

Trattamento chirurgico dei tumori del solco polmonare superiore*

Risultati e fattori prognostici

Marco Alifano, MD; Massimiliano D'Aiuto, MD; Pierre Magdeleinat, MD;
Eric Poupardin, MD; Aziz Chafik, MD; Salvatore Strano, MD;
Jean François Regnard, MD

Obiettivi: Studiare le caratteristiche cliniche, le modalità di trattamento e la prognosi dei pazienti con tumori del solco polmonare superiore sottoposti a chirurgia in un periodo di 15 anni.

Metodi: Analisi retrospettiva della documentazione clinica di pazienti operati dalla stessa équipe chirurgica per tumori del solco polmonare superiore tra il 1998 e il 2002.

Risultati: Sessantasette pazienti sono stati operati in questo periodo di tempo. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a resezione *en bloc* polmonare e della parete toracica. Gli accessi chirurgici utilizzati sono stati: toracotomia posterolaterale secondo Paulson (n = 33), approccio combinato transcervicale e transtoracico (n = 33), e approccio transcervicale isolato (n = 1). I tipi di resezione polmonare includevano la lobectomia (n = 59), la pneumonectomia (n = 2) e la resezione atipica (n = 6). Lo stadio patologico era IIB, IIIA e IIIB rispettivamente in 49, 12 e 6 pazienti. La resezione è stata completa in 55 pazienti (82%). La mortalità operatoria è stata dell'8,9% (n = 6). Un trattamento postoperatorio è stato effettuato in 53 pazienti (radioterapia, n = 42, chemioradioterapia, n = 9 e chemioterapia n = 2). La sopravvivenza complessiva a 2 e a 5 anni è stata rispettivamente del 54,2% e del 36,2%. La sopravvivenza a 5 anni è stata significativamente maggiore dopo resezione chirurgica completa nei confronti delle resezioni incomplete (44,9% vs. 0%, p = 0,00065). La presenza di patologie maggiori associate ha influenzato negativamente la prognosi (sopravvivenza a 5 anni, 16,9% vs. 52%; p = 0,043). L'età, il calo ponderale, la compromissione respiratoria, la dimensione del tumore, la presenza di linfadenopatia e l'istotipo non hanno influenzato la prognosi a lungo termine. All'analisi multivariata, solo la completezza della resezione e l'assenza di comorbidità maggiori associate hanno avuto un ruolo prognostico positivo indipendente.

Conclusioni: Il tumore del solco polmonare superiore permane una condizione di estrema gravità, anche se sopravvivenze a lungo termine possono essere ottenute in una larga percentuale di casi. Le patologie maggiori associate e la completezza della resezione sono i due più importanti fattori che influenzano la prognosi a lungo termine.

(CHEST Edizione Italiana 2003; 4:74-81)

Parole chiave: parete toracica; tumore polmonare; tumore di Pancoast; fattori prognostici; chirurgia

Abbreviazioni: $\dot{V}O_2$ = consumo di ossigeno

I tumori del solco polmonare superiore sono di raro riscontro nella pratica clinica, e rappresentano meno del 5% di tutti i carcinomi broncogeni.¹ Nel 1932, Pancoast² pubblicò il suo articolo classico

*Dall'Unité de Chirurgie Thoracique, Hôtel-Dieu, AP-HP, Paris, France.

Manoscritto ricevuto il 4 settembre 2002; revisione accettata il 27 gennaio 2003.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (e-mail: permissions@chestnet.org).

Corrispondenza: Jean-François Regnard, MD, Unité de Chirurgie Thoracique, Hôtel-Dieu, AP-HP, 1 Place du Parvis Notre-Dame, 75004 Paris, France; e-mail: jean-franc.ois.regnard@htd.ap-hop-paris.fr

(CHEST 2003; 124:996-1003)

in cui riferiva su quattro pazienti con un quadro clinico simile che includeva dolore alla spalla e al braccio, ipostenia e ipotrofia dei muscoli della mano e sindrome di Horner omolaterale, in associazione con una lesione localizzata all'apice polmonare. Pancoast² non riconobbe l'origine polmonare del tumore, successivamente identificata da Tobias,³ che descrisse la stessa sindrome in altri quattro pazienti.

I tumori del solco polmonare superiore non sono necessariamente associati con la sindrome di Pancoast classica. Anche se esiste una controversia riguardo la loro esatta definizione, viene generalmente accettato che essi possano essere definiti come tumori polmonari primitivi che interessano l'apice della gabbia toracica e sono solitamente associati a dolore a livello della spalla e/o del braccio.^{4,5}

L'invasione di una o più delle seguenti strutture è frequente: radici inferiori del plesso brachiale, ganglio stellato e tronco simpatico, prime coste o vertebre toraciche e vasi succlavi.^{4,5}

La prognosi di questo tumore è rimasta insoddisfacente fino al 1961 quando Shaw et al⁶ hanno descritto la loro esperienza favorevole nel trattamento di questi tumori utilizzando un trattamento bimodale basato sulla radioterapia preoperatoria seguita dalla chirurgia tramite un accesso toracotomico posteriore. Numerosi altri lavori^{1,5-11} hanno confermato che sopravvivenze a 5 anni approssimativamente dal 10 al 35% potevano essere ottenute con questo approccio combinato, che è divenuto il trattamento standard. Anche se nella maggior parte delle casistiche la radioterapia veniva eseguita prima della chirurgia, nell'esperienza di altri^{12,13} veniva spesso eseguita postoperatoriamente, e fino ad oggi non esistono dati che dimostrino quale sia il timing ottimale dei differenti trattamenti.

