a causa della maggiore invasività, permette lo studio completo delle stazioni linfonodali, ad esclusione di

alcuni casi eccezionali in cui lo studio risulta complicato a livello delle stazioni linfonodali paratracheali dell'emitorace sinistro.^{2,13}

Definizione del parametro M

I processi metastatici determinati da tumore polmonare si localizzano più frequentemente a livello di cervello, ossa e ghiandole surrenaliche. Il processo metastatico può interessare anche differenti distretti anatomici, ma ciò interessa generalmente neoplasie in stadio particolarmente avanzato o riguardanti determinati istotipi tumorali (e.g. SCLC determina frequentemente coinvolgimento metastatico a livello epatico).¹⁴

Lo studio dell'eventuale presenza di patologia metastatica viene eseguito qualora siano presenti segni o sintomi di lesione e compromissione d'organo o in presenza di carcinoma classificato come N2.

Lo studio mediante tecniche di imaging prevede l'utilizzo di:²

- RM cerebrale, oppure in alternativa TC, eseguita in seguito a manifestazioni di coinvolgimento neurologico (emiplegia, perdita della coordinazione motoria, crisi epilettiche, alterazione della personalità e confusione, nausea e vomito, cefalea ingravescente) oppure nel caso di SCLC;
- PET con ¹⁸FDG, condotta al fine di studiare un eventuale coinvolgimento del sistema scheletrico, in passato veniva utilizzata a tale scopo la scintigrafia, ma la PET si è rivelata a maggiore specificità e sensibilità;
- RM della parte alta dell'addome, utilizzata al fine di valutare lesioni di indeterminata natura localizzate a livello della ghiandola surrenalica (frequenti sono infatti i riscontri di adenomi in tale sede, avendo una prevalenza pari a 2-10%);
- Biopsia surrenalica, eseguita per via percutanea e attraverso l'ausilio di guida mediante TC, al fine di giungere ad una diagnosi differenziale nei casi in cui la RM non sia risultata conclusiva nella definizione della natura benigna o maligna della struttura individuata in tale sede;
- Biopsia epatica eseguita generalmente mediante guida ecografica allo scopo di studiare la natura di neoformazioni riscontrate in tale sede.

1.2 Trattamento Chirurgico

1.2.1 Studio preoperatorio

La condizione di operabilità del paziente rappresenta un prerequisito essenziale al fine di candidare il paziente con tumore polmonare ad un intervento chirurgico, a tale scopo devono essere soddisfatti tre criteri fondamentali:¹

- Operabilità funzionale: il paziente candidato all'intervento chirurgico deve presentare una riserva cardiopolmonare sufficiente a garantire un'adeguata qualità di vita successivamente all'intervento chirurgico di resezione polmonare;
- Operabilità biologica: la struttura neoplastica deve presentare delle caratteristiche che ne permettano la rimozione radicale (e.g. la resezione chirurgica non rappresenta il trattamento indicato in caso di malattia in stadio metastatico);
- Operabilità anatomica: l'intervento chirurgico deve poter essere eseguibile da un punto di vista tecnico (e.g. una neoplasia che ha determinato coinvolgimento cardiaco non risulta operabile).

Valutazione del rischio cardiaco

I pazienti affetti da tumore polmonare e per i quali risulta indicato l'intervento chirurgico di resezione, presentano frequentemente comorbidità di tipo cardiovascolare associate in particolare modo all'abitudine tabagica. Tali patologie compresenti rappresentano dei fattori che aumentano il rischio di presentazione di complicazioni peri-operatorie. In particolare, la manifestazione di eventi cardiaci maggiori interessa circa il 3% dei pazienti sottoposti a resezione polmonare maggiore, e sono rappresentati da eventi patologici quali fibrillazione ventricolare, edema polmonare acuto, blocco completo della trasmissione atrioventricolare, arresto cardiaco e decesso.¹⁵

Nell'analisi del rischio a livello cardiaco viene utilizzato lo score ThRCRI (Thoracic Revised Cardiac Risk Index), raccomandato e pubblicato nelle linee guida promosse dall'ACCP (American College of Chest Physicians). Esso suddivide i pazienti candidati ad intervento chirurgico polmonare in quattro classi di rischio

(A, B, C, D) a seconda della somma di valori assegnati alla valutazione di quattro possibili condizioni patologiche:^{16,17}

- Storia di arteriopatia coronarica +1,5 pt;
- Storia di malattia cerebrovascolare +1,5 pt;
- Valori di creatininemia > 2 mg/dL +1,0 pt;
- Intervento di pneumonectomia +1,5pt.

I pazienti vengono quindi suddivisi nelle differenti classi, stratificate in funzione del rischio di presentazione di eventi cardiaci maggiori nel periodo post-operatorio.^{2,17}

Classe	Punteggio score	Rischio
A	0	1,5%
B	1	5,8%
C	1,5 - 2,5	19%
D	>2,5	23%

Tabella IV - Stratificazione del rischio di eventi cardiaci maggiori post-operatori sulla base del RCRI e del ThRCRI - Tratta da Joseph LoCicero, III; Richard H. Feins; Yolonda L. Colson; Gaetano Rocco Shields' General Thoracic Surgery, Eight Edition, pag. 334

Inoltre, l'ACCP ha pubblicato un algoritmo decisionale, al fine di valutare il rischio di eventi cardiaci nei pazienti da sottoporre a intervento chirurgico polmonare e definire quindi la possibile candidabilità a tale operazione. Tale algoritmo prende in considerazione l'anamnesi e l'esame obiettivo del paziente, lo score ThRCRI, lo studio elettrocardiografico ed eventualmente la valutazione di un test da sforzo cardiopolmonare.¹⁷

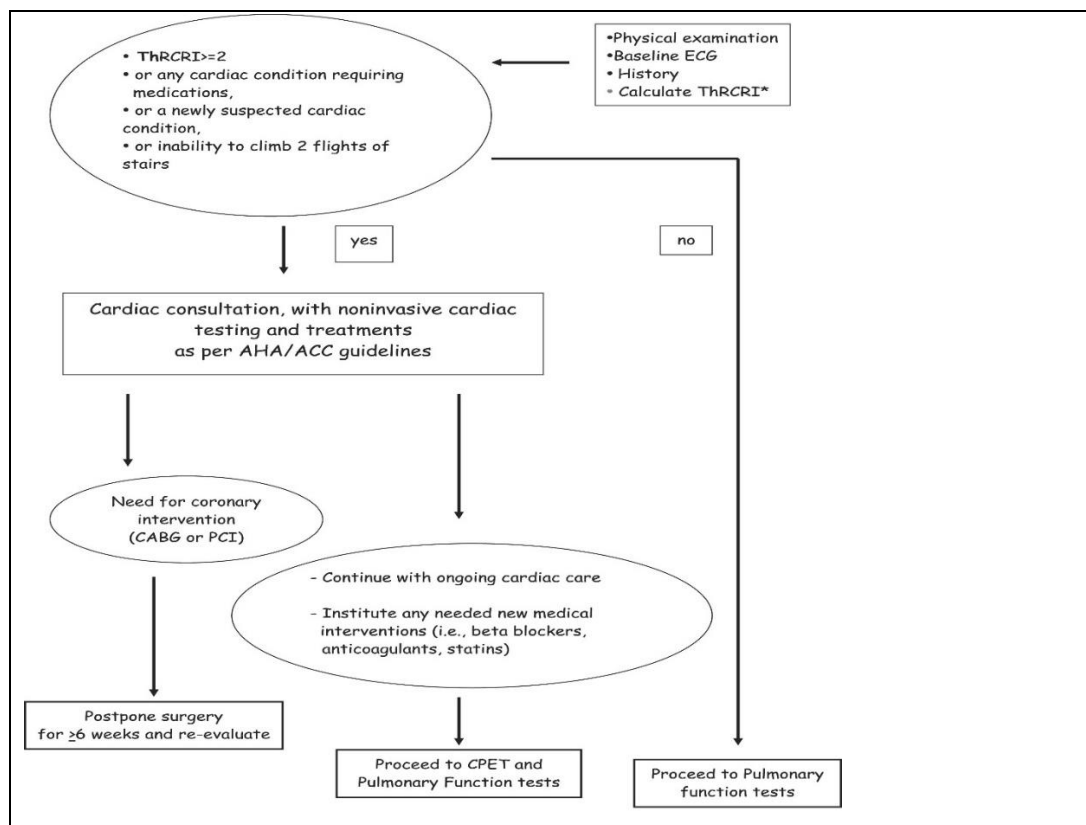


Figura 8 - Algoritmo ACCP per la valutazione del rischio cardiaco nei pazienti candidati a resezione polmonare maggiore. Tratto da Brunelli A, Kim AW, Berger KI, et al. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143(5 Suppl):e166S-e190S

Valutazione della funzione polmonare

L'insorgenza di complicanze polmonari nel post-operatorio è associata, oltre alla tipologia di intervento eseguito, anche alle condizioni preoperatorie del sistema respiratorio. Lo studio della funzionalità polmonare risulta quindi essenziale allo scopo di individuare i pazienti idonei ad essere sottoposti a intervento chirurgico. La spirometria rappresenta un esame essenziale al fine di eseguire tale valutazione, essa infatti consente di misurare con una buona accuratezza i volumi polmonari.

Il valore definito dalla capacità funzionale residua (FRC) è riconosciuto come il principale fattore predittivo di eventuali complicanze post-operatorie; esso rappresenta il volume polmonare in seguito all'esecuzione di un'espiazione forzata, generalmente corrispondente al 50% della capacità polmonare totale (TLC) in un soggetto in buone condizioni di salute. Il valore di FRC presenta generalmente un'importante e rapida riduzione dopo l'intervento resettivo. In

particolare, tale riduzione, appare maggiormente evidente in pazienti in cui l'intervento chirurgico è stato eseguito per via toracotomica. Questo succede perché tale accesso chirurgico, maggiormente invasivo rispetto alla videotoracosopia, determina nella prima settimana successiva all'intervento una rilevante disfunzione diaframmatica. FRC non risulta però valutabile mediante una tradizionale spirometria, essendo a tale scopo necessaria anche necessaria la valutazione del volume polmonare residuo (VR). Quindi VEMS (Volume Espiratorio Massimo nel primo Secondo, anche definito FEV1) è il parametro spirometrico tipicamente utilizzato e indicato al fine di prevedere il rischio di morbidità e mortalità in seguito a intervento di resezione chirurgica polmonare. La funzionalità respiratoria post-operatoria viene quindi stimata in funzione della ppoFEV1 (Predicted Post-Operative FEV1), il cui valore viene ottenuto attraverso il prodotto del valore di FEV1 moltiplicato per il numero di segmenti polmonari rimanenti dopo l'intervento chirurgico diviso per il numero di segmenti presenti prima dell'operazione; secondo la seguente formula matematica:²

$$ppoFEV_1 = preopFEV_1 \times \frac{\text{num. segmenti postop}}{\text{num. segmenti preop}}$$

Talvolta i valori ottenuti di ppoFEV1 rappresentano una sottostima o una sovrastima del vero valore, poiché in tale valutazione vengono considerati anche segmenti polmonari non effettivamente funzionanti (e.g. segmenti broncopolmonari atelettasici). Ciò è determinato dal fatto che la spirometria non permette la valutazione della funzionalità respiratoria dei singoli segmenti anatomici polmonari.² È quindi consigliabile l'esecuzione di una scintigrafia polmonare perfusoria, al fine di identificare ed escludere eventuali segmenti non funzionanti dalla precedente formula presentata. A tale scopo la scintigrafia perfusoria si è dimostrata maggiormente funzionale rispetto alla scintigrafia ventilatoria.¹⁸

La TC quantitativa rappresenta una valida alternativa alla scintigrafia perfusoria, al fine di stimare la funzione polmonare relativa a livello dei differenti segmenti polmonari, presentando un'accuratezza simile alla stessa scintigrafia.¹⁹

Generalmente valori di ppoFEV1 corrispondenti a 800-1000 mL rappresentano il cut-off consigliato per candidare il paziente all'esecuzione della resezione polmonare, al di sotto del quale l'intervento chirurgico viene sconsigliato poiché può determinare un aumento del rischio postoperatorio. Talvolta risulta però indicata anche la valutazione di ppoFEV1 espressa in percentuale (ppoFEV1%); un valore di FEV1 pari a 800 mL risulta tipicamente sufficiente nel caso di una donna anziana di bassa statura, mentre appare decisamente inadeguato in pazienti maschi adulti di alta statura. Infatti, nel primo caso il ppoFEV1 previsto corrisponde a circa il 48% mentre nel secondo caso risulta pari a circa il 21%.

Un ulteriore parametro utile al fine di prevedere eventuali complicanze polmonari postoperatorie è il DL_{CO}, tale valutazione permette di esaminare lo scambio dei gas tra gli alveoli e i capillari polmonari, sfruttando a questo livello la diffusione di monossido di carbonio. Il calcolo che permette la valutazione di ppoDL_{CO} viene condotto in modo analogo a quanto precedentemente riportato nel calcolo di ppoFEV1.

In tale modo lo studio di FEV1 consente di valutare eventuali anomalie interessanti le capacità volumetriche del polmone, mentre DLCO permette di evidenziare eventuali alterazioni riguardanti lo scambio di gas a livello alveolo-capillare.

Nel caso di resezioni polmonari maggiori vengono considerati ottimali valori di ppoFEV1 e ppoDLCO maggiori del 60%, indicativi di un ridotto rischio di insorgenza di complicanze polmonari post-chirurgiche. Nel caso in cui tali valori siano inferiori al 60% risulta necessario eseguire ulteriori indagini, al fine di indagare con maggiore attenzione la funzionalità cardiopolmonare del paziente. Vengono quindi eseguiti test di valutazione della tolleranza all'esercizio fisico, in particolare il test da sforzo cardiopolmonare (CPET) che consente lo studio di alcuni parametri, fra i quali di particolare importanza risulta essere il VO₂ di picco. In funzione di tale valore risulta possibile differenziare i pazienti in tre gruppi ad alto, intermedio e basso rischio, ponendo quindi indicare la candidabilità del paziente all'intervento chirurgico o escluderlo definitivamente a causa dell'eccessivo rischio post-operatorio.²

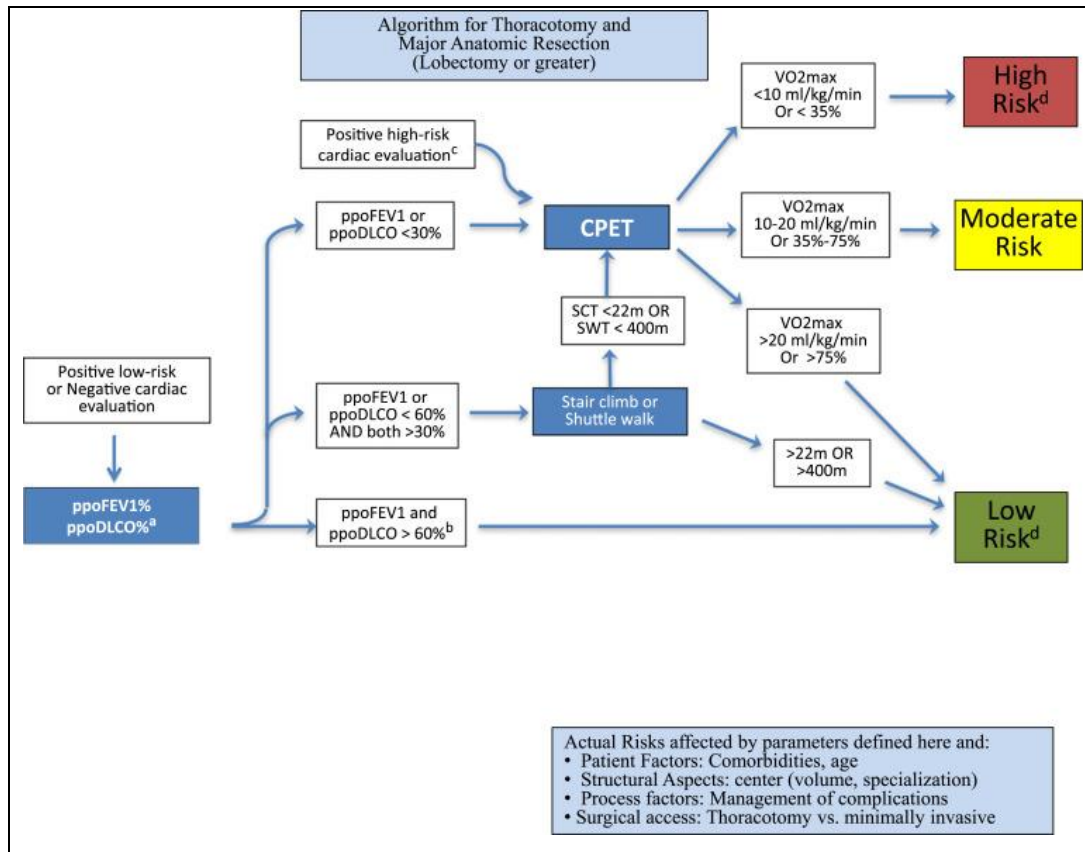


Figura 9 - Algoritmo suggerito per la valutazione dei pazienti riguardo la candidabilità a interventi di resezione polmonare maggiore. Tratto da Joseph LoCicero, III; Richard H. Feins; Yolonda L. Colson; Gaetano Rocco Shields' General Thoracic Surgery, Eight Edition, pag. 349. (Adattato da Brunelli A, Kim AW, Berger KI, et al. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143(5 Suppl):e166S-e190S)

Score di rischio

Sono stati pubblicati differenti score prognostici al fine di valutare nel modo più efficace possibile le condizioni predisponenti all'insorgenza di possibili complicanze associate a resezioni polmonari maggiori.

Il Charlson Comorbidity Index (CCI) viene frequentemente utilizzato e permette la valutazione del rischio di mortalità in funzione dell'età anagrafica del paziente e dell'impatto delle più frequenti cause di comorbidità opportunamente pesate. Esso consente di stimare il rischio di complicanze maggiori e potenzialmente fatali nel post-operatorio e a lungo termine, quali long-term survival e disease-free survival.²

L'Eurolung 1 e l'Eurolung 2 rappresentano due differenti score recentemente introdotti nella valutazione di morbidità e mortalità nel caso di pazienti sottoposti ad intervento chirurgico di resezione polmonare. L'Eurolung 1 valuta il

rischio di morbidità, considerando l'accesso chirurgico eseguito (VATS o toracotomia), il valore di ppoFEV1, l'età, il sesso, il peso e l'altezza del paziente sottoposto a intervento resettivo. L'EuroLung 2 valuta il rischio di mortalità considerando, oltre ad accesso chirurgico, sesso, peso, età, sesso e altezza, anche il valore di BMI.²⁰ Uno score di rischio aggregato ha permesso di stimare il rischio di complicanze chirurgiche a breve termine, stratificando i pazienti in sei gruppi in funzione del rischio post-operatorio, ed i risultati a lungo termine, raggruppando i pazienti in quattro gruppi di rischio.²¹

Score	Patients, n	Complicated patients	Morbidity rate (%)
0-1	1203	63	5.2
2-4	7486	612	8.2
5-7	15 337	2200	14.3
8-11	16 931	3656	21.6
12-16	6945	2249	32.4
17-19	58	25	43.1

Tabella V – Distribuzione delle complicanze cardiopolmonari sulla base dello score aggregato EuroLung. Tratta da: Brunelli A, Salati M, Rocco G, Varela G, Van Raemdonck D, Decaluwe H, Falcoz PE; ESTS Database Committee. European risk models for morbidity (EuroLung1) and mortality (EuroLung2) to predict outcome following anatomic lung resections: an analysis from the European Society of Thoracic Surgeons database. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017 Mar 1;51(3):490-497. doi: 10.1093/ejcts/ezw319. Erratum in: *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017 Jun 1;51(6):1212. PMID: 27744321.

