



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Università degli Studi di Padova

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Scienze Cardio–Toraco–Vascolari e Sanità Pubblica

Direttore: Prof. Federico Rea

U.O. Chirurgia Toracica

Responsabile: Prof. Federico Rea

TESI DI LAUREA

**Studio dell’impatto dei markers infiammatori nella sopravvivenza
degli ultraottantenni sottoposti a VATS lobectomy**

Relatore: Prof. Andrea Zuin

Correlatore: Dott.ssa Chiara Anna Schiena

Laureando: Federico Gomiero

Anno Accademico: 2021/2022

RIASSUNTO

Presupposti dello studio

L'aumento dell'aspettativa di vita nella popolazione generale correla con un incremento della fascia di pazienti pluriottuagenari bisognosi di cure mediche. Il rapido emergere di questa categoria in ambito oncologico ha attirato l'attenzione della letteratura scientifica interrogandosi sull'importanza e sull'efficacia di trattare questi pazienti. Nello specifico sono stati pubblicati numerosi studi in merito al valore predittivo di alcuni parametri infiammatori, misurati prima dell'intervento di resezione tumorale, sull'outcome postoperatorio.

Scopo dello studio

Analizzare lo stato infiammatorio del paziente ultraottantenne sottoposto a lobectomia con tecnica VATS per neoplasia polmonare primitiva indagando i comuni markers flogistici già precedentemente analizzati in letteratura come il neutrofili-linfociti ratio, monociti-linfociti ratio, piastrine-linfociti ratio, PCR, linfociti-monociti ratio e confrontarli con l'outcome postoperatorio ed il follow-up a 24 mesi.

Materiali e metodi

Sono stati analizzati retrospettivamente 46 pazienti di età superiore o uguale ad 80 anni affetti da tumore polmonare in stadio precoce (I o II) che hanno eseguito l'intervento di lobectomia mediante VATS o intent to VATS presso l'U.O.C. di Chirurgia Toracica dell'Azienda ospedaliera di Padova dall'anno 2013 all'anno 2019 con un follow-up di 24 mesi.

Risultati

La maggior parte dei dati ottenuti non ha raggiunto una significatività statistica sufficiente per poter essere considerati attendibili. Hanno invece avuto risultati promettenti i rapporti tra linfociti-monociti e tra monociti-linfociti come significato rispettivamente protettivo e di rischio per recidiva tumorale al follow-up.

Conclusioni

Per quanto riguarda la sopravvivenza, il rischio di recidiva tumorale e la mortalità legata alla neoplasia si è visto, nella popolazione studiata, che sottoporre pazienti a VATS lobectomy per tumori polmonari in stadio precoce presenta outcome favorevoli.

In merito al valore prognostico degli indici infiammatori misurati prima dell'operazione lo studio ha riconosciuto in valori di PCR>3 significato protettivo verso le perdite aeree postoperatorie. Rischio aumentato e valore protettivo sono stati attribuiti agli indici MLR (monocyte-lymphocyte ratio) e LMR (lymphocyte-monocyte ratio).

ABSTRACT

Background

The increase in life expectancy in the general population correlates with an increase in the segment of patients over eighty years old in need of medical care. The rapid emergence of this category in oncology has caught the attention of the scientific literature debating the importance and efficacy of treating these patients. Specifically, numerous studies have been published on the predictive value on the postoperative outcome of certain inflammatory parameters, measured before tumor resection surgery.

Purpose of the study

To analyze the inflammatory status of the over-80-year-old patient undergoing lobectomy with VATS technique for primary pulmonary neoplasm by investigating common inflammatory markers already analyzed in the scientific literature such as neutrophil-lymphocyte ratio, monocyte-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, PCR, lymphocyte-monocyte ratio and compare them with the postoperative outcome and follow-up at 24 months.

Materials and methods

The retrospective analysis was focused on 46 patients aged 80 years or older with early-stage lung cancer (I or II) who underwent lobectomy surgery by VATS or intent to VATS at the U.O.C. of Thoracic Surgery of the Hospital of Padua from the year 2013 to the year 2019 with a 24-month follow-up.

Results

Most of the data obtained did not reach sufficient statistical significance to be considered reliable. On the other hand, the lymphocyte-monocyte and monocyte-lymphocyte ratios had promising results respectively as protective and risk significance for tumor recurrence at follow-up.

Conclusions

Regarding survival, risk of tumor recurrence, and neoplasm-related mortality, it was seen in the study population that undergoing VATS lobectomy for early-stage lung cancer has favorable outcomes.

Regarding the prognostic value of inflammatory markers measured before surgery, the study recognized in PCR>3 values protective significance toward postoperative air leakage. Increased risk and protective value were attributed to MLR (monocyte-lymphocyte ratio) and LMR (lymphocyte-monocyte ratio) indices.

INTRODUZIONE	1
Il tumore del polmone	1
Epidemiologia.....	1
Eziologia	2
Prevenzione primaria e secondaria	3
Inquadramento biologico ed anatomo-patologico.....	4
Istotipi tumorali	5
Clinica	11
Diagnosi.....	14
Stadiazione.....	18
Trattamento chirurgico.....	27
Indicazioni all'intervento.....	27
Studio preoperatorio	31
Anatomia chirurgica dei polmoni.....	38
La lobectomia.....	42
VATS o toracotomia?	43
Outcome oncologici	44
SCOPO DELLO STUDIO.....	46
MATERIALI E METODI.....	47
Disegno dello studio.....	47
Analisi statistica	48
RISULTATI	48
DICUSSIONE	72
CONCLUSIONI.....	77
Bibliografia	78

INTRODUZIONE

Il tumore del polmone

Epidemiologia

Il tumore al polmone rappresenta una delle principali patologie neoplastiche a livello mondiale, sia per frequenza che per mortalità. In Italia, nel 2020, si sono stimate circa 41.000 nuove diagnosi, 27.550 di sesso maschile e 13.300 di sesso femminile, rappresentando la seconda neoplasia più frequente nei maschi (15%) e la terza nelle femmine (6%). L'incidenza aumenta con l'età raggiungendo l'apice tra la sesta e la settima decade di vita. Facendo riferimento ai report dal 2006 al 2016 si può notare una riduzione complessiva dell'incidenza di questo tumore, nonostante, valutando separatamente i due sessi essa sembra aumentare per le donne. [1] Tale andamento viene giustificato dalla progressiva diffusione tabagica nel sesso femminile. A partire dalla Seconda Guerra Mondiale infatti il consumo di tabacco, che rappresenta il principale fattore di rischio per neoplasia polmonare, ha iniziato a essere comune anche nel sesso femminile, raggiungendo il suo picco di diffusione intorno agli anni '60. [2]. Per quanto concerne la mortalità, i dati confermano che il carcinoma polmonare rappresenta la prima causa di morte nel sesso maschile e la seconda nel sesso femminile, rappresentando complessivamente il 18,8% dei decessi ad eziologia tumorale [1] Analogamente a quanto riportato per l'incidenza, anche la mortalità ha risentito delle differenze nella diffusione dell'abitudine tabagica nei due sessi nel corso del tempo. Negli Stati Uniti la mortalità per carcinoma polmonare nel sesso femminile, dopo aver riflettuto l'incremento del consumo di tabacco, si è stabilizzata per la prima volta soltanto nel 2003, ovvero con due decenni di ritardo rispetto a quanto avvenuto per il sesso maschile [3]. Un trend significativamente differente si registra invece in molti paesi europei, come ad esempio l'Italia: i dati italiani più recenti registrano infatti un decremento della mortalità nei maschi pari al costante incremento della stessa nelle femmine. In generale in Europa, ma anche in altre parti del mondo, i tassi di mortalità femminile per tumore del polmone risultano ancora in aumento

in quei paesi in cui l'abitudine al fumo si è diffusa tra le donne più tardivamente rispetto a quanto avvenuto ad esempio negli Stati Uniti. [1]. Si tratta di un tumore generalmente a prognosi infausta, la sopravvivenza media a 5 anni risulta maggiore nel sesso femminile (19%) rispetto al sesso maschile (15%), sono da sottolineare l'importanza della prevenzione primaria e della precocità della diagnosi, fattori aventi grande peso nell'outcome di tale malattia.

Eziologia

Come la maggior parte dei tumori anche per lo sviluppo del carcinoma polmonare sono necessari la coesistenza di fattori endogeni ed esogeni. Da ormai numerosi anni si è riconosciuta l'importanza del fumo di sigaretta nell'eziopatogenesi di questo tumore, portando il rischio di sviluppo di tale patologia rispettivamente 20 volte maggiore negli uomini e 10 volte maggiore nelle donne. Inoltre il rischio aumenta in relazione al numero di sigarette fumate ogni giorno e alla durata dell'abitudine in termini di anni. Nel fumo di sigaretta sono state identificate oltre 4000 sostanze, delle quali circa 60 sono carcinogeni noti. Le molecole principalmente implicate nella carcinogenesi sono gli idrocarburi policiclici aromatici, in particolare il benzo[a]pirene, le N-nitrosammine, le amine aromatiche, l'1,3-butadiene, il benzene, le aldeidi e l'ossido di etilene. La nicotina risulta essere la principale causa determinante la dipendenza all'abitudine tabagica. Il catrame invece, rappresenta l'insieme delle sostanze costituenti il prodotto della combustione, privato di porzione acquosa e nicotina; esso rappresenta quindi il determinante principale della cancerogenicità nella combustione del tabacco. All'interno delle cellule epiteliali bronchiali, questi agenti cancerogeni sono metabolizzati da parte di enzimi microsomiali con reazioni di detossificazione di fase I, che coinvolgono ad esempio il citocromo P-450, o di fase II, catalizzate dalla glutatione S-transferasi, dall'UDP-glucoronosiltransferasi, dalla sulfotransferasi e altri enzimi. Tale processo è volto a facilitare la detossificazione e l'escrezione delle sostanze tossiche. Se gli intermedi ossigenati formati nelle reazioni iniziali sono elettrofili, possono reagire con il DNA o con altre macromolecole. A livello del DNA possono legarsi in modo covalente a siti nucleofili, determinando la formazione di addotti. Le cellule hanno sistemi di riparazione del DNA che possono rimuovere tali addotti e riportare il DNA alla

struttura originaria. Le differenze interindividuali nella capacità di riparazione del DNA sono determinanti nella cancerogenesi del tumore polmonare, dal momento che la mancata riparazione di alcuni addotti può determinare errori nella sintesi del DNA e la conseguente introduzione di mutazioni a livello di oncogeni, come KRAS, o geni oncosoppressori, come P53. Questo determina infatti la perdita dei normali meccanismi di controllo della replicazione cellulare e dunque lo sviluppo del tumore [4]. Altri meccanismi carcinogenetici sono dati dal legame diretto di alcuni cancerogeni o dei loro metaboliti ai recettori cellulari con la conseguente attivazione di protein chinasi, dalla presenza di co-carcinogeni, e dall'ipermetilazione di geni promotori. Il fumo di sigaretta è imputabile come causa del 90% dei tumori ma solo il 20% dei fumatori sviluppa un carcinoma polmonare nel corso della vita, questo dato ci dà un'idea della multifattorialità coinvolta nello sviluppo di questa malattia. A livello genetico le mutazioni più frequenti si trovano sui geni KRAS ed EGFR, riscontrabili rispettivamente nel 15-20% e nel 10-15% delle diagnosi di carcinoma polmonare. Fumo di sigaretta e le suddette mutazioni genetiche rappresentano i principali fattori di rischio, altri fattori statisticamente meno rappresentati ma comunque di importante influenza nella patogenesi tumorale sono: esposizioni professionali a sostanze come amianto arsenico e radon, polimorfismi di geni coinvolti nella riparazione del DNA, della risposta infiammatoria o della riparazione tissutale.

Prevenzione primaria e secondaria

Come accennato prima tanto più precocemente si interviene sul tumore tanto migliore sarà la sopravvivenza. Da questo ragionamento nascono le varie forme di prevenzione in ambito tumorale, schematicamente possono essere divise su due piani: prevenzione primaria e secondaria. Con prevenzione primaria definiamo tutte le azioni e gli stili di vita che mirano a ridurre al minimo l'esposizione ai fattori di rischio noti per la specifica carcinogenesi, esempio cardine è l'astensione dal fumo di sigaretta (che si ricorda aumentare di 10 volte il rischio di sviluppo tumorale nella popolazione generale) [5]. E' importante ricordare che la sola prevenzione primaria non garantisce l'assoluta immunità da un'eventuale neoplasia (si rammenta la componente genetica nell'eziopatogenesi). In ordine cronologico successivo la prevenzione secondaria svolge non più un ruolo nel

ridurre il rischio di sviluppo della malattia, piuttosto di anticipare il più possibile la diagnosi della stessa. A tale scopo possono essere messi in atto protocolli di screening nella popolazione. Un test di screening perché venga definito sostenibile ed attuabile deve essere dotato di alcune peculiari caratteristiche quali: elevata sensibilità e specificità, elevata sicurezza, favorevole rapporto costo-efficacia, studio di una patologia di lunga durata, ridotta invasività e incremento della sopravvivenza generale. Uno studio di riferimento svolto a tal proposito è il NLST (National Lung Screening Trial), condotto negli Stati Uniti dal National Cancer Institute, trattasi di uno studio clinico randomizzato e controllato in cui sono stati presi in considerazione 53.400 soggetti ritenuti, in funzione di età e abitudine tabagica, ad alto alto rischio per insorgenza di tumore polmonare. Un primo gruppo di soggetti venne sottoposto a TC del torace a basso dosaggio ogni due anni, mentre il secondo gruppo di controllo eseguì una tradizionale radiografia del torace. I primi risultati portarono a un'interruzione precoce dello studio, poiché apparve evidente nel primo gruppo un'importante riduzione del 20% della mortalità riguardante il carcinoma polmonare rispetto il gruppo di controllo. [6] In seguito ai promettenti risultati dello studio, le linee guida americane redatte dal NCCN (National Comprehensive Cancer Network) vennero aggiornate, con l'aggiunta dell'indicazione a promuovere lo screening, attuato mediante TC a basso dosaggio a cadenza biennale nel caso di soggetti con determinate caratteristiche legate ad età (>50 anni), abitudine tabagica, potenzialmente candidabili a trattamento chirurgico e con eventuali ulteriori fattori di rischio, quali familiarità ed esposizione occupazionale ad asbesto. In Italia attualmente non è previsto un programma di screening per carcinoma polmonare rimborsato dal SSN, questo perché, come si è visto nello studio NLST, sono estremamente numerosi i casi di falsi positivi (solo il 4% dei noduli polmonari individuati con TC a basso dosaggio si è dimostrato effettivamente essere di natura tumorale), i quali portano ad un eccesso di indagini spesso invasive ed onerose.

Inquadramento biologico ed anatomo-patologico

Il tumore al polmone è una patologia eterogenea, nel 2015 la WHO ha pubblicato la classificazione attualmente in uso per questa neoplasia, essa si basa sull'utilizzo dell' algoritmo diagnostico pubblicato da IASLC/ATS/ERS nel 2011 (International

Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society), che prevede la valutazione di caratteristiche provenienti da prelievi citologici o biotici [7], secondo tale classificazione il 95% dei tumori diagnosticati appartiene ad uno dei 4 istotipi principali: carcinoma squamoso, adenocarcinoma, carcinoma indifferenziato a grandi cellule e carcinoma a piccole cellule (SCLC). Nello specifico secondo tale classificazione si valutano:

- 1) Caratteristiche morfologiche:
 - a) Presenza di specifiche caratteristiche tipiche dell'adenocarcinoma come differenziazione di tipo ghiandolare o mucinoso;
 - b) Presenza di cheratizzazione o spine cellulari, tipiche del carcinoma squamocellulare;
 - c) Presenza di caratteristiche morfologiche peculiari per carcinoma a piccole cellule;
 - d) Simultanea identificazione di caratteristiche adenocarcinomatose e squamose, tipiche di tumore adenosquamoso;
- 2) Studi di biologia molecolare: utili per una valutazione prognostica della patologia e per l'utilizzo di farmaci a bersaglio molecolare. Le mutazioni di maggior rilievo sono a carico dei geni: EGFR, HER2, ALK, KRAS, RET, ROT1;
- 3) Studi di immunohistochimica: utilizzati per ricercare l'espressione di determinate proteine caratteristiche per specifici istotipi tumorali, spesso dirimenti in caso di ambiguità all'indagine morfologica.
 - a) CK5/6, p40, p63: associate a carcinoma squamoso;
 - b) Napsina-A, CK7, TTF-1: associate ad adenocarcinoma;
 - c) CD56, cromogranina A, sinaptofisina: tipicamente espresse da tumori di tipo neuroendocrino.

Istotipi tumorali

Basandosi sulla classificazione WHO si identificano sei differenti istologie per il tumore polmonare, ciascuna, come precedentemente detto, caratterizzata da morfologia, espressione proteica, prognosi differente. In ordine di rilevanza epidemiologia:

- Adenocarcinoma: rappresenta il 30-50% delle nuove diagnosi di tumore polmonare [1], identificandosi come il più incidente tra gli istotipi. E' una neoplasia epiteliale a differenziamento ghiandolare con strutture papillari o acinari e produzione mucinosa. Origina spesso da bronchi di piccolo calibro, pertanto, nelle regioni polmonari periferiche, tenendo sempre conto possa presentarsi anche in sede centrale [7]. La localizzazione influisce sull'outcome della patologia, localizzazione centrale generalmente comporta compressione o ostruzione delle vie aeree, la localizzazione periferica si manifesta più frequentemente con coinvolgimento pleurico. Macroscopicamente appare come una lesione solida intraparenchimale ben delimitata ma non incapsulata, dall'aspetto lobulato e traslucido, a causa dell'intensa produzione di mucina. Masse di grandi dimensioni possono presentare aree emorragiche o necrotiche al loro interno, più raramente cavitazioni. A seconda della localizzazione possono avere sviluppo endobronchiale di tipo polipoide o, se periferici, possono portare a ritrazione della pleura. Hanno generalmente consistenza solida e compatta per perdita degli spazi aerei. Microscopicamente è possibile evidenziare cellule di tipo epiteliale con morfologia di tipo colonnare o cuboidale, caratterizzate da differenti pattern di crescita. I principali pattern sono rappresentati dal tipo lepidico, papillare, acinare, solido e micropapillare. Essi assumono grande importanza al momento della diagnosi e della caratterizzazione della patologia neoplastica, poiché associati a differente prognosi. (es. lepidico ha prognosi nettamente migliore rispetto ad un pattern di tipo micropapillare). Per quanto riguarda le caratteristiche immunoistochimiche, l'adenocarcinoma polmonare può risultare positivo per molti epitopi carcinomatosi, inclusi CEA, B72.3, CD15 (LeuM1), BER-EP4, cheratine ad ampio spettro, cheratine a basso peso molecolare (CAM 5.2), citocheratina 7, napsina, proteine del surfattante, PE-10 e TTF-1. In alcuni casi anche la citocheratina 20 può risultare positiva [8].
- Carcinoma squamocellulare: una volta considerato l' istotipo più frequente, ha visto recentemente una riduzione dell' incidenza andando a

rappresentare il 20-25% delle nuove diagnosi di neoplasia polmonare, in quanto istotipo maggiormente fumo-correlato, tale riduzione può essere attribuita, almeno in parte, al positivo effetto della prevenzione verso l'abitudine tabagica [9] [1]. È un tumore maligno ad origine epiteliale, spesso caratterizzato da fenomeni di cheratinizzazione cellulare e spine cellulari, tale neoplasia origina solitamente a livello dell'epitelio bronchiale. Il processo di trasformazione neoplastica, come per molti altri tumori, non solo polmonari, procede secondo stadi: iperplasia delle cellule basali epiteliali → metaplasia squamosa → displasia (classificata istologicamente come lieve, moderata e severa a seconda dell'atipia delle cellule interessanti il processo trasformativo e il livello di coinvolgimento della parete bronchiale) → carcinoma in situ (interessa tutta la parete del bronco) → carcinoma squamocellulare. Macroscopicamente la massa ha colorazione grigiastra di consistenza granulare/friabile, quando raggiunge dimensioni considerevoli può presentare cavitazioni, aree di necrosi o emorragiche. Per quanto riguarda l'aspetto microscopico, nel 2015 la WHO ha aggiornato la classificazione del carcinoma squamocellulare identificando tre varianti valutabili su base istologica: cheratinizzato: caratterizzato da strutture cellulari a conformazione poligonale, la stratificazione epiteliale viene mantenuta, sono presenti fenomeni di cheratinizzazione e formazione di spine intercellulari; non cheratinizzato: caratterizzato da cellule a ridotta differenziazione, le regioni presentanti fenomeni di cheratinizzazione e spine intercellulari sono significativamente ridotte e la distinzione con altri istotipi tumorali polmonari viene eseguita attraverso studio immunohistochimico; basalioidi: costituito da cellule con ridotto citosol, raggruppate a formare nidi cellulari. Possono presentare aree interessate da processi di cheratinizzazione e costituenti spine cellulari [10].

