

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI ROMA "LA SAPIENZA"

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Dottorato di Ricerca in **CHIRURGIA**

Ciclo XXVI

Direttore: Chiar.mo Prof. Antonio Bolognese

Progetto finalizzato alla valutazione dei pazienti sottoposti a trattamento chirurgico dopo terapia neoadiuvante per neoplasia polmonare NSCLC in fase localmente avanzata N2 (stadio IIIA sec. VII classificazione OMS): analisi di protocolli e studi internazionali; realizzazione di un database; elaborazione di protocollo terapeutico multidisciplinare (chemioterapia + chirurgia - chemioradioterapia concomitante + chirurgia) integrato.

Relatore: Chiar. mo Prof. Luciano Izzo

Candidata: Dott.ssa Annarita Forcione

Anno Accademico 2013-2014

INDICE

Introduzione	pg. 3
I primi pionieri, l'evoluzione e la sfida nella storia della Chirurgia	
Toracica	pg. 23
Immagini Anatomiche	pg. 29
TNM 2010: nuova classificazione	pg. 37
Studi Internazionali e Revisione della Letteratura	pg. 40
L'approccio Italiano	pg. 61
Conclusioni	pg. 66
Bibliografia	pg. 71

INTRODUZIONE

La Chirurgia ha rappresentato per lungo tempo l'unica forma di trattamento per ottenere una cura definitiva e permanente per i pazienti con cancro del polmone, ma le conoscenze acquisite negli ultimi venti anni hanno radicalmente modificato il modo di applicazione e della tolleranza clinica, ponendo attenzione e considerando l'efficacia terapeutica globale.

Le scoperte nel campo dell'epidemiologia, della storia naturale e della biologia cellulare dei vari tipi istologici e la necessità di combinare in modo ottimale l'intervento chirurgico con le nuove terapie locoregionali e sistemiche, hanno aumentato la complessità e il livello della specializzazione dell'oncologia chirurgica toracica.

L'evoluzione della diagnostica per immagini, innanzitutto della tomografia computerizzata (CT) e della tomografia ad emissione di positroni (PET), che permettono una stadiazione più accurata e una scelta ottimale del trattamento, l'applicazione di programmi su larga scala di prevenzione e la diagnosi precoce, la disponibilità di farmaci citotossici e sorgenti di radiazioni tollerabili ed efficaci, hanno permesso a volte di sostituirsi alla rimozione chirurgica. D'altra parte, l'anticipazione diagnostica e diagnosi precoce, e la possibilità di un trattamento conservativo, hanno ridotto la morbilità e la mortalità associate con la chirurgia in questo modo rendendola accessibile a un maggior numero di pazienti, anche anziani o affetti da malattie concomitanti.

La rimozione totale dell'organo "en block" con i linfonodi regionali, da rendersi obbligatoria in tutti i casi, è stata gradualmente sostituita da un trattamento individualizzato, dove una resezione completa, ma la più conservatrice possibile, viene inserita in un programma

multidisciplinare, la cui sequenza può variare non solo in relazione alle caratteristiche cliniche e biologiche della malattia, ma anche allo stato sociale, culturale e di benessere del paziente.

La competizione con altre terapie locali più efficaci, come la radioterapia a intensità modulata o stereotassica, e la crescente attenzione alla qualità della vita del paziente, rappresentano uno stimolo costante per lo sviluppo di tecniche innovative nel campo della chirurgia minimamente invasiva, e soprattutto nella conservazione funzionale con ricostruzione autologa o sostituzione con protesi artificiali.

Come parte della sua esperienza, il chirurgo toracico deve ora svolgere una funzione fondamentale nel processo di integrazione tra prevenzione primaria, diagnosi, stadiazione, terapia, riabilitazione e palliazione, coordinando le tante figure specializzate che contribuiscono al trattamento multidisciplinare del singolo paziente, nel rispetto della loro individualità, qualità di vita e priorità esistenziali.

Non deve e non è quindi in discussione oggi il ruolo del chirurgo nel trattamento dei tumori polmonari, ma la sua capacità di integrare le moderne tecniche, che sono sempre più complesse, con un prezioso e ampio spettro di trattamenti medici di provata efficacia, conformemente ai requisiti per le singole risorse del paziente, anche economiche, disponibili.

Nel corso dei prossimi 20 anni, a causa dell'invecchiamento della popolazione, ci aspettiamo un aumento della domanda di trattamento del cancro tra il 20 e il 30%, ed è opportuno prevedere un adeguamento delle risorse e competenze in questo campo⁽¹⁾. Una formazione moderna ed efficace del chirurgo oncologo richiede programmi dedicati che garantiscano un livello adeguato di

conoscenza della stadiazione diagnostica e di tecnica chirurgica nelle varie patologie d'organo, di oncologia medica, della radioterapia, delle basi biologiche e di metodologia della ricerca clinica in oncologia.

In futuro, la scelta del centro di riferimento oncologico da parte del paziente e del medico sarà sempre più basata su criteri oggettivi per valutare i risultati del trattamento (risultati chirurgici), così come la mortalità, morbilità, durata della degenza ospedaliera, e la sopravvivenza a medio e lungo termine (1, 3, 5 anni).

Molti studi indicano chiaramente che il livello di prestazioni in una chirurgia complessa è direttamente correlato al numero di importanti procedure eseguite ogni anno da un singolo chirurgo⁽²⁾. I risultati di un'analisi condotta negli Stati Uniti su quasi mezzo milione di pazienti hanno confermato che la mortalità operatoria dopo un'importante chirurgia per motivi oncologici, è inversamente proporzionale ai casi di studio individuali per la resezione polmonare ($p=0.003$), esofagectomia, pancreasectomia e cistectomia ($P < 0.001$)^(2, 3).

Questi dati dovrebbero incoraggiare i giovani chirurghi a iniziare presto la loro crescita professionale in strutture di alta specializzazione, con un volume elevato di pazienti, ma anche con una grande varietà e la complessità delle procedure chirurgiche, tali da garantire un ragionevole lasso di tempo nel proprio campo di interesse.

Diagnosi e stadiazione chirurgica

La definizione della diagnosi patologica e la corretta stadiazione della malattia sono essenziali per una pianificazione ottimale del trattamento.

Con lo sviluppo di moderne tecniche di radiologia ed endoscopia interventistica, possiamo nella maggior parte dei casi, ottenere una

diagnosi cito-istologica mediante biopsia endoscopica adeguata ago o eco/TC guidata senza ricorrere alla chirurgia. Il chirurgo svolge quindi un ruolo di secondo livello, quando le tecniche non invasive sono rivelate inapplicabili al sito della lesione, inefficaci a causa della prevalenza di materiale necrotico, o insufficienti a garantire la quantità di materiale necessario per l'analisi immunohistochimica.

Nei piccoli noduli polmonari, la biopsia escissionale (la rimozione completa della lesione con margini in tessuto sano), rappresenta la modalità ottimale di diagnosi, dimostrando che non interferisca con la procedura chirurgica definitiva.

Ad esempio, nel controllo dei soggetti ad alto rischio di cancro al polmone con TC spirale del torace, la diagnosi patologica di opacità sub-centimetrica, PET o crescita positiva, con tessuto polmonare considerato critico per la biopsia percutanea ago guidata, spesso richiede una escissione completa della lesione mediante toracoscopia video-assistita (VATS) con esame estemporaneo, eventualmente seguita da resezione curativa anatomica⁽⁴⁾.

Con lo sviluppo di terapie sistemiche sempre più mirate sul profilo biologico del tumore e l'host, è importante che il chirurgo sappia valutare a priori in ciascun paziente il bisogno di analisi diverse (immunohistochimica, microscopia elettronica, citogenetica, molecolare, coltura cellulare, preparazione di vaccini), quindi scegliere di conseguenza la modalità ottimale di raccolta, conservazione, fissazione o congelamento del campione.

In una stadiazione preoperatoria, la combinazione di TC spirale e PET fornisce oggi un quadro morfologico e funzionale della malattia molto più sensibile e preciso, in particolare per quanto riguarda le metastasi a distanza, riducendo notevolmente il rischio di trattamento inadeguato. In particolare, con la PET è migliorata la selezione dei

pazienti candidati alla chirurgia, non solo dimostrando la presenza di metastasi a distanza non identificate da altri metodi, ma soprattutto è migliorata la capacità di dimezzare (dal 41% al 21% di tutti i pazienti) il rischio di toracotomie inutili (per patologia benigna), neoplasie avanzate, o destinate al fallimento (ricidiva/morte) entro 12 mesi dalla chirurgia⁽⁵⁾.

Inoltre, la PET ha permesso ai pazienti di recuperare un trattamento curativo per metastasi sospette alla TC, che poi si rivelano essere di altra natura (lesione benigna o tumore multifocale).

Tuttavia, il livello di incertezza nella valutazione dell'estensione della malattia linfonodale, a causa di falsi negativi e falsi positivi, di questi metodi diagnostici, richiede comunque un intervento selettivo del chirurgo nella stadiazione della malattia locoregionale.

In tumori solidi a diffusione linfatica superficiale come melanoma e il cancro al seno, l'identificazione e la rimozione chirurgica della prima stazione di drenaggio linfatico (linfonodo sentinella) con esame immunoistochimico rappresenta la tecnica gold standard, e ha permesso di semplificare il piano di cura⁽⁶⁾ nel cancro del polmone, dove la strada di accesso al tumore primario e dei linfonodi regionali sono gli stessi.

La valutazione chirurgica dei linfonodi deve essere il primo atto operatorio, con esame istologico estemporaneo per tutti i siti anatomici il cui coinvolgimento può modificare l'estensione dell'intervento.

Dove l'estensione ai linfonodi regionali (N2-3) determina l'indicazione per le terapie chirurgiche, definitiva o induzione, il sospetto clinico di adenopatie mediastiniche o sopraclaveari richiede sempre una conferma patologica (dove sui siti superficiali è ottenuto da un semplice agoaspirato, ma per adenopatie mediastiniche richiede un

prelievo o chirurgica endoscopica trans-bronchiale, con mediastinoscopia o toracoscopia).

L'introduzione sistematica della PET nella stadiazione dei tumori al polmone, tuttavia, ha ridotto la necessità di mediastinoscopia. Infatti, anche se la PET ha una accuratezza diagnostica leggermente inferiore alla mediastinoscopia, in pazienti con malattia apparentemente operabile, una PET positiva e un primo livello linfonodale negativo, non è da considerarsi un'indicazione alla mediastinoscopia in presenza di linfonodi di diametro superiore a 1 centimetro alla TC del torace.

Allo stato attuale, l'uso della PET in fase di stadiazione preoperatoria deve essere visto anche in una valutazione prospettica chiave del valore prognostico del SUV (Standardized Uptake Value), della sua capacità di cambiare il piano di trattamento individuale e il rapporto costo/beneficio complessivo. Si deve, tuttavia, tenere conto della effettiva disponibilità di apparecchiature TC/PET nel paese, che può essere, in alcune aree geografiche, un limite oggettivo per l'uso di routine.

Parametri Biologici

Per contrastare efficacemente il rischio di recidiva della malattia a distanza e il conseguente fallimento della terapia chirurgica locale, è essenziale identificare i parametri prognostici e predittivi in grado di selezionare i pazienti che possono beneficiare di un trattamento sistemico, utilizzando i più moderni strumenti di biologia molecolare. La linfadenectomia non dovrebbe essere limitata al singolo campione, ma essere sistematica, ove possibile. Tutto il materiale così ottenuto, i nodi linfatici e tumorali, devono essere completamente analizzati in sezioni seriali in modo tale da raggiungere una stadiazione patologica come sistema per verificare con certezza il

reale stadio clinico. Inoltre, il materiale fresco deve essere raccolto e conservato mediante congelamento in banche di tessuti progettate per studi di biologia molecolare, analisi genomica e proteomica, con lo scopo di migliorare l'efficacia prospettica di studi clinici controllati.

Un valore stimato del progetto potrebbe essere la valutazione patologica di tutto il materiale raccolto in serie nel corso di interventi chirurgici in pazienti con stadio I che sono morti per malattia recidiva precoce rispetto alla sopravvivenza prevista. Naturalmente, un tale studio deve essere applicato alla serie chirurgica che ha adottato una linfadenectomia sistematica e con rimozione di non meno di 20 linfonodi tra stazioni ilari e mediastiniche.

La rimozione completa del tumore, con un margine di tessuto sano appropriato per la posizione e l'estensione della malattia locoregionale, resta la chiave per ottenere un controllo locale di lunga durata, e poi una cura permanente nella maggior parte dei tumori polmonari.

È quasi sempre il chirurgo oncologo responsabile di decidere quali pazienti possano essere curati con la sola chirurgia, scegliere il tipo e l'entità dell'intervento e la possibile combinazione con altre terapie che insieme garantiscano la più alta probabilità di controllo locale e il minimo rischio di morbidità o di deterioramento nella qualità della vita, e consigliare il paziente sulla scelta pre-operatoria della terapia sistemica o adiuvante che riduce il rischio di recidiva di malattia.

Tuttavia, il tentativo di identificare la fase diagnostica e, di conseguenza, il sottogruppo di pazienti che non possono beneficiare di un intervento chirurgico, non ha ancora raggiunto i risultati sperati, anche utilizzando procedure invasive come la mediastinoscopia o l'analisi sistematica di marcatori biologici con immunisto chimica.

Nel cancro polmonare non a piccole cellule (NSCLC), la resezione è la scelta ottimale: lobectomia con dissezione omolaterale linfonodale mediastinica e ilare, ma nei tumori della prima fase, la resezione anatomica di uno o più segmenti polmonari e la dissezione di linfonodi ilo-mediastinici ha ottenuto risultati simili, con un rischio di recidiva locale inferiore al 5%.

La comunità scientifica è da tempo concorde nell'affidare alla lobectomia il trattamento del cancro del polmone in stadio I, e definirlo come gold standard (o almeno una resezione segmentale strettamente anatomica), accompagnata da linfadenectomia radicale.

Valutazione del Rischio Operatorio

Nella valutazione pre-operatoria del paziente oncologico, il potenziale beneficio della chirurgia (la probabilità di guarigione e sopravvivenza a lungo termine), deve essere sempre commisurato al rischio associato alla chirurgia, sia in termini di mortalità peri-operatoria (meno di 30 giorni dall'atto chirurgico) e la morbilità e la frequenza delle lesioni permanenti.

Il rischio operatorio è il risultato di una serie di fattori che interagiscono in modo complesso: la condizione generale del paziente, la gravità del tumore, la complessità della procedura chirurgica, il danno funzionale causato dalla chirurgia e le sue complicanze, il tipo di anestesia, l'esperienza complessiva del team chirurgico^(7, 8). In centri di chirurgia toracica ad alta specializzazione, la mortalità peri-operatoria dopo lobectomia per carcinoma primario è ora scesa al di sotto del 2%, ed è più del doppio (3-4%) dopo pneumonectomia⁽⁹⁻¹¹⁾.

Tra i principali fattori di rischio possono essere riconosciute le complicanze cardiovascolari: la malattia coronarica e infarto del

miocardio, insufficienza cardiaca congestizia, ictus, diabete insulinodipendente e una creatinina sierica $>2,0$ mg/ml⁽¹²⁾.

In particolare, un infarto miocardico recente (meno di 6 mesi) è associato ad un alto rischio di re-infarto se la malattia ischemica non è stata corretta. La resezione chirurgica è fattibile generalmente ad una distanza di 3-4 mesi dalla manifestazione clinica di infarto miocardico acuto, mentre nel caso di un episodio precedente ogni caso deve essere valutato singolarmente, anche sulla base dei postumi.

Le complicanze respiratorie (polmonite, embolia polmonare, ARDS) sono l'altra principale causa di mortalità operatoria, e si riconoscono alcuni fattori di rischio ben noti e in parte prevenibili: fumo, BPCO, obesità.

Il rischio operatorio complessivo può essere ora stimato con sufficiente precisione combinando la mortalità attesa per una data procedura chirurgica (pneumectomia, lobectomia, segmentectomia) con lo stato generale di salute del paziente e della gravità della malattia cronica associata.

Con i progressi nelle tecniche e il monitoraggio anestesiológico, la mortalità intraoperatoria riconducibile esclusivamente all'induzione dell'anestesia è ormai estremamente rara e stimata al di sotto dello 0,01%⁽¹³⁾.

Una valutazione accurata della funzionalità cardiaca (ECG, ecocardiogramma, test da sforzo) e respiratoria (spirometria globale, emogasanalisi), è indispensabile in caso di resezioni polmonari, e il calcolo della funzione polmonare post-operatoria prevista potrebbe richiedere ulteriori indagini (scintigrafia polmonare di perfusione, consumo di O₂)⁽¹⁴⁾.

Al di là di una quantificazione statica del rischio individuale, è compito fondamentale del chirurgo rendere i possibili fattori di rischio

reversibili prima di un importante intervento chirurgico. Questo vale per la correzione dello stile di vita (smettere di fumare, perdita di peso, fisioterapia respiratoria), il trattamento della malattia cronica associata (ipertensione, diabete, malattia coronarica), ma anche per la profilassi perioperatoria (antibiotici, eparina a basso peso molecolare).

Approccio mini-invasivo

La chirurgia endoscopica video-assistita ha indubbiamente rivoluzionato la moderna tecnica chirurgica toracica, ma i risultati a lungo termine non mostrano un vantaggio significativo nel trattamento di tumori maligni. In oncologia, l'approccio toracoscopico si è rivelato, invece, essenziale per ridurre la morbilità e gli effetti collaterali della chirurgia nelle prime fasi di diagnosi e stadiazione, e un ottimo trattamento palliativo. Un esempio tipico è il versamento pleurico, che è considerato un esordio clinico di un adenocarcinoma polmonare, dove la toracosopia consente di ottenere una diagnosi istologica semplice e veloce e la palliazione dei sintomi attraverso la pleurodesi. Sebbene la resezione con intento curativo possa essere eseguita per via endoscopica, se le caratteristiche anatomiche del tumore e il paziente sono favorevoli, i limiti dell'approccio endoscopico richiedono una buona capacità chirurgica, soprattutto nella fase di ricostruzione, con quasi sempre superiori vantaggi estetici e funzionali.

L'obiettivo di ridurre le disabilità funzionali e le complicazioni a lungo termine della chirurgia a cielo aperto è lo sviluppo delle tecniche di conservazione muscolare. Ad esempio, la classica toracotomia posterolaterale con sezione completa del muscolo gran dorsale, e spesso anche del pettorale e dentato, che è ancora il metodo più utilizzato in chirurgia toracica, è inutile nella maggior parte dei

casi e può quasi sempre essere sostituito da una toracotomia laterale di minima con conservazione totale dei muscoli del torace, con la sola eccezione del muscolo intercostale.

