

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DELL'INSUBRIA- VARESE

Facolta' di Medicina e Chirurgia

Dottorato in Chirurgia e Biotecnologie Chirurgiche

Coordinatore: Chiar.mo Prof. Lorenzo Dominioni

TESI DI DOTTORATO

***"Bio-materials and surgical options for the treatment of lung cancer invading
the superior vena cava."***

***" Biomateriali e soluzioni tecniche per il trattamento delle neoplasie polmonari
con infiltrazione della vena cava superiore"***

Tutor: prof. Lorenzo Dominioni

Dottorando: Dott. Adele Tessitore

* * *

XXIV CICLO



"Bio-materials and surgical options for the treatment of lung cancer invading the superior vena cava."

Background. The oncologic value of superior vena cava (SVC) resection for lung malignancies remains controversial. The aim of this study was to review postoperative outcome and long-term oncologic results in the surgical treatment of locally advanced lung cancer (NSCLC) invading the SVC system.

Methods. The clinical data of 88 consecutive patients who underwent surgery for locally advanced NSCLC invading SVC system from 1998 to november 2011 were retrospectively reviewed. Patients were grouped according to the type of surgical treatment performed. The study endpoints were overall survival, post-operative morbidity, mortality and lenght of postoperative stay.

Results. Forty-seven (72.4%) patient underwent partial SVC resection. Replacement of the SVC system by prosthesis was performed in 18 patients (27.6%). In 20 patients (30.7%) SVC resection was associated with carina resection (SVC-CR). In 23 patients a replacement of the SVC was performed by a biomaterial: polytetrafluoroethylene graft (13 patients), biological custom-made bovine pericardial tube (14 patients) or autologus pericardium patch (5 patients). Twenty-three patients underwent explorative thoracotomy (ET). In the resected group overall postoperative major morbidity and mortality rates were 17% (minor 28%, major 16%) and 9,2% respectively. In multivariate analysis, advanced age (≥ 60 years) and advanced stage (III-IV) are independent predictors of survival. Mortality was not influenced by any factor. Five-year survival probability was 25% for overall SVC resection, and 20% when resection of SVC was associated with CR. In SVC resection patients, lymph

node status was the most important prognostic factor of survival (5-year survival in N0 patients 44%; 22% in N+). In ET group 5-year survival was 12%.

Conclusions. Pursuing extended resection in locally advanced NSCLC invading SVC may achieve permanent cure in selected patients who would otherwise be defined inoperable with very poor prognosis. Satisfactory long-term results in NSCLC infiltrating the SVC system can be achieved only when pathologic N2 disease is excluded.

"Biomateriali e soluzioni tecniche per il trattamento delle neoplasie polmonari con infiltrazione della vena cava superiore".

Introduzione. Il valore oncologico delle resezioni di vena cava superiore (SVC) per neoplasie maligne del polmone risulta ancora un argomento controverso. Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare i risultati postoperatori e risultati di sopravvivenza a lungo termine nel trattamento chirurgico del cancro del polmone localmente avanzato (NSCLC) infiltrante il sistema SVC.

Metodi. Abbiamo valutato i dati clinici retrospettivi di 88 pazienti sottoposti a chirurgia per NSCLC localmente avanzato infiltranti il sistema SVC dal 1998 a novembre 2011. I pazienti sono stati raggruppati in base al tipo di trattamento chirurgico eseguito. La finalità dello studio è stata la valutazione della sopravvivenza globale, morbilità e mortalità post-operatoria, degenza post-operatoria.

Risultati. I pazienti sottoposti a resezione parziale SVC sono stati 47 (72,4%). Una ricostituzione del sistema SVC con protesi eterologa è stata eseguita in 18 pazienti (27,6%). In 20 pazienti (30,7%) resezione SVC è stata associata a resezione di carena (SVC-CR). In 23 pazienti la sostituzione del SVC è stato eseguito con l'utilizzo di biomateriali: politetrafluoroetilene (6 pazienti), protesi tubulare di pericardio bovino (12 pazienti), o patch di pericardio autologo (5 pazienti) . Ventitre pazienti sono stati sottoposti toracotomia esplorativa (ET). Nel gruppo sottoposto a chirurgia resettiva la morbilità postoperatoria complessiva principali e i tassi di mortalità erano 17% (minori 28%, maggiori 16%) e 9,2% rispettivamente. Nell'analisi multivariata, l'età avanzata (≥ 60 anni) e lo stadio avanzato (III-IV) risultano essere fattori prognostici indipendenti di sopravvivenza. La mortalità non è influenzata da alcun fattore. La sopravvivenza globale a 5 aa è del 25% e, quando la resezione della SVC

è associata con CR è del 20%. Nei pazienti sottoposti a resezione di SVC, lo status linfonodale è il più importante fattore prognostico di sopravvivenza (sopravvivenza a 5 anni nei pazienti N0 44%, 22% in N +). Nel gruppo ET sopravvivenza a 5 anni è del 12%.

Conclusioni. Eseguire la resezione estesa nel NSCLC localmente avanzato infiltrante la vena cava superiore risulta essere efficace in pazienti altamente selezionati che altrimenti sarebbero definiti inoperabili e con prognosi infausta. Soddisfacenti risultati a lungo termine nel NSCLC infiltrante il sistema SVC possono essere raggiunti solo quando si escluda un coinvolgimento linfonodale N2.

Introduzione

L'infiltrazione della vena cava superiore da parte dei tumori del polmone è stata a lungo considerata come una controindicazione alla resezione chirurgica.

Tuttavia, tra il 1970 e il 1980, alcune ricerche sperimentali su modelli animali hanno suggerito la fattibilità di una chirurgia estesa al mediastino per la cura delle neoplasie polmonari maligne localmente avanzate, migliorandone la sopravvivenza a lungo termine.

In particolare, la diffusione della chirurgia della vena cava superiore (SVC) è stata a lungo limitata dall'assenza di un materiale protesico adeguato, dalle incertezze tecniche relative alle conseguenze emodinamiche del clampaggio della SVC, dal rischio di trombosi e dall'alta incidenza di infezioni postoperatorie dopo resezione polmonare.

La prognosi inesorabilmente infausta dei tumori del polmone localmente avanzati nonostante l'utilizzo della radioterapia (RT) (sopravvivenza a 5 anni del 5%), e della chemio-radioterapia (CT-RT) (sopravvivenza a 5 anni del 17%), insieme ai progressi dell'assistenza intra e perioperatoria e al perfezionamento della tecnica chirurgica hanno rinnovato l'interesse per le resezioni di SVC [1-2].

Negli ultimi 15 anni, sono state pubblicate numerose casistiche di resezioni polmonari associate a chirurgia della SVC confermandone la fattibilità anche in relazione ai dati di sopravvivenza a lungo termine. (Tab. 1)

Autori	Anno	SVC	PTFE	Mortalità p.o. %	5-year survival
Okereke ³	2010	9	9	8	0%
Lanuti ⁴	2009	9	n.s.	5	30%
Yang ⁵	2009	9	6	3.1	22%
Yildizeli, Dartevelle ⁶	2008	39	39	7.7	29%
Spaggiari ⁷	2007	52	8	3.1	31%
Suzuki ⁸	2004	40	11	10	24%
Shargall ⁹	2004	15	9	14	57%(3y)
Spaggiari et al ^{*10}	2004	109	28	12	21%
Thomas ¹¹	1994	15	2	7	24%
Tsuchiya ¹²	1994	32	7	22	n.s.
<i>*Lavoro multicentrico</i>					

Tabella. 1

Il nostro studio si propone di esaminare la sopravvivenza dei pazienti con neoplasie polmonari localmente avanzate con infiltrazione della SVC, dedicando particolare attenzione alla sopravvivenza a lungo termine e alla tecnica chirurgica. Ci proponiamo inoltre di valutare i risultati dei pazienti che, giudicati non resecabili alla toracotomia esplorativa, sono stati sottoposti esclusivamente a radioterapia o radio chemioterapia per il trattamento della neoplasia.

Abbiamo inoltre valutato la sopravvivenza dei pazienti in relazione alle tipologie di resezione di SVC effettuate e i materiali protesici utilizzati.

Materiali e Metodi

Dal gennaio 1998 al novembre 2011, sono stati osservati 88 pazienti che al termine della stadiazione preoperatoria presentavano una neoplasia polmonare con infiltrazione della SVC. Le caratteristiche clinico-patologiche sono riassunte nelle tabelle sottostanti.