L'accesso di Paulson⁷ è totalmente soddisfacente nel trattamento di tumori situati posteriormente; tuttavia, non è ideale in presenza di una invasione di strutture localizzate anteriormente (particolarmente i vasi succlavi e i loro rami). Pertanto, altri accessi anteriori sono stati sviluppati negli ultimi 25 anni, inclusa la cervicosternotoracotomia¹⁴ o la toracotomia anteriore monolaterale con sternotomia trasversale ("hemi-clamshell"),^{15,16} l'approccio transcervicale-transtoracico con resezione della clavicola,^{12,17} e l'approccio transmanubriale.¹⁸ Le indicazioni precise per questi differenti approcci rimangono controverse, e pochi dati sono disponibili riguardo alla prognosi a lungo termine di pazienti trattati utilizzando gli approcci anteriori.^{12,13,16}

Nello studio presente abbiamo analizzato in maniera retrospettiva le caratteristiche cliniche e le modalità di trattamento in 67 pazienti con carcinoma non a piccole cellule del solco polmonare superiore inviati per l'intervento al nostro centro in un periodo di 15 anni. La valutazione preoperatoria, la scelta della tecnica chirurgica, i risultati e i fattori prognostici vengono presentati e discussi.

MATERIALI E METODI

Abbiamo analizzato in maniera retrospettiva le cartelle cliniche di tutti i 67 pazienti sottoposti ad intervento chirurgico con intento curativo per tumori del solco polmonare superiore in un periodo di 15 anni (dal settembre 1988 all'aprile 2002). La valutazione preoperatoria comprendeva in tutti i pazienti l'anamnesi, l'esame obiettivo, gli esami ematochimici di routine, l'ECG, la spirometria e la scintigrafia polmonare perfusoria. Il protocollo di stadiazione includeva in tutti i pazienti la radiografia del torace, la fibrobroncoscopia, e la TC dell'encefalo, del torace e dell'addome. La scintigrafia ossea è stata eseguita in presenza di dolore osseo extratoracico e/o di anomalie della calcemia o della fosfatasi alcalina. L'angiografia o la risonanza magnetica non sono state utilizzate di routine.

La resezione è stata considerata possibile dal punto di vista

funzionale senza la necessità di ulteriori valutazioni quando il FEV₁ postoperatorio predetto (calcolato sulla base della spirometria e della scintigrafia polmonare) era \geq a 40% del valore di FEV₁ predetto, a condizione che non fossero presenti ipossiemia di grado severo (< 60 mmHg) o ipercapnia (> 46 mmHg). In caso contrario veniva eseguito un test da sforzo per la valutazione del consumo massimale di ossigeno ($\dot{V}O_2$). Il rischio chirurgico veniva ritenuto accettabile se il $\dot{V}O_2$ massimo era \geq 20mL/Kg/min e inaccettabile se era \leq 10 mL/Kg/min. In presenza di valori tra 10mL/Kg/min e 20 mL/Kg/min i pazienti venivano considerati a rischio relativamente elevato e la decisione finale era basata su di una valutazione complessa che teneva in considerazione il FEV₁ postoperatorio predetto, la PO₂, la PCO₂, la $\dot{V}O_2$ massima, l'età, e le comorbidità associate, senza che venisse pertanto seguito un criterio specifico. In questi casi veniva presa in considerazione la possibilità di eseguire una exeresi sublobare.

Prima del 1990, i pazienti con un sospetto di malattia N2 limitata venivano considerati immediatamente operabili a meno che non vi fosse un interessamento linfonodale localmente esteso. Dopo questa data, in presenza di linfonodi mediastinici di volume aumentato (> 1,5 cm), veniva eseguita la mediastinoscopia. Se la malattia N2 veniva confermata, veniva intrapresa una chemioterapia neoadiuvante. La chirurgia veniva successivamente eseguita in caso di risposta oggettiva o in assenza di progressione di malattia.

Dall'inizio della nostra esperienza, veniva valutata la possibilità di eseguire un accesso anteriore. Le indicazioni agli accessi anteriori erano le seguenti: (1) presenza di una massa sovraclavare palpabile, (2) interessamento clinicamente evidente delle radici di C7 e/o C8, (3) Sindrome di Horner, e (4) infiltrazione vascolare documentata o sospetta. L'accesso transclavare^{12,17} è stato utilizzato fino al 1997 e quello transmanubriale¹⁸ in seguito. La lobectomia rappresentava la resezione polmonare standard. Le resezioni sublobari venivano eseguite solo in presenza di una grave compromissione respiratoria. La resezione della gabbia toracica veniva eseguita *en bloc* con quella del parenchima polmonare. La linfadenectomia veniva eseguita di routine.

Tutti i pazienti sono stati operati dalla stessa équipe chirurgica, fino all'Ottobre 2002 presso il Centro di Chirurgia Marie Lannelongue (Le Plessis Robinson, Francia) e presso l'Ospedale Hotel-Dieu (Parigi, Francia) successivamente. La radioterapia e la chemioterapia sono state eseguite sotto la responsabilità dei medici curanti, e pertanto non è stato seguito uno schema standard.

La mortalità operatoria è stata calcolata considerando tutti i decessi avvenuti entro i 30 giorni dall'intervento o durante il periodo di ospedalizzazione. La sopravvivenza, compresi i decessi da cause non tumorali, sono state calcolate con il metodo di Kaplan-Meier e comparate con il log-rank test.

L'età, il calo ponderale, le comorbidità maggiori associate (definite come insufficienza cardiaca cronica, cardiopatia ischemica e altre arteriopatie obliteranti, che richiedevano trattamento a lungo termine), l'insufficienza respiratoria, la dimensione del tumore, il coinvolgimento linfonodale, l'istotipo, e la completezza della resezione sono state valutate con l'analisi univariata e multivariata. (Modello di Cox). I risultati sono stati considerati significativi con un valore della $p < 0,05$.

RISULTATI

Sessantasette pazienti con carcinoma non a piccole cellule del solco polmonare superiore potenzialmente reseccabili sono stati operati durante il periodo dello studio. Cinquantasette pazienti erano di sesso maschile e dieci di sesso femminile; l'età media era di 51 anni (intervallo, da 21 a 71 anni; 15 pazienti avevano più di 65 anni). Comorbidità maggiori erano presenti in 16 pazienti (insufficienza car-

diaca cronica N. = 2; cardiopatia ischemica, N. = 8; altre arteriopatie obliteranti, N. = 6).