Score	Patients, number	Patients who died (n)	Mortality rate (%)
0-3	8244	37	0.4
4-6	15 980	220	1.4
7-8	12 614	362	2.9
9-11	9737	513	5.2
12-14	1351	153	11.3
15-17	34	10	29.4

Tabella VI – Distribuzione della mortalità a 30 giorni sulla base dello score aggregato EuroLung. Tratta da: Brunelli A, Salati M, Rocco G, Varela G, Van Raemdonck D, Decaluwe H, Falcoz PE; ESTS Database Committee. European risk models for morbidity (EuroLung1) and mortality (EuroLung2) to predict outcome following anatomic lung resections: an analysis from the European Society of Thoracic Surgeons database. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017 Mar 1;51(3):490-497. doi: 10.1093/ejcts/ezw319. Erratum in: *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017 Jun 1;51(6):1212. PMID: 27744321

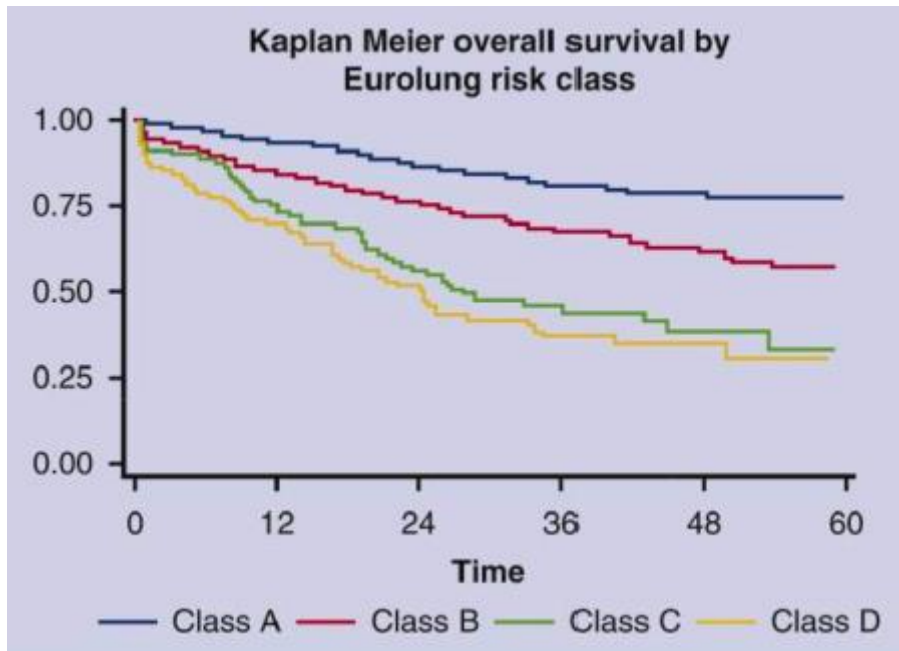


Figura 10 – Rappresentazione della sopravvivenza globale a lungo termine mediante curve di Kaplan Maier sulla base delle classi di rischio dell’Eurolung aggregato. Figura tratta dal graphical abstract dello studio: Brunelli A, Chaudhuri N, Kefaloyannis M, Milton R, Pompili C, Tcherveniakov P, Papagiannopoulos K. Eurolung risk score is associated with long-term survival after curative resection for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021 Mar;161(3):776-786. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.06.151. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32948299; PMCID: PMC7444606.

1.2.2 Complicanze delle resezioni polmonari

La mortalità peri-operatoria associata ad intervento chirurgico di lobectomia polmonare ha subito un’importante riduzione negli ultimi decenni. Infatti, negli anni Ottanta interessava il 2,9% degli interventi chirurgici, ma grazie alle innovazioni introdotte nell’ambito della chirurgia toracica, ha presentato una graduale diminuzione, interessando ora lo 0,5% degli interventi chirurgici di resezione polmonare. Le segmentectomie non hanno presentato una diminuzione in termini di mortalità altrettanto significativa, neppure considerando le differenze operatorie riguardanti l’introduzione dell’approccio VATS rispetto alla tradizionale operazione condotta per via toracotomica.

Nonostante i progressi ottenuti dal punto di vista della mortalità, tali interventi chirurgici presentano tutt’oggi elevata morbilità, riguardando il 30-40% delle operazioni eseguite a scopo resettivo polmonare. La causa di questa elevata incidenza è da ricondurre alle comorbidità preesistenti al momento

dell'intervento chirurgico, interessanti generalmente sia l'apparato respiratorio che il sistema cardiovascolare.²

Nella tabella VI sottostante sono riportate le maggiori complicanze e le relative frequenze di incidenza associate alle resezioni polmonari.

Complicanza	Definizione	Frequenza
Perdita aerea (Air leak)	Comunicazione tra il parenchima polmonare (distale rispetto a un bronco segmentario) e lo spazio pleurico	20%
Perdita aerea prolungata (PAL – Prolonged Air Leak)	Persistenza di perdita aerea oltre 5 giorni dall'intervento (N.B. il numero di giorni preso come cut-off dipende dallo studio)	5-15%
Fistola broncopleurica	Comunicazione tra un bronco principale, lobare o segmentario e lo spazio pleurico in sede di sutura chirurgica (soprattutto pneumonectomia)	0,3 – 8,6% *
Fibrillazione atriale	Aritmia frequentemente scatenata dallo stress cardiaco indotto dall'intervento	20%
Infarto miocardico	Evento ischemico scatenato dallo stress cardiaco indotto dall'intervento	1,2%
Insufficienza respiratoria	Insufficienza della funzione polmonare caratterizzata da PaO ₂ < 60 mmHg e/o PaCO ₂ > 50 mmHg all'EGA	Fino a 20% **
Sindrome da distress respiratorio acuto	Ipossiemia refrattaria ad esordio acuto caratterizzata da valori di PaO ₂ /FiO ₂ < 200 mmHg e presenza di infiltrati bilaterali e diffusi all'Rx torace, in assenza di ipertensione venosa polmonare	3 – 15% *
Edema polmonare	Evento correlato a scompenso cardiaco acuto scatenato dallo stress cardiaco indotto dall'intervento	2,5 – 4% *
Polmonite	Infezione del parenchima polmonare	2,2 – 20% *
Empiema pleurico	Raccolta di pus nella cavità pleurica che tende ad esitare in organizzazione e coartazione del polmone	2 – 15%
Elevato output dal drenaggio	Presenza di un volume > 250 mL/giorno nel drenaggio toracico	N.D.

Chilotorace	Perdita di liquido linfatico contenente chilomicroni e grassi e rispettivo versamento nello spazio pleurico	0,04 – 2% *
Emorragia	Perdita di sangue che si accompagna a necessità di trasfusione	2,4%
Lesione del nervo laringeo ricorrente	Compromissione strutturale e funzionale della terminazione nervosa	0,7%

Tabella VII - Principali complicanze degli interventi di resezione polmonare, definizione e frequenza.² * In base alla procedura eseguita (pneumectomia > lobectomia) ** Soprattutto pazienti con funzionalità respiratoria preoperatoria marginale.

1.2.3 Anatomia chirurgica dei polmoni

I polmoni sono organi pari e asimmetrici. Il polmone destro è di dimensioni maggiori ed è costituito da tre lobi (inferiore, medio e superiore), a differenza del polmone di sinistra di dimensioni inferiori e caratterizzato da due soli lobi polmonari (inferiore e superiore), a causa della presenza della fossa cardiaca interessante parte dell'emitorace sinistro.

Le scissure separano i lobi polmonari e generalmente se ne possono evidenziare due a livello del polmone destro (scissura obliqua e scissura orizzontale) e una singola a livello del polmone sinistro (scissura obliqua).

La scissura obliqua del polmone destro presenta maggiori dimensioni rispetto la scissura orizzontale. Essa divide i lobi superiore e medio dal lobo inferiore. Prende origine posteriormente in corrispondenza della quinta costa, dirigendosi caudalmente e anteriormente, per poi terminare approssimativamente a livello della sesta cartilagine costale in corrispondenza della base polmonare.

La scissura orizzontale, caratterizzante il solo polmone destro, presenta dimensioni inferiori e separa il lobo superiore dal lobo medio. Essa trova origine dalla scissura obliqua destra in corrispondenza del punto di intersezione della linea ascellare media con la sesta costa, si protende quindi anteriormente per terminare in prossimità della quarta cartilagine costale.

La scissura obliqua sinistra, l'unica scissura caratterizzante il polmone sinistro, origina posteriormente a livello della terza o quarta costa e presenta un decorso speculare a quello descritto dalla rispettiva scissura obliqua del polmone sinistro.

Tali scissure presentano frequentemente variazioni anatomiche, esse possono anche presentare uno sviluppo parziale o presentarsi completamente assenti. In particolare la scissura orizzontale si presenta assente in circa il 50% dei soggetti, determinando la fusione del lobo medio con la porzione anteriore del lobo superiore; analogamente le suture oblique risultano parzialmente incomplete nel 18-30% dei soggetti e in maggiore frequenza a livello del polmone destro.

Inoltre, risulta possibile evidenziare scissure accessorie e soprannumerarie, portanti alla demarcazione di interi lobi o segmenti accessori. In particolare, risulta possibile osservare tale alterata conformazione anatomica a livello del segmento S7, talvolta separato dalla classica localizzazione anatomica a causa della presenza di una scissura accessoria inter-segmentaria. Infine, un atipico decorso interessante la vena azygos può determinare la presentazione del cosiddetto “lobo azygos”, di dimensioni decisamente ridotte rispetto ai classici lobi polmonari e generalmente localizzato in prossimità della porzione destra del mediastino.²

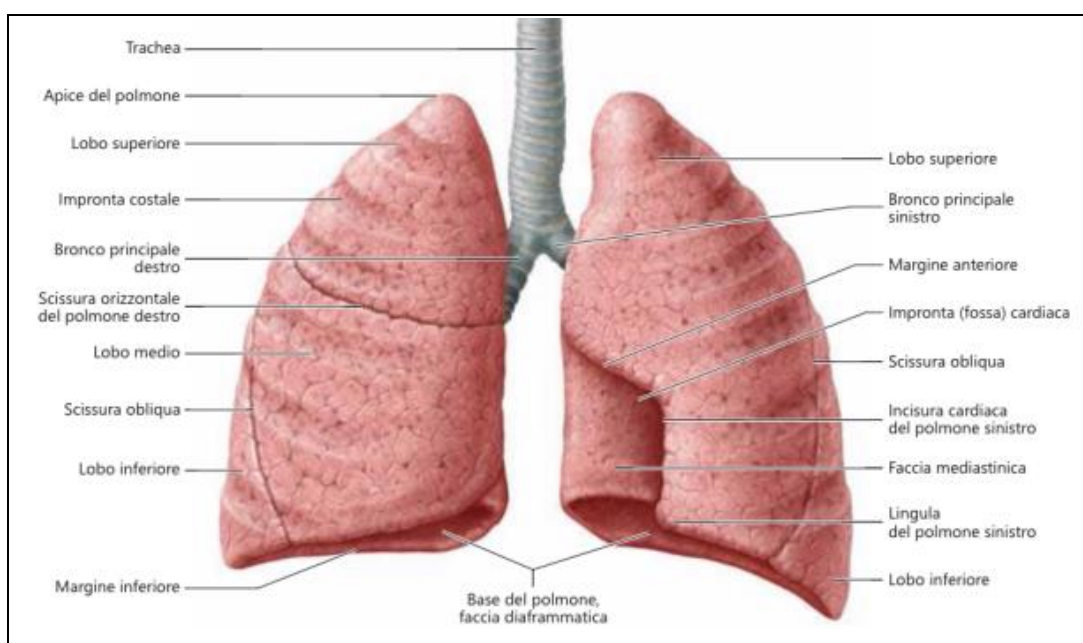


Figura 11 – Visione anteriore dei polmoni con rappresentazione dei lobi e delle scissure. Tratta da G. Anastasi, S. Capitani, ML Carnazza, et al. Trattato di anatomia umana, Ediermes. ISBN 88-7051-286-X. Pag 285.

Il segmento broncopolmonare rappresenta l'unità anatomica del polmone. Esso è rappresentato dalla porzione di organo che dispone di un proprio bronco segmentale, di una rispettiva rete venosa peri-zonale e di un proprio indipendente ramo arterioso derivante dall'arteria polmonare; in tale modo il segmento polmonare beneficia di una propria autonoma ventilazione e vascolarizzazione.

Il polmone destro presenta tipicamente 10 segmenti broncopolmonari mentre il polmone di sinistra, a causa delle dimensioni ridotte, presenta normalmente 8 segmenti broncopolmonari. I segmenti presentano una ben definita numerazione, la quale segue progressivamente l'andamento definito dalle diramazioni interessanti l'albero bronchiale; il nome del segmento viene invece attribuito in funzione della posizione anatomica rivestita dal segmento all'interno del rispettivo lobo. In tale modo il segmento S1 corrisponde alla diramazione bronchiale B1 e viene definito apicale poiché localizzato più cranialmente rispetto ai segmenti appartenenti al lobo superiore.²

Nell'immagine alla pagina seguente è possibile visualizzare le diramazioni bronchiali, associate alla rispettiva ripartizione segmentaria e alla nomenclatura dei corrispondenti segmenti polmonari.

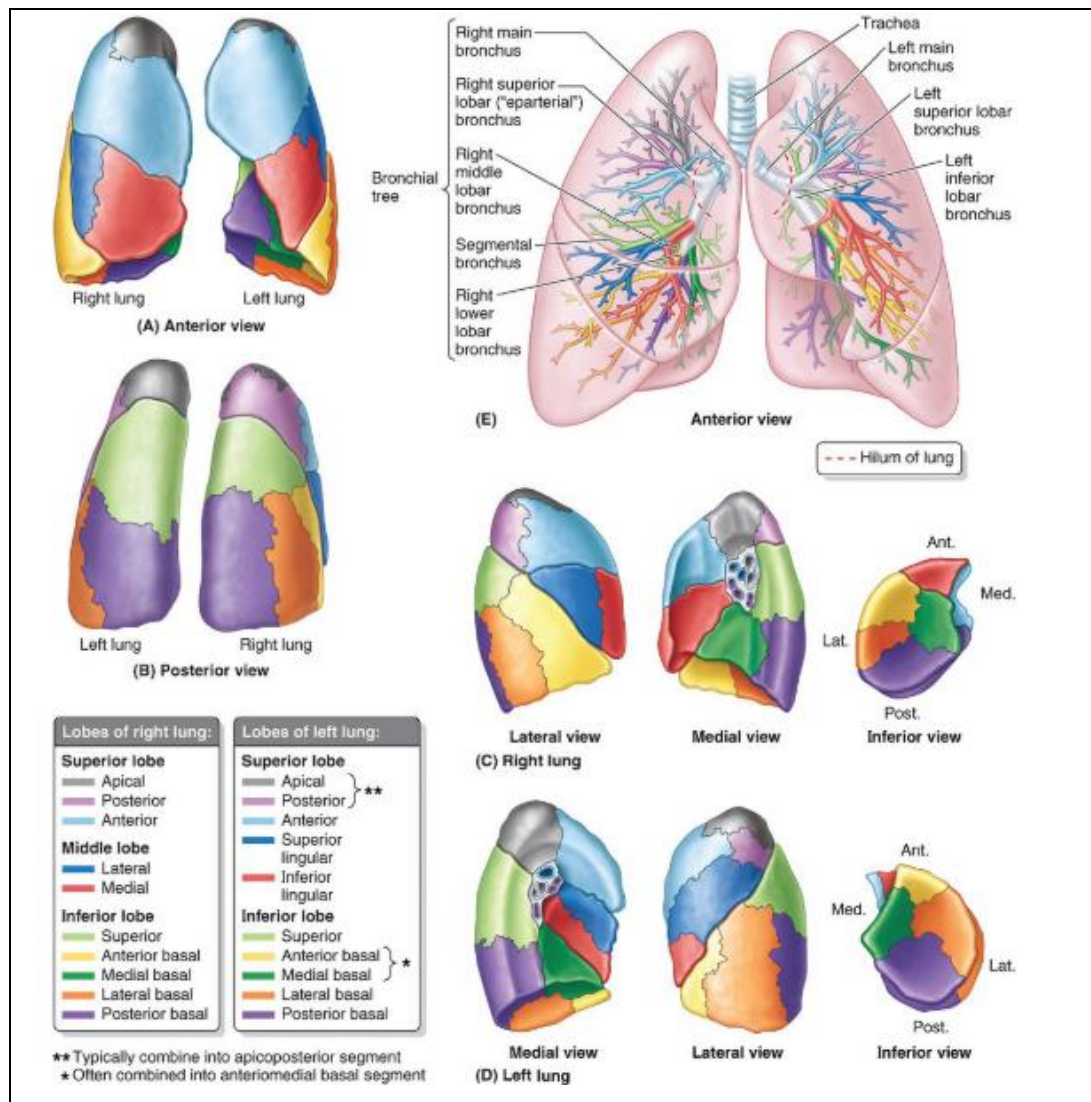


Figura 12 - Bronchi e segmenti broncopulmonari. Tratta da Joseph LoCicero, III; Richard H. Feins; Yolonda L. Colson; Gaetano Rocco Shields' *General Thoracic Surgery*, Eighth Edition, pag. 102 (Da Moore KL, Agur AMR, Dalley AF. *Essential Clinical Anatomy*. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.)

L'arteria polmonare destra presenta una definita diramazione vascolare, la quale talvolta può però presentare delle variazioni anatomiche. Il primo ramo che origina generalmente da tale arteria viene denominato truncus anterior, esso si divide poi in due vasi, rispettivamente deputati all'irrorazione del segmento apicale (S1), nel caso del vaso localizzato superiormente, e del segmento anteriore (S3), nel caso del vaso localizzato inferiormente e diretto anteriormente. Nelle vicinanze dell'origine del truncus, prende origine anche l'arteria ascendente posteriore, vaso preposto all'irrorazione del segmento S2. Successivamente si diparte, in prossimità dell'arteria ascendente posteriore, un singolo vaso arterioso (middle lobe pulmonary artery), diretto a vascolarizzare il

lobo medio (segmenti S4 e S5). In conclusione, il lobo inferiore risulta vascolarizzato da un vaso arterioso adibito all'irrorazione del segmento S6 apicale e da un tronco basale comune diretto alla piramide basale, quest'ultimo si dividerà successivamente nelle arterie vascolarizzanti i segmenti basali S7, S8, S9 e S10.