Pazienti	SVC resecati		Toracotomie esplorative	
Totali	65		23	
<i>Maschi</i>	50	76,92%	21	91%
<i>Femmine</i>	15	23,08%	2	9%
Terapia di induzione				
<i>NO</i>	14	21,54%	3	13,04%
<i>CT</i>	45	69,23%	16	69,57%
<i>CT/RT</i>	6	9,23%	4	17,39%

Resezione carenale:

tracheal sleeve pneumonectomy	13
carina+lobectomy	5
carina+bilobectomy	1
wedge carenale	1

SUTURE/ PROTESI

Partial resection and running suture	42	64,60 %
Patch	5	7,69 %
Protesi sintetica	6	9,23 %
Pericardio bovino	12	18,46 %

TIPO DI RESEZIONE

(RADICALITA')

Radicale	56	86,15	%
residuo tumorale microscopico	9	13,85	%

p T

pT0	3	4,62	%
pT1	0	0,00	%
pT2	0	0,00	%
pT3	11	16,92	%
pT4	37	56,92	%
pTX	1	1,54	%
pT1a	1	1,54	%
pT1b	1	1,54	%
pT2a	6	9,23	%
pT2b	5	7,69	%

<u>pN</u>			
pN0	9	13,85	%
pN1	29	44,62	%
pN2	24	36,92	%
pN3	3	4,62	%

<u>STADIO (NUOVO)</u>			
Risposta Completa	2	3,08	%
IB	0	0,00	%
IIA	6	9,23	%
IIB	3	4,62	%
IIIA	39	60,00	%
IIIB	14	21,54	%
IV	1	1,54	%

<u>Istologia</u>			
Nsclc	3	4,62	%
Adk	29	44,62	%
Squamoso	24	36,92	%
Adenosquamoso	3	4,62	%
Pleomorfo	5	7,69	%
grandi cellule	1	1,54	%

<u>COMPLICANZA P.O.:</u>			
No	35	53,85	%
non specificato	1	1,54	%
Si	29	44,62	%
<i>Cardiache</i>	13	20,00	%
<i>Polmonari</i>	17	26,15	%
<i>Cerebrali</i>	0	0,00	%
<i>Sanguinamento</i>	6	9,23	%
<i>Altro</i>	3	4,62	%
ICU stay (media in gg)	3 (0 - 60)		
MORTE POSTOPERATORIA:			
<i>No</i>	59	90,77	%
<i>Si</i>	6	9,23	%
Morte (30 giorni)	6	9,23	%
Morte (90 giorni)	10	15,38	%

Procedure chirurgiche

Il tipo di resezione della SVC dipende dal grado di infiltrazione neoplastica. Quando il coinvolgimento del vaso è inferiore al 50%, si preferisce eseguire una resezione

tangenziale con sutura diretta, utilizzando una sutura continua in polipropilene su clamp vascolare o eventualmente utilizzando un patch pericardico. Quando l'infiltrazione coinvolge uno dei due tronchi brachiocefalici, l'intero tronco venoso viene rimosso senza alcuna ricostruzione a meno che entrambi i tronchi siano infiltrati o il paziente ha già subito un intervento resettivo o di legatura a carico di una delle due vene giugulari interne: in quest'ultimo caso si procede a ricostruzione protesica del tronco brachiocefalico.

Quando l'infiltrazione della SVC coinvolge più del 50% della circonferenza si preferisce utilizzare una protesi.

Un clampaggio totale o parziale di una SVC cronicamente ostruita è generalmente ben tollerato. D'altra parte, durante una chiusura completa di SVC si sviluppa un notevole squilibrio emodinamico. La pressione venosa media nel distretto encefalico aumenta al diminuire della pressione arteriosa media, causando così una riduzione del gradiente arterioso-venoso cerebrale. Questo fenomeno può produrre edema e danni cerebrali, emorragia intracranica, e una riduzione potenzialmente letale dell'output cardiaco.

Per ovviare a questa problematica si possono utilizzare degli shunts (tra la vena brachiocefalica o la giugulare interna e l'atrio).

Tuttavia, si può verificare una trombosi dello shunt e questi dispositivi occupano spazio nel campo operatorio, determinando una maggiore difficoltà per le suture vascolari. Per compensare la sindrome acuta SVC e il previsto calo della pressione arteriosa dopo il clampaggio della SVC dovuto alla riduzione della gittata cardiaca, vengono stati somministrati fluidi e amine vasoattive ottenendo una pressione media precedente al clampaggio di 80 mm Hg. Nei pazienti in cui è stato necessario il

clampaggio della SVC è stata somministrata eparina sodica per via endovenosa (0,5 mg /Kg). Nel postoperatorio, nei pazienti con protesi in PTFE, la terapia anticoagulante è stata proseguita con eparina a basso peso molecolare per 1 mese, seguita poi da anticoagulanti orali. I pazienti con protesi di pericardio bovino hanno assunto ticlopidina 150 mg/die, mentre i pazienti con resezione parziale di SVC o patch di pericardio autologo non hanno eseguito alcuna terapia anticoagulante se non quella di profilassi standard.

Per la ricostruzione protesica della SVC possono essere utilizzati diversi materiali, tra cui biologico (autologo o eterologo) o sintetici.

Tra i materiali sintetici utilizzati per la ricostruzione della SVC (Dacron, PTFE), il PTFE è più diffuso. Questo materiale sintetico mostra una buona pervietà a lungo termine e, poco dopo il suo posizionamento si assiste ad una riepitelizzazione autogena con cellule epiteliali. Innesti di PTFE hanno un basso rischio di infezione, e bassa trombogenicità della superficie di flusso rispetto al Dacron [13].

Il rischio di trombosi con il PTFE è di circa il 10% nelle serie maggiori. Le protesi sintetiche generalmente sono rinforzate con anelli esterni [14].

Tra i materiali biologici, il pericardio autologo viene ampiamente utilizzato sia per patch sia per ricostruzione completa del condotto. Il pericardio bovino è adatto per la maggior parte dei casi alla completa ricostruzione cavale. Al contrario, pericardio autologo può essere considerato una scelta ideale per la ricostruzione con patch della SVC. Tuttavia, nonostante le caratteristiche favorevoli (biocompatibilità, adeguato spessore e resistenza, costo zero), il pericardio autologo ha alcuni limiti tecnici perché si restringe notevolmente rendendo la sutura difficoltosa in caso di deficit grande del condotto.

Tra i materiali biologici eterologi, il pericardio bovino è sicuramente l'opzione più utilizzata. Esso mostra alcune caratteristiche vantaggiose, come la rigidità e facilità di adattamento e la sutura alla parete vascolare. Tuttavia, la ricostruzione con pericardio bovino è meno diffusa rispetto al pericardio autologo per i patch a causa della biocompatibilità inferiore e costi più elevati. Al contrario, quando è necessario una sostituzione completa di SVC il pericardio bovino è preferito perché il trapianto autologo di tessuto non è generalmente sufficiente a creare un condotto lungo. Il condotto pericardico ha un minor rischio di infezione e trombosi, e non necessitano di terapia anticoagulante a lungo termine in confronto con materiali sintetici.

Altre opzioni di materiali biologici come innesti autologhi venosi (safena, giugulare, femorale superficiale) hanno un diametro limitato che è sufficiente solo per la ricostruzione della vena brachiocefalica, e non sono adatti per la sostituzione SVC.

Durante il primo periodo dello studio (1998-2002), per la sostituzione protesica della SVC veniva utilizzato il politetrafluoroetilene (PTFE). Dal 2003, tutti i pazienti hanno ricevuto la sostituzione della SVC con materiale biologico di pericardio bovino (Shelhigh No - Reagire pericardica Patch [10x15]; Shelhigh, Millburn, New Jersey).

Follow up

La prima visita di controllo è stata fissata ad un mese dall'intervento e successivamente ogni 4 mesi. In tutti i pazienti è stata eseguita una TC torace al momento della dimissione e prima di ogni visita di controllo. Il follow up è aggiornato al mese di Novembre 2011.

Analisi statistica

La mortalità e la morbidità postoperatorie sono definite rispettivamente come decesso o complicanza avvenuti durante i 30 giorni dalla data dell'intervento. La correlazione tra la mortalità e la morbidità postoperatoria e le variabili clinico-patologiche considerate è stata calcolata con il test del chi-quadro o il Fisher's exact test.