Sintomi

Tutti i pazienti avevano dolore al torace o alla spalla. Dolore continuo e di entità severa lungo la distribuzione della settima e/o ottava radice cervicale e/o della prima radice toracica era presente in 51 pazienti (T1, N. = 13; C8-T1, N. = 29; C7-C8-T1, N. = 4), mentre una sindrome di Horner è stata riscontrata in 9 pazienti. Otto pazienti avevano una compromissione della forza muscolare, mentre una amiotrofia evidente era presente solo in un paziente. Un calo ponderale di oltre il 10% del peso corporeo era presente in 20 pazienti.

Studi preoperatori

La fibrobroncoscopia ha evidenziato lesioni endobronchiali in otto pazienti (12%). Alla TC il diametro medio del tumore era di 6 cm (intervallo, da 2 a 18 cm). Una diagnosi istologica preoperatoria era stata ottenuta in 24 pazienti (36%): in 9 pazienti mediante fibrobroncoscopia, e in 15 mediante agoaspirato percutaneo. Il FEV₁ medio era l'86% del valore predetto (intervallo, da 49% al 132% del predetto).

Interventi chirurgici

L'accesso di Paulson è stato utilizzato in 33 pazienti, un accesso combinato anteriore e posteriore è stato utilizzato in 33 pazienti e un accesso isolato anteriore è stato utilizzato solo in un paziente. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a resezione *en bloc* del polmone e della parete toracica. Le resezioni polmonari sono consistite in 59 lobectomie (88%), 2 pneumonectomie (3%) e 6 resezioni atipiche (9%). Il numero di coste resecate è variato da 1 a 5 (media, 3,5). Dopo la resezione delle parete toracica, il difetto residuo di parete ha richiesto un intervento ricostruttivo in 37 pazienti (55%): a questo scopo sono stati utilizzati materiali protesici (di solito rete di Marlex [Davol; Cranston, RI] o Gore-Tex [W.L. Gore and Associates; Flagstaff, AZ, USA] o interventi di mioplastica. Una resezione della radice nervosa è stata eseguita in 18 pazienti, e una resezione parziale del corpo verterbrale in 3 pazienti. I tipi di resezione vascolare hanno riguardato l'arteria succlavia (N. = 2), la vena succlavia (N. = 2) e i rami dell'arteria succlavia (N. = 16). Le resezioni dell'arteria succlavia sono state riparate con interposizione di protesi vascolare. Le resezioni di vena succlavia non sono state riparate. Sette pazienti sono stati sottoposti a trattamenti neoadiuvanti (chemioradioterapia N. = 4, chemioterapia N. = 3). La dose di radioterapia neoadiuvante è stata in tutti i pazienti di 30 Gy.

Il decorso postoperatorio è stato regolare in 54 pazienti (80,6%). In 13 pazienti, sono state osservate le seguenti complicanze: polmonite batterica (N. = 5),

perdite aeree persistenti (N. = 3), aritmie sopraventricolari (N. = 3), fistola broncopleurica (N. = 2), ed embolia polmonare (N. = 1). La mortalità operatoria è stata dell'8,9% (N. = 6); l'insufficienza respiratoria è stata la causa principale di morte (N. = 4). I due altri decessi sono stati dovuti rispettivamente ad empiema pleurico e a embolia polmonare massiva. La mortalità è stata del 3% nei pazienti operati con un accesso posteriore e del 15% nei pazienti operati con accesso combinato anteriore e posteriore.

Anatomia patologica

Sono stati osservati 23 carcinomi squamocellulari, 34 adenocarcinomi, 6 carcinomi a grandi cellule e quattro carcinomi ad istotipo misto. Lo stadio patologico era T3N0 in 49 pazienti (73%), T3N1 in 6 pazienti (9%), e T3N2 in 6 pazienti (9%). In sei pazienti (9%) è stato riscontrato uno stadio T4. Le cause di malattia T4 erano (da sole o associate): interessamento del corpo vertebrale (N. = 3), noduli satelliti neoplasici (N. = 2), interessamento della vena succlavia (N. = 2) e dell'arteria succlavia (N. = 2). L'invasione della radice nervosa è stata confermata in tutti i 18 pazienti in cui questa era stata resecata.

Una resezione patologica completa è stata ottenuta in 55 pazienti (82%). Lo stadio patologico in questi casi era T3N0, T3N1, T3N2 e T4N0 rispettivamente in 42, 6, 4 e 3 pazienti. La resezione è stata incompleta in 12 pazienti: un residuo microscopico di malattia è stato identificato in 6 pazienti, mentre in altri 6 pazienti la resezione era macroscopicamente incompleta.

Trattamenti postoperatori

Dei 61 pazienti sopravvissuti nel periodo postoperatorio, 53 sono stati sottoposti a trattamenti postoperatori: radioterapia (N. = 42), chemioradioterapia (N. = 9), e chemioterapia (N. = 2). In particolare, dopo resezione completa, un trattamento postoperatorio è stato intrapreso in 46 dei 50 pazienti (radio-terapia, N. = 38, chemioradioterapia, N. = 7; e chemioterapia, N. = 1), mentre dopo resezione incompleta, 7 degli 11 pazienti sono stati sottoposti a trattamenti postoperatori (radioterapia, N° = 4, chemioradioterapia, N. = 2, e chemioterapia, N. = 1). In quattro pazienti sottoposti a resezione in maniera incompleta, il trattamento postoperatorio programmato non è stato eseguito per decesso dovuto ad altre cause (N. = 1), malattia metastatica a rapida evoluzione (N. = 2), e rifiuto da parte del paziente (N. = 1). La dose media di radioterapia postoperatoria è stata di 55 Gy (intervallo, da 10 a 65 Gy).