- Carcinoma a piccole cellule: anche definito come microcitoma polmonare, è caratterizzato da una crescita molto rapida e da spiccata propensione per invasione del sistema linfatico permettendogli così di generare rapidamente secondarismi metastatici. I pazienti al momento della

diagnosi presentano frequentemente metastasi a distanza, motivo per cui, come si vedrà in seguito, questo tipo di carcinoma non trova tipicamente indicazione al trattamento chirurgico. Rappresenta il terzo tumore polmonare per incidenza, riguardante il 15% delle diagnosi di carcinoma polmonare. Il microcitoma presenta l'espressione di marker caratterizzanti i classici tumori di tipo neuroendocrino (sinaptofisina, cromogranina, NSE), per tale motivo l'origine della neoplasia viene ricondotta ad alterazioni riguardanti le cellule neuroendocrine di Kulchitsky ed appartenenti al sistema APUD polmonare. Macroscopicamente è caratterizzato da colorazione giallo/biancastra, spesso si riscontrano estese aree di necrosi. A livello microscopico questo tumore si caratterizza per la presenza di cellule di piccole dimensioni dai margini poco definiti, da scarso citoplasma e dall'alto indice mitotico. Il microcitoma viene suddiviso in due categorizzazioni: carcinoma polmonare a piccole cellule e carcinoma polmonare a piccole cellule combinato, quest'ultimo gruppo comprende microcitomi con aggiunta di componenti di altri istotipi di carcinoma polmonare non a piccole cellule [11].

- Carcinoma a grandi cellule: è il terzo e meno frequente istotipo del gruppo dei NSCLC (non small cell lung cancer) rappresenta il 10% delle diagnosi all'interno di questa categoria, possiede caratteristiche di indifferenziamento cellulare, non presentante le tipiche proprietà morfologiche di un tumore ghiandolare o di un carcinoma squamoso. L'attuale classificazione suddivide tale carcinoma, mediante l'utilizzo di analisi di tipo immunoistochimico, in tumori a grandi cellule esprimenti marker molecolari caratteristici di adenocarcinoma o carcinoma squamocellulare e in tumori non esprimenti alcuno dei markers di tipo molecolare. [12]
- Carcinomi neuroendocrini del polmone: è una macrocategoria che racchiude al suo interno quattro istotipi: carcinoide tipico, carcinoide atipico, carcinoma a grandi cellule neuroendocrino e microcitoma. L'inserimento del microcitoma, visto prima, all'interno di questa categorizzazione si deve alla sua importanza epidemiologica, clinica e alla

sua spiccata espressione di marker tipici per tumori neuroendocrini (comogranina, sinaptofisina, nse). I carcinoidi polmonari sono caratterizzati da bassa malignità e origine solitamente a livello del parenchima polmonare periferico, partendo da processi carcinogenetici che coinvolgono le cellule neuroendocrine di Kultschitzky. I carcinoidi si suddividono in tipici e atipici, a seconda di prognosi, numero di mitosi, indice MIB-1, fenomeni di necrosi tumorale, tendenza all'invasione del sistema linfatico e metastatizzazione a distanza. Il carcinoide tipico si caratterizza per meno di due mitosi per 2mm^2 , assenza di aree di necrosi, indice MIB-1 < 2%, raro coinvolgimento di linfonodi regionali, rare metastasi a distanza e ottima sopravvivenza (95% a 5 anni e 90% a dieci). Il carcinoide atipico diversamente ha maggior numero di mitosi (2-10 per 2mm^2), presenza di fenomeni di necrosi, maggior indice MIB-1 (< 20%), in metà dei casi coinvolge linfonodi regionali, può dare metastasi a distanza nel 20% dei casi, la sopravvivenza è minore rispetto al carcinoide tipico (75% a 5 anni e 53% a dieci) [13]. I tumori carcinoidi interessano l'1-2% dei tumori diagnosticati a livello polmonare e i carcinoidi tipici rappresentano la quasi totalità dei casi diagnosticati. Infatti, solo lo 0,1-0,2 % delle diagnosi di carcinoma polmonare risultano rappresentate da carcinoidi atipici. L'insorgenza di tale neoplasia appare più precoce rispetto ad altri istotipi di carcinoma polmonare, presentando una diagnosi che mediamente avviene all'età di 48 anni. Non presentano significative differenze di insorgenza fra i due sessi e non si rileva una specifica associazione con l'abitudine tabagica [14]. I tumori carcinoidi a localizzazione centrale si manifestano frequentemente con episodi ricorrenti di polmonite, dolore, emottisi e tosse; mentre le neoplasie a insorgenza periferica generalmente non generano sintomi. Il carcinoma a grandi cellule neuroendocrino rappresenta il 3% delle neoplasie polmonari, era originariamente classificato all'interno dei carcinomi grandi cellule. Macroscopicamente ha colorazione rossastra con possibili fenomeni necrotici, raggiunge spesso notevoli dimensioni (alla diagnosi misura solitamente 3 cm). Microscopicamente le cellule hanno la classica

conformazione tipica dei pattern organoidi, ossia di elevate dimensioni, abbondante citosol, nuclei di grandi dimensioni ed evidenti strutture nucleolari (proprietà che differenzia tipicamente i tumori a grandi cellule dai microcitomi), mentre il rapporto nucleo/citoplasmatico risulta tipicamente ridotto. Presentano elevati valori di MIB-1 (50-100%), indice dell'elevato indice mitotico di duplicazione cellulare, il quale appare generalmente maggiore di 10 mitosi/2mm² (caratteristica che differenzia tipicamente i LCNEC dai carcinoidi). All'analisi eseguita attraverso tecniche di immunohistochimica è possibile evidenziare l'espressione di marcatori di tipo neuroendocrino. I carcinomi neuroendocrini sono spesso associati a sindromi paraneoplastiche, le più frequenti manifestazioni sono rappresentate da: sindrome da carcinoide, sindrome di Cushing, acromegalia e ipertiroidismo secondario.

- Carcinoma adenosquamoso: Carcinoma polmonare di rara frequenza rappresentate circa 0,4-4% di tutte le neoplasie polmonari, presenta sia una porzione tumorale caratterizzata da adenocarcinoma che una porzione tipicamente associata a carcinoma squamocellulare. Entrambe le componenti sono presenti per una percentuale consistente almeno al 10% dell'intera lesione neoplastica. A seconda della distribuzione delle componenti viene classificato in tre categorie: a predominanza squamocellulare (più frequente), a predominanza adenocarcinomatosa e ad espressione bilanciata. Ha origine generalmente a livello del parenchima polmonare periferico, l'incidenza è maggiore nel genere maschile, spesso pazienti tabagici, presenta un'elevata propensione al coinvolgimento del sistema linfatico e vascolare e appare al momento della diagnosi generalmente con diametro maggiore di 3 cm. Entrambe le componenti possono apparire come ben differenziate, a moderato differenziamento oppure a scarso differenziamento cellulare. L'analisi di tipo immunohistochimico nella maggior parte dei casi non risulta essere necessaria, essendo la lesione neoplastica caratterizzata da evidenti proprietà morfologiche caratterizzanti i due istotipi tumorali. Qualora venisse eseguita, risulta possibile evidenziare sia i marcatori molecolari

tipici di adenocarcinoma, quali cheratine a basso peso molecolare, napsina-A e TTF-1, che gli stessi marcatori caratterizzanti carcinoma squamocellulare, ossia CK5, CK6, p40 e p63. L'origine delle due popolazioni cellulari appare fra di esse indipendente, non essendo espressi entrambi i marker di tipo ghiandolare e di tipo squamoso su di una stessa cellula tumorale, escludendo quindi l'origine da una singola cellula progenitrice comune. La prognosi del carcinoma adenosquamoso risulta decisamente peggiore rispetto i singoli tumori squamocellulare e adenomatoso, presentando una sopravvivenza a 5 anni pari al 23,3% [15].

Clinica

Il tumore polmonare viene solitamente diagnosticato già in stadio avanzato. Vi sono due principali ragioni per tale ritardo:

- non esistono al momento protocolli di screening nazionale mediante i quali si possa efficacemente monitorare tutta la popolazione. Come visto precedentemente uno screening generale può comportare un eccesso di falsi positivi e conseguentemente un numero eccessivo di procedure diagnostiche avanzate ed invasive rendendolo eccessivamente oneroso per il SSN.
- La sintomatologia, soprattutto nelle fasi iniziali, risulta sfumata ed estremamente generica, tale da essere frequentemente sottovalutata o non riconosciuta sia dal paziente che dal medico curante questo perché i sintomi più frequenti (es. tosse) sono estremamente comuni nella popolazione specie nei fumatori. Solitamente il sospetto insorge solo dopo sintomi più specifici o eclatanti (es. emottisi), tipici però di un tumore già in stadio avanzato.

Vi è comunque una piccola componente di pazienti nei quali la diagnosi viene effettuata precocemente, trattasi per lo più di reperti accidentali, rinvenuti nel corso di altre indagini mediche per differenti condizioni cliniche [1].

Il tumore polmonare può manifestarsi con un'ampia rosa di sintomi, possono essere suddivisi in sintomi generici e specifici:

per quanto riguarda i generici, essi sono comuni a numerose neoplasie e devono fungere da campanello d'allarme per maggiori approfondimenti:

- Tosse (presente in circa la metà dei pazienti al momento della diagnosi)
- Stanchezza
- Fiato corto
- Dolore toracico
- Perdita di appetito
- Perdita di peso

I sintomi specifici hanno caratteristiche più facilmente attribuibili ad una neoplasia polmonare e richiedono tempestivi procedimenti diagnostici:

- Infezione polmonare ricorrente o persistente
- Ippocratismo digitale
- Linfadenopatia sopraclavicolare o persistente linfadenopatia cervicale
- Trombocitosi
- Emottisi (sintomo eclatante ma non più così frequente, presente solo in un quinto dei casi)
- Emoftoe
- Segni e sintomi da compressione o invasione neoplastica

Sintomi molto più rari ma di particolare impatto sulla salute del paziente sono rappresentati da pneumotorace ed embolia polmonare. In merito ai sintomi da compressione o invasione neoplastica, presentano manifestazioni differenti a seconda della localizzazione della massa: possono dare disfagia, soprattutto ai solidi, se in prossimità dell'esofago; disfonia per compressione o invasione del nervo laringeo ricorrente; sindrome della vena cava superiore, per compressione diretta sul grande vaso, comportando per stasi venosa: cefalea, edema a mantellina, turgore giugulare; sindrome di Pancoast per localizzazione all'apice polmonare coinvolgendo la prima costa e le strutture nervose costituenti il plesso brachiale ed il ganglio stellato, manifestandosi con sintomatologia dolorosa irradiata a livello di spalla e arto superiore, ipotrofia dei muscoli intrinseci della

mano e con la classica triade di Claude-Bernard-Horner definita da miosi, enoftalmo e ptosi palpebrale [16].

L'utilità del singolo sintomo nell' identificare la patologia è molto bassa, nel 2009 uno studio caso-controllo pubblicato nel British Journal of Cancer (Figura 1) ha dimostrato come il valore predittivo positivo del singolo sintomo, per quanto eclatante (ed emottisi), abbia poco significato rispetto alla combinazione di più sintomi anche se lievi [17].

Cough	Fatigue	Dyspnoea	Chest pain	Loss of weight	Loss of appetite	Thrombocytosis	Abnormal spirometry	Haemoptysis	
0.40 0.3, 0.5	0.43 0.3, 0.6	0.66 0.5, 0.8	0.82 0.6, 1.1	1.1 0.8, 1.6	0.87 0.6, 1.3	1.6 0.8, 3.1	1.6 0.9, 2.9	2.4 1.4, 4.1	PPV as a single symptom
0.58 0.4, 0.8	0.63 0.5, 0.9	0.79 0.6, 1.0	0.76 0.6, 1.0	1.8 1.1, 2.9	1.6 0.9, 2.7	2.0 1.1, 3.5	1.2 0.6, 2.6	2.0 1.1, 3.5	Cough
	0.57 0.4, 0.9	0.89 0.6, 0.3	0.84 0.5, 1.3	1.0 0.6, 1.7	1.2 0.7, 2.1	1.8	4.0	3.3	Fatigue
		0.88	1.2 0.9, 1.8	2.0 1.2, 3.8	2.0 1.2, 3.8	2.0	2.3	4.9	Dyspnoea
			0.95 0.7, 1.4	1.8 1.0, 3.4	1.8 0.9, 3.9	2.0	1.4	5.0	Chest pain
				1.2 0.7, 2.3	2.3 1.2, 4.4	6.1	1.5	9.2	Loss of weight
					1.7	0.9	2.7	>10	Loss of appetite
							3.6	>10	Thrombocytosis
								>10	Abnormal spirometry
								17	Haemoptysis

Figura 1: Valori predittivi positivi (%) per carcinoma polmonare per i singoli marker di rischio e per coppie di marker di rischio in combinazione (contro un background risk di 0.18%). (1) La prima riga fornisce il VPP per il singolo sintomo. Le caselle lungo la diagonale riportano il VPP quando lo stesso sintomo è stato riportato due volte. Le altre caselle mostrano il VPP di quando un paziente mostra due sintomi. (2) Il numero in cima ad ogni casella è il VPP. E' stato calcolato solamente quando un minimo di dieci pazienti manifestava il sintomo. Gli altri due numeri sono l'intervallo di confidenza per il VPP. Quest'ultimo non è stato calcolato quando una qualunque casella nelle tabelle 2x2 era al disotto di 10. (3) La colorazione gialla è posta quando il VPP è superiore a 1%. La colorazione arancione è posta quando il VPP è superiore a 2%. La colorazione rossa è per VPP maggiore di 5.0%. Tratto da H. W, «The CAPER studies: five case-control studies aimed at identifying and quantifying the risk of cancer in symptomatic primary care patients.,» British Journal of Cancer, vol. 101, 2009.

Diagnosi

Ai fini di una corretta impostazione diagnostica, oltre alla raccolta anamnestica di eventuali fattori di rischio e comorbidità, è indicato l'esame obiettivo, l'esecuzione

di una radiografia del torace e l'esecuzione di una TC del torace. In caso di riscontro di una sospetta lesione neoplastica, l'esecuzione di una biopsia istologica o di un prelievo citologico.

In presenza di un soggetto con sospetto tumore polmonare risulta importante eseguire in un primo momento uno studio approfondito della storia clinica del paziente per ricercare fattori di rischio, familiarità o comorbidità. Eseguire un accurato esame obiettivo, riguardante in particolar modo la valutazione dell'apparato cardiovascolare e delle sedi linfonodali a livello sovraclaveare e cervicale. Il passo successivo prevede l'utilizzo di indagini diagnostiche di primo livello come la radiografia del torace, ha il limite della bassa sensibilità nell'individuazione di un eventuale interessamento dei linfonodi mediastinici o di altre strutture del mediastino e della parete toracica, rappresenta però un ottimo e rapido elemento per l'individuazione di macro-anomalie a livello del parenchima polmonare.

Per un ulteriore approfondimento delle indagini è opportuno l'utilizzo della TC, che permette di visualizzare con maggior accuratezza il parenchima polmonare, l'eventuale interessamento dei linfonodi ilo-mediastinici, dei vasi e di tutto il resto delle strutture mediastiniche, in modo tale da poter valutare eventuali indagini invasive. Attualmente si ha la possibilità di eseguire screening polmonare mediante TC a basso dosaggio di radiazioni negli "individui ad alto rischio", tale metodica permette di individuare precocemente noduli polmonari solitari (SNP) di incerto significato clinico. Gli SNP sono noduli di piccole dimensioni, solitamente sotto i 3cm, sono circondati da parenchima polmonare per più dei due terzi della loro superficie e non presentano fenomeni di atelettasia polmonare o di adenopatia a livello degli ili polmonari. La definizione di "individuo ad alto rischio" si basa sulla presenza di determinate caratteristiche del paziente inerenti aree differenti [18]:

- Età avanzata;
- Genere maschile;
- Storia di tabagismo;

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

Ai fini stadiativi, sarebbe opportuno specificare che la TC includa anche l'addome superiore, per poter verificare, con una singola esposizione, l'eventuale interessamento di fegato e surreni. Rimane al momento ancora discussa l'utilità di estendere l'esame TC all'encefalo sin dall'inizio dell'iter diagnostico in pazienti asintomatici.

A completamento della TC, si è con il tempo rafforzato l'utilizzo della PET con 18FDG [19]. Essa si è dimostrata indispensabile nell'identificazione del nodulo polmonare singolo e nell'individuazione di metastasi a distanza, informazione fondamentale per stadiazione e prognosi [20]. Una grossa limitazione della PET è rappresentata dalla bassa risoluzione delle apparecchiature in uso, la quale non permette la valutazione di noduli al di sotto di 8-10mm [21]. Oltretutto particolari tipologie di tumore quali i tumori neuroendocrini, gli istotipi ben differenziati e gli adenocarcinomi possono avere un ridotto metabolismo glucidico, comportando una minor sensibilità alla PET con 18FDG [19].

Ai fini diagnostici l'accertamento istologico è dirimente per programmare l'iter terapeutico dei tumori polmonari a piccole cellule e non. La scelta dell'esame più appropriato dipende dalle dimensioni e dalla localizzazione della sospetta neoplasia polmonare. Gli esami più utilizzati sono la broncoscopia e l'ago-biopsia TC guidata.

