



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CARDIO–TORACO–VASCOLARI E SANITÀ PUBBLICA

Direttore: Prof. Federico Rea

U.O. CHIRURGIA TORACICA

Direttore: Prof. Federico Rea

TESI DI LAUREA

LOBECTOMIA SUPERIORE DESTRA VS TRISEGMENTECTOMIA SUPERIORE SINISTRA E LOBECTOMIA DEL MEDIO VS LINGUECTOMIA: UN'ANALISI RETROSPETTIVA SUGLI OUTCOME POSTOPERATORI CLINICO-ONCOLOGICI

RELATORE: Prof. Andrea Zuin

CORRELATORE: Dott. Giorgio Cannone

LAUREANDA: Licchetta Serena

ANNO ACCADEMICO 2021/2022

INDICE

SOMMARIO	pag. 1
ABSTRACT	pag. 3
1. INTRODUZIONE	pag. 5
1.1 Anatomia del polmone	pag. 5
1.1.1 Polmone destro.....	pag. 7
1.1.2 Polmone sinistro	pag. 8
1.2 Tumore del polmone	pag. 9
1.2.1 Epidemiologia	pag. 9
1.2.2 Prevenzione primaria.....	pag. 10
1.2.3 Prevenzione secondaria.....	pag. 12
1.2.4 Presentazione Clinica	pag. 12
1.2.5 Iter Diagnostico.....	pag. 14
1.2.6 Classificazione isto-patologica	pag. 15
1.2.7 Stadiazione TNM.....	pag. 19
1.2.8 Trattamento.....	pag. 21
1.2.9 Valutazioni preoperatorie.....	pag. 24
1.3 Procedure chirurgiche.....	pag. 26
1.3.1 Tesezione polmonare in videotoracosopia (VATS)	pag. 26
1.3.2 Lobectomia del lobo superiore destro	pag. 27
1.3.3 Lobectomia del lobo medio	pag. 28
1.3.4 Trisegmentectomia superiore sinistra (Culmenectomia).....	pag. 28
1.3.5 Lingulectomia.....	pag. 28
1.3.6 Complicanze.....	pag. 29
2. SCOPO DELLO STUDIO	pag. 35
3. MATERIALI E METODI.....	pag. 38

4. RISULTATI	pag. 43
4.1 Lobectomia superiore destra versus culmenectomia	pag. 43
4.1.1 Caratteristiche della popolazione	pag. 43
4.1.2 Analisi preoperatorie.....	pag. 46
4.1.3 Fase intraoperatoria.....	pag. 46
4.1.4 Istologia	pag. 47
4.1.5 Andamento postoperatorio e complicanze	pag. 48
4.1.6 Outcome oncologico	pag. 50
4.2 Lobectomia del lobo medio versus Lingulectomia.....	pag. 54
4.2.1 Caratteristiche della popolazione	pag. 54
4.2.2 Analisi preoperatorie.....	pag. 57
4.2.3 Fase intraoperatoria.....	pag. 57
4.2.4 Istologia	pag. 58
4.2.5 Andamento postoperatorio e complicanze	pag. 59
4.2.6 Outcome oncologico	pag. 61
5. DISCUSSIONE	pag. 65
6. LIMITI DELLO STUDIO	pag. 71
7.CONCLUSIONI	pag. 72
Bibliografia	pag. 73

SOMMARIO

Il trattamento gold standard dei tumori polmonari non a piccole cellule (NSCLC) è rappresentato dalla lobectomia polmonare. Tuttavia, gli studi in letteratura hanno ormai dimostrato che per neoplasie in stadi precoci (<2 cm) la segmentectomia è equivalente alla lobectomia.

Il lobo superiore sinistro è formato da 5 segmenti e si può considerare costituito da due parti distinte, il culmen (3 segmenti) e la lingula (2 segmenti); esse, possono rappresentare il corrispettivo del lobo superiore destro (3 segmenti) e del lobo medio (2 segmenti).

Lo scopo dello studio è stato confrontare gli outcome post-operatori oncologici e funzionali di pazienti sottoposti a lobectomia del lobo superiore destro rispetto a culmenectomia e pazienti sottoposti a lobectomia del lobo medio rispetto a lingulectomia. Questo per verificare la fattibilità di una resezione sublobare, che potrebbe avere quindi la valenza anatomica di una lobectomia ma con il vantaggio di un risparmio di tessuto polmonare.

Si tratta di uno studio retrospettivo su pazienti con NSCLC early stage (fino allo stadio IIA) operati in videotoracosopia mininvasiva (VATS) presso la U.O.C. di Chirurgia Toracica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova da gennaio 2016 a giugno 2021. In base ai criteri di inclusione ed esclusione stabiliti, sono stati selezionati 216 pazienti, divisi in quattro gruppi in base al tipo di resezione a cui sono stati sottoposti: 136 pazienti sottoposti a Lobectomia del LSD, 26 pazienti sottoposti a Culmenectomia, 39 pazienti sottoposti a Lobectomia del LM e 15 pazienti sottoposti a Lingulectomia. Abbiamo raccolto dati inerenti alla fase preoperatoria, intraoperatoria, post-operatoria e riguardanti il follow up oncologico in termini di mortalità ed insorgenza di recidiva ad uno, tre e cinque anni.

I pazienti sottoposti a segmentectomia erano caratterizzati da una maggiore fragilità ed un maggior numero di complicanze rispetto ai pazienti sottoposti a lobectomia. Infatti, il Charlson Comorbidity index e la classe ASA sono risultati

maggiori nel gruppo delle resezioni segmentarie ($p < 0.001$). Tuttavia, non ci sono state delle differenze significative nei dati spirometrici dei diversi gruppi. Per quanto riguarda gli interventi chirurgici, la durata delle procedure è stata simile in tutti i gruppi. C'è stata una differenza nel tipo di strumenti utilizzati per effettuare la resezione, con un uso maggiore della suturatrice meccanica nelle lobectomie (100% vs 73% $p < 0.001$). Inaspettatamente, i linfonodi asportati sono risultati in numero maggiore nel gruppo delle segmentectomie ($p < 0.001$) ma, questo non si rifletteva nel numero di linfonodi asportati dalle stazioni N1.

La frequenza delle complicanze è risultata sovrapponibile nei gruppi di pazienti.

La mortalità è risultata maggiore nei gruppi sottoposti a resezione segmentaria: 3 volte maggiore per quanto riguarda il confronto tra lobectomia superiore destra e culmenectomia ($p = 0.02$); 5 volte maggiore per quanto riguarda il confronto tra lobectomia del lobo medio e lingulectomia ($p = 0.2$, non significativo).

In conclusione, il nostro studio non ha dimostrato la non inferiorità delle resezioni segmentarie ma confidiamo nel fatto che, uno studio randomizzato con un matching più omogeneo tra i diversi gruppi, possa dare dei risultati più affidabili.

ABSTRACT

The NSCLC's gold standard treatment is based on lung lobectomy. However, studies have revealed that segmentectomy is considered equal to lobectomy in case of early stage of tumors.

The left upper lobe is composed by 5 segments and it can be considered made up of two different parts, the culmen (3 segments) and the lingula (2 segments). They can represent the equivalent of the right upper lobe (3 segments) and the middle lobe (2 segments).

This study aims to compare the functional and oncological postoperative outcomes of patients subjected to right upper lobectomy in relation to culmenectomy and patients subjected to middle lobectomy in relation to lingulectomy. This is to test the feasibility of a sublobar resection which could have the anatomical value of a lobectomy but with the benefit of saving lung tissue.

This is a retrospective study on early stage NSCLC patients treated by VATS at the U.O.C. of Thoracic Surgery of the University Hospital of Padua from January 2016 to June 2021. Based on pre-established inclusion and exclusion criteria, 216 patients have been selected and divided into four groups according to the type of resection undergone: 136 patients subjected to right upper lobectomy, 26 patients subjected to culmenectomy, 39 patients subjected to middle lobectomy and 15 patients subjected to a lingulectomy. We collected data inherent to the preoperative, intraoperative and postoperative phase and data regarding oncological follow-up in terms of recurrence and mortality at one, three and five years.

Patients undergoing segmentectomy were characterized by greater weakness and a greater number of complications than patients undergoing lobectomy. Indeed, the Charlson Comorbidity index and the ASA score were higher in the segmental resection group ($p < 0.001$). However, there were no significant differences in the spirometric data of the different groups. Moreover, regarding surgery, the duration of the procedures was similar in all groups. There was only a difference in the type of tools used to perform the resection, with greater use of the stapling

device in lobectomies (100% vs 73% $p < 0.001$). Unexpectedly, the number of excised lymph nodes were higher in the segmentectomy group ($p < 0.001$), but this did not occur in the number of those from the N1 stations. The frequency of complications was comparable in both of the patient groups. Mortality was higher in the groups undergoing segmental resection: 3 times greater as concerns the comparison between right upper lobectomy and culmenectomy ($p = 0.02$); 5 times higher as regards the comparison between middle lobe lobectomy and lingulectomy ($p = 0.2$, not significant).

To conclude, our survey did not demonstrate the non-inferiority of segmental resections, but we are confident that a randomized study with a more homogeneous matching between the different groups could give more reliable results.

1. INTRODUZIONE

1.1 Anatomia del polmone¹

I polmoni sono organi parenchimatosi bilaterali essenziali per la respirazione in quanto sede degli scambi gassosi tra aria e sangue. Sono situati all'interno della gabbia toracica, in particolare all'interno delle logge pleuropolmonari che sono delimitate lateralmente dalle coste e muscoli intercostali, medialmente dal mediastino, inferiormente dal diaframma e superiormente da muscolo scaleno anteriore, vasi succlavi e plesso brachiale.

I polmoni sono avvolti da una membrana sierosa, detta pleura, costituita da due foglietti: la pleura viscerale, adesa al parenchima, e la pleura parietale che riveste il mediastino e la cavità toracica. I due foglietti si continuano tra loro a livello dell'ilo e delimitano uno spazio chiamato cavità pleurica che contiene una minima quantità di liquido. All'interno di questa cavità è presente una pressione negativa che permette ai polmoni di espandersi durante l'inspirazione.

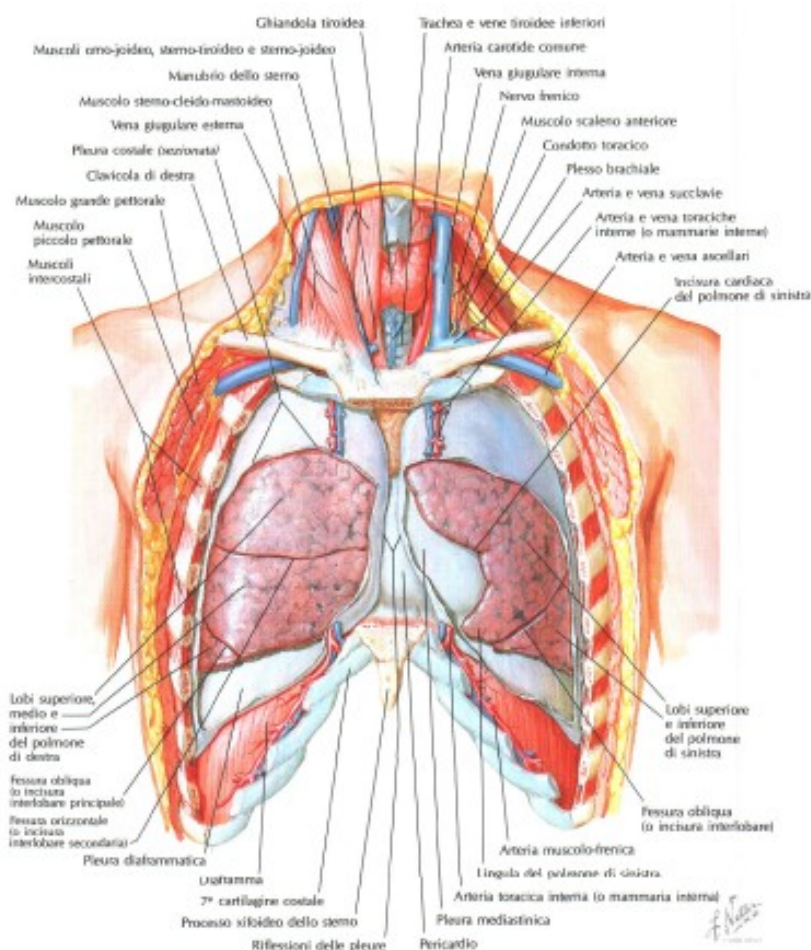


Figura 1: Polmoni in situ, visti anteriormente. Tratto da F.H.Netter; Atlante di anatomia umana; Tavola 186

Nel polmone esistono due sistemi vascolari: quello dei vasi polmonari, appartenente alla piccola circolazione, che ha uno scopo funzionale, e quello dei vasi bronchiali, appartenente alla grande circolazione, che ha uno scopo nutritivo. Nel sistema dei vasi bronchiali, le arterie bronchiali originano dall'aorta toracica e si ramificano seguendo le diramazioni bronchiali. Questi vasi poi formano due reti capillari all'interno della parete dei bronchi, una superficiale per la mucosa e una profonda per muscoli e ghiandole. Da queste poi originano le vene: quelle dei bronchi più sottili sboccano nelle vene polmonari mentre quelle dei bronchi più grossi si aprono nelle vene bronchiali che poi sboccano nelle vene azygos ed emiazigos.

Nel sistema dei vasi polmonari si può riconoscere un tronco comune dell'arteria polmonare che origina dal ventricolo destro e che si divide in due rami, l'arteria polmonare principale destra e quella sinistra, che raggiungono i polmoni a livello dell'ilo. Le arterie poi si ramificano seguendo i bronchi fino a dare arteriole terminali che decorrono lungo i bronchioli e che danno una rete capillare contenuta nella parete degli alveoli. Essa poi si unisce in venule che decorrono lungo i setti interlobulari per poi unirsi in vene di calibro via via maggiore che decorrono sempre lungo i bronchi ma dalla parte opposta rispetto all'arteria. Si costituiscono infine due vene polmonari per ciascun polmone che escono dall'ilo e sboccano nell'atrio sinistro.

I vasi linfatici del polmone si distinguono in superficiali, situati al di sotto della pleura, e profondi, situati nella parete dei bronchi. Entrambi i sistemi drenano nei linfonodi dell'ilo e del peduncolo polmonare.

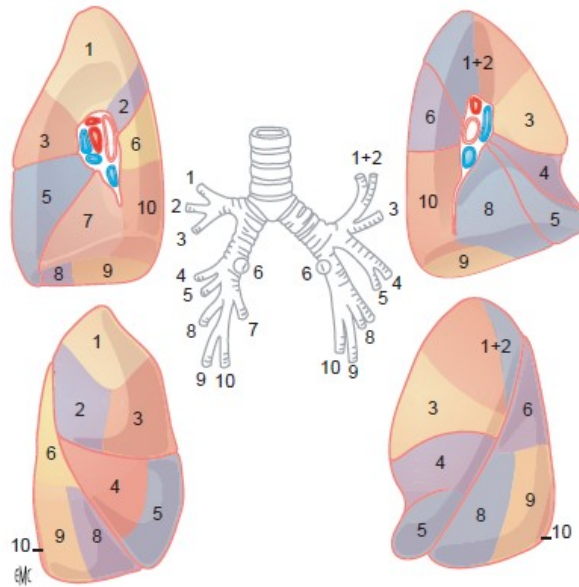


Figura 2: Segmentazione polmonare. Tratto da Fabre, D. & Fadel, E. *Principi generali delle exeresi polmonari*. EMC - Tecniche Chirurgiche Torace 12, 2008 pag.2

Polmone destro. Lobo superiore: 1. Segmento apicale; 2. Segmento posteriore o dorsale; 3. Segmento anteriore o ventrale, Lobo medio: 4. Segmento laterale; 5. Segmento mediale. Lobo inferiore: 6. segmento apicale; 7. segmento basale anteriore; 8. Segmento basale mediale; 9. segmento basale laterale; 10. Segmento basale posteriore

Polmone sinistro. Lobo superiore: 1,2. Segmento apicale posteriore; 3. Segmento anteriore; 4. segmento linguolare superiore; 5. Segmento linguolare inferiore. Lobo inferiore: 6. Segmento apicale; 8. Segmento basale anteromediano; 9. Segmento basale laterale; 10. Segmento basale posteriore

1.1.1 Polmone destro

Il polmone destro è percorso da due scissure che dividono l'organo in tre lobi: superiore, medio e inferiore. La scissura maggiore, detta scissura obliqua, divide il lobo inferiore da quelli medio e superiore; è obliqua dall'alto verso il basso e da dietro in avanti lungo la faccia laterale del polmone. La scissura minore, detta scissura orizzontale, divide tra loro il lobo superiore e il medio; si dirige orizzontalmente dalla grande scissura in avanti lungo la faccia laterale del polmone.

Ciascun lobo, a sua volta, viene diviso in segmenti: territori ben delimitati e contigui separati da una vascolarizzazione e ventilazione indipendenti. Infatti, la suddivisione in queste zone avviene seguendo l'arborizzazione bronchiale. Il bronco principale destro, dopo l'origine del bronco lobare superiore a circa 1,5 cm dalla carena, continua come tronco intermedio bronchiale e, dopo circa 2 cm, si divide nel bronco lobare intermedio e nell'inferiore. Il bronco lobare superiore si

divide in tre bronchi per i tre segmenti appartenenti al lobo superiore: apicale (B1), posteriore o dorsale (B2) e anteriore o ventrale (B3). Il bronco lobare medio si divide in due bronchi per i segmenti laterale (B4) e mediale (B5). Il bronco lobare inferiore dà origine subito ad un bronco apicale (B6) e, il restante tronco dei basali si divide in quattro bronchi: anteriore (B8), mediale (B7), laterale (B9) e posteriore (B10).²

Riassumendo, il polmone destro è formato da 10 segmenti: 3 per il lobo superiore, 2 per il lobo medio e 5 per il lobo inferiore (*Figura 2*).

1.1.2 Polmone sinistro

Il polmone sinistro è costituito solo da due lobi, superiore e inferiore, divisi tra loro da una scissura obliqua che si dirige dall'alto verso il basso e da dietro in avanti.

Il bronco principale sinistro si divide in due bronchi lobari: superiore e inferiore. Il primo si divide in bronco del culmen diretto verso l'alto e bronco della lingula, diretto in avanti. Il ramo ascendente si divide poi nei bronchi segmentari apicale, posteriore (spesso uniti in un unico ramo B1+2 apico-posteriore) e anteriore. Il bronco lingulare si divide nei rami superiore (B4) e inferiore (B5). Tra culmen e lingula talvolta è possibile trovare una scissura accessoria.

Il bronco lobare inferiore dà origine subito al bronco del segmento superiore (B6) e il tronco basale rimanente si divide nei tre rami segmentari anteromediale (B7+8), laterale (B9) e posteriore (B10).²

Riassumendo, il polmone sinistro è formato da 10 segmenti: 5 per il lobo superiore e 5 per quello inferiore (*Figura 2*).