Resezione conservativa

L'evoluzione della chirurgia conservativa dei tumori polmonari è ora data da una possibilità reale di programmi di sviluppo di diagnosi precoce e di screening radiografico su larga scala, utilizzando basse dosi di radiazioni con la TC spirale multistrato senza mezzo di contrasto.

A differenza di altri tumori come il cancro al seno, il cancro del polmone trattato con resezione limitata (cuneo, nodulectomia) anche in stadio Ia, non si è dimostrato un trattamento efficace come la lobectomia, per l'altissimo rischio di recidiva locale e di sopravvivenza inferiore 5 anni⁽¹⁶⁾. Al contrario, nei tumori di dimensioni limitate, ma infiltranti l'origine del bronco principale o arteria polmonare, il reimpianto della porzione distale della trachea, resezione polmonare (lobectomia, resezione a manicotto-wegde resection), con o senza ricostruzione dell'arteria polmonare, possono evitare una eventuale pneumonectomia senza compromettere il controllo locale.

In futuro, basandoci principalmente sulla caratterizzazione biologica, si prevede di modulare l'estensione della resezione richiesta e l'integrazione ottimale con altre modalità terapeutiche.

La ricostruzione protesica

Le tecniche ricostruttive sono essenziali nella chirurgia oncologica moderna, non solo per limitare il danno estetico e funzionale, ma anche per consentire di intervenire in modo demolitivo, quando si

tratta di organi vitali o funzionali di cui il paziente non può fare a meno. Quasi sempre, la fase ricostruttiva richiede l'intervento di più figure specializzate: in primo luogo il chirurgo plastico e/o microchirurgo per la parte superficiale o parte cutanea, l'ortopedico o neurochirurgo per la parte scheletrica, oltre al chirurgo toracico.

Una vasta gamma di lembi mio-cutanei, o la rotazione libera, anastomosi muscolo-scheletrico microvascolari, ci permettono di ricostruire con materiale autologo anche grandi porzioni della superficie del corpo.

L'uso combinato di piastre di titanio, reti di polipropilene, resine acriliche e bicomponenti, permette la ricostruzione della parete toracica e della colonna vertebrale, di modellare la protesi direttamente in sala operatoria sulla forma del pezzo rimosso, e adattandola alle esigenze anatomiche specifiche e funzionali del paziente. Vasi arteriosi e venosi, sia sistemici che polmonari, possono essere parzialmente o totalmente sostituiti con materiali come il pericardio autologo, con un homograft umano, o con protesi sintetiche PTFE (Goretex). Per esempio, ora è possibile sostituire completamente la vena cava superiore con una protesi in PTFE, senza la necessità di bypass cardio-polmonare, durante un normale intervento di lobectomia polmonare⁽¹⁷⁾.

Nuovi tumori primari

Nel cancro del polmone, il cancro è solo la prima manifestazione clinica iniziale di un processo di carcinogenesi multifocale, che può dar luogo a più eventi clinici, sincroni o metacroni, durante la vita del paziente, se è possibile trattare efficacemente il primo evento. Questo fenomeno di campo carcinogenetico si verifica in genere in forti fumatori e può interessare tutti organi esposti al fumo cancerogeno

(cavità orale, laringe, esofago, polmone, rene, vescica), ed è importante non interpretare questo come un segno multifocale di diffusione metastatica del tumore prima di aver individuato la causa iniziale. L'incidenza di nuovi tumori primari rimane relativamente costante nel tempo, con un tasso di 1-2% all'anno nei forti fumatori. I tentativi di prevenire il verificarsi di questi tumori mediante la somministrazione di farmaci o sostanze naturali (chemioprevenzione) si sono dimostrati inefficaci o addirittura controproducenti, in studi randomizzati condotti negli anni '80 e '90 su grandi coorti di soggetti a rischio. Tuttavia, la possibilità di offrire un trattamento chirurgico efficace, nel caso questi nuovi tumori siano diagnosticati in una fase precoce, giustifica programmi di monitoraggio, follow-up a lungo termine, per esempio con TC spirale del torace o mammografia annuale, in tutti i pazienti ad alto rischio e liberati dalla neoplasia iniziale.

Chirurgia degli anziani

Nei paesi occidentali, la speranza di vita media è in costante aumento, e un uomo di età superiore ai 75 anni ha una aspettativa di vita media di altri 10 anni, una cifra che è più alta di circa un terzo nelle donne, e ancor più in assenza di una malattia cronica grave⁽¹⁸⁾. Allo stesso tempo, la domanda di chirurgia oncologica nei pazienti oltre i 75 anni, è in continuo aumento, e la valutazione del rapporto costi/benefici, ma anche l'equilibrio tra la vita e la qualità della vita, sarà sempre più importante in futuro⁽¹⁹⁾.

Sebbene i dati globali relativi alla chirurgia generale riferiscano un aumento statisticamente significativo della mortalità e morbilità postoperatoria con l'avanzare dell'età, l'analisi multifattoriale è in grado di prendere in considerazione lo stato e le prestazioni di malattia

cronica associata con il rischio operatorio in età superiore ai 75 anni ed è simile a quella osservata in un decennio inferiore. Detto questo, l'età del paziente non deve essere considerato un fattore prognostico indipendente⁽²⁰⁾.

Tuttavia, negli anziani la presenza di più fattori di comorbidità è molto comune, e aumenta di circa 3-4 volte il rischio di complicazioni cardiovascolari e polmonari e mortalità postoperatoria complessiva⁽²¹⁾. Un aspetto critico nella valutazione pre-operatoria degli anziani è lo stato cognitivo e il grado di demenza, perché il rischio di uno stato di confusione o delirio postoperatorio negli anziani è alto e porta a una maggiore mortalità e un marcato deterioramento cognitivo delle capacità di autonomia individuale e a lungo termine⁽²²⁾.

Terapia Adjuvante

Un numero relativamente piccolo di pazienti è stato arruolato in studi di terapia (neo) adjuvante con l'intento di ridurre del 30-40% le recidive osservate in stadio patologico I. Valutati insieme e randomizzati, non si è dimostrato un reale beneficio della chemioterapia. Un giudizio finale è difficile, perché l'età avanzata e comorbidità tipiche di questa malattia determinano una compliance bassa e una percentuale di pazienti che hanno tollerato il trattamento a dosi adeguate del tutto insoddisfacente, e molti studi sono stati interrotti prematuramente a causa delle difficoltà di arruolamento. Negli anni '80 vi era uso particolarmente diffuso di radioterapia adjuvante, anche in assenza di prove derivate da studi randomizzati e, in tempi successivi, la meta-analisi PORT (radioterapia post-operatoria) ha mostrato un effetto negativo sulla sopravvivenza, particolarmente evidente in pazienti con stadio I-II⁽²³⁾. Anche negli anni '80 sono stati numerosi gli studi sulla chemioterapia adjuvante a

base di diverse combinazioni di farmaci e una successiva meta-analisi pubblicata nel 1995 condotta su 8 studi randomizzati ha mostrato un beneficio del 5% sulla sopravvivenza a 5 anni statisticamente significativo per l'adiuvante contenente cisplatino⁽²⁴⁾. Numerosi studi sull'uso di chemioterapia adiuvante sono stati recentemente pubblicati, limitati ai primi stadi come il BR10, CALGB, in tutte le fasi reseccabili, dallo stadio I al III: ALPS⁽²⁵⁾, IALT⁽²⁶⁾, e ANITA⁽²⁷⁾. Nella maggior parte di questi studi, le difficoltà di reclutamento hanno portato alla loro interruzione prima di raggiungere il campione statistico. Nello IAL, l'uso di cisplatino/etoposide o vinca alcaloidi ha mostrato un miglioramento della sopravvivenza a 5 anni del 4,1% (44,5% vs 40,4%), sebbene la maggior parte dei benefici siano stati osservati nei pazienti più giovani di 65 anni e in stadio III. Lo studio NCIC-BR10 (di 482 pazienti con stadio IB e II), ha sottolineato, ma solo per pazienti in stadio II, un prolungamento significativo della sopravvivenza per il gruppo trattato con cisplatino/vinorelbina rispetto al gruppo di controllo (sopravvivenza a 5 anni: 69% vs 54%, $p=0.03$)⁽²⁸⁾. Nello studio CALGB (Cancer Leukemia Group B), che ha considerato solo i pazienti con stadio IB, la combinazione di carboplatino/paclitaxel non ha mostrato un vantaggio di sopravvivenza rispetto al gruppo sottoposto alla sola osservazione⁽²⁹⁾. Per queste ragioni, è più utile esplorare nuove modalità di trattamento sistemico clinico e biologico. Anche i risultati preliminari della recente meta-analisi LACE (ASCO 2006) sembrerebbero indicare un vantaggio della chemioterapia adiuvante nei pazienti selezionati con buone condizioni generali e senza comorbidità significative e con stadio IIA-IIB-IIIA.

Follow-up

Il programma successivo deve tener conto della storia naturale del tumore (tipo istologico, la posizione e le modalità di recupero, il rischio di recidiva, tossicità tardive, il beneficio della diagnosi precoce). Per il cancro del polmone, non c'è evidenza clinica che supporti la necessità di controllare con maggiore intensità, soprattutto alla luce delle limitate opzioni terapeutiche in caso di recidiva.

Tuttavia, i pazienti con cancro del polmone resecato hanno un rischio da 1% a 2% di sviluppare un secondo tumore all'anno e questo valore viene mantenuto costante per un lungo periodo di tempo. Per questo motivo, i pazienti sottoposti a resezione chirurgica radicale devono essere controllati ogni 4 mesi per i primi due anni, durante i quali si verifica la maggior parte delle recidive e successivamente, ogni anno, essere sottoposti a una TC spirale del torace a basse dosi e senza mezzo di contrasto, per diagnosticare nuovi casi di tumore del polmone potenzialmente curabili. Nei primi due anni, il monitoraggio clinico dovrebbe fornire un accurato “intervallo di tempo” dall'ultima visita, un esame fisico, una valutazione del performance status e del peso corporeo ed eventuali esami del sangue, e la radiografia standard può essere sostituita da una TC del torace, una volta che la fase di controllo post-chirurgico sia finita (4-6 settimane). Altri test come TC o PET addome e cervello devono essere inseriti in una valutazione prospettica dei costi/benefici e di impatto sulla mortalità. Il loro uso di routine dovrebbe pertanto essere limitato a situazioni specifiche, a discrezione del chirurgo o dell'oncologo.

Il cancro al polmone in fase avanzata comprende un gruppo altamente eterogeneo di neoplasie, in particolare, dal punto di vista di aspetto prognostico che influenza la scelta tra i possibili trattamenti chirurgici realizzabili nel contesto di strategie terapeutiche multimodali. I metodi

chirurgici forniscono resezioni tradizionali, conservatrici e ampliate, finalizzate a una radicalità oncologica, sempre connesse a linfadenectomia ilo-mediastinica.

Prove del coinvolgimento omolaterale dei linfonodi mediastinici (N2), cliniche o intraoperatorie, rappresentano un fattore prognostico e determinante nella scelta della procedura terapeutica e in particolare la tempistica in cui inserire l'atto chirurgico. Un coinvolgimento istologico linfonodale (biopsia transbronchiale, mediastinoscopia) ha sempre dettato la scelta verso una chemioterapia neoadiuvante e/o radioterapia^(32, 33), che è stata seguita da un trattamento chirurgico in caso di mancata risposta o altrimenti progressione della malattia. Si dovrebbe notare che alcuni chirurghi ritengono che i tumori del polmone destro offrano maggiori possibilità dal punto di vista tecnico, per fare una linfadenectomia radicale rispetto a quelli del polmone sinistro, in cui possono sorgere alcune difficoltà tecniche dettate dalla presenza dell'arco aortico e del nervo laringeo ricorrente. In caso di tumore o ascesso in presenza di malattia polmonare cronica associata a fibrosi importante o enfisema, può essere indicata l'asportazione chirurgica primaria, anche in presenza di N2. Uno stato di bassa prestazione o la presenza di linfonodi di diametro oltre 3 cm (bulky), dovrebbero orientare verso una chemio/radioterapia definitiva. Di tutti i pazienti con coinvolgimento linfonodale mediastinico (N2), quelli con tumori T4 hanno una sopravvivenza peggiore⁽³³⁾. Pertanto, una terapia induttiva seguita da trattamento chirurgico è indicata solo in casi molto selezionati e preferibilmente quelli in cui vi è il coinvolgimento di un singolo linfonodo mediastinico e un paziente con un buon performance status.

Infine, si deve considerare che spesso i metodi chirurgici in queste fasi sono gravati da elevata morbilità e mortalità associati non solo alla

fase della malattia, ma anche al performance status del paziente e a un eventuale trattamento neoadiuvante. Queste ragioni portano a una rigorosa selezione dei pazienti che sono candidati per il trattamento chirurgico, alla luce di possibili difficoltà tecniche che si incontrano, e la necessità di utilizzare misure volte a prevenire possibili complicanze, come l'uso di materiale autologo (muscolo dentato anteriore, intercostale, pericardio, ecc) per proteggere la sutura bronchiale.

Palliazione

Una resezione incompleta dei tumori localmente operabili, o la rimozione del tumore primitivo in presenza di metastasi in altri organi, con intenzione citoriduttiva, è raramente una valida indicazione clinica. Con rare eccezioni, il debulking chirurgico non è in grado di migliorare né la durata né la qualità di vita di questi pazienti. In termini di palliazione pura, la resezione chirurgica ottiene generalmente meno della radioterapia, radiologia interventistica o endoscopia, ed è spesso accompagnata da complicazioni e sequele peggiori dei sintomi cui intendeva porre rimedio.

Tuttavia, vi sono condizioni di emergenza in cui si richiede la resezione chirurgica, indipendentemente dal risultato a lungo termine: per esempio, le complicazioni emorragiche acute o ascesso, terapia medica primaria o secondaria, l'ostruzione o perforazione del tratto digerente, le sindromi compressive ossee o fratture patologiche delle metastasi ossee osteolitiche.

Come accennato, il trattamento di induzione, chemioterapia e radioterapia (CHT e RT) è l'approccio terapeutico primario nel caso di tumori metastatici.

La combinazione del sistema dipende dal tipo di tumore.

Terapie adiuvanti indicano l'uso di CHT e RT in combinazione con altre terapie, come la chirurgia.

Lo stadio N2 (linfonodi mediastinici omolaterali, invasione di stazioni linfonodali 1-4, 8, 9 sul lato destro, e 1-6, 8, 9 sul lato sinistro e/o stazione 7 sottocarenale ipsilaterale) è definito resecando i linfonodi stessi e sottoponendoli ad esame istologico per classificare lo stadio.

Dal gennaio 2010, le categorie T e M, della classificazione TNM, sono state ridefinite.

- sottoclassificazione T1a-b, T2a-b
- ridefinizione del T2, T3, T4
- sottoclassificazione M1a-b

Ne conseguono diversi criteri per la localizzazione degli stadi.

Il prelievo linfonodale avviene tramite mediastinoscopia o biopsia mediastinica endoscopica, dopo l'esecuzione di TC e PET (SUV >5; Standardized Uptake Value-normale <2.5).

Senza diagnosi istologica, dovremmo procedere con la scelta del tipo di terapia neoadiuvante (CHT o RT, il cui ruolo per NSCLC è ancora controverso, anche se parecchi benefici sono stati documentati nei tumori con coinvolgimento linfonodale mediastinico).

Con una successiva riduzione dell'N, si può porre qualsiasi indicazione per il trattamento chirurgico.

La Letteratura degli ultimi anni non è chiara sul trattamento di questi tumori, NSCLC in stadio N2.

Da qui l'idea di esplorare e valutare, entrando in pieno nella discussione, considerando le nuove prospettive alla luce di nuovi approcci terapeutici per i NSCLC in fase N2.

L'interesse per questo tema di studio è nata tre anni fa, durante la mia presenza come specializzanda presso la Divisione di Chirurgia

Toracica dell'Ospedale San Camillo-Forlanini diretto dal Prof. Massimo Martelli, e si è sviluppata con il Prof. Federico Venuta, primario della Divisione di Chirurgia toracica dell'Università degli Studi di Roma "La Sapienza", e con Mr Eric Lim, consultant presso il Royal Brompton Hospital di Londra, nella Divisione di Chirurgia Toracica.

In questi anni, dopo l'introduzione della nuova classificazione TNM, non solo per il cancro del polmone, c'è stato un crescente interesse scientifico per la valutazione dei pazienti sottoposti a trattamento chirurgico dopo terapia neoadiuvante per il cancro del polmone NSCLC N2 localmente avanzato (stadio IIIA), con la conseguente possibilità di creare un database che potrebbe portare a nuove analisi sull'argomento. Abbiamo iniziato a progettare un database che contenesse questo tipo di pazienti inseriti nel progetto seguendo i criteri di inclusione/esclusione che saranno discussi in seguito.

I PRIMI PIONIERI, L'EVOLUZIONE E LA SFIDA NELLA STORIA DELLA CHIRURGIA TORACICA

La storia della chirurgia toracica è piena di sfide e dotata di una crescita spettacolare⁽³⁹⁾.

Per secoli, il ruolo della chirurgia toracica era essenzialmente limitato al trattamento delle ferite di battaglia e di alcune emergenze civili. La sola idea della chirurgia elettiva toracica era inaudita e non fu né fattibile né praticabile fino alla fine del secolo perché anestesia e asepsi per il controllo delle infezioni non erano saldamente sotto controllo nella maggior parte del mondo fino a quel momento.

Poi i chirurghi hanno dovuto acquisire sia l'attitudine e capacità tecnica e la conoscenza fisiologica per permettere loro di “invadere”, con successo le barriere anatomiche.

Il sorprendente progresso degli anni più recenti è stato chiaramente il risultato della maturazione chirurgica in una disciplina scientifica, con diffuso riconoscimento delle conoscenze e degli studi delle scienze di base.

La domanda può essere posta se un resoconto storico, specialmente in medicina, possa essere di reale interesse in una società decisamente orientata verso l'eccellenza e il progresso. Tuttavia, credo sia senza dubbio di importanza per scoprire da dove veniamo, al fine di apprezzare dove siamo e dove stiamo andando. La conoscenza storica ci impedisce di ripetere errori e può anche ispirare nuove soluzioni.

Alla fine della Seconda Guerra Mondiale, la chirurgia toracica in Europa era notevolmente indietro rispetto agli anglo-americani e il progresso si era praticamente arrestato allo stadio che si era raggiunto prima del regime di Hitler. Così, nel 1945, la chirurgia toracica nel vecchio continente (dove era iniziata) era limitata al drenaggio

dell'empiema o ascesso polmonare, oltre a svolgere la terapia di collasso per la tubercolosi polmonare in Svizzera.