La sopravvivenza a 5 anni è stata calcolata con il metodo di Kaplan Meier e la differenza statistica tra i gruppi con il test del log-rank.

Risultati

Sono stati sottoposti a resezione allargata alla SVC 65 pazienti affetti da neoplasia polmonare (gruppo A). In 23 pazienti è stata eseguita esclusivamente una toracotomia esplorativa durante la quale la resezione è stata giudicata tecnicamente non eseguibile (gruppo B).

Nel gruppo A i pazienti di sesso maschile erano 50 (77%) e 15 (23%) quelli di sesso femminile con un'età mediana di 62 anni (range 41-79 anni). 27 pazienti (44,4%) erano stati sottoposti ad una stadiazione chirurgica prima dell'intervento resettivo: 25 (38,4%) avevano eseguito la mediastinoscopia , 1 mediastinotomia (1,6%), 1 VATS (1,6%).

Inoltre, 51 pazienti avevano ricevuto una terapia di induzione: in 45 pazienti (69,2%) la terapia era stata rappresentata da CT prevalentemente con cisplatino+gemcitabina, in 5 pazienti (9,2%) il trattamento era stato CT-RT.

L'accesso chirurgico utilizzato per le resezioni polmonari allargate alla SVC è stato in massima parte la toracotomia laterale "muscle sparing" eseguita in 52 pazienti (80%). In 11 pazienti (16,9%) la via di accesso è stata una "hemiclamsell" in 2 paziente (3%) la toracotomia antero-laterale.

Le resezioni polmonari sono state: 17 lobectomie (26,18%), 2 bilobectomie (3%), 11 pneumonectomie (16,9%), 1 segmentectomia (1,5%), 17 sleeve lobectomy (26,1%), 13 sleeve pneumonectomy (20%), 4 sleeve bilobectomy (6,1%).

La SVC è stata resecata in 47 pazienti (72,4%), 18 pazienti (30,3%) sono stati sottoposti anche a resezione della carena.

In 42 pazienti (64.6%) la resezione di SVC è stata parziale eseguita con sutura manuale o tramite suturatrice meccanica, in 5 pazienti (7.6%) è stato utilizzato un patch di pericardio autologo, in 6 pazienti (9.2%) sono state utilizzate protesi sintetiche, in 12 pazienti (18.4%) è stato utilizzato pericardio bovino.

All'esame istologico definitivo 29 (44.6%) sono risultati adenocarcinomi, 24 (36.9%) carcinomi squamosi, 3 (4.6%) adeno-squamosi, 5 (7.6%) pleomorfo, 1 (1.5%) carcinoma a grandi cellule, 3 (4.6%) nsclc.

Il tasso di morbidità e la mortalità postoperatoria globale sono state pari rispettivamente al 44% (27% minori e 17% maggiori) e al 9.2%. Il tasso di morbidità è stato maggiore nei pazienti con un età superiore rispetto al valore mediano di 62 anni ($p=0,002$).

La sopravvivenza globale a 5 anni in tutto il campione sottoposto ad intervento resettivo è stata del 25% (fig 1). Nei pazienti sottoposti ad intervento di resezione della SVC associato a resezione della carena la sopravvivenza a 5 anni è stata del 22% contro una sopravvivenza del 26% nel resto del campione (fig.2).

Nei pazienti sottoposti a resezione di SVC senza resezione della carena il grado di coinvolgimento linfonodale mediastinico è risultato il fattore prognostico maggiormente significativo (N0 44%; N+= 21% sopravvivenza a 5 anni) (fig. 3-4).

Il tipo di resezione di SVC effettuata (parziale/completa) non ha mostrato differenze statistiche significative sulla sopravvivenza.

Tuttavia l'utilizzo di materiale protesico (sia biologico che sintetico) dopo resezione della SVC è risultato un fattore prognostico ad impatto negativo sulla sopravvivenza (30.5% vs 15% $p=0,001$) (fig 5-6).

I trattamenti neoadiuvanti nel gruppo dei pazienti resecati non hanno avuto nessun impatto sulla sopravvivenza (fig. 7).

Nei pazienti sottoposti a toracotomia esplorativa (n=20) e successivamente avviati ad un trattamento radio-chemioterapico la sopravvivenza a 5 anni è stata del 12% (fig.8).

A rendere non resecabile le neoplasie nel suddetto gruppo sono state le infiltrazioni esofagee, dell' arteria polmonare all' origine e coinvolgimento linfonodale mediastinico massivo. La maggior parte dei pazienti avevano eseguito CT (16 pz) o CT/RT preparatoria (4 pz) per almeno 4 cicli.

Discussione

I dati del nostro studio confermano quelli già esistenti in letteratura affermando che la resezione di SVC è una procedura fattibile nella resezione delle neoplasie polmonari aumentando di poco le complicanze se eseguite da mani esperte.

Rimangono aperte due problematiche:

- definire le caratteristiche dei pazienti candidati a resezioni di neoplasie infiltranti il mediastino
- selezionare i materiali protesici per ottenere un miglior risultato.

Per quanto riguarda il primo punto trattandosi prevalentemente di resezioni polmonari estese (pneumectomia) il paziente non dovrebbe superare i 70 anni di età e essere classificato come ASA 1 o 2 (American society Anesthesiology) con un FEV1 predetto $po > 40\%$ e non affetti da comorbidità cardiologiche.

La nostra casistica conferma un' accettabile sopravvivenza a 5 anni (25% sopravvivenza globale in confronto al 12% delle toracotomie esplorative) e non presenta incremento di morbidità post operatoria nei casi in cui è stato utilizzato materiale protesico se non in termini di aumentata degenza post operatoria.

La mortalità post operatoria è stata del 9.2% (cause di morte post operatoria: 2 emorragie acute, 2 ARDS, 3 IMA) ma non risultano correlate all' utilizzo di protesi.

Un importante fattore prognostico rimane l' assetto linfonodale. In questa casistica infatti

i pazienti con linfonodi mediastinici non coinvolti da malattia (N0) hanno una sopravvivenza a 5 anni del 44%. I pazienti con coinvolgimento linfonodale N2 hanno una sopravvivenza del 15% a 5 anni.

Un ulteriore punto da considerare è il trattamento neoadiuvante.

In assenza di dati della letteratura consideriamo i seguenti vantaggi teorici:

- Possibilità di ridurre le dimensioni del tumore
- sterilizzare i tessuti dalle possibili micrometastasi presenti al momento della diagnosi
- possibilità di definire la risposta del tumore alla chemioterapia (escludendo dalla chirurgia le neoplasie in rapida progressione sotto trattamento chemioterapico).

In letteratura sono evidenti gli studi in cui si dimostra che la sopravvivenza a lungo termine di tutti gli stadi di malattia non viene inficiata dall' esecuzione del trattamento neoadiuvante.

Nella nostra serie non si evidenzia un vantaggio di sopravvivenza nei pazienti sottoposti a trattamento pre-operatorio.

Nella nostra casistica inoltre solo il 50% dei pazienti si dimostrano all' atto della chirurgia "very T4", e risulta impossibile definire con certezza nel preoperatorio la reale infiltrazione della SVC.

Per quanto riguarda le ricostruzioni della SVC la scelta della tecnica e del materiale per eseguire la ricostruzione dipende dall' entità dell' infiltrazione della stessa.

Storicamente per la SVC si raccomandava il PTFE, ma il suo utilizzo è gravato dalla necessità di assunzione a lungo termine di anticoagulanti, inoltre la SVC è un condotto alto flusso/bassa pressione per cui il PTFE si adatta male alle caratteristiche del vaso.

La formazione del tessuto fibrotico aumenta inoltre il rischio di trombosi del condotto.

Il pericardio rappresenta un ottimo materiale per la ricostruzione della SVC ma quello autologo spesso non è sufficiente alla riparazione di infiltrazioni estese.

Si utilizza pertanto il pericardio bovino, negli anni passati preventivamente trattato con gluteraldeide per ridurre l' antigenicità ma predisponendo alla mineralizzazione della struttura.

Ultimamente viene utilizzata una sostanza decalcificante (Biocor) che riduce la risposta infiammatoria.

Dall' analisi statistica che correla la sopravvivenza all' utilizzo dei biomateriali si evince che la sopravvivenza del paziente in cui viene impiegata una protesi per sostituire parzialmente o interamente la SVC è significativamente inferiore rispetto ai pazienti resecati senza l' impiego di protesi ($p=0,001$).