Generalmente, qualora siano presenti, le anomalie anatomiche interessanti i vasi arteriosi del polmone destro si evidenziano con maggiore frequenza a livello dei vasi irroranti il lobo superiore, in cui il truncus anterior può presentare differenti presentazioni nell'origine e nella rispettiva biforcazione; oppure l'arteria ascendente posteriore può in alcuni casi originare dall'arteria del segmento S6. Infine, è possibile l'origine indipendente dall'arteria polmonare dei due vasi adibiti all'irrorazione dei segmenti S4 e S5 a livello del lobo medio.²

Nell'immagine sottostante è possibile prendere visione delle principali variazioni anatomiche dell'arteria polmonare destra.

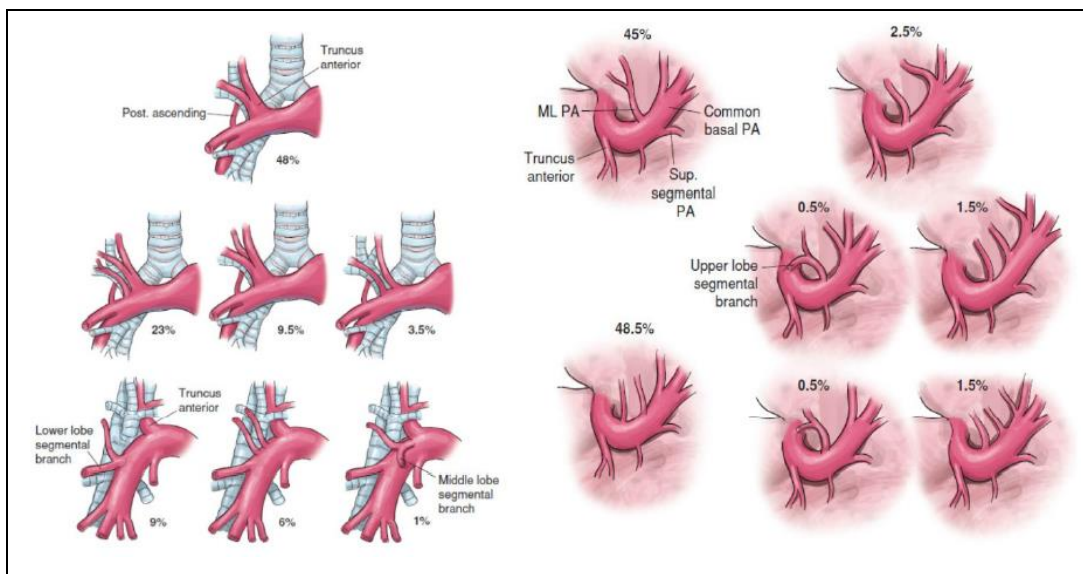


Figura 13 - Variazioni anatomiche più comuni a carico dei rami per il lobo superiore e per il lobo medio dell'arteria polmonare destra. Figure tratte da Joseph LoCicero, III; Richard H. Feins; Yolonda L. Colson; Gaetano Rocco Shields' *General Thoracic Surgery*, Eight Edition, pag. 105-106.

L'arteria polmonare sinistra presenta più frequentemente tre vasi arteriosi adibiti all'irrorazione del lobo superiore, il primo vaso apico-anteriore, il secondo vaso posteriore e il terzo vaso lingulare. È frequente la variazione anatomica presentante quattro vasi direttamente vascolarizzanti il lobo superiore, in cui i

vasi irroranti il segmento apicale e anteriore presentano un' autonoma e separata origine. Più rare risultano invece essere le presentazioni a cinque o sei vasi irroranti il lobo superiore. A livello della scissura interlobare si dirama il vaso arterioso diretto a vascolarizzare il segmento apicale del lobo inferiore (S6). Infine, il tronco basale vascolarizza la piramide basale, presentando una frequente variazione nel numero di arterie sub-segmentaria dirette ai rispettivi segmenti basali.²

Nell'immagine sottostante è possibile prendere visione delle principali variazioni anatomiche che irrorano il lobo superiore sinistro.

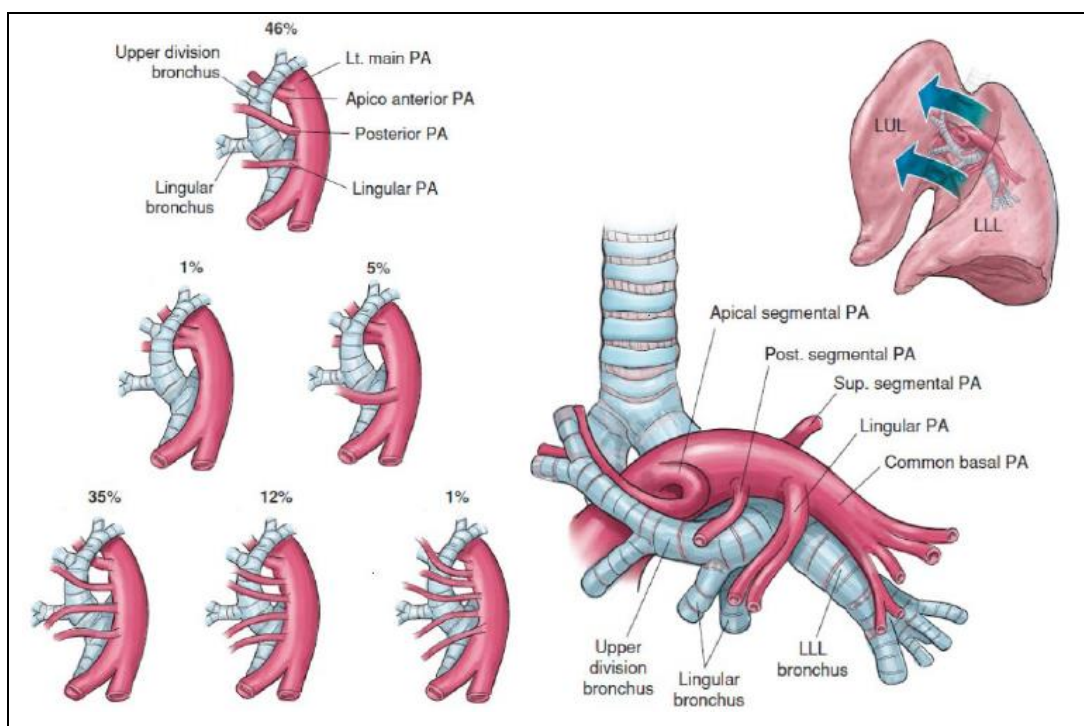


Figura 14 - Variazioni anatomiche più comuni a carico dei rami per il lobo superiore dell'arteria polmonare sinistra. Figure tratte da Joseph LoCicero, III; Richard H. Feins; Yolonda L. Colson; Gaetano Rocco Shields' General Thoracic Surgery, Eight Edition, pag. 107-108.

1.2.4 Classificazioni delle resezioni polmonari

Le resezioni polmonari vengono suddivise in anatomiche (anche dette "tipiche") o non anatomiche (anche dette "atipiche"), in funzione del piano di sezione. Le resezioni non anatomiche non seguono i piani anatomici di suddivisione lobare o segmentaria dei bronchi o dei vasi polmonari, a differenza delle resezioni

anatomiche in cui le sezioni seguono le unità anatomiche broncopolmonari e vascolari.²

- Resezioni anatomiche
 - Segmentectomia
 - Lobectomia / bi-lobectomia
 - Pneumonectomia
- Resezioni non anatomiche
 - Resezioni a cuneo

1.2.5 Indicazioni al trattamento chirurgico resettivo

L'intervento chirurgico di resezione polmonare viene generalmente eseguita a scopo curativo, risulta quindi essenziale che la malattia neoplastica si presenti in stadi non eccessivamente avanzati al fine di consentirne una completa eradicazione.¹

I tumori SCLC non risultano generalmente operabili, essendo dei carcinomi particolarmente aggressivi e caratterizzati da disseminazione metastatica anche in stadi precoci.

Nel caso di tumori NSCLC, diagnosticati negli stadi iniziali, la chirurgia resettiva rappresenta il trattamento terapeutico tipicamente indicato. Essi vengono così trattati:²

- Stadio I: chirurgia resettiva o in alternativa radioterapia se il paziente non può essere indirizzato all'intervento chirurgico;
- Stadio II: chirurgia resettiva, in associazione eventualmente a chemioterapia adiuvante, in alternativa radioterapia se il paziente risulta inoperabile;
- Stadio IIIA: chirurgia resettiva, generalmente associata a chemioterapia neoadiuvante e adiuvante, in alternativa trattamento radioterapico in caso di paziente non candidabile ad intervento chirurgico;
- Stadio IIIB – IIIC - IV: Nessuna indicazione chirurgica, viene eseguito un trattamento medico multimodale.

1.2.6 La segmentectomia polmonare

La segmentectomia polmonare rappresenta una tecnica chirurgica di resezione di tipo anatomico sub-lobare. La lobectomia è il tipico intervento chirurgico eseguito nei di pazienti affetti da tumore polmonare; tuttavia, nel caso di una patologia neoplastica diagnosticata precocemente e negli stadi iniziali l'esecuzione di una segmentectomia ha dimostrato di presentare analoghi benefici oncologici, in termini di sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da malattia nonché di rischi ridotti. Infatti, la resezione segmentaria risulta essere particolarmente indicata nel caso di pazienti con compromessa capacità cardiopolmonare e nel caso in cui le lesioni neoplastiche si presentino a livello periferico e di piccole dimensioni.

Le segmentectomie polmonari possono essere singole, ma anche coinvolgere due o multipli segmenti broncopolmonari localizzati in stretta vicinanza (e.g. lingulectomia, resezione anatomica interessante i segmenti S4 ed S5 del lobo superiore sinistro).

Le segmentectomie vengono suddivise in semplici o complesse, in funzione del numero e della conformazione dei piani intersegmentali eseguiti al fine di asportare la regione polmonare interessata dal processo neoplastico. Una segmentectomia eseguita presentando un singolo piano intersegmentario appare tecnicamente di più semplice esecuzione, per tale motivo viene definita segmentectomia semplice; viceversa, una resezione segmentaria interessante due o più piani intersegmentali appare di maggiore difficoltà chirurgica e viene perciò definita segmentectomia complessa.²

Nell'immagine presente alla pagina seguente è possibile osservare come la segmentectomia semplice, in questo caso rappresentata dalla resezione del segmento apicale del lobo inferiore destro (S6) e dalla lingulectomia del polmone sinistro (S4+S5), interessi un singolo piano intersegmentario, mentre la segmentectomia complessa, rappresentata dalla resezione di vari segmenti broncopolmonari (S3 destro, S9 sinistro, S2 destro e S9 + S10 sinistro), interessi almeno due piani intersegmentari.

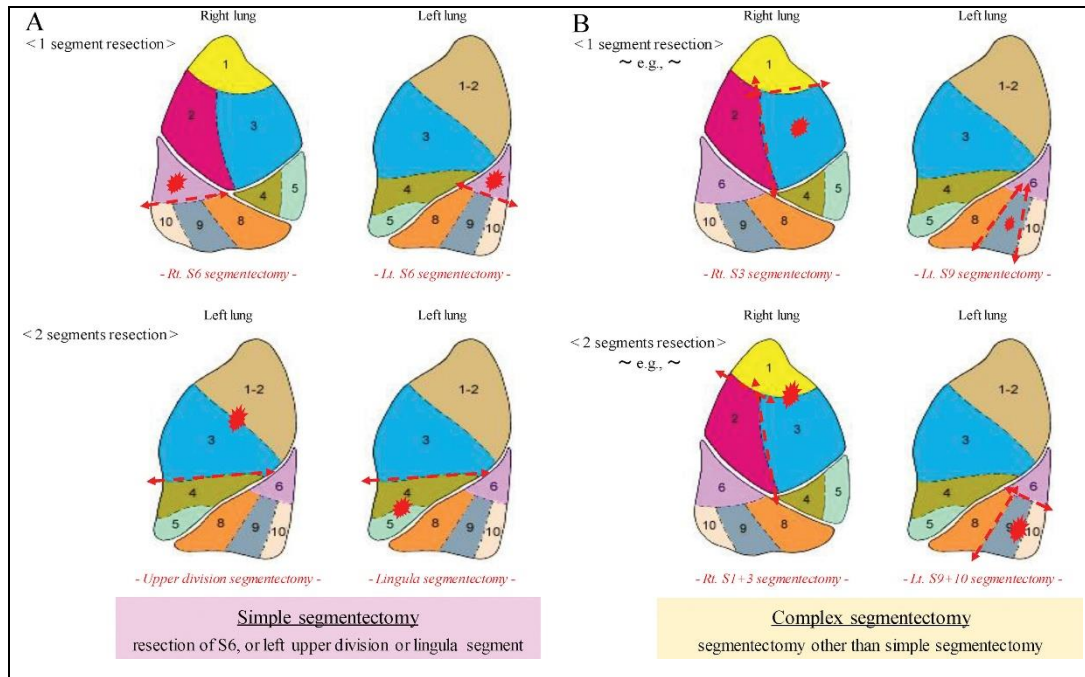


Figura 15 - Definizione di segmentectomia semplice e complessa. Tratta da: Handa Y, Tsutani Y, Mimae T, Tasaki T, Miyata Y, Okada M. Surgical Outcomes of Complex Versus Simple Segmentectomy for Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg.* 2019 Apr;107(4):1032-1039. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.11.018. Epub 2018 Dec 11. PMID: 30550801.

L'intervento chirurgico resettivo segmentario a scopo curativo è indicato nei seguenti casi: ²

- Tumore NSCLC;
- Stadio IA;
- <2 cm (T1a – T1b);
- Localizzazione periferica;
- Predominante presentazione GGO (caratterizzante tipicamente adenocarcinoma in situ e minimamente invasivo);
- Possibilità di ottenere margini liberi da malattia (> 2 cm);
- Possibilità di praticare un'appropriata linfadenectomia a livello di mediastino e ilo polmonare.

La resezione segmentaria polmonare consiste nell'individuazione del segmento da asportare e nella successiva legatura dei rispettivi vasi segmentali venosi, del bronco e del vaso arterioso segmentale. In seguito, viene eseguita mediante stapler la sezione del piano intersegmentario. In tale modo risulta possibile

rimuovere contemporaneamente sia il parenchima polmonare affetto da patologia neoplastica che le corrispondenti stazioni linfonodali intraparenchimali. Vengono ora sinteticamente presentate le tecniche chirurgiche di resezione segmentaria maggiormente eseguite in ambito chirurgico.²

Segmentectomia eseguita a livello del lobo superiore destro

La segmentectomia a carico del lobo superiore destro viene generalmente eseguita a livello dei segmenti S1 e S2 (segmenti apicale e posteriore), i quali vengo frequentemente asportati insieme. Generalmente la segmentectomia di S3 (segmento anteriore) non viene eseguita, a causa della maggiore complessità comportante tale procedura chirurgica; in caso di pazienti presentanti tumore in tale regione si propende quindi con maggiore frequenza per una lobectomia. Infatti, in caso di segmentectomia di S3 risultano scarsamente accessibili il bronco ventilante tale segmento e il rispettivo vaso arterioso, il quale appare frequentemente coperto dal vaso venoso proveniente dal segmento apicale.

La procedura resettiva segue i successivi passaggi:

1. Si accede posteriormente alla scissura obliqua, viene quindi individuata, legata e sezionata l'arteria ascendente posteriore;
2. Vengono individuati e isolati i bronchi apicale e posteriore, mentre viene risparmiato il bronco anteriore localizzato più inferiormente;
3. Individuazione e sezionamento dell'arteria apicale, originante dalla biforcazione del truncus anterior;
4. Esposizione e isolamento dei tre vasi venosi confluenti nella vena polmonare superiore destra e sezione del vaso apicale, risparmiando i vasi venosi provenienti dai segmenti anteriore e posteriore (non viene sezionato il vaso venoso posteriore poiché frequentemente coinvolto anche nel drenaggio venoso del segmento anteriore);
5. Localizzazione del piano intersegmentario a livello del parenchima polmonare, attraverso riventilazione temporanea, caratterizzata da ridotte pressioni e bassi volumi;
6. Resezione del parenchima polmonare mediante stapler;
7. Inserimento in endobag della regione parenchimale resecata;
8. Linfadenectomia delle stazioni linfonodali ilari e mediastiniche.