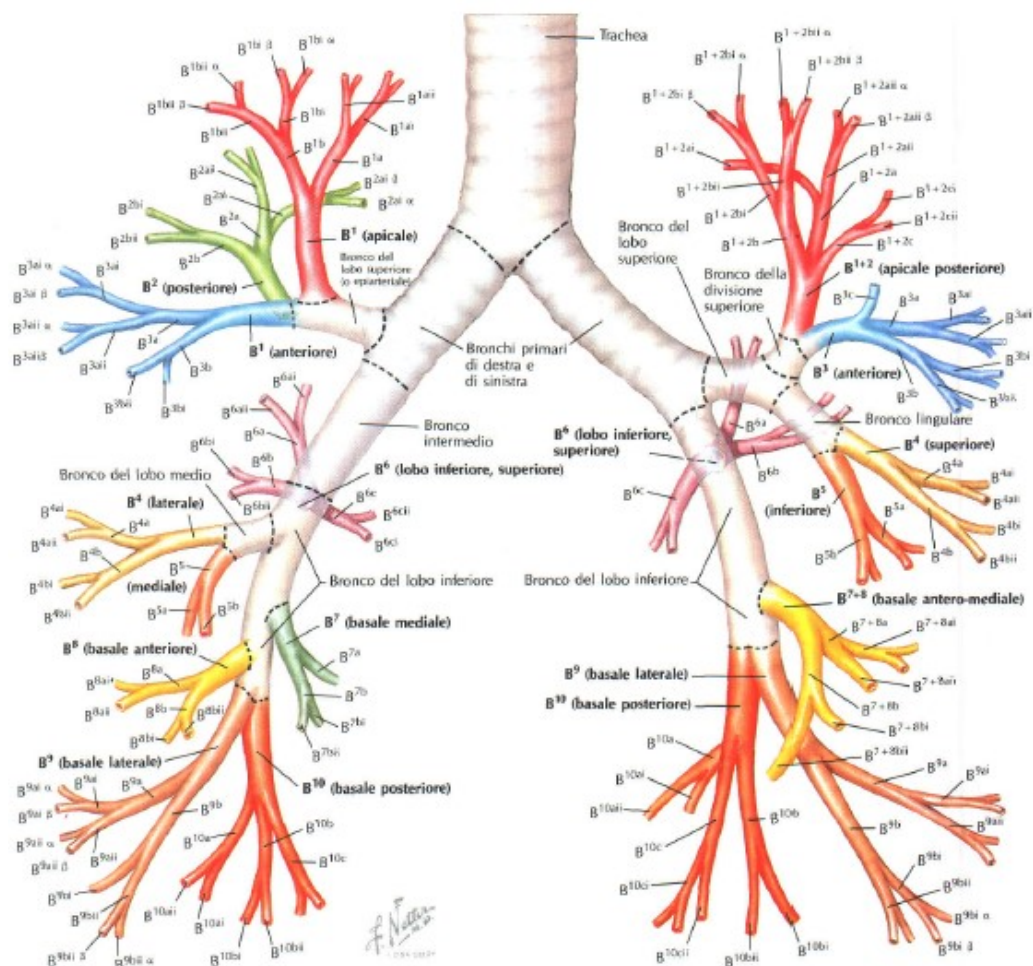


Figura 3: Schema nomenclatura dei bronchi. Tratto da F.H.Netter; Atlante di anatomia umana; Tavola 191

1.2 Tumore del Polmone

1.2.1 Epidemiologia

In Italia, il tumore del polmone rappresenta la seconda neoplasia per incidenza negli uomini (14,1%) e la terza nelle donne (7,3%).³

L'andamento dell'incidenza è differente tra il sesso maschile, in cui si osserva una importante riduzione (-6,5% rispetto al 2019), ed il sesso femminile, in cui si evidenzia un brusco aumento (+2,5%).⁴ Questo è dovuto alla diversa diffusione tra i due sessi del fumo di tabacco che rappresenta il fattore di rischio principale per lo sviluppo di questa neoplasia. Infatti, il calo di incidenza nella popolazione maschile può essere verosimilmente dovuto al successo delle campagne antifumo. Mentre, nella popolazione femminile l'abitudine al fumo ha iniziato a diffondersi negli anni '80 come gesto di ribellione femminista ai divieti imposti dalla società

del tempo. Questo ha comportato un progressivo aumento di donne fumatrici e, parallelamente, un progressivo aumento dello sviluppo di queste neoplasie.

Esistono altri fattori di rischio di origine ambientale e/o lavorativa che possono essere correlati allo sviluppo del tumore al polmone: tra questi si ricordano asbesto, alluminio, cromo, arsenico e radon, inseriti nella lista dei carcinogeni polmonari in quanto capaci di innescare autonomamente la cancerogenesi polmonare o di esacerbare la patogenesi messa in atto dall'esposizione al fumo di sigaretta.

Si stima che negli uomini il tasso di mortalità per il tumore del polmone (che rappresenta oltre il 20% dei decessi per tumore nel sesso maschile) sia di 74/100.000, con una diminuzione rispetto al 2015 dell'11,2%. Nelle donne, invece, il tasso di mortalità stimato per il 2020 risulta essere, rispetto al 2015, superiore del 5,2%.⁴

1.2.2 Prevenzione primaria

Alcuni studi hanno dimostrato che la quota di decessi per tumori potenzialmente evitabili rimuovendo il fumo sarebbe del 87% nei maschi e del 65% nelle femmine. L'astensione dal fumo o lo smettere di fumare rappresenta quindi il primo vero modo per ridurre l'incidenza del tumore del polmone.

In quest'ottica l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha proposto un programma di controllo del fumo emanando le misure di prevenzione "MPOWER" (Monitor tobacco use and prevention policies, Protect people from tobacco smoke, Offer help to quit tobacco use, Warn about the dangers of tobacco, Enforce bans on tobacco advertising, promotion and sponsorship, Raise taxes on tobacco). L'Italia è stato uno dei primi Stati europei ad adottare queste misure emanando diversi provvedimenti: nel 2005 il divieto di fumo nei luoghi pubblici che nel 2013 è stato esteso a scuole, spiagge e parchi pubblici; nel 2016 ha adottato una direttiva del Parlamento europeo, imponendo che almeno il 65% dei pacchetti di sigarette venduti fossero ricoperti da immagini shock che mostrassero gli effetti dannosi del fumo di sigaretta.

In merito alla prevenzione primaria nel 2013 il New England Journal of Medicine ha pubblicato uno studio sui benefici della cessazione del fumo.⁵ Questo studio ha dimostrato che i fumatori hanno una aspettativa di vita minore di circa 10 anni rispetto a chi non ha mai fumato. Tuttavia, questo studio ha dimostrato che nei fumatori che smettevano di fumare tra i 25 e i 34 anni la curva di sopravvivenza diventava sovrapponibile a quella di coloro che non avevano mai fumato con un guadagno di 10 anni di vita. Per coloro che smettevano tra i 35 e i 44 si è notato un guadagno di 9 anni e una riduzione del 90% del rischio di morte. Nei fumatori che avevano smesso tra i 45 e 54 anni e tra i 55 e 64 si è notato un guadagno di 6 e 4 anni rispettivamente (*Figura 4*). Questo miglioramento dell'aspettativa di vita è stato dovuto soprattutto ad una riduzione dell'incidenza del tumore del polmone e delle patologie ischemiche cardiache.

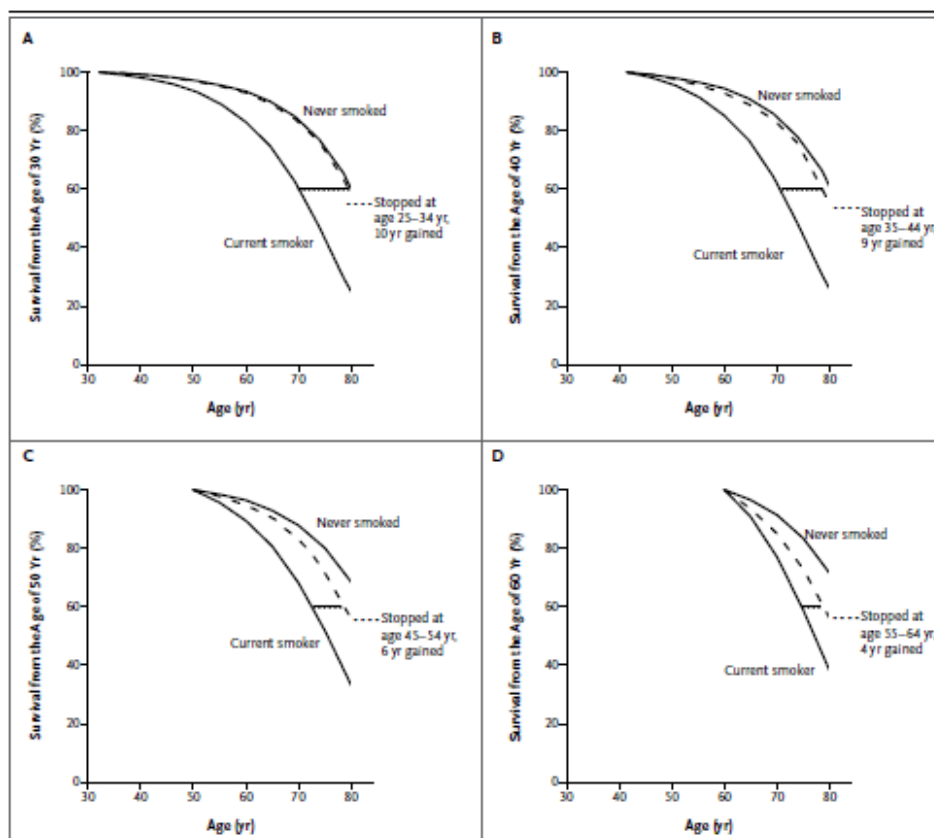


Figura 4: Effetti della cessazione del fumo sulla sopravvivenza ad 80 anni di età, in base all'età a cui si è smesso di fumare. Tatta da Jha, P. et al. 21st-Century Hazards of Smoking and Benefits of Cessation in the United States. *New England Journal of Medicine* 368, (2013).

1.2.3 Prevenzione secondaria

Il National Lung Screening Trial (NLST)⁶, sponsorizzato dal National Cancer Institute, è stato il primo studio a dimostrare che la diagnosi precoce di tumore polmonare con TC torace a bassa dose (LDCT) annuale in soggetti ad alto rischio, determina una riduzione del 20% della mortalità rispetto alla radiografia standard del torace. Attualmente lo screening non è inserito nelle linee guida in quanto sono ancora in corso di definizione il protocollo di acquisizione TC, la metodologia di analisi del nodulo polmonare e l'intervallo di tempo ottimale da utilizzare.

La prima cosa da definire è la popolazione target dello screening. È ormai noto che lo screening deve essere rivolto ad una popolazione ad alto rischio per la quale il potenziale beneficio di TC annuali a bassa dose superi la sua potenziale tossicità. I criteri di inclusione del NLST prevedevano pazienti tra i 55 e i 74 anni che avevano fumato almeno 30 pacchetti di sigarette all'anno, fumatori attivi o ex fumatori ma che avevano smesso da meno di 15 anni.

1.2.4 Presentazione Clinica⁷

Negli stadi più precoci di neoplasia i pazienti sono solitamente asintomatici o presentano sintomi sistemici aspecifici come astenia e calo ponderale. Questo causa un ritardo nella diagnosi e un peggioramento della prognosi.

Infatti, l'insorgenza dei sintomi avviene più spesso in fasi tardive quando la neoplasia raggiunge dimensioni ragguardevoli, invade o comprime strutture adiacenti, in seguito a diffusione intratoracica o extratoracica.

I sintomi più frequentemente associati alla lesione primaria sono: tosse secca stizzosa (75%), dispnea (60%), dolore toracico (50%), emottisi (35%).

Vi sono poi dei particolari casi di esordio come la sindrome della vena cava superiore che è causata dalla compressione della vena cava superiore da parte di una massa bulky. Questo ostacolo al deflusso venoso del capo e degli arti superiori determina un aumento del turgore giugulare, edema a mantellina, edema delle palpebre, rubro-cianosi del volto e cefalea.

Un altro quadro particolare di esordio è la sindrome di Pancoast che si verifica nel caso in cui una neoplasia dell'apice polmonare vada a comprimere il plesso brachiale, determinando un dolore alla spalla irradiato al lato ulnare del braccio e dolore urente a carico delle prime due coste. Questa si può associare alla sindrome di Bernard-Horner che è dovuta al coinvolgimento del ganglio stellato (primo ganglio della catena del sistema ortosimpatico) e si manifesta con miosi, ptosi palpebrale, enoftalmo ed anidrosi omolaterali.

Approssimativamente un soggetto su tre si presenta con sintomi dovuti a metastasi a distanza. La localizzazione extratoracica del tumore polmonare è più comune a livello encefalico (cefalea, nausea e vomito, convulsioni e deficit neurologici), del surrene, osseo (dolore, fratture patologiche e compromissione midollare) e del fegato (epatomegalia, dolore in ipocondrio destro e calo ponderale).

In caso di SCLC è comune la comparsa di sindromi paraneoplastiche dovute alla produzione ectopica di ormoni da parte delle cellule tumorali displastiche. Nel 12% dei pazienti si osservano sindromi endocrine: ipercalcemia causata dalla produzione di un peptide correlato al paratormone (nausea, vomito, dolori addominali, costipazione, poliuria, sete e alterazioni dello stato mentale), iponatriemia causata dalla sindrome da inappropriato rilascio di ormone antidiuretico (SIADH), sindrome di Cushing dovuta a secrezione ectopica di ACTH, sindromi connettivo-scheletriche e sindromi neurologiche-miopatiche (sindrome miastenica di Lambert-Eaton e cecità retinica, degenerazione cerebellare subacuta).

1.2.5 Iter Diagnostico

La prima indagine che ci permette di sospettare una neoplasia del polmone è una RX torace che può essere effettuata o per la presenza di sintomi o per altri motivi (Figura 5). Il riscontro di una opacità del parenchima polmonare richiede la necessità di eseguire una TC senza e con mezzo di contrasto (Figura 5). In seguito, è doveroso eseguire una PET, esame funzionale che permette di valutare l'attività metabolica delle cellule formanti la lesione.

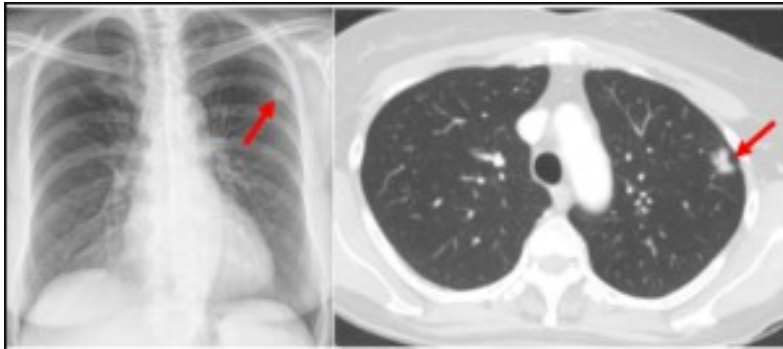


Figura 5: A sinistra RX torace e a destra TC torace che evidenziano un nodulo polmonare

Per confermare la diagnosi è necessaria una biopsia che può essere effettuata tramite varie tecniche mininvasive che vengono scelte in base alla localizzazione del nodulo da analizzare.

In caso di lesioni centrali si possono eseguire biopsie bronchiali o transbronchiali durante una broncoscopia o una biopsia endobronchiale ecoguidata (EBUS).

In caso di lesioni periferiche si possono eseguire biopsie percutanee TC-guidate (Figura 6 e 7). La biopsia può essere effettuata anche su lesioni linfonodali o sospette metastasi extratoraciche che, spesso, sono più facilmente accessibili.



Figura 6: Esempio di biopsia percutanea TC-guidata

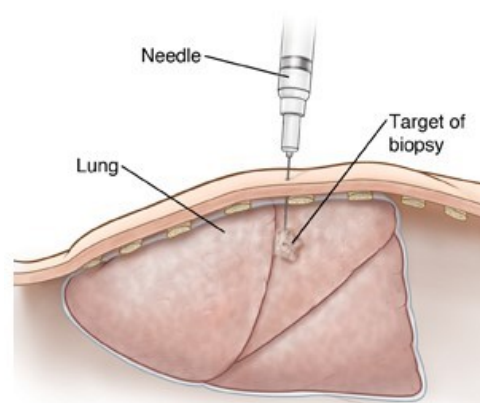


Figura 7: Tecnica di esecuzione di una biopsia percutanea

1.2.6 Classificazione isto-patologica⁸

I tumori del polmone vengono classificati in base alle caratteristiche istologiche in: tumori polmonari non a piccole cellule (NSCLC) e tumori polmonari a piccole cellule (SCLC).

L'80% dei tumori polmonari è costituito di NSCLC che, a loro volta, vengono divisi in vari istotipi in base alle caratteristiche istologiche. Gli istotipi più comuni sono: adenocarcinoma, carcinoma squamocellulare e carcinomi a grandi cellule.

La classificazione WHO 2021 prevede una prima divisione in base all'istologia (morfologia delle cellule) seguita poi da una caratterizzazione immunoistochimica e, soprattutto, molecolare.

Adenocarcinoma

Rappresenta l'istotipo più diffuso tra i NSCLC ed è più frequente nelle donne e nei non fumatori. Predilige la localizzazione periferica ed è spesso associato a cicatrici sub-pleuriche e fibrosi pleurica che rappresentano una reazione desmoplastica al tumore.

La lesione preneoplastica che può progredire in adenocarcinoma è l'iperplasia adenomatosa atipica in cui si ha una proliferazione di cellule epiteliali atipiche che si dispone lungo i setti alveolari.

L'adenocarcinoma presenta numerose varianti istologiche:

- Lepidico
- Acinare: la più frequente
- Papillare: un singolo strato di cellule epiteliali neoplastiche ricopre un asse stromale fibro-vascolare.
- Micro-papillare: piccoli aggregati papillari di cellule neoplastiche ma privi di un asse stromale. Le cellule possono apparire come sospese negli spazi alveolari.
- Solido: sono scarsamente differenziati e sono caratterizzati dalla presenza di mucina dimostrabile con la colorazione PAS
- Misto

Sono classificati in base al pattern di crescita predominante ma le forme pure sono rare.

Carcinoma squamocellulare

Il carcinoma squamocellulare rappresenta il 20% dei tumori polmonari ed è più diffuso negli uomini e nei fumatori. Solitamente si tratta di tumori centrali che si sviluppano nelle vie aeree di calibro maggiore infiltrando la parete bronchiale per poi estendersi al parenchima polmonare adiacente. Infatti, queste lesioni derivano dalle cellule basali dell'epitelio bronchiale

È classificato in diversi istotipi:

- Cheratinizzante
- Non cheratinizzante
- Basaloide

Per identificare questo tipo di tumore può essere d'aiuto l'indagine immunohistochimica per p40 (or p63).

Carcinoma a grandi cellule

Tumore scarsamente differenziato la cui diagnosi si fa per esclusione. Le cellule neoplastiche sono grandi, con ampio citoplasma, cromatina vescicolare e nucleoli prominenti. Alcuni hanno un fenotipo immunohistochimico di tipo neuroendocrino: pattern di crescita organoide, crescita trabecolare con indice mitotico elevato ed ampie aree di necrosi.

Carcinoidi

I tumori carcinoidi originano dalle cellule neuroendocrine dell'epitelio bronchiale (2-32%). Non hanno una predilezione di genere e non sono correlati al fumo. Non hanno una predilezione di sede in quanto 1/3 hanno una localizzazione centrale, 1/3 periferica e 1/3 intermedia. I centrali costituiscono lesioni vegetanti che aggettano nel lume bronchiale sollevando il piano mucoso e infiltrando lo spessore parietale. Hanno un pattern di crescita organoide ma con architettura variabile: trabecolare, a nidi solidi, a rosette e/o con cellule periferiche a palizzata. Possono insorgere a qualsiasi età e hanno crescita lenta.

I carcinoidi sono classificati in:

- Carcinoide tipico

-
- **Carcinoide atipico:** forma più aggressiva. Possiede un numero più elevato di mitosi e una maggiore necrosi, un'aumentata cellularità e disorganizzazione architetturale e pleomorfismo nucleare.

La classificazione WHO del 2021 ha posto l'enfasi sulla caratterizzazione molecolare dei tumori polmonari NSCLC grazie alla diffusione di nuove terapie, tra cui l'immunoterapia e la terapia molecolare, che stanno permettendo una terapia personalizzata sulle caratteristiche di ciascun paziente.

I biomarker più rilevanti sono:

- **Epidermal growth factor receptor (EGFR):** è un recettore tirosin-chinasico codificato dal cromosoma 7. La sua attivazione comporta una cascata di segnale intracellulare che stimola la proliferazione cellulare e inibisce l'apoptosi. EGFR è sovra-espresso nel 62% dei tumori NSCLC e la sua espressione è solitamente associata ad una prognosi più infausta. Le alterazioni più frequenti sono mutazioni a livello degli esoni 18, 19, 20 e 21 che codificano per una porzione del dominio chinasico. Mutazioni dell'EGFR sono trovate più spesso in pz donne non fumatrici con adenocarcinoma. Queste mutazioni rispondono bene al trattamento con inibitori delle tirosin chinasi (TKIs). Tuttavia, molti di questi pazienti sviluppano una resistenza al trattamento e una ripresa della patologia in breve tempo a causa dello sviluppo di una nuova mutazione (T790M) nell'esone 20 o dell'amplificazione dell'oncogene MET o della mutazione di PI3KCA.
- **Anaplastic lymphoma kinase (ALK):** è un recettore tirosin chinasico codificato dal cromosoma 2. L'alterazione è costituita dalla fusione di questo gene con il gene EML4 che determina la formazione di una proteina chimerica con attività chinasica che promuove la crescita cellulare e la proliferazione. Il gene ALK più raramente si può fondere anche con altri geni. Questi pazienti rispondono al trattamento con inibitori di ALK come il crizotinib. Una percentuale di pazienti sviluppa resistenza a causa dell'insorgenza di mutazioni secondarie nel dominio chinasico di EML4-ALK.

-
- **Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS):** è un oncogene ad attività GTPasica codificato nel cromosoma 12. È coinvolto in molte risposte cellulari tra cui proliferazione, riorganizzazione del citoscheletro e sopravvivenza. La mutazione di KRAS è presente nel 25-35% dei pazienti con NSCLC, soprattutto in caso di adenocarcinoma con pattern di crescita solido. Solitamente si tratta di mutazioni missenso nei codoni 12 e 13. La presenza di questa mutazione è un fattore predittivo negativo di risposta alla chemioterapia ma anche un fattore prognostico negativo in quanto aumenta il rischio di insorgenza di un secondo tumore primitivo. Purtroppo, ad oggi non esistono terapie molecolari specifiche per questa tipologia di pazienti.
 - **ROS proto-oncogene 1 receptor tyrosine kinase:** è un recettore tirosin-chinasico codificato dal cromosoma 6 che può andare incontro a riarrangiamenti e fusione con altri geni. Queste alterazioni del gene si hanno nell'1-2% dei pazienti con NSCLC e solitamente si presentano in giovani donne che non hanno mai fumato e con diagnosi di adenocarcinoma. L'utilizzo del crizotinib in questi pazienti ha dimostrato una risposta dell'80%.