Non risulta, invece, alcuna correlazione tra sopravvivenza e tipo di biomateriale utilizzato (PTFE/pericardio bovino/pericardio autologo).

Verosimilmente si tratta di una correlazione dovuta ad una maggiore estensione dell' infiltrazione parenchimale o linfonodale che necessita di una sostituzione della vena cava con materiali protesici.

In conclusione, rispetto a 15 anni fa è possibile offrire una possibilità di trattamento chirurgico in pazienti con neoplasie polmonari infiltranti la SVC.

Un' accurata selezione del paziente è la chiave del successo terapeutico.

Si può ottenere una buona sopravvivenza anche nei pazienti sottoposti a chemioterapia neoadiuvante, escludendo però dall' intervento, previa esecuzione di mediastinoscopia o EBUS, i pazienti con coinvolgimento linfonodale N2.

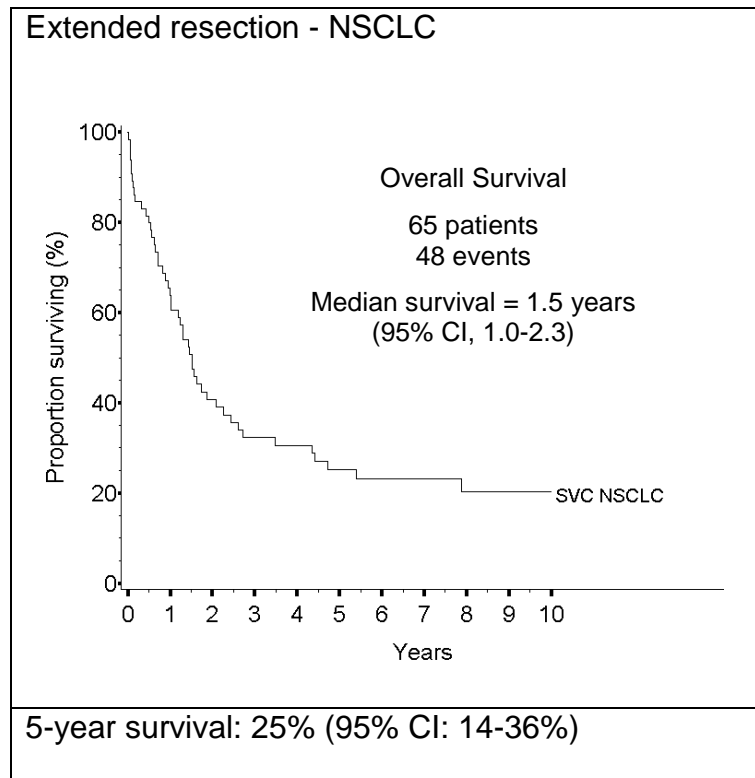
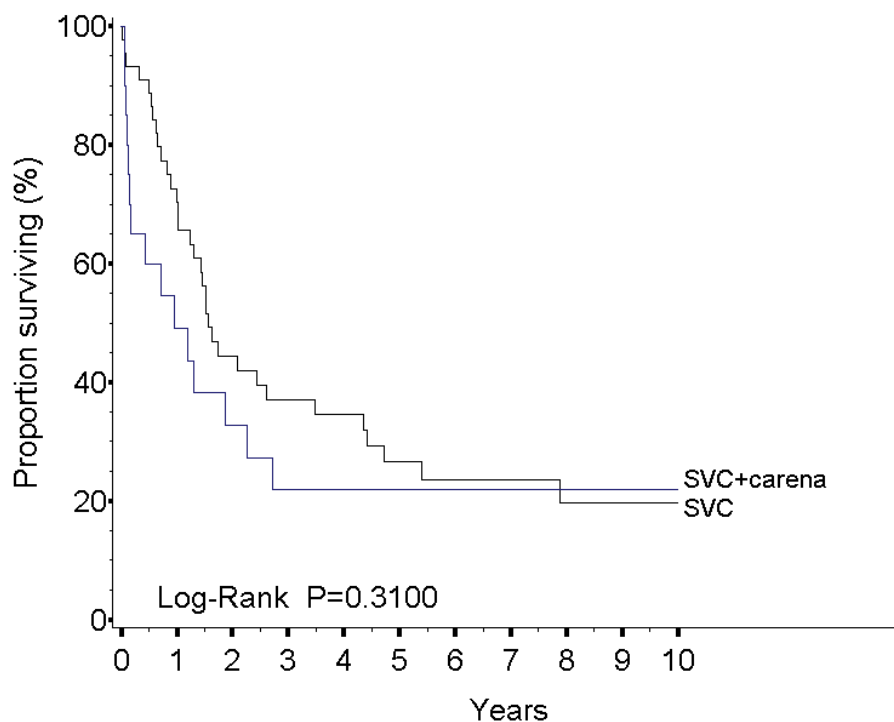


Figura 1.

La sopravvivenza globale a 5 anni in tutto il campione di pazienti sottoposto ad intervento resettivo per cancro del polmone con resezione di vena cava (n=65) è stata del 25%.

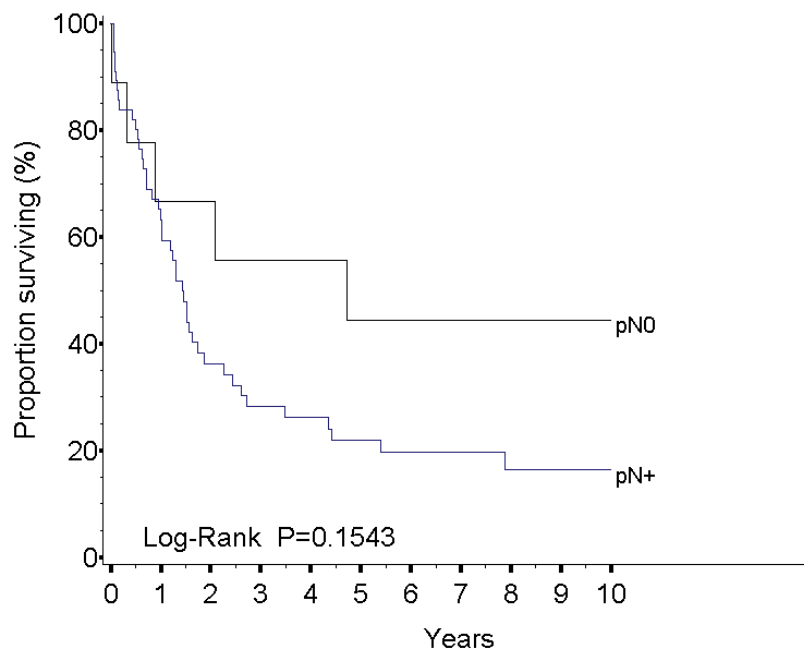


Patients at risk						
	Baseline	1year	2 years	3 years	4 years	5 years
SVC	43	30	18	15	13	10
SVC +carena	20	9	6	4	4	4
Overall Survival (95% confidence intervals)						
	Baseline	1year	2 years	3 years	4 years	5 years
SVC	100%	70% (57-84)	44% (29-59)	37% (22-51)	34% (20-49)	26% (13-40)
SVC + Carena	100%	49% (27-71)	32% (11-54)	22% (3-40)	22% (3-40)	22% (3-40)

Figura 2

Curve di sopravvivenza relative ai pazienti sottoposti a resezione di cancro del polmone con vena cava con o senza resezione di carena.