Se privi di particolari controindicazioni gravi, i pazienti con sospetta lesione neoplastica alla TC, possono essere sottoposti a broncoscopia. Attraverso questa metodica è possibile visualizzare la maggior parte dell'albero bronchiale sia in maniera diretta che indiretta, tale caratteristica lo rende utile al fine di indagare lesioni centrali e periferiche. In caso di lesioni centrali, la sensibilità diagnostica della broncoscopia varia a seconda della combinazione di tecniche impiegate: la biopsia è in grado di offrire una resa diagnostica dell'80% (anche se alcuni studi riportano una sensibilità maggiore del 90%), mentre tecniche come il brushing e il lavaggio bronchiale dimostrano singolarmente sensibilità inferiori e dovrebbero essere utilizzate solo a scopo integrativo. In merito alle lesioni periferiche la sensibilità diagnostica varia in relazione a diversi fattori, consistenti in: dimensioni della lesione, rapporti con l'albero bronchiale e tipologia di strumento impiegato. Nel complesso la broncoscopia è una metodica sicura e le complicanze sono rare, rappresentate quasi unicamente da emorragia (0,6-5,4% dei casi) e pneumotorace (1-3,4% dei casi).

L'agoaspirato transbronchiale (TBNA), durante la broncoscopia, può essere utilizzato nel campionamento di lesioni centrali con un'ottima resa diagnostica (68-91%). L'utilizzo di questa tecnica risulta particolarmente utile nei tumori a prevalente sviluppo sottomucoso o peribronchiale oppure in lesioni in cui la componente necrotica risulta abbondante.

Le lesioni periferiche invece possono godere di un approccio sia per via transbronchiale che per via percutanea. Il vantaggio dell'approccio transbronchiale risiede nella ridotta incidenza di complicanze, specie il pneumotorace, e nella possibilità di ottenere oltretutto informazioni utili alla stadiazione esplorando le vie aeree e campionando eventuali linfonodi sospetti. Dall'altra parte l'approccio percutaneo, pur non fornendo informazioni stadiative e portando maggior rischio di pneumotorace, consente una migliore sensibilità diagnostica. L'agoaspirato transtoracico, sfruttando una guida radiologica, preferibilmente TC, consente di ottenere una definizione diagnostica in circa il 95% dei tumori con diametro sopra i 2 cm. Tuttavia, non è scevro da complicanze che nello specifico possono essere: emoftoe (5% dei casi), in genere di modesta entità,

e pneumotorace (10-20%), solitamente minimo (solo il 5-10% richiede il posizionamento di drenaggio). Questa procedura, come accennato prima, presenta alcune controindicazioni, quali enfisema, insufficienza respiratoria grave, alterazioni della coagulazione (diatesi emorragica) o polmone unico.

Riassumendo in caso di lesioni periferiche, in prima istanza, sarebbe opportuno considerare un approccio per via transbronchiale, soprattutto nei pazienti che possono essere candidati alla chirurgia, che richiedono un'accurata stadiazione, e in quelli con severa compromissione respiratoria che non possono essere esposti al rischio di sviluppare uno pneumotorace.

Nel caso in cui l'indagine cito-istologica risulti eccessivamente dubbia, ma vi fosse allo stesso tempo un forte sospetto di malignità, può porsi l'indicazione alla biopsia escissionale videotoracoscopica (VATS) o alla toracotomia.

Attualmente, a causa delle importanti implicazioni prognostiche e, soprattutto, terapeutiche derivanti da una più accurata caratterizzazione della neoplasia, oltre alla valutazione microscopica delle caratteristiche citologiche e istologiche mediante ematossilina-eosina secondo i criteri morfologici descritti precedentemente, risultano sempre più importanti l'impiego delle tecniche immunoistochimiche e l'analisi mutazionale. La sottotipizzazione deve essere eseguita con l'utilizzo di almeno un pannello immunoistochimico minimo, comprendente un marcatore di differenziazione per adenocarcinoma (TTF-1) e uno di differenziazione squamocellulare (p40 o p63), che può essere applicato sia su campioni bioptici che sui preparati citologici stessi [20].

Stadiazione

Una volta essere giunti alla diagnosi di tumore polmonare, il passaggio successivo è rappresentato dalla stadiazione del tumore stesso, dato fondamentale per poter impostare la terapia più adeguata e per poter stabilire una prognosi. Di routine la stadiazione del carcinoma polmonare viene fatta seguendo la classificazione TNM, tale categorizzazione unisce le informazioni date da tre parametri differenti:

- Parametro T: valuta l'estensione della malattia come dimensioni e infiltrazione a livello di tessuti e organi circostanti. I valori di T vanno da 0 a 4.
- Parametro N: valuta il grado di interessamento linfonodale da parte del tumore. I valori di N vanno da 0 a 3.
- Parametro M: tiene in considerazione la presenza di metastasi a distanza del tumore. Viene indicato con due valori: 0,1 (presenza, assenza di metastasi).

La classificazione TNM ha avuto ufficiale impiego clinico a partire dal 2009, da quel momento viene costantemente aggiornata. Nell'ottava ed ultima revisione del 2018 sono state aggiunte modifiche nella definizione del parametro T, che viene sottoclassificato in: T1a (≤ 1 cm), T1b (da >1 a ≤ 2 cm), e T1c (da >2 a ≤ 3 cm); T2a (da >3 a ≤ 4 cm) e T2b (da >4 a ≤ 5 cm); T3 (da >5 a ≤ 7 cm); T4 (>7 cm). Inoltre, il coinvolgimento del bronco principale viene indicato come T2 indipendentemente dalla distanza dalla carena, così come le atelettasie o polmoniti sia parziali che totali. L'invasione diaframmatica viene riclassificata invece come T4, mentre l'invasione della pleura mediastinica non viene più presa in considerazione nella valutazione del parametro T. Per quanto riguarda invece il parametro M, le principali modifiche interessano le oligometastasi, ovvero le singole metastasi extratoraciche, che vengono classificate in una nuova categoria definita M1b, e le lesioni multiple a più organi che sono riclassificate come categoria M1c [22], il parametro M1a è rimasto invariato definendo l'interessamento metastatico del polmone controlaterale o di strutture quali pleura o pericardio. Si riporta a scopo riassuntivo una tabella contenente la suddetta classificazione.

Tumore primitivo (T)	Tx	Riscontro istopatologico di tumore (e.g. in washing broncopolmonari) che non risulta dimostrabile
-----------------------------	----	---

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

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

Tabella 1: VIII edizione del sistema di stadiazione TNM del carcinoma polmonare: definizione dei parametri T, N ed M

Dalla combinazione dei tre parametri è possibile poter stabilire uno stadio della malattia. Vengono definiti 4 stadi principali ognuno contenete al suo interno

pazienti con prognosi simile. Viene di seguito riportata la tabella contenente i diversi stadi tumorali [23].

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

Tabella 2: ottava edizione della classificazione TNM per il tumore polmonare: raggruppamento stadi tumorali.

Vengono di seguito discusse le procedure diagnostiche necessarie alla definizione di ogni parametro della classificazione TNM:

- **Definizione parametro T:** Come accennato nel capitolo precedente un paziente affetto da tumore polmonare deve eseguire come esame in prima linea, ancora in fase di diagnosi, una radiografia del torace (eseguita con proiezioni postero-anteriore e latero-laterale). Infatti, essa permette di avere già importanti informazioni, fin da una prima indagine, riguardanti localizzazione anatomica, dimensione, consistenza e conformazione della lesione neoplastica primitiva, andando anche a valutare l'eventuale coinvolgimento di altre strutture oltre il parenchima polmonare, quali linfonodi, pleure e ossa, tenendo conto che tali lesioni devono avere dimensioni sufficienti per poter essere individuate radiologicamente.

Il gold standard per la valutazione della lesione primitiva è rappresentato dalla TC con mezzo di contrasto, eseguita a livello toracico e, ad utilità prognostica, addominale. Essa permette uno studio più approfondito delle caratteristiche tumorali, permettendo un'accurata valutazione dell'eventuale coinvolgimento della parete toracica, dei vasi venosi ed arteriosi e della regione mediastinica. La maggior risoluzione rispetto ad una semplice radiografia rende possibile l'individuazione e lo studio di noduli sia isolati che di minori dimensioni. Come accennato precedente risulta importante lo studio mediante TC anche della porzione superiore dell'addome, l'estensione del campo di indagine è utile al fine di valutare in prima battuta la presenza di eventuali secondarismi localizzati a livello epatico e surrenalico. Infatti, tali sedi anatomiche sono spesso interessate da processi metastatici, è importante tenere in considerazione la probabilità di fare riscontro in tali e di neoformazioni di natura benigna e pertanto di non essere deviati nella diagnosi. (e.g. cisti epatiche e adenomi della ghiandola surrenale).

La RM rappresenta un'indagine di secondo livello, finalizzata ad ottenere ulteriori informazioni che diventano complementari a quelle ottenute attraverso TC qualora esse non siano risultate risolutive, è utile soprattutto per lo studio di strutture vascolari, parete toracica e colonna

vertebrale. In caso di tumore di Pancoast (tumore localizzato a livello del lobo apicale) risulta importante tale tecnica di imaging, al fine di considerare il coinvolgimento delle strutture presenti a livello dello stretto toracico superiore, quali vasi succlavi e plesso brachiale. Non sempre risulta possibile discriminare con assoluta certezza se la massa tumorale si limita semplicemente a comprimere oppure a infiltrare tali strutture, rendendo quindi necessaria la valutazione in sede chirurgica.

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

- **Definizione del parametro N:** La valutazione del parametro N si basa sulla valutazione dei linfonodi localizzati a livello toracico. Si definisce di dimensioni aumentate, rispetto al range fisiologico, un linfonodo che assume una dimensione maggiore di 1 cm misurata a livello del diametro corrispondente al rispettivo asse corto. È importante ricordare che le dimensioni linfonodali possono variare non solo per invasione tumorale ma anche per semplici fenomeni infettivi o infiammatori (e.g. polmoniti, sarcoidosi), oltretutto, non sempre processi di invasione neoplastica possono provocare l'aumento delle dimensioni delle stazioni linfonodali coinvolte. In ogni caso, maggiore sarà l'aumento del diametro linfonodale e maggiore risulterà essere la probabilità di un coinvolgimento di tipo metastatico.

La PET-TC è l'esame più frequentemente utilizzato per lo studio del coinvolgimento linfonodale, perché possiede una maggiore sensibilità

(94%) e specificità (86%) rispetto alle tecniche di imaging PET e TC considerate singolarmente.

In caso di immagini significative per sospetto di invasione neoplastica si procede con esami di secondo livello più invasivi per definire con maggior certezza la reale diffusione tumorale.

La valutazione delle stazioni linfonodali attraverso procedure invasive viene effettuata anche nei casi in cui il paziente presenti dimensioni linfonodali falsamente rassicuranti, minori a 1 cm, ma che risultino significativamente captanti all'indagine condotta attraverso PET [24].

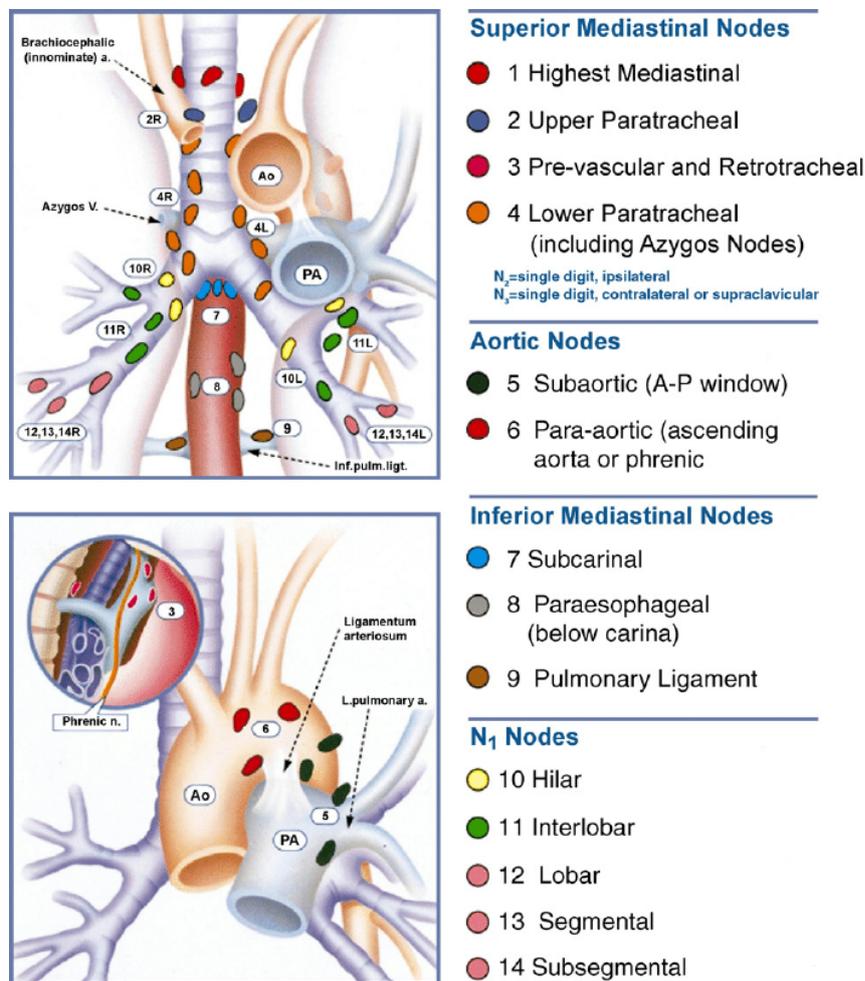


Figura 2: mappa delle stazioni linfonodali secondo la più recente revisione ad opera di Mountain-Dresler. Immagine tratta da: Mountain, Clifton F. and Carolyn M. Dresler. "Regional lymph node classification for lung cancer staging." *Chest* 111 6 (1997): 1718-23.

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

- EBUS-TBNA: tecnica diagnostica che consente di ottenere prelievi citologici delle stazioni linfonodali 2R, 2L, 4R, 4L, 7, 10, 11 e 12 mediante ago-aspirato eseguito per via broncoscopica eco-guidata;
 - EUS-FNA: procedura generalmente integrante l'esame eseguito mediante EBUS-TBNA, permette infatti l'esecuzione mediante esofagoscopia eco-guidata di ago-aspirati a livello delle stazioni linfonodali 5, 6, 7, 8 e 9;
 - Mediastinoscopia cervicale: si esegue con l'ausilio di un mediastinoscopio, in anestesia generale, salvo eccezioni, inserendo lo strumento a livello giugulare e permette l'osservazione diretta e la valutazione dei linfonodi appartenenti alle stazioni 1, 2R, 2L, 3, 4R, 4L e 7.
 - Mediastinotomia anteriore: procedura eseguita mediante mediastinotomia parasternale sinistra, al fine di studiare le stazioni linfonodali 5 e 6 localizzate a livello della finestra aorto-polmonare;
 - VATS: eseguita meno frequentemente a causa della maggiore invasività, permette lo studio completo delle stazioni linfonodali, ad esclusione di alcuni casi eccezionali in cui lo studio risulta complicato a livello delle stazioni linfonodali paratracheali dell'emitorace sinistro.
- **Definizione del parametro M:** come la maggior parte dei tumori anche quelli polmonari possono dare origine a processi metastatici. Le localizzazioni più frequenti di tali metastasi sono a livello di cervello, ossa e ghiandole surrenaliche. È possibile che il processo metastatico interessi anche differenti distretti anatomici, ma questa evenienza interessa generalmente neoplasie in stadio particolarmente avanzato o riguardanti determinati istotipi tumorali (e.g. SCLC determina frequentemente coinvolgimento metastatico a livello epatico). [25]

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

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

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

Trattamento chirurgico

Indicazioni all'intervento

La chirurgia radicale rappresenta il trattamento elettivo per poter ottenere una risoluzione totale della malattia o di migliorarne significativamente la prognosi, mentre una resezione non radicale porta ad una sopravvivenza pari ai casi non operati. La chirurgia è il trattamento di scelta per i pazienti affetti da tumori non a piccole cellule in stadio I,II ed in casi selezionati di stadio IIIA/B (T1-T3, N2 singola

stazione, non-bulky, valutati nell'ambito di gruppi multidisciplinari). I criteri per cui un paziente può essere definito operabile sono tre:

- Operabilità biologica: (prospettiva di radicalità in relazione allo stadio di avanzamento della malattia)
- Operabilità anatomica: (minor volume di resezione necessario per ottenere la radicalità)
- Operabilità funzionale: (capacità respiratoria predetta post-intervento, utile a garantire una sufficiente funzionalità respiratoria)

Un paziente si definisce operabile quando affetto da una malattia resecabile e ritenuto in grado di tollerare il trauma chirurgico. Si definisce resecabile una malattia che può essere interamente asportata tramite intervento chirurgico. Infine, si definisce curativo un intervento in grado di eliminare la malattia. Sono indicati solo interventi resettivi con intento curativo, complessivi quindi di exeresi tessuto neoplastico, tessuto sano circostante, assenza di residui neoplastici sulla rima resettiva, asportazione eventuali linfonodi loco-regionali coinvolti, assenza di metastasi. La chirurgia pertanto non è una strada percorribile in quei pazienti che pur presentando una lesione limitata mostrano segni di malattia avanzata quali versamento pleurico con citologia positiva, sindrome della vena cava posteriore, coinvolgimento dei linfonodi mediastinici, ilari controlaterali, sovraclaveari, scalenici, coinvolgimento linfonodale mediastinico omolaterale esteso a più stazioni, lesioni "bulky", estesa lesione tracheale, paralisi del nervo ricorrente. I candidati ad interventi di exeresi polmonare devono essere sempre valutati dal punto di vista cardiorespiratorio, per escludere coloro che presentino un rischio operatorio eccessivo, o che prevedibilmente non saranno autonomi dal punto di vista respiratorio nel periodo postoperatorio. In particolare, deve essere valutata la funzionalità respiratoria residua in relazione all'intervento programmato ed anche a resezioni più estese del previsto. La funzionalità polmonare viene valutata principalmente con: spirometria; test di diffusione del CO; emogasanalisi; test ergometrici; scintigrafia polmonare di perfusione [5].

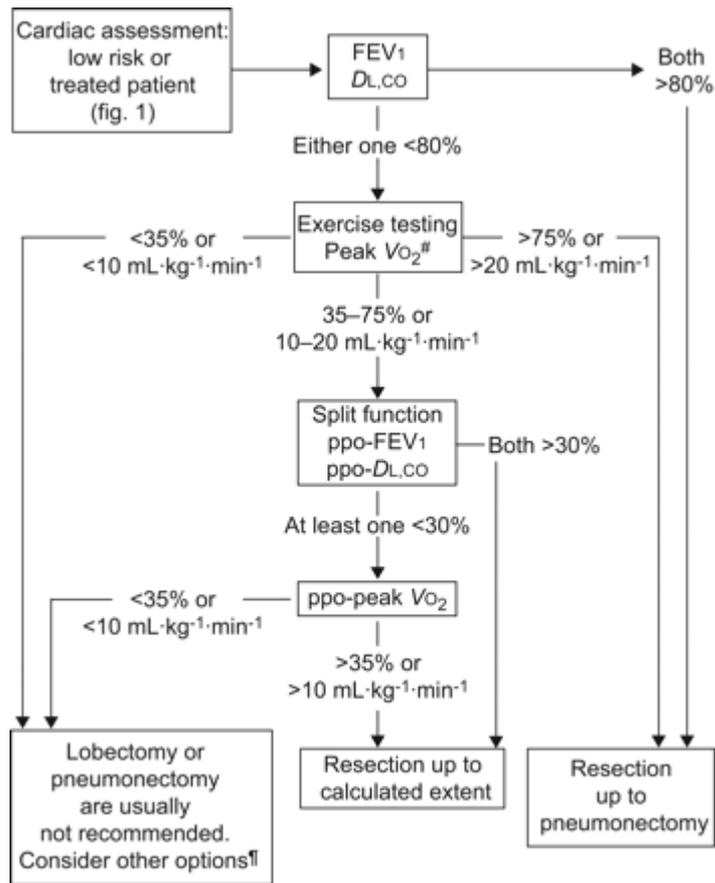


Figura 3: Algoritmo per la valutazione della riserva cardiopolmonare in pazienti candidati a resezione polmonare per tumore del polmone. Tratto da: Brunelli A, Kim AW, Berger KI, et al Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines Chest. 2013;143: e166S-e190S.