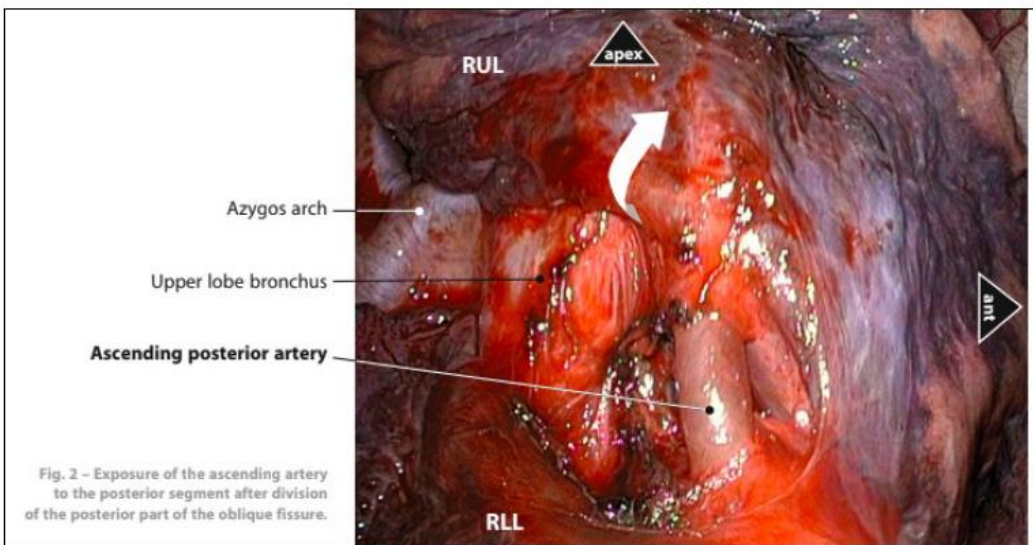
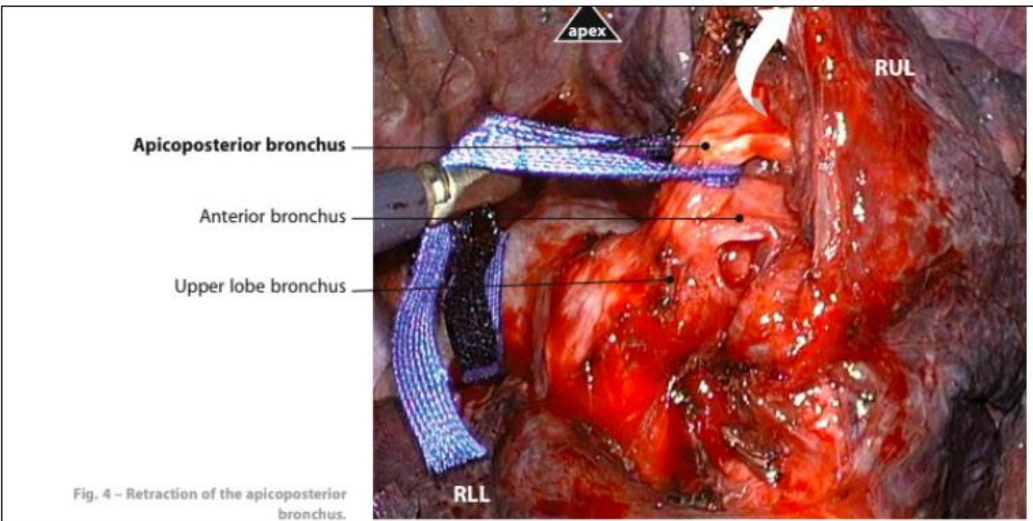
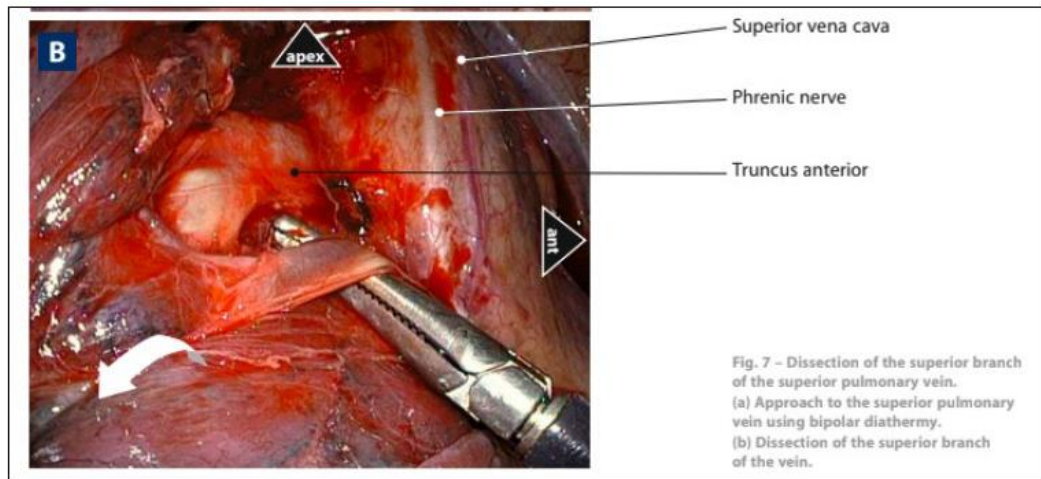


Figure 16, 17, 18 - Passaggi principali della segmentectomia di S1+S2 del lobo superiore destro: isolamento dell'arteria, del bronco e della vena segmentaria. Tratte da: Dominique Gossot, Atlas of Endoscopic Major Pulmonary Resections, Springer Paris (2010), pag 102-107 ISBN: 978-2-287-99776-1.

Segmentectomia apicale del lobo inferiore

La resezione del segmento broncopolmonare S6 (apice del lobo inferiore) rappresenta una delle operazioni chirurgiche di segmentectomia più frequentemente eseguite. Le fasi dell'intervento chirurgico sono le seguenti:

1. Apertura e accesso alla scissura obliqua posteriore, con eventuale completamento mediante stapler di tale scissura;
2. Isolamento e sezione dell'arteria segmentale apicale; ponendo particolare attenzione a risparmiare un eventuale ramo accessorio, ascendente al segmento apicale del lobo superiore, qualora esso sia presente;
3. Identificazione e sezione del bronco B6;
4. Dissezione delle stazioni linfonodali lobari e segmentarie;
5. Incisione del legamento polmonare;
6. Identificazione del vaso venoso segmentario afferente alla vena polmonare inferiore, il quale viene poi legato e sezionato;
7. Localizzazione a livello del parenchima polmonare del piano intersegmentale, mediante temporanea riventilazione, e resezione mediante stapler (o in alternativa elettrocauterio);
8. Inserimento del pezzo operatorio in endobag e rimozione;
9. Linfadenectomia delle stazioni linfonodali ilari e mediastiniche.

I passaggi sopra riportati caratterizzano la segmentectomia di S6 a livello del polmone destro, ma appaiono speculari nel caso di resezione del segmento apicale del lobo inferiore sinistro.

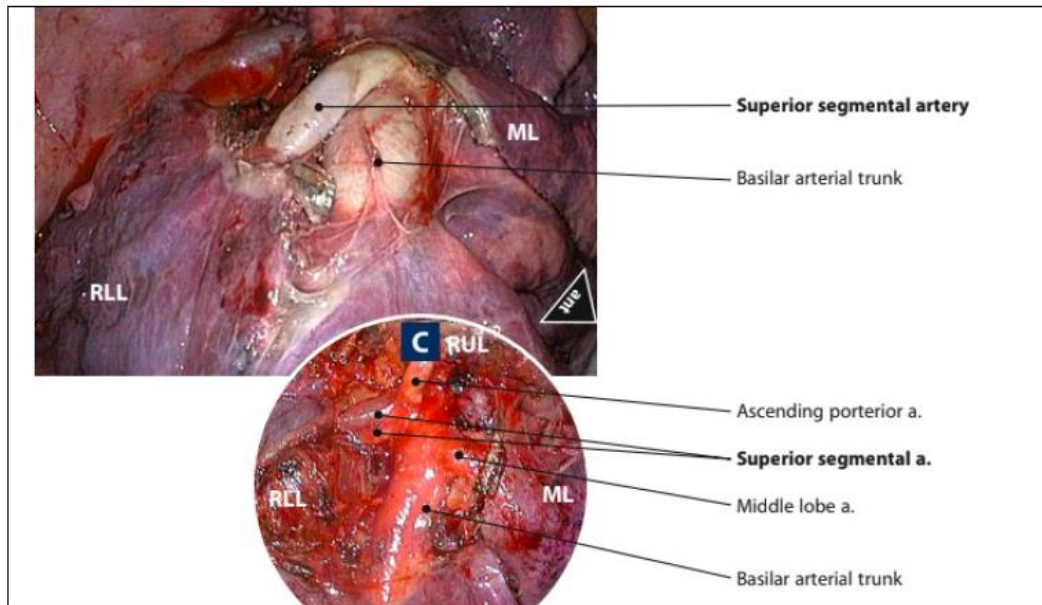


Figura 19 – Dissezione del ramo segmentale superiore per il segmento S6 durante la rispettiva segmentectomia. Tratta da: Dominique Gossot, Atlas of Endoscopic Major Pulmonary Resections, Springer Paris (2010), pag 115. ISBN: 978-2-287-99776-1;

Segmentectomia della piramide basale

Le fasi dell'intervento chirurgico sono le seguenti:

1. Si accede a livello del punto di intersezione fra le scissure obliqua e scissura orizzontale, si esegue mediante stapler l'eventuale completamento della scissura orizzontale al fine di identificare il tronco basilare dell'arteria polmonare;
2. Isolamento e sezione del tronco arterioso basilare;
3. Identificazione del bronco basilare e successiva sezione;
4. Incisione del legamento polmonare;
5. Identificazione, isolamento e sezione dei vasi venosi afferenti alla vena polmonare e originanti a livello dei segmenti basali S7-S8-S9-S10;
6. Conclusione del piano intersegmentario, asportazione mediante endobag e linfoadenectomia.

La segmentectomia della piramide basale a livello polmonare sinistro segue passaggi analoghi a quelli appena descritti.

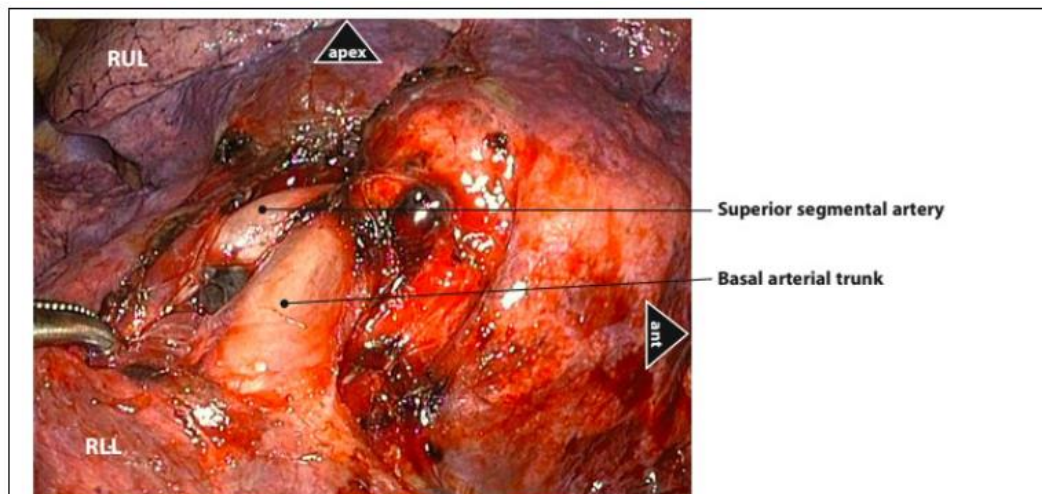


Figura 20 – Dissezione del ramo segmentale superiore dell’arteria polmonare per il segmento S6 durante la rispettiva segmentectomia. Tratta da: Dominique Gossot, Atlas of Endoscopic Major Pulmonary Resections, Springer Paris (2010), pag 115. ISBN: 978-2-287-99776-1;

Culmenectomia

Le fasi dell’intervento chirurgico sono le seguenti:

1. Si accede posteriormente alla scissura obliqua, viene individuata la vena polmonare superiore sinistra e i rispettivi vasi ad essa afferenti, le tributarie superiori vengono isolate, legate e sezionate mentre vengono risparmiate le tributarie inferiori provenienti dalla lingula;
2. Individuazione, isolamento e sezione a livello del truncus anterior dei vasi apicale e anteriore, mantenendo intatto il vaso più inferiore deputato alla vascolarizzazione della lingula polmonare;
3. Isolamento e sezione dei vasi arteriosi posteriori originanti dall’arteria polmonare, tali strutture vascolari per essere individuate richiedono generalmente una maggiore dissezione eseguita a livello della scissura obliqua;
4. Eseguendo una mobilizzazione della regione polmonare risulta possibile individuare e poi sezionare il bronco comune deputato alla ventilazione dei segmenti S1 ed S2 e il rispettivo bronco caratterizzante il segmento S3, mentre sarà preservato il bronco lingulare;
5. Riventilazione, individuazione e completamento del piano intersegmentale a livello del parenchima polmonare, mediante stapler;
6. Rimozione del pezzo operatorio mediante endobag e linfadenectomia.

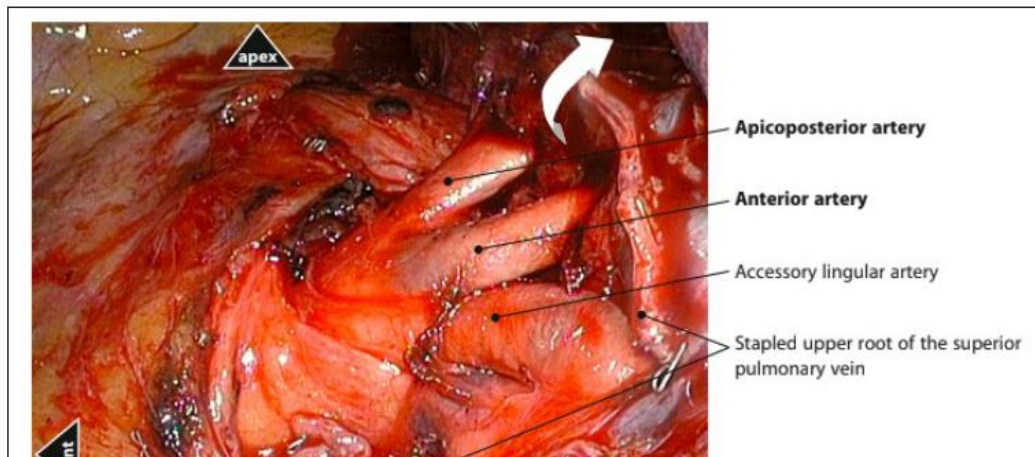


Figura 21 – Dissezione dei rami segmentali dell’arteria polmonare per il culmen (S1+2, S3) durante la rispettiva segmentectomia. Tratta da: Dominique Gossot, Atlas of Endoscopic Major Pulmonary Resections, Springer Paris (2010), pag 135. ISBN: 978-2-287-99776-1;

La procedura di rimozione segmentaria del culmen risulta molto simile all’intervento chirurgico di lobectomia del lobo polmonare superiore sinistro ma, a differenza di quest’ultimo, durante il processo di culmenectomia i vasi e i bronchi caratterizzanti la lingula vengono risparmiati e non si esegue neppure la dissezione della porzione anteriore della scissura obliqua.

Lingulectomia

Le fasi dell’intervento chirurgico sono le seguenti:

1. Accesso e dissezione a livello anteriore della scissura obliqua, dirigendosi in direzione dell’ilo polmonare;
2. Individuazione, legatura e sezione dei vasi arteriosi lingulari;
3. Individuazione e sezione del bronco lingulare mediante stapler;
4. Individuazione, legatura e sezione del vaso venoso afferente alla vena polmonare superiore e responsabile del drenaggio venoso della lingula, tipicamente si tratta del ramo localizzato in posizione più inferiore a livello della vena polmonare;
5. Riventilazione e completamento del piano intersegmentario a livello del parenchima polmonare;
6. Rimozione del pezzo operatorio mediante endobag e linfadenectomia.

L'intervento di lingulectomia appare molto simile alla procedura chirurgica di lobectomia eseguita a livello del lobo medio, sebbene presenti una complessità maggiore determinata da un maggior numero di variazioni anatomiche caratterizzanti tale distretto.

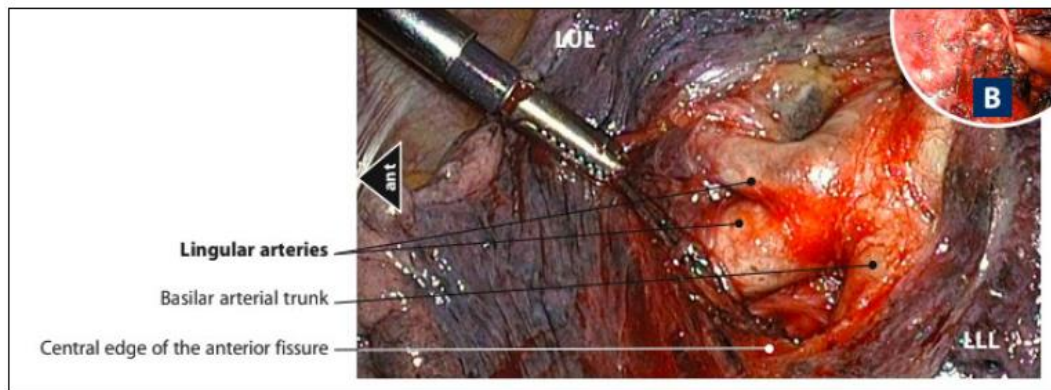


Figura 22 – Dissezione dei rami segmentali dell'arteria polmonare per la lingula (S4, S5) durante la rispettiva segmentectomia. Tratta da: Dominique Gossot, Atlas of Endoscopic Major Pulmonary Resections, Springer Paris (2010), pag 146. ISBN: 978-2-287-99776-1;

1.2.7 Approccio VATS e open a confronto

In passato l'approccio chirurgico tipicamente utilizzato era la toracotomia posterolaterale (tecnica open). Attualmente si predilige, quando possibile, la VATS (video-assisted thoracic surgery). Essa permette infatti di accedere a livello intratoracico mediante due o tre accessi a ridotta invasività, in modo tale da visualizzare le strutture anatomiche attraverso un sistema video e non rendendo quindi più necessaria l'esecuzione di divaricazione costale. Il numero di accessi e la rispettiva localizzazione dei trocar può variare a seconda delle caratteristiche anatomiche del paziente e delle preferenze operatorie del chirurgo toracico. Differenti pubblicazioni hanno dimostrato l'efficacia dell'operazione di segmentectomia eseguita mediante VATS, essa risulta infatti speculare ai risultati ottenuti mediante accesso toracotomico (open). Il vantaggio significativo rappresentato dalla VATS è dimostrato da una importante riduzione della mortalità peri-operatoria, tempi di ospedalizzazione minori, trattamento mediante drenaggio per un tempo inferiore, ridotto dolore post-operatorio, minore incidenza di complicanze cardiovascolari e nel complesso costi sanitari

significativamente minori. Sebbene la segmentectomia in VATS sia tecnicamente più complessa, è stata dimostrata la non inferiorità rispetto alla procedura toracotomica, sia in termini di sopravvivenza libera da malattia neoplastica che di sopravvivenza generale. Le principali limitazioni della procedura eseguita in VATS consistono nella difficoltà tecnica che il chirurgo può riscontrare nel raggiungere determinate aree difficilmente accessibili e nell'impossibilità di eseguire una palpazione diretta dei differenti tessuti durante l'intervento chirurgico. L'individuazione di noduli di ridotte dimensioni non rappresenta oggi un problema di particolare importanza chirurgica, essendo infatti disponibili tecniche che ne consentono l'individuazione mediante ecografie intraoperatorie, tecniche radio-traccianti o l'iniezione di sostanze coloranti o di specifici marcatori per via broncoscopica. Attualmente le uniche controindicazioni assolute all'esecuzione di tale procedura chirurgica sono rappresentate da condizioni di importante fibrosi pleurica o dall'impossibilità di eseguire una selettiva ventilazione polmonare.²

1.2.8 Outcome oncologici

Lo stadio in cui viene eseguito l'intervento chirurgico risulta direttamente connesso con la sopravvivenza globale del paziente. Appare quindi di particolare importanza individuare precocemente i pazienti affetti dalla patologia neoplastica, al fine di poter eseguire in stadi precoci l'intervento chirurgico di resezione radicale. Infatti, la sopravvivenza globale a cinque anni corrisponde al 60-80% nei casi di NSCLC operati in stadio I, riducendosi progressivamente nei successivi stadi, risultando pari a 40-60% nel caso di operazioni eseguite con tumore in stadio II ed equivalente a 20-40% in stadio III.