Sopravvivenza

Dopo il completamento dello studio, 25 pazienti erano vivi e liberi da malattia, e 2 pazienti erano vivi con recidiva neoplastica dopo un follow-up medio di

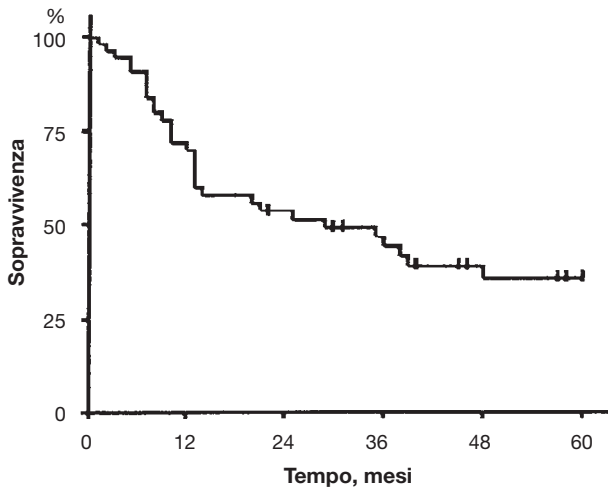


FIGURA 1. Sopravvivenza globale, esclusa la mortalità postoperatoria (N° = 61).

50 mesi (intervallo, da 3 a 176 mesi). Sono stati osservati 34 decessi tardivi, 27 da causa neoplastica e 7 da altre cause.

La sopravvivenza a 2 e 5 anni per tutta la popolazione studiata è stata rispettivamente del 54,2% e del 36,2% (Figura 1). Le sopravvivenze a 2 e 5 anni sono state significativamente più alte dopo resezione completa (rispettivamente 64% e 44,9%) che dopo resezione incompleta (rispettivamente 12,1% e 0%; $P = 0,000065$; Figura 2). Dopo resezione completa, una recidiva locale è avvenuta in 5 dei 50 pazienti valutabili (10%); in 3 di questi pazienti è stata associata a diffusione metastatica. Tutti i 12 pazienti sottoposti a resezione incompleta hanno avuto una progressione neoplastica locale o metastatica.

I fattori prognostici sono stati valutati nei 50 pazienti sottoposti a resezione completa. La soprav-

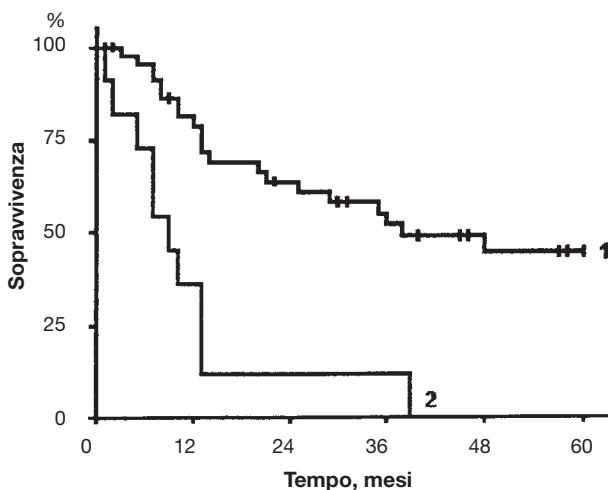


FIGURA 2. Sopravvivenza dopo resezione completa (linea 1) [N° = 50] vs. sopravvivenza dopo resezione incompleta (linea 2) [N° = 11], $p = 0,000065$.

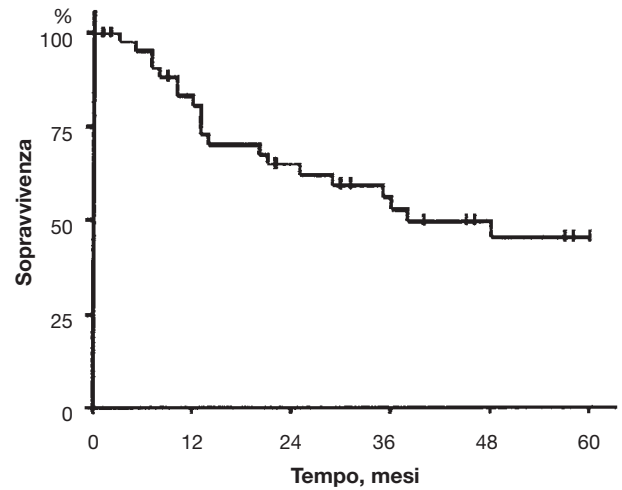


FIGURA 3. Sopravvivenza in pazienti con tumori T3 resecati completamente (N° = 49).

vivenza a 5 anni è stata del 46% nei pazienti con tumore T3 sottoposti a resezione completa (47,7% nei tumori T3N0 [Figura 3]). Il solo paziente con malattia T4 sottoposto a resezione completa e sopravvissuto nel periodo postoperatorio è deceduto a 9 mesi dall'intervento per diffusione metastatica della neoplasia.

Una sopravvivenza significativamente inferiore è stata osservata nei pazienti con comorbilità associate (16,9% vs. 52%, $p = 0,043$; Figura 4). Non è stata riscontrata alcuna differenza in termini di sopravvivenza a 5 anni tra i pazienti senza e con interessamento linfonodale (47,7% negli N0 vs. 50,6% in presenza di interessamento linfonodale, non significativo). Il numero ridotto di pazienti in ciascun gruppo con interessamento linfonodale (N1 e N2) non consente un'analisi separata dei dati. La soprav-

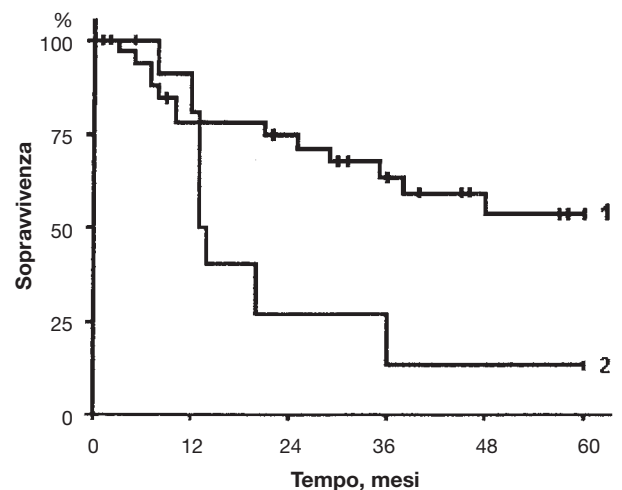


FIGURA 4. Sopravvivenza in pazienti senza patologie maggiori associate (linea 1) [N° = 37] vs. pazienti con patologie maggiori associate (linea 2) [N° = 13], $p = 0,043$.

vivenza a 5 anni non è stata significativamente più alta nei pazienti con età < 65 anni (46,7%) nei confronti di quelli con età > 65 anni (38,9%) [p = 0,72]. Il calo ponderale, la compromissione della funzione respiratoria, la dimensione del tumore, il tipo istologico, l'entità della resezione della parete toracica, (numero di coste) non hanno influenzato la sopravvivenza a lungo termine. All'analisi multivariata, solo la completezza della resezione e l'assenza di comorbidità maggiori associate ha avuto un ruolo prognostico positivo indipendente (rispettivamente p = 0,00027 e p = 0,0069).