È importante sottolineare che l'intervento di resezione polmonare, come tutte le procedure chirurgiche non è scevro da possibili complicanze. Le più frequenti complicazioni perioperatorie sono: fibrillazione atriale e altre aritmie, atelettasia, infezioni polmonari, perdite aeree prolungate, ARDS, insufficienza respiratoria, fistola bronchiale, empiema, embolia polmonare. La mortalità post-operatoria per lobectomia si attesta fra il 2 e il 5% ed è in rapporto con l'entità della resezione, le condizioni cardio-respiratorie del paziente e l'eventuale trattamento di chemioterapia di induzione. Il tasso di mortalità è maggiore per la pneumonectomia, avendo la pneumonectomia destra mortalità e morbilità precoce e tardiva superiore alla sinistra. L'età del paziente non incide significativamente sulla mortalità, ma solo sulla morbilità. [5] Nella tabella sottostante sono riportate le maggiori complicanze e le relative frequenze di incidenza associate alle resezioni polmonari.

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

Elevato output dal drenaggio	Presenza di un volume > 250 mL/giorno nel drenaggio toracico	N.D.
Chilotorace	Perdita di liquido linfatico contenente chilomicroni e grassi e rispettivo versamento nello spazio pleurico	0,04 – 2% *
Emorragia	Perdita di sangue che si accompagna a necessità di trasfusione	2,4%
Lesione del nervo laringeo ricorrente	Compromissione strutturale e funzionale della terminazione nervosa	0,7%

*Figura 4: Principali complicanze degli interventi di resezione polmonare, definizione e frequenza.2 * In base alla procedura eseguita (pneumonectomia > lobectomia) ** Soprattutto pazienti con funzionalità respiratoria preoperatoria marginale. Immagine tratta da I. Joseph LoCicero, R. H. Feins, Y. L. Colson e G. Rocco, Shields' General Thoracic Surgery, Lippincott Williams & Wilkins, 2018.*

Studio preoperatorio

Prima di poter definire un paziente elegibile ad un intervento di resezione polmonare è necessario che superi determinate valutazioni in ambito cardiologico, polmonare e di performance generale.

Valutazione del rischio cardiaco

L'associazione tra tumore polmonare e patologie cardiovascolari è molto stretta, principalmente per le conseguenze dell'abitudine tabagica, non è infrequente che pazienti candidati ad un intervento chirurgico di resezione presentino anche tali patologie. La compresenza di queste comorbidity rappresenta un fattore di aumentato rischio di presentazione di complicazioni peri-operatorie. Nello specifico circa il 3dei pazienti sottoposti a resezione polmonare maggiore manifesta complicazioni cardiovascolari maggiori e sono rappresentati da eventi patologici quali fibrillazione ventricolare, edema polmonare acuto, blocco completo della trasmissione atrioventricolare, arresto cardiaco e decesso. [26]

Nell'analisi del rischio a livello cardiaco viene utilizzato lo score ThRCRI (Thoracic Revised Cardiac Risk Index), raccomandato e pubblicato nelle linee guida promosse dall'ACCP (American College of Chest Physicians). Esso racchiude in quattro classi di rischio differente i pazienti candidati ad intervento chirurgico polmonare (A, B, C, D) a seconda della somma di valori assegnati sulla base della presenza di quattro possibili condizioni patologiche: [27], [28]

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

I pazienti vengono quindi suddivisi nelle differenti classi, stratificate in funzione del rischio di comparsa di possibili eventi cardiaci maggiori nel post-operatorio. [28]

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

Figura 5: Stratificazione del rischio di eventi cardiaci maggiori post-operatori sulla base del RCRI e del ThRCRI - Tratta da Joseph LoCicero, III; Richard H. Feins; Yolonda L. Colson; Gaetano Rocco Shields' General Thoracic Surgery, Eight Edition, pag. 334

Sulla base di tale stratificazione, l'ACCP ha pubblicato un algoritmo decisionale, al fine di valutare il rischio di eventi cardiaci nei pazienti da sottoporre a intervento chirurgico polmonare e definire quindi la possibile elegibilità a tale operazione. Tale algoritmo prende in considerazione l'insieme di: anamnesi, esame obiettivo, lo score ThRCRI, lo studio elettrocardiografico ed eventualmente la valutazione di un test da sforzo cardiopolmonare. [28] Si riporta di seguito una schematizzazione del suddetto algoritmo:

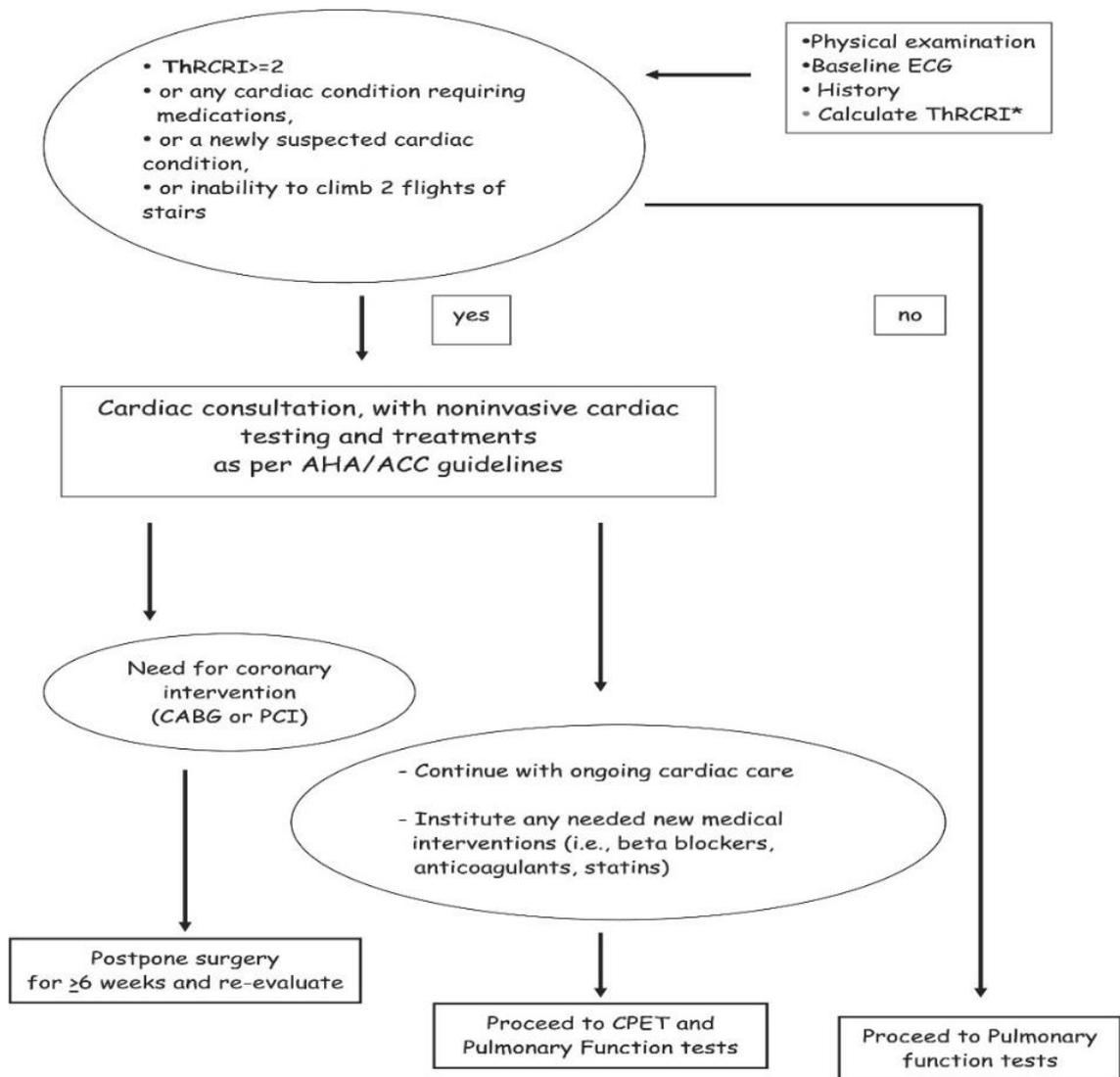


Figura 6: Algoritmo ACCP per la valutazione del rischio cardiaco nei pazienti candidati a resezione polmonare maggiore. Tratto da Brunelli A, Kim AW, Berger KI, et al. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143(5 Suppl):e166S-e190S

Valutazione della funzione polmonare

Trattandosi di una chirurgia polmonare l'insorgenza di complicanze a tale livello nel post-operatorio è da tenere in considerazione. Bisogna però tener conto che la probabilità di comparsa di complicanze non dipende unicamente dalla tipologia di intervento eseguito ma anche dalle condizioni preoperatorie del sistema respiratorio del paziente. Lo studio della funzionalità polmonare risulta quindi fondamentale per individuare i pazienti idonei ad essere sottoposti a intervento chirurgico. La spirometria rappresenta un esame essenziale a tale valutazione, con una sola indagine, peraltro veloce e non invasiva, si possono misurare con accuratezza i volumi polmonari e avere un'idea sulla performance respiratoria del

paziente. Il parametro con maggior valore predittivo per quanto riguarda le complicanze post-operatorie è rappresentato dalla capacità funzionale residua (FRC), esso rappresenta il volume polmonare rimanente a seguito dell'esecuzione di un'espiazione forzata, corrisponde generalmente al 50% della capacità polmonare totale (TLC) per un soggetto in buone condizioni di salute. Il valore di FRC ovviamente manifesta un'importante e rapida riduzione dopo l'intervento resettivo. In particolare, tale riduzione, appare più accentuata nei pazienti in cui per l'intervento chirurgico è stato scelto un approccio per via toracotomica. Questo accade perché tale accesso chirurgico, maggiormente invasivo e debilitante rispetto alla videotoracosopia, determina nella settimana immediatamente successiva all'intervento una considerevole disfunzione diaframmatica. FRC non risulta però valutabile mediante una tradizionale spirometria, poiché a tale scopo è necessaria la valutazione del volume polmonare residuo (VR). Quindi VEMS (Volume Espiratorio Massimo nel primo Secondo, anche definito FEV₁) è il parametro spirometrico tipicamente utilizzato e indicato nella previsione del rischio di morbidità e mortalità in seguito a intervento di resezione chirurgica polmonare. La funzionalità respiratoria post-operatoria viene quindi stimata utilizzando la così detta ppoFEV₁ (Predicted Post-Operative FEV₁), il cui valore viene ottenuto attraverso il prodotto del valore di FEV₁ moltiplicato per il numero di segmenti polmonari rimanenti dopo l'intervento chirurgico diviso per il numero di segmenti presenti prima dell'operazione; secondo la seguente formula matematica:

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

Talvolta i valori ottenuti di ppoFEV₁ possono sottostimare o sovrastimare il valore reale, questa imprecisione teorica è dovuta al fatto che nel conteggio vengono considerati anche segmenti polmonari non effettivamente funzionanti (e.g. segmenti broncopolmonari atelettasici). Ciò si ottiene perché la spirometria non permette la valutazione della funzionalità respiratoria dei singoli segmenti anatomici polmonari ma piuttosto del polmone nel suo complesso. Per una previsione più precisa è quindi consigliabile l'esecuzione di una scintigrafia

polmonare perfusoria, che permette di identificare ed escludere eventuali segmenti non funzionanti e correggere la precedente formula presentata.

La TC quantitativa può rappresentare una valida alternativa alla scintigrafia perfusoria, al fine di stimare la funzione polmonare relativa a livello dei differenti segmenti polmonari, presentando un'accuratezza simile alla stessa scintigrafia. [29]

Di solito si considerano valori di ppoFEV1 corrispondenti a 800-1000 mL a rappresentare il cut-off consigliato per candidare il paziente all'esecuzione della resezione polmonare, valori inferiori a questo portano a non consigliare l'intervento chirurgico poiché la probabilità di rischio postoperatorio diventa eccessivamente consistente. Talvolta si può trovare la valutazione di ppoFEV1 anche espressa in percentuale (ppoFEV1%); un valore assoluto di FEV1 pari a 800 mL risulta tipicamente sufficiente nel caso di una donna anziana di bassa statura, mentre appare decisamente inadeguato in pazienti maschi adulti di alta statura. Infatti, nel primo caso il ppoFEV1 previsto corrisponde a circa il 48% mentre nel secondo caso risulta pari a circa il 21%.

Un ulteriore parametro utile nella previsione di eventuali complicanze polmonari postoperatorie è il DLCO, con questo parametro si esaminano lo scambio dei gas tra gli alveoli e i capillari polmonari, sfruttando per questa indagine la diffusione di una piccola quantità di monossido di carbonio fornita in sede di esame. Il calcolo che permette la valutazione di ppoDLCO viene condotto in modo analogo a quanto precedentemente riportato nel calcolo di ppoFEV1.

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

Nel caso si preveda una resezione polmonare maggiore per il paziente si considerano ottimali valori di ppoFEV1 e ppoDLCO maggiori del 60%, predittivi di un ridotto rischio di insorgenza di complicanze polmonari post-chirurgiche. Nel caso in cui il paziente in questione non dovesse raggiungere il 60% dei parametri prima citati, risulta necessario eseguire ulteriori indagini, al fine di indagare con

maggior attenzione la funzionalità cardiopolmonare del paziente. Vengono quindi eseguiti test di valutazione della tolleranza all'esercizio fisico, in particolare il test da sforzo cardiopolmonare (CPET) che consente lo studio di alcuni parametri, il più importante dei quali risulta essere il VO2 di picco. Sulla base del valore ottenuto con tale test risulta possibile differenziare i pazienti in tre gruppi ad alto, intermedio e basso rischio, rendendo così completa la capacità del chirurgo di poter decidere se sottoporre il paziente ad un intervento chirurgico o se escludere totalmente questo tipo di approccio.

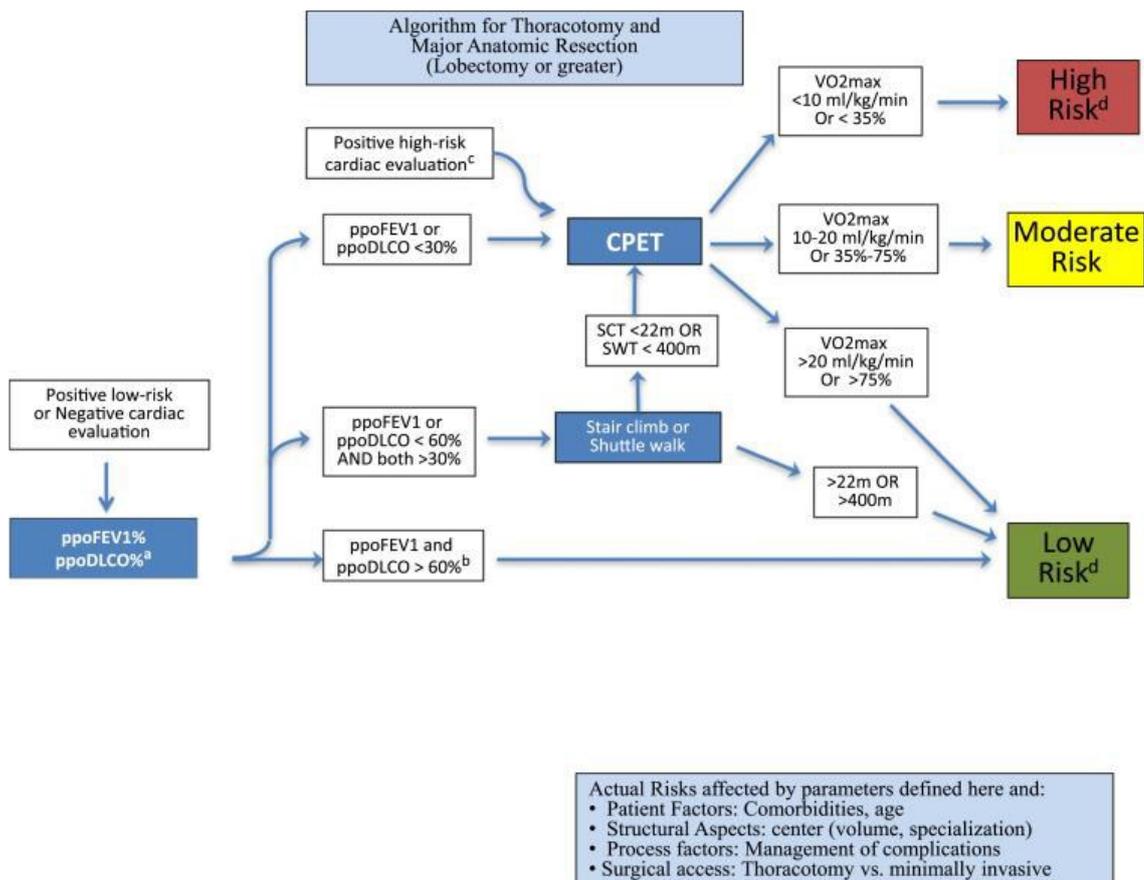


Figura 7: Algoritmo suggerito per la valutazione dei pazienti riguardo la candidabilità a interventi di resezione polmonare maggiore. Tratto da Joseph LoCicero, III; Richard H. Feins; Yolonda L. Colson; Gaetano Rocco Shields' *General Thoracic Surgery, Eight Edition*, pag. 349. (Adattato da Brunelli A, Kim AW, Berger KI, et al. *Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143(5 Suppl):e166S-e190S*)

Score di rischio

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

Il Charlson Comorbidity Index (CCI) viene frequentemente utilizzato e valuta il rischio di exitus in funzione dell'età anagrafica del paziente e dell'impatto delle più frequenti comorbidità opportunamente pesate. Si utilizza per stimare il rischio di complicanze maggiori e potenzialmente fatali nel post-operatorio e nel lungo termine, quali long-term survival e disease-free survival.

L'Eurolung 1 e l'Eurolung 2 sono due differenti score di recente introduzione nella valutazione di morbidità e mortalità nel caso di pazienti sottoposti ad intervento chirurgico di resezione polmonare. L'Eurolung 1 si utilizza per il calcolo del rischio di morbidità, considerando l'accesso chirurgico utilizzato (VATS o toracotomia), il valore di ppoFEV1, l'età, il sesso, il peso e l'altezza del paziente preso in considerazione. L'Eurolung 2 valuta il rischio di mortalità considerando parametri simili al precedente score quali: accesso chirurgico, sesso, peso, età, sesso, altezza con l'aggiunta del valore di BMI. [30] Uno score di rischio aggregato ha permesso di stimare il rischio di complicanze chirurgiche a breve termine, stratificando i pazienti in sei gruppi in funzione del rischio post-operatorio, ed i risultati a lungo termine, raggruppando i pazienti in quattro gruppi di rischio. [31]

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

Figura 8: Distribuzione delle complicanze cardiopolmonari sulla base dello score aggregato Eurolung. Tratta da: Brunelli A, Salati M, Rocco G, Varela G, Van Raemdonck D, Decaluwe H, Falcoz PE; ESTS Database Committee. European risk models for morbidity (EuroLung1) and mortality (EuroLung2) to predict outcome following anatomic lung resections: an analysis from the European Society of Thoracic Surgeons database. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017 Mar 1;51(3):490-497. doi: 10.1093/ejcts/ezw319. Erratum in: *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017 Jun 1;51(6):1212. PMID: 27744321.