Extended resection - NSCLC



Patients at risk

	Baseline	1 year	2 years	3 years	4 years	5 years
pN0	9	6	6	5	5	4
pN+	56	33	18	14	12	10

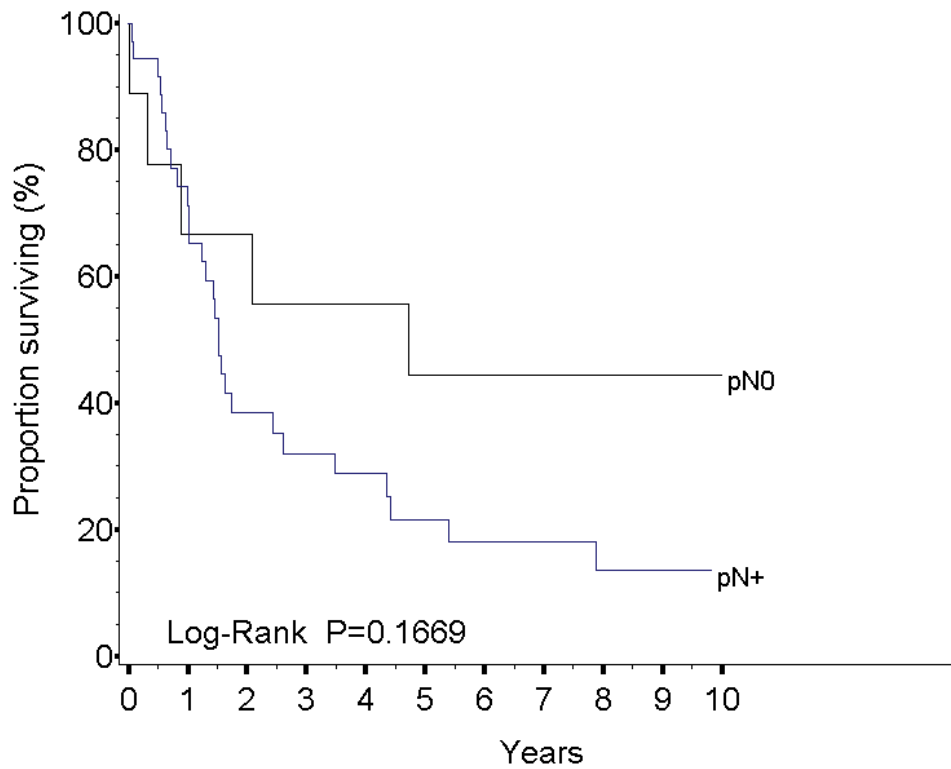
Overall Survival (95% confidence intervals)

	Baseline	1 year	2 years	3 years	4 years	5 years
pN0	100%	67% (36-97)	67% (36-97)	56% (23-88)	56% (23-88)	44% (12-77)
pN+	100%	63% (51-76)	36% (23-49)	28% (16-40)	26% (14-38)	22% (10-33)

Fig. 3

Nei pazienti sottoposti a resezione di SVC il grado di coinvolgimento linfonodale mediastinico è risultato il fattore prognostico maggiormente significativo (N0 44%; N+= 22%)

SVC alone

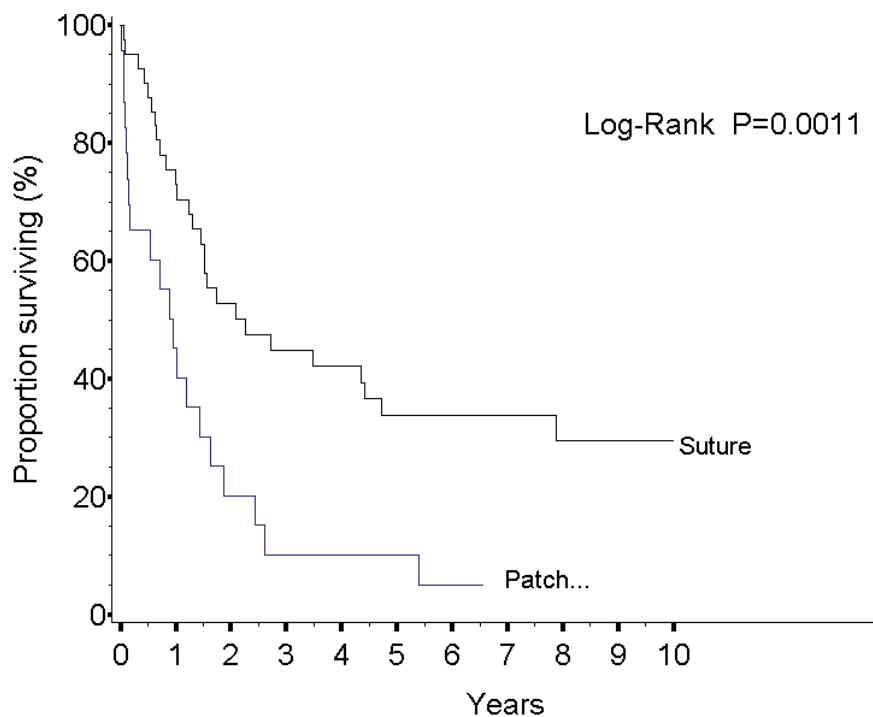


Patients at risk						
	Baseline	1year	2 years	3 years	4 years	5 years
pN0	9	6	6	5	5	4
pN+	36	24	12	10	8	6

Overall Survival (95% confidence intervals)						
	Baseline	1year	2 years	3 years	4 years	5 years
pN0	100%	67% (36-97)	67% (36-97)	56% (23-88)	56% (23-88)	44% (12-77)
pN+	100%	71% (56-86)	38% (22-54)	32% (16-48)	28% (13-44)	21% (7-36)

Fig. 4

Nei pazienti sottoposti a resezione di SVC senza resezione della carena il grado di coinvolgimento linfonodale mediastinico è risultato il fattore prognostico maggiormente significativo (N0 44%; N+= 21%)

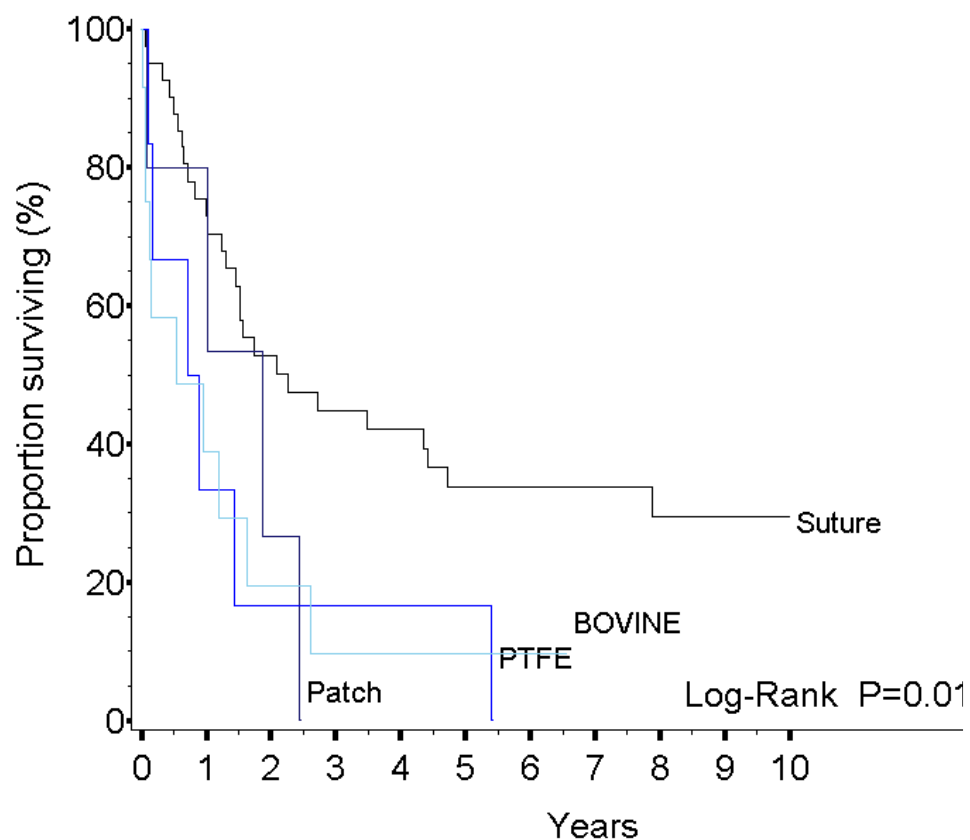


Patients at risk						
	Baseline	1year	2 years	3 years	4 years	5 years
Suture	41	29	20	17	15	12
Patch/PTFE/Bovine	23	9	4	2	2	2

Overall Survival (95% confidence intervals)						
	Baseline	1year	2 years	3 years	4 years	5 years
Suture	100%	73% (59-87)	52% (37-68)	45% (29-60)	42% (26-57)	33% (18-48)
Patch/PTFE/Bovine	100%	45% (25-66)	20% (3-38)	10% (0-23)	10% (0-23)	10% (0-23)

Fig.5

L'utilizzo di materiale protesico (sia biologico che sintetico) dopo resezione della SVC è risultato un fattore prognostico ad impatto negativo sulla sopravvivenza (31% vs 19% p=0,001)



