

Ruolo del chirurgo nel trattamento del tumore polmonare non a piccole cellule in stadio avanzato

Alessandro Rinaldo
Shehab Mohamed
Serena Conforti
Massimo Torre

Viviamo in un'epoca in cui la caratteristica principale sembra essere la velocità. Tutto cambia, si modifica ed evolve in modo molto veloce. A tale regola non fa eccezione anche la strategia di cura del tumore polmonare. Ancora oggi, la cura più efficace nel trattamento di questa patologia nei primi stadi è rappresentata dalla chirurgia; le nuove tecniche mininvasive e i progressi in campo anestesiológico permettono questo approccio anche in pazienti anziani o con co-patologie importanti che fino a pochi anni fa non venivano presi in considerazione per la chirurgia.

Da dati epidemiologici recenti¹ emerge come nel 57% dei casi la diagnosi di tumore polmonare viene fatta quando la malattia è in stadio avanzato localmente o presenti metastasi a distanza. È chiaro che c'è ancora da migliorare sulla prevenzione

e forse anche di più sullo *screening* nei soggetti a rischio.

Ma qual è oggi il ruolo del chirurgo nel trattamento delle forme in stadio avanzato?

Un significativo balzo in avanti nella strategia di cura del tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) è stato l'approccio multidisciplinare e multimodale a questa patologia. Diversi professionisti, ognuno con le proprie competenze (chirurghi, oncologi, radioterapisti, pneumologi, radiologi, medici nucleari e patologi) hanno creato dei gruppi di lavoro; la sinergia derivante, oltre a far crescere professionalmente i singoli specialisti, ha portato a un significativo miglioramento della sopravvivenza per i pazienti oncologici in stadio avanzato. Questo dato era già emerso in uno studio retrospettivo pubblicato sugli *Annals Thoracic Surgery* nel 2016²; i pazienti, anche in stadio avanzato, sottoposti a chirurgia all'interno di un trattamento multimodale presentavano una sopravvivenza

NSCLC E STRATEGIE DI CURA



migliore rispetto a quelli trattati con la sola chemioterapia e/o radioterapia.

Come si sottolineava all'inizio, in quattro anni sono cambiate molte cose. I farmaci a bersaglio molecolare e l'immunoterapia rappresentano oggi una cura efficace e reale; non siamo ancora in grado di sconfiggere il cancro del polmone in stadio avanzato, ma siamo in grado di migliorare significativamente la sopravvivenza dei pazienti; siamo nella condizione di dover "rincorrere" la malattia. È emerso come nel tempo i tumori cambino la loro biologia cioè sviluppino una sorta di resistenza alla terapia in essere³⁻⁵. Sono gli stessi oncologi a chiedere al chirurgo nuove biopsie per avere materiale adeguato al fine di valutare la presenza di fattori predittivi di risposta ai nuovi farmaci oppure per tipizzare nuovi tumori primitivi o metastatici di altri organi (non è infrequente seguire pazienti in trattamento per più neoplasie). L'utilizzo di nuovi farmaci a bersaglio molecolare (*target therapy*) si

basa su farmaci "intelligenti" che agiscono selettivamente contro bersagli specifici da cui dipende la crescita delle cellule tumorali, risultando così molto efficaci e meno tossici. Questi si suddividono in due classi principali: inibitori delle tirosino-chinasi (enzimi di particolari biomarcatori) e anticorpi monoclonali. Il patologo per identificare la presenza delle suddette alterazioni biomolecolari necessita di materiale istologico di buona qualità e quantitativamente sufficiente, poiché devono essere eseguite multiple procedure.

A tutt'oggi l'adeguatezza del materiale non sempre è possibile con tecniche meno cruente come l'agoaspirato. In questi casi il ruolo del chirurgo è di tipo diagnostico ma non appare sproporzionato in considerazione delle tecniche mininvasive a disposizione e, soprattutto, dei possibili vantaggi terapeutici con una terapia mirata.

Il chirurgo può svolgere un ruolo terapeutico anche in particolari casi di tumori



al IV stadio. Si tratta di quei pazienti definiti oligometastatici. Non ci sono ancora linee guida in tal senso ma studi recenti pubblicati sul *Journal of Thoracic Disease*⁶ indicano come ci sia indicazione a una exeresi polmonare radicale se inserita in un trattamento combinato con altre forme di trattamento locale per le metastasi a distanza, verosimilmente espressione di una diffusione per via ematica più che linfatica. Rientrano in questi casi i pazienti con metastasi cerebrali (fino a tre) reseccabili radicalmente o passibili di Gamma Knife, pazienti con singola metastasi surrenalica asportabile o pazienti con metastasi polmonare controlaterale reseccabile o passibile di radioterapia stereotassica corporea (SBRT). Quando si parla di chirurgia radicale si intende un'exeresi anatomica del parenchima polmonare contenente la neoplasia e una linfadenectomia sistematica delle stazioni linfonodali mediastiniche. In alcuni casi in cui la neoplasia sia di dimensioni inferiori ai 2 centimetri e sia anatomicamente favorevole, si può eseguire la sola segmentectomia cioè la resezione di una parte del lobo polmonare ma seguendo i

piani anatomici; se di dimensioni superiori o in posizione "centrale" nel lobo si deve procedere alla lobectomia completa.

Concludendo, il chirurgo oggi ha il dovere di far parte di un *team* che affronti in modo multidisciplinare la strategia di cura del tumore polmonare. Le possibilità terapeutiche sono talmente in aumento che a volte non è sufficiente il lavoro all'interno delle singole aziende sanitarie (benché grandi e autosufficienti) ma sarebbe auspicabile instaurare una collaborazione tra più aziende con interscambio di studi e pazienti. Il chirurgo mantiene il suo ruolo fondamentale nel trattamento dei tumori polmonari nei primi stadi ma può svolgere, in casi selezionati, un ruolo curativo anche in pazienti con tumori al IV stadio. Inoltre, il chirurgo svolge un ruolo fondamentale nel reperire nuovo materiale adeguato da fornire ai colleghi oncologi per terapie sempre più mirate.

Bibliografia

- 1) SEER 18 2009-2015, All races, Both Sexes by SEER Summary Stage 2000.
- 2) DAVID EA, CANTER RJ, CHEN Y, ET AL. *Surgical management of advanced non-small cell lung cancer is decreasing but is associated with improved survival*. Ann Thorac Surg 2016;102:1101-9.
- 3) PIZZUTILO EG, LAURICELLA C, CERA G, ET AL. *Concurrent small-cell transformation and emergence of Trans-C797S and T790M mutations under sequential treatment with EGFR inhibitors in lung adenocarcinoma*. JCO Precision Oncology 2019. DOI: 10.1200/PO.19.00229.
- 4) WANG F, QIN J, XIE F, ET AL. *Transformation of EML4-ALK fusion-positive adenocarcinoma into squamous cell carcinoma in association with acquired resistance to crizotinib*. Lung Cancer. 2020;140:118-20.
- 5) LIU Y. *Small cell lung cancer transformation from EGFR-mutated lung adenocarcinoma: a case report and literatures review*. Cancer Biol Ther 2018;19:445-9.
- 6) FERNANDEZ RA, RAINBOW WL, JACKY YH, ET AL. *Evidence for surgical resections in oligometastatic lung cancer*. J Thorac Dis 2019;11(Suppl 7):969-75.