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

Figura 9: Distribuzione della mortalità a 30 giorni sulla base dello score aggregato Eurolung. Tratta da: Brunelli A, Salati M, Rocco G, Varela G, Van Raemdonck D, Decaluwe H, Falcoz PE; ESTS Database Committee. European risk models for morbidity (EuroLung1) and mortality (EuroLung2) to predict outcome following anatomic lung resections: an analysis from the European Society of Thoracic Surgeons database. *Eur J Cardiothorac Surg.*

Anatomia chirurgica dei polmoni

I polmoni sono organi pari e asimmetrici. Il polmone destro è di dimensioni superiori al controlaterale ed è costituito da tre lobi (inferiore, medio e superiore), il polmone di sinistra, di dimensioni più ridotte, possiede da due soli lobi (inferiore e superiore), questa asimmetria è data dalla protrusione della fossa cardiaca verso l'emitorace sinistro. Le scissure separano i lobi polmonari e generalmente se ne possono evidenziare due a livello del polmone destro (scissura obliqua e scissura orizzontale) e una singola a livello del polmone sinistro (scissura obliqua). La scissura obliqua del polmone destro ha dimensioni preponderanti rispetto la scissura orizzontale. Essa divide i lobi superiore e medio dal lobo inferiore. Prende origine posteriormente all'altezza della quinta costa, dirigendosi caudalmente e anteriormente, per poi terminare approssimativamente a livello della sesta cartilagine costale in corrispondenza della base polmonare. La scissura orizzontale invece, presente nel solo polmone destro, ha dimensioni inferiori e separa il lobo superiore dal lobo medio. Essa nasce dalla scissura obliqua destra in corrispondenza del punto di intersezione tra la linea ascellare media con la sesta costa, prosegue quindi anteriormente per terminare in prossimità della quarta cartilagine costale.

La scissura obliqua sinistra, l'unica scissura presente nel polmone sinistro, origina posteriormente ad altezza della terza o quarta costa e il suo percorso può considerarsi speculare a quello descritto dalla rispettiva scissura controlaterale. Tali scissure presentano frequentemente variazioni anatomiche, esse possono anche avere uno sviluppo parziale o essere del tutto assenti. In particolare, la scissura orizzontale è caratterizzata da alta variabilità e si presenta assente in circa il 50% dei soggetti, determinando la fusione del lobo medio con la porzione anteriore del lobo superiore; analogamente le suture oblique risultano parzialmente incomplete meno frequentemente, nel 18-30% dei soggetti e più spesso a livello del polmone destro. Possono essere inoltre presenti scissure accessorie e soprannumerarie, portanti alla demarcazione di interi lobi o segmenti accessori. In particolare, può essere osservata frequentemente un'alterata

conformazione anatomica a livello del segmento S7, talvolta separato dalla classica localizzazione anatomica a causa della presenza di una scissura accessoria inter-segmentaria. Infine, se associato ad un peculiare decorso della vena azygos può determinare l'origine del cosiddetto "lobo azygos", di dimensioni ovviamente ridotte rispetto ai classici lobi polmonari e solitamente localizzabile in prossimità della porzione destra del mediastino.

Il segmento broncopolmonare rappresenta l'unità anatomica del polmone. Esso è rappresentato dalla porzione di organo che dispone di un proprio bronco segmentale, di una propria rete venosa peri-zonale e di un proprio indipendente ramo arterioso originante dall'arteria polmonare; in tale modo il segmento polmonare beneficia di una propria autonoma ventilazione e vascolarizzazione. Il polmone destro contiene tipicamente 10 segmenti broncopolmonari mentre il polmone di sinistra, per via delle minori dimensioni, presenta normalmente 8 segmenti broncopolmonari. È stato assegnato un preciso ordine ad ognuno dei segmenti presenti definito con una numerazione progressiva che segue il diramarsi dell'albero bronchiale; il nome del segmento viene invece attribuito in funzione della posizione anatomica rivestita dal segmento all'interno del rispettivo lobo. Ad esempio, il segmento S1 corrisponde alla diramazione bronchiale B1 e viene definito apicale poiché localizzato più cranialmente rispetto ai segmenti appartenenti al lobo superiore.

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

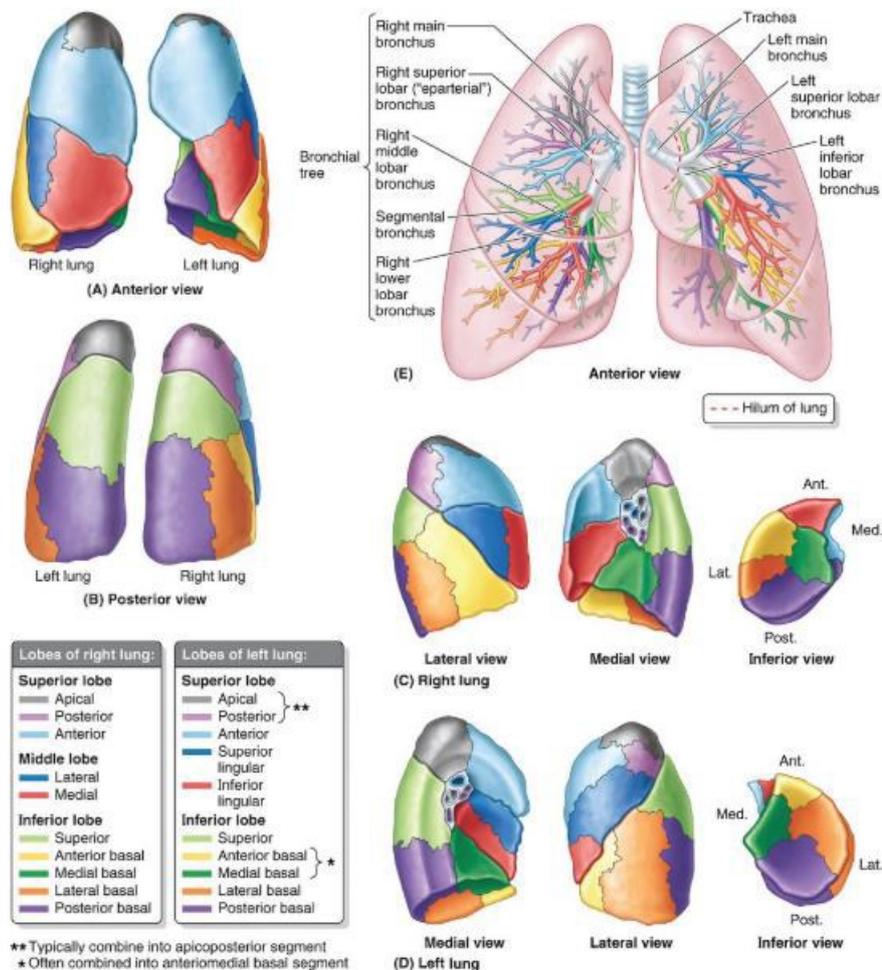


Figura 10: Bronchi e segmenti broncopulmonari. Tratta da Joseph LoCicero, III; Richard H. Feins; Yolonda L. Colson; Gaetano Rocco Shields' *General Thoracic Surgery, Eight Edition*, pag. 102 (Da Moore KL, Agur AMR, Dalley AF. *Essential Clinical Anatomy. 5th ed.* Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.)

L'arteria polmonare destra è di solito caratterizzata da un percorso e da dei rami frequentemente riscontrabili nella popolazione ma bisogna sempre tener conto che è possibile incontrare alcune variabilità anatomiche. Il primo ramo ad originarsi da tale arteria viene denominato truncus anterior, esso si divide ulteriormente in due vasi, rispettivamente deputati all'irrorazione del segmento apicale (S1), nel caso del vaso localizzato superiormente, e del segmento anteriore (S3), per quanto riguarda il vaso localizzato inferiormente e diretto anteriormente. Nelle vicinanze dell'origine del truncus, prende origine anche l'arteria ascendente posteriore, vaso preposto all'irrorazione del segmento S2. Successivamente si diparte, in prossimità dell'arteria ascendente posteriore, un singolo vaso arterioso (middle lobe pulmonary artery), diretto a vascolarizzare il lobo medio (segmenti S4 e S5). In conclusione, il lobo inferiore risulta vascolarizzato da un vaso arterioso adibito all'irrorazione del segmento S6 apicale e da un tronco basale comune

diretto alla piramide basale, quest'ultimo si dividerà successivamente nelle arterie vascolarizzanti i segmenti basali S7, S8, S9 e S10.

Di solito, la presenza di anomalie anatomiche interessanti i vasi arteriosi del polmone destro sono più facilmente riscontrate a livello dei vasi irroranti il lobo superiore, per le quali il truncus anterior può presentare differenti conformazioni all'origine e nella rispettiva biforcazione; oppure l'arteria ascendente posteriore può in alcuni casi originare dall'arteria del segmento S6. Infine, è possibile avere l'origine indipendente dall'arteria polmonare dei due vasi adibiti all'irrorazione dei segmenti S4 e S5 a livello del lobo medio.²

Nell'immagine sottostante è possibile visualizzare le principali variazioni anatomiche dell'arteria polmonare destra.

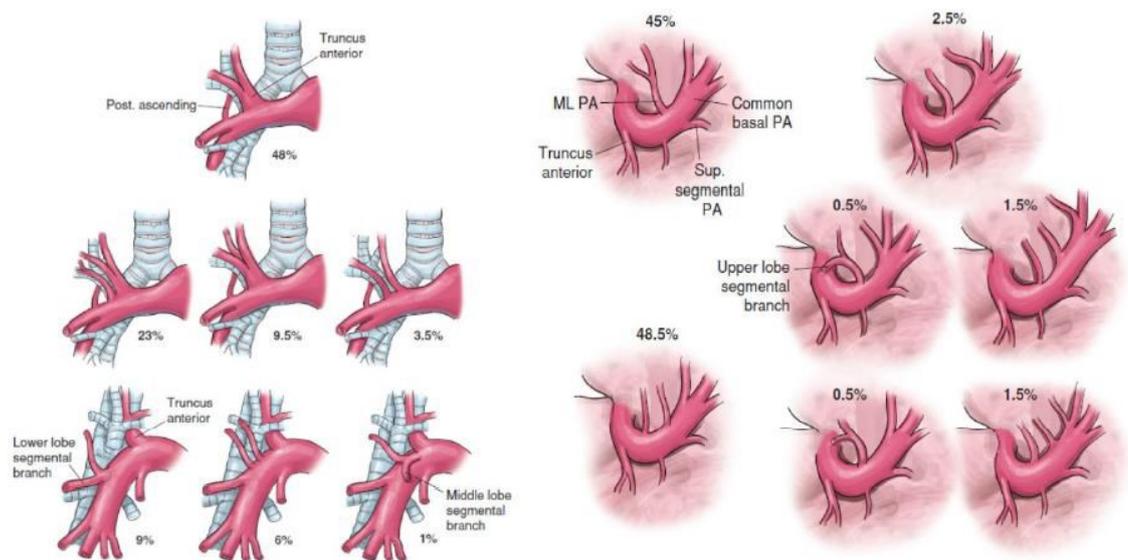


Figura 11: Variazioni anatomiche più comuni a carico dei rami per il lobo superiore dell'arteria polmonare sinistra. Figure tratte da Joseph LoCicero, III; Richard H. Feins; Yolonda L. Colson; Gaetano Rocco Shields' *General Thoracic Surgery, Eight Edition*, pag. 107-108

L'arteria polmonare sinistra presenta più frequentemente tre vasi arteriosi adibiti all'irrorazione del lobo superiore, il primo vaso apico-anteriore, il secondo vaso posteriore e il terzo vaso lingulare. È frequente riscontrata la variazione anatomica presentante quattro vasi direttamente vascolarizzanti il lobo superiore, in cui i vasi irroranti il segmento apicale e anteriore presentano un'autonoma e separata origine. Più rare sono invece le presentazioni sovranumerarie a cinque o sei vasi irroranti il lobo superiore. A livello della scissura interlobare si dirama il vaso

arterioso diretto a vascolarizzare il segmento apicale del lobo inferiore (S6). Infine, il tronco basale vascolarizza la piramide basale, presentando una frequente variazione nel numero di arterie sub-segmentaria dirette ai rispettivi segmenti basali.

Nell'immagine sottostante è si può avere uno schema visivo delle principali variazioni anatomiche che irrorano il lobo superiore sinistro.

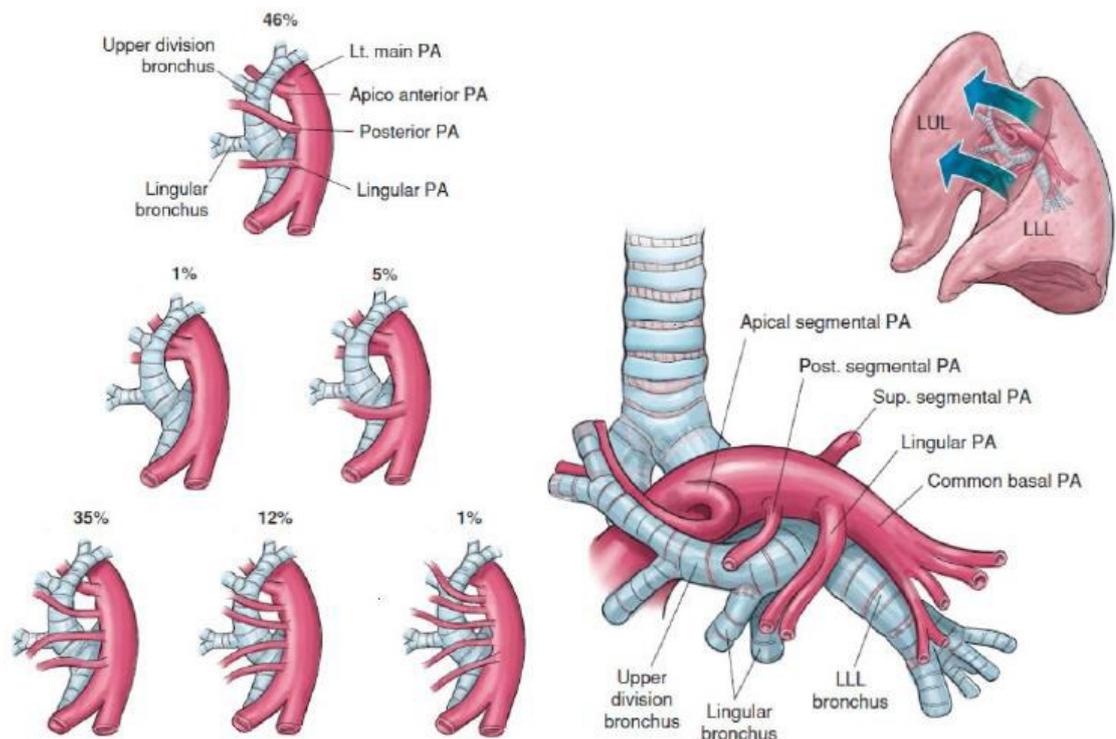


Figura 12: Variazioni anatomiche più comuni a carico dei rami per il lobo superiore dell'arteria polmonare sinistra. Figure tratte da Joseph LoCicero, III; Richard H. Feins; Yolonda L. Colson; Gaetano Rocco Shields' General Thoracic Surgery, Eight Edition, pag. 107-108.

La lobectomia

Le resezioni polmonari vengono suddivise in anatomiche (tipiche) o non anatomiche (atipiche), in funzione del piano di sezione. Le resezioni non anatomiche non seguono la fisiologica composizione polmonare definita da lobi, segmenti dei bronchi o dei vasi polmonari, Nelle resezioni tipiche invece le sezioni seguono le unità anatomiche broncopolmonari e vascolari.

- Resezioni anatomiche
 - Segmentectomia
 - Lobectomia / bi-lobectomia

- Pneumonectomia
- Resezioni non anatomiche
 - Resezioni a cuneo

Una lobectomia è la rimozione di una porzione di bronco principale in combinazione con il bronco lobare coinvolto e il tessuto polmonare a loro associato, vi sono due tipologie di approccio chirurgico alla lobectomia: toracotomia o VATS (video-assisted thoracic surgery). Al giorno d'oggi la VATS consiste nella metodica più utilizzata, principalmente per il minor tempo di degenza e per il minor rischio di complicanze nel postoperatorio. La lobectomia più semplice e più spesso effettuata è quella che coinvolge il lobo superiore destro.

L'intervento inizia, dopo aver effettuato l'opportuno accesso chirurgico, con la dissezione dei rami lobari dell'arteria polmonare a livello del lobo interessato per garantirne la resezione in un secondo momento. Prima di procedere con l'asportazione della porzione polmonare malata è opportuno eseguire l'asportazione del linfonodo sentinella per poterlo porre ad uno studio istologico, verificando un eventuale coinvolgimento delle stazioni linfodali che, comporterebbe una linfadenectomia estesa. Dopo lo studio dei linfonodi si può procedere con l'asportazione del lobo interessato e la conseguente anastomosi tra i monconi bronchiali rimasti. [12]

VATS o toracotomia?

In passato l'unico approccio chirurgico utilizzato era la toracotomia posterolaterale (detta tecnica open). Attualmente, con l'introduzione della chirurgia endoscopica, si predilige, quando possibile, la VATS (video-assisted thoracic surgery). Essa permette di accedere all'interno del torace attraverso due o tre accessi di pochi centimetri, il giusto per poter inserire gli strumenti e l'endoscopio, il quale permette di visualizzare le strutture anatomiche attraverso un sistema video, rendendo quindi non più necessaria l'esecuzione di una divaricazione costale. Il numero di accessi e la rispettiva localizzazione dei trocar può variare a seconda delle caratteristiche anatomiche del paziente, delle preferenze operatorie del chirurgo toracico. Differenti pubblicazioni sostengono

la maggior efficacia dell'operazione di resezione polmonare eseguita mediante VATS, rispetto all'approccio toracotomico per una medesima lesione. I motivi per cui una VATS viene preferita ad un approccio "open" sono un'importante riduzione della mortalità peri-operatoria, tempi di ospedalizzazione minori, giorni di degenza nei quali il paziente deve mantenere il drenaggio, ridotto dolore post-operatorio, minore incidenza di complicanze cardiovascolari e nel complesso, facendo riferimento a tutti gli esempi appena fatti, costi sanitari significativamente minori. Sebbene la resezione in VATS sia tecnicamente più complessa e richieda operatori più esperti, è stata dimostrata la sua non inferiorità rispetto alla procedura toracotomica, sia andando a verificare i tempi di sopravvivenza libera da malattia neoplastica che di sopravvivenza generale. Le principali limitazioni della procedura eseguita in VATS consistono nella difficoltà tecnica che il chirurgo può riscontrare nel raggiungere determinate aree meno accessibili e nell'impossibilità di avere un feedback tattile sui vari tessuti coinvolti nell'intervento chirurgico, la palpazione aveva un ruolo di maggiore importanza nel passato, soprattutto per l'individuazione di noduli di piccole dimensioni, oggi la ricerca degli stessi non rappresenta un problema di particolare importanza chirurgica, sono infatti disponibili tecniche che ne consentono l'individuazione quali: ecografie intraoperatorie, tecniche radio-traccianti o l'iniezione di sostanze coloranti o di specifici marcatori per via broncoscopica. Attualmente le uniche controindicazioni assolute all'esecuzione di tale procedura chirurgica sono rappresentate da condizioni di importante fibrosi pleurica o dall'impossibilità di ventilare selettivamente il polmone. È sempre da tener conto che un intervento chirurgico può iniziare come VATS e, in caso di riscontro di scenari più complessi rispetto a quelli previsti, può essere convertito in toracotomia direttamente in corso di intervento.