La recidiva neoplastica avviene generalmente nei primi quattro anni successivi all'intervento chirurgico, presentando un rischio di recidiva del 6-10% per persona/anno. Sono stati evidenziati tre periodi critici, in cui l'incidenza di ricaduta appare significativamente maggiore, tali periodi corrispondono al nono mese successivo all'intervento chirurgico, alla fine del secondo anno e al termine del quarto anno. Durante il primo e secondo anno le recidive di malattia si manifestano principalmente in sede locale, mentre nei successivi anni appaiono

maggiormente frequenti le manifestazioni di recidiva neoplastica a distanza. Trascorsi quattro anni dall'intervento resettivo il rischio di recidiva presenta una significativa riduzione, senza però mai raggiungere un completo azzeramento.²

I tumori NSCLC in stadio IA (T1N0M0) presentano al loro interno una significativa differenza di sopravvivenza libera da malattia. Infatti, in stadio IA1 e IA2 (caratterizzati da lesione tumorale < 2cm) la sopravvivenza libera da malattia a cinque anni post-resezione interessa l'86% dei pazienti, mentre nello stadio IA3 (in cui la dimensione della neoplasia corrisponde a 2 – 3 cm) essa equivale al 78%. Tale riduzione non appare legata al tipo di intervento resettivo, infatti non sono apparse differenze significative fra l'esecuzione di segmentectomie o lobectomie.

L'intervento di segmentectomia non viene generalmente eseguito in pazienti con neoplasia in stadio IB (T2aN0M0), in tali casi viene preferita la resezione dell'intero lobo polmonare essendo la neoplasia caratterizzata da dimensioni maggiori a 3 cm e interessando frequentemente anche il foglietto pleurico viscerale. In tale modo l'esecuzione di una lobectomia permette di ridurre il rischio recidiva neoplastica. La sopravvivenza libera da neoplasia corrisponde al 71,9% a cinque anni post-intervento resettivo mentre la sopravvivenza globale a cinque anni risulta pari all'81,1%.

I tumori in stadio II (T2b-3N0M0 o T1-T2N1M0) presentano, a cinque anni post-intervento di lobectomia radicale, una sopravvivenza libera da malattia del 65,2% in stadio IIA e del 57% in stadio IIB, mentre la sopravvivenza globale si attesta a 74,7% in stadio IIA e 67,2% in stadio IIB.

Il trattamento chirurgico in caso di tumore polmonare in stadio IIIA risulta tipicamente inserito all'interno di un trattamento multimodale. In tale stadio i valori caratterizzanti la sopravvivenza a cinque anni post-operazione appaiono considerevolmente ridotti, attestandosi al 39,6% per quanto riguarda la sopravvivenza libera da malattia e al 47,5% riguardante la sopravvivenza globale.²

2. SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo di questo elaborato è quello di analizzare l'outcome oncologico e post-operatorio nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico di segmentectomia polmonare a carico del segmento apicale del lobo inferiore (segmento broncopolmonare S6), mediante accesso videotoracoscopico, presso l'UOC di Chirurgia Toracica dell'Azienda Ospedale - Università di Padova nell'intervallo temporale compreso fra l'anno 2016 e l'anno 2020.

In particolare, si è cercato di dare una risposta alle seguenti domande:

- La resezione segmentaria eseguita a livello del segmento polmonare S6 è caratterizzata da una maggiore incidenza di complicanze post-operatorie rispetto alle segmentectomie eseguite in differenti regioni anatomiche del polmone?
- La segmentectomia eseguita a livello del segmento polmonare S6 ha un outcome oncologico peggiore rispetto alle resezioni segmentarie eseguite in differenti regioni anatomiche del polmone?

3. MATERIALI E METODI

3.1. Disegno dello studio

È stato eseguito uno studio retrospettivo monocentrico dei pazienti operati secondo resezione anatomica segmentaria presso l'U.O. di Chirurgia Toracica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova. A tale fine sono state analizzate le cartelle cliniche cartacee e le cartelle cliniche elettroniche, mediante i software Oncosys e Galileo, dei pazienti che hanno eseguito l'intervento chirurgico nell'intervallo temporale compreso dall'anno 2016 all'anno 2020.

I criteri di inclusione sono stati:

- Intervento chirurgico eseguito in video toracosopia (VATS);
- Neoplasia primitiva polmonare in stadio clinico I o II;
- Follow-up eseguito presso l'U.O. di Chirurgia Toracica di Padova.

I criteri di esclusione sono stati:

- Resezioni non anatomiche (wedge resection);
- Interventi chirurgici che hanno necessitato di resezione anatomica dell'intero lobo polmonare.

I pazienti arruolati per lo studio sono stati inizialmente 132. In seguito, attraverso il software Microsoft Office Excel, è stato elaborato un database definente i pazienti che rispettavano i criteri di inclusione ed esclusione. Dall'insieme dei pazienti inizialmente selezionati sono stati poi esclusi 41 pazienti, poiché l'indagine anatomo-patologico eseguita sulle neoformazioni asportate in sede chirurgica non sono risultate classificabili come tumori primitivi del polmone.

I dati raccolti attraverso l'analisi dei 91 pazienti selezionati sono stati così divisi in quattro fasi di analisi: fase preoperatoria, fase intraoperatoria, fase postoperatoria e fase dell'outcome oncologico.

3.1.1. Fase preoperatoria

In fase preoperatoria sono stati considerati i dati anamnestici e clinici del paziente. Sono state valutate come variabili continue i dati definenti età, altezza, peso e BMI, mentre il sesso è stato inserito come variabile dicotomica nominale. In considerazione dell'anamnesi patologica prossima e remota sono state valutate come variabili qualitative dicotomiche nominali le seguenti condizioni:

- Abuso alcolico, considerato come un'abituale assunzione giornaliera di 3 Unità Alcoliche nel genere maschile (in cui 1 Unità Alcolica corrisponde a 12 gr di etanolo) e di 2 Unità Alcoliche per il genere femminile;
- Fumo di sigaretta, valutando come non fumatore un paziente che ha fumato meno di 100 sigarette nell'arco della sua vita e come ex fumatore i pazienti che hanno smesso di fumare da un periodo pari o superiore ai 6 mesi;
- Diabete mellito;
- Ipertensione arteriosa;
- Scompenso cardiaco;
- Malattia cardiovascolare;
- Vasculopatia periferica;
- Insufficienza renale cronica;
- Broncopneumopatia cronica ostruttiva;
- Diagnosi di pregressa neoplasia;
- Pregresso trattamento per patologia neoplastica.

L'anamnesi farmacologica è stata finalizzata a ottenere informazioni sul trattamento terapeutico sostenuto dal paziente. Sono state prese in considerazione le seguenti classi di farmaci:

- Diuretici;
- Corticosteroidi;
- Antiaggreganti e anticoagulanti.

Attraverso i dati raccolti è stato possibile valutare gli score sotto riportati:

- Charlson Comorbidity Index (CCI), valori ottenuti attraverso calcolatore online MDCalc (consultabile al seguente indirizzo URL, <https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci>) e considerati come variabili qualitative ordinali;
- Eurolung 1 ed Eurolung 2, ottenuti mediante l'applicazione "Eurolung", sviluppata per sistemi operativi iOS sviluppata dalla società MarkCon Informatikai Kft, e considerati come variabili qualitative continue, espresse con valori percentuali in funzione del rischio di morbidità nel caso di Eurolung 1 e di mortalità nel caso di Eurolung 2.

Sono stati inoltre valutati i seguenti dati spirometrici:

- FEV1%;
- FEV1/FVC %;
- DLCO%;
- ppoFEV1%;
- ppoDLCO%.

In funzione del valore di ppoFEV1% è stato così possibile prevedere il potenziale rischio correlato all'intervento chirurgico, classificato come rischio basso per valori di ppoFEV1% maggiori del 60% e come rischio intermedio o alto nel caso di valori di ppoFEV1% minori di 60%.

Tutti i pazienti hanno eseguito indagini di imaging, mediante TC e PET/TC, al fine di valutare le caratteristiche della lesione neoplastica. In particolare, tali indagini hanno permesso di valutare, prima di eseguire l'intervento resettivo, l'eventuale interessamento neoplastico delle stazioni linfonodali a livello di ilo polmonare e mediastino e la presenza di eventuali metastasi a distanza. I dati raccolti, allo scopo di pianificare l'intervento chirurgico ed eseguire la stadiazione della neoplasia polmonare, sono stati:

- Diametro tumorale, valutato mediante l'esecuzione di TC con mezzo di contrasto;
- Valore SUV della lesione neoplastica alla PET;

- Valore SUV delle stazioni linfonodali mediante PET, qualora si presentassero multipli linfonodi captanti il 18-FDG, veniva considerato il valore di SUV maggiore fra quelli evidenziati;
- Consistenza della neoplasia (solida o GGO);
- Parametro cT;
- Parametro cN;
- Parametro cM;
- Analisi istologica preoperatoria.

L'indicazione generale all'esecuzione di una segmentectomia, eseguita attraverso VATS, è stata proposta nei pazienti con una lesione polmonare in stadio IA (dimensioni inferiori a 2cm), che permettesse di ottenere adeguati margini di resezione (corrispondenti ad almeno le dimensioni stesse del nodulo polmonare) con basso rischio chirurgico (ppoFEV1% >60%). Sono state eseguite anche segmentectomie "di necessità" nei pazienti con neoformazione polmonare maggiore di 2 cm, con ridotta funzionalità respiratoria e con rischio connesso all'intervento chirurgico valutato come intermedio o elevato (ppoFEV1%), oppure nel caso in cui fossero state evidenziate multiple strutture nodulari con conformazione "a vetro smerigliato".

Durante la fase preoperatoria sono state prese in considerazione anche variabili statistiche riguardanti la diagnosi istologica eseguita prima dell'intervento chirurgico.

3.1.2. Fase intraoperatoria

Le variabili analizzate nella fase intraoperatoria sono le seguenti:

- Classificazione ASA, caratterizzante il rischio anestesiológico;
- Numero di accessi VATS;
- Tipologia di resezione segmentaria eseguita (apice del lobo inferiore, piramide basale, lingulectomia, culmenectomia, altro segmento resecato);
- Tipo di segmentectomia eseguita (semplice o complessa);

- Regione anatomica lobare interessata dalla segmentectomia;
- Numero di segmenti broncopolmonare asportati;
- Lateralità dell'intervento chirurgico (destra o sinistra);
- Localizzazione neoplastica (centrale o periferica);
- Eventuale presenza di aderenze;
- Esecuzione di linfadenectomia;
- Numero di linfonodi asportati;
- Durata dell'intervento chirurgico (espressa in minuti);
- Tecnica operatoria tradizionale o fissurless;
- Tecnica di esecuzione del completamento del piano intersegmentario, mediante stapler o strumento a coagulazione;
- Conversione in toracotomia e motivo della conversione (aderenze o sanguinamento).

3.1.3. Fase postoperatoria

Durante la fase postoperatoria sono state analizzate le seguenti variabili:

Variabili riguardanti l'esame istologico definitivo:

- Istotipo tumorale (adenocarcinoma, carcinoma squamocellulare, SCLC, carcinoide bronchiale, carcinoma adenosquamoso, altro istotipo di tumore primitivo maligno, metastasi oppure esito negativo per lesione neoplastica);
- Pattern di crescita tumorale;
- Grado della neoplasia;
- Presenza di necrosi (<10%, 11-30%, >30%);
- Attività mitotica (0-1/10 HPF, 2-4/10 HPF, > 4/10 HPF);
- Presenza di infiltrato linfomonocitario (< 10%, 11-30%, > 30%);
- Presenza di fibrosi (< 10%, 11-30%, > 30%);
- Coinvolgimento vascolare;
- Coinvolgimento pleurico;
- Coinvolgimento perineurale;
- Presenza di mutazione a carico di MIB-1;

- Presenza di mutazione a carico di PD-L1;
- Mutazione di EGFR interessante gli esoni 18, 19, 20 o 21.

Variabili riguardanti le complicanze postoperatorie:

- Atelettasia polmonare;
- Polmonite;
- Re-intubazione endotracheale;
- Edema polmonare acuto;
- Sindrome da distress respiratorio acuto;
- Aritmia cardiaca;
- Insufficienza renale acuta;
- Enfisema sottocutaneo;
- Lesione del nervo laringeo ricorrente;
- Infarto miocardico acuto;
- Chilotorace;
- Emotorace;
- Ictus cerebrale;
- Necessità di trasfusioni di sangue;
- Necessità di re-intervento chirurgico;
- Perdite aeree prolungate (perdite aeree dal drenaggio toracico > 5 giorni) e loro trattamento.

Variabili che analizzano i diari clinici:

- Tempo totale di permanenza post-operazione del drenaggio toracico;
- Durata del ricovero post-intervento chirurgico;
- Somministrazione di ossigeno post-dimissione ospedaliera;
- Necessità di un secondo trattamento attraverso drenaggio toracico;
- Condizione di dolore presente al momento della dimissione ospedaliera;
- Score di Ottawa TMM, valutato al momento della dimissione ospedaliera.

Variabili che analizzano eventuali trattamenti postoperatori:

- Radioterapia adiuvante;
- Chemioterapia adiuvante;

- Immunoterapia neoadiuvante.

In conclusione, sono state valutate attraverso i referti redatti al termine dei periodici controlli ambulatoriali:

- Complicanze a lungo termine, valutate ambulatorialmente secondo le linee guida NCCN (secondo follow-up eseguito a distanza di 3 mesi dall'intervento, ogni 6 mesi per i primi 2 anni e annualmente per gli ultimi 3 anni):
 - Dispnea;
 - Polmonite;
 - Dolore persistente in sede di intervento chirurgico;
- Score di Ottawa, valutato a 6 e 12 mesi di distanza dall'intervento chirurgico.

3.1.4. Outcome oncologici

L'outcome oncologico è stato valutato attraverso follow-up, eseguito mediante contatto telefonico diretto con il paziente e consultazione delle cartelle cliniche riportanti le periodiche visite di controllo eseguite presso gli ambulatori dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova. In tale fase sono stati valutati i seguenti aspetti clinici:

- Stato del follow-up (vivo senza tumore polmone, deceduto per neoplasia polmonare, deceduto per altre cause, vivo con neoplasia polmonare);
- Presenza di recidiva tumorale;
- Sito di recidiva neoplastica;
- Trattamento della recidiva (attraverso chemioterapia, radioterapia o trattamento combinato di chemioterapia e radioterapia);
- Data di recidiva;
- Data del decesso;
- Overall survival (sopravvivenza globale, espressa in mesi);
- Disease free survival (sopravvivenza libera da malattia, espressa in mesi).

3.2. Analisi statistica

Le statistiche descrittive sono state riportate come I quartile/Mediana/III quartile per quanto riguarda le variabili continue e percentuali (numeri assoluti). Per comparare i due gruppi chirurgici sono stati utilizzati il Pearson's chi square test ed il Wilcoxon test.

L'analisi di sopravvivenza nel follow-up è stata effettuata attraverso la curva di Kaplan-Meier. La recidiva di malattia è stata valutata con la funzione di incidenza cumulativa.

Le analisi sono state effettuate con il sistema R-software²² e con Package survival²³.

4. RISULTATI

I pazienti arruolati nello studio sono stati 91, di cui 25 hanno eseguito una resezione anatomica a livello del segmento S6 mentre 66 hanno eseguito l'intervento in differenti segmenti polmonari.

4.1. Fase preoperatoria

Caratteristica	Segmentectomia S6	Segmentectomia di controllo	Generale	p-value
Età	71 (65,72)	69 (62,74)	70 (64,74)	>0,9
Sesso				0,5
Maschi	17 (68%)	40 (61%)	57 (63%)	
Femmine	8 (32%)	26 (39%)	34 (37%)	
Altezza	170 (162, 174)	168 (163, 174)	169 (162, 174)	0.8
Peso	76 (69, 83)	72 (64, 80)	74 (65, 82)	0.4
BMI	26.2 (24.2, 28.9)	24.6 (22.9, 28.3)	25.6 (23.0, 28.6)	0.3
pO ₂	80 (73, 89)	80 (74, 89)	80 (74, 89)	>0.9
Tabagismo				0.6
Fumatore	4 (17%)	19 (29%)	23 (26%)	
Non fumatore	6 (26%)	15 (23%)	21 (24%)	
Ex fumatore	13 (57%)	32 (48%)	45 (51%)	
Abuso alcolico	2 (8.0%)	13 (20%)	15 (16%)	0.2

Tabella VIII – analisi delle caratteristiche generali della popolazione studiata, le quali appaiono omogeneamente distribuite all'interno dei differenti gruppi considerati (segmentectomia S6, segmentectomia di controllo, generale).

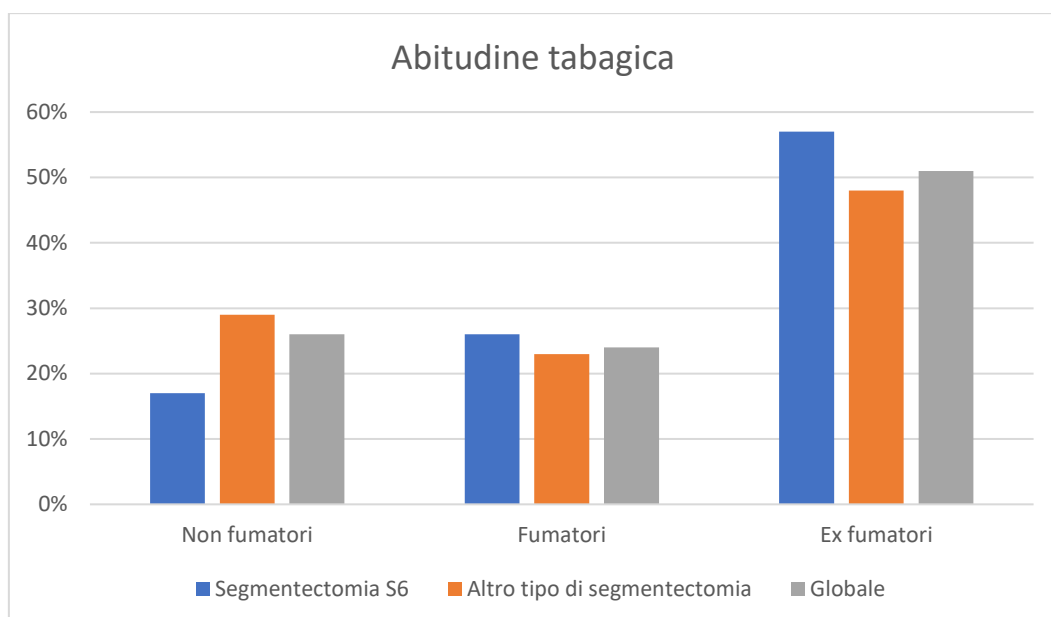


Grafico 1 – rappresentazione grafica della distribuzione del principale fattore di rischio all'interno della popolazione analizzata.