DISCUSSIONE

Il tumore del solco polmonare superiore è una condizione relativamente rara. Abbiamo operato 67 pazienti in un periodo di 15 anni. Nella nostra esperienza, era presente una marcata prevalenza di maschi (57 maschi vs 10 femmine). Questo è in contrasto con studi nordamericani,^{1,5,19-22} ma in completo accordo con studi europei^{12,13,23,24} e riflette probabilmente le diverse abitudini relative al fumo nei due continenti.

Il trattamento dei pazienti con tumori del solco polmonare superiore è ancora oggi considerato una sfida per l'aggressività della malattia, la delicata anatomia della regione, le difficoltà (e le controversie) nella scelta dell'accesso chirurgico. Vi è un accordo generale sul fatto che una valutazione preoperatoria estensiva sia necessaria. Come autorevolmente esposto,⁵ la TC svolge un ruolo fondamentale nel valutare l'estensione locoregionale. Nei nostri pazienti, l'angiografia e la Risonanza magnetica non sono state utilizzate di routine, ma sono state frequentemente eseguite in presenza di dubbi relativi all'interessamento di strutture vascolari alla TC con mezzo di contrasto. Questo approccio è stato utile nella selezione dei pazienti che richiedevano un accesso anteriore, ma non ha mai modificato l'indicazione chirurgica.

Molti dei pazienti nella nostra casistica non avevano una diagnosi istologica preoperatoria, nonostante fossero stati sottoposti a broncoscopia. La mediastinoscopia non è stata utilizzata routinariamente. In una piccola percentuale di pazienti è stato riscontrato un interessamento dei linfonodi N2 alla linfoadenectomia; pertanto la mediastinoscopia di routine avrebbe consentito di ottenere una diagnosi istologica preoperatoria solo in un piccolo numero di pazienti. L'agoaspirato percutaneo è stata eseguito su indicazione dei medici curanti solo in 15 pazienti; questo riflette chiaramente la grande restrizione nell'uso di questa metodica da parte della maggior parte delle équipes chirurgiche francesi, dovuta all'idea (chiaramente discutibile) che il risultato negativo dell'agoaspirato percutaneo non modifichi l'indicazione all'intervento chirurgico.

Come sempre accade nei pazienti con tumore polmonare, la stadiazione preoperatoria è di importanza fondamentale. Dall'inizio del 1990, eseguiamo la mediastinoscopia in presenza di linfonodi mediastinici di volume aumentato, e eseguiamo la chemioterapia neoadiuvante se l'interessamento dei linfonodi N2 viene confermato. Questo è avvenuto in pochi dei nostri pazienti. Nel periodo iniziale dello studio (dal settembre 1988 al settembre 1989), i pazienti con malattia N2 limitata (stabilita sulla base della TC) venivano considerati immediatamente operabili a patto che non vi fosse un interessamento linfonodale esteso. Purtroppo, il numero di pazienti con malattia N2 clinica limitata nella parte iniziale dello studio era troppo bassa per consentire un confronto con i pazienti della seconda parte dello studio, così che è impossibile stabilire se il cambiamento della strategia ha portato ad un incremento della resecaibilità (e, possibilmente, della sopravvivenza).

Nonostante i progressi delle tecniche anestesiolgiche, del controllo del dolore e del trattamento delle complicanze postoperatorie, la mortalità operatoria rimane alta. Nella nostra esperienza abbiamo osservato una mortalità dell'8,9%. Questo dato può essere considerato sovrapponibile a quelli della letteratura. In confronto, era del 4% nell'esperienza di Rush et al,¹⁹ del 5% nella casistica di Maggi et al,²³ del 7,2% secondo Martinod et al,¹³ ma del 14% secondo Wright e collaboratori.⁵ Questa variabilità dipende probabilmente da differenze nelle popolazioni in studio e nelle tecniche chirurgiche utilizzate. Da notare che nella nostra esperienza la mortalità è stata significativamente più elevata quando è stato utilizzato un doppio accesso (15%) che quando gli interventi sono stati eseguiti utilizzando il solo accesso posteriore (3%). È degno di nota il fatto che quasi la totalità delle casistiche finora pubblicate hanno a che fare con pazienti operati con l'accesso posteriore classico.^{1,5-11,19,23}

I risultati a lungo termine per questo tumore in stadio avanzato sono stati soddisfacenti. Nel nostro studio, la sopravvivenza globale a 2 e 5 anni per tutta la popolazione è stata rispettivamente del 54,2% e del 36,2%. Questi dati erano significativamente più alti dopo resezione completa (rispettivamente 64% e 44,9%) che dopo resezione incompleta (rispettivamente 12,1% e 0%). Esiste una ampia variabilità nelle sopravvivenze globali a 5 anni riportate nell'ambito di casistiche più numerose,^{7,9,10,12,13,19,23} con dati variabili dal 10 al 35% probabilmente a causa di una eterogeneità delle popolazioni in studio, delle tecniche chirurgiche, e dei trattamenti pre- e postoperatori. Tale eterogeneità è probabilmente responsabile delle differenze nella percentuale di tumori T3 e T4 così come delle quote di resezione completa. Il confronto dei risultati a lungo termine di differenti studi è difficoltoso anche per la frequente carenza di informazioni sulla sopravvivenza in rap-

porto allo stadio patologico. Nella nostra casistica, la sopravvivenza a 5 anni è stata del 46% nei pazienti con tumori T3 completamente resecati e del 47,7% nei tumori T3N0. Pochi dati relativi alla prognosi in questo sottogruppo di pazienti con tumori del solco superiore sono disponibili; i nostri dati sono simili a quelli riportati da Rush et al,¹⁹ che mostrarono una sopravvivenza a 5 anni del 46% nei pazienti con tumore in stadio IIB.