Outcome oncologici

Come detto in precedenza la sopravvivenza globale del paziente è direttamente dipendente dallo stadio tumorale in cui viene eseguito l'intervento chirurgico. È quindi di vitale importanza individuare il più precocemente possibile i pazienti affetti da patologia neoplastica, al fine di poterli sottoporre ad intervento chirurgico di resezione radicale assicurandosi un migliore outcome. Secondo gli

studi, la sopravvivenza globale a cinque anni corrisponde al 60-80% nei casi di NSCLC operati in stadio I, riducendosi progressivamente nei successivi stadi, risultando pari a 40-60% nel caso di operazioni eseguite con tumore in stadio II ed equivalente a 20-40% in stadio III.

La recidiva neoplastica si presenta generalmente nei primi quattro anni successivi all'intervento chirurgico, presentando un rischio di recidiva del 6-10% per persona/anno. Statisticamente si riconoscono tre periodi critici, nei quali si hanno picchi di incidenza di recidiva della malattia, tali periodi coincidono con il nono mese, successivamente l'intervento chirurgico, al termine del secondo anno e del quarto anno. Nel corso del primo e secondo anno le recidive di malattia si manifestano principalmente in sede locale, nel corso degli anni successivi si localizzano con maggior frequenza distanti dalla sede del tumore primitivo. Superata la soglia dei quattro anni dall'intervento resettivo il rischio di recidiva inizia a diminuire senza mai del tutto diventare trascurabile.

Analizzando gli outcome dei tumori NSCLC in stadio IA (T1N0M0) si può vedere come all'interno di uno stesso stadio tumorale vi sia una significativa differenza di sopravvivenza libera da malattia. Infatti, in stadio IA1 e IA2 (caratterizzati da lesione tumorale < 2cm) la sopravvivenza libera da malattia a cinque anni post-resezione interessa l'86% dei pazienti, mentre nello stadio IA3 (in cui la dimensione della neoplasia corrisponde a 2 – 3 cm) essa equivale al 78%. La diversa sopravvivenza non appare legata al tipo di intervento resettivo; infatti, non sono apparse differenze significative fra l'esecuzione di segmentectomie o lobectomie.

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

I tumori in stadio

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

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

SCOPO DELLO STUDIO

La quota di pazienti ultraottantenni che giungono alla nostra attenzione per cancro del polmone è incrementata negli ultimi anni e questo numero è destinato a salire secondo i dati epidemiologici in nostro possesso. L'Oncogeriatrics è una branca emergente e di recente sviluppo, basata sulle numerose evidenze sui processi fisiopatologici caratterizzanti il paziente anziano e che lo differenziano dal resto della popolazione adulta [32]. Allo stesso tempo, negli ultimi anni la ricerca oncologica ha impiegato molte risorse nello studio dell'immuni-oncologia con risultati significativi che hanno portato all'impiego di innovative ed efficaci chance terapeutiche. Proprio nell'ambito dell'immuni-oncologia ed in particolare nell'analisi dei processi che stanno alla base del microambiente tumorale [33], molti autori si sono dedicati all'analisi dei markers di infiammazione preoperatori dimostrando come questi possano rappresentare fattori prognostici indipendenti in termini di sopravvivenza e tempo libero da malattia. A tale riguardo ci sono già diverse evidenze in letteratura per quanto riguarda il tumore del polmone, ma a nostra conoscenza non ci sono lavori che analizzano la popolazione ultraottantenne.

Lo scopo dello studio è di analizzare lo "stato infiammatorio" del paziente ultraottantenne sottoposto a lobectomia "VATS" per neoplasia polmonare primitiva indagando i comuni markers flogistici già precedentemente analizzati in letteratura come il neutrofili-linfociti ratio, monociti-linfociti ratio, piastrine-

linfociti ratio, PCR e linfociti-monociti ratio, impostando i cut-off dei singoli valori basandoci su meta-analisi già esistenti, ovvero:

- Cut-off NLR=2,53
- Cut-off PLR =150.0004
- Cut-off MLR=0,3555
- Cut-off LMR=46
- Cut-off PCR=37

MATERIALI E METODI

Disegno dello studio

È stato eseguito uno studio retrospettivo monocentrico dei pazienti operati per tumore polmonare mediante lobectomia presso l'U.O. di Chirurgia Toracica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, con un periodo di analisi compreso tra il 1° gennaio 2013 ed il 30/04/2019 e 24 mesi di follow-up. I dati sono stati raccolti mediante consultazione di cartelle cliniche cartacee ed elettroniche (attraverso i sistemi Galileo e Oncosys). Sono stati arruolati inizialmente 55 pazienti i cui dati sono stati riportati su un foglio di lavoro utilizzando il software Microsoft Office Excel. Tra tutte le cartelle prese in considerazione sono state ritenute idonee per lo studio in questione quelle di 46 pazienti, il processo selettivo è stato effettuato utilizzando come criteri di inclusione:

- età ≥ 80 anni al momento dell'intervento chirurgico
- Paziente sottoposti a "VATS" lobectomy o "intent to VATS" includendo anche i casi convertiti
- Markers infiammatori presenti almeno 4 su 5 per ogni paziente
- NSLC stadi I e II

I criteri di esclusione presi in considerazione sono stati:

- Pazienti sottoposti a resezioni minori (wedge o segmentectomie)
- Pazienti operati per metastasi

- NSCLC stadio III o superiori
- Pazienti con età <80 anni al momento della chirurgia

Analisi statistica

La statistica descrittiva è stata riportata come I quartile/mediana/III quartile per le variabili continue e percentuali (numeri assoluti) per le categoriche.

La distribuzione della sopravvivenza al follow-up è stata valutata mediante il metodo Kaplan-Meier, mentre l'incidenza di recidiva è stata valutata con le cumulative incidence functions (CIFs) al fine di tenere conto dei rischi competitivi.

Il ruolo dei marker infiammatori sulle complicanze al follow-up è stato valutato tramite modelli univariabili di regressione logistica e i risultati sono stati riportati come Odds Ratio (OR), Intervallo di Confidenza al 95%, p-value.

Il ruolo dei marker sugli outcome al follow-up è stato valutato mediante modelli univariabili di regressione di Cox e i risultati riportati come Hazard Ratio (HR), Intervallo di Confidenza al 95% e p-value.

Le analisi sono state svolte con il software R.

RISULTATI

- Analisi variabili anagrafiche:

Characteristic	N	N = 46
Sesso	46	
0		9 (20%)
1		37 (80%)
Età>80	46	
0		18 (39%)
1		28 (61%)
Età (range)	46	80.89 (80.19, 81.82)
Altezza in m (range)	46	1.70 (1.65, 1.75)
Peso in kg (range)	46	73 (65, 81)
BMI (range)	46	25.66 (22.79, 27.70)

Table 1: rappresentazione della statistica descrittiva di tutte le informazioni raccolte sui pazienti, riportata come I quartile/mediana/III quartile per le variabili continue e percentuali (numeri assoluti) per le categoriche. Per il parametro "Sesso" 0 rappresenta la variabile femminile, 1 la variabile maschile. Per il parametro "Età>80" 0 rappresenta un paziente che ha 80 anni, 1 rappresenta un paziente con più di 80 anni.

- Analisi variabili preoperatorie:

Characteristic	N	N=46
FEV1 preop in % (range)	45	98 (86, 110)
DLCO preop % (range)	42	74 (62, 91)
Pregressa cardiocirurgica op.	46	
0		40 (87%)
1		6 (13%)
IPA	46	
0		9 (20%)
1		37 (80%)
Aritmie	46	
0		33 (72%)
1		13 (28%)
Coronaropatia	46	
0		39 (85%)
1		7 (15%)
Pregresso tumore maligno	46	
0		31 (67%)
1		15 (33%)
Diabete	46	
0		40 (87%)
1		6 (13%)
Creatina > 2	46	
0		45 (98%)
1		1 (2.2%)
Malattia epatica	46	
0		41 (89%)
1		5 (11%)
Copd	46	
0		37 (80%)
1		9 (20%)
Diagnosi preop	45	

0		26 (58%)
1		19 (42%)
PET	46	
0		1 (2.2%)
1		45 (98%)
SUV T (range)	43	9 (5, 15)
SUV N (range)	13	3.27 (2.89, 4.70)
cN1	44	
0		34 (77%)
1		10 (23%)
cN2	44	
0		37 (84%)
1		7 (16%)
Chemio neoadiuvante	46	
0		45 (98%)
1		1 (2.2%)
Radio neoadiuvante	46	
0		45 (98%)
1		1 (2.2%)

Table 2: rappresentazione della statistica descrittiva di tutte le informazioni raccolte sui pazienti, riportata come I quartile/mediana/III quartile per le variabili continue e percentuali (numeri assoluti) per le categoriche. Le variabili 1;0 indicano rispettivamente presenza e assenza del parametro interessato.

- Analisi variabili infiammatorie preoperatorie:

Characteristic	N	N=46
Linfociti preop (range)	46	1.53 (1.26, 1.98)
Linfociti preop (%)	46	23 (18, 31)
Piastrine (range)	46	223,000 (192,000, 264,250)
Monociti preop (range)	46	0.62 (0.50, 0.75)
Monociti preop (%)	46	8.90 (7.60, 11.05)
Neutrofili preop (range)	46	4.18 (3.20, 5.40)
Neutrofili preop (%)	46	63 (57, 70)
NLR (range)	46	2.75 (1.87, 3.80)
NLR>2,5	46	
0		19 (41%)
1		27 (59%)
PLR (range)	46	135,746 (109,269, 191,758)
PLR>150000	46	
0		26 (57%)
1		20 (43%)
MLR (range)	46	0.38 (0.30, 0.55)
MLR>0,355	46	
0		19 (41%)
1		27 (59%)
LMR	46	2.65 (1.81, 3.34)
LMR>4	46	
0		42 (91%)
1		4 (8.7%)
PCR preop (range)	25	3 (3, 7)
PCR>3	38	
0		23 (61%)
1		15 (39%)

Table 3: rappresentazione della statistica descrittiva di tutte le informazioni raccolte sui pazienti, riportata come I quartile/mediana/III quartile per le variabili continue e percentuali (numeri assoluti) per le categoriche. Le variabili 1;0 indicano rispettivamente presenza e assenza del parametro interessato. (NLR=Neutrophil Lymphocyte Ratio; PLR=Platelet Lymphocyte Ratio; Monocytes Lymphocyte Ratio; LMR=Lymphocyte Monocyte Ratio)

- Analisi variabili intraoperatorie:

Characteristic	N	N=46
N port	46	
1		12 (26%)
2		2 (4.3%)
3		31 (67%)
5		1 (2.2%)
Aderenze	46	
0		26 (57%)
1		20 (43%)
Tempo operatorio in min (range)	46	155 (125, 190)
Cut off 180min	46	
0		31 (67%)
1		15 (33%)
Emorragia	46	
0		45 (98%)
1		1 (2.2%)
Lesione bronco	46	
0		46 (100%)
Altra lesione	46	
0		46 (100%)
Conversione in toracotomia	46	
0		43 (93%)
1		3 (6.5%)
Lobo asportato	46	
LSD		20 (43%)
LM		3 (6.5%)
LID		7 (15%)
LSS		8 (17%)
LIS		7 (15%)
Bilobectomy		1 (2.2%)

Sampling	46	
0		46 (100%)
Sistemica	46	
1		46 (100%)

Table 4: rappresentazione della statistica descrittiva di tutte le informazioni raccolte sui pazienti, riportata come I quartile/mediana/III quartile per le variabili continue e percentuali (numeri assoluti) per le categoriche. Le variabili 1;0 indicano rispettivamente presenza e assenza del parametro interessato.

- Analisi variabili postoperatorie:

Characteristic	N	N=46
Dimissione	46	
1		46 (100%)
Trasferimento	46	
0		35 (76%)
1		11 (24%)
Degenza in gg (range)	46	7.0 (5.0, 10.8)
degenza>4	46	
0		8 (17%)
1		38 (83%)
Unexpected 30 days recovery	46	
0		46 (100%)
Unexpected 90 days recovery	46	
0		46 (100%)

Table 5: rappresentazione della statistica descrittiva di tutte le informazioni raccolte sui pazienti, riportata come I quartile/mediana/III quartile per le variabili continue e percentuali (numeri assoluti) per le categoriche. Le variabili 1;0 indicano rispettivamente presenza e assenza del parametro interessato.

- Analisi variabili complicanze postoperatorie:

Characteristic	N	N=46
Riapertura	46	
0		45 (98%)
1		1 (2.2%)
Perdite aeree	45	
0		28 (62%)
1		17 (38%)
SCA	46	
0		46 (100%)
FA	46	
0		39 (85%)
1		7 (15%)
Atelettasia	46	
0		41 (89%)
1		5 (11%)
Empiema	46	
0		46 (100%)
Chilotorace	46	
0		46 (100%)
Polmonite	46	
0		45 (98%)
1		1 (2.2%)
Difficoltà respiratoria	46	
0		39 (85%)
1		7 (15%)
Riposizionamento drenaggio toracico	46	
0		42 (91%)
1		4 (8.7%)
Fistola	46	
0		46 (100%)

Altro	44	
0		34 (77%)
1		10 (23%)
Complicanze postoperatorie	46	
0		28 (61%)
1		18 (39%)

Table 6: rappresentazione della statistica descrittiva di tutte le informazioni raccolte sui pazienti, riportata come I quartile/mediana/III quartile per le variabili continue e percentuali (numeri assoluti) per le categoriche. Le variabili 1;0 indicano rispettivamente presenza e assenza del parametro interessato.

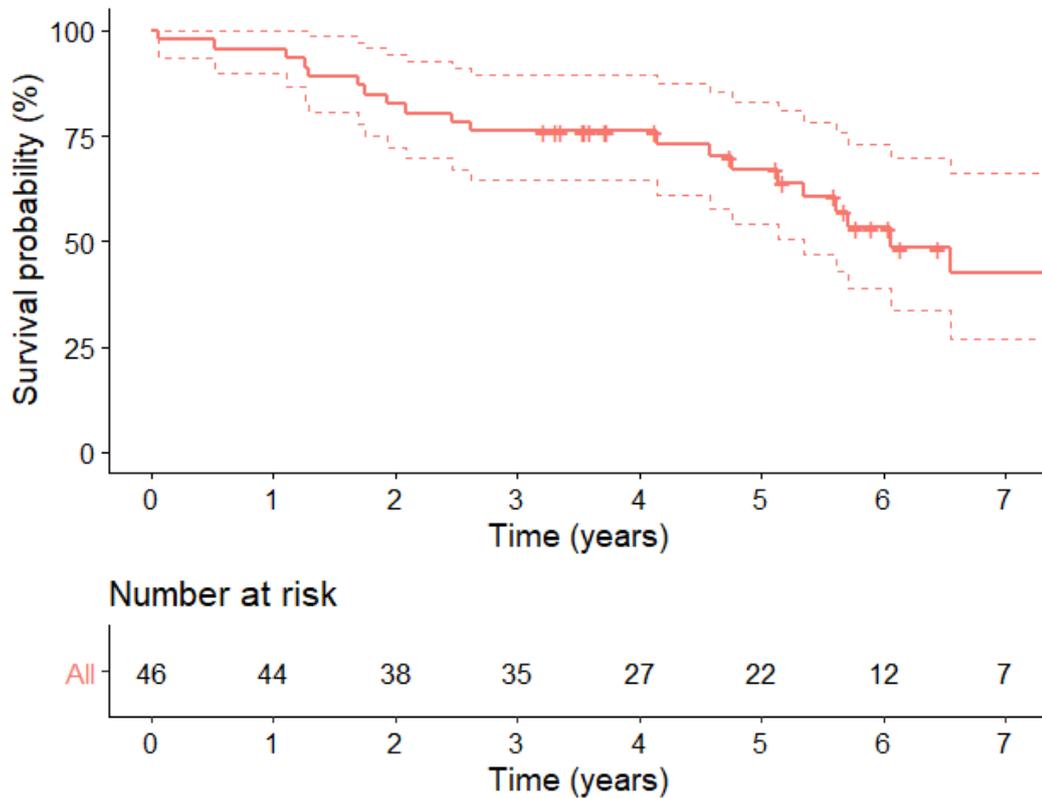
- Analisi variabili istologiche e di follow-up:

Characteristic	N	N=46
Adenocarcinoma	46	
0		14 (30%)
1		32 (70%)
K Squamoso	46	
0		34 (74%)
1		12 (26%)
Carcinoide	46	
0		45 (98%)
1		1 (2.2%)
Non terapia neoadiuvante	46	
0		44 (96%)
1		2 (4.3%)
pN	44	
0		36 (82%)
1		8 (18%)
Stadio I	44	
0		22 (50%)
1		22 (50%)
Stadio II	44	
0		22 (50%)
1		22 (50%)
R	46	
0		46 (100%)
Chemio adiuvante	40	
0		35 (88%)
1		5 (12%)
Radio adiuvante	40	
0		35 (88%)
1		5 (12%)
Secondo tumore	39	

0		30 (77%)
1		9 (23%)

Table 7: rappresentazione della statistica descrittiva di tutte le informazioni raccolte sui pazienti, riportata come I quartile/mediana/III quartile per le variabili continue e percentuali (numeri assoluti) per le categoriche. Le variabili 1;0 indicano rispettivamente presenza e assenza del parametro interessato.

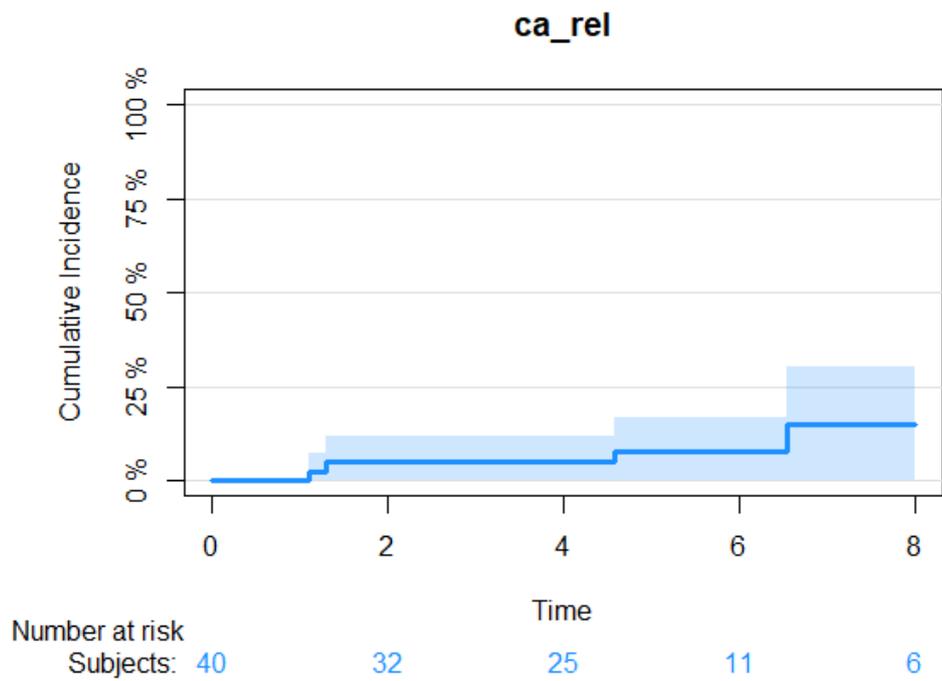
- Sopravvivenza:



time	Sopravvivenza	95% lower CI	95% upper CI
1	0.9565217	0.8975895	1.0000000
3	0.7608696	0.6376040	0.8841351
5	0.6718046	0.5274835	0.8161256
8	0.4235413	0.2329645	0.6141181

Table 8: rappresentazione grafica della sopravvivenza della popolazione globale a 5 anni dall'intervento chirurgico.