D'altra parte, in Nord America, i progressi spettacolari avevano avuto luogo alla fine del 1930, poco prima della guerra. Il Giornale di Chirurgia Toracica veniva pubblicato dal 1917.

Possiamo andare indietro negli anni, allora, e raccontare la descrizione di Omero di un trauma toracico durante la guerra di Troia. Nissen ci ricorda Epaminonda che, durante la battaglia di Mantinea (362 a.c.), venne trafitto da un giavelotto al petto. Attese per rimuovere la lancia sapendo bene che questo si sarebbe rivelato fatale. In realtà, morì per un pneumotorace aperto.

Nessuna storia della chirurgia polmonare potrebbe omettere di menzionare René Laennec (1781-1826), che ha rivoluzionato la diagnosi della malattia toracica attraverso la scoperta dello stetoscopio e lo sviluppo sistematico della tecnica dell'auscultazione. Ha descritto la malattia polmonare, come il cancro ai polmoni, bronchiectasie e la tubercolosi nel 1819. Questo grande medico morì di tubercolosi polmonare all'età di 45 anni.

La chirurgia toracica nasce dalla chirurgia generale nel XIX secolo. Inoltre, la chirurgia toracica è stata la prima specialità chirurgica a sviluppare una forte cooperazione medico-chirurgica, in parte perché la tubercolosi polmonare apparteneva ai primi problemi da risolvere.

L'esplosione della chirurgia toracica si è verificata tra le due guerre mondiali e soprattutto in seguito, tra il 1950 e il 1970. L'Europa, isolata durante la seconda guerra mondiale, venne lasciata alle spalle.

L'operazione più frequente, naturalmente, era la toracoplastica in anestesia locale; le prime resezioni polmonari vennero eseguite in Svizzera nel 1946. La tradizione Toracica del celebre sanatorio

probabilmente favorì il rapido sviluppo della chirurgia toracica continentale, tenendo il passo con gli standard aglo-americani.

Come detto, la tubercolosi ha svolto un ruolo chiave nello sviluppo della chirurgia toracica. Il trattamento di questa malattia, ha iniziato una lunga tradizione di interventi chirurgici minori come lo pneumotorace intra ed extrapleurico, frenicectomia, avanzando verso la chirurgia maggiore in forma di toracoplastica, decorticazione e la resezione. In altre parole, il trattamento chirurgico della tubercolosi polmonare è stato avviato da medici senza formazione chirurgica convenzionale, i cui metodi sono stati poi adottati e perfezionati da cliniche chirurgiche di tutto il mondo.

Alcuni di questi importanti pionieri meritano di essere ricordati: Forlanini (1847-1918), Jacobaeus (1879-1937), De Cereville (1843-1915), Ludloff Brauer (1892-1951).

Dal sanatorium svizzero, abbiamo avuto i cosiddetti chirurghi “itineranti” in tutta Europa. Questo perché gli ospedali generali nelle città erano riluttanti ad accettare pazienti contagiosi.

Pneumotorace Artificiale

Tornando agli inizi, si dovrebbe ricordare Carlo Forlanini, che nel 1882, ha avviato l'era della terapia del collasso polmonare, inventando il pneumotorace artificiale, che era e sarebbe stato per gli anni a venire, considerato il maggior progresso nel trattamento della tubercolosi. Forlanini ha dato al mondo la sua prima arma per influenzare attivamente l'evoluzione, altrimenti senza speranza, di questa malattia. La sua scoperta fu il risultato di osservazione clinica astuta: aveva notato che alcuni dei suoi pazienti vittime della complicazione pericolosa della TBC, pneumotorace spontaneo da rottura nello spazio pleurico di una cavità, o altri, i cui polmoni erano

imbibiti da un massiccio essudato intrapleurico, a volte miracolosamente recuperavano. Forlanini sviluppò la teoria della guarigione da tubercolosi mediante il collasso e mettendo il polmone a “riposo”, insufflando aria nello spazio pleurico mediante ago puntura. La posizione periferica frequente delle cavità tubercolari, tuttavia, spesso produceva aderenze viscero-parietali, impedendo la retrazione della parte più malata del polmone. Di conseguenza, l’insufflazione d'aria diventò inefficace, e altri metodi, più “chirurgici” dovevano essere sviluppati per raggiungere il collasso polmonare: come il pneumotorace extrapleurico, la toracoplastica extrapleurica. Tutte queste procedure sono state condotte in anestesia locale, questo al fine di consentire al paziente di tossire e espettorare durante la procedura. Col senno di poi, un intervento chirurgico per la tubercolosi polmonare ha goduto di vita molto breve, anche se ha rappresentato un episodio estremamente importante in chirurgia toracica. Ha fornito speranza a molti pazienti malati e stimolato la fantasia dei chirurghi lì a venire. Inoltre, ha svolto un ruolo chiave nello sviluppo della resezione polmonare. Nei primi anni '50, questa procedura nel trattamento della tubercolosi è diventata estremamente popolare e infine universalmente richiesta dai pazienti.

Un altro chirurgo che merita di essere ricordato è Theodore Tuffier (1857-1929). Non era certo l'unico eccezionale chirurgo francese, ma la sua lungimirante audacia e senso pratico combinato con fantasia e abilità tecnica, fanno di lui sicuramente un precursore nel campo della chirurgia toracica. Prima del 1900 ha sviluppato un tubo endotracheale con un bracciale gonfiabile, per facilitare l'intubazione. Fu anche il primo a descrivere il pneumotorace extrapleurico e plombage da tessuto adiposo. Questa tecnica di pneumonolisi ha

portato nel 1891 alla sua storica prima resezione polmonare di successo in tutto il mondo.

I maggiori contributi alla chirurgia toracica sono arrivati dal Nord America, dai chirurghi britannici e dal Canada.

Arthur Tudor Edwards è stato il chirurgo nominato primario presso l'Ospedale Brompton a Kensington. Ha fatto di quell'ospedale la Mecca della chirurgia toracica nel 1922. Durante gli anni del suo lavoro, ha eseguito diversi tipi di dissezioni toracica per molti tipi di malattie, non solo la tubercolosi. Ha praticato le prime pneumonectomie totali nel 1935.

La lenta evoluzione della lobectomia ci porta a Howard Lilienthal (1861-1946). Dal 1910, ha operato su un numero crescente di casi. Egli fu il primo ad eseguire la lobectomia presso il Mount Sinai Hospital di New York.

Da lobectomia a segmentectomia, ora incontriamo la generazione di leaders del settore che, con tecniche sempre più raffinate, hanno aperto la strada alla chirurgia polmonare contemporanea e, infine, al trapianto di polmone.

Solo per citare alcuni di loro, troviamo Edward D. Churchill al Massachusetts General Hospital di Boston, Paul Gebauer con la sua prima escissione-ricostruzione bronchiale nel 1948, e Griffith Pearson genio canadese, al quale tutti i chirurghi toracici nel mondo sono debitori.

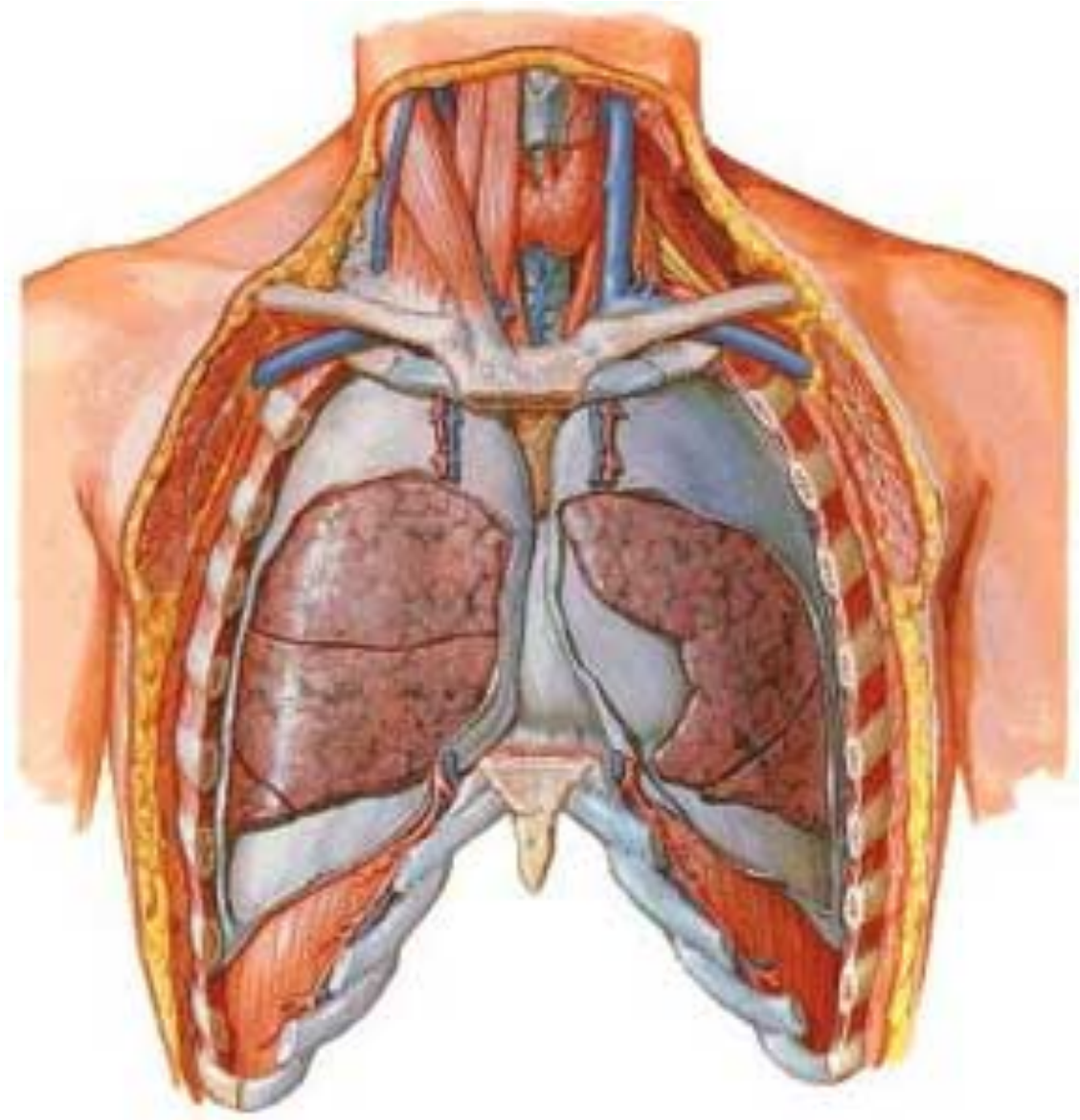
Vorrei sottolineare la parola PIONIERI.

Queste generazioni di chirurghi, che hanno avuto solo l'armamentario più crudo, e che nonostante le poche vittorie hanno dovuto affrontare una percentuale spaventosa di sconfitte, ma comunque hanno avuto il coraggio di perseverare, e hanno davvero dovuto avere fiducia nella correttezza e la validità, nonché nei loro principi terapeutici, al fine di

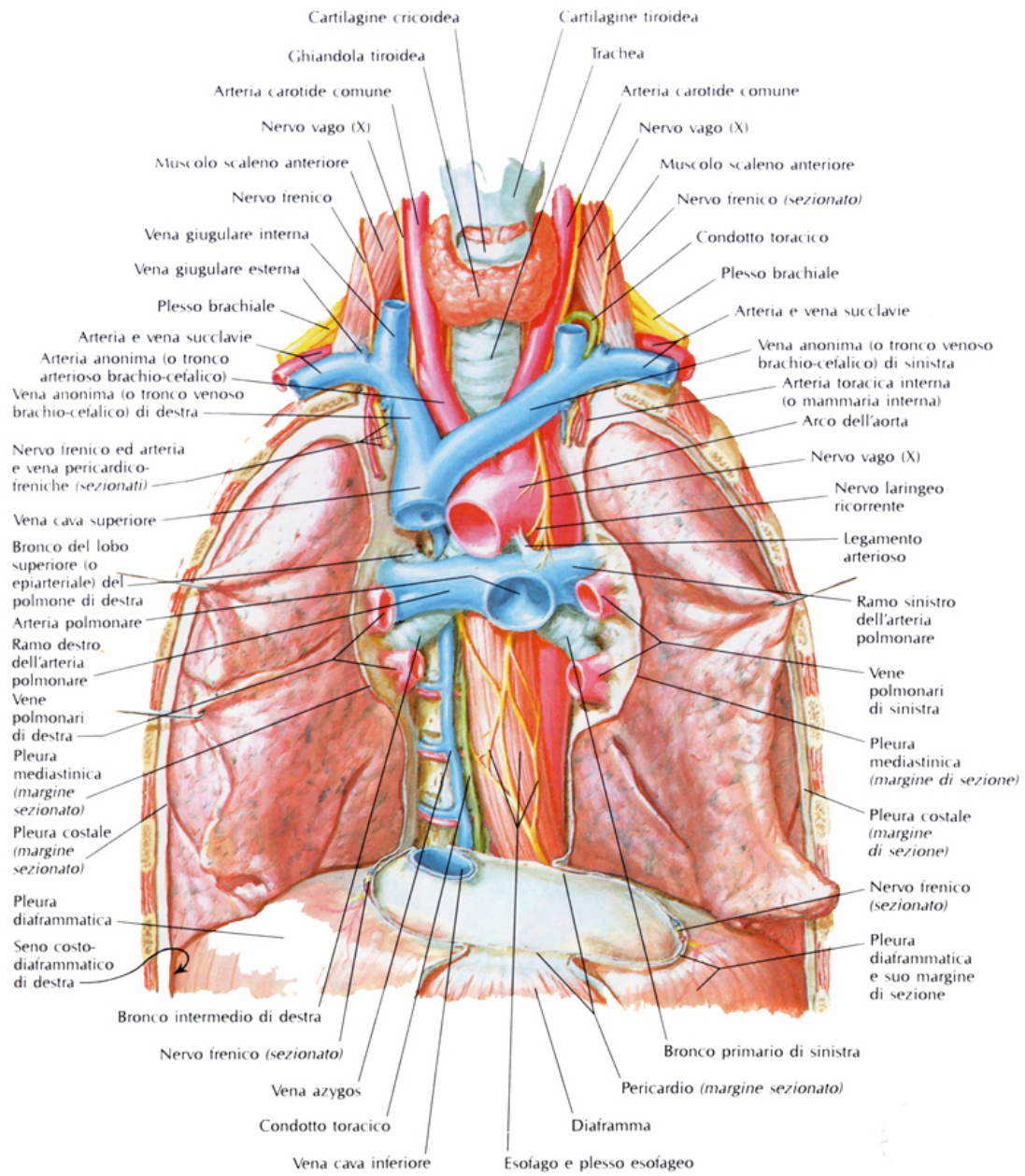
andare avanti. Erano convinti di essere sulla strada giusta e il loro senso di competizione, la loro resistenza fisica e morale, e certamente le loro capacità intellettuali e manuali, hanno spinto le frontiere della chirurgia avanti.

Tutti loro, non c'è dubbio, hanno reso la chirurgia toracica quello che è oggi.