Abbiamo riscontrato che la completezza della resezione ha influenzato la sopravvivenza come dimostrato sia dall'analisi univariata che da quella multivariata, un riscontro comune anche in altre casistiche.^{19,23,24} Nella nostra esperienza, non ci sono state sopravvivenze a lungo termine tra i pazienti che sono stati resecati in maniera incompleta; tuttavia, quando una resezione completa è stata possibile, un controllo locale definitivo della malattia è stato osservato nel 90% dei casi.

Una resezione completa è stata possibile nell'82% dei pazienti. Questa percentuale si confronta favorevolmente con la maggioranza delle casistiche in cui questo risultato viene riportato: 53%, 56% e 60% nell'esperienza rispettivamente di Rusch et al,¹⁹ Ginsberg et al,¹ e Maggi et al,²³ casistiche che analizzano oltre 60 pazienti. Tuttavia, Devine et al⁹ e Martinez-Monge et al²⁵ hanno riportato quote rispettivamente del 70% e del 76% in due casistiche costituite da un numero minore di pazienti. Crediamo che la selezione dei pazienti sia probabilmente la principale causa di queste discrepanze, ma il tipo di approccio chirurgico è probabilmente un altro fattore importante. Come già detto, nella grande maggioranza dei lavori pubblicati,^{5-11,19,23-25} è stato utilizzato l'accesso classico posteriore descritto da Shaw et al.⁶ Fin dall'inizio dello studio, abbiamo utilizzato vie di accesso anteriori (quella transclavare fino al 1997 e quella transmanubriale successivamente) in presenza di una massa sovraclavare palpabile, e/o di interessamento clinico di C7 e/o di C8, e/o sindrome di Horner, e/o infiltrazione vascolare sospetta o accertata. Una toracotomia posterolaterale standard è stata associata in tutti i casi tranne uno. È degno di nota il fatto che non esistano criteri definitivi per identificare l'approccio chirurgico ideale, e pochi dati sono disponibili su questo argomento. Un accesso posteriore isolato continua ad essere utilizzato dalla maggior parte degli autori; tuttavia, Grunenwald e Spaggari¹⁸ e Vanakesa e Goldstraw²⁶ suggeriscono l'uso sistematico di un approccio combinato, mentre Darteville et al¹² non forniscono suggerimenti specifici. La scelta dell'accesso chirurgico dovrebbe essere adattata al caso individuale e prendere in considerazione i criteri sopramenzionati. Abbiamo osservato che un accesso combinato anteriore e posteriore è stato associato ad una mortalità elevata, e questo approccio combinato dovrebbe essere utilizzato solo se la valutazione preoperatoria

dimostra che l'accesso posteriore classico è inadeguato per il trattamento radicale della lesione.

La piccola percentuale di tumori T4 nella nostra casistica (9% di tutti i tumori) è probabilmente l'altro fattore che giustifica la quota elevata di resezioni radicali; questa piccola percentuale riflette probabilmente i criteri di selezione dei nostri pazienti candidati all'intervento. In accordo con altri autori,^{12,23,24} nella nostra esperienza i pazienti con interessamento vertebrale esteso venivano considerati inoperabili e solo tre pazienti con un interessamento vertebrale limitato sono stati sottoposti ad intervento; tuttavia, in alcune casistiche chirurgiche, l'interessamento del corpo vertebrale (anche massivo) non è stato considerato una controindicazione all'intervento.^{5,13,19,20} La possibilità di ottenere una resezione completa in questi casi è però verosimilmente ridotta. Pochi dati sono disponibili sulla completezza della resezione in pazienti con tumore del solco superiore e interessamento del corpo vertebrale. Nello studio di Rush et al,¹⁹ che includeva 55 pazienti con tumore T4 del solco superiore, l'interessamento del corpo vertebrale era la causa dello stadio T4 in 32 pazienti (62%). Anche se la quota di resezioni complete in questo sottogruppo di pazienti non è stata dichiarata, essa è probabilmente bassa, visto che tra tutti i pazienti con lesioni T4 una resezione completa è stata ottenuta solo in 20 pazienti (36%).

Solo quattro pazienti nella nostra casistica avevano una infiltrazione neoplastica dei vasi succlavi che superava lo strato avventiziale, costituendo il 5,9% di tutta la popolazione. Questa percentuale è simile a quella recentemente riportata da Martinod et al,¹³ ma inferiore a quella di altri autori.^{5,12} Anche se abbiamo osservato che l'infiltrazione dei vasi succlavi oltre lo strato avventiziale era infrequente, l'infiltrazione vascolare limitata allo strato avventiziale era di comune riscontro. Come precedentemente suggerito,¹³ in questi casi la dissezione sottoavventiziale ha consentito di ottenere una exeresi completa consentendo di evitare la resezione di un grosso vaso; tuttavia, l'infiltrazione tumorale di rami collaterali dell'arteria succlavia era comune nella nostra casistica, ed è stata osservata in 16 pazienti. In questi casi, la resezione era ovviamente necessaria. Gli accessi anteriori sono stati estremamente utili nel trattamento di questo sottogruppo di tumori del solco superiore.

La dissezione del tumore dalle radici nervose è spesso stata possibile, e una neurolisi pienamente soddisfacente è stata ottenuta nella maggior parte dei casi. Tuttavia, in 18 pazienti è stata necessaria una resezione della radice nervosa. Questo ha ovviamente determinato un deficit neurologico nel territorio di distribuzione del nervo (generalmente già presente preoperatoriamente), ma non ha mai determinato un deficit funzionale grave.