È stato dimostrato che le alterazioni di EGFR, KRAS, ALK e ROS sono mutualmente esclusive.

- **Programmed death-ligand 1 (PD-L1):** è espressa su cellule tumorali e cellule infiammatorie presenti nel tumore, tra cui macrofagi, cellule dendritiche e linfociti T. È un inibitore del check-point immunitario e permette alle cellule neoplastiche di eludere il sistema immunitario e sopravvivere. La positività di PD-L1 all'immunoistochimica è un fattore predittivo positivo di risposta all'immunoterapia con anticorpi anti PD-1 o PD-L1.

Carcinoma a piccole cellule (SCLC)

Lo SCLC è strettamente correlato al fumo di sigaretta. La prognosi è infausta in quanto cresce e metastatizza velocemente ed ha una sopravvivenza a 5 anni del 5% o minore.

Solitamente sono masse peri-ilari che si estendono lungo la parete bronchiale costituendo manicotti neoplastici circonfenziali. Sono formati da cellule di piccola taglia di forma rotondeggiante, ovalare o fusiforme. La maggior parte esprime marcatori neuroendocrini (CD56, cromogranina e sinaptofusina), ha indice mitotico elevato e presenta ampie aree di necrosi.

È particolarmente sensibile alla chemioterapia che rappresenta il gold-standard per il trattamento di questo tipo di tumore.

Nell'analisi istologica dei tumori polmonari è importante che venga definito anche il "grading" istologico, che rappresenta il grado di aggressività e di differenziazione della lesione:

- GX: grado di differenziazione non descrivibile;
- G1: ben differenziato;
- G2: moderatamente differenziato;
- G3: scarsamente differenziato;

1.2.7 Stadiazione TNM

Per definire l'estensione anatomica della neoplasia NSCLC esiste una classificazione universalmente riconosciuta in tutto il mondo. Essa si basa sulla definizione di tre parametri: dimensione del tumore primitivo (parametro T), coinvolgimento linfonodale (parametro N) e presenza di eventuali metastasi a distanza (fattore M). L'ultima versione è l'VIII, pubblicata nel 2017 dalla International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) (*Figura 9*).

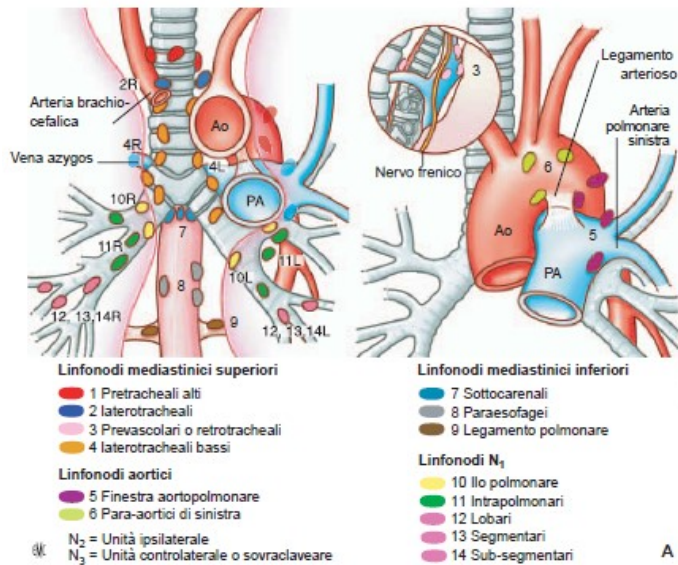


Figura 8: Schema della classificazione internazionale (Regional Lymph Node Classification for Lung Cancer Staging. Chest. 1997) Tratto da Fabre, D. & Fadel, E. Principi generali delle exeresi polmonari. EMC - Tecniche Chirurgiche Torace 12, 2008 pag.4

T (primary tumor)	
T0	No primary tumor
Tis	Carcinoma in situ (squamous or adenocarcinoma)
T1	Tumor ≤3 cm
T1mi	Minimally invasive adenocarcinoma
T1a	Superficial spreading tumor in central airways*
T1b	Tumor ≤1 cm
T1c	Tumor >1 but ≤2 cm
T2	Tumor >2 but ≤3 cm
T2a	Tumor >3 but ≤4 cm
T2b	Tumor >4 but ≤5 cm
T3	Tumor >5 but ≤7 cm or invading chest wall, pericardium, phrenic nerve; or separate tumor nodule(s) in the same lobe
T4	Tumor >7 cm or tumor invading: mediastinum, diaphragm, heart, great vessels, recurrent laryngeal nerve, carina, trachea, esophagus, spine; or tumor nodule(s) in a different ipsilateral lobe
N (regional lymph nodes)	
N0	No regional node metastasis
N1	Metastasis in ipsilateral pulmonary or hilar nodes
N2	Metastasis in ipsilateral mediastinal or subcarinal nodes
N3	Metastasis in contralateral mediastinal, hilar, or supraclavicular nodes
M (distant metastasis)	
M0	No distant metastasis
M1a	Malignant pleural or pericardial effusion† or pleural or pericardial nodules or separate tumor nodule(s) in a contralateral lobe
M1b	Single extrathoracic metastasis
M1c	Multiple extrathoracic metastases (1 or >1 organ)

Figura 9: Classificazione TNM per i tumori polmonari NSCLS, VIII edizione. Tratto da Detterbeck FC. The eighth edition TNM stage classification for lung cancer: What does it mean on main street? J Thorac Cardiovasc Surg. 2018 Jan

Grazie alla combinazione dei tre parametri si possono identificare diversi stadi della patologia che corrispondono ad una prognosi diversa e ad un approccio terapeutico diverso (Figura 10).

T/M	Subcategory	N0	N1	N2	N3
T1	T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1	M1a	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c	IVB	IVB	IVB	IVB

Figura 10: Stadiazione TNM per tumori polmonari NSCLS, VIII edizione. Tratto da Detterbeck FC. The eighth edition TNM stage classification for lung cancer: What does it mean on main street? J Thorac Cardiovasc Surg. 2018 Jan

Per i tumori SCLC si utilizza un'altra stadiazione che prevede la divisione in due gruppi: pazienti con malattia limitata e pazienti con malattia estesa, in base a quanto gli organi coinvolti siano circoscrivibili con sicurezza in un unico campo di trattamento radiante. Nel primo caso si hanno pazienti in cui il tumore è limitato ad un emitorace o ai linfonodi ipsilaterali; rientrano anche condizioni di coinvolgimento dei linfonodi sovraclaveari controlaterali, del nervo laringeo ricorrente e l'ostruzione della vena cava superiore. Nel secondo caso si tratta di pazienti con patologia bilaterale, metastatica o con versamento pleurico maligno o tamponamento cardiaco.

1.2.8 Trattamento⁴

Trattamento per tumori non a piccole cellule (NSCLC)

Il punto cardine del trattamento del tumore polmonare è la gestione multidisciplinare del paziente con il coinvolgimento nelle decisioni terapeutiche di vari specialisti, tra cui il chirurgo toracico, l'oncologo medico, il radioterapista, il radiologo.

I tumori polmonari non a piccole cellule (NSCLC) allo stadio clinico I e II sono considerati delle neoplasie allo stadio precoce e beneficiano di un trattamento chirurgico resettivo. In accordo alla recente ottava edizione della classificazione

TNM, la sopravvivenza a 5 anni per lo stadio I radicalmente operato varia dal 68% al 92% mentre per lo stadio II dal 53% al 60%. Sfortunatamente, nonostante i progressi nelle procedure diagnostiche, il NSCLC si presenta generalmente in fase avanzata di malattia, e solo circa il 20% può essere considerato in fase precoce ("early stage") al momento della diagnosi e quindi potenzialmente resecabile.

La procedura chirurgica ritenuta gold standard è la lobectomia polmonare con linfoadectomia radicale.

In pazienti con stadio precoce di neoplasia ma non fit per la chirurgia a causa delle comorbidità si può effettuare una radioterapia stereotassica. Nei pazienti T1-2, il controllo locale con tale tecnica è di circa il 90% a 2 anni, con una tossicità di grado > 3 intorno al 3%. La sopravvivenza a 5 anni in questo tipo di pazienti può giungere fino all'88%.

Occasionalmente per trattare tumori piccoli (<3cm) e isolati è possibile eseguire la crioablazione ma ci sono pochissimi dati sui risultati a lungo termine.

Le principali linee guida internazionali suggeriscono anche una chemioterapia adiuvante a base di cisplatino nei pazienti in stadio II-III, con performance status di 0-1, senza comorbidità significative e che abbiano avuto una buona ripresa fisica dopo l'intervento.

Lo studio di fase III ADAURA⁹, ha dimostrato che, l'utilizzo di una terapia biologica adiuvante a base di Osimertinib riduce dell'80% il rischio di recidiva di malattia o morte in pazienti con NSCLC in stadio IB-IIIA positivi alla mutazione di EGFR.

I pazienti con NSCLC resecato sono a rischio di recidiva, che solitamente si presenta nei 18-24 mesi successivi all'intervento. Per questo motivo è necessario seguire questi pazienti con un follow-up regolare: ogni 6 mesi per i primi 3 anni e poi annualmente.

Tumori polmonari in stadio III richiedono un trattamento combinato in quanto rappresentano delle neoplasie in stadio localmente avanzato. Sono un gruppo eterogeneo in quanto comprendono scenari clinici diversi che prevedono trattamenti diversi. In base alle diverse situazioni si può scegliere se eseguire una chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia o una chirurgia seguita da

chemioterapia adiuvante. In pazienti con interessamento di multiple stazioni linfonodali è indicato un trattamento combinato di chemio-radioterapia. In alcuni casi questa terapia può portare ad un downstaging tumorale che consentirà un'indicazione chirurgica.

Lo stadio III si può dividere in due gruppi:

- Malattia resecabile: è rappresentata dagli stadi IIIA, IIIB (N1, N2). I pazienti con malattia N1 sono assimilabili agli stadi precoci e possono essere indirizzati direttamente a chirurgia. I pazienti con malattia N2 resecabile sono quelli con T1-T3 e interessamento metastatico di una sola stazione mediastinica in sede favorevole, non bulky. In questi casi la chirurgia deve essere preceduta o seguita da trattamento sistemico chemioterapico.
- Malattia non resecabile: è rappresentata dagli stadi IIIB(N3) e IIIC. In questi casi è raccomandato eseguire una caratterizzazione molecolare del tumore con la ricerca di mutazioni EGFR, riarrangiamenti di ALK e ROS per valutare la possibilità di trattamenti a bersaglio molecolare.

In caso di NSCL metastatici (stadio IV) il trattamento standard consiste nella terapia sistemica che può essere chemioterapia tradizionale, immunoterapia o terapia molecolare. A questo va associato un utilizzo delle cure palliative che aiutano ad aumentare la sopravvivenza e ad avere una migliore qualità della vita.

Trattamento per tumori a piccole cellule (SCLC)

Nei pazienti affetti da microcitoma in stadio limitato, il trattamento di prima scelta è la chemio-radioterapia concomitante. Tuttavia, è necessaria un'adeguata selezione dei pazienti candidabili, attraverso la valutazione delle condizioni cliniche. In questi pazienti dovrebbe essere presa in considerazione anche un'irradiazione profilattica dell'encefalo.

Nei pazienti affetti da tumore a piccole cellule in stadio avanzato il trattamento di prima scelta consiste nella chemioterapia e immunoterapia a base di platino, etoposide e atezolizumab seguita da una terapia di mantenimento.¹⁰

1.2.9 Valutazioni preoperatorie

Gli interventi di resezione polmonare sono considerati interventi ad alto rischio. Per questo motivo, un'accurata valutazione preoperatoria generale e specifica dell'apparato respiratorio è essenziale per ridurre le complicanze post-operatorie. La prima cosa da accertare prima dell'intervento è la resecabilità anatomica della neoplasia. Successivamente, il paziente deve essere sottoposto a una valutazione funzionale per determinare la sua capacità di resistere all'intervento e alla perdita di parenchima polmonare¹¹.

I criteri di operabilità quindi comprendono:

- Operabilità biologica: prospettiva di radicabilità oncologica in relazione allo stadio della neoplasia;
- Operabilità anatomica: minor volume di resezione possibile per ottenere la radicalità;
- Operabilità funzionale: capacità respiratoria predetta dopo l'intervento che garantisca una sufficiente funzionalità respiratoria. I principali parametri dell'operabilità funzionale sono età, benessere generale, performance status, funzionalità cardiaca, meccanica respiratoria, capacità di diffusione, resistenza all'attività motoria ed estensione della resezione¹².

La valutazione funzionale preoperatoria ha 4 fasi:

1. Conoscenza del danno respiratorio che può conseguire all'intervento;
2. Valutazione globale della funzionalità respiratoria attraverso spirometria, emogas analisi, test di diffusione al monossido di carbonio;
3. Valutazione funzionale della porzione polmonare residua attraverso una scintigrafia perfusoria;
4. Valutazione della riserva cardio-respiratoria attraverso un test del cammino test da sforzo al cicloergometro.

I test funzionali di I livello comprendono la spirometria e il test di diffusione del monossido di carbonio. Da questi test vengono poi calcolati i valori predittivi post-operatori che rappresentano la stima della funzionalità polmonare dopo 3-6 mesi dall'intervento¹³.

In base a questi valori si possono dividere i pazienti in diverse categorie di rischio:

- Basso rischio: pazienti con ppoFEV1 > 60%. In questo gruppo di pazienti non sono necessari altri test prima dell'intervento.
- Rischio moderato: pazienti con ppoFEV1 compreso tra 30 e 40%. In questo caso i pazienti devono essere sottoposti ad esami di II livello.
- Rischio elevato: pazienti con ppoFEV1 < 30%. In questo caso i pazienti devono essere sottoposti ad esami di II livello.

I test di II livello comprendono: Six minute walk test (test del cammino), stair climbing test (salire e scendere le scale), Shuttle walk test (test di camminata in navetta).

Il test di III livello è il test da sforzo al cicloergometro. Questo viene eseguito in caso di: elevato rischio cardiovascolare, ppoFEV1 < 30% e scarsi risultati ai test di II livello.¹³

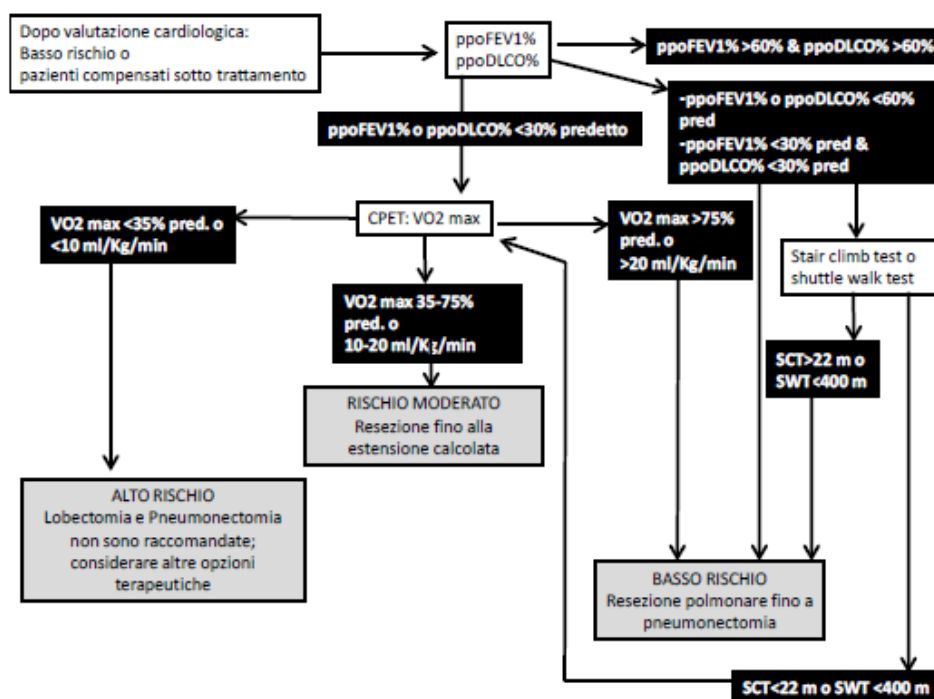


Figura 11: Flowchart per la valutazione della riserva cardiopolmonare in pazienti candidati a resezione polmonare. Modificato da Brunelli A. et al, *Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines Chest. 2013*

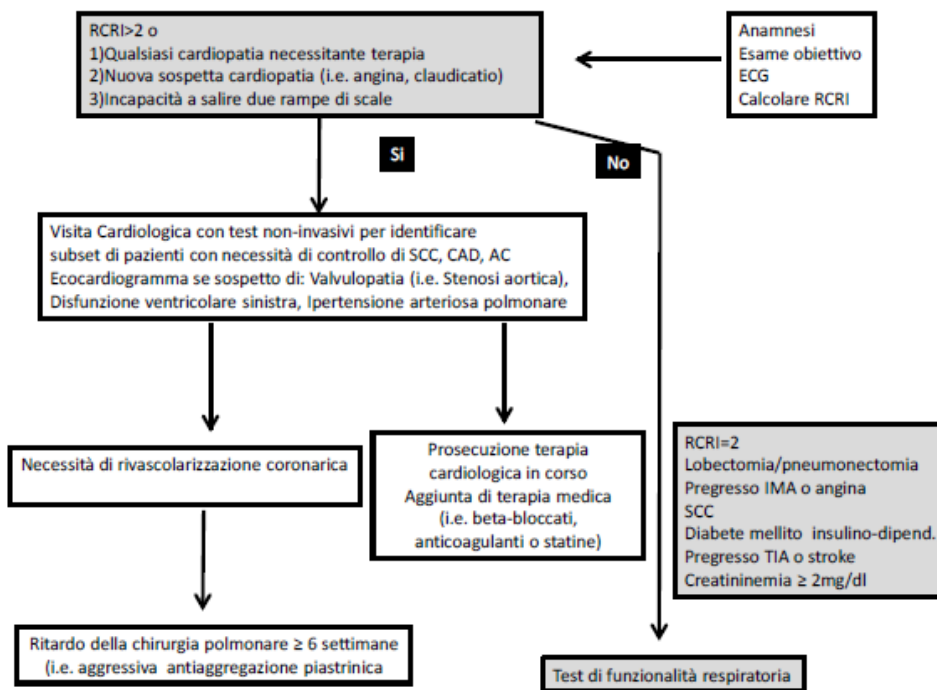


Figura 12: Flowchart per la valutazione cardiologica in pazienti candidati a resezione polmonare. Modificato da Brunelli A. et al, *Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines Chest. 2013*

1.3 Procedure chirurgiche

Per lobectomia si intende l'asportazione di un intero lobo polmonare mentre per segmentectomia si intende l'asportazione di un segmento polmonare. Questi interventi sono svolti sempre più frequentemente con tecniche mininvasive (Videotoracosopia VATS) che permettono delle incisioni di dimensioni minori rispetto alla tradizionale toracotomia ma, soprattutto, sono caratterizzate dall'assenza di danni a livello costale.

1.3.1 Resezione polmonare in videotoracosopia (VATS)

L'intervento è eseguito in anestesia generale con paziente intubato con tubo a doppio lume per consentire la ventilazione monopolmonare.¹⁴

Il paziente è posto in posizione semilaterale con la spalla superiore spostata all'indietro per esporre al meglio la regione toracica anteriore e con la metà inferiore del lettino abbassata per evitare che la cresta iliaca ostacoli i movimenti degli operatori. L'intervento prevede l'impiego di 2-3 trocar operativi e una minitoracotomia di servizio. Si esegue una prima incisione in 7°-8° spazio

intercostale sulla linea ascellare media per il posizionamento dell'ottica. Questa posizione bassa permette una intera visione di tutto il cavo pleurico e non ostacola gli altri strumenti. Successivamente, tramite controllo visivo, vengono inseriti altri trocar operativi generalmente tra il 4° e il 6° spazio, posti in varie sedi in base alla necessità. La minitoracotomia è necessaria per l'estrazione del pezzo operatorio, che viene eseguita attraverso un'endo-bag che evita la contaminazione neoplastica della parete toracica, ma avviene senza divaricazione costale.

I tempi dell'intervento consistono nell'isolamento e sezione dei vasi e dei bronchi. Di solito la sezione dell'arteria precede quella della vena e del bronco ma l'ordine può essere modificato in base alle necessità.

L'esposizione dei linfonodi mediastinici è ottenuta con l'incisione della pleura mediastinica.

1.3.2 Lobectomia superiore destra

È la lobectomia più difficile in quanto l'ilo lobare è corto, le scissure con i lobi medio e inferiore sono quasi sempre incomplete, le vene confluiscono con la vena del lobo medio.¹⁴

Per effettuare questa resezione polmonare è necessario sezionare i vasi e il bronco che afferiscono quel lobo. Per il lobo superiore destro troviamo, dall'avanti all'indietro, vene, arterie e bronco.

Il piano venoso è costituito dai primi tre rami della vena polmonare superiore.