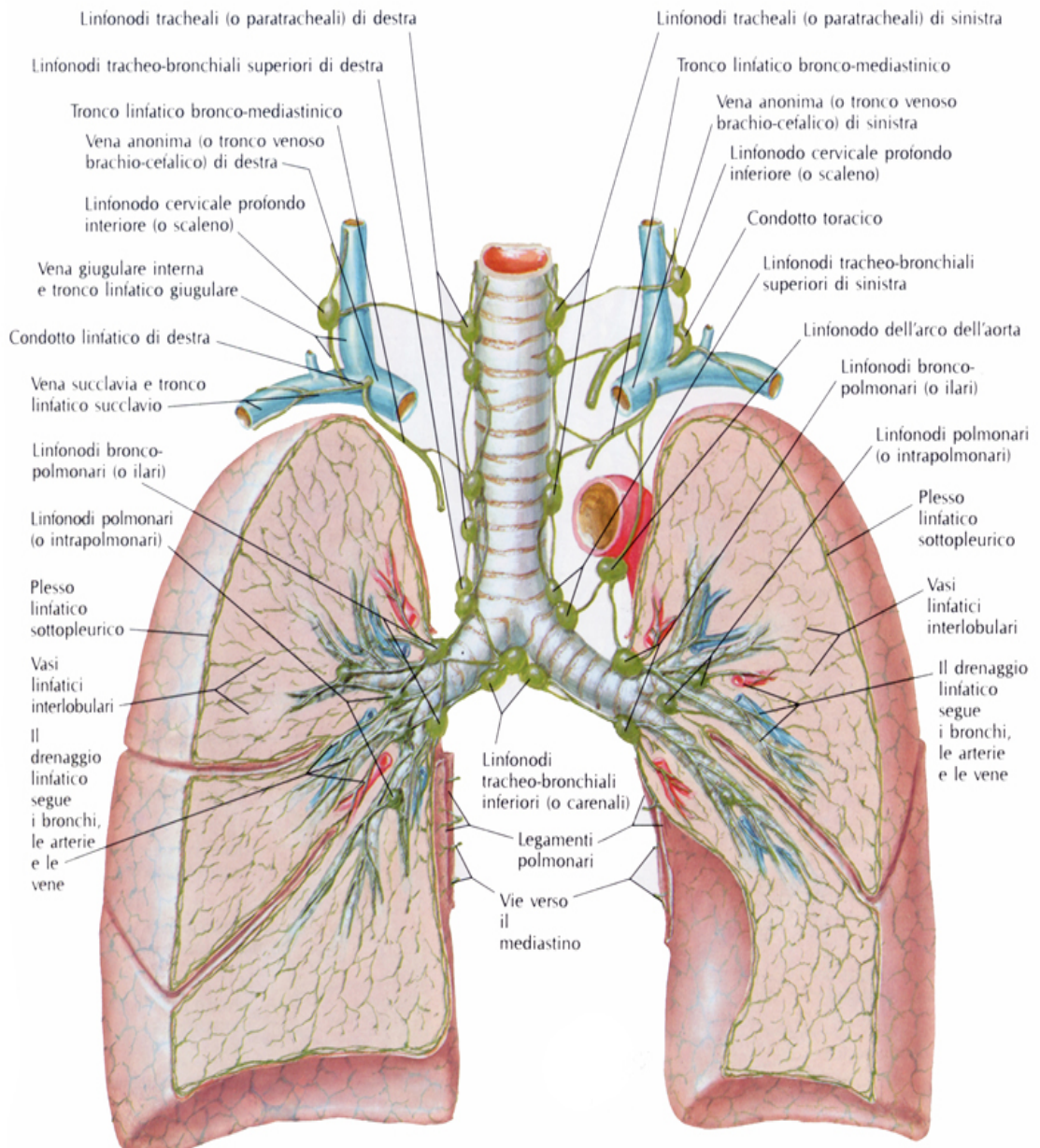
IMMAGINI ANATOMICHE



Polmoni in situ



Anatomia del polmone



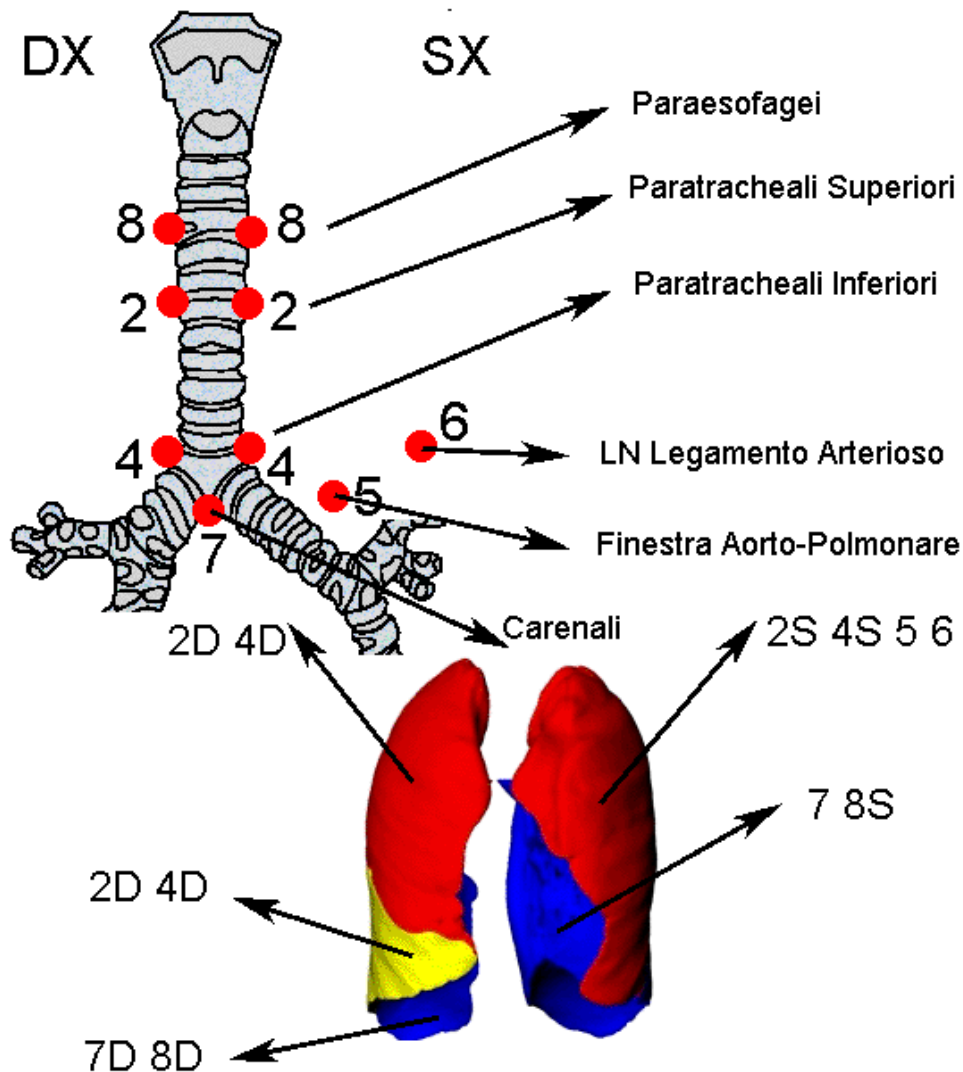
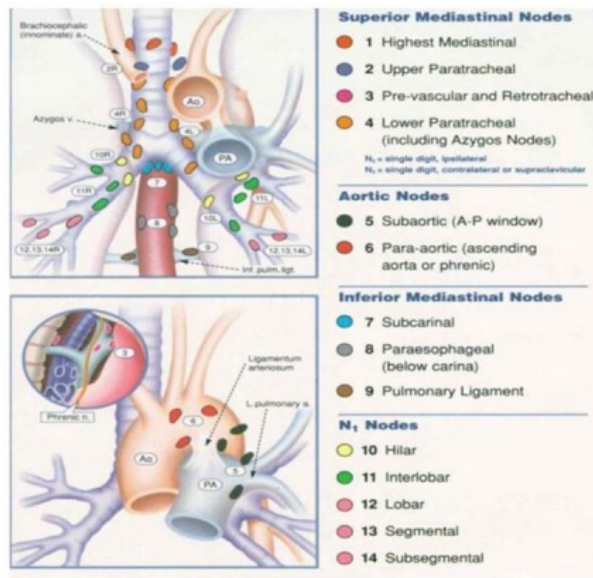
Vie del drenaggio linfatico

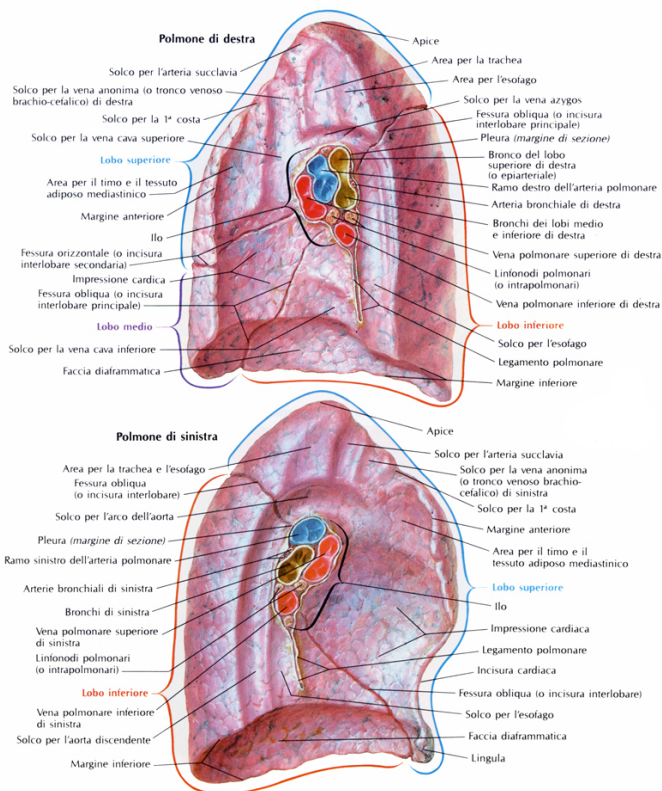
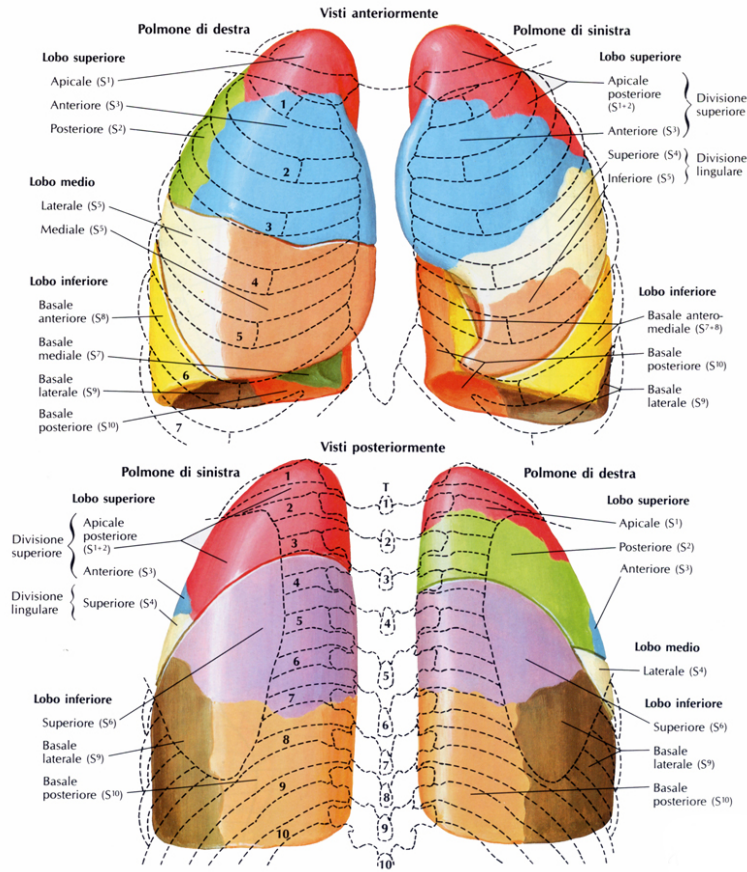
Pmone di destra: tutti i lobi drenano ai linfonodi polmonari (o intrapolmonari) e bronco-polmonari (o ilari), quindi ai linfonodi tracheo-bronchiali inferiori (o carenali), ai linfonodi tracheo-bronchiali superiori di destra e ai linfonodi tracheali (o paratracheali) di destra sulla via della vena anonima, attraverso il tronco linfatico bronco-mediastinico e/o il linfonodo cervicale profondo inferiore (o scaleno).

Pmone di sinistra: il lobo superiore drena ai linfonodi polmonari (o intrapolmonari) e bronco-polmonari (o ilari), ai linfonodi tracheo-bronchiali inferiori (o carenali), ai linfonodi

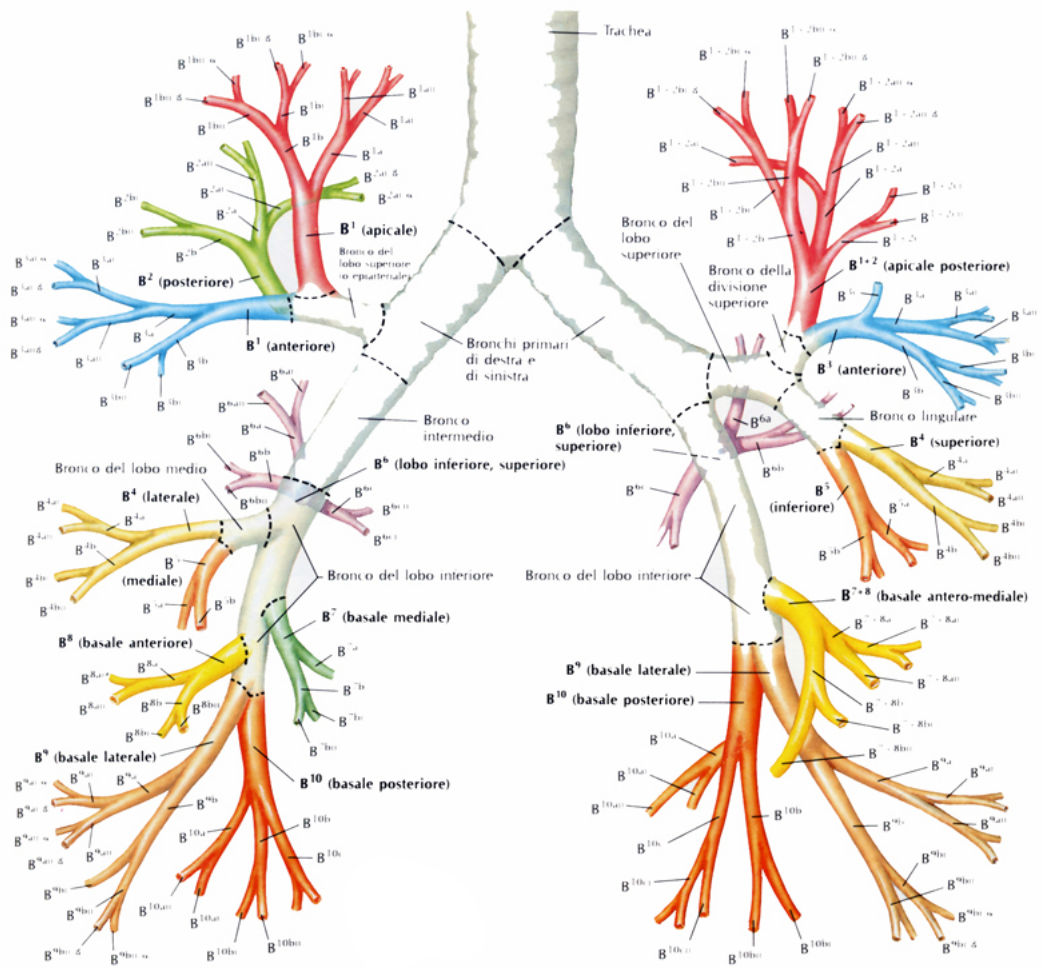
tracheo-bronchiali superiori di sinistra, ai linfonodi tracheali (o paratracheali) di sinistra e/o al linfonodo dell'arco dell'aorta, quindi verso la vena anonima attraverso il tronco linfatico bronco-mediastinico e il condotto toracico. Il lobo inferiore di sinistra drena pure ai linfonodi polmonari ed ilari e ai linfonodi tracheo-bronchiali inferiori (o carenali), ma poi per lo piú ai linfonodi tracheo-bronchiali superiori di destra, dove il drenaggio segue la stessa via della linfa proveniente dal pmone di destra

FIG. 1: SCHEMA STAZIONI LINFONODALI

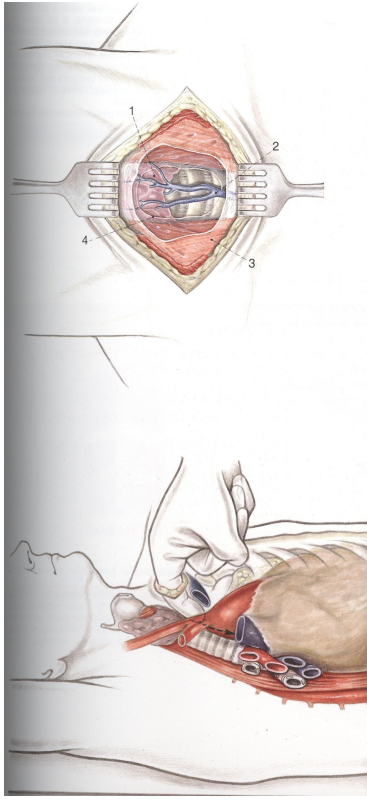




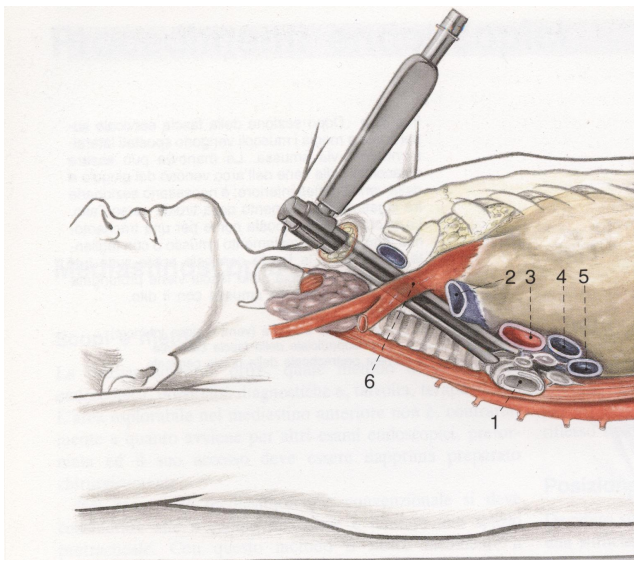
Segmenti polmonari e ilo

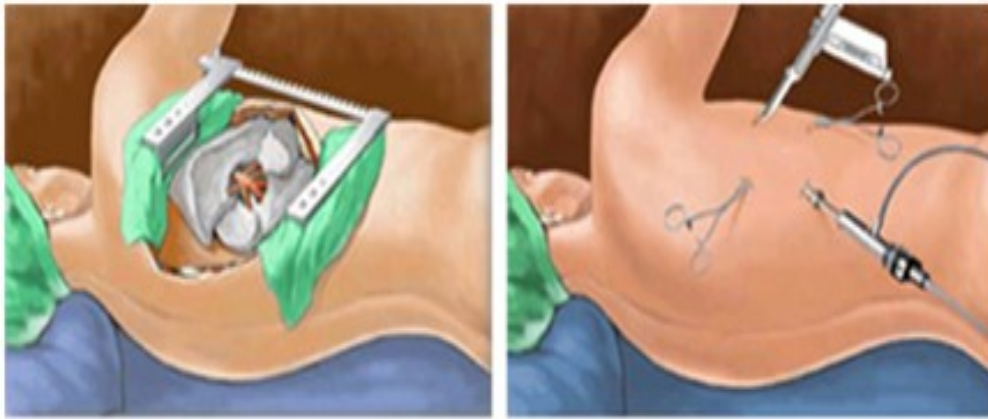


Albero Bronchiale

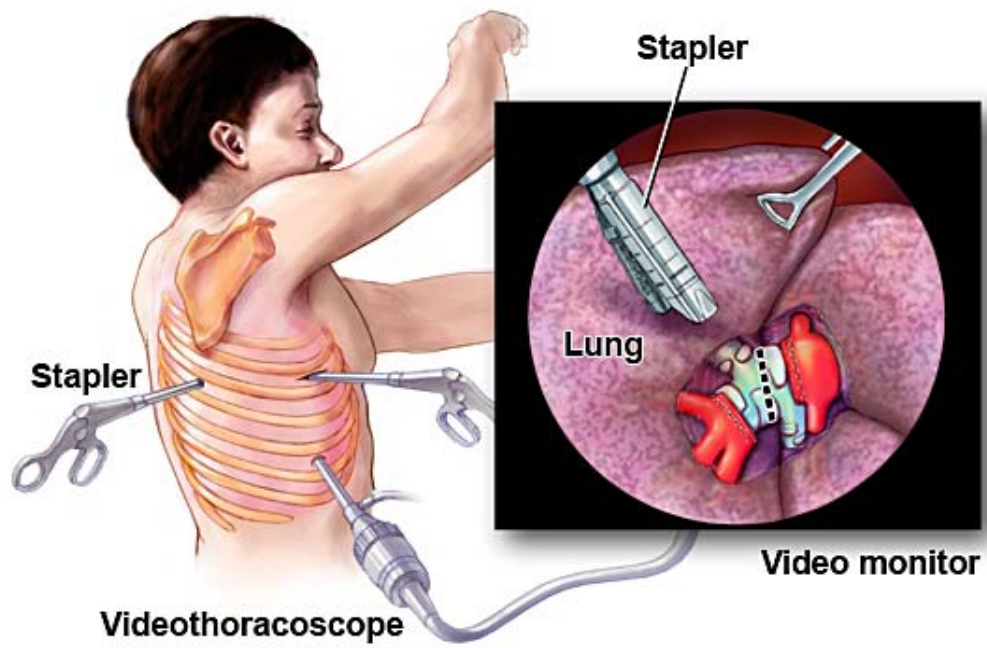


Mediastinoscopia





Posizione Chirurgica



TNM 2010: NUOVA CLASSIFICAZIONE

La classificazione comprende le forme a piccole cellule, non a piccole cellule e tumori carcinoidi.