- Mortalità correlata al tumore:



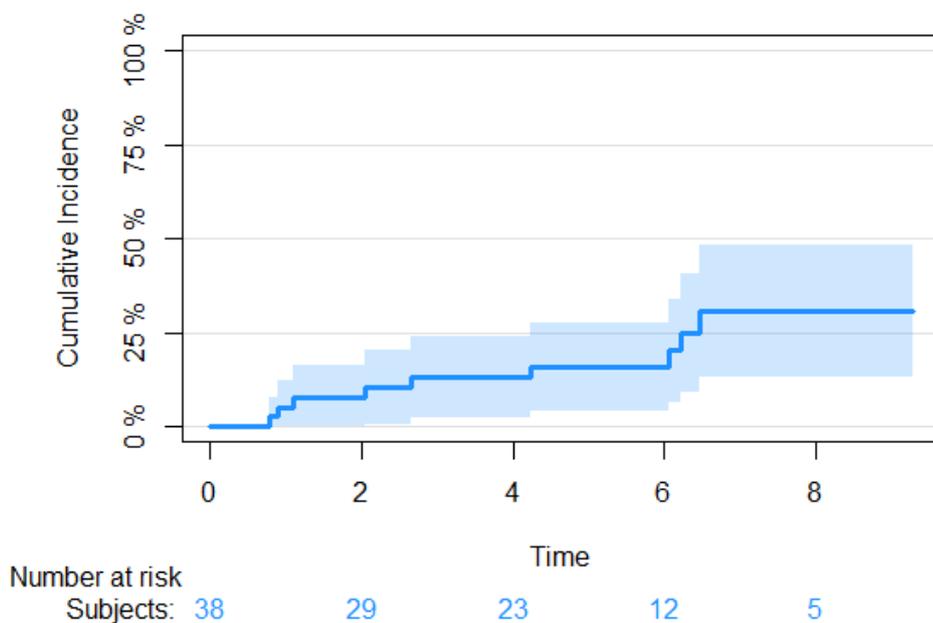
time	Incidenza cumulata	95% lower CI	95% upper CI
1	0.00	0	0.0000000
3	0.05	0	0.1175406
5	0.08	0	0.1673009
8	0.1500326	0	0.3026471

time	Freedom from	95% lower CI	95% upper CI
1	1	1	1
3	0.95	0.8824594	1
5	0.92	0.8326991	1
8	0.8499674	0.6973529	1

Table 9: rappresentazione grafica dei casi di incidenza cumulativa di decesso correlato alla patologia neoplastica nella popolazione complessiva a 5 anni dall'intervento resettivo.

- Recidiva neoplasia toracica:

Recidiva toracica



time	Incidenza cumulata	95% lower CI	95% upper CI
1	0.	0.0000000	0.1236284
3	0.1315789	0.0241022	0.2390557
5	0.1601831	0.0425407	0.2778254
8	0.30737510	0.13030817	0.4844420

time	Freedom from	95% lower CI	95% upper CI
1	1	0.8763716	1
3	0.8684211	0.7609443	0.9758978
5	0.8398169	0.7221746	0.9574593
8	0.6926249	0.515558	0.86969183

Table 10: rappresentazione grafica dei casi di incidenza cumulativa di recidiva neoplastica nella popolazione complessiva a 5 anni dall'intervento resettivo

- Associazione complicanze postoperatorie/indici infiammatori analizzati nel preoperatorio:

Riapertura

Characteristic	OR	95% CI	p-value
----------------	----	--------	---------

Linfociti preop	0.01	0.00, 3.38	0.3
Linfociti preop (%)	0.81	0.45, 1.10	0.3
Piastrine	1.00	1.00, 1.00	0.6
Monociti preop	1.45	0.00, 27.2	0.9
Monociti preop (%)	1.19	0.55, 2.24	0.6
Neutrofili preop	1.02	0.22, 2.69	>0.9
Neutrofili preop(%)	1.09	0.88, 1.46	0.4
NLR	1.48	0.41, 4.02	0.4
NLR>2,5			
0			
1	NS		
PLR	1.00	1.00, 1.00	0.2
PLR>150000			
0			
1	NS		
MLR	5,203	0.04, 1,959,377,128,632	0.2
MLR>0,355			
0			
1	NS		
LMR	0.03	0.00, 1.53	0.3
LMR>4			
0			
1	NS		
PCR preop	0.96		0.8
PCR>3			
0			
1	NS		

Table 11: studio sul ruolo dei marker infiammatori sulla probabilità di riapertura del paziente al follow-up.

Perdite aeree

Characteristic	OR	95% CI	p-value
Linfociti preop	1.81	0.59, 5.95	0.3
Linfociti preop (%)	0.98	0.91, 1.06	0.7
Piatrine	1.00	1.00, 1.00	0.7

Monociti preop	2.18	0.34, 27.0	0.4
Monociti preop (%)	0.91	0.71, 1.15	0.5
Neutrofili preop	1.26	0.86, 1.90	0.2
Neutrofili preop (%)	1.01	0.94, 1.09	0.7
NLR	1.04	0.64, 1.67	0.9
NLR>2,5			
0			
1	1.59	0.47, 5.75	0.5
PLR	1.00	1.00, 1.00	0.2
PLR>150000			
0			
1	0.63	0.17, 2.14	0.5
MLR	0.40	0.01, 16.3	0.6
MLR>0_355			
0			
1	0.33	0.09, 1.13	0.083
LMR	1.09	0.62, 1.92	0.8
LMR>4			
0			
1	0.52	0.02, 4.48	0.6
PCR preop	1.02	0.92, 1.12	0.6
PCR>3			
0			
1	0.10	0.01, 0.64	0.040

Table 12: studio sull'impatto dei markers infiammatori sulla probabilità della presenza di perdite d'aria nel follow-up.

Fibrillazione atriale

Characteristic	OR	95% CI	p-value
Linfociti preop	0.44	0.06, 2.16	0.4
Linfociti preop (%)	0.95	0.84, 1.05	0.4
Piastrine	1.00	1.00, 1.00	0.3
Monociti preop	0.74	0.01, 6.43	0.8
Monociti preop (%)	1.00	0.73, 1.34	>0.9

Neutrofili preop	0.95	0.55, 1.47	0.8
Neutrofili preop (%)	1.04	0.95, 1.14	0.4
NLR	1.23	0.72, 2.00	0.4
NLR>2,5			
0			
1	0.93	0.18, 5.24	>0.9
PLR	1.00	1.00, 1.00	0.8
PLR>150000			
0			
1	0.97	0.17, 4.98	>0.9
MLR	3.83	0.02, 476	0.6
MLR>0,355			
0			
1	5.14	0.78, 102	0.15
LMR	0.58	0.19, 1.34	0.3
LMR>4			
0			
1	NS		
PCR preop	0.93	0.71, 1.05	0.5
PCR>3			
0			
1	1.67	0.27, 10.3	0.6

Table 13: studio sull'impatto dei markers infiammatori sulla probabilità di fibrillazione atriale come complicanza nel follow-up.

Atelettasia

Characteristic	OR	95% CI	p-value
Linfociti preop	1.04	0.15, 5.23	>0.9
Linfociti preop (%)	0.99	0.87, 1.10	0.9
Piastrine	1.00	1.00, 1.00	0.7
Monociti preop	0.69	0.00, 7.37	0.8
Monociti preop (%)	1.10	0.78, 1.52	0.6
Neutrofili preop	0.97	0.51, 1.59	>0.9
Neutrofili preop (%)	1.00	0.90, 1.10	>0.9

NLR	0.94	0.43, 1.67	0.9
NLR>2,5			
0			
1	1.06	0.16, 8.73	>0.9
PLR	1.00	1.00, 1.00	0.7
PLR>150000			
0			
1	2.12	0.32, 17.4	0.4
MLR	2.16	0.00, 522	0.8
MLR>0,355			
0			
1	1.06	0.16, 8.73	>0.9
LMR	1.14	0.45, 2.44	0.8
LMR>4			
0			
1	3.17	0.14, 32.9	0.4
PCR preop	0.85	0.32, 1.09	0.6
PCR>u3			
0			
1	0.48	0.02, 4.17	0.5

Table 14: studio sull'impatto dei markers infiammatori sulla probabilità di atelettasia come complicanza nel follow-up.

Polmonite

Characteristic	OR	95% CI	p-value
Linfociti preop	5.49	0.19, 245	0.3
Linfociti preop (%)	1.03	0.80, 1.23	0.7
Piastrine	1.00	1.00, 1.00	0.8
Monociti preop	2.34	0.00, 34.4	0.6
Monociti preop (%)	1.10	0.48, 2.07	0.8
Neutrofili preop	1.07	0.24, 2.79	>0.9
Neutrofili preop(%)	0.93	0.70, 1.16	0.6
NLR	0.46	0.01, 2.13	0.5

NLR>2,5			
0			
1	NS		
PLR	1.00	1.00, 1.00	0.5
PLR>150000			
0			
1	NS		
MLR	0.07	0.00, 13,840	0.7
MLR>0_355			
0			
1	NS		
LMR	1.00	0.08, 4.28	>0.9
LMR>4			
0			
1	NS		
PCR preop	NS		
PCR>3			
0			
1	NS		

Table 15: studio sull'impatto dei markers infiammatori sulla probabilità di polmonite come complicanza nel follow-up.

Diff riesp

Characteristic	OR	95% CI	p-value
Linfociti preop	0.77	0.13, 3.33	0.7
Linfociti preop (%)	0.98	0.88, 1.07	0.7
Piatrine	1.00	1.00, 1.00	0.9
Monociti preop	0.08	0.00, 2.97	0.3
Moociti preop (%)	0.89	0.62, 1.20	0.5
Neutrofili preop	1.08	0.66, 1.66	0.7
Neutrofili preop (%)	1.03	0.94, 1.12	0.5
NLR	1.33	0.81, 2.20	0.2
NLR>2,5			
0			

1	0.93	0.18, 5.24	>0.9
PLR	1.00	1.00, 1.00	0.5
PLR>150000			
0			
1	1.92	0.37, 10.9	0.4
MLR	0.75	0.00, 96.6	>0.9
MLR>0_355			
0			
1	0.47	0.08, 2.41	0.4
LMR	1.25	0.59, 2.49	0.5
LMR>4			
0			
1	2.00	0.09, 18.9	0.6
PCR preop	0.93	0.59, 1.08	0.6
PCR>3			
0			
1	0.73	0.09, 4.34	0.7

Table 16: studio sull'impatto dei markers infiammatori sulla probabilità di difficoltà respiratoria come complicanza nel follow-up.

Altro

Characteristic	OR	95% CI	p-value
Linfociti preop	1.75	0.49, 6.26	0.4
Linfociti preop (%)	0.98	0.89, 1.06	0.7
Piastrine	1.00	1.00, 1.00	0.9
Monociti preop	0.91	0.04, 6.49	>0.9
Monociti preop (%)	0.90	0.66, 1.17	0.4
Neutrofili preop	1.25	0.85, 1.86	0.3
Neutrofili preop (%)	1.02	0.95, 1.11	0.6
NLR	1.27	0.81, 2.01	0.3
NLR>2,5			
0			
1	1.84	0.43, 9.68	0.4
PLR	1.00	1.00, 1.00	>0.9

PLR>150000			
0			
1	0.84	0.19, 3.51	0.8
MLR	0.55	0.00, 40.9	0.8
MLR>0,355			
0			
1	0.55	0.13, 2.32	0.4
LMR	1.08	0.54, 2.01	0.8
LMR>4			
0			
1	4.00	0.43, 37.9	0.2
PCR preop	1.07	0.98, 1.21	0.14
PCR>3			
0			
1	2.30	0.43, 13.6	0.3

Table 17: studio sull'impatto dei markers infiammatori sulla probabilità di possibili complicanze non elencate nei precedenti grafici nel follow-up.

Complicanze postoperatorie

Characteristic	OR	95% CI	p-value
Linfociti preop	0.81	0.25, 2.46	0.7
Linfociti preop(%)	0.97	0.90, 1.04	0.4
Piastrine	1.00	1.00, 1.00	0.7
Monociti preop	1.06	0.12, 7.34	>0.9
Monociti preop (%)	1.10	0.88, 1.38	0.4
Neutrofili preop	1.04	0.73, 1.46	0.8
Neutrofili preop (%)	1.02	0.95, 1.09	0.6
NLR	1.15	0.77, 1.74	0.5
NLR>2,5			
0			
1	1.18	0.35, 4.05	0.8
PLR	1.00	1.00, 1.00	0.8
PLR>150000			
0			

1	1.07	0.32, 3.54	>0.9
MLR	4.09	0.10, 183	0.5
MLR>0,355			
0			
1	1.73	0.52, 6.21	0.4
LMR	0.73	0.38, 1.29	0.3
LMR>4			
0			
1	0.49	0.02, 4.20	0.6
PCR preop	1.01	0.92, 1.11	0.8
PCR>3			
0			
1	1.64	0.43, 6.34	0.5

Table 18: : studio sull'impatto dei markers infiammatori sulla probabilità di possibili complicanze nel follow-up post operatorio.

Morte			
Characteristic	HR¹	95% CI¹	p-value
Linfociti preop	1.09	0.46, 2.60	0.84
Linfociti preop (%)	0.98	0.93, 1.04	0.56
Piastrine	1.00	1.00, 1.00	0.30
Monociti preop	1.25	0.32, 4.87	0.75
Monociti preop (%)	0.99	0.85, 1.16	0.94
Neutrofilo preop	1.11	0.86, 1.43	0.44
Neutrofilo preop (%)	1.00	0.95, 1.05	0.93
NLR	1.14	0.83, 1.57	0.42
NLR>2,5			
0	—	—	
1	0.65	0.27, 1.57	0.34
PLR	1.00	1.00, 1.00	0.39
PLR>150000			
0	—	—	
1	0.55	0.22, 1.39	0.20
MLR	0.92	0.07, 11.7	0.95
MLR>0,355			
0	—	—	
1	2.47	0.90, 6.81	0.081
LMR	0.81	0.52, 1.26	0.35
LMR>4			
0	—	—	
1	0.00	0.00, Inf	>0.99
PCR preop	1.00	0.95, 1.05	0.96
PCR>3			
0	—	—	
1	1.62	0.67, 3.89	0.28

Table 19: studio sul ruolo dei markers infiammatori sulla probabilità di exitus nel follow-up

Recidiva al follow-up			
Characteristic	HR¹	95% CI¹	p-value
Linfociti preop	1.08	0.25, 4.64	0.92
Linfociti preop (%)	0.96	0.88, 1.05	0.37
Piastrine	1.00	1.00, 1.00	0.94
Monociti preop	6.54	1.71, 24.9	0.006
Monociti preop (%)	1.29	1.06, 1.56	0.012
Neutrofili preop	1.12	0.78, 1.60	0.54
Neutrofili preop (%)	0.98	0.89, 1.06	0.57
NLR	1.17	0.74, 1.85	0.50
NLR>2,5			
0	—	—	
1	1.66	0.41, 6.65	0.47
PLR	1.00	1.00, 1.00	0.81
PLR>150000			
0	—	—	
1	1.39	0.37, 5.28	0.63
MLR	93.0	2.47, 3,497	0.014
MLR>0,355			
0	—	—	
1	6.12	0.76, 49.1	0.088

LMR	0.33	0.13, 0.86	0.024
LMR>4			
0	—	—	
1	NS		
PCR preop	1.03	0.96, 1.11	0.36
PCR>3			
0	—	—	
1	1.10	0.22, 5.46	0.91

Table 20: studio sui predittori di recidiva sia intra che extra-toracica al follow-up

DISCUSSIONE

Nel corso degli ultimi anni, grazie al miglioramento della qualità di vita e dell'avanzamento in ambito sia farmaceutico che medico, si è registrato un progressivo aumento della sopravvivenza nella popolazione generale. In particolare, ci si è concentrati sulla fascia di pazienti ottantenni, popolazione che sta diventando sempre più rappresentativa tra i malati oncologici, specie nel tumore polmonare [34]. Se da un lato si ha un aumento del numero di ottantenni bisognosi di cure oncologiche, dall'altro il numero di pazienti appartenenti a questa popolazione che viene sottoposto ad un intervento di resezione radicale rimane ancora esiguo, principalmente per il timore di un elevato rischio di complicanze post-operatorie, nonostante in letteratura vi siano chiare evidenze di una morbilità e mortalità accettabile [34]. Al giorno d'oggi l'aspettativa di vita per una persona di ottant'anni si attesta tra i 5 e i 9 anni (9,1 per le donne, 7 per gli uomini) [35]. Di questi dati, viene spontaneo interrogarsi sulla rilevanza di trattare questi pazienti, soprattutto se affetti da tumori polmonari in stadio iniziale (nel caso specifico stadio I e II) per poter garantire una più lunga sopravvivenza.

Con questo studio si è cercata una correlazione tra specifici markers infiammatori preoperatori e la sopravvivenza o presenza di complicanze nei pazienti nel post-operatorio.

Sono stati raccolti e analizzati i dati di 46 pazienti operati presso l'ospedale di Padova per carcinoma polmonare in "early stage" mediante "VATS lobectomy", procedura d'elezione per tumori in questo stadio. I dati raccolti possono essere divisi schematicamente in preoperatori, intra-operatori e post-operatori.

Preoperatori

In questo gruppo si è deciso di includere dati anagrafici, biometrici, le comorbidità ed infine i dati preoperatori di alcuni parametri infiammatori e fisiologici. Come detto nei capitoli precedenti, uno dei criteri di inclusione per lo studio è avere un'età superiore a 80 anni. Dei pazienti studiati alla data dell'intervento il 39% era più anziano dell'età prestabilita con una mediana di 80,89 anni. Sono di rilievo i dati raccolti nello studio preoperatorio di routine necessari per eleggere il paziente abile all'intervento: tra questi è importante menzionare l'indice di massa corporea (BMI) che mostra una mediana di pazienti in lieve sovrappeso (BMI: 25,66) e i dati raccolti tramite spirometria, nello specifico FEV1% e DLCO. Per quanto riguarda il primo valore, sono stati ottenuti risultati ottimi in tutta la popolazione studiata con un valore mediano di 98% e valore minimo rilevato 86% (ben all'interno dei range di normalità). I dati rilevati per la DLCO (capacità di diffusione dei polmoni per il monossido di carbonio) si sono mantenuti anch'essi all'interno dei range di normalità (valore minimo registrato 62%). Le comorbidità studiate sono state: aritmia, malattia polmonare ostruttiva cronica, insufficienza renale, diabete, malattia epatica, storia di neoplasie, interventi chirurgici pregressi, coronaropatia e ipertensione arteriosa. Per quanto riguarda le comorbidità appena citate solo una piccola porzione di pazienti ne era affetta, fatta eccezione per l'ipertensione, patologia riscontrata nell'80% dei casi studiati, e la presenza di altre neoplasie nella storia clinica, riscontrata nel 33% dei pazienti. Infine, i parametri infiammatori raccolti prima dell'operazione (che verranno discussi meglio in seguito, in relazione alle complicanze e alla sopravvivenza dei pazienti) non sono stati mai riscontrati al di fuori dei range di normalità, eccezion fatta per la proteina C reattiva (PCR), con un valore superiore a 3 mg/100ml nel 39% dei casi. Di minor rilevanza clinica, ma fondamentali per questo studio, sono stati calcolati i rapporti tra le varie tipologie di leucociti, questi dati verranno affrontati successivamente.