Il piano arterioso è costituito da tre rami arteriosi (A1, A2 e A3) che si dipartono da un grosso ramo detto tronco di Boyden che rappresenta il primo ramo dell'arteria polmonare destra; a volte il ramo A3 nasce direttamente dall'arteria polmonare. Perifericamente, a livello infrascissurale è spesso presente l'arteria ascendente che si stacca nella scissura del tronco intermedio vicino o insieme con il ramo per il segmento apicale del lobo inferiore. Questa arteria può dirigersi verso il segmento posteriore o anteriore o con due rami per entrambi. Decorre sul margine infero-anteriore del bronco lobare.

1.3.3 Lobectomia del medio

Dopo aver eseguito l'esplorazione e l'eventuale stadiazione, l'ottica è spostata nel trocar anteriore per una migliore visione dell'ilo. L'intervento inizia con l'isolamento del tronco venoso e la sezione dei vasi V4 e V5 per il lobo medio. Questo consente l'accesso al bronco lobare e, dopo la sua sezione, ai tronchi arteriosi (A4 e A5). Spesso è difficile individuare la sede esatta delle scissure, specialmente della piccola che può essere assente. In questi casi può essere utile insufflare parzialmente il polmone per demarcare meglio il lobo medio, già escluso dalla ventilazione.¹⁴

1.3.4 Trisegmentectomia superiore sinistra (Culmenectomia)

Si segue il tronco dell'arteria polmonare alla sua emergenza dal pericardio, si isolano e si legano i rami apicale e posteriore (A1-A2) e anteriore scissurale (A3a). Si legano le prime tre radici della vena polmonare (V1-V2 e V3). Una volta eseguita questa procedura sarà possibile legare l'arteria A3b per il segmento anteriore, sulla parete anteriore dell'arteria, poiché ricoperta dalla vena V1. Per identificare il bronco da sezionare si deve seguire il decorso del bronco lobare superiore fino all'insorgenza del bronco linguare per poi chiudere il bronco a valle. Per verificare la corretta chiusura della via aerea si fa ventilare il polmone constatando che solo la lingua si espande.¹⁴

1.3.5 Lingulectomia

La lingua è formata da due sottosegmenti, superiore e inferiore. Ha due arterie A4 e A5 che in un terzo dei casi originano con un tronco comune sul bordo anteriore dell'arteria polmonare nel suo tratto scissurale, ma nel 14% dei casi vi può essere un'arteria linguare che passa davanti al bronco. La vena V4+5 rappresenta la quarta radice della vena polmonare superiore, ma eccezionalmente può drenare nella vena polmonare inferiore. Il bronco origina dal bordo laterale del bronco lobare superiore e dopo 1-2 cm si divide nei due bronchi sottosegmentari B4 e B5. Nel 10% dei casi dà un ramo accessorio per il segmento anteriore.¹⁴

1.3.6 Complicanze

Le complicanze post-intervento sono classificate in base al tempo di insorgenza:

- Precoci peri-operatorie:
 - Emorragie
 - Aritmie
 - Perdite aeree prolungate
 - Atelettasie
 - Polmoniti
 - Edema polmonare
 - Fistola bronco-pleurica
 - Empiema pleurico
 - Chilotorace
 - Torsione lobare e gangrena
 - Paralisi corda vocale
 - Tamponamento cardiaco
 - Erniazione del cuore
- Tardive post-operatorie
 - Insufficienza respiratoria e ridotta tolleranza allo sforzo
 - Dolore cronico
 - Tosse cronica
 - Erniazione polmonare
 - Deiscenza cronica della toracotomia o sternotomia
 - Spazio pleurico residuo
 - Fistola bronchiale tardiva
 - Stenosi anastomotica bronchiale
 - Fistola bronco-vascolare
 - Fistola tracheo-esofagea
 - Stenosi esofagea

Perdite aeree prolungate¹⁵

Le perdite aeree prolungate dopo resezione polmonare sono definite come perdite aeree dal parenchima polmonare residuo fino al quarto, quinto o settimo giorno dopo l'intervento chirurgico, in base alle diverse classificazioni.¹⁶

Rappresenta la complicanza più comune in seguito a interventi di resezione polmonare, colpendo il 25% dei pazienti.¹⁶

La presenza di PAL comporta un aumento della durata della permanenza del drenaggio toracico che aumenta il rischio di infezioni pleuriche, distress respiratorio e dolore toracico. Questo comporta un aumento della durata del ricovero e un aumento dei costi sanitari.¹⁷

Sono state proposte diverse classificazioni per quantificare la severità delle perdite aeree prolungate post-operatorie. Quella più citata è stata elaborata da Cerfolio ed è basata sul momento del ciclo respiratorio in cui si hanno le maggiori perdite (*Figura 13*).

Grade 1, FE	During forced expiration only, typically when asking the patient to cough
Grade 2, E	Expiratory only
Grade 3, I	Inspiratory only
Grade 4, C	Continuous bubbling present in the air leak chamber during both inspiration and expiration. These leaks tend to be large and are more likely to be seen in patients receiving positive-pressure ventilation.

Figura 13: Cerfolio Classification of Air Leaks. Tratto da Dugan KC, Laxmanan B, Murgu S, Hogarth DK. Management of Persistent Air Leaks. Chest. 2017 Aug

Fattori di rischio per l'insorgenza di PAL sono: BPCO, sesso femminile, basso FEV1, storia di fumo, diabete mellito, uso cronico di corticosteroidi.

Per il trattamento di questa problematica, le linee guida più recenti raccomandano un iniziale approccio conservativo di vigilante attesa con il posizionamento del drenaggio toracico in aspirazione e, in seguito, un intervento chirurgico di riparazione della lesione. Tuttavia, nei pazienti che hanno appena subito un intervento di chirurgia toracica sarebbe preferibile scegliere un approccio meno invasivo.

Alcuni studi hanno riportato i successi del trattamento con pleurodesi chimica o tramite blood patch. La pleurodesi chimica consiste nell'utilizzo di sostanze sclerosanti che vengono iniettate nel cavo pleurico causando una risposta infiammatoria che sigilla la cavità pleurica comportando la chiusura della perdita aerea. Le complicanze di questo trattamento hanno un'incidenza dell'1% e possono essere: dolore toracico, febbre, danno parenchimale acuto ed empiema. Il punto debole di questo trattamento è che può essere eseguito solo in caso di

lieve pnx e non nel caso in cui il polmone sia completamente collassato ed incapace di riespandersi.

Un'altra alternativa è rappresentata dal blood patch che fu usato per la prima volta da Robertson nel 1987. Da quel momento sono stati fatti numerosi studi e anche delle review che hanno dimostrato un tasso di successo del 92-93%. Questa tecnica consiste nel prelievo di 50-100 mL di sangue venoso periferico del paziente che vengono iniettati nella cavità pleurica tramite il tubo di drenaggio. Questa tecnica sfrutta la capacità coagulativa del sangue per chiudere la perdita aerea. Le complicanze di questo trattamento sono rare (incidenza riportata 0-9%) e consistono in pleuriti ed empiema.¹⁵

Un'ultima alternativa di trattamento è data dal posizionamento di una valvola unidirezionale intrabronchiale che viene posizionata endoscopicamente attraverso l'utilizzo di un broncoscopio flessibile.¹⁵

Emorragie

Le emorragie sono legate più frequentemente ad emostasi inadeguate, lesioni di vasi della parete toracica o di arterie bronchiali.

Solitamente queste emorragie sono limitate e si autorisolvono ma, se si rende necessaria una trasfusione o se vengono persi 100 mL/h di sangue per più di due ore, può diventare necessario intervenire chirurgicamente per riparare la lesione. La frequenza di re-intervento per risolvere questa complicanza si attesta intorno al 1-3%.

La rimozione dell'ematoma intratoracico è essenziale per permettere la riespansione del polmone residuo e per evitare l'insorgenza di empiemi o di atelettasie.¹⁸

Edema polmonare

L'edema polmonare è una rara forma di insufficienza respiratoria acuta a rapida evoluzione caratterizzata da dispnea, ipossiemia, infiltrati diffusi all'RX torace.¹⁹

Si verifica solitamente a seguito di un intervento di pneumonectomia ma forme meno severe possono manifestarsi anche in caso di resezioni polmonari minori. La

patogenesi non è del tutto chiara ma si ritiene che l'infiammazione e il danno parenchimale giochino un ruolo importante che si aggiunge al sovraccarico di fluidi nel circolo polmonare.

Non esiste un trattamento specifico per questa complicanza. Le raccomandazioni presenti in letteratura sono:¹⁹

- Prevenzione: la selezione del paziente, moderata restrizione dei liquidi durante l'intervento e nelle 48h successive
- Trattamento: ventilazione meccanica con PEEP, corticosteroidi

Fistola broncopleurica

La fistola broncopleurica è una comunicazione tra un bronco e il cavo pleurico. L'incidenza di questa complicanza in caso di resezione lobare o sublobare è di circa l'1%. Fattori di rischio sono: età, basso BMI, microangiopatia diabetica, radioterapia neoadiuvante, prolungata ventilazione a pressione positiva in seguito all'intervento.

I segni e sintomi possono essere variabili e poco specifici; il sospetto deve sorgere in caso di comparsa di un empiema o di perdite aeree importanti e continue. In queste circostanze diventa necessario indagare il quadro attraverso una broncoscopia.

Il trattamento consiste in un intervento chirurgico per riparare la lesione. Le indicazioni e il successo di questo secondo intervento dipendono da vari fattori, tra cui la modalità di insorgenza, il sito di deiscenza, la lunghezza del ramo bronchiale e la qualità del tessuto rimasto.

In alcuni pazienti la fistola broncopleurica può essere trattata per via endobronchiale per evitare un secondo intervento. In pazienti che presentano piccole lesioni (<5mm) non associate a empiema o a sepsi, si può utilizzare la colla di fibrina o il nitrato d'argento per via endoscopica che hanno dimostrato un tasso di successo dell'80-100%.²⁰

Empiema pleurico

L'empiema pleurico è dovuto alla contaminazione diretta del cavo pleurico da parte di batteri provenienti dalla cute, dalle mucose, dal tratto respiratorio o digestivo. I patogeni più comuni sono Stafilococco e Streptococco.²⁰

È una complicanza rara con incidenza del 1-5%. Spesso è associata alla fistola broncopleurica.

I segni clinici che devono far crescere il sospetto sono febbre, leucocitosi, versamento pleurico visibile all'imaging e liquido purulento dal drenaggio o tramite toracentesi.

Il trattamento consiste nell'utilizzo di antibiotici, nel posizionamento di un drenaggio toracico e nella chiusura della fistola per evitare recidive della problematica.²¹ Se l'empiema è saccato può essere necessario iniettare dei fibrinolitici attraverso il tubo di drenaggio.

Chilotorace

Il chilotorace è causato dalla lesione del dotto toracico con conseguente rilascio della linfa nel cavo pleurico. Il versamento che si sviluppa è di tipo lattiginoso (bianco torbido) con un livello di trigliceridi >110mg/dL.²²

L'incidenza di chilotorace in caso di resezioni polmonari è del 0,25-3% e si verifica più spesso nella cavità toracica destra.

In caso di lesioni minime del dotto il trattamento di scelta è quello conservativo con una dieta alipidica. Se questo non dovesse essere risolutivo, si dovrebbe pensare ad un secondo intervento chirurgico con intento riparativo (*Figura 14*).

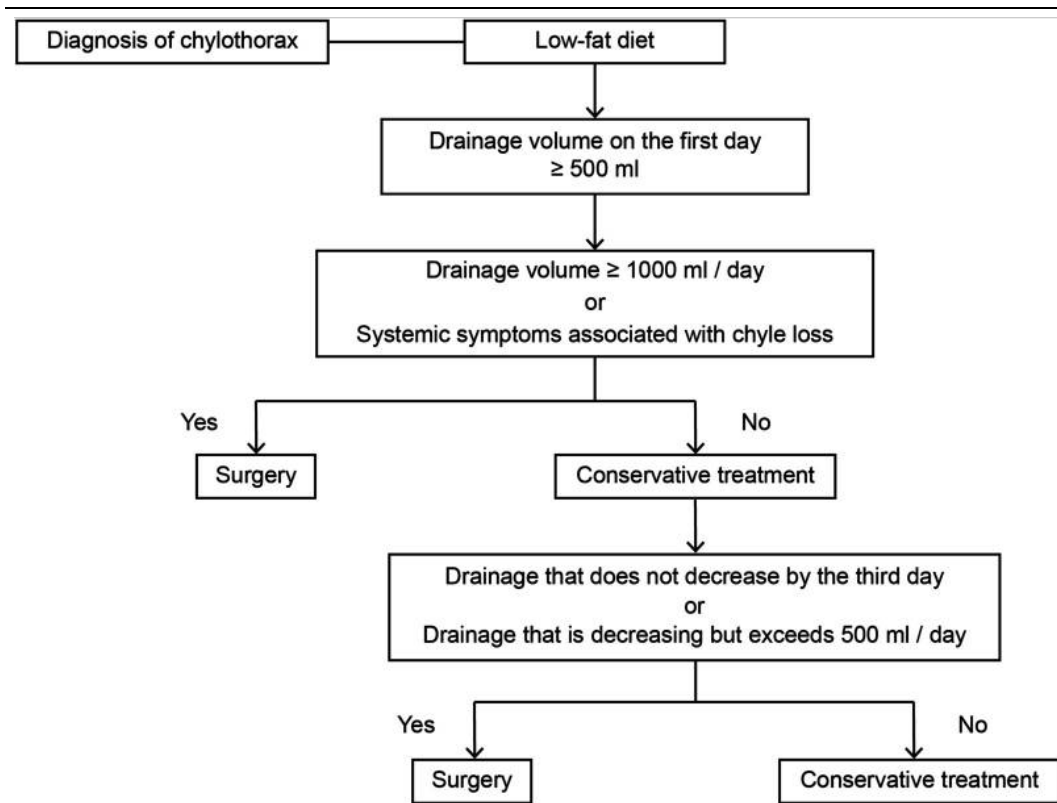


Figura 14: Flow chart del trattamento del chilotorace come complicanza postoperatoria. Tratto da Yasuura Y et al., Chylothorax after pulmonary resection and lymph node dissection for primary lung cancer; retrospective observational study. J Cardiothorac Surg. 2022 Jan 22

Aritmie

La fibrillazione atriale è una delle più comuni complicanze cardiache che si sviluppano in seguito a interventi di resezione polmonare. L'incidenza di questa problematica è del 6,4-12,6%.²³

Alcuni studi hanno dimostrato che le patologie maligne del polmone sono associate ad un aumento del rischio di FA post-operatoria a causa delle manipolazioni cardiopolmonari e della linfadenectomia mediastinica che possono portare ad uno stimolo del pericardio e del nervo vago²⁴.

Altri fattori di rischio indipendenti sono: basso performance status, storia di fibrillazione atriale parossistica e la necessità di trasfusioni di sangue intraoperatorie.²³

2. SCOPO DELLO STUDIO

Per i tumori NSCLC early stage il trattamento gold standard è sempre stato la lobectomia polmonare associata a linfadenectomia ilo-mediastinica. Tuttavia, negli ultimi anni si sono diffuse sempre di più le resezioni sub-lobari, ed in particolare le resezioni segmentarie. Queste ultime, in passato trovavano spazio esclusivamente nei pazienti che per ragioni funzionali non potevano essere candidati a resezioni anatomiche maggiori, garantendo comunque dei buoni risultati in termini di radicalità oncologica.

Negli ultimi anni, recenti studi hanno dimostrato che la resezione segmentaria può essere eseguita in maniera intenzionale negli stadi precoci di NSCLC, in quanto garantisce tassi di sopravvivenza sovrapponibili a quelli della lobectomia corrispondente.

In particolare, uno studio²⁵ pubblicato in Aprile 2022 su Lancet rappresenta il primo studio randomizzato, controllato di fase 3 che ha dimostrato la superiorità della segmentectomia rispetto alla lobectomia polmonare per quanto riguarda la sopravvivenza globale in pazienti con tumore polmonare periferico di dimensioni minori di 2cm (stadio IA) e con un rapporto tra parte solida e tumore totale >0,5. I risultati hanno dimostrato una sopravvivenza maggiore nei pazienti sottoposti a segmentectomia sebbene, contro ogni aspettativa, non sia stata documentata una superiorità della funzione respiratoria post-operatoria. In questo gruppo di pazienti le recidive locali sono state maggiori ma, nonostante ciò, non sono state rilevate differenze significative nella sopravvivenza libera da malattia. La maggiore mortalità nel gruppo dei pazienti sottoposti a lobectomia è risultata essere legata a neoplasie in altri organi, a patologie respiratorie o cerebrovascolari. Per spiegare la differenza nella sopravvivenza, gli autori hanno suggerito che la segmentectomia, risparmiando maggior parenchima polmonare, potrebbe aver contribuito a trattamenti più intensivi per le recidive polmonari, per neoplasie di altri organi e per altre patologie potenzialmente letali. Tuttavia, servirebbero degli altri studi per dimostrare questa ipotesi e per chiarire meglio le cause della differenza tra i due gruppi.

In aggiunta, questo studio ha dimostrato che la sopravvivenza a 5 anni di pazienti con tumore in stadio IA, sottoposti a lobectomia o a segmentectomia, è $\geq 90\%$ e che la causa di morte principale di questi pazienti è legata ad altre neoplasie o altre patologie.

Tenendo conto di questo trial, che ha rappresentato un punto di svolta nel trattamento di neoplasie NSCLC in stadio IA, lo scopo del nostro studio è di confrontare la trisegmentectomia superiore sinistra rispetto alla lobectomia del lobo superiore destro e la lingulectomia rispetto alla lobectomia del lobo medio in termini di sopravvivenza libera da malattia e totale, anche in stadi superiori al I, in cui non vi sia tuttavia un coinvolgimento linfonodale di tipo clinico. Infatti, abbiamo incluso pazienti con tumore polmonare di dimensioni ≤ 5 cm e linfonodi clinicamente negativi (stadio IIA).

Il presupposto su cui si è basata la nostra ricerca è la considerazione anatomica per cui il lobo superiore sinistro (che è costituito da un totale di 5 segmenti) possa in realtà essere diviso in due entità anatomiche:

- Culmen (o trisegmentaria superiore), composto da 3 segmenti (S1, S2 ed S3), che può essere paragonabile al lobo superiore destro, anch'esso composto da 3 segmenti;
- Lingula, composta da 2 segmenti (S4 ed S5) e da sempre considerata il corrispettivo anatomico di sinistra del lobo medio, anche quest'ultimo costituito da 2 segmenti.

Dunque, stando a queste considerazioni anatomico-funzionali, il culmen e la lingula più che intendersi come delle resezioni segmentarie semplici, potrebbero essere considerate delle resezioni segmentarie allargate.

Conseguentemente, abbiamo deciso di confrontare i risultati clinico-oncologici della resezione segmentale del culmen con quelli della lobectomia superiore destra e della lingulectomia con quelli della lobectomia del medio anche per neoplasie di dimensioni superiori ai 2cm.

In conclusione, data questa somiglianza anatomica, lo scopo del nostro studio è stato quello di verificare la possibilità di ampliare l'indicazione alla segmentectomia anche a stadi più avanzati di neoplasia, per determinati tipi di resezioni sub-lobari anatomiche.

Gli end-point secondari del nostro studio sono stati:

- ✓ Valutazione delle complicanze post-operatorie;
- ✓ Valutazione della durata della degenza
- ✓ Valutazione dei giorni post-operatori di permanenza del drenaggio toracico

3. MATERIALI E METODI

Per questo studio sono stati presi in considerazione gli interventi di lobectomia del lobo superiore destro, lobectomia del lobo medio e segmentectomia del culmen e della lingula eseguiti in videotoroscopia (VATS) dal 1 gennaio 2016 al 30 giugno 2021 presso l'U.O.C. di Chirurgia Toracica dell'Azienda Ospedaliera di Padova.

I criteri di inclusione utilizzati sono stati:

- Lobectomia superiore destra in VATS
- Lobectomia del lobo medio in VATS
- Segmentectomia (culmenectomia e lingulectomia) del lobo superiore sinistro in VATS
- Tumori primitivi polmonari maligni (adenocarcinoma, carcinoma squamoso, carcinoide tipico e atipico)
- Early stage (stadi clinici IA, IB, IIA basati dell'VIII stadiazione del TNM)

I criteri di esclusione utilizzati sono stati:

- Neoplasie polmonari sottoposte a trattamento neoadiuvante (chemioterapia o radioterapia)
- Tumori primitivi polmonari maligni in stadio clinico IIB, III e IV
- Metastasi polmonari
- Lesioni benigne
- Microcitomi (SCLC)

I pazienti idonei allo studio sono risultati 216 e sono stati divisi in quattro gruppi in base al tipo di resezione anatomica a cui sono stati sottoposti:

1. 136 pazienti sottoposti a lobectomia superiore destra;
2. 39 pazienti sottoposti a lobectomia del lobo medio;
3. 26 pazienti sottoposti a segmentectomia del culmen;
4. 15 pazienti sottoposti a segmentectomia della lingula.

Si è trattato di uno studio retrospettivo in cui sono state analizzate le cartelle cliniche attraverso l'utilizzo dei software Galileo e Oncosys.