I cambiamenti rispetto alla precedente edizione sono stati concordati con l'Associazione Internazionale per lo Studio del Cancro del Polmone (IASLC).

Sono stati ridefinite le categorie M e T

- sottoclassificazione T1a-b, T2a-b
- ridefinizione del T2-T3-T4
- riclassificazione di più noduli neoplastici da M1 a T4
- sottoclassificazione M1a-b
- riclassificazione della circolazione pleurica e pericardica T4 per M1a e noduli tumorali nel polmone controlaterale per M1a

Ne seguono diversi criteri per l'assegnazione degli stadi.

TNM-7 POLMONE

T1	≤ 3 cm
T1a	≤ 2 cm
T1b	> 2 cm, ≤ 3 cm
T2	Bronco principale ≤ 2cm dalla carena, invasione della pleura viscerale, parziale atelettasia
T2a	> 3cm, ≤ 5cm
T2B	> 5 cm, ≤ 7 cm
T3	> 7 cm; parete toracica, diaframma, pericardio, pleura mediastinica, bronco principale < 2 cm dalla carena, atelettasia completa; uno o più noduli separati in un lobo omolaterale
T4	Mediastino, cuore, grossi vasi, carena, trachea, esofago, corpi vertebrali, o più noduli separati in un lobo omolaterale diverso
N1	Peribronchiali omolaterali, ilari omolaterali
N2	Mediastinici omolaterali; sottocarenali omolaterali
N3	Mediastinici i ilari controlaterali, scalenici o sovraclavearei
M1	Metastasi a distanza
M1a	uno o più noduli separati in un lobo controlaterale; noduli pleurici o versamento maligno pleurico o pericardico (era T4)
M1b	Metastasi a distanza

STADIO 0	Tis	N0	M0
STADIO IA	T1 a,b	N0	M0
STADIO I B	T2 a	N0	M0
STADIO II A	T2 b	N0	M0
	T1 a,b	N1	M0
	T2 a	N1	M0
STADIO II B	T2 b	N1	M0
	T3	N0	M0
STADIO III A	T1 a,b; T2 a,b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
STADIO III B	T4	N2	M0
	Ogni T	N3	M0
STADIO IV	Ogni T	Ogni N	M1

STUDI INTERNAZIONALI E REVISIONE DELLA LETTERATURA

Nei pazienti con cancro del polmone che coinvolge i linfonodi mediastinici, un intervento chirurgico può essere superiore alla tradizionale scelta terapeutica di utilizzo di chemio-radioterapia in termini di miglioramento nei tassi di sopravvivenza?

A un uomo di 54 anni, fumatore abituale, viene diagnosticato un tumore non a piccole cellule del polmone (NSCLC) T2N2M0 sul lobo superiore destro, confermato dalla tomografia a emissione di positroni (PET). La mediastinoscopia delle stazioni di 4R, 4L, 2R, 2L e 7, ha trovato un deposito unico microscopico di metastasi nella stazione 7. Il tumore è comunque tecnicamente resecabile alle immagini della tomografia computerizzata (TC). Si deve considerare il bilanciamento del rischio e benefici della chirurgia contro la relativamente giovane età del paziente e la buona salute, se la resezione chirurgica dopo chemioterapia di induzione conferisca un vantaggio di sopravvivenza rispetto alla sola chemioterapia/radioterapia.

Questo è lo scenario critico che ogni chirurgo toracico deve affrontare e che è venuto all'attenzione della Letteratura mondiale negli ultimi 4 anni.

Il cancro del polmone è la causa più comune di morte per neoplasia, sia in USA⁽⁴⁰⁾ che in Europa⁽⁴¹⁾.

Il ruolo della chirurgia nel trattamento dello stadio IIIA (N2) dei NSCLC⁽⁴²⁾ rimane controverso in quanto non vi è ancora un accordo sulla definizione di stadio IIIA operabile versus non operabile⁽⁴³⁾. La chemioterapia di induzione seguita da chirurgia ha dimostrato di migliorare la sopravvivenza in pazienti selezionati⁽⁴³⁻⁴⁶⁾.

Tuttavia, l'uso della radioterapia in regimi di terapia di induzione è meno chiaro, e i vantaggi di sopravvivenza della chemio-radioterapia induttiva non sono stati chiaramente dimostrati⁽⁴⁷⁾.

Esame e sintesi dell'immensa mole di dati disponibili che confrontano la chemioterapia di induzione e la chemio-radioterapia di induzione, possono consentire anche ai medici di determinare il regime ottimale di induzione per pazienti con stadio di malattia IIIA (N2)⁽⁴⁸⁾.

I pazienti affetti da NSCLC N2 (con coinvolgimento linfonodale mediastinico omolaterale) sono considerati un sottogruppo eterogeneo di pazienti⁽⁴⁹⁾.

Un certo numero di controversie affliggono questo sottogruppo di pazienti rispetto alla stadiazione e al trattamento, che rende spesso difficile interpretare la grande quantità di dati presenti in Letteratura riguardanti questi pazienti.

Due decenni fa, Naruke et al⁽⁵⁰⁾, Martini et al⁽⁵¹⁾, e Pearson et al⁽⁵²⁾ hanno riportato che la chirurgia potrebbe essere curativa per una piccola percentuale di questi pazienti. Da allora, molti studi⁽⁵³⁾ hanno riportato tassi di sopravvivenza a 5 anni che vanno dal 6% al 35% dopo l'intervento chirurgico. Queste serie hanno suggerito che l'individuazione preoperatoria della malattia N2, con coinvolgimento di più livelli linfonodali, il coinvolgimento dei linfonodi sottocarenali e un sottotipo di adenocarcinoma sono stati associati ad una prognosi peggiore⁽⁵³⁾.

Il piccolo numero di pazienti inclusi in questi studi e le differenze nei criteri di inclusione rappresentano chiaramente la difficoltà nel dare un senso di eterogeneità a tutti i risultati e lasciano una confusione riguardante la prognosi dei pazienti N2.

In questo contesto, le indicazioni per un intervento chirurgico per N2 NSCLC rimangono un po' ambigue⁽⁵⁴⁾.

Un'accurata stadiazione clinica dei pazienti con NSCLC localmente avanzato è fondamentale nell'identificazione dei candidati chirurgici, che sono in genere i pazienti con malattia N2. La stadiazione preoperatoria mediante tomografia a emissione positroni 18F-fluorodeossiglucosio (PET) può alterare l'indicazione chirurgica e quindi influenzare la scelta della terapia. La valutazione della stadiazione dovrebbe comprendere una valutazione dei linfonodi del mediastino, il cui coinvolgimento è un indicatore prognostico negativo⁽⁵⁵⁾. Quando il piano di trattamento prevede potenzialmente un intervento chirurgico, la valutazione multidisciplinare, compresa la valutazione fisiologica, è essenziale, dato che la chirurgia è molto aggressiva con un potenziale elevato di morbilità.

La terapia multimodale offre la migliore possibilità per migliorare la progressione libera da malattia e la sopravvivenza globale.

I pazienti con NSCLC resecabile che sono sottostadiati dopo chemioterapia di induzione hanno una prognosi superiore rispetto a quelli il cui palcoscenico è inalterato.

Anche se non tutti i pazienti con NSCLC localmente avanzato sono candidati alla chirurgia, questa scelta terapeutica è opportuno che venga presa comunque in considerazione per una sottopopolazione di pazienti che possono trarre beneficio da essa⁽⁵⁴⁾. Per i pazienti con malattia in stadio IIIA, scegliere il trattamento ottimale è difficile e sarebbe bene che la decisione finale fosse presa da un team di esperti nella gestione di questo tipo di cancro.

Un'accurata stadiazione clinica è estremamente importante per ottimizzare il trattamento e il risultato. Il sistema di stadiazione più utilizzato è il sistema di tumore, linfonodi, metastasi (TNM), che è stato rivisto nel 2009.

La chirurgia come potenziale opzione per i pazienti con cancro del polmone sta diventando sempre più accettata per i pazienti con malattia N2, ma è ancora controverso per la malattia N3. Per la maggior parte, i candidati chirurgici sono quelli con N2 o malattia T4N1.

La chirurgia potrebbe essere esclusa ricorrendo a procedura non invasiva. La tomografia computerizzata (TC) del torace e dell'addome superiore con contrasto per via endovenosa, comprese le ghiandole surrenali e fegato, è la procedura standard per la stadiazione non invasiva del NSCLC⁽⁵⁵⁾. TC con mezzo di contrasto o la risonanza magnetica del cervello si rendono necessarie per escludere metastasi cerebrali nel paziente con NSCLC, per i quali la chirurgia viene presa in considerazione.

La PET migliora la rilevazione della malattia metastatica occulta e altera la scelta decisionale verso la chirurgia. Pieterman et al⁽⁵⁶⁾ hanno dimostrato che l'uso della PET per la stadiazione clinica ha comportato un downstaging di 20 pazienti e upstaging di 42 pazienti rispetto agli approcci standard (TC, ecografia, scintigrafia ossea, e ago biopsie) in una serie di 102 pazienti con tumore NSCLC potenzialmente resecabile. Per i linfonodi mediastinici, la sensibilità e la specificità della PET erano 91% e 86%, rispettivamente, rispetto al 75% e 66%, rispettivamente, con la TC. In altre istituzioni, hanno trovato che la PET e lo stadio patologico correlano per meno del 70%, situazione che riflette l'elevata incidenza di istoplasmosi e altre malattie infiammatorie endemiche del mediastino⁽⁵⁵⁾.

La valutazione della stadiazione comprende una valutazione dei linfonodi mediastinici. Il campionamento linfonodale del mediastino è consigliato per ogni paziente con NSCLS potenzialmente resecabili, anche in assenza di linfonodi ingranditi alle immagini TC, perchè un

coinvolgimento linfonodale mediastinico è un indicatore prognostico negativo; l'assenza di un coinvolgimento tumorale dei linfonodi mediastinici conferisce una prognosi più favorevole.

La mediastinoscopia cervicale è stata introdotta per la stadiazione del cancro del polmone nel 1959 ed è considerata il gold standard nella stadiazione mediastinica. La sensibilità e la specificità si avvicinano al 100% in mani esperte. L'esperienza di un singolo centro di 2,137 mediastinoscopie cervicali, ha rivelato un tasso di complicanze del 0,6% e di morte dello 0,05%⁽⁵⁷⁾.

Le stazioni linfonodali ottenibili con mediastinoscopia cervicale sono 2R, 4R, 3, 2L e 4L e a volte 10R.

De Leyn et al hanno dimostrato che anche i piccoli tumori possono avere un coinvolgimento linfonodale⁽⁵⁸⁾. La mediastinoscopia cervicale è stata positiva nella loro serie nel 9,5% dei tumori con stadio T1, T2 17,7%, 31,2% di T3, e il 33,3% di T4.

L'endoscopia bronchiale a ultrasuoni (EBUS) prevede l'utilizzo di un broncoscopio con una sonda a ultrasuoni montata su di esso per valutare le stazioni linfonodali per lesioni sospette che richiedono biopsia. L'agobiopsia viene eseguita facendo avanzare un ago alloggiato in una guaina dell'endoscopio, con ultrasuoni per identificare il bersaglio del tessuto linfonodale e ottenere tessuto campione per la valutazione.

Anche se le metastasi cerebrali sono rare e si verificano solo dall'1% al 5% dei pazienti asintomatici con NSCLC, la loro identificazione è fondamentale quando il trattamento per lo stadio IIIA NSCLC è potenzialmente un intervento chirurgico ad alta morbilità.

Quando il piano di trattamento prevede potenzialmente un intervento chirurgico, una valutazione multidisciplinare è essenziale e dovrebbe

coinvolgere specialisti in oncologia medica, radioterapia oncologica, pneumologia, chirurgia toracica e anatomia patologica.

Dal momento che un intervento chirurgico per la fase IIIA NSCLC è aggressivo, previa valutazione fisiologica, è necessario valutare il rischio operatorio. La valutazione della funzione polmonare dovrebbe includere la spirometria, la misurazione dei valori dei gas nel sangue arterioso, la capacità di diffusione (fattore transfer del monossido di carbonio), test del cammino di 6 minuti e test da sforzo cardiopolmonare.

Le prove di stress, sia come imaging nucleare o con ecocardiogramma con dobutamina, sono anche indicati, soprattutto se si considera una pneumonectomia. Una scansione quantitativa ventilazione-perfusione è indicata per una valutazione definitiva della funzionalità polmonare.

Negli ultimi anni, diversi risultati sono stati ottenuti con la TERAPIA MULTIMODALE.

Lo studio Southwest Oncology Group 8805 (SWOG)⁽⁵⁹⁾ ha utilizzato un approccio trimodale in pazienti con ingombranti tumori allo stadio III (A o B) NSCLC: chemoradioterapia di induzione con cisplatino concomitante, etoposide e radioterapia seguita da resezione chirurgica. Il tasso di sopravvivenza a 3 anni con questa strategia di trattamento è stato del 26%.

I pazienti in questo studio che sono stati downstaged con la terapia di induzione presentando malattia linfonodale assente al momento della chirurgia, hanno avuto una prognosi superiore, con un tasso di sopravvivenza a 3 anni del 41%. Pertanto, un sottogruppo di pazienti con NSCLC IIIA si trova a beneficiare di un intervento chirurgico, ma identificare questo gruppo prima della chirurgia può non essere sempre possibile.

A questo punto, sono stati sviluppati profili di pazienti con prognosi favorevoli e sfavorevoli. Un paziente giovane con adenocarcinoma la cui malattia era downstaged con la terapia di induzione, ha una prognosi favorevole, mentre un paziente anziano con carcinoma squamoso che non ha risposto al trattamento ed entra in una fase patologica IIIB ha avuto una prognosi sfavorevole.

Un accurato confronto testa a testa tra chemio-radioterapia con o senza intervento chirurgico in pazienti con NSCLC resecabile è ancora difficile, anche se ci sono al momento quasi più di 100 studi di fase II o III in corso e terminati, perché i pazienti selezionati per la chirurgia devono soddisfare criteri di performance status, mentre una valutazione dello stato del performance status non è obbligatoria per i pazienti trattati con sola chemio-radioterapia definitiva.

La qualità delle cure post-operatorie e la gestione delle complicanze post-operatorie differiscono anche da istituzione a istituzione.

Uno dei trials clinici randomizzati controllati più importante in cui i pazienti con NSCLC stadio IIIA sono stati randomizzati a chemio-radioterapia con o senza resezione chirurgica è stato eseguito da Albain et al⁽⁶⁰⁾. Il regime di induzione consisteva di 2 cicli di cisplatino ed etoposide più radioterapia (45 Gy). A 5 anni, la sopravvivenza globale è stata del 27% nei pazienti sottoposti a resezione e del 20% in coloro che hanno continuato la radioterapia senza resezione, una differenza che non hanno raggiunto la significatività statistica. La sopravvivenza libera da progressione è stata superiore nel gruppo assegnato alla chirurgia rispetto a quelli non sottoposti a resezione (mediana: 12,8 mesi vs 10,5 mesi).

A Surveillance Epidemiology and End Results Registro di oltre 48.000 pazienti con NSCLC in stadio IIIA ha rivelato una significativamente migliore sopravvivenza globale in coloro che

hanno ricevuto la radioterapia neoadiuvante più chirurgia rispetto alla sola radioterapia, radioterapia post-operatoria e la chirurgia da sola⁽⁶¹⁾. Nella Cleveland Clinic⁽⁵⁵⁾, l'attuale protocollo per la fase IIIA e IIIB NSCLC è un regime accelerato multimodale con chemio-radioterapia (paclitaxel, carboplatino e 1,5 Gy per tre settimane) seguito da una valutazione preoperatoria e chirurgia se il controllo locale è ottenuto con il trattamento di induzione. La sopravvivenza a 3 anni è di circa il 60% e la sopravvivenza a 5 anni è ancora del 55%.

Possiamo iniziare a dire che la terapia multimodale per NSCLC è efficace e raggiunge la sopravvivenza favorevole. Il downstaging patologico è un fattore predittivo importante per la sopravvivenza, ma i pazienti con malattia residua N2 hanno ancora la sopravvivenza migliore e più significativa dopo la resezione chirurgica.

Un approccio di squadra alla valutazione e al trattamento tra oncologia medica, radioterapia oncologica, medicina polmonare e chirurgia toracica è fondamentale per il buon esito e il successo.

Altri due studi randomizzati^(44, 45) hanno suggerito che la chemioterapia preoperatoria migliori la sopravvivenza dei pazienti in cui la malattia N2 è stata rilevata preoperatoriamente alla TC. Questi risultati sono diventati controversi quando un altro studio randomizzato ha segnalato nessun significativo vantaggio statistico di sopravvivenza per i pazienti N2 clinici trattati con chemioterapia preoperatoria⁽⁶¹⁾. Una più recente meta analisi⁽⁶²⁾ non ha trovato alcun beneficio per la malattia resecata N2 trattata con radioterapia postoperatoria.

Nonostante questa mancanza di beneficio, alcuni gruppi^(63, 64, 59) propongono la radioterapia preoperatoria in concomitanza con la chemioterapia per la malattia N2 estesa.

Quello che è emerso da tale confusione relativa alla gestione della malattia N2, è la necessità di classificare i pazienti con malattia N2 in sottogruppi omogenei in base alla prognosi⁽⁵⁴⁾.

Questa sottoclassificazione è già, in teoria, prevista e dovrebbe migliorare l'interpretazione degli studi clinici.

Una sottoclassificazione è stata recentemente proposta⁽⁶⁵⁾ in cui sono stati definiti due sottogruppi: pazienti con minima malattia N2 (MN2) sono quelli con nessuna rilevazione preoperatoria della malattia N2, e i pazienti con CN2 sono quelli in cui la malattia N2 è in fase preoperatoria rilevata alla TC e confermata da mediastinoscopia. I pazienti senza ingrandimento dei linfonodi mediastinici (< 10 mm) alla scansione TC sono stati classificati come affetti da malattia MN2. I pazienti con linfonodi ingranditi del mediastino alla TC la cui mediastinoscopia è negativa sono stati classificati come aventi malattia MN2. I pazienti con ingrandimento dei linfonodi mediastinici alla TC e mediastinoscopia positiva o in cui non è stata eseguita la mediastinoscopia sono stati considerati avere lesioni CN2, se l'analisi istologica dei linfonodi ingranditi ha rivelato le cellule maligne⁽⁵⁴⁾.