Patients at risk

	Baseline	1 year	2 years	3 years	4 years	5 years
Suture	41	29	20	17	15	12
Patch	5	3	1	-	-	-
PTFE	6	2	1	1	1	1
Bovine	12	4	2	1	1	1

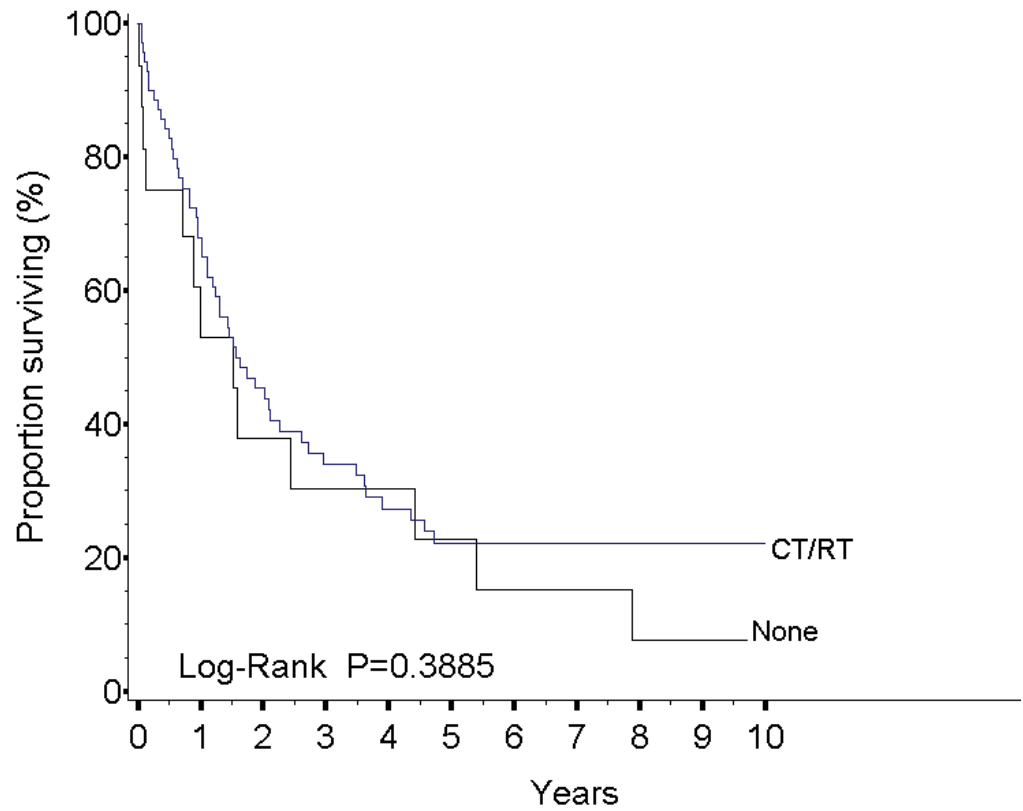
Overall Survival (95% confidence intervals)

	Baseline	1 year	2 years	3 years	4 years	5 years
Suture	100%	73% (59-87)	52% (37-68)	45% (29-60)	42% (26-57)	33% (18-48)
Patch	100%	78% (39-100)	26% (0-69)	-	-	-
PTFE	100%	33% (0-71)	17% (0-46)	17% (0-46)	17% (0-46)	17% (0-46)
Bovine	100%	39% (11-69)	20% (0-43)	10% (0-28)	10% (0-28)	10% (0-28)

Fig. 6

Curve di sopravvivenza rispetto all' utilizzo dei biomateriali

Induction treatment

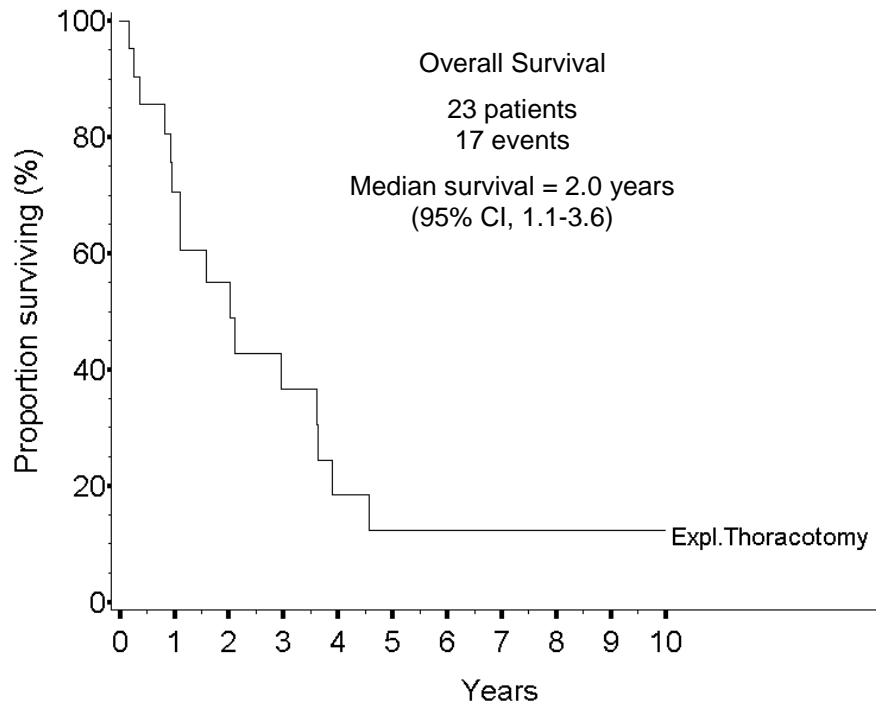


Patients at risk						
	Baseline	1year	2 years	3 years	4 years	5 years
None	14	6	5	4	4	3
CT/RT	51	33	19	15	13	11

Overall Survival (95% confidence intervals)						
	Baseline	1year	2 years	3 years	4 years	5 years
None	100%	48% (21-75)	40% (14-67)	32% (7-58)	32% (7-58)	24% (1-47)
CT/RT	100%	68% (55-81)	41% (27-55)	32% (19-45)	30% (17-43)	25% (13-38)

Fig. 7

Curve di sopravvivenza dei pazienti sottoposti a terapia (CT/RT) preoperatoria.



5-year survival: 12% (95% CI: 0-28%)