Intraoperatori

Di interesse per lo studio sono state raccolte informazioni sulla procedura chirurgica effettuata, sulle eventuali complicanze in corso di intervento, sulla durata dell'intervento e sul tipo di linfadenectomia eseguita.

Si è trattato, come da criteri di inclusione, unicamente di interventi eseguiti tramite "VATS" e di questi solo tre hanno avuto necessità di conversione ad un approccio toracotomico. Nel 67% dei casi la procedura video assistita ha utilizzato tre porte di accesso (in genere una per l'ottica e due per inserire gli strumenti). Per lo studio è stato fissato un cut-off di tempo operatorio a 180 minuti e solo nel 33% degli interventi non si è riusciti a rimanere al di sotto del tempo limite. Sono stati anche raccolti i dati sul tipo di lobectomia e di linfadenectomia eseguiti: è emerso che ad essere asportato più frequentemente è stato il lobo superiore destro, nel 43% degli interventi, mentre le rimanenti casistiche sono divise quasi equamente tra i differenti lobi. In tutti gli interventi si è optato per una dissezione linfonodale sistematica piuttosto che per un sampling.

Infine, raccogliendo informazioni sulle complicanze intraoperatorie si può affermare che sono state molto limitate necessitando solo in due casi di dover riaprire il paziente e per sette pazienti è stato necessario trattare una fibrillazione atriale in corso di intervento.

Postoperatori

Dopo l'intervento si è proceduto con l'analisi dei pezzi asportati (lobo polmonare e linfonodi). Tramite le informazioni raccolte analizzando il campione istologico si è potuto dividere istologicamente i tumori e stadiarli. Si è perciò visto che l'istotipo maggiormente rappresentato è stato l'adenocarcinoma, presente nel 70% dei pazienti, in ordine decrescente seguono il carcinoma squamoso presente nel 26% dei casi ed il carcinoide riscontrato in un solo paziente. In due casi il pezzo istologico è stato definito come non tumorale. Tali pazienti erano stati sottoposti a radioterapia neoadiuvante. La stadiazione dei tumori trattati si divide equamente tra stadio I e stadio II - si ricorda che la diagnosi di neoplasie ad uno stadio III o superiore portava all'esclusione del paziente dallo studio.

Le complicanze dopo l'intervento si sono verificate in 18 pazienti (39%). Tale dato è in linea con quanto riscontrabile in bibliografia [36]. Nello specifico: solo un paziente ha avuto una sintomatologia compatibile con polmonite, quattro pazienti (8,7%) hanno necessitato di un riposizionamento del drenaggio toracico, cinque pazienti (11%) come complicanza hanno manifestato atelettasia polmonare, con frequenza maggiore (38%) si ha avuto riscontro di perdite aeree prolungate, una maggior incidenza di questa complicanza, rispetto a quelle appena elencate, era attesa, vista anche l'ampia letteratura trattante l'argomento [37]. Altre complicanze non specificate nella categorizzazione dello studio sono state diagnosticate in 10 pazienti (23%). Nessuno dei casi trattati ha avuto come complicanza, nell'immediato post-operatorio, il decesso del paziente. Infine, 7 pazienti (15%) hanno riferito difficoltà respiratoria dopo l'intervento chirurgico.

Con questo studio, successivamente alla raccolta dei dati singoli, si è deciso di procedere con un'elaborazione degli stessi, cercando una possibile correlazione tra le complicanze nel post-operatorio (riapertura, perdita d'aria, fibrillazione atriale, atelettasia, polmonite, difficoltà respiratorie, riposizionamento del drenaggio, morte e recidiva) e i markers infiammatori rilevati prima dell'intervento. Gli indici preoperatori sono stati selezionati per studiare lo stato infiammatorio generale del paziente prima di essere sottoposto all'operazione. Tali indici consistono nei comuni parametri rilevati nella pratica clinica quali: PCR, conta di linfociti, monociti, neutrofili, piastrine, con l'aggiunta di indici calcolati facendo il rapporto tra i dati appena elencati. Si è scelto di considerare il rapporto tra neutrofili e linfociti (NLR), piastrine e linfociti (PLR), monociti e linfociti (MLR), linfociti e monociti (LMR). Di tutti i risultati ottenuti attraverso l'analisi statistica, solo pochi hanno valori tali da poter suggerire una correlazione tra i parametri misurati nel preoperatorio e l'evento avverso specifico avvenuto dopo l'operazione. Per tutti gli altri dati, lo studio della significatività statistica mediante il calcolo del p-value ha fornito valori superiori a 0.05, numero sopra il quale convenzionalmente si respinge l'ipotesi zero (cioè che non esista nessuna differenza tra i gruppi riguardo al parametro studiato), non permettendo così di poterli attribuire sufficiente significatività nello studio.

I dati in questione sono emersi in due ambiti differenti, uno relativamente alla complicità postoperatoria delle perdite aeree, gli altri nella comparsa di recidiva al follow-up. Nel primo si è visto che la presenza di valori di “PCR” superiori a tre, misurati prima dell’operazione, hanno significato protettivo (OR: 0,10) con una buona significatività statistica (p-value: 0.04).

Per quanto riguarda la comparsa di recidive, gli indici che hanno raggiunto una significatività tale da poter essere considerati attendibili sono stati: la concentrazione misurata nel preoperatorio di monociti con la relativa percentuale rispetto agli altri leucociti, rispettivamente fornendo valori al calcolo dell’Hazard Ratio (HR) pari a 6,54 e 1,29; il rapporto monociti e linfociti (MLR) con un HR di 93 e il rapporto linfociti-monociti (LMR) con HR pari a 0,33. In sede di interpretazione di questi risultati si può affermare che la presenza di elevati valori di monociti in fase preoperatoria può esporre ad un rischio maggiore di recidive tumorali nel futuro. Viceversa, LMR, in quanto rapporto reciproco al precedente, ha fornito dati protettivi per lo sviluppo di tale complicità.

In letteratura si trovano numerosi esempi di come i parametri infiammatori misurati preoperatoriamente, quali quelli da noi studiati, possano avere importante valore prognostico per la sopravvivenza sia assoluta che libera da malattia [38], [39]. In particolare, facendo riferimento ad un articolo pubblicato nel 2020 da “Medicine (Baltimore)” [40], si trova una parziale concordanza tra l’opinione di molti autori e i risultati da noi ottenuti, in quanto è comunemente riconosciuto il peso che alcuni parametri assumono sull’outcome postoperatorio. Le discordanze con i nostri risultati si identificano nella diversa significatività attribuita ai singoli indici. Se dal nostro studio emerge il forte valore prognostico attribuito a MLR e LMR rispetto al rischio di recidiva tumorale, Huang Q. et al. [40] identificano in PLR (Platelet-Lymphocyte Ratio) il più adeguato valore per un’indicazione prognostica preoperatoria.

Lo studio interessa una particolare fascia di età che al momento si trova in una posizione di incertezza per quanto riguarda l’eleggibilità ad essere trattata. L’analisi dei dati raccolti ha permesso di acquisire informazioni in merito a: sopravvivenza, mortalità correlata al tumore e rischio di recidiva, tutti parametri

di grande importanza se si vuole considerare il beneficio di sottoporre questa classe di pazienti al trattamento in questione. Per quanto riguarda la sopravvivenza si è visto che ad un anno è attesa al 95%, progressivamente, dalla data dell'intervento, tende in maniera naturale a calare ma mantenendo sempre valori promettenti, soprattutto se si considera l'età dei pazienti trattati (76% a tre anni, 67% a cinque anni e 42% a 8 anni). La mortalità legata al tumore nel postoperatorio è nulla entro il primo anno, nel periodo a seguire aumenta in maniera poco significativa raggiungendo un valore massimo del 15% ad una distanza di 8 anni. Infine, la comparsa di una recidiva tumorale intratoracica, secondo l'elaborazione dei dati raccolti, ha un'incidenza cumulata pari a 0 nel primo anno e lievemente più significativa negli anni a seguire mantenendosi però sempre a livelli più che ottimali (13% a tre anni, 16% a cinque anni e 30% a 8).

Si tenga conto che lo studio in oggetto presenta alcune limitazioni: è uno studio retrospettivo, i pazienti sono stati seguiti nel preoperatorio da medici diversi e operati da chirurghi differenti, il che può aver influito sull'outcome, non tutti i pazienti in questione hanno la stessa durata del follow up. Vista l'ampia letteratura in merito e l'eventuale impatto sulla pratica clinica, soprattutto per la fascia di pazienti pluriottuagenari in continuo aumento, l'argomento di questo studio meriterebbe ulteriori approfondimenti e indagini su numerosità più significative.

CONCLUSIONI

Sottoporre a lobectomia tramite VATS pazienti ultraottantenni affetti da tumore polmonare in stadio precoce, preoperatoriamente valutati tramite spirometria, ha dimostrato ottimi valori di sopravvivenza, bassa probabilità di recidiva tumorale ed una bassa mortalità legata al tumore primitivo.

L'analisi di una probabile correlazione tra indici infiammatori misurati prima dell'intervento e il presentarsi di complicanze nel postoperatorio, ha evidenziato il significato protettivo di valori di PCR>3 verso la comparsa di perdite aeree e, per quanto riguarda la probabilità di comparsa di recidive al follow-up, lo studio ha dimostrato il forte significato degli indici MLR (monociti-linfociti ratio) e LMR

(linfociti-monociti ratio) rispettivamente per aumentato rischio e significato protettivo. A differenza di studi simili presenti in letteratura, il nostro non ha accertato alcuna significatività statistica per gli altri indici infiammatori studiati.

Complessivamente emerge come, in caso di carcinoma polmonare in stadio I o II, sia consigliabile trattare chirurgicamente pazienti anche al di sopra degli 80 anni visti gli outcome positivi ed il l'accettabile rischio di complicanze postoperatorie.

Bibliografia

- [1] A. AIOM, «10° Rapporto “I numeri del cancro in Italia”,» 2020. [Online]. Available: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020_Numeri_Cancrooperatori-web.pdf.
- [2] C. D. North CM, «Women and lung cancer: what is new?,» *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery*, pp. 87-94, 2013.
- [3] S. E. D. C. e. a. Jemal A, «Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus(HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels,» *Journal of the National Cancer Institute*, pp. 175-201, 2013.
- [4] C. IAfRo., «Tobacco Smoke and Involuntary Smoking,» in *World Health Organization*, Lion, 2004.
- [5] AIOM, «Linee guida neoplasie del polmone,» 2021.
- [6] A. D. R. A. A. M. B. C. D. B. W. C. C. J. D. F. R. M. G. I. F. G. C. M. P. M. & S. J. D. (. National Lung Screening Trial Research Team, «Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening,» *The New England journal of medicine*, p. 395–409.
- [7] W. D. B. E. B. A. P. M. A. & N. A. G. Travis, «Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart,» *ournal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, pp. 1240-1242, 2015.
- [8] N. A. D. S. C. e. a. Rekhtman, «Immunohistochemical algorithm for differentiation of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma based on large series of whole-tissue sections with validation in small specimens.,» *Mod Pathol*, vol. 24, pp. 1348-1359, 2011.
- [9] Q. V. E. J. M. M. P. M. L. J. B. W. Y. L. F. Q. F. & Z. X. N. Zeng, «Tobacco smoking and trends in histological subtypes of female lung cancer at the Cancer Hospital of

the Chinese Academy of Medical Sciences over 13 years,» *Thoracic Cancer*, vol. 10, pp. 1717-1724, 2019.

- [10] A. F. Sabbula BR, «Squamous Cell Lung Cancer,» StatPearls publishing, Treasure Island (FL), jan-2022.
- [11] F. H. Q. H. e. a. Lei Y, «Clinical characteristics and prognostic factors of surgically resected combined small cell lung cancer: a retrospective study.,» *Lung Cancer*, vol. 146, pp. 244-251, 2020.
- [12] I. Joseph LoCicero, R. H. Feins, Y. L. Colson e G. Rocco, Shields' General Thoracic Surgery, Lippincott Williams & Wilkins, 2018.
- [13] B. E. F. P. F. P. G.-Y. M. L. E. O. K. P. G. P. A. R. R. T. W. Caplin ME, «Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids,» *Ann Oncol.*, vol. 26, pp. 1604-1620, 2015.
- [14] F. R. G. Z. A. M. G. N. S. B. R. S. M. & S. F. Rea, «Outcome and surgical strategy in bronchial carcinoid tumors: single institution experience with 252 patients.,» *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, vol. 31, n. 2, pp. 186-191, 2007.
- [15] L. H. Li Chenghui, «Adenosquamous carcinoma of the lung,» *Onco Targets and Therapy*, vol. 11, pp. 4829-4835, 2018.
- [16] P. M. C. d. J. V. C. E. M. T. R.-A. D. L.-C. R. C. A. E. G. M. G. G. L. M. B. O. G. A. B. A. C. M. G.-C. R. B. J. T. J. J. Ó. A. d. I. Ruano-Raviña A, «Lung cancer symptoms at diagnosis: results of a nationwide registry study,» *ESMO Open*, 2020.
- [17] H. W, «The CAPER studies: five case-control studies aimed at identifying and quantifying the risk of cancer in symptomatic primary care patients.,» *British Journal of Cancer*, vol. 101, 2009.
- [18] M. K. D. J. L. W. R. M. P. J. M. D. E. N. D. P. & W. R. S. Gould, «Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines,» *Chest*, vol. 143, pp. 93-120, 2013.
- [19] K. W. R. C. e. a. Gould MK, «Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis,» *Annals of internal medicine*, vol. 139, pp. 879-892, 2003.
- [20] A. AldOM, «neoplasie del plomone,» AIOM, 2016.
- [21] G.-V. M. L. M. e. a. Bastarrika G, «Early lung cancer detection using spiral computed tomography and positron emission tomography,» *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol. 171, pp. 1378-1383, 2005.

- [22] R. B. V. C. J. B. D. K. J. L. G. R. T. S. K. T. C. F. J. T. W. D. W. Y. L. & I. S. a. P. F. C. A. B. a. P. I. Rami-Porta, «The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer,» *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, vol. 10, pp. 990-1003, 2015.
- [23] M. M. Lababede O, «The Eighth Edition of TNM Staging of Lung Cancer: Reference Chart and Diagrams.,» *The Oncologist*, vol. 23, pp. 844-848, 2018.
- [24] H. A. H. W. D. J. G. R. R.-P. P. G. I. Valerie W. Rusch, «The IASLC Lung Cancer Staging Project: A Proposal for a New International Lymph Node Map in the,» *Journal of torachic oncology*, vol. 4, 2009.
- [25] J. L. M. R. W. J.-E. A. M. M. J. C. D. N. I. D. C. C. M. H. B. H. R. D. N. R. & M. J. D. Mulshine, «Diagnosis and significance of liver metastases in small cell carcinoma of the lung.,» *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 2, pp. 733-741, 1984.
- [26] A. V. G. S. M. J. M. F. P. C. N. N. & S. A. Brunelli, «Recalibration of the revised cardiac risk index in lung resection candidates,» *The Annals of thoracic surgery*, vol. 90, pp. 199-203, 2010.
- [27] A. C. A. B. C. T. R. G. S. J. P. V. G. L. M. F. M. K. F.-F. C. H. R. M. C. E. M. W. T. D. R. D. G. L. & E. R. S. a. E. S. o. T. Brunelli, «ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy),» *The Europian respiratory journal*, vol. 34, pp. 17-41, 2009.
- [28] A. K. A. W. B. K. I. & A.-H. D. J. Brunelli, «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*, vol. 143, pp. 166-190, 2013.
- [29] F. H. P. F. G. S. L. B. X. J. T. Z. L. & L. Z. Q. Liu, «Using quantitative CT to predict postoperative pulmonary function in patients with lung cancer,» *Chinese medical journal*, vol. 118, pp. 742-746, 2005.
- [30] A. S. M. R. G. V. G. V. R. D. D. H. F. P. E. & E. D. C. Brunelli, «European risk models for morbidity (EuroLung1) and mortality (EuroLung2) to predict outcome following anatomic lung resections: an analysis from the European Society of Thoracic Surgeons database,» *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, vol. 51, pp. 490-497, 2007.
- [31] A. C. N. K. M. M. R. P. C. T. P. & P. K. Brunelli, «Eurolung risk score is associated with long-term survival after curative resection for lung cancer.,» *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, vol. 161, pp. 776-786, 2021.
- [32] G. J. Sharma G, « Effect of aging on respiratory system physiology and immunology.,» *Clin Interv Aging*, vol. 1, pp. 253-260, 2006.

- [33] F. OJ., «Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer,» *Ann Oncol.*, vol. 23, pp. 6-9, 2012.
- [34] A. K. H. P. Blanchard EM, «Lung cancer in octogenarians,» *J Thorac Oncol*, vol. 5, pp. 909-916, 2010.
- [35] V. J. Manton KG, « Survival after the age of 80 in the United States, Sweden, France, England, and Japan.,» *N Engl J Med.*, vol. 333, pp. 1232-1235, 1995.
- [36] G. E. Ziarnik E, «Postlobectomy Early Complications,» *Thorac Surg Clin*, vol. 25, pp. 355-364, 2015.
- [37] M. S. A. J. B. E. R. T. Okereke I, «Characterization and importance of air leak after lobectomy.,» *Ann Thorac Surg*, vol. 79, pp. 1167-1173, 2005.
- [38] Q. L. C. J. Yu Y, «Value of neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting lung cancer prognosis: A meta-analysis of 7,219 patients.,» *Mol Clin Oncol.*, vol. 7, pp. 498-506, 2017.
- [39] T. S. T. A. K. N. T. O. MASAKI TOMITA, «Elevated Preoperative Inflammatory Markers Based on Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and C-Reactive Protein Predict Poor Survival in Resected Non-small Cell Lung Cancer,» *ANTICANCER RESEARCH*, vol. 32, pp. 3535-3538, 2012.
- [40] D. P. L. C. P. Q. X. T. T. Y. L. J. Huang Q, «Preoperative platelet-lymphocyte ratio is a superior prognostic biomarker to other systemic inflammatory response markers in non-small cell lung cancer,» *Medicine (Baltimore)*, vol. 99, 2020.
- [41] X. D. P. Q. K. J. Z. Z. S. D. H.-S. J. S. J. Stineman MG, « All-cause 1-, 5-, and 10-year mortality in elderly people according to activities of daily living stage.,» *J Am Geriatr Soc.*, vol. 60, pp. 485-492, 2012.