Non siamo in grado di fornire risultati a lungo ter-

mine del trattamento chirurgico nei pazienti con tumori T4 del solco superiore. Nella nostra casistica, il solo paziente con malattia T4 sottoposto a resezione completa e che è sopravvissuto nel periodo postoperatorio è deceduto per diffusione metastatica della malattia 9 mesi dopo l'intervento. Anche se il numero di pazienti con tumori T4 inclusi nella nostra casistica è troppo basso per trarre alcuna conclusione, pensiamo che la selezione dei candidati alla chirurgia tra i pazienti con tumore T4 debba essere estremamente rigorosa. In letteratura ci sono pochi dati pubblicati sulla prognosi a lungo termine di pazienti con tumori del solco superiore T4 operati trattati chirurgicamente, anche se alcuni autori hanno riportato una piccola percentuale di lungo sopravvivenenti in questo sottogruppo di pazienti. Rush et al¹⁹ hanno riportato una sopravvivenza a 5 anni del 13% in pazienti con tumori del solco superiore in stadio IIIB (un gruppo che includeva alcuni pazienti con malattia T3N3), mentre nell'esperienza di Wright et al,⁵ erano presenti alcuni pazienti sopravvissuti a 2 anni tra i 9 pazienti con tumori T4, anche se non era disponibile un follow-up più lungo. Inoltre, secondo altri,²⁰ la prognosi dei pazienti con tumori del solco superiore T4 era costantemente infausta.

Nella nostra esperienza, un coinvolgimento linfonodale è stato riscontrato in 12 pazienti (N1, N. = 6; N2, N. = 6). La bassa percentuale di pazienti con malattia linfonodale nella nostra casistica è simile a quella riscontrata da altri autori^{1,13,23} che hanno utilizzato protocolli di stadiazione preoperatori simili, confermando che nonostante un comportamento locale aggressivo, la diffusione regionale ai linfonodi non è una manifestazione frequente nei tumori del solco superiore. Degno di nota nella nostra esperienza, la malattia non poteva essere sottostadiata al momento della chirurgia dato che veniva sistematicamente eseguita una linfoadenectomia. Dieci dei 12 pazienti con malattia linfonodale sono stati sottoposti a resezione completa. La sopravvivenza a 5 anni è stata del 50,6%, un dato simile a quello riscontrato in assenza di interessamento linfonodale. Purtroppo, il piccolo numero di pazienti in ciascun gruppo impedisce un'analisi separata. Tra i 4 pazienti con malattia N2 sottoposti a resezione completa, due pazienti sono ancora vivi (ad un follow-up rispettivamente di 1 e 7 anni) e due pazienti sono deceduti rispettivamente a 8 e 14 mesi dall'intervento. Pochi dati sono disponibili in letteratura relativamente alla prognosi dei pazienti con tumore del solco superiore N2: Maggi et al²³ non hanno trovato differenza di sopravvivenza tra i pazienti con e senza malattia linfonodale mediastinica, mentre nell'esperienza di Rush et al,¹⁹ l'interessamento dei linfonodi mediastinici ha influenzato negativamente la prognosi. Il numero di nostri pazienti con malattia N2 è estremamente limitato, e nessuna conclusione può per-

tanto essere dedotta dai nostri risultati; tuttavia, pensiamo che il riscontro preoperatorio di malattia N2 non debba essere considerato necessariamente una controindicazione alla chirurgia, e l'inclusione di questi pazienti in protocolli di terapia neoadiuvante è probabilmente giustificata. Vorremmo sottolineare che abbiamo riportato in precedenza²⁷ una sopravvivenza a 5 anni del 21% nei tumori che coinvolgono la parete toracica in presenza di malattia N2, un'altra condizione spesso considerata come controindicazione alla chirurgia.

Sia all'analisi univariata che a quella multivariata una sopravvivenza significativamente più bassa a 5 anni è stata osservata in pazienti con una patologia maggiore associata (16,9% vs 52%, $p = 0,043$). Anche se questo fattore non è stato valutato in maniera specifica nelle casistiche che analizzavano i tumori del solco superiore, è stato dimostrato che questo fattore influenza negativamente la prognosi a lungo termine nell'ambito di casistiche chirurgiche di pazienti con tumore polmonare in stadio iniziale.²⁸

In maniera differente dalla maggior parte delle altre casistiche, pochi pazienti nella nostra esperienza sono stati sottoposti a radioterapia preoperatoria, mentre quasi tutti sono stati sottoposti a radioterapia postoperatoria. La dose somministrata è stata ampiamente variabile, dato che il nostro è un centro di riferimento terziario, e che i pazienti inclusi nello studio erano seguiti da un grande numero di medici con differenti opinioni in termini di trattamenti adiuvanti. Anche se in altre pubblicazioni è stata spesso adottata una simile strategia terapeutica,^{12,13} viene generalmente creduto che la radioterapia preoperatoria faciliti la resezione chirurgica, aumenti la percentuale di resezioni complete e consenta di ottenere risultati più favorevoli a lungo termine. Come già detto, nella nostra esperienza la quota di resezioni complete è stata pienamente soddisfacente e le difficoltà nella dissezione sono state generalmente simili a quelle di solito di solito incontrate nell'operare tumori localmente avanzati. Inoltre, anche se il confronto dei risultati a lungo termine è difficile, i nostri risultati sembrano confrontarsi in maniera favorevole con l'esperienza di altri.^{7,9,10,19,23} Abbiamo generalmente utilizzato una strategia terapeutica basata sul trattamento chirurgico immediato e sui trattamenti adiuvanti (a patto che il tumore venisse considerato completamente reseccabile alla valutazione preoperatoria) con l'idea che questa strategia potesse offrire la possibilità di un controllo immediato della malattia (e dei sintomi) e al tempo stesso evitare i rischi connessi al ritardo o alla sospensione della chirurgia per complicanze indotte dalla radioterapia; tuttavia, in quattro pazienti trattati con chemioradioterapia neoadiuvante, la reseccabilità del tumore al momento della diagnosi era discutibile. Il trattamento neoadiuvante ha ottenuto in tutti i casi una riduzione dello stadio della malattia

in tutti i casi, rendendo possibile una resezione radicale.