Sono stati raccolti i dati clinici e anamnestici dei pazienti: età, sesso, altezza, peso, BMI, abitudine tabagica e alcolica.

Dell'analisi patologica remota sono stati indagati:

- Diabete Mellito
- Ipertensione
- Patologie cardiovascolari
- Vasculopatie periferiche
- Insufficienza renale cronica
- Storia di pregressa neoplasia ed eventuale suo trattamento

È stata raccolta l'anamnesi farmacologica indagando l'assunzione di diuretici, steroidi, anticoagulanti ed antiaggreganti.

In base a queste informazioni è stato possibile calcolare, attraverso il sito MDCalc, il Charlson Comorbidity Index che rappresenta uno score in grado di predire la probabilità di sopravvivenza a 10 anni del paziente considerando l'età e le comorbidità presenti.

Per completare lo studio pre-operatorio dei pazienti, sono stati valutati gli indici di funzionalità respiratoria ottenuti attraverso l'esecuzione di una spirometria. In particolare, gli indici analizzati sono stati:

- FEV1
- FEV1%
- FVC
- FVC%
- DLCO/VA
- DLCO/VA%

Da questi dati è stato possibile calcolare i valori predittivi post-operatori ppo-FEV1, ppo-FEV1% e ppo-DLCO% attraverso le formule:

$$ppoFEV1 = FEV1 \times \left(1 - \frac{n \text{ segmenti rimossi}}{n \text{ segmenti totali}}\right)$$

$$ppoFEV1\% = FEV1\% \times \left(1 - \frac{n \text{ segmenti rimossi}}{n \text{ segmenti totali}}\right)$$

$$ppoDLCO\% = DLCO\% \times \left(1 - \frac{n \text{ segmenti rimossi}}{n \text{ segmenti totali}}\right)$$

In base al valore di ppo-FEV1% è stato possibile stratificare i pazienti in diverse classi di rischio:

- ✓ rischio basso per i pazienti con ppo-FEV1>80%
- ✓ rischio medio per i pazienti con 40%<ppo-FEV1>80%
- ✓ rischio elevato per i pazienti con ppo-FEV1<40%

I pazienti sono stati sottoposti ad indagini radiologiche di approfondimento (TC e PET-TC FDG e/o Gallio-Dotatoc) da cui sono stati ricavati dati inerenti a:

- Dimensioni della lesione;
- Aspetto della lesione;
- Sede della lesione (centrale o periferica)
- Valore SUV (Standardized Uptake Value) della lesione;
- Valore SUV di eventuali linfonodi;
- Stadiazione cTNM;
- Presenza di eventuale diagnosi istologica pre-operatoria.

I dati inerenti alla fase intraoperatoria analizzati sono stati:

- Numero di accessi chirurgici;
- Presenza di aderenze;
- Tecnica di esecuzione della resezione polmonare;
- Strumenti utilizzati per completare la resezione;
- Numero totale di linfonodi resecati;
- Numero di linfonodi N1 resecati;
- Numero di linfonodi N2 resecati;
- Durata dell'intervento
- Necessità di conversione ed eventuale causa.

I dati inerenti alla fase post-operatoria che sono stati analizzati riguardano la diagnosi istologica effettuata tramite l'analisi del pezzo operatorio e l'andamento del ricovero post-operatorio con eventuali complicanze annesse.

L'esame dei referti anatomopatologici ha permesso di raccogliere i dati riguardanti:

- Istologia della lesione:
 - Adenocarcinoma;
 - Carcinoma squamocellulare;
 - Carcinoide (tipico o atipico)
 - Altro tipo di neoplasia primitiva polmonare maligna prevista nell'inclusione dello studio.
- Grado della neoplasia;
- Eventuale upstaging linfonodale;
- Stadiazione pTNM basata sull'VIII edizione;
- Eventuale presenza di biomarker molecolari (EGFR, ALK, ROS, PD-L1).

Il decorso post-operatorio è stato valutato analizzando:

- Tempo di permanenza del drenaggio toracico in giorni;
- Tempo di permanenza in reparto in giornate post-operatorie;
- Necessità di riposizionamento del drenaggio toracico;
- Necessità di trattamento di un'eventuale PAL;
- Valutazione del dolore alla dimissione;

Le complicanze post-operatorie considerate in questo studio sono:

- Atelettasia;
- Polmonite;
- Insufficienza respiratoria con necessità di reintubazione;
- Edema polmonare;
- ARDS;
- Fibrillazione atriale;
- Insufficienza renale acuta;
- Enfisema sottocutaneo;
- Lesione del nervo laringeo ricorrente;
- Infarto miocardico acuto;
- Chilotorace;

- Emotorace;
- Ictus cerebrovascolare;
- PAL;
- Necessità di trasfusioni;
- Necessità di reintervento.

L'analisi dei referti delle visite di controllo ambulatoriali ha permesso di raccogliere dati inerenti a:

- Complicanze a sei e dodici mesi;
- Necessità di riospedalizzazione a sei e dodici mesi.

L'analisi dell'outcome clinico-oncologico è stata svolta mediante la consultazione dei referti delle visite di follow up oppure mediante contatto telefonico. Questo ha permesso di verificare:

- Status del follow up;
- Eventuale comparsa di recidiva;
- Data e localizzazione dell'eventuale recidiva;
- Eventuale trattamento della recidiva;
- Overall survival espressa in mesi;
- Disease free survival espressa in mesi.

La statistica descrittiva è stata presentata come percentuali (numeri assoluti) per le variabili categoriche e media (deviazione standard) per le variabili continue.

Il confronto della distribuzione delle variabili categoriche tra i gruppi di interesse è stato effettuato col test del chi quadrato, mentre per le variabili continue è stato effettuato il test di Wilcoxon.

Per valutare l'associazione delle variabili di stratificazione con l'evento di interesse è stato utilizzato un modello di Cox, i cui risultati sono stati riportati come Hazard Ratio (HR), intervallo di confidenza al 95%, p-value.

L'analisi di sopravvivenza è stata effettuata usando l'approccio Kaplan-Meier, mentre l'analisi sulla recidiva è stata effettuata tramite la funzione di incidenza cumulata. Le analisi sono state effettuate con il software R.

4. RISULTATI

4.1 Lobectomia superiore destra versus culmenectomia

4.1.1 Caratteristiche della popolazione

La popolazione oggetto di questo confronto è costituita da 162 pazienti di cui 94 (58%) maschi e 68 (42%) femmine, con un'età media di 69 anni. Il BMI ha una mediana di 25.7 (IQR 23.1-28.4). Indagando l'abitudine tabagica di questi pazienti è emerso che 36 (23%) sono non fumatori mentre 122 (77%) hanno una storia di fumo pregressa o attuale.

Le comorbidità riscontrate sono: ipertensione arteriosa sistemica in 94 pazienti (58%), patologie cardiovascolari in 83 (51%) pazienti, pregressa neoplasia in 57 pazienti (35%), diabete in 22 pazienti (14%), BPCO in 19 pazienti (13%).

Età	69 anni
Sesso	
Maschi	94 (58%)
Femmine	68 (42%)
Fumo di sigaretta	
Non fumatore	36 (23%)
Fumatore	122 (77%)
Comorbidità	
Ipertensione arteriosa	94 (58%)
Patologie cardiovascolari	83 (51%)
Pregressa neoplasia	57 (35%)
BPCO	19 (13%)
Diabete mellito	22 (14%)

Tabella 1: Variabili preoperatorie della popolazione oggetto del confronto Lobectomia lobo superiore destro e Culmenectomia

Per predire il rischio di mortalità dei pazienti a 10 anni sulla base delle loro comorbidità ed età abbiamo analizzato il Charlson Comorbidity Index, che considera 19 condizioni mediche (16 malattie, di cui tre classificate secondo gravità), a cui viene attribuito un peso variabile da 1 a 6, con un punteggio finale da 0 ad un massimo di 33. Nella nostra coorte di pazienti, tale indice presentava una mediana di 4 (IQR 2-5). Tuttavia, è stato interessante notare che nei pazienti sottoposti a lobectomia la mediana di questo score è risultata più bassa (3 con IQR 2-5) rispetto ai pazienti sottoposti a culmenectomia (6 con IQR 4-7) (Tabella 2 e Grafico 1)

Charlson Comorbidity Index	Lobectomia del LSD	Culmenectomia
0	3 (2%)	0 (0%)
1	15 (12%)	0 (0%)
2	22 (16%)	1 (4%)
3	32 (24%)	1 (4%)
4	21 (15%)	6 (23%)
5	22 (16%)	4 (15%)
6	14 (10%)	6 (23%)
7	4 (3%)	2 (8%)
8	3 (2%)	4 (15%)
9	0 (0%)	1 (4%)
10	0 (0%)	1 (4%)

Tabella 2: Charlson Comorbidity Index dei gruppi di pazienti sottoposti a lobectomia del lobo superiore destro e culmenectomia.

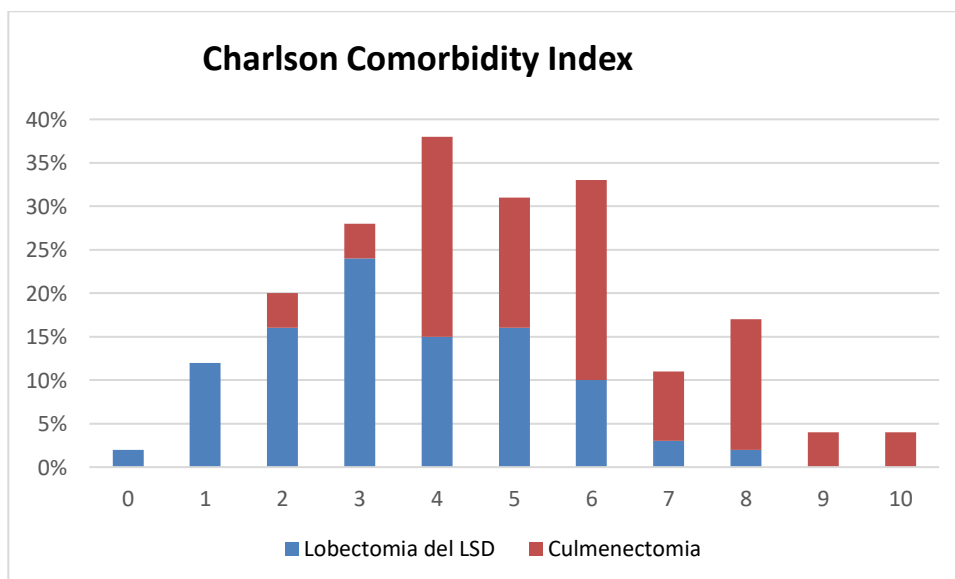


Grafico 1: Distribuzione dei valori del Charlson Comorbidity Index dei gruppi di pazienti sottoposti a lobectomia del lomo superiore destro e culmenectomia

Per quanto riguarda l'ASA score, 6 (3.7%) pazienti sono risultati appartenere alla classe I, 104 (64%) appartenevano alla classe II, 50 (31%) pazienti appartenevano alla classe III, 2 (1.3%) pazienti appartenevano alla classe IV (Tabella 3 e Grafico 2).

Classe ASA	Lobectomia del LSD	Culmenectomia
1	6 (4%)	0 (0%)
2	92 (68%)	12 (46%)
3	38 (28%)	12 (46%)
4	0 (0%)	2 (8%)

Tabella 3: Classe ASA dei pazienti sottoposti a lobectomia del lobo superiore destro e culmenectomia

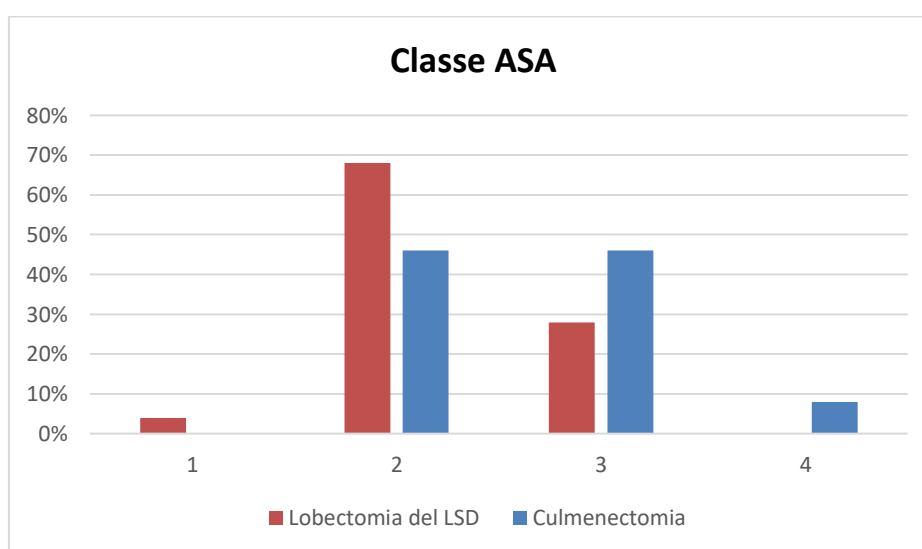


Grafico 2: Distribuzione delle Classi ASA dei gruppi di pazienti sottoposti a lobectomia del lobo superiore destro e culmenectomia

Dalle prove di funzionalità respiratoria sono emersi i seguenti valori mediani:

- FEV1: 2.33 litri (IQR 1.90-2.76)
- FEV1%: 95% (IQR 80-111%)
- FVC: 2.96 litri (IQR 2.45-3.46)
- FVC% 97% (IQR 82-110)
- DLCO/VA: 6.0 ml CO/min/mmHg/L (IQR 4.7-8.1)
- DLCO/VA%: 79% (IQR 65-90)
- Ppo-FEV1: 1.97 (IQR 1.60-2.33)
- Ppo-FEV1%: 80% (IQR 67-93)
- Ppo-DLCO/VA%: 66% (55-76)

In base ai dati spirometrici preoperatori e predittivi post-operatori, i pazienti sono stati stratificati in base al rischio: 76 pazienti (53%) sono risultati a basso rischio, 66 pazienti (46%) a rischio intermedio e 2 pazienti (1%) a rischio elevato.

4.1.2 Analisi preoperatorie

Dagli esami di imaging preoperatori è emerso che il 63% (n=98) delle neoplasie era in sede centrale e nel 34% dei casi (n=55) era presente una opacità a vetro smerigliato (Ground Glass Opacity, GGO).

Dalla stadiazione clinica TNM, per quanto riguarda il parametro cT, è emerso che:

- Il 5% (n=9) delle neoplasie aveva diametro <1cm (cT=1a)
- Il 35% (n=56) delle neoplasie aveva diametro compreso tra 1 e 2cm (cT=1b)
- Il 32% (n=52) delle neoplasie aveva diametro compreso tra 2 e 3cm (cT=1c)
- Il 14% (n=23) delle neoplasie aveva diametro compreso tra 3 e 4cm (cT=2a)
- Il 14% (n=22) delle neoplasie aveva diametro compreso tra 4 e 5cm (cT=2b)

4.1.3 Fase intraoperatoria

I pazienti che sono rientrati in questo confronto sono 162 di cui 136 (84%) sottoposti a lobectomia del lobo superiore destro in VATS e 26 (16%) sottoposti a trisegmentectomia superiore sinistra in VATS.

Le resezioni polmonari sono state associate a linfadenectomia nel 99% dei casi. Infatti, in 2 interventi di culmenectomia non sono stati asportati linfonodi. La mediana di linfonodi totali asportati è stata di 8 (IQR 6-9) con una mediana di 3 linfonodi nelle stazioni N1 e 4 linfonodi nelle stazioni N2.

In 58 (36%) pazienti sono state riscontrate aderenze pleuro-parenchimali.

In 9 pazienti (5.6%) è stata utilizzata la tecnica "fissureless". Il completamento scissurale è stato eseguito con suturatrici meccaniche nel 95% dei casi (154 interventi).

In 5 interventi di lobectomia e 2 di segmentectomia è stato necessario convertire la procedura chirurgica dalla VATS alla toracotomia. Le cause di questa conversione sono state: presenza di aderenze tenaci nei due interventi di

segmentectomia mentre nelle lobectomie si sono verificati 3 sanguinamenti maggiori e 1 sanguinamento minore.

La durata degli interventi ha avuto una mediana di 130 (IQR 100-155) minuti.

Tipologia di intervento	
Lobectomia	136 (84%)
Segmentectomia	26 (16%)
Aderenze pleuro-parenchimali	58 (36%)
Tecnica "fissureless"	9 (6%)
Completamento della scissura	153 (94%)
Stapler	154 (95%)
Bisturi ad ultrasuoni	2 (1.5%)
Linfonodi resecati	8 (6-9)
Durata dell'intervento	130 minuti (105-150)

Tabella 4: Variabili intraoperatorie della popolazione oggetto del confronto Lobectomia lobo superiore destro e Culmenectomia

4.1.4 Istologia

L'esame istologico preoperatorio è stato eseguito in 83 pazienti (51% dei casi).

Le neoplasie sono state stadiate seguendo l'VIII edizione della classificazione TNM elaborata dall'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC).

Per quanto riguarda il parametro T è emerso che:

- Il 17% delle neoplasie era pT 1a
- Il 20% delle neoplasie era pT 1b
- L'8.1% delle neoplasie era pT 1c
- Il 43% delle neoplasie era pT 2a
- Il 7% delle neoplasie era pT 2b
- Il 4.3% delle neoplasie era pT 3
- Lo 0.6% delle neoplasie era pT 4

Il 19.2% (n=31) delle neoplasie sono risultate essere in stadio IA1, il 18.5% (n=30) in stadio IA2, l'8% (n=13) in stadio IA3, il 43.2% (n=70) in stadio IB, il 6.2% (n=10) in stadio IIA, il 4.3% (n=7) in stadio IIB, lo 0.6% (n=1) in stadio IIIA (*Grafico 3*).

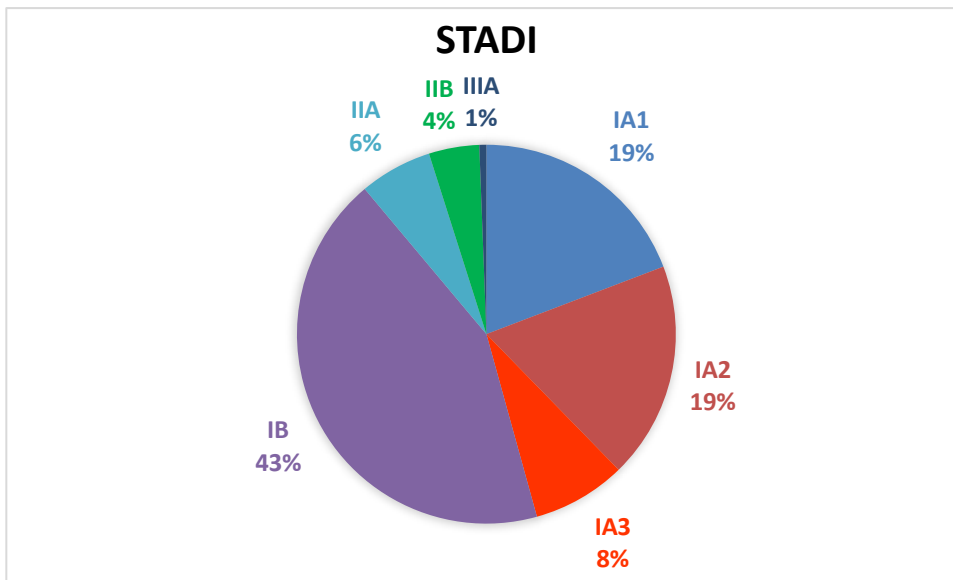


Grafico 3: Distribuzione degli stadi

Per quanto riguarda la classificazione istologica, 125 (77%) sono risultati essere adenocarcinomi, 22 (14%) carcinomi squamosi, 11 (6.8%) carcinoidi e 3 (1.9%) carcinomi adenosquamosi.

Tra gli adenocarcinomi il pattern di crescita prevalente è stato quello acinare (76%) seguito in ordine di incidenza dal pattern lepidico (11%), solido (6%), papillare (1%).

4.1.5 Andamento post-operatorio e complicanze

Il tempo di permanenza del drenaggio toracico aveva una mediana di 3 giorni in entrambi i gruppi mentre la durata della degenza ospedaliera aveva una mediana di 5 giornate post-operatorie.