Comorbidità	Segmentectomia S6	Segmentectomia di controllo	Generale	p-value
Diabete	5 (20%)	12 (18%)	17 (19%)	>0.9
Ipertensione	16 (64%)	34 (52%)	50 (55%)	0.3
Malattie cardiovascolari	6 (24%)	15 (23%)	21 (23%)	0.9
Insufficienza cardiaca	0 (0%)	1 (1.5%)	1 (1.1%)	>0.9
Vasculopatia periferica	2 (8.0%)	12 (18%)	14 (15%)	0.3
Insufficienza renale	0 (0%)	3 (4.5%)	3 (3.3%)	0.6
Precedente tumore	16 (64%)	35 (53%)	51 (56%)	0.3
BPCO	5 (20%)	20 (30%)	25 (27%)	0.3

Tabella IX – Comorbidità interessanti la popolazione studiata suddivise a secondo del gruppo considerato (segmentectomia S6, segmentectomia di controllo, generale).

Parametri pre-intervento	Segmentectomia S6	Segmentectomia di controllo	Generale	p-value
Charlson CI	5.00 (4.00, 6.00)	5.00 (4.00, 6.00)	5.00 (4.00, 6.00)	0.9
ASA				0.6
1	1 (4.0%)	1 (1.5%)	2 (2.2%)	
2	16 (64%)	39 (59%)	55 (60%)	
3	8 (32%)	22 (33%)	30 (33%)	
4	0 (0%)	4 (6.1%)	4 (4.4%)	
Eurolung 1	0.09 (0.05, 0.13)	0.09 (0.06, 0.15)	0.09 (0.05, 0.14)	0.3
Eurolung 2	0.009 (0.005, 0.012)	0.008 (0.005, 0.015)	0.009 (0.005, 0.015)	0.6

Tabella X – Indici descrittivi considerati in precedenza all’operazione chirurgica (Charlson Comorbidity Index valuta l’aspettativa di vita del paziente, classificazione ASA analizza il rischio anestesiológico, Eurolung 1 e 2 considerano rispettivamente il rischio di morbidità e mortalità chirurgiche).

Terapia	Segmentectomia S6	Segmentectomia di controllo	Generale	p-value
Diuretica	4 (16%)	10 (15%)	14 (15%)	>0.9
Steroidea	0 (0%)	3 (4.5%)	3 (3.3%)	0.6
Anticoagulante	1 (4.0%)	5 (7.6%)	6 (6.6%)	>0.9
Antiaggregante	4 (16%)	11 (17%)	15 (16%)	>0.9

Tabella XI – Dati rappresentanti l’anamnesi farmacologica dei pazienti nel periodo precedente all’intervento resettivo.

Valori spirometrici	Segmentectomia S6	Segmentectomia di controllo	Generale	p-value
FEV1	2.58 (2.23, 3.05)	2.34 (1.85, 2.95)	2.45 (1.92, 3.01)	0.12
FEV1%	102 (93, 118)	98 (77, 108)	100 (82, 110)	0.10
ppoFEV1	2.39 (2.05, 2.88)	1.92 (1.40, 2.54)	2.07 (1.48, 2.63)	0.056
ppoFEV1%	97 (88, 112)	84 (66, 96)	91 (72, 100)	0.003
FVC	3.45 (2.62, 3.87)	3.05 (2.52, 3.74)	3.15 (2.53, 3.77)	0.2
DLCO/VA%	87 (76, 101)	79 (64, 89)	80 (69, 92)	0.054
ppoDLCO	83 (72, 96)	68 (55, 77)	72 (59, 83)	<0.001
FEV1/FVC	82 (76, 85)	80 (70, 85)	80 (71, 85)	0.4

Tabella XII – Valori spirometrici pre-intervento chirurgico nella popolazione studiata.

Tumore primitivo	Segmentectomia S6	Segmentectomia di controllo	Generale	p-value
Diametro	17 (12, 25)	20 (13, 25)	18 (13, 25)	0.6
GGO	6 (24%)	16 (24%)	22 (24%)	>0.9
SUV T	8.1 (3.7, 10.7)	4.0 (2.8, 7.9)	4.4 (2.9, 8.4)	0.092
SUV N	0.00 (0.00, 0.00)	0.00 (0.00, 0.00)	0.00 (0.00, 0.00)	0.4
cT				0.7
1a	7 (28%)	11 (17%)	18 (20%)	
1b	10 (40%)	30 (45%)	40 (44%)	
1c	5 (20%)	16 (24%)	21 (23%)	
2a	3 (12%)	6 (9.1%)	9 (9.9%)	
2b	0 (0%)	3 (4.5%)	3 (3.3%)	
cN				0.6
0	24 (96%)	58 (88%)	82 (90%)	
1	0 (0%)	1 (1.5%)	1 (1.1%)	
2	0 (0%)	5 (7.6%)	5 (5.5%)	
3	1 (4.0%)	2 (3.0%)	3 (3.3%)	
cM				0.6
0	25 (100%)	63 (95%)	88 (97%)	
1	0 (0%)	3 (4.5%)	3 (3.3%)	
T3	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	>0.9
T4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	>0.9
Istologico preoperatorio	7 (28%)	20 (30%)	27 (30%)	0.8

Tabella XIII – classificazione dei tumori polmonari primitivi NSCLC operati secondo resezione anatomica segmentaria.

4.2. Fase intraoperatoria

Dati chirurgia	Segmentectomi a S6	Segmentectomia di controllo	Generale	p-value
Tecnica chirurgica VATS Robot	25 (100%) 0 (0%)	64 (97%) 2 (3.0%)	89 (98%) 2 (2.2%)	>0.9
Accessi Monoportale Biportale Triportale	1 (4.0%) 2 (8.0%) 22 (88%)	2 (3.0%) 5 (7.6%) 57 (86%)	3 (3.3%) 7 (7.7%) 79 (87%)	>0.9
Tipo di resezione S6 Lingula Culmen Piramide basale Altro	25 (100%) 0 (0%) 0 (0%) 0 (0%) 0 (0%)	0 (0%) 16 (24%) 26 (39%) 4 (6.1%) 20 (30%)	25 (27%) 16 (18%) 26 (29%) 4 (4.4%) 20 (22%)	<0.001
Linfadenectomia	21 (84%)	62 (94%)	83 (91%)	0.2
Segmentectomia semplice	25 (100%)	48 (73%)	73 (80%)	0.002
Segmentectomia complessa	0 (0%)	18 (27%)	18 (20%)	0.002
Segmentectomia superiore	0 (0%)	56 (85%)	56 (62%)	<0.001
Segmentectomia inferiore	25 (100%)	10 (15%)	35 (38%)	<0.001
Lato destro sinistro	12 (48%) 13 (52%)	17 (26%) 49 (74%)	29 (32%) 62 (68%)	0.042
Sito centrale periferico	8 (32%) 17 (68%)	22 (33%) 44 (67%)	30 (33%) 61 (67%)	>0.9
Numero segmenti resecati 1 2 3 4	25 (100%) 0 (0%) 0 (0%) 0 (0%)	12 (18%) 24 (36%) 27 (41%) 3 (4.5%)	37 (41%) 24 (26%) 27 (30%) 3 (3.3%)	<0.001
Aderenze	6 (24%)	16 (24%)	22 (24%)	>0.9
Tecnica chirurgica	25 (100%)	52 (79%)	77 (85%)	0.009

fissures				
Tecnica chirurgica fissurless	0 (0%)	13 (20%)	13 (14%)	0.017
Approccio Stapler	20 (80%)	50 (76%)	70 (77%)	0.7
Approccio coagulativo	8 (32%)	7 (11%)	15 (16%)	0.024
Linfonodi resecati	12 (8, 15)	12 (8, 17)	12 (8, 16)	>0.9
Tempo	120 (90, 150)	120 (105, 150)	120 (100, 150)	0.4
Conversione	2 (8.0%)	1 (1.5%)	3 (3.3%)	0.2
Motivo conversione				0.5
Aderenze	0 (0%)	1 (1.5%)	1 (1.1%)	
Sanguinamento	1 (4.0%)	0 (0%)	1 (1.1%)	

Tabella XIV – descrizione dell'intervento chirurgico di resezione anatomica.

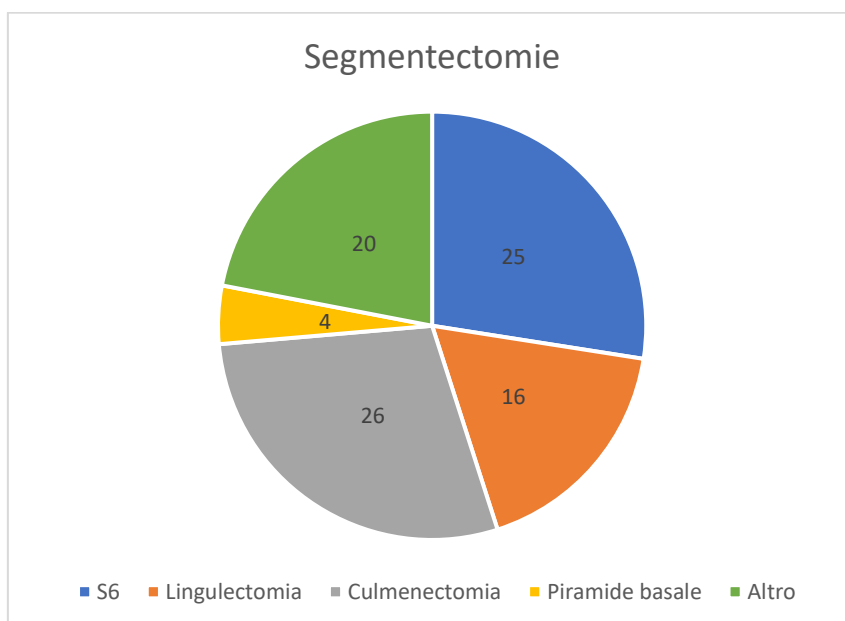


Grafico 2 – suddivisione degli interventi chirurgici di segmentectomia in funzione dei segmenti resecati (il numero corrispondente a ciascuna porzione rappresenta il numero di interventi eseguiti a tale livello); S6 (segmento S6), piramide basale (segmenti S7, S8, S9, S10), lingulectomia (segmenti S4, S5), culmenectomia (segmenti S1, S2, S3).

Dati esame Istologico	Segmentectomia S6	Segmentectomia di controllo	Generale	p-value
pT				0.3
1a	2 (8.3%)	10 (15%)	12 (13%)	
1b	5 (21%)	18 (28%)	23 (26%)	
1c	7 (29%)	6 (9.2%)	13 (15%)	
2a	9 (38%)	25 (38%)	34 (38%)	
2b	0 (0%)	3 (4.6%)	3 (3.4%)	
Altro	1 (4.2%)	3 (4.6%)	4 (4.5%)	
pN				0.2
0	22 (92%)	57 (88%)	79 (89%)	
1	2 (8.3%)	2 (3.1%)	4 (4.5%)	
2	0 (0%)	6 (9.2%)	6 (6.7%)	
pM				0.2
0	90 (100%)	65 (100%)	25 (100%)	
1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
pT3	0 (0%)	1 (1.5%)	1 (1.1%)	>0.9
pT4	0 (0%)	2 (3.1%)	2 (2.2%)	>0.9
N upstaging	2 (8.0%)	6 (9.1%)	8 (8.8%)	>0.9
N2				>0.9
0	25 (100%)	63 (98%)	88 (99%)	
5,7,9	0 (0%)	1 (1.6%)	1 (1.1%)	
Istologia				0.2
Adenocarcinoma	13 (52%)	46 (70%)	59 (65%)	
Squamocellulare	5 (20%)	8 (12%)	13 (14%)	
Carcinoide	3 (12%)	9 (14%)	12 (13%)	
Adenosquamoso	1 (4.0%)	1 (1.5%)	2 (2.2%)	
Altro	3 (12%)	2 (3.0%)	5 (5.5%)	
Grado				0.6
1	1 (7.7%)	1 (2.0%)	2 (3.1%)	
2	8 (62%)	35 (69%)	43 (67%)	
3	4 (31%)	15 (29%)	19 (30%)	
Necrosi				0.12
<11%	18 (90%)	52 (79%)	70 (81%)	
11-30%	2 (10%)	4 (6.1%)	6 (7.0%)	
>30%	0 (0%)	10 (15%)	10 (12%)	
Mitosi				0.022
0-1/10 HPF	7 (39%)	35 (58%)	42 (54%)	
2-4/10 HPF	5 (28%)	21 (35%)	26 (33%)	
> 4/10 HPF	6 (33%)	4 (6.7%)	10 (13%)	
Infiltrato linfomonocitario				0.7
<11%	10 (50%)	29 (45%)	39 (46%)	
11-30%	8 (40%)	22 (34%)	30 (36%)	
>30%	2 (10%)	13 (20%)	15 (18%)	

Fibrosi <11% 11-30% >30%	6 (46%) 4 (31%) 3 (23%)	24 (49%) 14 (29%) 11 (22%)	30 (48%) 18 (29%) 14 (23%)	>0.9
Infiltrazione vasi	4 (19%)	14 (21%)	18 (21%)	>0.9
Invasione perineurale	2 (9.5%)	1 (1.5%)	3 (3.4%)	0.14
Invasione pleurica PL1 PL2 PL3 PL4	10 (56%) 24 (31%) 9 (12%) 1 (1.3%)	33 (56%) 19 (32%) 6 (10%) 1 (1.7%)	43 (56%) 5 (28%) 3 (17%) 0 (0%)	0.8
MIB-1	0.28 (0.12, 0.40)	0.20 (0.05, 0.35)	0.20 (0.10, 0.40)	0.12
PDL-1 negativo positivo	12 (86%) 2 (14%)	33 (73%) 11 (24%)	45 (76%) 13 (22%)	0.6
EGFR Esone 18 Esone 19 Esone 20 Esone 21	0 (0%) 1 (7.7%) 0 (0%) 1 (7.7%)	1 (2.5%) 5 (12%) 0 (0%) 5 (12%)	1 (1.9%) 6 (11%) 0 (0%) 6 (11%)	>0.9
Radioterapia adiuvante	1 (4.0%)	3 (4.5%)	4 (4.4%)	>0.9
Chemioterapia adiuvante	2 (8.0%)	3 (4.5%)	5 (5.5%)	0.6
Immunoterapia adiuvante	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0.6

Tabella XV – analisi dei risultati ottenuti attraverso l'esame istologico post-operatorio e terapia adiuvante eventualmente eseguita dal paziente.

4.3. Fase postoperatoria

Complicanze postoperatorie	Segmentectomia S6	Segmentectomia di controllo	Generale	p-value
Atelettasia	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	>0.9
Polmonite	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	>0.9
Reintubazione	0 (0%)	1 (1.5%)	1 (1.1%)	>0.9
Edema polmonare	0 (0%)	1 (1.5%)	1 (1.1%)	>0.9
ARDS	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	>0.9
Aritmia	0 (0%)	5 (7.6%)	5 (5.5%)	>0.9
Insufficienza renale acuta	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Enfisema sottocutaneo	0 (0%)	4 (6.1%)	4 (4.4%)	>0.9
Lesione nervo laringeo ricorrente	0 (0%)	1 (1.5%)	1 (1.1%)	>0.9
IMA	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	>0.9
Chilotorace	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	>0.9
Emotorace	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	>0.9
Stroke	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	>0.9
Trasfusione	0 (0%)	1 (1.5%)	1 (1.1%)	>0.9
Rioperazione	0 (0%)	3 (4.5%)	3 (3.3%)	>0.9
Tempo drenaggio	3.0 (2.0, 4.0)	3.0 (2.0, 4.0)	3.0 (2.0, 4.0)	>0.9
Tempo ospedalizzazione	6.0 (5.0, 9.0)	6.0 (4.2, 7.0)	6.0 (5.0, 8.0)	>0.9
Ossigeno domiciliare	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Ridrenaggio	0 (0%)	1 (1.5%)	1 (1.1%)	>0.9
PAL	4 (16%)	9 (14%)	13 (14%)	>0.9
Trattamento PAL				>0.9
Nessuno	24 (96%)	64 (97%)	88 (97%)	
Blood patch	0 (0%)	2 (3.0%)	2 (2.2%)	
Talcaggio	1 (4.0%)	0 (0%)	1 (1.1%)	

Ottawa score				>0.9
0	21 (84%)	51 (77%)	72 (79%)	
1	0 (0%)	4 (6.1%)	4 (4.4%)	
2	3 (12%)	5 (7.6%)	8 (8.8%)	
3a	1 (4.0%)	3 (4.5%)	4 (4.4%)	
3b	0 (0%)	2 (3.0%)	2 (2.2%)	
4a	0 (0%)	1 (1.5%)	1 (1.1%)	
4b	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
5	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Dolore alla dimissione	3.00 (1.00, 4.00)	2.00 (0.25, 3.00)	2.00 (0.50, 3.00)	>0.9

Tabella XVI – analisi delle complicanze verificatesi successivamente all'intervento di resezione anatomica segmentaria.