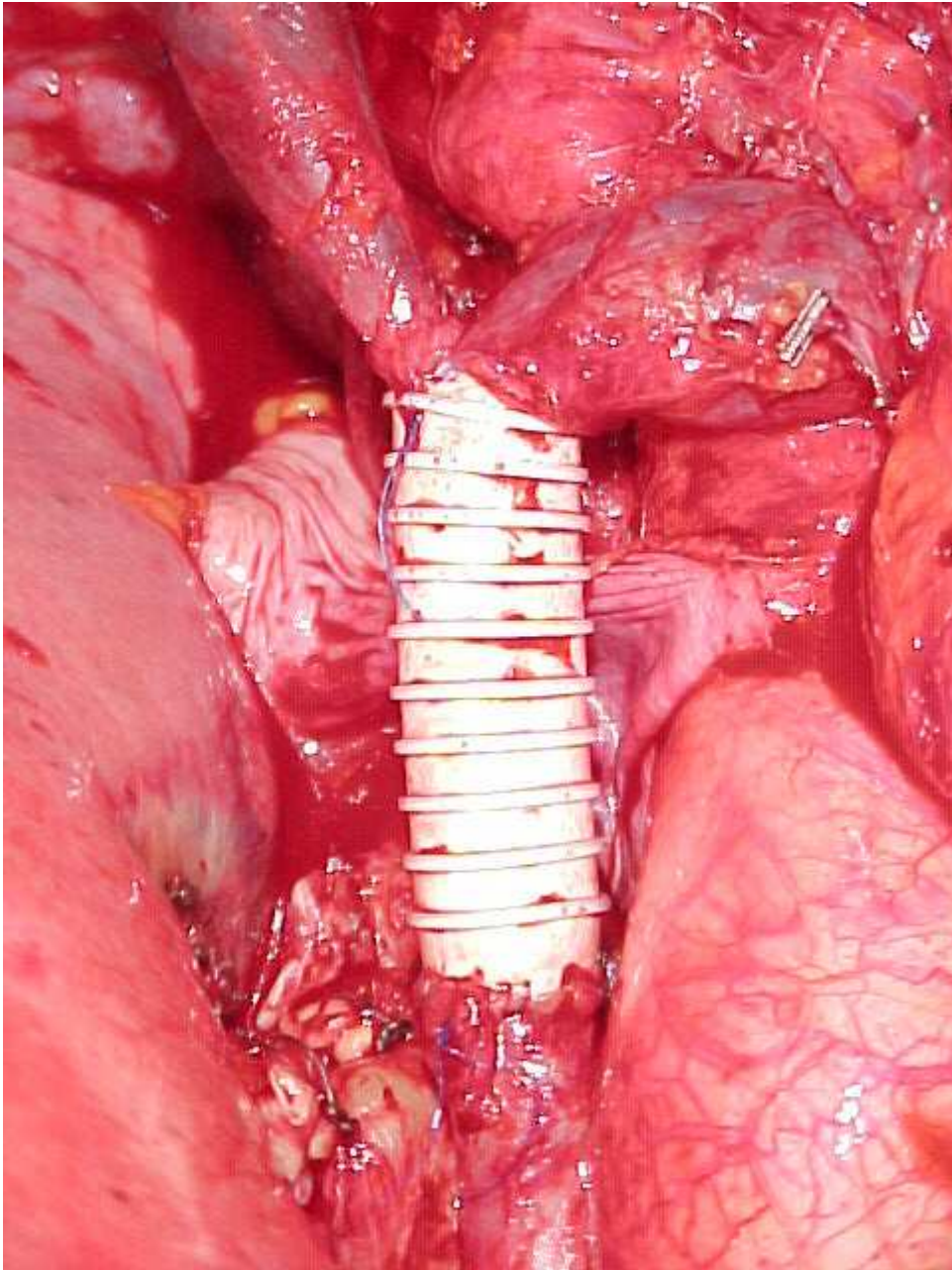
Fig. 8

Nei pazienti sottoposti a toracotomia esplorativa (n=23) e successivamente avviati ad un trattamento radio-chemioterapico la sopravvivenza a 5 anni è stata del 12%.

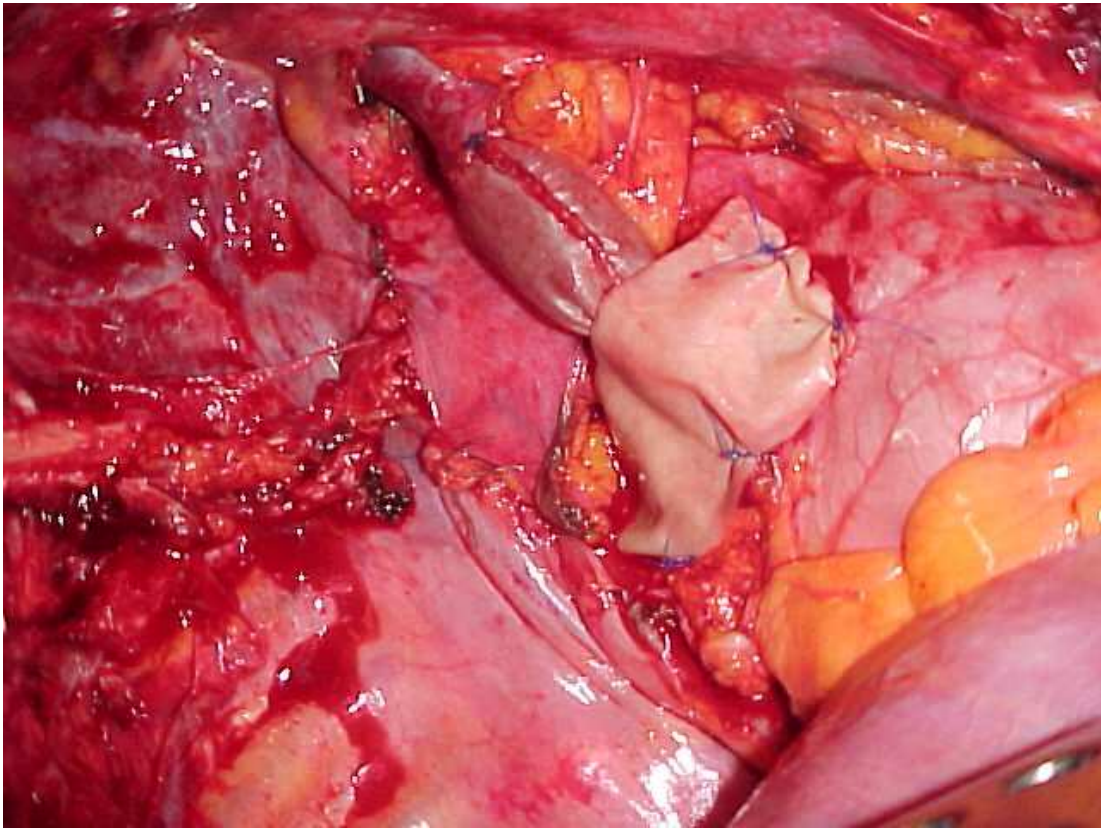
	Patients	HR(95%CI)	p-value
Age			
<60	33	1.00	
≥60	55	2.05 (1.12-3.74)	0.02
Sex			
Men	71	1.00	
Women	17	1.19 (0.61-2.32)	0.62
Type			
SVC	65	1.00	
Exploratory thoracotomy	23	0.55 (0.08-3.97)	0.55
Stage			
0-II	12	1.00	
III-IV	53	2.62 (1.06-6.49)	0.03
Adjuvant treatment*			
None	43	1.00	
Any CT/RT	20	0.95 (0.47-1.90)	0.87
Resection / T4			
SVC+Carena	20	0.97 (0.37-2.57)	0.95
SVC Pneumonectomy	10	1.00	
SVC Other resections	35	0.56 (0.23-1.37)	0.21
Residual disease			
R0	56	1.00	
R1-R2	9	1.50 (0.65-3.47)	0.35

Fig. 9

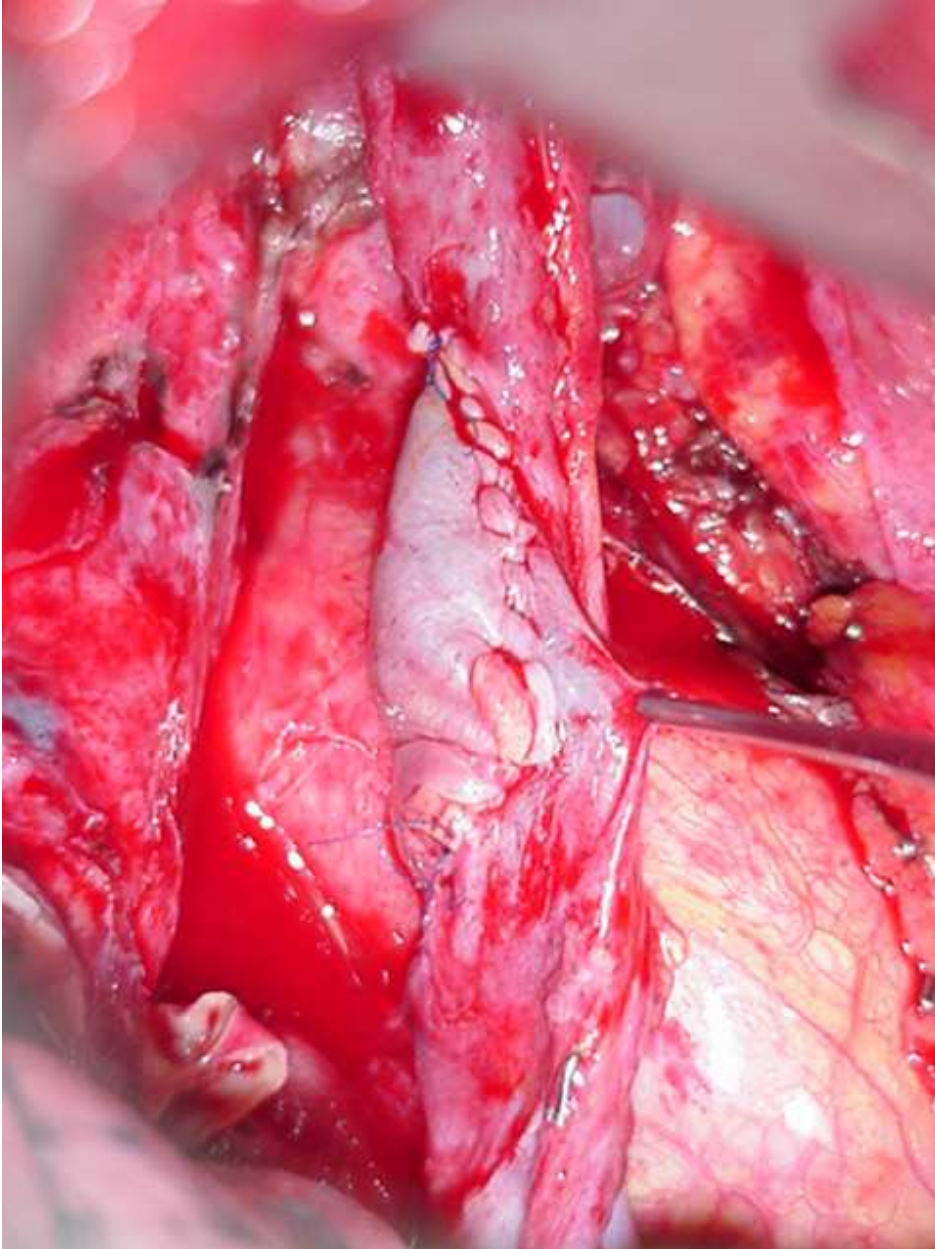
Analisi multivariata: l'età avanzata (≥60 anni), e stadi avanzati (III-IV) risultano fattori di rischio indipendenti.