Un'altra sottoclassificazione in base al numero dei livelli di linfonodi interessati alla mediastinoscopia è stata proposta da Ruckdeschel et al⁽⁶⁶⁾. Questa sottoclassificazione corrobora^(67, 68) studi anatomici che suggeriscono che il coinvolgimento di più stazioni linfonodali si traduca in una diffusione da una stazione linfonodale mediastinica, ergo in una malattia più avanzata. Inoltre, questi studi suggeriscono fortemente che l'invasione del circolo sanguigno da parte delle cellule tumorali è più frequente quando sono coinvolte più stazioni linfonodali.

Come detto, ciò che preoccupa e interessa davvero quando si guardano gli immensi dati presenti in Letteratura, è la differenza nella

raccolta dei pazienti e nel loro inserimento negli studi clinici singoli. Questo è il motivo principale di tutta la confusione nel trattamento della malattia N2 e per questo motivo non vi è un univoco protocollo da seguire, ma solo prove a favore di uno o l'altro trattamento disponibile.

Ciò solleva alcune domande: è rilevante classificare gli N2 NSCLC in sottogruppi? Qual è la corretta definizione di ogni sottogruppo? Quali sono le implicazioni per la stadiazione preoperatoria del NSCLC? La strategia di trattamento cambierebbe davvero a seconda dei sottogruppi N2 NSCLC?

I pazienti che soffrono di malattia N2 con NSCLC sono un sottogruppo di pazienti eterogenei per quanto riguarda la prognosi e il trattamento. Per guidare la stadiazione preoperatoria e la scelta delle diverse opzioni di trattamento appropriato, alcuni Autori hanno proposto una nuova classificazione TNM per classificare la malattia N2 nelle sottocategorie. Questa sotto-classificazione non è stata però ancora validata⁽⁶⁵⁾.

In generale, la sotto-classificazione e lo studio associato⁽⁵⁴⁾ dimostrano che MN2 e CN2 sono fondamentalmente due distinte fasi di NSCLC. La prognosi della malattia CN2 rimane povera malgrado la resezione completa, perché il tasso di sopravvivenza globale a 5 anni è solo dell'8%.

Come detto in precedenza, in un'altra classificazione, la malattia MN2 è stata sottoclassificata in base al numero di livelli linfonodali coinvolti⁽⁶⁶⁾. Nel complesso, la differenza di sopravvivenza tra il coinvolgimento di stazione linfonodale singola e multipla (L1 e L2 +) nella Letteratura è statisticamente significativo⁽⁵³⁾.

Le implicazioni immediate di questi risultati sono che vi è la necessità di ottimizzare il rilevamento preoperatorio di MN2L2 + e di malattia

CN2 per le diverse strategie di trattamento in linea con ogni profilo sottogruppo.

Distinguere MN2 da CN2 deve essere un obiettivo di stadiazione preoperatoria perché le opzioni di trattamento e i risultati sono totalmente differenti.

Alcuni Autori raccomandano la mediastinoscopia sistematica per la stadiazione preoperatoria del NSCLC⁽⁶³⁾ e definiscono malattia imprevista N2, l'N2 che non è stata rilevata alla mediastinoscopia.

Se la mediastinoscopia sia meglio della TC per classificare i pazienti N2 in sottogruppi, è un argomento che non è mai stato affrontato. Dato che la specificità della TC nel rilevare linfonodi maligni è solo del 70% e la differenziazione preoperatoria tra CN2 e fasi precedenti è giustificata, l'ingrandimento dei linfonodi mediastinici alla TC deve essere diagnosticato in fase preoperatoria. La mediastinoscopia convenzionale è accurata per livelli di campionamento 1, 2, 3, 4, e 7 ma non livelli 5, 6, 8, 9^(68, 69). Mediastinotomia, mediastinoscopia parasterale⁽⁷⁰⁾, ecoendoscopia transesofagea⁽⁷¹⁾ e transtracheale dovrebbero essere eseguite in questo contesto.

La chirurgia sembra essere la procedura di trattamento chiave in questi casi, quando viene rilevata malattia MN2L1 NSCLC. Quindi sembra che la stadiazione preoperatoria e la corretta classificazione e inserimento del paziente in un sottogruppo potrebbe aiutare nella scelta delle diverse strategie sistemiche, che devono includere la chirurgia e i trattamenti multimodali.

Per quanto riguarda il coinvolgimento dei linfonodi, vi è una crescente evidenza che il numero di linfonodi istologicamente positivo rispetto al numero totale di linfonodi resecati possa chiarire la prognosi in molte forme di cancro, tra cui l'NSCLC⁽⁷²⁾.

Lymph node ratio (LNR), il numero di linfonodi positivi sul totale dei linfonodi asportati, è stato individuato essere un fattore predittivo indipendente di sopravvivenza dopo resezione in questi tipi di tumori. Uno studio americano⁽⁷²⁾ dimostra che LNR è associato sia a ridotta sopravvivenza cancro-specifica che a diminuito tempo di comparsa di recidiva dopo resezione di NSCLC.

L'importanza di un'adeguata valutazione linfonodale durante la resezione polmonare per NSCLC è stata ben descritta in passato^(73, 74). Tuttavia, un recente sondaggio condotto dall'American College of Surgeons, nel 2005, ha rilevato che solo il 57% dei pazienti sottoposti a resezione NSCLC aveva linfonodi mediastinici rimossi al momento dell'intervento chirurgico⁽⁷⁵⁾.

Un trial randomizzato dell'American College of Surgeons Oncology Group ha concluso che la valutazione linfonodale adeguata è correlabile all'asportazione e/o resezione di 12 o più linfonodi⁽⁷⁶⁾.

Sebbene la resezione di linfonodi mediastinici e la dissezione linfonodale siano risultati simili per quanto riguarda la correttezza, vi è la prova che la dissezione sia più precisa nel determinare la malattia multilivello N2^(77, 78, 79). Nonostante tutto questo beneficio nel determinare la malattia multilivello N2, c'è ancora dibattito se la dissezione linfonodale mediastinica offra alcun vantaggio di sopravvivenza salvo in casi di migrazione di stadio.

Basta un rapido sguardo alle caratteristiche dei pazienti che i più importanti studi clinici usano come criteri di inclusione: età, sesso, sottotipo istologico, lo stato N2, numero di livelli linfonodali coinvolti, le dimensioni dei linfonodi, stadio pT, tipo di resezione, la resezione (completa o parziale), la chemioterapia preoperatoria, la radioterapia postoperatoria.

La terapia di induzione è stata sviluppata per superare gli esiti tristi dei pazienti con NSCLC localmente avanzato gestiti da un intervento chirurgico o dalla radioterapia da sola. Nonostante molti studi clinici, l'uso della terapia di induzione e chirurgia per NSCLC localmente avanzato rimane controverso, come abbiamo visto finora.

Questo argomento è più facilmente comprensibile considerando la gestione dello stadio IIIA (N2) della malattia e T3-T4N0-1 separatamente.

La terapia di induzione ha potenziali benefici rispetto alla terapia adiuvante post-operatoria, compresa la valutazione della terapia sistematica in vivo, la possibilità di migliorare la vita e le modalità di somministrazione dei farmaci al tumore, il precedente trattamento della malattia micrometastatica e downstaging della malattia prima della terapia locale⁽⁸⁰⁾.

Sulla base di una grande banca dati internazionale, Goldstraw et al⁽⁴²⁾ hanno riportato che la sopravvivenza a 5 anni dopo la resezione di malattia in stadio IIIA N2 era del 24%. Questi risultati sono simili a quelli riportati da Martini⁽⁸¹⁾ nel 1987, con sopravvivenze a 5 anni del 30% e del 5% dopo resezione dello stadio IIIA N2 NSCLC con malattia con coinvolgimento delle stazioni linfonodali singolo e multiplo.

In uno studio a singolo braccio di fase II, Martini et al⁽⁸²⁾ hanno riportato un 41% a 3 anni di sopravvivenza in pazienti con malattia N2 trattati con 3 cicli di mitomicina con terapia di induzione, vinblastina e cisplatino. La terapia di induzione è stata testata anche in studi di fase III. Nel 1998, Roth et al^(45, 83) hanno riportato sopravvivenze a 5 anni del 36% per i pazienti trattati con chemioterapia perioperatoria (ciclofosfamide, etoposide e cisplatino) contro il 15% con la sola chirurgia. I pazienti sottoposti a resezione

completa avevano una sopravvivenza a 5 anni del 53% con la terapia combinata contro il 24% dopo sola resezione chirurgica, ma le sopravvivenze erano solo il 5% e 0%, rispettivamente, dopo resezione incompleta.

Rosell et al⁽⁴⁴⁾ hanno riportato uno studio di fase III di chemioterapia di induzione più chirurgia versus la sola chirurgia con sopravvivenze a 5 anni del 17% contro 0%. Nel 2010, una meta-analisi di 13 studi randomizzati controllati di chemioterapia neoadiuvante, ha trovato un hazard ratio di 0,84 in favore della terapia di induzione⁽⁴⁷⁾.

Ulteriori studi hanno testato l'uso di chemioradioterapia preoperatoria (Albain^(59, 60), Mathisen⁽⁸⁴⁾, Katayama⁽⁸⁵⁾, Steger⁽⁸⁶⁾).

Nel 1995, il Cancer and Leukemia Group B (CALGB) ha riportato uno studio di fase II di chemioterapia preoperatoria con cisplatino e vinblastina seguita da resezione, con chemio-radioterapia adiuvante⁽⁸⁷⁾. Questo studio aveva una mortalità correlata al trattamento del 5% e il 3% di mortalità postoperatoria. Anche in questo caso, è stata sottolineata l'importanza di una resezione chirurgica completa; la sopravvivenza a 3 anni per una resezione completa rispetto a resezioni incomplete era del 46% contro il 21%.

In uno studio di fase II, il SWOG 8805 (Southwest Oncology Group) ha mostrato la fattibilità di chemioterapia di induzione (2 cicli di cisplatino e etoposide) con la radioterapia concomitante (45 Gy) per lo stadio IIIA e IIIB in pazienti selezionati con NSCLC⁽⁵⁹⁾. Tra i 126 pazienti eleggibili, la mortalità correlata al trattamento è stata del 10% (13 pazienti) e la mortalità postoperatoria del 6% (8 pazienti). Il tasso di reseccabilità era dell'85% e la sopravvivenza a 3 anni del 27% per i pazienti con malattia N2. Il più forte fattore prognostico era il downstaging mediastinico (sopravvivenza del 44% per pN0 a 3 anni vs 18% per la malattia pN2).

Questo studio ha anche mostrato una scarsa sopravvivenza per i pazienti con stadio IIIB (N3), che porta l'esclusione di questi pazienti dall'opzione chirurgica.

Nel 2009 Albain et al⁽⁶⁰⁾ hanno riportato i risultati maturi del Intergroup Trial 0139 (Radiation Therapy Oncology Group 9309) confrontando chemioterapia seguita da chirurgia contro la radioterapia definitiva senza intervento chirurgico nei pazienti con malattia istologicamente provata N2. Due cicli di cisplatino ed etoposide sono stati somministrati in concomitanza con 45 Gy di radioterapia. Pazienti con risposta o stabilizzazione della malattia sono stati randomizzati a resezione chirurgica o alla prosecuzione della radioterapia a 61 Gy. La sopravvivenza libera da progressione è stata del 22% contro l'11% a 5 anni, in modo significativo in favore del braccio chirurgico, ma la sopravvivenza globale non era significativamente differente nel gruppo chirurgico rispetto all'altro (27% vs 20% a 5 anni). I pazienti sottoposti a lobectomia sono stati confrontati con una coorte trattata con chemio-radioterapia definitiva, e avevano una migliore sopravvivenza a 5 anni (36% vs 18%). Questi studi hanno evidenziato il rischio potenziale di pneumonectomia dopo la terapia di induzione, istituita con chemio-radioterapia definitiva come opzione di trattamento standard per stadio IIIA N2 NSCLC.

L'Organizzazione Europea per la Ricerca e la Cura del Cancro (EORTC) ha paragonato la chirurgia con radiazioni dopo chemioterapia di induzione⁽⁸⁸⁾.

A differenza dell'Intergroup Trial 0139, il regime di induzione non ha incluso la radioterapia, per cui i pazienti hanno ricevuto radioterapia o interventi chirurgici. Inoltre, solo i pazienti con risposta alla chemioterapia di induzione sono stati randomizzati, e gli esiti dei pazienti non randomizzati sono sconosciuti. Nessuna differenza

significativa è stata osservata per la sopravvivenza globale o libera da progressione, ma un migliore controllo locale è stato osservato nel braccio chirurgico. Inoltre, i pazienti che hanno subito una resezione R0 hanno un 27% di sopravvivenza a 5 anni, che è stato significativamente migliore rispetto al 14% nel gruppo di radiazione e al 7% nel gruppo resezione chirurgica incompleta. Simile a questo studio, l'analisi per sottogruppi non pianificata ha evidenziato una sopravvivenza significativamente migliore per i pazienti sottoposti a lobectomia invece che pneumonectomia.

Una circostanza specifica è la scoperta della malattia “insospettabile” N2 a un intervento chirurgico. Questa situazione si verifica generalmente quando la malattia micrometastatica è presente nei linfonodi mediastinici, ma non viene rilevata alla PET. Questi pazienti hanno dimostrato in diversi studi randomizzati e controllati di beneficiare in maniera significativa della chemioterapia neoadiuvante⁽⁸⁹⁻⁹³⁾.

Per quanto riguarda la recidiva, come si è detto, possiamo avere recidive locoregionali^(59, 60, 88) nel 11% (studio SWOG), mentre il restante 89% si verifica in sito distante. Il cervello è il singolo sito più comune di recidiva. Questi studi indicano che la resezione chirurgica porta ad un basso rischio di recidiva locale, e che la sopravvivenza è legata al rischio di metastasi a distanza.

L'uso della chemioterapia di induzione rispetto a chemio-radioterapia per la fase IIIA della malattia N2 rimane controverso.

La chemio-radioterapia è associata a un più alto tasso di risposta patologica completa rispetto alla sola chemioterapia (20% vs 5%), ma la sopravvivenza globale è determinata principalmente dalle metastasi a distanza, che è simile nei due approcci. Inoltre, l'aggiunta di

radioterapia postoperatoria adiuvante consente l'utilizzo di una maggiore dose somministrata per piccoli campi.

Diversi studi hanno affrontato la questione.

Thomas et al⁽⁹⁴⁾ hanno valutato se l'aggiunta di chemio-radioterapia a terapia di induzione con chemioterapia portasse a un miglioramento della sopravvivenza nei pazienti con stadio IIIA NSCLC. Non sono state osservate differenze nella sopravvivenza libera da progressione, nel tasso di resezione completa, o per la sopravvivenza globale. Higgins⁽⁹⁵⁾ ha effettuato una revisione retrospettiva di pazienti che hanno ricevuto chemioterapia preoperatoria rispetto a somministrazione di chemio-radioterapia. La risposta patologica completa del mediastino è stata maggiore con la radioterapia (65% vs 35%). La radioterapia è stata associata a un miglioramento della sopravvivenza libera da malattia e miglior controllo locale, ma questi risultati non si traducono in un beneficio di sopravvivenza globale.

A conti fatti, sembra che la chemio-radioterapia di induzione sia più appropriata in situazioni in cui l'estensione del tumore primario richieda il controllo locale massimo per permettere la resezione completa (come nel caso di carcinoma del solco superiore).

Lo stadio IIIA N2 è generalmente gestito con chemioterapia di induzione, con la radioterapia somministrata dopo l'intervento chirurgico per ridurre il rischio di recidiva nel mediastino.

La risposta alla terapia di induzione è un fattore prognostico chiave nella sopravvivenza a lungo termine.

Alcuni ricercatori ritengono che la resezione chirurgica dovrebbe essere proposta solo ai pazienti la cui malattia linfonodale mediastinica sia stata eradicata dalla terapia di induzione.

Questo criterio è controverso perché i pazienti con malattia N2 persistente dopo la terapia di induzione hanno una probabilità

inferiore, ma distinta di sopravvivenza a 5 anni se una resezione completa può essere eseguita. Tuttavia, grande attenzione è stata data al modo migliore per valutare la risposta dopo la terapia di induzione. Molte prove e studi sono stati condotti per valutare il miglior modo di stadiazione dopo terapia di induzione⁽⁹⁶⁻¹⁰⁰⁾. Esistono dati minimi sulla TC, ma le scansioni PET hanno percentuale di falsi positivi del 34% e il tasso di falsi negativi si aggira attorno al 26% nella valutazione della malattia linfonodale mediastinica dopo la terapia di induzione. Questi studi mostrano che sia la TC che la PET siano scarse nel valutare il downstaging della malattia mediastinica.

Ripetere la mediastinoscopia può essere utile, anche se fosse stata eseguita prima della terapia di induzione. Sorprendentemente, anche se tutte le stazioni interessate sono state nuovamente sottoposte a biopsia, il tasso di falso negativo era del 22%.

Sebbene siano disponibili dati limitati, il falso negativo della EBUS è stimato essere del 14%.

Come notato, uno standard uniforme non esiste attualmente rispetto alla stadiazione mediastinica post terapia di induzione.

Come detto, i due fattori più importanti per la sopravvivenza dopo resezione chirurgica sono la resezione completa (R0) e il downstaging della malattia linfonodale mediastinica. Come discusso, il downstaging mediastino non può essere valutato in modo affidabile da studi di imaging. Pertanto, l'esplorazione chirurgica è l'unico metodo affidabile di valutazione in assenza di evidente progressione di malattia. Anche per i pazienti con malattia persistente N2, una piccola ma reale possibilità di sopravvivenza a lungo termine esiste, se la resezione completa chirurgica può essere ottenuta. Questa sopravvivenza contrasta con una prognosi uniformemente triste tra i pazienti che non subiscono la resezione. Inoltre, i risultati chirurgici di

resezione si tramutano in un miglioramento del controllo locale della malattia, che è importante data la morbilità della malattia mediastinica.

La valutazione di resezione chirurgica completa è l'obiettivo. Questa valutazione inizia con una valutazione di tollerabilità chirurgica data dai test di funzionalità polmonare. Ventilazione quantitativa, la scintigrafia scansione di perfusione e test da sforzo, sono utilizzati e indicati come clinicamente necessari. Intraoperatoriamente, la valutazione di resecabilità inizia con linfonodi mediastinici. Sulla destra, una completa linfadenectomia paratracheale con la divisione della vena azygos è molto critica. Se dalla frozen section dei linfonodi il tumore è considerato operabile, l'attenzione è rivolta alla resecabilità del tumore primario. Una volta che entrambi sono valutati, dovrebbe essere fatto ogni sforzo per eseguire una resezione chirurgica completa. Una lobectomia è preferibile alla pneumonectomia, anche se è necessaria una wedge resection, ma una pneumonectomia è accettabile per i pazienti con funzione polmonare preoperatoria adeguata. Per i pazienti che non sono resecabili, l'operazione dovrebbe essere terminata senza alcun tentativo di eseguire una resezione parziale. Per i pazienti non operabili, la radioterapia definitiva può essere somministrata dopo l'intervento.