4.4. Outcome oncologici

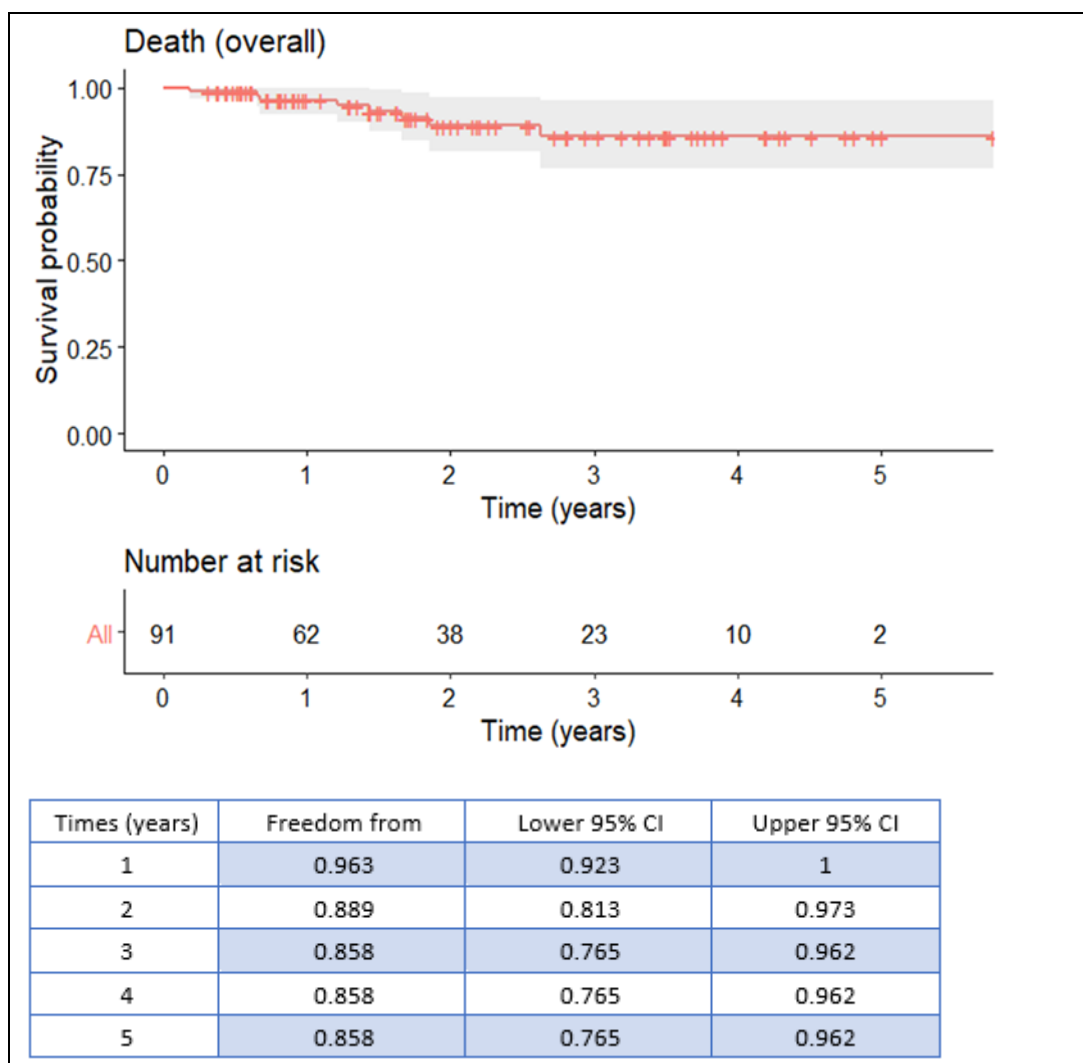


Grafico 3 – rappresentazione grafica della sopravvivenza della popolazione globale a 5 anni dall'intervento chirurgico.

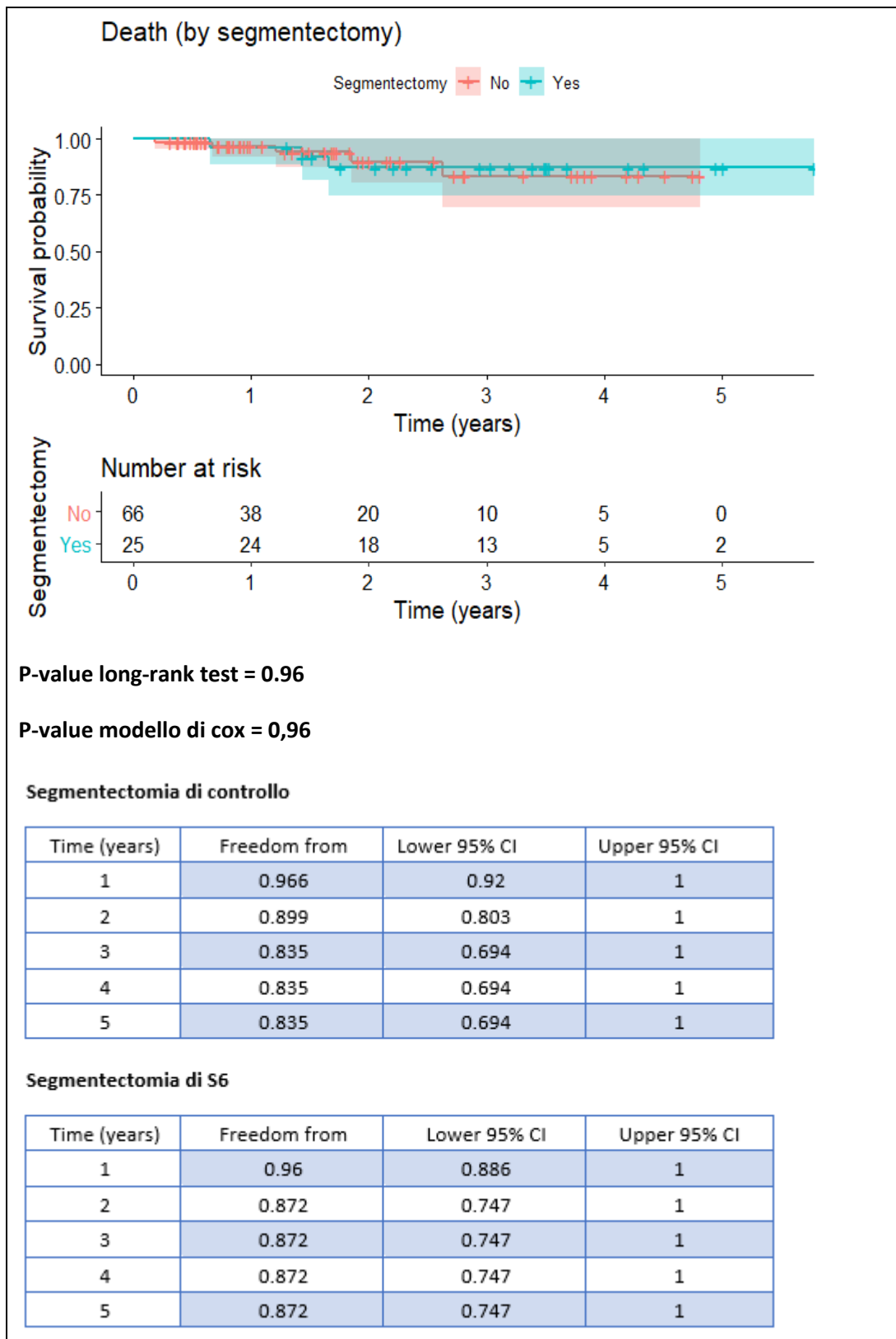


Grafico 4 – rappresentazione grafica della sopravvivenza a 5 anni dall'intervento nei due gruppi chirurgici.

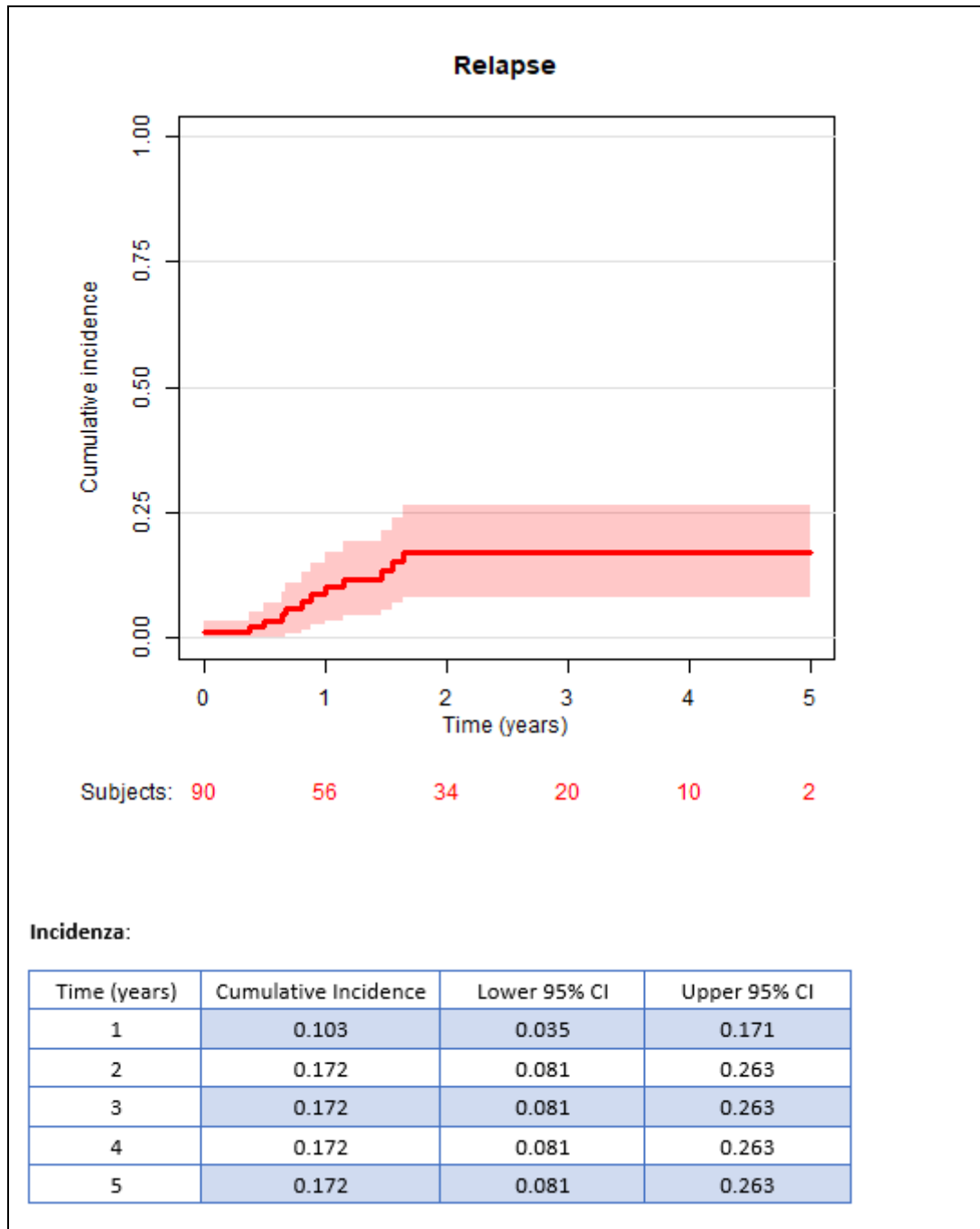
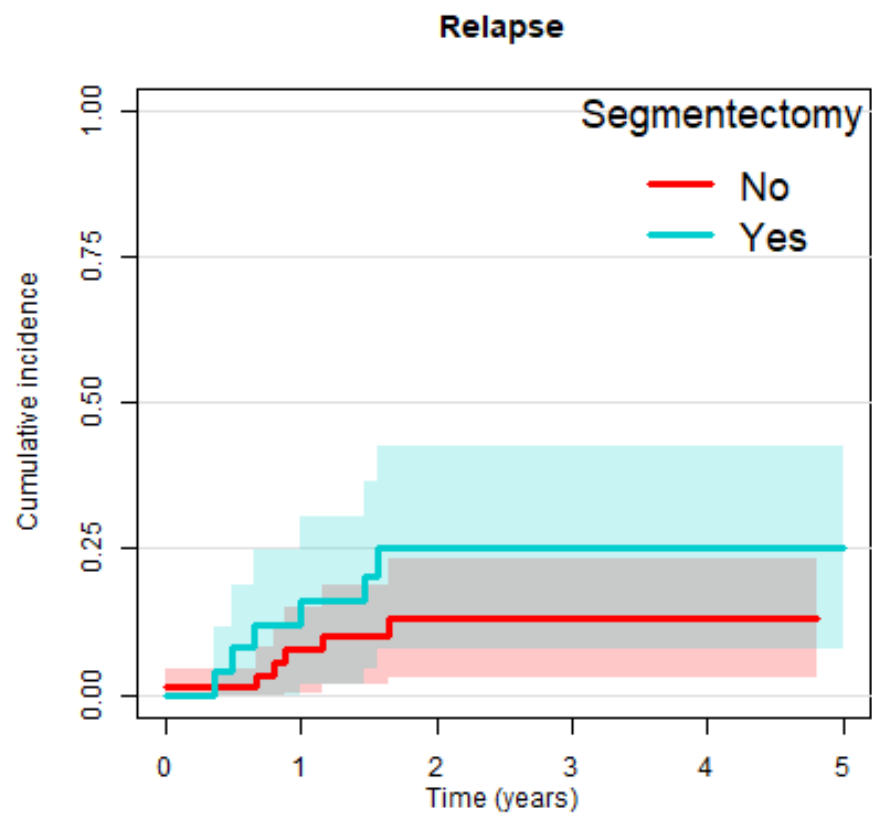


Grafico 5 – rappresentazione grafica dei casi di incidenza cumulativa di recidiva neoplastica nella popolazione complessiva a 5 anni dall'intervento resettivo.



Segmentectomy						
No:	65	35	20	10	5	0
Yes:	25	21	14	10	5	2

P-value modello di Cox = 0.216

Segmentectomia di controllo

Time (years)	Cumulative Incidence	Lower 95% CI	Upper 95% CI
1	0.076	0.004	0.149
2	0.133	0.03	0.235
3	0.133	0.03	0.235
4	0.133	0.03	0.235
5	0.133	0.03	0.235

Segmentectomia di S6

Time (years)	Cumulative Incidence	Lower 95% CI	Upper 95% CI
1	0.16	0.016	0.304
2	0.251	0.076	0.427
3	0.251	0.076	0.427
4	0.251	0.076	0.427
5	0.251	0.076	0.427

Grafico 6 – rappresentazione grafica dei casi di incidenza cumulativa di recidiva neoplastica a distanza di 5 anni dall'intervento resettivo anatomico nei due gruppi chirurgici.

5. DISCUSSIONE

Non sono state evidenziate differenze significative all'interno del gruppo di pazienti che hanno eseguito l'intervento di resezione segmentaria di S6 rispetto al gruppo di controllo in termini di età, sesso, BMI, pO₂, abitudine tabagica, abuso alcolico (tabella VIII). Le comorbidità considerate (BPCO, diabete, ipertensione, malattie cardiovascolari, insufficienza cardiaca, vasculopatia periferica, insufficienza renale, pregressa neoplasia) e anamnesi farmacologica (terapia diuretica, steroidea, anticoagulante, antiaggregante) sono risultate simili e analogamente distribuite all'interno dei due gruppi di popolazione (tabella IX e tabella XI). Charlson Comorbidity Index, ASA score, Eurolung 1 ed Eurolung 2 sono risultati uniformemente distribuiti nei due gruppi di pazienti (tabella X).

Le caratteristiche propriamente caratterizzanti la neoplasia primitiva NSCLC sono risultate simili nei due gruppi di pazienti in termini di diametro tumorale, aspetto a vetro smerigliato, SUV T ed N, classificazione TNM, stadiazione tumorale ed esame istologico preoperatorio (tabella XIII).

La tecnica chirurgica di segmentectomia anatomica è risultata analoga nei due gruppi di pazienti in termini di tecnica operatoria eseguita (VATS o robotica), numero di accessi chirurgici, presenza di aderenze, tecnica chirurgica fissures o fissurless, dissezione delle scissure mediante stapler o elettrocoagulazione, numero di linfonodi rimossi, durata dell'intervento operatorio ed eventuale conclusione dell'operazione con conversione attraverso procedura toracotomica (tabella XIV).

L'anatomia patologica non ha riportato differenze significative riguardanti istotipo tumorale, dimensioni tumorali, caratteristiche linfonodali, grading tumorale, infiltrato linfomonocitario, indice mitotico, necrosi, fibrosi, infiltrazione di vasi, nervi e pleura, indice MIB-1, espressione di PDL-1 e mutazioni di EGFR (tabella XV).

I valori spirometrici hanno evidenziato delle differenze statisticamente significative per quanto riguarda i parametri predittivi della capacità respiratoria polmonare postoperatoria, ed in particolare per la ppoFEV1% e la ppoDLCO (tabella XII). Tali parametri rappresentano una previsione della FEV1 e della

diffusione del monossido di carbonio in seguito all'esecuzione dell'intervento chirurgico e vengono calcolati attraverso la formula matematica presentata al paragrafo 1.2.1. (pagina 34). Un recente studio ha infatti evidenziato come la riduzione delle capacità ventilatoria polmonare si riduca in misura minore in seguito a resezioni anatomiche limitate a un solo segmento.²⁴ *Chen et al.* hanno sottolineato come le resezioni anatomiche limitate a meno del 50% del volume lobare e in particolare modo alle resezioni semplici di un singolo segmento comportino un significativo vantaggio per quanto riguarda le capacità ventilatorie polmonari dopo l'intervento chirurgico. In tale contesto si inserisce la segmentectomia studiata in questo elaborato, essendo essa una resezione classificata come semplice e interessante un singolo segmento broncopolmonare.

Il trattamento del tumore polmonare diagnosticato in stadi precoci è attualmente oggetto di discussione tra i chirurghi toracici. Molti studi hanno confrontato gli outcome oncologici tra lobectomia e segmentectomia, portando alla conclusione che le resezioni segmentarie polmonari presentino risultati equivalenti alle lobectomie nel caso di lesioni neoplastiche di dimensioni inferiori a 2 cm o in pazienti con comorbidità che ne compromettano l'esecuzione della lobectomia.^{25 - 27} L'esecuzione dell'intervento chirurgico di resezione segmentaria mediante VATS, rispetto alla tradizionale tecnica eseguita per via toracotomica, permette di ridurre le complicanze legate al dolore post-intervento chirurgico²⁸, il tempo di ospedalizzazione post-chirurgico del paziente²⁹ e migliorare la funzionalità respiratoria del paziente operato²⁶. La VATS in sede di intervento chirurgico consente di ottenere delle immagini di maggiore qualità ed ingrandimento attraverso un sistema ottico ad alta risoluzione, permettendo quindi agli specialisti di condividere le decisioni chirurgiche, basate sulla stessa immagine visualizzata e quindi di ottenere una migliore definizione del piano intersegmentario, non sempre chiaramente identificabile.³⁰ Inoltre, a tale scopo è possibile anche utilizzare tecniche di visualizzazione ad infrarossi associate all'iniezione di verde di indocianina.³¹

Gli interventi chirurgici di segmentectomia polmonare sono caratterizzati da possibili complicanze nel periodo postoperatorio. Tra queste si possono

evidenziare stadi morbosi come perdite aeree prolungate, polmonite, pleurite, versamento pleurico, chilotorace, atelettasia, fistola bronchiale, enfisema sottocutaneo, edema polmonare, sindrome da distress respiratorio acuto, stenosi bronchiale, esacerbazione acuta di polmonite interstiziale, compromissione del nervo laringeo ricorrente e del nervo frenico, empiema, sanguinamento, embolia polmonare, aritmia cardiaca, ischemia miocardica, insufficienza renale e infezione della ferita chirurgica. Fra queste la complicanza con incidenza maggiore risulta essere tipicamente la perdita aerea prolungata.^{32 - 34}

Nel nostro studio le complicanze postoperatorie sono risultate simili nei due gruppi di pazienti analizzati, come chiaramente rappresentato nella tabella XVI. Sottolineando che la segmentectomia eseguita a livello del segmento S6 non presenta, rispetto agli altri segmenti resecati, una differente incidenza di complicanze post-chirurgiche. Inoltre, i due gruppi di pazienti non hanno presentato differenti necessità di trattamenti quali trasfusione ematica, reintubazione, reintervento chirurgico, tempo totale di ospedalizzazione, tempo totale di drenaggio toracico, secondo drenaggio toracico e ossigeno domiciliare. Le perdite aeree prolungate, che caratterizzano tipicamente gli interventi di resezione anatomica segmentaria e meno frequentemente gli interventi più estesi di lobectomia polmonare, si sono verificate in modo simile nei due gruppi di segmentectomie e solo in tre casi hanno necessitato di trattamento per portare alla risoluzione della complicanza postoperatoria. Un caso si è presentato nel gruppo che aveva eseguito la segmentectomia a livello di S6 ed ha necessitato di trattamento mediante talcaggio, mentre gli altri due casi hanno coinvolto il gruppo di controllo e sono stati trattati mediante "blood patch".