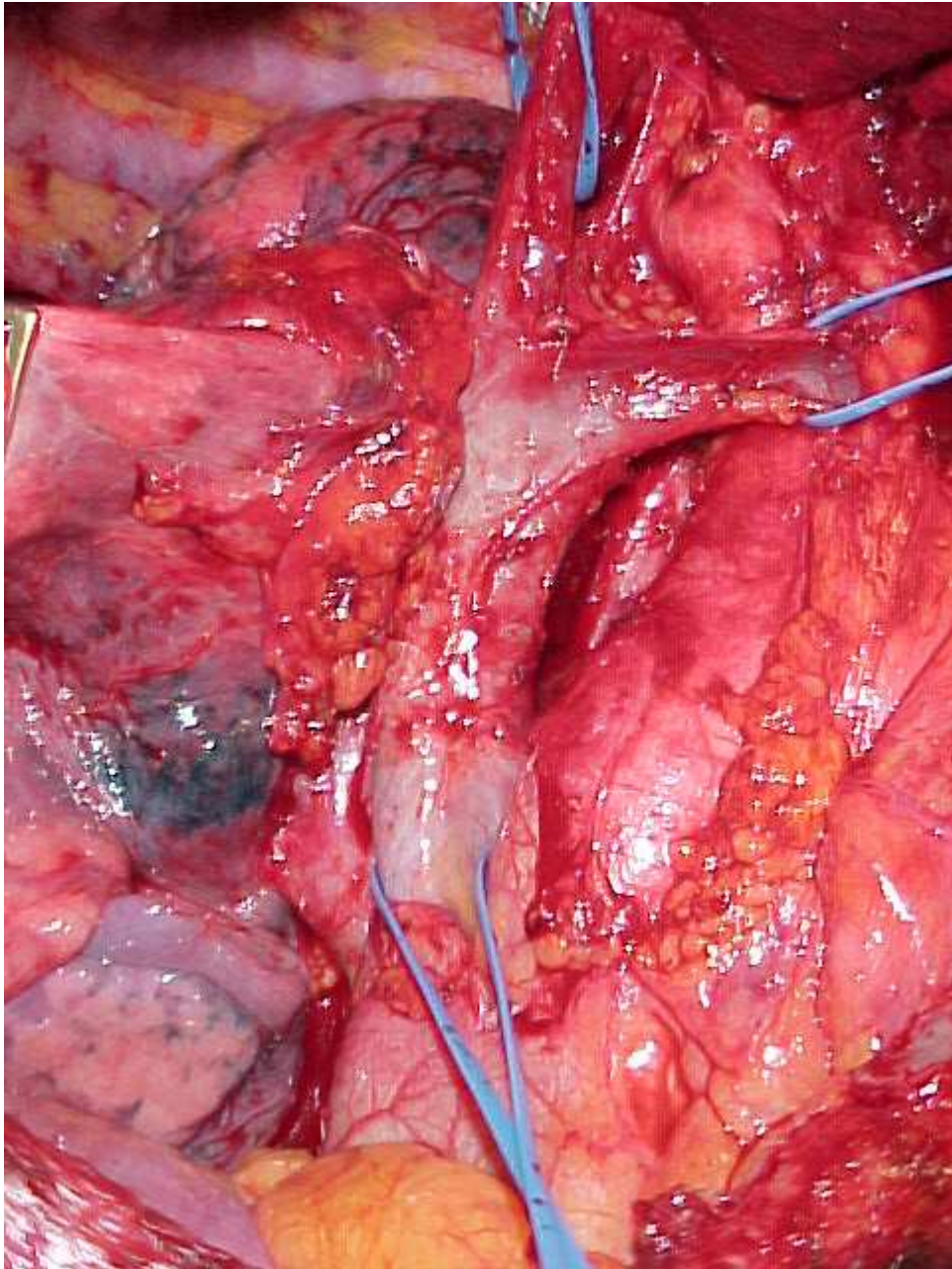
Protesi in PTFE armato



Protesi di pericardio bovino della SVC + ricostruzione della breccia pericardica



Patch di pericardio autologo



Infiltrazione della SVC



Neoplasia cT4 infiltrante SVC + carena

Bibliografia

- [1] Ginsberg RJ, Vokes EE, Rosenzweig K. Non small cell lung cancer. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer. Principles and practice of oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2001:925–83.
- [2] Salsali M. A safe technique for resection of the nonobstructed superior vena cava. *Surg Gynecol Obstet* 1966;123:91
- [3] Okereke IC, Kesler KA, Rieger KM, Birdas TJ, Mi D, Turrentine MW, Brown JW. Results of superior vena cava reconstruction with externally stented-polytetrafluoroethylene vascular prostheses. *Ann Thorac Surg*. 2010 Aug;90(2):383-7.
- [4] Lanuti M, De Delva PE, Gaissert HA, Wright CD, Wain JC, Allan JS, Donahue DM, Mathisen DJ. Review of superior vena cava resection in the management of benign disease and pulmonary or mediastinal malignancies. *Ann Thorac Surg*. 2009 Aug;88(2):392-7.
- [5] Yang HX, Hou X, Lin P, Rong TH, Yang H, Fu JH. Survival and risk factors of surgically treated mediastinal invasion T4 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2009 Aug;88(2):372-8.
- [6] Yildizeli B, Darteville PG, Fadel E, et al. Results of primary surgery with T4 nonsmall cell lung cancer during a 25-year period in a single center: the benefit is worth the risk. *Ann Thorac Surg* 2008;86(4):1065–75.

- [7] Spaggiari L, Leo F, Veronesi G, et al. Superior vena cava resection for lung and mediastinal malignancies: a single-center experience with 70 cases. *Ann Thorac Surg* 2007;83(1):223–9
- [8] Suzuki K, Asamura H, Watanabe S, et al. Combined resection of superior vena cava for lung carcinoma: prognostic significance of patterns of superior vena cava invasion. *Ann Thorac Surg* 2004;78(4):1184–9 [discussion: 1184–9].
- [9] Shargall Y, de Perrot M, Keshavjee S, et al. 15 years single center experience with surgical resection of the superior vena cava for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004;45(3):357–63.
- [10] Spaggiari L, Magdeleinat P, Kondo H, et al. Results of superior vena cava resection for lung cancer. Analysis of prognostic factors. *Lung Cancer* 2004;44(3):339–46.
- [11] Thomas P, Magnan PE, Moulin G, et al. Extended operation for lung cancer invading the superior vena cava. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994;8(4):177–82.
- [12] Tsuchiya R, Asamura H, Kondo H, et al. Extended resection of the left atrium, great vessels, or both for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1994;57(4):960–5.
- [13] Brewster DC. Prosthetic grafts. In: Rutherford RB, editor. *Vascular surgery*. Philadelphia: WB Saunders; 1995. p. 492–521
- [14] Sekine Y, Suzuki H, Saitoh Y, et al. Prosthetic reconstruction of the superior vena cava for malignant disease: surgical techniques and outcomes. *Ann Thorac Surg* 2010;90(1):223–8