Indipendentemente dall'approccio tecnico alla resezione, l'aspetto più critico della gestione di questi NSCLC localmente avanzati è la resezione completa con margini negativi istologicamente. L'uso di chemioterapia di induzione è stato di aiuto nel raggiungimento di questo obiettivo.

Un'altra preoccupazione è se il rischio operatorio sia più alto nei pazienti anziani dopo terapia di induzione. Il 70% di tutte le morti per cancro e più del 50% del cancro del polmone si verifica in pazienti di

età superiore ai 65 anni^(101, 102). Tuttavia, gli anziani sono sottorappresentati negli studi clinici e questi studi potrebbero non essere generalizzabili ai pazienti più anziani. In generale, possiamo dire che la terapia di induzione dovrebbe essere offerta agli anziani con le stesse indicazioni dei pazienti più giovani, ma possono essere necessarie modifiche della dose di chemioterapia e la vigilanza supplementare in assistenza perioperatoria.

Lo sviluppo della terapia con piccole molecole inibitori della tirosina chinasi o anticorpi monoclonali mirati per il fattore di crescita epidermico (gefitinib, erlotinib), fattore di crescita vascolare endoteliale (bevacizumab), ed EML4-ALK (crizotinib), ha introdotto nuove opzioni per i pazienti con cancro del polmone. Queste terapie sono state principalmente studiate nel contesto metastatico, e le tossicità sono in genere meno gravi rispetto alla chemioterapia citotossica. Poiché questi farmaci non sono curativi, il trattamento con la terapia di induzione seguita da resezione chirurgica continua a risultare come un approccio ragionevole⁽⁸⁰⁾.

Ultimo ma non meno importante, vale la pena di segnalare i più importanti trials clinici sull'argomento.

Shepherd⁽¹⁰³⁾ ha randomizzato 31 pazienti a ricevere sola radioterapia o chemioterapia con cisplatino e vinblastina seguita da chirurgia. Il tasso di risposta per induzione di chemioterapia e radioterapia sono stati rispettivamente 50% e 53,3%. La completa resezione chirurgica è stata possibile per il 62,5% dei pazienti. I tempi medi di sopravvivenza erano 16,2 e 18,7 mesi per la sola radioterapia e la chemioterapia e la chirurgia rispettivamente, senza alcun miglioramento a lungo termine della sopravvivenza osservato con il trattamento in modalità combinata.

Johnstone⁽¹⁰⁴⁾ riporta uno studio di fase III, ma il difficile reclutamento dei pazienti a questo studio ha reso i suoi risultati inconcludenti, ma alcune osservazioni sono notevoli. Il controllo locale e la sopravvivenza sono sostanzialmente uguali tra il braccio chirurgico e quello radioterapico.

Albain⁽⁶⁰⁾ ha dichiarato che la chemioterapia più radioterapia con o senza la resezione (preferibilmente lobectomia) rappresenta la vera opzione per i pazienti in stadio IIIA N2 NSCLC.

van Meerbeeck⁽¹⁰⁵⁾ ha avuto il più grande gruppo di pazienti studiati: 579 pazienti eleggibili. In pazienti selezionati con stadio IIIA N2 NSCLC e una risposta alla chemioterapia di induzione, la resezione chirurgica non ha migliorato il grado o la sopravvivenza libera da progressione rispetto alla radioterapia. In considerazione della sua bassa morbilità e mortalità, la radioterapia deve essere considerata, secondo lui, il trattamento locoregionale preferito per questi pazienti.

Questi studi sono stati solo evidenziati per mettere in luce le molte differenze nella selezione dei pazienti e nel modo di affrontare tutte le terapie che abbiamo in nostro possesso.

L'APPROCCIO ITALIANO

Durante i tre anni di ricerca ho analizzato retrospettivamente i pazienti della Divisione di Chirurgia Toracica presso l'Azienda Ospedaliera San Camillo - Forlanini e il Policlinico Umberto I, a Roma, dal 1992 al 2010.

PAZIENTI E METODI

Ho analizzato pazienti sottoposti a chemioterapia preoperatoria o chemio-radioterapia prima della toracotomia, con diagnosi di tumore NSCLC in stadio IIIA.

I pazienti con malattia N2 sono stati stadiati con la mediastinoscopia; l'invasione T4 è stata valutata clinicamente (TC, RMN).

I pazienti con malattia N3 non sono stati inclusi, in quanto questo stadio è considerato una controindicazione per la chirurgia.

La maggior parte dei pazienti T4 aveva un'estesa invasione del mediastino. Re-mediastinoscopia dopo la terapia di induzione non è stata eseguita di routine.

I pazienti sottoposti a toracotomia esplorativa non sono stati inclusi in questa revisione. Sei pazienti sono stati persi a lungo termine durante follow-up, ma i loro dati erano disponibili per la valutazione di morbilità e mortalità postoperatoria.

La raccolta di dati preoperatoria è stata condotta seguendo il procedimento di narrowing scientifico e utilizzando solo alcuni criteri di inclusione, per organizzare il database: l'età, il sesso, lo stadio del tumore, volume espiratorio forzato in un secondo (FEV1), la pressione e la tensione arteriosa di ossigeno (PaO2). I dettagli della procedura chirurgica sono stati collezionati: tipo di operazione (lobectomia, bilobectomia, resezione a cuneo o pneumonectomia; lato

dell'operazione, associazione con la ricostruzione del bronco e/o dell'arteria polmonare). Durata del drenaggio toracico e la degenza in ospedale, così come le complicanze postoperatorie a 30 giorni dopo l'intervento chirurgico, e la morte, sono stati inseriti nella valutazione. Ho analizzato l'età (soglia 60 anni), lo stadio (IIIA vs IIIB), il sesso (maschio vs femmina), FEV1 (soglia del 70%), e il tipo di induzione (chemio vs chemioterapia più radioterapia), la presenza di disturbi associati, il tipo di intervento chirurgico (lobectomia vs pneumonectomia, destra vs pneumonectomia sinistra, ricostruzioni broncovascolari).

L'analisi univariata dei fattori connessi con morbidità e mortalità postoperatoria è stato eseguito secondo i modelli di regressione logistica incondizionati di Breslow e Day. I fattori predittivi analizzati per complicanze e mortalità erano l'età, lo stadio, FEV1, PaO2 così come le variabili relative alla procedura chirurgica.

RISULTATI

Abbiamo analizzato e revisionato le cartelle di 203 pazienti (143 maschi e 60 femmine; età media: $58,4 \pm 7,7$ anni). Il FEV1 preoperatorio medio era 2.2L/s (range 1,3-3,1), la media PaO2 era di 84 ± 6 mmHg, e il livello di emoglobina media prima dell'intervento era 11,3 g/dl. L'Analisi istologica del tumore ha rilevato il 59,6% di 203 pazienti in stadio IIIA.

Tutti i pazienti hanno ricevuto chemioterapia preoperatoria (cisplatino, carboplatine). Cento e 67 pazienti (82,26%) hanno ricevuto la sola chemioterapia e 36 pazienti (17.73 %) hanno ricevuto chemioradioterapia (40-50 Gy). L'eterogeneità del regime di induzione è legato al fatto che molti pazienti (specialmente con tumore T4) sono stati inviati nei nostri centri dopo essere stati valutati

da altri. Tutti i pazienti sono stati portati alla toracotomia 3-5 settimane dopo la fine del trattamento di induzione.

Disturbi associati erano broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO con FEV1 <70%) in 31 pazienti (15.27%), che è stato il dato più rilevante insieme con il diabete in 54 pazienti (38,9%), l'ipertensione sistemica in 42 pazienti (30,2%), e disturbi cardiaci in 9 pazienti (6,5%).

Sono state eseguite 45 pneumonectomie (22,16%) e 158 (77.83%) lobectomie: 2 sono state associate alla resezione e ricostruzione della vena cava superiore, 24 a una resezione a manicotto del bronco, 15 a una ricostruzione dell'arteria polmonare e 7 a una ricostruzione del bronco. Il drenaggio toracico postoperatorio ha avuto una durata media da 8 a 6 giorni; l'ospedalizzazione una durata media di 15-12 giorni.

La complicanza più frequente è stata la perdita aerea prolungata (30% dei pazienti sottoposti a lobectomia); aritmia cardiaca e insufficienza miocardica erano presenti solo in 9 casi, polmonite in 3.

Complessivamente, 7 pazienti sono morti dopo l'intervento chirurgico. L'analisi univariata ha mostrato che nessuna variabile ha avuto un impatto sulla morbilità; solo la pneumonectomia ha mostrato un impatto sulla mortalità.

Variabili		No. pts. (%)	No. compl. (%)	p-value
FEV ₁	>70%	172 (84.72%)	67 (38.95%)	0.2
	<70%	31 (15.27%)	15 (48.38%)	
Età	>60y	113 (55.66%)	43 (38.05%)	0.8
	<60y	90 (44.33%)	37 (41.11%)	
Sesso	Maschio	157 (77.33%)	109 (69.42%)	0.9
	Femmina	46 (22.66%)	23 (50%)	
Stadio	IIIA	121 (59.60%)	71 (58.67%)	0.1
	IIIB	82 (40.39%)	26 (31.70%)	
Induzione	CHT	167 (82.26%)	53 (31.73%)	0.7
	CHT + RT	36 (17.73%)	12 (33.33%)	
Comorbidità	Sì	97 (47.78%)	31 (31.95%)	0.5
	No	106 (52.21%)	21 (19.81%)	
Chirurgia	Pneumo	45 (22.16%)	11 (24.44%)	0.5
	Lobe	158 (77.83%)	101 (63.92%)	
Chirurgia	PN destra	22 (10.83%)	7 (31.81%)	0.9
	PN sinistra	19 (9.35%)	5 (26.31%)	
Coinvolgimento Broncovascolare	Sì	44 (21.67%)	14 (31.81%)	0.1
	No	159 (78.32%)	51 (32.07%)	

Tabella 1: Analisi Univariata per la Morbidità.

Variabili		No. pts. (%)	No. compl. (%)	p-value
FEV ₁	>70%	172 (84.72%)	5 (2.9%)	0.4
	<70%	31 (15.27%)	2 (6.4%)	
Età	>60y	113 (55.66%)	3 (2.6%)	0.7
	<60y	90 (44.33%)	4 (4.4%)	
Sesso	Maschio	157 (77.33%)	6 (3.8%)	0.6
	Femmina	46 (22.66%)	1 (2.1%)	
Stadio	IIIA	121 (59.60%)	4 (3.3%)	0.5
	IIIB	82 (40.39%)	3 (3.6%)	
Induzione	CHT	167 (82.26%)	5 (2.9%)	0.3
	CHT + RT	36 (17.73%)	2 (5.5%)	
Comorbidità	Sì	97 (47.78%)	3 (3.0%)	0.7
	No	106 (52.21%)	3 (2.8%)	
Chirurgia	Pneumo	45 (22.16%)	4 (8.8%)	0.002
	Lobe	158 (77.83%)	2 (1.2%)	
Chirurgia	PN destra	22 (10.83%)	4 (18.1%)	0.7
	PN sinistra	19 (9.35%)	1 (5.2%)	
Coinvolgimento Broncovascolare	Sì	44 (21.67%)	1 (2.2%)	0.6
	No	159 (78.32%)	5 (3.1%)	

Tabella 2: Analisi Univariata per la Mortalità.

CONCLUSIONI

L'eterogeneità dei pazienti in stadio IIIA, e conseguentemente IIIB, ha portato a polemiche per quanto riguarda la loro gestione. Questo sottogruppo di pazienti comprende alcuni pazienti T3 con invasione della parete toracica e linfonodi positivi, pazienti con coinvolgimento del grasso del mediastinico, i pazienti con malattia N2 e N3, o con invasione estesa delle strutture mediastiniche. Essi sono segnalati come fase III A e B. Alcune presentazioni cliniche non sono suscettibili di intervento chirurgico (N3, T4 con invasione estesa di strutture vitali o non resecabili); alcuni altri casi potrebbero e dovrebbero essere asportati. Ormai è accettato che le lesioni inquadrabili come stadio IIIA (N2) e qualche stadio IIIB, sono tumori che possono beneficiare di terapia di induzione con chemioterapia o chemio-radioterapia. Anche se questo approccio è ora ben accettato, esistono ancora polemiche sul rischio chirurgico legato alla somministrazione della terapia neoadiuvante. L'incidenza di morbidità e mortalità postoperatoria è stata retrospettivamente analizzata in numerosi studi, come indicato, e alcuni Autori sottolineano un aumento delle complicanze postoperatorie dopo chemioterapia neoadiuvante, mentre altri non hanno osservato un tale aumento. La mortalità varia da 0% al 20%, mentre il tasso di complicanze postoperatorie è circa il 30%. Le cause di morte segnalate più frequentemente sono state per distress respiratorio, polmonite, fistole broncopleuriche ed empiema. L'analisi della Letteratura dimostra che sia la morbidità che la mortalità postoperatoria sono più alte dopo pneumonectomia, con un aumento del rischio di complicanze respiratorie in pazienti di età superiore ai 70 anni.

Il nostro Studio ha confermato questi dati: anche nel nostro gruppo di pazienti la pneumonectomia era un fattore predittivo per l'aumento del rischio di morte; nella nostra esperienza, non vi era alcuna differenza tra pneumonectomia destra e sinistra e pneumonectomia intra ed extrapericardica. È stato postulato che l'aumento del tasso di complicanze respiratorie in pazienti sottoposti a chemioterapia di induzione può essere correlato alla temporanea diminuzione della capacità di diffusione della membrana alveolo-capillare (tra 15% e 40%). Questo amplificherebbe il danno indotto dalla ventilazione polmonare e dal sovraccarico di pressione. La somministrazione concomitante di chemioterapia e radioterapia non ha aggiunto alcun rischio aggiuntivo.

Da una revisione della Letteratura le più frequenti cause di morte dopo pneumonectomia sono state individuate nel distress respiratorio, nella fistola bronco-pleurica e nelle infezioni, e la nostra esperienza ha confermato queste informazioni. Tuttavia, una più grande serie di pazienti sottoposti a pneumonectomia dovrebbe essere considerata per valutare il potenziale ruolo della dissezione intrapericardica o l'associazione con la resezione e ricostruzione della vena cava superiore e della cava inferiore.

Età, FEV1, e la presenza di disturbi associati non hanno mostrato un impatto sulla morbilità e mortalità; questo certamente riflette il miglioramento della tecnica chirurgica, dell'anestesia e della gestione post-operatoria del paziente. Tuttavia, nei pazienti sottoposti a lobectomia, l'incidenza di perdite aeree prolungate è certamente superiore rispetto alla popolazione standard; questa complicazione non era collegata a nessuna delle variabili considerate per la valutazione statistica, anche se ci saremmo aspettati una maggiore incidenza nei pazienti con BPCO.

In conclusione, dopo chemio-radioterapia di induzione per NSCLC l'incidenza di complicanze post-operatorie è certamente accettabile, anche se una maggiore incidenza di perdite aeree prolungate può essere prevista dopo lobectomia. La pneumonectomia è associata a un aumentato rischio di mortalità; questa osservazione suggerisce fortemente l'importanza di un restaging post terapia induttiva, onde evitare la pneumonectomia nei pazienti non-responder. Si dovrebbe porre maggior attenzione, inoltre, alle opzioni alternative come le ricostruzioni broncovascolari, quando possibile (per evitare pneumonectomia), e considerare anche la radioterapia.

La Terapia multimodale con la terapia di induzione per NSCLC è accettata come la gestione ottimale della malattia di stadio IIIA. Per il trattamento del solco superiore e del tumore localmente avanzato paravertebrale, la chemioterapia di induzione insieme alla chirurgia fornisce il miglior trattamento. Chirurgicamente, la resezione completa di questi NSCLC localmente avanzati è la chiave per raggiungere la sopravvivenza a lungo termine.

La Terapia multimodale è oggi, all'estero, considerata standard per la malattia N2, anche se i regimi ottimali rimangono controversi. La chemio-radioterapia definitiva può essere utilizzata, ma la resezione completa dopo chemioterapia di induzione rimane l'approccio appropriato per pazienti selezionati. Un'attenta valutazione della funzione polmonare preoperatoria è fondamentale per valutare la capacità del paziente di tollerare la procedura prevista. Ancora una volta, la resezione completa sia per malattia mediastinica che per il tumore primario gioca un ruolo fondamentale nella sopravvivenza a lungo termine. Una lobectomia è preferibile, ma se si rendesse necessaria una pneumonectomia, può e deve essere eseguita.

L'inclusione della radioterapia nel regime di induzione rimane controversa. L'evidenza attuale non supporta la superiorità della chemio-radioterapia rispetto alla chemioterapia da sola, e la radioterapia viene di solito considerata dopo l'intervento per ridurre il rischio di recidiva mediastinica.

Per tutti i pazienti con NSCLC localmente avanzato, la cura multidisciplinare ben coordinata è la chiave per un esito positivo.

Come abbiamo osservato, si possono trarre alcune conclusioni.

Vorrei una migliore comprensione nello studio di questo tema e nuove idee soprattutto per i colleghi più giovani e rappresentanti della mia specialità, alla luce di questi studi in rinomati centri di eccellenza nel mondo e anche nella nostra realtà italiana. È possibile recuperare l'idea della possibilità di un intervento chirurgico in pazienti con malattia in stadio IIIA NSCLC N2 dopo esser stati sottoposti a chemioterapia. La Chirurgia in pazienti selezionati è la chiave per il successo e la sopravvivenza di questo tipo di pazienti. Obbligatoria è la resezione chirurgica di 12 stazioni linfonodali. Questo atto chirurgico, nonché la frozen section dei linfonodi, aiuteranno a decidere il successivo piano terapeutico.

La scelta di un trattamento di radioterapia deve essere riservata ai pazienti con malattia persistente dopo l'intervento chirurgico e con progressione della malattia documentata alla TC e PET con scansioni eseguite a distanza di tre mesi, con la rivalutazione del mediastino per invasione linfonodale.

Tutto ciò alla luce dei dati, sia italiani che internazionali, che confermano la superiorità della sopravvivenza a 3 e 5 anni seguendo l'approccio multidisciplinare rispetto all'approccio del solo protocollo oncologico.