Nel gruppo di pazienti sottoposti a lobectomia si sono verificate le seguenti complicanze (*Grafico 4*):

- 14 casi di perdite aeree prolungate (10%) di cui 2 sono stati trattati con blood patch e uno con talcaggio pleurico mentre per i restanti casi è stato utilizzato un approccio conservativo.
- 19 casi di fibrillazione atriale (14%)
- 20 casi di enfisema sottocutaneo (14.7%)
- 1 caso di lesione del nervo laringeo ricorrente (0.7%)

- 1 caso di chilotorace (0.7%)
- 1 caso di atelettasia (0.7%)
- 1 caso di reintubazione con reintervento per insorgenza di un ematoma polmonare (0.7%)

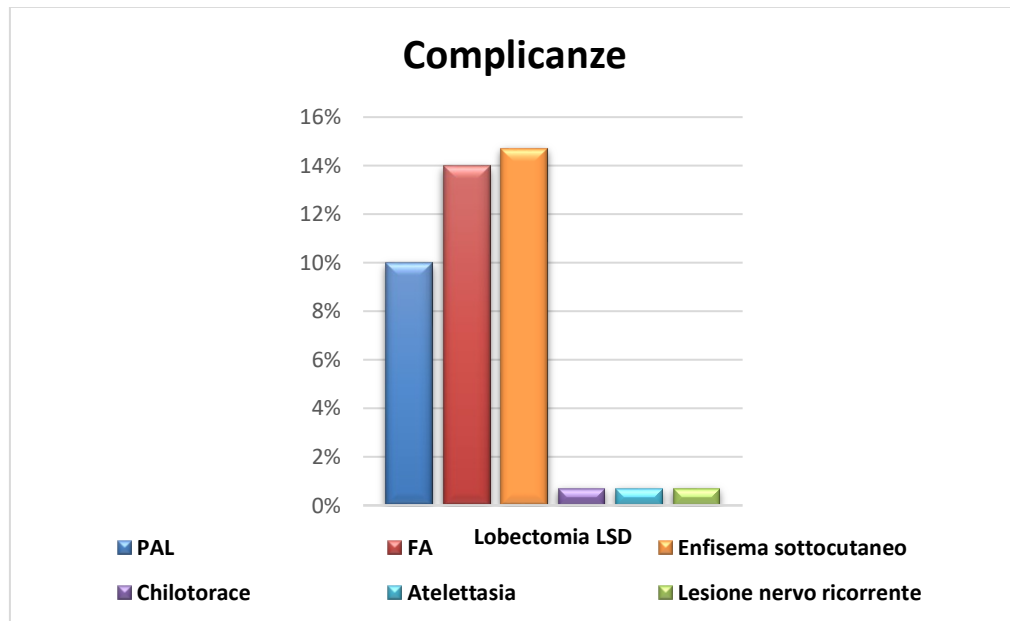


Grafico 4: Complicanze post-operatorie nei pazienti sottoposti a lobectomia del lobo superiore destro

Nel gruppo dei pazienti sottoposti a segmentectomia si sono verificate le seguenti complicanze (Grafico 5):

- 3 casi di perdite aeree prolungate (11.5%) di cui uno è stato trattato con blood patch
- 2 casi di fibrillazione atriale (7.7%)
- 1 caso di edema polmonare (3.8%) con necessità di reintubazione
- 1 caso di enfisema sottocutaneo (3.8%)

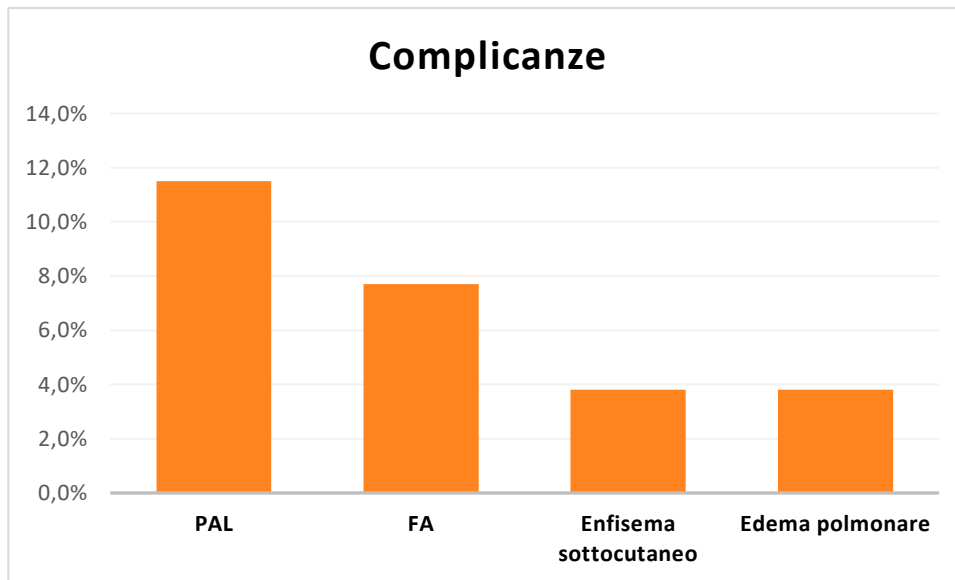


Grafico 5: Complicanze post-operatorie nei pazienti sottoposti a culmenectomia

5 pazienti che erano stati sottoposti a intervento di lobectomia sono stati riospedalizzati entro 6 mesi dalla dimissione. Le cause sono state:

- Iperpiressia
- Deiscenza di ferita con erniazione polmonare
- Versamento pleurico
- Idropnx persistente
- Insufficienza respiratoria ipossiémica con versamento pleurico

4.1.6 Outcome oncologico

Dall'analisi dei risultati raccolti è stato possibile calcolare la sopravvivenza negli anni, tramite il metodo di Kaplan-Meier, dei pazienti sottoposti a lobectomia del lobo superiore destro, denominati in questo capitolo come gruppo 1, e di quelli sottoposti a trisegmentectomia superiore sinistra, denominati in questo capitolo come gruppo 4 (Tabella 5 e 6).

Time (years)	Freedom from	Lower 95% CI	Upper 95% CI
1	0.959	0.924	0.995
3	0.898	0.839	0.962
5	0.873	0.798	0.954

Tabella 5: Sopravvivenza a 1, 3 e 5 anni dei pazienti sottoposti a lobectomia del lobo superiore destro (gruppo 1).

Time (years)	Freedom from	Lower 95% CI	Upper 95% CI
1	0.96	0.886	1
3	0.666	0.47	0.946
5	0.666	0.47	0.946

Tabella 6: Sopravvivenza a 1,3 e 5 anni dei pazienti sottoposti a trisegmentectomia superiore sinistra (gruppo 4).

Nel confronto tra i due gruppi si può notare che, ad 1 anno dall'intervento chirurgico, la sopravvivenza si attestava al 96% in entrambi i gruppi. Successivamente, però, la sopravvivenza diminuiva in modo diverso dei due gruppi: per quanto riguarda la lobectomia la sopravvivenza a 3 anni è risultata del 90% e a 5 anni del 87% mentre, per quanto riguarda la segmentectomia la sopravvivenza a 3 e a 5 anni è risultata del 67%.

Death 1vs4

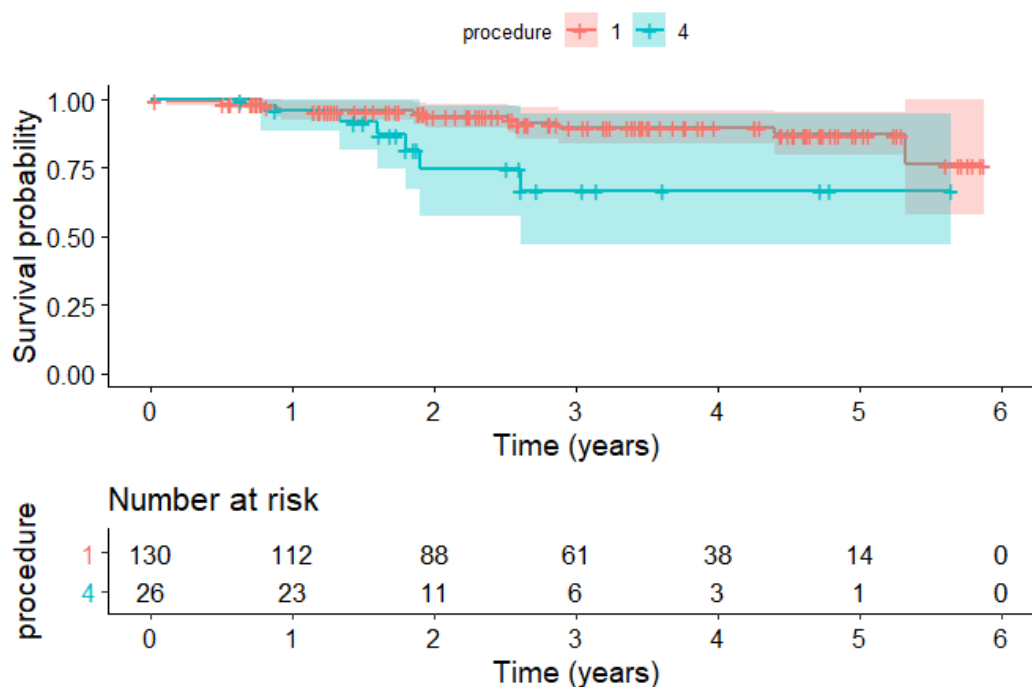


Grafico 6: Curva di sopravvivenza di Kaplan-Meier. Linea rossa (1): gruppo di pazienti sottoposti a lobectomia del lobo superiore destro. Linea blu (4): gruppo di pazienti sottoposti a culmenectomia

Dal grafico 6 si può notare come la curva della sopravvivenza sia sovrapponibile nei due gruppi per il primo anno e mezzo. Avvicinandosi al secondo anno post-operatorio le due curve iniziano a discostarsi: quella dei soggetti sottoposti a culmenectomia scende più rapidamente raggiungendo il massimo divario a 2 anni e mezzo per poi proseguire con un plateau.

Dall'analisi statistica tramite il modello di Cox è emerso che l'intervento di culmenectomia ha un rischio di morte 3,14 volte superiore rispetto a quello di lobectomia del lobo superiore destro. Questo dato è risultato statisticamente significativo con un p-value di 0,0231.

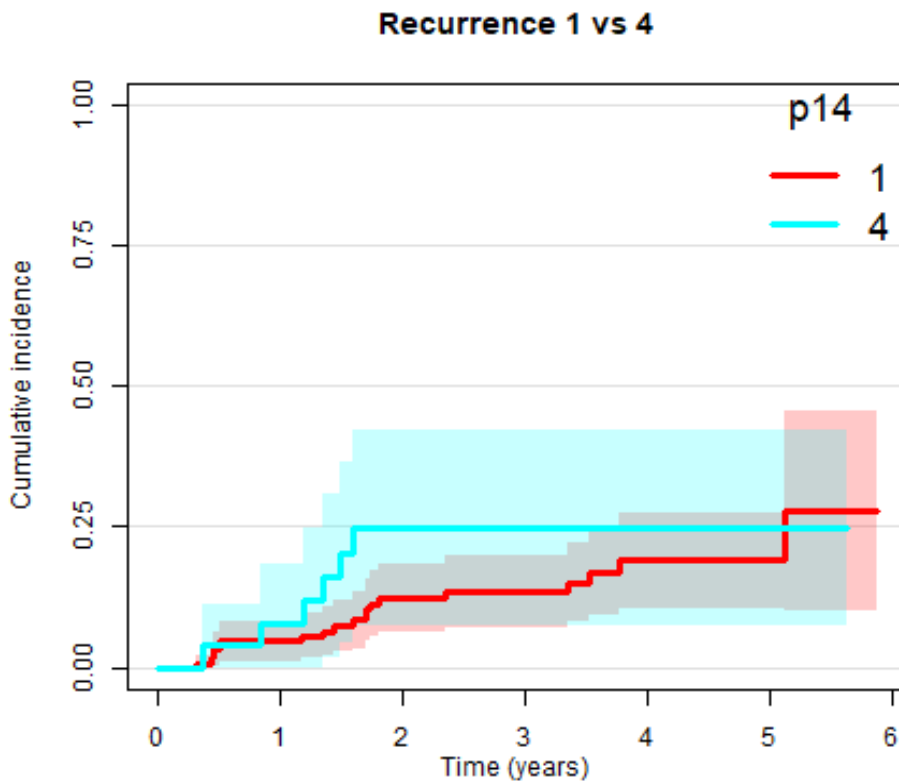


Grafico 7: Curva dell'incidenza di recidive tumorali. Linea rossa (1): gruppo di pazienti sottoposti a lobectomia del lobo superiore destro. Linea blu (4): gruppo di pazienti sottoposti a culmenectomia

Grazie alle visite di follow-up eseguite dai pazienti abbiamo potuto evidenziare le eventuali recidive della malattia sia per il gruppo 1, sia per il gruppo 4.

Time (years)	Cumulative Incidence	Lower 95% CI	Upper 95% CI
1	0.04 7	0.01	0.083
3	0.13 4	0.07	0.198
5	0.19	0.104	0.276

Tabella 7: Tassi di recidiva a 1,3 e 5 anni nei pazienti sottoposti a lobectomia del lobo superiore destro (gruppo 1)

Time (years)	Cumulative Incidence	Lower 95% CI	Upper 95% CI
1	0.079	0	0.183
3	0.248	0.075	0.421
5	0.248	0.075	0.421

Tabella 8: Tassi di recidiva a 1,3 e 5 anni nei pazienti sottoposti a trisegmentectomia superiore sinistra (gruppo 4)

Dal confronto tra i due gruppi è emerso che nel primo anno post-operatorio i pazienti con recidiva sono stati il 4.7% nel caso di intervento di lobectomia e il 7.9% nel caso di segmentectomia. Per la lobectomia, a 3 anni il tasso di recidive è risultato 13.4% e a 5 anni il 19%, mentre per la segmentectomia il tasso di recidiva è rimasto stabile al 24.8% sia a 3 sia a 5 anni (*Tabella 7 e 8*).

Le recidive nel gruppo 1 sono state 19, il 14%. 5 di questi pazienti non hanno ricevuto nessuna terapia mentre 14 pazienti hanno ricevuto un trattamento, in particolare:

- 1 paziente si è sottoposto solo a chirurgia
- 4 pazienti hanno eseguito solo chemioterapia
- 4 pazienti sono stati sottoposti solo radioterapia
- 1 paziente ha eseguito solo immunoterapia
- 1 paziente si è sottoposto a chirurgia associata a chemioterapia
- 1 paziente si è sottoposto a chirurgia associata a chemioterapia ed immunoterapia
- 1 paziente si è sottoposto a chirurgia associata a radioterapia
- 1 paziente ha eseguito chemioterapia associata a radioterapia

Al termine del follow-up, i pazienti che avevano recidivato:

- 4 erano vivi senza malattia
- 12 erano vivi ma con la malattia
- 3 erano deceduti a causa della malattia. Di questi, però, 2 non avevano ricevuto alcun trattamento mentre 1 paziente aveva eseguito CT.

Le recidive del gruppo 4 sono state 6, il 23%. Di queste 2 non hanno ricevuto nessun trattamento mentre 4 hanno ricevuto trattamento, in particolare:

- 1 paziente è stato sottoposto a chirurgia
- 2 pazienti sono stati sottoposti a radioterapia
- 1 paziente è stato sottoposto a chirurgia associata a chemioterapia

Al termine del follow-up, i pazienti che avevano recidivato:

- 1 era vivo con malattia
- 5 erano morti

4.2 Lobectomia del lobo medio versus lingulectomia

4.2.1 Caratteristiche della popolazione

La popolazione oggetto di questo confronto è costituita da 54 pazienti di cui 19 (35%) maschi e 35 (65%) femmine, con un'età media di 65 anni. Il BMI ha una mediana di 26.7 (IQR 24-30.5). Indagando l'abitudine tabagica di questi pazienti è emerso che 18 (35%) sono non fumatori mentre 33 (65%) hanno una storia di fumo pregressa o attuale.

Le comorbidità riscontrate sono state: ipertensione arteriosa sistemica in 28 pazienti (52%), patologie cardiovascolari in 18 (33%) pazienti, pregressa neoplasia in 8 pazienti (15%), diabete in 5 pazienti (9.3%), BPCO in 6 pazienti (12%).

Età	65 anni
Sesso	
Maschi	19 (35%)
Femmine	35 (65%)
Fumo di sigaretta	
Non fumatore	18 (35%)
Fumatore	33 (65%)
Comorbidità	
Ipertensione arteriosa	28 (52%)
Patologie cardiovascolari	18 (33%)
Pregressa neoplasia	8 (15%)
BPCO	6 (12%)
Diabete mellito	5 (9%)

Tabella 9: Variabili preoperatorie della popolazione oggetto del confronto tra Lobectomia lobo medio e Lingulectomia.

Il Charlson Comorbidity Index ha presentato una mediana di 3. Anche in questo caso, come nel confronto precedente, nei pazienti sottoposti a lobectomia la mediana di questo score è risultata più bassa (2) rispetto ai pazienti sottoposti a culmenectomia (5) (Tabella 10 e Grafico 8).

Charlson Comorbidity Index	Lobectomia LM	Lingulectomia
0	5 (13%)	1 (7%)
1	4 (10%)	0 (0%)
2	11 (28%)	1 (7%)
3	9 (23%)	2 (13%)
4	6 (15%)	0 (0%)
5	3 (8%)	4 (26%)
6	1 (3%)	5 (33%)
7	0 (0%)	1 (7%)
8	0 (0%)	1 (7%)

Tabella 10: Charlson Comorbidity Index dei gruppi di pazienti sottoposti a lobectomia del lobo medio e lingulectomia

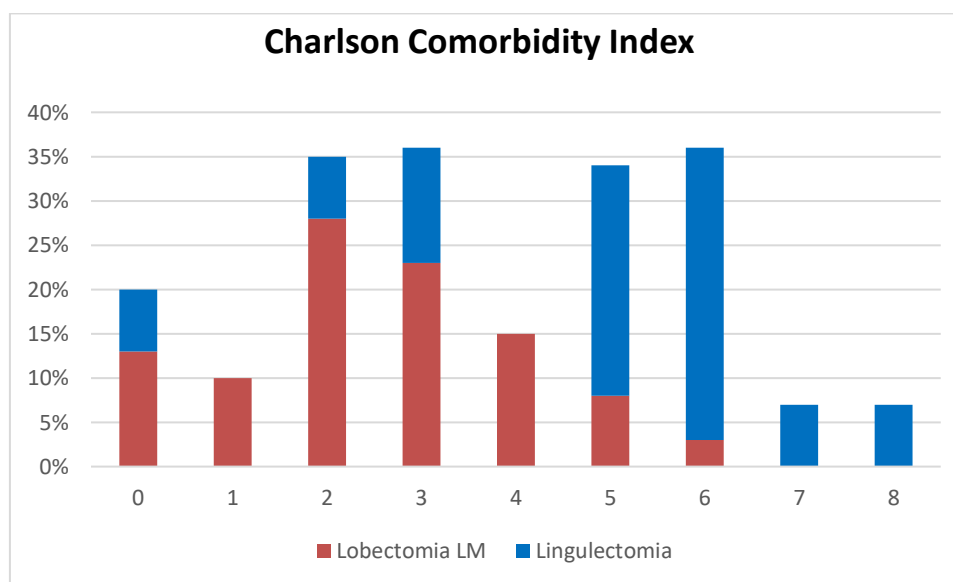


Grafico 8: Distribuzione dei valori del Charlson Comorbidity Index dei gruppi di pazienti sottoposti a lobectomia del lomo medio e lingulectomia

Per quanto riguarda l'ASA score, 1 (2%) paziente è risultato appartenere alla classe I, 35 (65%) appartenevano alla classe II, 16 (30%) pazienti appartenevano alla classe III, 2 (3%) pazienti appartenevano alla classe IV (Tabella 11 e Grafico 9).

CLASSE ASA	Lobectomia LM	Lingulectomia
1	1 (2%)	0 (0%)
2	26 (67%)	9 (60%)
3	12 (31%)	4 (27%)
4	0 (0%)	2 (13%)

Tabella 11: Classe ASA dei pazienti sottoposti a lobectomia del lobo medio e Lingulectomia

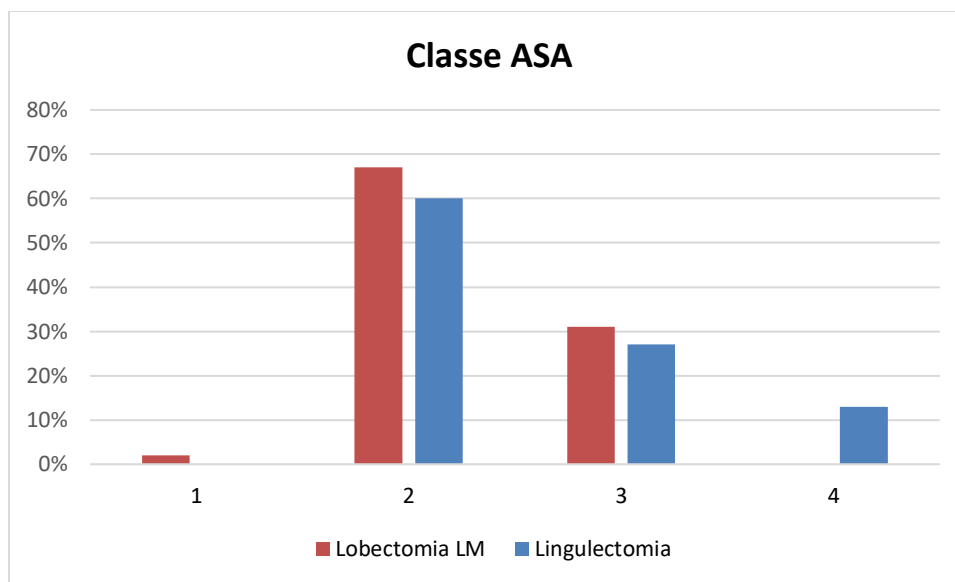


Grafico 9: Distribuzione delle Classi ASA dei gruppi di pazienti sottoposti a lobectomia del lobo medio e Lingulectomia

Dalle prove di funzionalità respiratoria sono emersi i seguenti valori mediani:

- FEV1: 2.40 litri (IQR 1.95-2.74)
- FEV1%: 105% (IQR 90-112)
- FVC: 2.97 litri (IQR 2.51-3.49)
- FVC%: 106% (IQR 96-121)
- DLCO/VA: 6.24 ml CO/min/mmHg/L (IQR 5.34-7.65)
- DLCO/VA%: 83% (IQR 67-101)
- Ppo-FEV1: 2.14 (IQR 1.74-2.45)
- Ppo-FEV1%: 94% (IQR 81-100)
- Ppo-DLCO/VA%: 74% (60-90)

In base ai dati spirometrici e predittivi post-operatori, i pazienti sono stati stratificati in base al rischio: 37 pazienti (76%) sono risultati a basso rischio, 12 pazienti (24%) a rischio intermedio.