Una strategia terapeutica basata sulla radio-chemioterapia neoadiuvante è attualmente in fase di studio. Risultati estremamente incoraggianti sono stati descritti in una piccola analisi retrospettiva da Wright et al.²¹ Rush e collaboratori²² hanno riportato i risultati iniziali di uno studio di fase II multicentrico che includeva pazienti senza interessamento linfonodale mediastinico; in questo studio, la mortalità da chemio-radioterapia è stata relativamente bassa (2,7%), ma solo il 75% dei pazienti inizialmente reclutati sono stati sottoposti a chirurgia. La quota di resezioni complete è stata pari al 92%, e la sopravvivenza a 2 anni è stata del 55% per tutti i pazienti eleggibili e del 70% per i pazienti sottoposti a resezione completa. I risultati a lungo termine non sono ancora disponibili.

I tumori del solco superiore rimangono una condizione patologica estremamente grave, ma una cura può essere ottenuta in una elevata percentuale di casi. L'approccio chirurgico dovrebbe essere adattato alle diverse presentazioni cliniche e radiologiche allo scopo di ottenere una resezione chirurgica completa, che costituisce il fattore prognostico positivo più importante. La chirurgia è associata ad un elevato rischio operatorio, specialmente se un accesso combinato è necessario, così che ogni sforzo dovrebbe essere fatto per identificare i pazienti in con un rapporto rischio-beneficio favorevole. Studi prospettici randomizzati sono necessari per definire la combinazione ed il timing ottimale di chirurgia, radioterapia e chemioterapia. La valutazione dell'impatto dei trattamenti neoadiuvanti sulla prognosi a lungo termine costituirà un argomento di studio estremamente interessante.

BIBLIOGRAFIA

- Ginsberg RJ, Martini N, Zaman M, et al. Influence of surgical resection and brachytherapy in the management of superior sulcus tumor. *Ann Thorac Surg* 1994; 57:1440-1445
- Pancoast HK. Superior pulmonary sulcus tumor: tumor characterized by pain, Horner's syndrome, destruction of the bone and atrophy of hand muscles. *JAMA* 1932; 99:1391-1396
- Tobias JW. Síndrome apico-costovertebral-doloroso por tumor apexiano: su valor diagnóstico en le cancer primitivo pulmonar. *Rev Med Lat-Amér* 1932; 17:1522-1556
- Mansour KA. Extended resection of bronchial carcinoma in the superior pulmonary sulcus. In Shields TW, ed. *General thoracic surgery*. Baltimore, MD: Williams and Wilkins, 1994; 572-578
- Wright CD, Moncure AC, Shepard JA, et al. Superior sulcus lung tumors: results of combined treatment (irradiation and radical resection). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94:69-74
- Shaw RR, Paulson DL, Lee JL. Treatment of superior sulcus tumor by irradiation followed by resection. *Ann Surg* 1961; 54:29-40
- Paulson DL. Carcinoma in the superior pulmonary sulcus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 70:1095-1104
- Hilaris BS, Martini N, Luomanen RKJ, et al. The value of preoperative radiation therapy in apical cancer of the lung. *Surg Clin North Am* 1974; 54:831-840
- Devine JW, Mendenhall WM, Million RR, et al. Carcinoma of the superior pulmonary sulcus treated with surgery and/or radiation therapy. *Cancer* 1986; 57:941-943
- Sartori F, Rea F, Calabro F, et al. Carcinoma of the superior pulmonary sulcus: results of irradiation and radical resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104:679-683
- Okubo K, Wada H, Fukuse T, et al. Treatment of Pancoast tumors: combined irradiation and radical resection. *Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 43:284-286
- Dartevelle PG, Chapelier AR, Macchiarini P, et al. Anterior transcervical-thoracic approach for radical resection of lung tumors invading the thoracic inlet. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105:1025-1034
- Martinod E, D'Audiffret A, Thomas P, et al. Management of superior sulcus tumors: experience with 139 cases treated by surgical resection. *Ann Thorac Surg* 2002; 73:1534-1539
- Masoaka A, Ito Y, Yasumitsu T. Anterior approach for tumors of the superior sulcus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 78:413-415
- Bains MS, Ginsberg RJ, Jones WG, et al. The clamshell incision: an improved approach to bilateral pulmonary and mediastinal tumors. *Ann Thorac Surg* 1994; 105:1025-1034
- Korst RJ, Burt ME. Cervicothoracic tumors: results of resection by the "hemi-clamshell" approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115:286-295
- Dartevelle P, Levasseur P, Rojas-Miranda A, et al. Exérèse par voie combinée e cervico-thoracique des tumeurs responsable de syndrome de Pancoast-Tobias. *Nouv Presse Med* 1981; 10:1051-1054
- Grunenwald D, Spaggiari L. Transmanubrial osteomuscular sparing approach for apical chest tumor. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:563-566
- Rusch VW, Parekh KR, Leon L, et al. Factors determining outcome after surgical resection of T3 and T4 lung cancer of the superior sulcus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119:1147-1153
- Shahian DM, Neptune WB, Ellis FH. Pancoast tumors: improved survival with preoperative and postoperative radiotherapy. *Ann Thorac Surg* 1987; 43:32-38
- Wright CD, Menard MT, Wain JC, et al. Induction chemotherapy compared with induction radiation for lung cancer involving the superior sulcus. *Ann Thorac Surg* 2002; 73:1541-1544
- Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemotherapy and surgical resection for non-small cell lung carcinomas of the superior sulcus: initial results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121:472-483
- Maggi G, Casadio C, Pischedda F, et al. Combined radiosurgical treatment of Pancoast tumor. *Ann Thorac Surg* 1994; 57:198-202
- Muscolino G, Valente M, Andreani S. Pancoast tumors: clinical assessment and long-term results of combined radiosurgical treatment. *Thorax* 1997; 52:284-286
- Martinez-Monge R, Herreros J, Aritsu JJ, et al. Combined treatment in superior sulcus tumors. *Am J Clin Oncol* 1994; 17:317-322
- Vanakesa T, Goldstraw P. Antero-superior approaches in the practice of thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15:774-780
- Magdeleinat P, Alifano M, Benbrahim C, et al. Surgical treatment of lung cancer invading chest wall: results and prognostic factors. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:1094-1099
- Battafarano RJ, Piccirillo JF, Meyers BF, et al. Impact of comorbidity on survival after surgical resection in patients with stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123:280-287