Ultimo ma non meno importante, si deve porre attenzione soprattutto alla qualità della vita del paziente e l'impegno dovrebbe essere posto nell'andare oltre i limiti imposti dalla formazione conservatrice, dalla scarsa curiosità scientifica e dalla paura di applicare ciò che è, anche inconsciamente, riconosciuto come estraneo o lontano dalla nostra cultura medica.

BIBLIOGRAFIA

1. Etzioni DA, Liu JH, Maggard MA et al. *Workload projections for surgical oncology: will we need more surgeons?* Ann Surg Oncol 2003; 10(9):1112-7.
2. Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE et al. *Surgeon volume and operative mortality in the United States.* N Engl J Med 2003; 349:2117-27.
3. Bach PB, Cramer LD, Schrag D, Downey RJ, Gelfand SE, Begg CB. *The influence of hospital volume on survival after resection for lung cancer.* N Engl J Med 2001; 345(3):181-188.
4. Pastorino U, Bellomi M, Landoni C, De Fiori E, Arnaldi P, Picchio M, Pelosi G, Boyle P, Fazio F. *Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2-year results.* Lancet 2003; 362(9384):593-597.
5. Van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF et al. *Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial.* Lancet 2002; 359(9315):1388-1393.
6. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ et al.; MSLT Group. *Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma.* N Engl J Med 2006; 355(13):1307-1317.
7. Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR et al. *Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures.* N Engl J Med 1977; 297:845-50.
8. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, Sugarbaker DJ, Donaldson MC, Poss R, Ho KK, Ludwig LE, Pedan A, Goldman L. *Derivation and*

- prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery.* Circulation. 1999; 100(10):1043-1049.
9. Wada H, Nakamura T, Nakamoto K, Maeda M, Watanabe Y. *Thirty-day operative mortality for thoracotomy in lung cancer.* J Thorac Cardiovasc Surg;1998 115(1):70-73.
 10. Allen M, Darling G, Pechet T et al. *Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 Trial.* The Annals of Thoracic Surgery 2006; 81:1013-1020.
 11. Pastorino U, Borasio P, Solli P, Bellomi M, Fava C, Leo F, Novello S, Scagliotti G. *Impact of early lung cancer detection on surgical mortality.* Proceedings of ASCO 2004, # 7047.
 12. Eagle KA, Brundage BH, Chaitman BR et. al. *Guidelines for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery.* Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 1996; 27(4):910-914.
 13. Cohen MM, Duncan PG, Tate RB. *Does anaesthesia contribute to operative mortality?* JAMA 1988; 260:2859-63.
 14. Smetana GW. *Preoperative pulmonary evaluation.* N Engl J Med 1999; 340(12):937-944.
 15. Rolle A, Pereszlenyi A, Koch R, Bis B, Baier B. *Laser resection technique and results of multiple lung metastasectomies using a new 1,318 nm Nd:YAG laser system.* Lasers Surg Med 2006; 38:26-32.

16. Ginsberg RJ, Rubinstein L. *The comparison of limited resection to lobectomy for T1N0 non-small cell lung cancer. LCSG 821.* Chest 1994; 106(Suppl 6):318S-319S.
17. Dartevelle PG, Chapelier AR, Pastorino U et al. *Long-term follow-up after prosthetic replacement of the superior vena cava combined with resection of mediastinal pulmonary malignant tumors.* J Thorac Cardiovasc Surg 1991; 102:259-265.
18. Manton KC, Vaupel JW. *Survival after the age of 80 in the United States, Sweden, France, England, and Japan.* N Engl J Med 1995; 333:1232.
19. Farrow DC, Hunt WC, Samet JM. *Temporal and regional variability in the surgical treatment of cancer among older people.* J Am Geriatr Soc 1996; 44(5):559-564.
20. Hosking MP, Warner MA, Lobdell EM et al. *Outcomes of surgery in patients 90 years of age and older.* JAMA 1989; 261:1909-15.
21. Palmberg S, Hirsjarvi E. *Mortality in geriatric surgery.* Gerontology 1979; 25:103.
22. Marcantonio ER, Goldman L, Mangione CM, Ludwig LE, Muraca B, Haslauer CM, Donaldson MC, Whittlemore AD, Sugarbaker DJ, Poss R et al. *A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery.* JAMA 1994; 271(2):134-139.
23. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials.* Lancet 1998; 352:257-263.

24. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised trials*. Br Med J 1995; 311:899-909.
25. The ALPI Trial. *The Italian/European Experience with Adjuvant Chemotherapy in Resectable NSLC* Clin Cancer Res. 2005;11 (13pt2):5011-5016.
26. The International Adjuvant Lung Cancer Collaborative Group. *Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected Non small cell Lung Cancer*. N Engl J Med 2004; 4:351-360.
27. Rosell R, de Lena M, Carpagnano F et al. *ANITA: phase III adjuvant vinorelbine (N) and cisplatin (P) versus observation in completely resected (stage I-III) non small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts)*. Lung Cancer 2005; 49(Suppl 2), S3.
28. Winton T, Livingston R, Johnson D et al. *Vinorelbina plus Cisplatin vs observation in resected non-small cell lung cancer*. N Engl J Med 2005; 352(25):2589-2597.
29. Strauss GM et al. *Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small cell lung cancer: report of cancer and Leucemia Group B*. Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23:Abstr 701.
30. Deslauriers J, Gregoire J, Jacques LF, Piraux M, Guojin L, Lacasse Y. *Sleeve lobectomy versus pneumonectomy for lung cancer: a comparative analysis of survival and sites or recurrences*. Ann Thorac Surg 2004; 77(4):1152-1156.
31. Bagan P, Berna P, Pereire JC, Le Pimpec Barthes F, Foucault C, Dujon A, Riquet M. *Sleeve lobectomy versus*

- pneumonectomy: tumor characteristics and comparative analysis of feasibility and results.* Ann Thorac Surg 2005; 80(6):2046-2050.
32. Migliorino MR, De Petris L, De Santis S, Cipri A, Belli R, Condò S, Ariganello O, Di Molfetta M, Saponiero A, De Marinis F. *Locally advanced non-small cell lung cancer: role of induction chemotherapy in resectable N2 disease.* Ann Oncol 2006; 17(Suppl 2):28-31.
33. Patel V, Shrager JB. *Which patients with stage III non-small cell lung cancer should undergo surgical resection?* Oncologist 2005; 10(5):335-344.
34. Mitchell JD, Mathisen DJ, Wright CD, Wain JC, Donahue DM, Allan JS, Moncure AC, Grillo HC. *Resection for bronchogenic carcinoma involving the carina: long-term results and effect of nodal status on outcome.* J Thorac Cardiovasc Surg 2001; 121(3):465-471.
35. Roviario G, Vergani C, Maciocco M, Varoli F, Francese M, Despini L. *Tracheal sleeve pneumonectomy: long-term outcome.* Lung Cancer 2006; 52(1):105-110.
36. Campese P, Sacco R. *Pneumonectomy for lung cancer: technical and general aspects.* Rays 2004; 29(4):413-417.
37. Grunenwald DH. *The role of surgery in non-small-cell lung cancers.* Ann Oncol 2005; 16(Suppl 2):220-222.
38. Battafarano RJ, Force SD, Meyers BF, Bell J, Guthrie TJ, Cooper JD, Patterson GA. *Benefits of resection for metachronous lung cancer.* J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 127(3):836-842.
39. Andreas P. Naef. *The Story of Thoracic Surgery – Milestones and Pioneers.* Hogrefe & Huber Publishers. pg. 1-140.1990.

40. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. *Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparity on premature cancer deaths*. CA Cancer J Clin 2011;61:212-36.
41. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. *Global cancer statistics*. CA Cancer J Clin 2011;61:69-90.
42. Goldstraw P, Crowley JJ, Chansky K, et al. *The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours*. J Thorac Oncology 2007;2:706-14.
43. Ettings DS, Akerly W, Bepler G, et al. *Non-small cell lung cancer*. J Natl Compr Canc Netw 2010;8:740-801.
44. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. *A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer*. N Engl J Med 1994;330:153-8.
45. Roth JA, Atkinson EN, Fossella F, et al. *Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small cell lung cancer*. Lung Cancer 1998;21:1-6.
46. Atkins BZ, D'Amico TA. *Controversial issues regarding the use of induction chemotherapy for lung cancer*. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2005;17:191-4.
47. Song WA, Zhou NK, Wang W, et al. *Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: an updated meta-analysis of 13 randomized control trials*. J Thorac Oncol 2010;5(4):510-6.

48. Shah AA, Berry M, Tzao C, Gandhi M, et al. *Induction chemoradiation is not superior to induction chemotherapy alone in stage IIIA lung cancer.* Ann Thorac Surg 2012;93:1807-12.
49. Ruckdeschel JC, Wagner H, Robinson LA. *Locally advanced lung cancer: controversies in management.* ASCO Educational Book, Spring 1996;220-28.
50. Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S. *Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer.* J Thorac Cardiovasc Surg 1978;76:833-39.
51. Martini F, Flehinger BJ, Zaman MB, et al. *Results of resection in non-small cell lung cancer with mediastinal lymph node metastases.* Ann Surg 1983;198:386-97.
52. Pearson G, Delarue WC, Ilves R, et al. *Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung.* J Thorac Cardiovasc Surg 1980;80:390-99.
53. Vansteenkiste JF, De Leyn PR, Deneffe GJ, et al. *Clinical prognostic factors in surgically treated stage IIIA N2 non-small cell lung cancer: Analysis of the Literature.* Lung Cancer 1998;19:3-13.
54. Andre F, Grunenwald D, Pignon JP, et al. *Survival of patients with resected N2 non-small cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications.* J Clin Oncol 2000;18(16):2981-89.
55. Mason D. *The role of surgery for locally advanced non-small cell lung cancer.* Clev Clin J Med 2013;79:e-S38-41.

56. Pieterman RM, van Putten JWG, Meuzelaar JL, et al. *Preoperative staging of non-small cell lung cancer with positron-emission tomography*. N Engl J Med 2000;342:254-61.
57. Hammoud Z, Anderson RC, Meyers BF, et al. *The current role of mediastinoscopy in the evaluation of thoracic disease*. J Thorac Cardiovasc Surg 1999;118:894-99.
58. De Leyn P, Vansteenkiste J, Cuypers P, et al. *Role of cervical mediastinoscopy in staging of non-small cell lung cancer without enlarged mediastinal lymph nodes on CT scan*. Eur J Cardiothor Surg 1997;12:706-12.
59. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, et al. *Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805*. J Clin Oncol 1995;13:1880-1892.
60. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. *Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial*. Lancet 2009;374:379-386.
61. Depierre A, Milleron B, Moro D, et al. *Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable stage I (except T1N0), II, IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC): the French experience*. Proc Am Soc Clin Oncol 1999;18:465a.
62. PORT Meta-Analysis Trialists' Group. *Postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer. Systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials*. Lancet 1998;352:257-263.
63. Eberhardt W, Wilke H, Stamatidis G, et al. *Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy*

- based on hyperfractionated accelerated radiotherapy and definitive surgery in locally advanced non-small cell lung cancer. Mature results of a phase II trial. J Clin Oncol 1998;16:622-634.*
64. Choi NC, Carey RW, Daly W, et al. *Potential impact on survival of improved tumor downstaging and resection rate by preoperative twice daily radiation and concurrent chemotherapy in stage IIIA non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 1997;15:712-722.*
65. Grunenwald D, Le Chevalier T. *Stage IIIA category of non-small cell lung cancer. A new proposal. J Natl Cancer Inst 1997;89:88-89.*
66. Ruckdeschel JC. *Combined modalities therapy of non-small cell lung cancer. Semin Oncol 1997;24:429-439.*
67. Riquet M. *Anatomic basis of lymphatic spread from carcinoma of the lung to the mediastinum: surgical and prognosis implications. Surg Radiol Anat 1993;15:271-77.*
68. Riquet M. *Mediastinal lymphatic spread of bronchopulmonary cancer. Rev Mal Resp 1991;8:443-458.*
69. Mentzer SJ, Swanson SJ, DeCamp MM, et al. *Mediastinoscopy, thoracoscopy, and video-assisted thoracic surgery in the diagnosis and staging of lung cancer. Chest 1997;112:239-241.*
70. Aminah Matin T, Goldberg M. *Surgical staging of lung cancer. Oncology 1999;13:679-693.*
71. Wiersema MJ, Hassig WM, Hawes RH, et al. *Mediastinal lymph node detection with endosonography. Gastrointest Endosc 1993;39:788-793.*
72. Taylor M, LaPar DJ, Thomas CJ, Persinger M, et al. *Lymph node ratio predicts recurrence and survival after R0 resection*

- for non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg* 2013;96(4):1163-70.
73. Martini N, Bains MS, Burt ME, et al. *Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:120-9.
74. Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, Suemasu K. *The importance of surgery to non-small cell lung carcinoma of lung with mediastinal lymph node metastasis. Ann Thorac Surg* 1988;46:603-10.
75. Littel AG, Rusch VW, Bonner JA, et al. *Patterns of surgical care of lung cancer patients. Ann Thorac Surg* 2005;80:2051-6.
76. Darling GE, Allen MS, Decker PA, et al. *Randomised trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 and N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 trial. J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:662-70.
77. Massard G, Ducrocq X, Kochetkova EA, et al. *Sampling or node dissection for intraoperative staging of lung cancer: a multicentric cross-sectional study. Eur J Cardiothorac Surg* 2006;301:164-7.
78. Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. *Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stages II and IIIA non-small cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. Ann Thorac Surg* 2000;702:358-65.
79. Wu Y, Huang ZF, Wang SY, et al. *A randomized trial of systematic nodal dissection in resectable non-small cell lung cancer. Lung Cancer* 2002;361:1-6.

80. Ripley RT, Rusch VW. *Role of induction therapy. Surgical resection of non-small cell lung cancer after induction therapy.* Thorac Surg Clin 2013;23:273-85.
81. Martini N, Flehinger BJ. *The role of surgery in N2 lung cancer.* Surg Clin North Am 1987;67:1037-49.
82. Martini N, Kris MG, Flehinger BJ, et al. *Preoperative chemotherapy for stage IIIA N2 lung cancer: the Sloan-Kettering experience with 136 patients.* Ann Thorac Surg 1993;55:1365-74.
83. Roth JA, Fossella F, Komaki R, et al. *A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small cell lung cancer.* J Natl Cancer Inst 1994;86:673-80.
84. Mathisen DJ, Wain JC, Wright C, et al. *Assessment of preoperative accelerated radiotherapy and chemotherapy in stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer.* J Thorac Cardiovasc Surg 1996;111:123–33.
85. Katayama H, Ueoka H, Kiura K, et al. *Preoperative concurrent chemoradiotherapy with cisplatin and docetaxel in patients with locally advanced non-small cell lung cancer.* Br J Cancer 2004;90(5): 979–84.
86. Steger V, Walles T, Kosan B, et al. *Trimodal therapy for histologically proven N2/3 non-small cell lung cancer: mid-term results and indicators for survival.* Ann Thorac Surg 2009;87(6):1676–83.
87. Sugarbaker DJ, Herndon J, Kohman LJ, et al. *The Cancer and Leukemia Group B Thoracic Surgery Group. Results of Cancer and Leukemia Group B protocol 8935. A multiinstitutional*

- phase II trimodality trial for stage IIIA (N2) non-small-cell lung cancer.* J Thorac Cardiovasc Surg 1995;109:473–85.
88. Van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, et al. *Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in Stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer.* J Natl Cancer Inst 2007;99:442–50.
89. Arriagada R, Dunant A, Pignon JP, et al. *Long-term results of the International Adjuvant Lung Cancer Trial evaluating adjuvant cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer.* J Clin Oncol 2010;28(1):35–42.
90. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. *Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group.* J Clin Oncol 2008;26(21):3552–9.
91. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. *Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-III A non-small cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomized controlled trial.* Lancet Oncol 2006;7:719–27.
92. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. *Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small cell lung cancer.* N Engl J Med 2005; 352:2589–97.
93. Strauss GM, Herndon JE II, Maddaus MA, et al. *Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in Stage IB non-small cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups.* J Clin Oncol 2008;26(31):5043–51.
94. Thomas M, Rube C, Hoffknecht P, et al. *Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a*

- randomised trial in stage III non-small cell lung cancer. Lancet Oncol* 2008; 9(7):636–48.
95. Higgins K, Chino JP, Marks LB, et al. *Preoperative chemotherapy versus preoperative chemoradiotherapy for stage III (N2) non-small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(5): 1462–7.
96. de Cabanves Candela S, Detterbeck FC. *A systematic review of restaging after induction therapy for stage IIIA lung cancer: prediction of pathologic stage. J Thorac Oncol* 2010;5(3):389–98.
97. Rebollo-Aguirre AC, Ramos-Font C, Villegas Portero R, et al. *Is FDG-PET suitable for evaluating neoadjuvant therapy in non-small cell lung cancer? Evidence with systematic review of the literature. J Surg Oncol* 2010;101(6):486–94.
98. Stigt JA, Oostdijk AH, Timmer PR, et al. *Comparison of EUS-guided fine needle aspiration and integrated PET-CT in restaging after treatment for locally advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer* 2009;66(2):198–204.
99. Kunst PW, Lee P, Paul MA, et al. *Restaging of mediastinal nodes with transbronchial needle aspiration after induction chemoradiation for locally advanced non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol* 2007; 2(10):912–5.
100. Herth FJ, Annema JT, Eberhardt R, et al. *Endobronchial ultrasound with transbronchial needle aspiration for restaging the mediastinum in lung cancer. J Clin Oncol* 2008;26(20):3346–50.
101. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. *Cancer statistics 2009. CA Cancer J Clin* 2009;59:225–49.

102. Rocha Lima CM, Herndon JE II, Kosty M, et al. *Therapy choices among older patients with lung carcinoma: an evaluation of two trials in the Cancer and Leukemia Group B.* Cancer 2002;94(1):181-7.
103. Shepherd FA, Johnston MR, Payne D, et al. *Randomized study of chemotherapy and surgery versus radiotherapy for stage IIIA non-small cell lung cancer: a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study.* Brit J Cancer 1998;78:683-85.
104. Johnstone DW, Byhardt RW, et al. *Phase III study comparing chemotherapy and radiotherapy with preoperative chemotherapy and surgical resection in patients with non-small cell lung cancer with spread to mediastinal lymph nodes (N2); final report of RTOG 89-01.* Internl J Radiat Oncol 2002;52(2):365-69.
105. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, et al. *Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA N2 non-small cell lung cancer.* J Natl Cancer Inst 2007;99(6):442-50.
106. Venuta F, Anile M, Coloni GF, et al. *Operative complications and early mortality after induction therapy for lung cancer.* Eur J Cardiothorac Surg 2007;31:714-18.