4.2.2 Analisi preoperatorie

Dagli esami di imaging preoperatori è emerso che il 68% (n=34) delle neoplasie era in sede centrale e nel 9.3% dei casi (n=5) era presente una opacità a vetro smerigliato (Ground Glass Opacity, GGO).

Dalla stadiazione TNM clinica per quanto riguarda il parametro cT è emerso che:

- Il 13% (n=7) delle neoplasie aveva diametro <1cm (cT=1a)
- Il 50% (n=27) delle neoplasie aveva diametro compreso tra 1 e 2cm (cT=1b)
- Il 24% (n=13) delle neoplasie aveva diametro compreso tra 2 e 3 (cT=1c)
- Il 11% (n=6) delle neoplasie aveva diametro compreso tra 3 e 4 cm (cT=2a)
- Il 2% (n=1) delle neoplasie aveva diametro compreso tra 4 e 5 cm (cT=2b)

4.2.3 Fase intraoperatoria

I pazienti che sono rientrati in questo confronto sono stati 54 di cui 39 (72%) sottoposti a lobectomia del lobo medio e 15 (28%) sottoposti a resezione segmentale della lingua.

Tutte le resezioni polmonari sono state associate a linfadenectomia ma in 1 caso è stato eseguito un sampling linfonodale e non la linfadenectomia radicale. La mediana di linfonodi asportati è stata di 7 (IQR 6-10) con una mediana di 3 linfonodi nelle stazioni N1 e 4 linfonodi nelle stazioni N2.

In 19 casi (35%) sono state riscontrate aderenze pleuro-parenchimali all'esplorazione chirurgica.

Il completamento scissurale è stato eseguito con suturatrici meccaniche nel 93% dei casi (50 interventi).

In 1 intervento di lobectomia è stata necessaria la conversione in toracotomia per l'insorgenza di un sanguinamento maggiore incontrollabile in videotoracoscopia.

La durata degli interventi in minuti ha riportato una mediana di 112 (IQR 95-130) minuti.

Tipologia di intervento	
Lobectomia	39 (72%)
Segmentectomia	15 (28%)
Aderenze pleuro-parenchimali	19 (35%)
Completamento della scissura	54 (100%)
Stapler	50 (93%)
Bisturi ad ultrasuoni	4 (7%)
Linfonodi resecati	7 (6-10)
Durata dell'intervento	112 minuti (95-130)

Tabella 12: Caratteristiche intraoperatorie dei pazienti sottoposti a confronto tra Lobectomia del medio e Lingulectomia

4.2.4 Istologia

L'esame istologico preoperatorio è stato eseguito in 10 pazienti (18.5% dei casi). Le neoplasie sono state stadiate seguendo l'VIII edizione della classificazione TNM elaborata dall'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC). Per quanto riguarda il parametro T è emerso che:

- Il 17% (n=9) delle neoplasie era pT 1a
- Il 26% (n=14) delle neoplasie era pT 1b
- Il 5% (n=2) delle neoplasie era pT 1c
- Il 46% (n=25) delle neoplasie era pT 2a
- Il 2% (n=1) delle neoplasie era pT 2b
- Il 2% (n=1) delle neoplasie era pT 3
- Il 2% (n=1) delle neoplasie era pT 4

Il 14.8% (n=8) delle neoplasie sono risultate essere in stadio IA1, il 22.2% (n=12) in stadio IA2, il 5.5% (n=3) in stadio IA3, il 46.3% (n=25) in stadio IB, il 3.7% (n=2) in stadio IIA, il 5.5% (n=3) in stadio IIIA, il 2% (n=1) in stadio IIIB (*Grafico 10*).

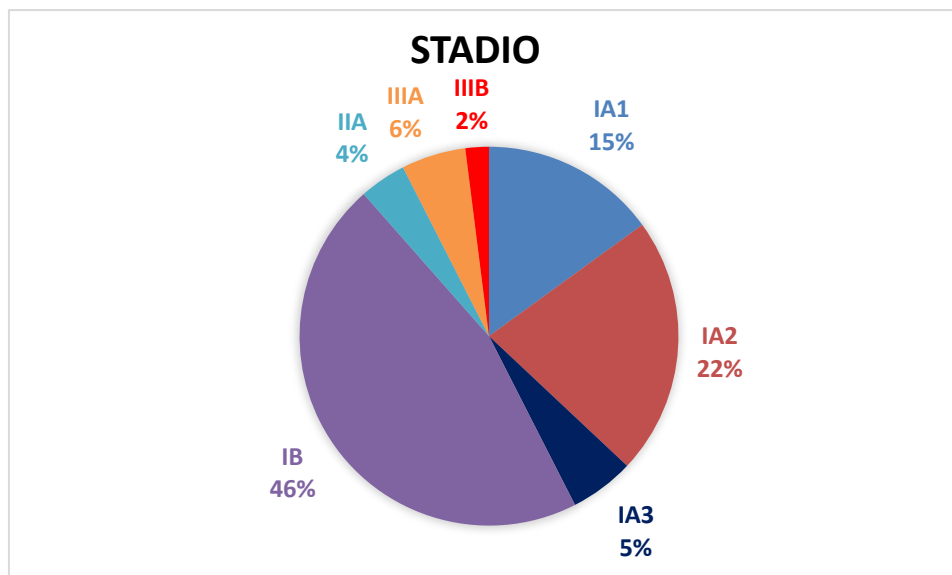


Grafico 10: Distribuzione degli stadi

Per quanto riguarda la classificazione istologica, 28 (52%) sono risultati essere carcinoidi, 23 (43%) adenocarcinomi, 2 (3.7%) carcinomi squamosi e 1 (1.9%) carcinoma pleomorfo.

Tra gli adenocarcinomi il pattern di crescita prevalente è stato quello acinare (59%) seguito in ordine di incidenza dal pattern solido (24%), lepidico (5.9%) e papillare (5.9%).

4.2.5 Andamento post-operatorio e complicanze

Il tempo di permanenza del drenaggio toracico ha riportato una mediana di 2 giorni in entrambi i gruppi mentre la durata della degenza ospedaliera aveva una mediana di 4 giornate post-operatorie.

Nel gruppo di pazienti sottoposti a lobectomia si sono verificate le seguenti complicanze (*Grafico 11*):

- 4 casi di fibrillazione atriale (14%)
- 3 casi di enfisema sottocutaneo (14.7%)
- 1 caso di emotorace per cui è stato necessario un reintervento (2.6%).

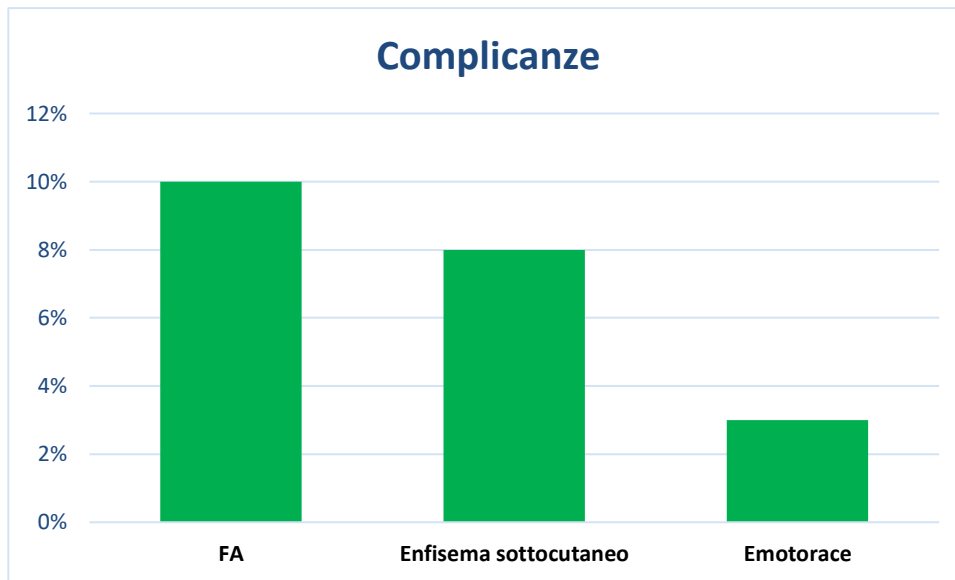


Grafico 11: Complicanze postoperatorie nei pazienti sottoposti a Lobectomia del lobo medio

Nel gruppo dei pazienti sottoposti a segmentectomia si sono verificate le seguenti complicanze (Grafico 12):

- 2 casi di perdite aeree prolungate (13%) di cui uno è stato trattato con blood patch
- 1 caso di fibrillazione atriale (6.7%)
- 1 caso di lesione del nervo laringeo ricorrente (6.7%)

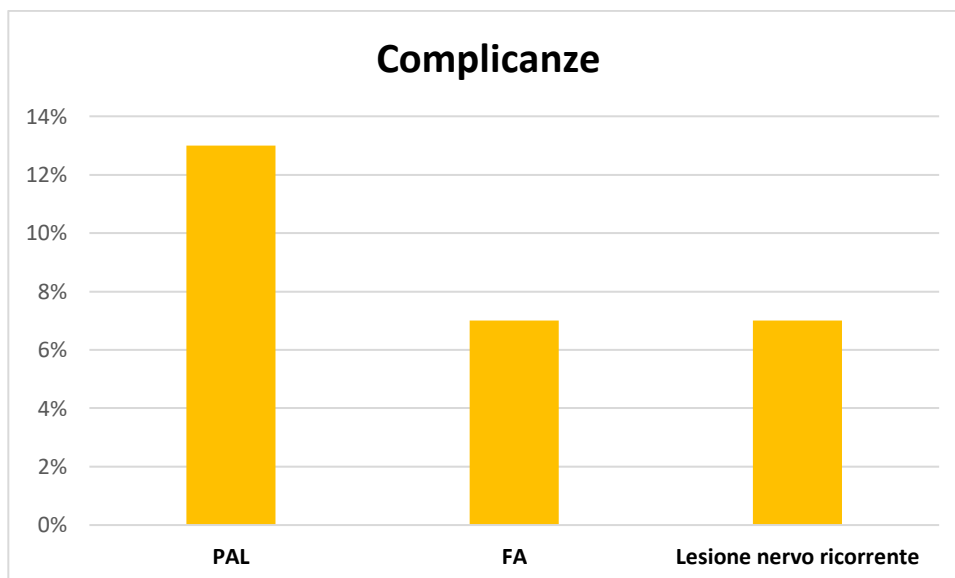


Grafico 12: Complicanze postoperatorie nei pazienti sottoposti a Lingulectomia

2 pazienti sottoposti a intervento di lobectomia sono stati riospedalizzati a 6 mesi dalla dimissione. Le cause sono state:

- Pneumomediastino con sviluppo di pneumotorace destro ed enfisema sottocutaneo
- Versamento pleurico destro con iperpiressia

1 paziente sottoposto a intervento di lingulectomia è stato riospedalizzato a 6 mesi dalla dimissione a causa dell'insorgenza di insufficienza respiratoria scatenata da una polmonite associata ad edema polmonare e versamento pleurico, in un quadro di idropneumotorace.

4.2.6 Outcome oncologico

Dall'analisi dei risultati raccolti è stato possibile calcolare la sopravvivenza negli anni, tramite il metodo di Kaplan-Meier, dei pazienti sottoposti a lobectomia del lobo medio, denominati in questo capitolo come gruppo 2, e di quelli sottoposti a lingulectomia, denominati in questo capitolo come gruppo 3 (Tabella 13 e 14).

Time (years)	Freedom from	Lower 95% CI	Upper 95% CI
1	1	1	1
3	0.963	0.894	1
5	0.963	0.894	1

Tabella 13: Sopravvivenza a 1, 3 e 5 anni dei pazienti sottoposti a lobectomia del lobo medio (gruppo 2).

Time (years)	Freedom from	Lower 95% CI	Upper 95% CI
1	0.856	0.688	1
3	0.856	0.688	1
5	0.856	0.688	1

Tabella 14: Sopravvivenza a 1, 3 e 5 anni dei pazienti sottoposti a lingulectomia (gruppo 3)

Nel confronto tra i due gruppi si può notare che, ad 1 anno dall'intervento chirurgico, la sopravvivenza si attestava al 100% nel gruppo di pazienti sottoposti a lobectomia del lobo medio e all'86% nel gruppo dei pazienti sottoposti a lingulectomia. Successivamente, nei pazienti sottoposti a lobectomia la sopravvivenza è stata del 96% sia a 3 sia a 5 anni, mentre nei pazienti sottoposti a lobectomia si è mantenuta all'86% sia a 3 sia a 5 anni.

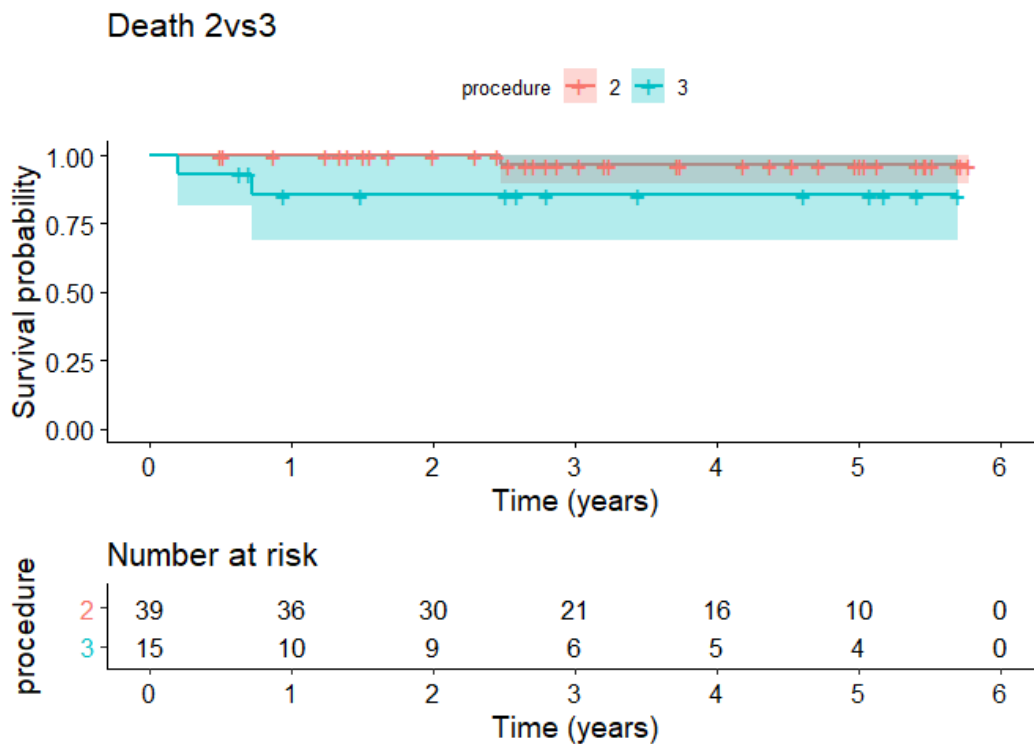


Grafico 13: Curva di sopravvivenza di Kaplan-Meier. Linea rossa (2): gruppo di pazienti sottoposti a lobectomia del lobo medio. Linea blu (3): gruppo di pazienti sottoposti a lingulectomia.

Dal grafico 13 si può evidenziare come le due curve di sopravvivenza siano sovrapponibili solo nei primi mesi post-operatori. Infatti, già a partire da 3-4 mesi, le due curve iniziano a discostarsi raggiungendo il massimo divario a 1 anno. Successivamente la curva del gruppo 3 resta costante mentre la sopravvivenza del gruppo 2 peggiora a circa 2 anni e mezzo.

Dall'analisi statistica tramite il modello di Cox è emerso che l'intervento di lingulectomia ha un rischio di morte di 5.78 volte maggiore rispetto alla lobectomia del medio ma questo dato non è risultato statisticamente significativo (p-value=0.152)

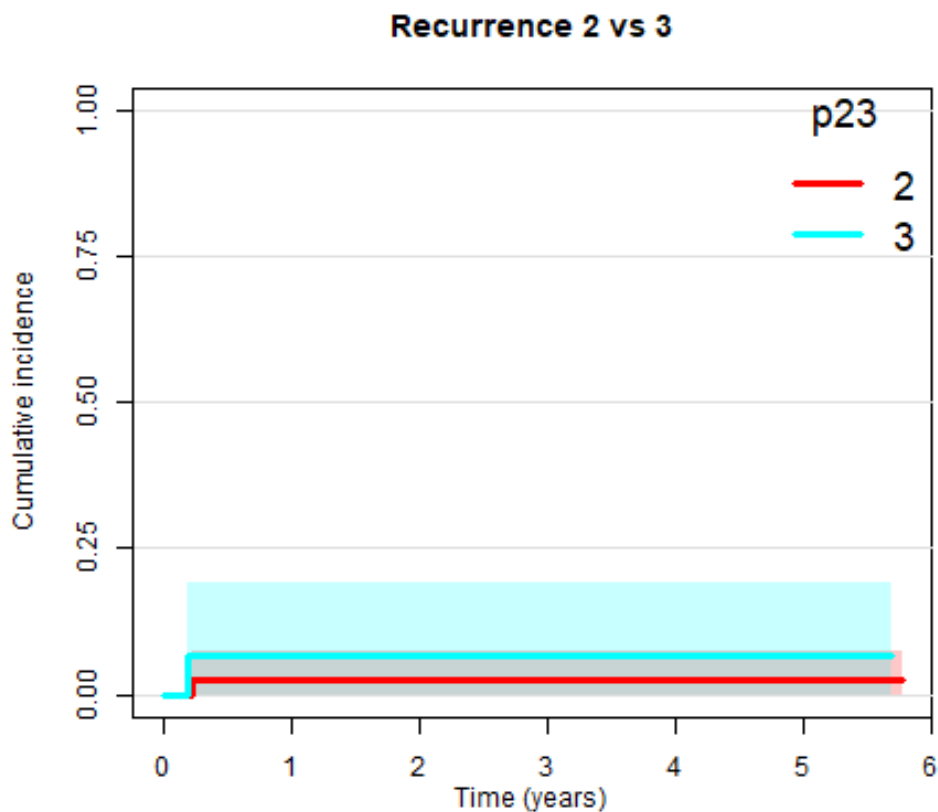


Grafico 14: Curva dell'incidenza di recidive tumorali. Linea rossa (2): gruppo di pazienti sottoposti a lobectomia del lobo medio. Linea blu (3): gruppo di pazienti sottoposti a lingulectomia.

Grazie alle visite di follow-up eseguite dai pazienti abbiamo potuto evidenziare le eventuali recidive della malattia sia per il gruppo 2, sia per il gruppo 3.

Time (years)	Cumulative Incidence	Lower 95% CI	Upper 95% CI
1	0.026	0	0.075
3	0.026	0	0.075
5	0.026	0	0.075

Tabella 15: Tassi di recidiva a 1, 3 e 5 anni dei pazienti sottoposti a lobectomia del lobo medio (gruppo 2)

Time (years)	Cumulative Incidence	Lower 95% CI	Upper 95% CI
1	0.067	0	0.193
3	0.067	0	0.193
5	0.067	0	0.193

Tabella 16: Tassi di recidiva a 1, 3 e 5 anni dei pazienti sottoposti a lingulectomia (gruppo 3)

Dal confronto tra i due gruppi è emerso che il tasso di recidiva per la lobectomia si è mantenuto stabile negli anni ed è risultato essere del 2.6% a 1, 3 e 5 anni. Anche per la lingulectomia il tasso di recidiva si è mantenuto stabile a 1, 3 e 5 anni ed è risultato essere del 6.7% (Tabella 15 e 16).

Nel gruppo 2 si è verificata una sola recidiva con insorgenza di metastasi a distanza al surrene e al tessuto osseo. La ripresa della patologia neoplastica è stata trattata con chemioterapia e radioterapia ma non è stato sufficiente in quanto il paziente è poi deceduto a causa della malattia.