Non sono presenti in letteratura studi che mettano in confronto le complicanze postoperatorie nelle varie segmentectomie polmonari (così come in questo studio), ossia paragonando le complicanze postoperatorie riguardanti la resezione di uno specifico segmento con le complicanze insorte in differenti segmenti polmonari. Quindi un obiettivo per il futuro, visto il crescente numero di interventi chirurgici di segmentectomia polmonare eseguiti, potrebbe essere

quello di estendere tale ricerca ad un più elevato numero di pazienti, magari cercando di coinvolgere anche altri centri ospedalieri.

Il nostro studio, oltre a valutare le complicanze postoperatorie, ha preso in considerazione anche gli outcome oncologici dei pazienti sottoposti a resezione segmentaria di S6. I pazienti sottoposti a tale intervento chirurgico hanno presentato un maggior tasso di recidiva rispetto al gruppo di controllo, rispettivamente pari a 25,1% vs 13,3% a distanza di 5 anni dall'esecuzione dell'intervento chirurgico (come rappresentato all'interno del grafico 6, presentato nel precedente capitolo "Risultati"). La sopravvivenza è invece risultata simile nei due gruppi chirurgici a distanza di 5 anni dall'intervento e leggermente più favorevole nei pazienti che avevano eseguito l'intervento chirurgico a livello del segmento S6, con valori rispettivamente pari a 12,8% vs 16,5% (come rappresentato nel grafico 4, presentato nel precedente capitolo "Risultati").

I dati ottenuti dal nostro studio si allineano con quelli evidenziati in letteratura per quanto riguarda il tasso di recidiva neoplastica, mentre alcuni studi hanno evidenziato una maggiore mortalità a distanza di 5 anni dall'intervento di segmentectomia anatomica polmonare di S6.^{35 - 38} Solo una pubblicazione ha presentato dati discordanti, evidenziando un tasso di recidiva e di mortalità maggiore nei pazienti sottoposti a resezione segmentaria a livello del lobo polmonare superiore S1-S3.³⁹

Jones et al. hanno pubblicato dei dati fortemente sfavorevoli riguardanti la segmentectomia di S6, presentando una disease free survival e un overall survival a 5 anni dall'intervento rispettivamente pari al 57,6% e 66,3% dei pazienti sottoposti a resezione segmentaria. Similarmente *Handa et al.* hanno evidenziato una disease free survival e un overall survival a 5 anni dall'intervento chirurgico pari rispettivamente al 62,6% e al 54,4%.

La segmentectomia polmonare eseguita a livello del segmento S6 è quindi caratterizzata da degli outcome oncologici maggiormente sfavorevoli rispetto alle resezioni segmentarie eseguite a livello di differenti segmenti di parenchima polmonare.

Risulta quindi importante approfondire lo studio dei pazienti sottoposti a tale segmentectomia, ampliando il numero di soggetti reclutati e coinvolgendo un maggior numero di centri ospedalieri, possibilmente eseguendo uno studio prospettico randomizzato che confronti le segmentectomie di S6 con resezioni segmentarie di differenti segmenti broncopolmonari (e.g. segmentectomia di S1 - S3), in casi di neoplasia NSCLC in stadio precoce.

Le problematiche interessanti gli outcome oncologici riguardanti il segmento apicale del lobo inferiore possono trovare risoluzione attraverso un approfondito studio preoperatorio eseguito mediante HRTC con eventuale ricostruzione delle immagini mediante software in 3D⁴⁰, l'esecuzione di una dissezione linfatica mediastinica radicale o selezionata che consideri la localizzazione della neoplasia primitiva all'interno del parenchima polmonare, estendendo i margini chirurgici a 1,5 volte le dimensioni del tumore e sottoponendo infine i pazienti a una più stretta sorveglianza postoperatoria. In relazione all'esecuzione di una mirata dissezione linfonodale, risulta importante sottolineare come sia stato evidenziato il peculiare interessamento linfatico diretto a livello del mediastino superiore da parte delle neoplasie interessanti il segmento superiore del lobo inferiore.^{41,42} Infine, l'estensione dei margini chirurgici risulta tipicamente associata ad una maggiore sopravvivenza e minore recidiva neoplastica.⁴³

Lo studio da noi eseguito presenta alcuni limiti che risulta importante evidenziare. L'analisi ha considerato retrospettivamente solo 91 pazienti selezionati. La numerosità campionaria è risultata di modesta entità. Inoltre la numerosità campionaria risulta essere diversa tra i due gruppi chirurgici (25 pazienti per S6 e 66 pazienti per le altre segmentectomie). Il reclutamento dei pazienti studiati ha interessato un intervallo temporale compreso dall'anno 2016 all'anno 2020, non è quindi stato possibile valutare il completo follow up a 5 anni in tutti i pazienti sottoposti a resezione segmentaria ed avere quindi una disease free survival e overall survival di tutti i pazienti arruolati per l'intervallo dell'intero processo di sorveglianza oncologica postoperatoria. La continuazione del follow up e l'arruolamento di ulteriori pazienti sottoposti a segmentectomia di S6 può risolvere eventuali bias dello studio.

6. CONCLUSIONI

I pazienti con neoplasia polmonare localizzata a livello del segmento S6 presentano all'esame spirometrico migliori parametri di ppoFEV1% e ppoDL_{co}.

Le complicanze postoperatorie nel gruppo di pazienti sottoposto a resezione segmentaria del segmento apicale del lobo inferiore S6 non ha presentato incidenze statisticamente significative rispetto alle segmentectomie di controllo.

Il tasso di recidiva è risultato significativamente maggiore nei pazienti sottoposti a segmentectomia di S6, interessando il 25,1% dei pazienti a 5 anni dall'intervento, rispetto agli interventi di segmentectomia eseguiti in differenti segmenti polmonari in cui l'incidenza è stata pari al 13,3%.

Il tasso di mortalità è risultato più favorevole nelle segmentectomie di S6 rispetto alle segmentectomie di controllo, presentando una sopravvivenza a 5 anni rispettivamente pari a 87,2% e 83,5%.

BIBLIOGRAFIA

1. AIOM, AIRTUM. 10° Rapporto “I numeri del cancro in Italia”, edizione 2020. https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020_Numeri_Cancro-operatori-web.pdf;
2. Joseph LoCicero, III; Richard H. Feins; Yolonda L. Colson; Gaetano Rocco Shields' General Thoracic Surgery, Eight Edition, ISBN: 9781451195224;
3. DOLL, R., & HILL, A. B. (1950). Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report. *British medical journal*, 2(4682), 739–748. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.4682.739>;
4. Matakidou, A., Eisen, T., & Houlston, R. S. (2005). Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *British journal of cancer*, 93(7), 825–833. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602769>;
5. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle, D. R., Adams, A. M., Berg, C. D., Black, W. C., Clapp, J. D., Fagerstrom, R. M., Gareen, I. F., Gatsonis, C., Marcus, P. M., & Sicks, J. D. (2011). Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *The New England journal of medicine*, 365(5), 395–409. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1102873>;
6. Travis, W. D., Brambilla, E., Burke, A. P., Marx, A., & Nicholson, A. G. (2015). Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 10(9), 1240–1242. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000663>;
7. AIOM – Linee guida Neoplasie del Polmone, edizione 2020. https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020_LG_AIOM_Polmone.pdf;
8. Rea, F., Rizzardi, G., Zuin, A., Marulli, G., Nicotra, S., Bulf, R., Schiavon, M., & Sartori, F. (2007). Outcome and surgical strategy in bronchial carcinoid tumors: single institution experience with 252 patients. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 31(2), 186–191. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2006.10.040>;
9. Gould, M. K., Donington, J., Lynch, W. R., Mazzone, P. J., Midthun, D. E., Naidich, D. P., & Wiener, R. S. (2013). Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 143(5 Suppl), e93S–e120S. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2351>;
10. Patel, V. K., Naik, S. K., Naidich, D. P., Travis, W. D., Weingarten, J. A., Lazzaro, R., Gutterman, D. D., Wentowski, C., Grosu, H. B., & Raoof, S. (2013). A practical algorithmic approach to the diagnosis and management of solitary pulmonary nodules: part 1: radiologic characteristics and imaging modalities. *Chest*, 143(3), 825–839. <https://doi.org/10.1378/chest.12-0960>;

11. Patel, V. K., Naik, S. K., Naidich, D. P., Travis, W. D., Weingarten, J. A., Lazzaro, R., Gutterman, D. D., Wentowski, C., Grosu, H. B., & Raoof, S. (2013). A practical algorithmic approach to the diagnosis and management of solitary pulmonary nodules: part 2: pretest probability and algorithm. *Chest*, *143*(3), 840–846. <https://doi.org/10.1378/chest.12-1487>;
12. Rami-Porta, R., Bolejack, V., Crowley, J., Ball, D., Kim, J., Lyons, G., Rice, T., Suzuki, K., Thomas, C. F., Jr, Travis, W. D., Wu, Y. L., & IASLC Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards and Participating Institutions (2015). The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, *10*(7), 990–1003. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000559>;
13. Colella, S., Vilman, P., Konge, L., & Clementsen, P. F. (2014). Endoscopic ultrasound in the diagnosis and staging of lung cancer. *Endoscopic ultrasound*, *3*(4), 205–212. <https://doi.org/10.4103/2303-9027.144510>;
14. Mulshine, J. L., Makuch, R. W., Johnston-Early, A., Matthews, M. J., Carney, D. N., Ihde, D. C., Cohen, M. H., Bates, H. R., Dunnick, N. R., & Minna, J. D. (1984). Diagnosis and significance of liver metastases in small cell carcinoma of the lung. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, *2*(7), 733–741. <https://doi.org/10.1200/JCO.1984.2.7.733>;
15. Brunelli, A., Varela, G., Salati, M., Jimenez, M. F., Pompili, C., Novoa, N., & Sabbatini, A. (2010). Recalibration of the revised cardiac risk index in lung resection candidates. *The Annals of thoracic surgery*, *90*(1), 199–203. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.03.042>;
16. Brunelli, A., Charloux, A., Bolliger, C. T., Rocco, G., Sculier, J. P., Varela, G., Licker, M., Ferguson, M. K., Faivre-Finn, C., Huber, R. M., Clini, E. M., Win, T., De Ruysscher, D., Goldman, L., & European Respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons joint task force on fitness for radical therapy (2009). ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *The European respiratory journal*, *34*(1), 17–41. <https://doi.org/10.1183/09031936.00184308>;
17. Brunelli, A., Kim, A. W., Berger, K. I., & Addrizzo-Harris, D. J. (2013). Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, *143*(5 Suppl), e166S–e190S. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2395>;
18. Mineo, T. C., Schillaci, O., Pompeo, E., Mineo, D., & Simonetti, G. (2006). Usefulness of lung perfusion scintigraphy before lung cancer resection in patients with ventilatory obstruction. *The Annals of thoracic surgery*, *82*(5), 1828–1834. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.05.041>;
19. Liu, F., Han, P., Feng, G. S., Liang, B., Xiao, J., Tian, Z. L., & Lei, Z. Q. (2005). Using quantitative CT to predict postoperative pulmonary function in patients

with lung cancer. *Chinese medical journal*, 118(9), 742–746. <https://doi.org/10.1378/chest.12-0960>;

20. Brunelli, A., Salati, M., Rocco, G., Varela, G., Van Raemdonck, D., Decaluwe, H., Falcoz, P. E., & ESTS Database Committee (2017). European risk models for morbidity (EuroLung1) and mortality (EuroLung2) to predict outcome following anatomic lung resections: an analysis from the European Society of Thoracic Surgeons database. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 51(3), 490–497. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezw319>;

21. Brunelli, A., Chaudhuri, N., Kefaloyannis, M., Milton, R., Pompili, C., Tcherveniakov, P., & Papagiannopoulos, K. (2021). Eurolung risk score is associated with long-term survival after curative resection for lung cancer. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 161(3), 776–786. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.06.151>;

22. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2019. Disponibile su: <https://www.R-project.org>;

23. Terry M. Therneau, Patricia M. Grambsch. Modeling Survival Data: Extending the Cox Model. New York: Springer; 2000;

24. Chen, L., Gu, Z., Lin, B., Wang, W., Xu, N., Liu, Y., Ji, C., & Fang, W. (2021). Pulmonary function changes after thoracoscopic lobectomy versus intentional thoracoscopic segmentectomy for early-stage non-small cell lung cancer. *Translational lung cancer research*, 10(11), 4141–4151. <https://doi.org/10.21037/tlcr-21-661>;

25. Chan, E. G., Chan, P. G., Mazur, S. N., Normolle, D. P., Luketich, J. D., Landreneau, R. J., & Schuchert, M. J. (2021). Outcomes with segmentectomy versus lobectomy in patients with clinical T1cN0M0 non-small cell lung cancer. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 161(5), 1639–1648.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.03.041>;

26. Martin-Ucar, A. E., Nakas, A., Pilling, J. E., West, K. J., & Waller, D. A. (2005). A case-matched study of anatomical segmentectomy versus lobectomy for stage I lung cancer in high-risk patients. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 27(4), 675–679. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2005.01.006>;

27. Bedetti, B., Bertolaccini, L., Rocco, R., Schmidt, J., Solli, P., & Scarci, M. (2017). Segmentectomy versus lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of thoracic disease*, 9(6), 1615–1623. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.05.79>;

28. Tsubokawa, N., Harada, H., Takenaka, C., Misumi, K., & Yamashita, Y. (2015). Comparison of Postoperative Pain after Different Thoracic Surgery Approaches as Measured by Electrical Stimulation. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*, 63(6), 519–525. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1546427>;

29. Ghaly, G., Kamel, M., Nasar, A., Paul, S., Lee, P. C., Port, J. L., Stiles, B. M., & Altorki, N. K. (2016). Video-Assisted Thoracoscopic Surgery Is a Safe and Effective Alternative to Thoracotomy for Anatomical Segmentectomy in Patients With Clinical Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *The Annals of thoracic surgery*, *101*(2), 465–472. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.06.112>;
30. Nakazawa, S., Shimizu, K., Mogi, A., & Kuwano, H. (2018). VATS segmentectomy: past, present, and future. *General thoracic and cardiovascular surgery*, *66*(2), 81–90. <https://doi.org/10.1007/s11748-017-0878-6>;
31. Tokuno, J., Chen-Yoshikawa, T. F., Nakajima, D., Aoyama, A., Motoyama, H., Sato, M., & Date, H. (2021). Improved visualization of virtual-assisted lung mapping by indocyanine green. *JTCVS techniques*, *10*, 542–549. <https://doi.org/10.1016/j.xjtc.2021.07.019>;
32. Atkins, B. Z., Harpole, D. H., Jr, Mangum, J. H., Toloza, E. M., D'Amico, T. A., & Burfeind, W. R., Jr (2007). Pulmonary segmentectomy by thoracotomy or thoracoscopy: reduced hospital length of stay with a minimally-invasive approach. *The Annals of thoracic surgery*, *84*(4), 1107–1113. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.05.013>;
33. Handa, Y., Tsutani, Y., Mimae, T., Tasaki, T., Miyata, Y., & Okada, M. (2019). Surgical Outcomes of Complex Versus Simple Segmentectomy for Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *The Annals of thoracic surgery*, *107*(4), 1032–1039. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.11.018>;
34. De Groot, P. M., Truong, M. T., & Godoy, M. (2018). Postoperative Imaging and Complications in Resection of Lung Cancer. *Seminars in ultrasound, CT, and MR*, *39*(3), 289–296. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2018.02.008>;
35. Nakazawa, S., Yajima, T., & Shirabe, K. (2021). Superior S⁶ Segment, a Wolf in Sheep's Clothing?. *The Annals of thoracic surgery*, *112*(2), 686–687. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.09.081>;
36. Jones, G. D., Caso, R., Choe, G., Tan, K. S., Connolly, J. G., Dycoco, J., Molena, D., Park, B. J., Huang, J., Adusumilli, P. S., Bott, M. J., Downey, R. J., Travis, W. D., Jones, D. R., & Rocco, G. (2021). Intentional Segmentectomy for Clinical T1 N0 Non-small Cell Lung Cancer: Survival Differs by Segment. *The Annals of thoracic surgery*, *111*(3), 1028–1035. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.05.166>;
37. Minervini, F., & Scarci, M. (2021). Different segments different survival for T1N0 non-small cell lung cancer: should we change our paradigm in patients with superior segment tumors?. *Journal of thoracic disease*, *13*(3), 1303–1305. <https://doi.org/10.21037/jtd-20-3528>;
38. Handa, Y., Tsutani, Y., Tsubokawa, N., Misumi, K., Hanaki, H., Miyata, Y., & Okada, M. (2017). Clinical Prognosis of Superior Versus Basal Segment Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *The Annals of thoracic surgery*, *104*(6), 1896–1901. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.06.06039>. Sienel, W., Stremmel, C., Kirschbaum, A., Hinterberger, L., Stoelben, E., Hasse, J., & Passlick, B. (2007). Frequency of local recurrence following segmentectomy of stage IA non-small cell lung cancer is influenced by segment localisation and width of resection

margins--implications for patient selection for segmentectomy. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 31(3), 522–528. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2006.12.018>;

40. Sarsam, M., Glorion, M., de Wolf, J., Cassiano, F., Puyo, P., Sage, E., & Chapelier, A. (2020). The role of three-dimensional reconstructions in understanding the intersegmental plane: an anatomical study of segment 6. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 58(4), 763–767. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezaa123>;

41. Deng, H. Y., Zhou, J., Wang, R. L., Jiang, R., Zhu, D. X., Tang, X. J., & Zhou, Q. (2020). Lobe-Specific Lymph Node Dissection for Clinical Early-Stage (cIA) Peripheral Non-small Cell Lung Cancer Patients: What and How?. *Annals of surgical oncology*, 27(2), 472–480. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07926-3>;

42. Watanabe, S., Suzuki, K., & Asamura, H. (2008). Superior and basal segment lung cancers in the lower lobe have different lymph node metastatic pathways and prognosis. *The Annals of thoracic surgery*, 85(3), 1026–1031. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.10.076>;

43. El-Sherif, A., Fernando, H. C., Santos, R., Pettiford, B., Luketich, J. D., Close, J. M., & Landreneau, R. J. (2007). Margin and local recurrence after sublobar resection of non-small cell lung cancer. *Annals of surgical oncology*, 14(8), 2400–2405. <https://doi.org/10.1245/s10434-007-9421-9>;