Nel gruppo 3 si è verificata una sola recidiva ma il paziente non era ancora stato sottoposto a trattamento in quanto, al termine del follow-up del nostro studio, erano ancora in corso le valutazioni multidisciplinari per definire il tipo di trattamento più appropriato.

5. DISCUSSIONE

Se per i tumori polmonari non a piccole cellule in stadio precoce (stadio IA: diametro <2cm e rapporto tra parte solida e tumore totale >0,5) la segmentectomia sta per diventare il trattamento gold standard, come dimostrato dallo studio randomizzato multicentrico di fase 3 eseguito da Saji et al.²⁵, per gli stadi superiori la terapia di scelta rimane la lobectomia associata a linfadenectomia.

Negli ultimi anni, grazie soprattutto all'introduzione del concetto di screening del tumore polmonare, e alla diffusione a livello globale della chirurgia mininvasiva, stiamo assistendo ad un aumento dell'età media dei pazienti che vengono sottoposti a intervento chirurgico. Per tale motivo nella pratica clinica si sta spingendo sempre di più verso interventi più conservativi, quali le resezioni sublobari ed in particolare le resezioni segmentarie. In tali casi, infatti, il razionale di questo tipo di intervento sta nel risparmiare la maggior quota di parenchima polmonare possibile andando comunque a garantire una resezione polmonare anatomica radicale.

Le resezioni polmonari segmentarie possono essere distinte in due tipi:

- Semplici: in cui è prevista la sezione di un singolo piano intersegmentario
- Complesse: in cui è previsto il clivaggio di due o più piani intersegmentari

Le due resezioni segmentarie oggetto del nostro studio rientrano nel gruppo delle segmentectomie semplici e per caratteristiche anatomiche e funzionali, come già detto nei capitoli precedenti, possono essere considerate delle resezioni segmentarie estese.

Già Houck e colleghi avevano descritto che la trisegmentectomia superiore sinistra (con risparmio della lingula) e la lobectomia superiore destra (con risparmio del lobo medio) sono equivalenti da un punto di vista anatomico²⁶.

La tendenza ad adottare tecniche chirurgiche lung sparing in pazienti con un maggior numero di comorbidità viene evidenziata anche dai risultati del nostro studio e, in particolare, dall'analisi del Charlson Comorbidity Index e della classe

ASA. Il Charlson Comorbidity Index, indice oggettivo delle comorbidità, è risultato essere più alto nei pazienti sottoposti a segmentectomia con un p -value <0.001 (lobectomia superiore destra 3 vs 6 culmenectomia; lobectomia del medio 2 vs 5 lingulectomia). Anche la classe ASA, classificazione internazionale del rischio operatorio, è risultata essere maggiore nei pazienti sottoposti a segmentectomia con un p -value uguale a 0.007. In entrambi i casi, quindi, i dati sono risultati statisticamente significativi evidenziando la propensione dei chirurghi a sottoporre i pazienti più fragili e con comorbidità maggiori a interventi lung spairing.

Analizzando i dati preoperatori dei pazienti del nostro studio è emerso anche che nel gruppo della segmentectomia l'incidenza della BPCO era maggiore rispetto al gruppo della lobectomia (Culmen vs Lobo superiore destro: 31% vs 9% e lingua vs lobo medio: 20% vs 8%) con un p -value significativo di 0.006.

La coorte dei nostri pazienti ha confermato quanto ormai noto in letteratura circa il rischio di insorgenza del tumore polmonare in pazienti con storia di fumo attuale o pregressa. Infatti, il 77% dei pazienti sottoposti a lobectomia del lobo superiore destro, il 61% dei pazienti sottoposti a lobectomia del lobo medio, il 77% dei pazienti sottoposti a culmenectomia e il 73% dei pazienti sottoposti a lingulectomia ha riportato una storia di fumo.

Dalle prove di funzionalità respiratoria eseguite prima dell'intervento chirurgico non si sono evidenziate differenze statisticamente significative ma il FEV1% è risultato leggermente inferiore nei pazienti sottoposti a segmentectomia (culmen 93% vs 95% LSD; lingua 102% vs 105% LM), mentre gli altri dati sono risultati sovrapponibili tra i due gruppi.

Dalle analisi strumentali preoperatorie è emerso che il diametro delle neoplasie calcolato in millimetri, è leggermente minore nei gruppi delle resezioni segmentarie (culmenectomia 20mm vs lobectomia superiore destra 24mm; lingulectomia 12mm vs lobectomia del medio 20mm) ma il p -value non è risultato statisticamente significativo. Non sono risultati statisticamente significativi

neanche alcune caratteristiche anatomiche e radiologiche delle lesioni polmonari, quali la presenza di aree a vetro smerigliato, la sede centrale o periferica della neoplasia e il valore di SUV del tumore, ottenuto attraverso le PET-TC FDG e/o Gallio-Dotatoc (5.3 per LSD vs 6.2 per culmenectomia; 4.7 per LM vs 3.3 per lingulectomia).

I due gruppi sono risultati sovrapponibili per quanto riguarda la durata dell'intervento (130 minuti per lobectomia superiore destra, 120 minuti per culmenectomia, 110 minuti per lobectomia del medio, 120 minuti per lingulectomia).

Un altro dato statisticamente significativo è quello riguardante lo strumento utilizzato per il completamento della scissura. Nella maggior parte degli interventi di lobectomia abbiamo utilizzato la suturatrice meccanica (99% per Lobo superiore destro e 100% per lobo medio) mentre nelle resezioni segmentarie tali devices sono stati utilizzati in minor misura (73% sia per il culmen sia per la lingula), sostituiti dall'utilizzo del bisturi a ultrasuoni (8% nel culmen e 27% nella lingula). Questa differenza è risultata statisticamente significativa ed è indice della necessità di strumenti più maneggevoli nella divisione dei piani intersegmentari durante le resezioni segmentarie vista l'assenza di scissure anatomiche. Per tale motivo, molti interventi appartenenti ai due sottogruppi di resezioni segmentarie, sono stati eseguiti con tecnica fissureless, ovvero ricercando e isolando gli elementi bronco-vascolari a partire dal mediastino e non procedendo all'isolamento degli stessi per via scissurale. Questo si è visto soprattutto negli interventi di culmenectomia dove il 27% è stato eseguito con questa tecnica, mentre solo l'1% degli interventi di lobectomia del lobo superiore destro è stato eseguito in questo modo.

Ci sono state differenze lievi nelle conversioni ma queste non sono risultate statisticamente significative (7.7% nel culmen vs 3.7% nel LSD; 0% nella lingula vs 2.6% nel LM). Lo stesso vale per la distanza della neoplasia dai margini di resezione, i cui valori sono risultati simili per i diversi gruppi (25mm per lobectomia del LSD, 28mm per culmenectomia, 15mm per lobectomia del LM e 10mm per lingulectomia).

In tutti e quattro i gruppi in studio, l'analisi istopatologica delle neoplasie ha evidenziato una frequenza maggiore di adenocarcinomi seguiti dai tumori neuroendocrini. Tale dato è in accordo con l'epidemiologia mondiale dei tumori polmonari.

È stato interessante notare come, nella nostra coorte di pazienti, ci sia stata una differenza statisticamente significativa nel numero di linfonodi asportati. Infatti, il gruppo di pazienti sottoposti a segmentectomia aveva un numero maggiore di linfonodi asportati (mediana 14vs7 per culmen vs lobo superiore destro; mediana 13vs7 per lingula vs lobo medio). Il nostro Centro infatti ha la prassi ormai consolidata di disseccare secondo linee guida NCCN almeno 3 stazioni linfonodali N1 e almeno 2 stazioni N2. Tuttavia, questa differenza nel numero di linfonodi asportati, non si rifletteva nelle stazioni di tipo N1. I risultati indicano una netta prevalenza di tali stazioni nel gruppo delle lobectomie, dato statisticamente significativo (mediana 3 per lobo superiore destro vs 0 per culmen; mediana 3 per lobo medio vs 0 per lingula). Questo può essere dovuto al fatto che, l'asportazione di una quota maggiore di parenchima polmonare (lobectomia) e la presenza di una scissura anatomica, comporterebbe una maggiore facilità nell'asportazione di una quota maggiore di linfonodi locali intraparenchimali. Questa differenza nella linfoadenectomia potrebbe anche essere responsabile di un possibile down-staging della neoplasia, e in alcuni casi spiegare la minore sopravvivenza che si è evidenziata nei gruppi di pazienti sottoposti a resezione segmentale.

Nel caso della lingulectomia, la minore sopravvivenza che è stata evidenziata nel nostro studio può essere anche legata alle caratteristiche intrinseche della popolazione in esame. Infatti, 4 pazienti di questo gruppo (il 27%), hanno avuto un upstaging linfonodale alla stadiazione patologica definitiva: all'analisi istologica del pezzo operatorio, alcuni dei linfonodi asportati dalle stazioni N1 ed N2 sono risultati positivi sebbene l'indagine PET preoperatoria fosse negativa.

Nell'immediato post-operatorio le complicanze sono risultate leggermente inferiori nel gruppo delle segmentectomia, seppure il dato non sia risultato statisticamente significativo (Perdite aeree prolungate: 10% nella lobectomia

superiore destra, 11% nella culmenectomia, 13% nella lingulectomia; Fibrillazione atriale: 14% nella lobectomia superiore destra e del medio, 7% nella culmenectomia e lingulectomia; Enfisema sottocutaneo: 15% nella lobectomia superiore destra, 4% nella culmenectomia; Chilotorace: 1% nella lobectomia superiore destra; Emotorace: 2.6% nella lobectomia del medio). In particolare, le complicanze post-operatorie sono insorte: nel 38% nei pazienti sottoposti a lobectomia del lobo superiore destro, 34% nei pazienti sottoposti a culmenectomia, 15% dei pazienti sottoposti a lobectomia LM e 13% dei pazienti sottoposti a lingulectomia. Questo dato è in linea con quanto presente in letteratura e in particolare con lo studio osservazionale retrospettivo multicentrico eseguito da Tosi et al.²⁷, basato sui dati presenti nel database dell'ESTS (European Society of Toracic Surgeons), che evidenziava un minor numero di complicanze nei pazienti sottoposti a segmentectomie.

Analizzando l'outcome post-operatorio tra il gruppo delle lobectomie e quello delle segmentectomie è emerso che non ci sono state differenze nella permanenza del drenaggio toracico (3 giorni per la lobectomia superiore destra e la culmenectomia; 2 giorni per la lobectomia del medio e lingulectomia) e nella durata complessiva delle giornate di degenza post-operatoria (5 giorni per la lobectomia superiore destra e la culmenectomia; 4 giorni per la lobectomia del medio e lingulectomia).

Andando ad analizzare il dato riospedalizzazione a 6 mesi dall'intervento dei vari gruppi, questo è risultato maggiore nei pazienti sottoposti a lobectomia, per insorgenza di complicanze post-operatorie tardive.

Per quanto riguarda i dati sulla sopravvivenza del primo gruppo (confronto culmenectomia vs lobectomia superiore destra), le curve esposte nel capitolo precedente hanno mostrato una sovrapposizione dei tassi di sopravvivenza ad 1 anno salvo discostarsi dopo i 2 anni in favore della lobectomia superiore destra. Infatti, la curva di sopravvivenza dei pazienti sottoposti a culmenectomia tende a scendere più rapidamente fino a raggiungere un plateau intorno ai 3 anni dall'intervento chirurgico.

Analizzando invece il secondo gruppo (confronto lingulectomia vs lobectomia del medio), le curve di sopravvivenza dei pazienti sottoposti a lingulectomia tendono a discostarsi già dopo i primi mesi successivi all'intervento chirurgico raggiungendo il plateau ad 1 anno. Diversamente la curva del gruppo di pazienti sottoposti a lobectomia del medio tende a peggiorare dopo i 2 anni e mezzo dell'intervento avvicinandosi ai valori di sopravvivenza della resezione segmentaria oggetto di confronto.

Questi dati sono sommariamente concordi allo studio svolto da Roman²⁸, consistente in un confronto tra 64 segmentectomie e 64 lobectomie eseguite per il trattamento chirurgico di NSCLC in stadio II-IIIa volto a valutare l'outcome post-operatorio e clinico-oncologico, il quale riportava una sopravvivenza ad 1 anno equivalente tra i due gruppi (88% vs 92%, $p=0,62$) ed una sopravvivenza a 4-5 anni inferiore nel gruppo sottoposto a segmentectomia (39% vs 68%).

Seguendo i pazienti con un follow-up negli anni successivi all'intervento, è emerso che il gruppo delle segmentectomie mostrava più frequentemente recidiva di malattia (Tabelle 3 e 4). Infatti, dal modello di Cox è emerso che la culmenectomia presentava un rischio di ricorrenza 1.8 volte maggiore rispetto alla lobectomia del lobo superiore destro ma questo dato non è risultato significativo. Per quanto riguarda la lingulectomia, invece, il rischio di recidiva era 2.8 volte maggiore rispetto alla lobectomia del lobo medio ma, anche in questo caso, il dato non è risultato significativo.

Come già detto precedentemente, a nostro giudizio, la differenza di tali dati base potrebbe essere imputabile alla minor quantità della linfadenectomia locale nelle resezioni segmentarie, verificatasi nella nostra coorte di pazienti.

6. LIMITI DELLO STUDIO

Il nostro studio presenta alcuni limiti che devono essere chiariti per poter analizzare correttamente i risultati. Uno dei limiti più importanti è l'eterogeneità della numerosità dei gruppi confrontati. Infatti, il nostro studio ha risentito molto delle frequenze con cui vengono eseguiti nella pratica clinica gli interventi chirurgici, per cui le lobectomie sono state molto più numerose rispetto alle resezioni segmentarie. Questo non ha permesso un corretto confronto tra i gruppi.

Un altro importante limite è intrinseco allo studio osservazionale retrospettivo ed è l'incompletezza dei dati raccolti e la scarsa affidabilità di alcuni risultati. Inoltre, le indicazioni agli interventi chirurgici sono state date per motivi clinici e non in base allo scopo del nostro studio per cui non vi è una divisione chiara tra le segmentectomie di necessità (spinte da ragioni legate allo status di fragilità del paziente) e intenzionali (eseguite in pazienti candidabili anche alla lobectomia). Eventuali studi futuri prospettici randomizzati che consentano un'omogeneità numerica dei gruppi e che permettano il confronto tra segmentectomia e lobectomia intenzionali, ovvero decise già all'inizio dello studio, potrebbero far emergere risultati diversi e più affidabili in quanto caratterizzati da minori bias.

Infine, un ultimo limite dello studio è il fatto di essere monocentrico per cui i risultati sono legati alle tecniche chirurgiche utilizzate e all'"expertise" dell'equipe chirurgica.

7. CONCLUSIONI

Con il progredire delle tecniche chirurgiche, con lo sviluppo di innovazioni tecnologiche e con l'aumento dell'età media dei pazienti affetti da neoplasia polmonare sottoposti ad intervento chirurgico, le resezioni segmentarie hanno già soppiantato in alcuni casi iper-selezionati la lobectomia e la sensazione è che prenderanno sempre più piede nella pratica clinica dei prossimi anni.

Come già descritto in precedenza, il culmen e la lingula seppur considerati dei veri e propri segmenti, in quanto insieme vanno a costituire il lobo superiore sinistro, da un punto di vista anatomico e funzionale potrebbero considerarsi sovrapponibili rispettivamente al lobo superiore destro e lobo medio. Per tale motivo, il nostro studio si poneva come obiettivo quello di andare a paragonare le loro rispettive resezioni, anche per stadi superiori a quelli che attualmente rappresentano il gold standard per l'esecuzione della resezione segmentaria.

I nostri risultati non hanno di fatto dimostrato la non inferiorità delle resezioni segmentarie di culmen e lingula rispetto alle lobectomie del lobo superiore destro e lobo medio in termini di sopravvivenza a medio e lungo termine, mentre hanno mostrato la fattibilità in termini di complicanze e di degenza media della resezione anatomica segmentaria anche in stadi più avanzati. Il nostro studio conferma dunque che, al momento, per tumori polmonari localizzati al lobo superiore sinistro ed in stadi clinici superiori al I, il trattamento di scelta rimane la lobectomia rispetto alla resezione sub-lobare anatomica.

Come detto, tali risultati potrebbero essere stati influenzati dai limiti dello studio sopracitati, e non essendoci in letteratura altri studi di questo tipo, prima di escludere questa opzione terapeutica sarebbe auspicabile eseguire dei trial clinici con un campione più omogeneo per ottenere dei risultati più affidabili.

BIBLIOGRAFIA

1. Anastasi, G. & et al. *Trattato di Anatomia umana*. vol. 2 (2010).
2. Fabre, D. & Fadel, E. Principi generali delle exeresi polmonari. *EMC - Tecniche Chirurgiche Torace* **12**, (2008).
3. AIOM & AIRTUM. 10° Rapporto “I numeri del cancro in Italia”, edizione 2020. Disponibile a: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020_Numeri_Cancro-operatori-web.pdf.
4. AIOM. *Linee guida NEOPLASIE DEL POLMONE Edizione 2020*.
5. Jha, P. *et al.* 21st-Century Hazards of Smoking and Benefits of Cessation in the United States. *New England Journal of Medicine* **368**, (2013).
6. The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *New England Journal of Medicine* **365**, 395–409 (2011).
7. Jameson *et al.* *Harrison Principi di Medicina Interna*. (2021).
8. Rubin, E. & Strayer, D. S. *Rubin’s Pathology: Clinicopathologic Foundations of Medicine*. (2015).
9. Wu, Y. L. *et al.* ADAURA: Phase III, Double-blind, Randomized Study of Osimertinib Versus Placebo in EGFR Mutation-positive Early-stage NSCLC After Complete Surgical Resection. *Clinical Lung Cancer* **19**, (2018).
10. Liu, S. v. *et al.* Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMpower133). *J Clin Oncol* **39**, (2021).
11. Datta, D. & Lahiri, B. Preoperative evaluation of patients undergoing lung resection surgery. *Chest* vol. 123 (2003).
12. von Groote-Bidlingmaier, F., Koegelenberg, C. F. N. & Bolliger, C. T. Functional Evaluation before Lung Resection. *Clinics in Chest Medicine* vol. 32 (2011).
13. Roy, P. M. Preoperative pulmonary evaluation for lung resection. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology* vol. 34 (2018).

-
14. Paletto, Ambrogi, V., Angeletti, C., Pischedda, F. & Maggi, G. *Nuovo trattato di tecnica chirurgica 3: Parete toracica, pleura, polmoni, trachea, bronchi.* (2000).
 15. Dugan, K. C., Laxmanan, B., Murgu, S. & Hogarth, D. K. Management of Persistent Air Leaks. *Chest* vol. 152 (2017).
 16. Petrella, F. & Spaggiari, L. Prolonged air leak after pulmonary lobectomy. *Journal of Thoracic Disease* vol. 11 (2019).
 17. Elsayed, H., McShane, J. & Shackcloth, M. Air leaks following pulmonary resection for lung cancer: Is it a patient or surgeon related problem? *Ann R Coll Surg Engl* **94**, (2012).
 18. Maniwa, Y. Postoperative Intrathoracic Hemorrhage; Perioperative Prevention and Management. *Kyobu geka. The Japanese journal of thoracic surgery* vol. 70 (2017).
 19. Bigatello, L. M., Allain, R. & Gaissert, H. A. Acute lung injury after pulmonary resection. *Minerva Anestesiologica* **70**, (2004).
 20. Clark, J. M., Cooke, D. T. & Brown, L. M. Management of Complications After Lung Resection: Prolonged Air Leak and Bronchopleural Fistula. *Thoracic surgery clinics* vol. 30 (2020).
 21. Deschamps, C., Allen, M. S., Trastek, V. F. & Pairolero, P. C. Empyema following pulmonary resection. *Chest surgery clinics of North America* vol. 4 (1994).
 22. Yasuura, Y. *et al.* Chylothorax after pulmonary resection and lymph node dissection for primary lung cancer; retrospective observational study. *Journal of Cardiothoracic Surgery* **17**, (2022).
 23. Ishibashi, H. *et al.* Postoperative Atrial Fibrillation in Lung Cancer Lobectomy—Analysis of Risk Factors and Prognosis. *World Journal of Surgery* **44**, (2020).
 24. Bagheri, R., Yousefi, Y., Rezai, R., Azemonfar, V. & Keshtan, F. G. Atrial fibrillation after lung surgery: Incidence, underlying factors, and predictors. *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska* **16**, (2019).
 25. Saji, H., Okada, M., Tsuboi, M. & *et al.* Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* **399**, 1607–1617 (2022).

-
26. Houck, W. v., Fuller, C. B. & McKenna, R. J. Video-assisted thoracic surgery upper lobe trisegmentectomy for early-stage left apical lung cancer. *Annals of Thoracic Surgery* **78**, (2004).
 27. Tosi, D. *et al.* Anatomical segmentectomy versus pulmonary lobectomy for stage I non-small-cell lung cancer: patients selection and outcomes from the European Society of Thoracic Surgeons database analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* **32**, (2021).
 28. Roman, M. *et al.* Lobectomy vs. segmentectomy. A propensity score matched comparison of outcomes. *European Journal of Surgical Oncology* **45**, (2019).

