

Universita' degli Studi di Bologna

**Dottorato di Ricerca
in
Scienze Pneumo Cardio Toraciche
di Interesse Medico e Chirurgico**

*Chemioterapia preoperatoria e
complicanze respiratorie dopo resezione
polmonare*

Coordinatore

Prof. Sandro Mattioli

Relatore

Prof. Lorenzo Spaggiari

Dottorando

Dott. Francesco Leo

Settore Scientifico Disciplinare MED 21

Chemioterapia preoperatoria e complicanze respiratorie dopo resezione polmonare

1. INTRODUZIONE.....	3
2. LA TOSSICITA' POLMONARE DA CHEMIOTERAPIA.....	5
3. IL DANNO POLMONARE COMBINATO.....	16
4. FUNZIONE RESPIRATORIA E CHEMIOTERAPIA.....	21
5. LA RESEZIONE POLMONARE DOPO CHEMIOTERAPIA.....	24
6. PNEUMONECTOMIA E CHEMIOTERAPIA.....	28
7. CONCLUSIONI.....	37

INTRODUZIONE

L'utilizzo della chemioterapia a scopo di induzione nello stadio III del tumore del polmone ha avuto larga diffusione dopo la pubblicazione quasi contemporanea di 2 studi di fase III che mostravano un netto beneficio in termini di sopravvivenza ^(1,2), nonostante i risultati siano stati ottenuti con campioni di limitata dimensione (60 soggetti per braccio) e non siano stati confermati da studi successivi .

Tale miglioramento della sopravvivenza nel tumore polmonare non microcitoma è stato documentato anche nel caso della chemioterapia adiuvante negli stadi Ib e II, i cui benefici sembrano oltrepassare gli effetti tossici del trattamento ⁽³⁾.

Tra le differenti tossicità legate all' uso della chemioterapia di induzione, la tossicità polmonare rappresenta un evento raro. In realtà, la tossicità polmonare clinicamente evidente rappresenta probabilmente la punta di un iceberg la cui base è costituita da un effetto polmonare avverso di minima entità su una consistente quota di pazienti trattati. Tale danno potrebbe essere una delle cause dell' aumentato rischio di morbidità postoperatoria segnalato da alcuni autori nei pazienti sottoposti a chirurgia dopo il trattamento di induzione.

Lo scopo di questo studio è l'analisi delle evidenze disponibili in tema di danno polmonare da chemioterapia, verificando l'ipotesi che essa generi, oltre a rari casi di tossicità acuta, una riduzione della funzione respiratoria che possa avere un impatto sul rischio di complicanze respiratorie dopo resezione polmonare.

2. LA TOSSICITA' POLMONARE DA CHEMIOTERAPIA

Numerosi farmaci causano come evento avverso una pneumopatia interstiziale diffusa. Tra questi, i farmaci chemioterapici ne sono responsabili con una frequenza non trascurabile (tabella 1) ⁽⁴⁾.

Tabella 1

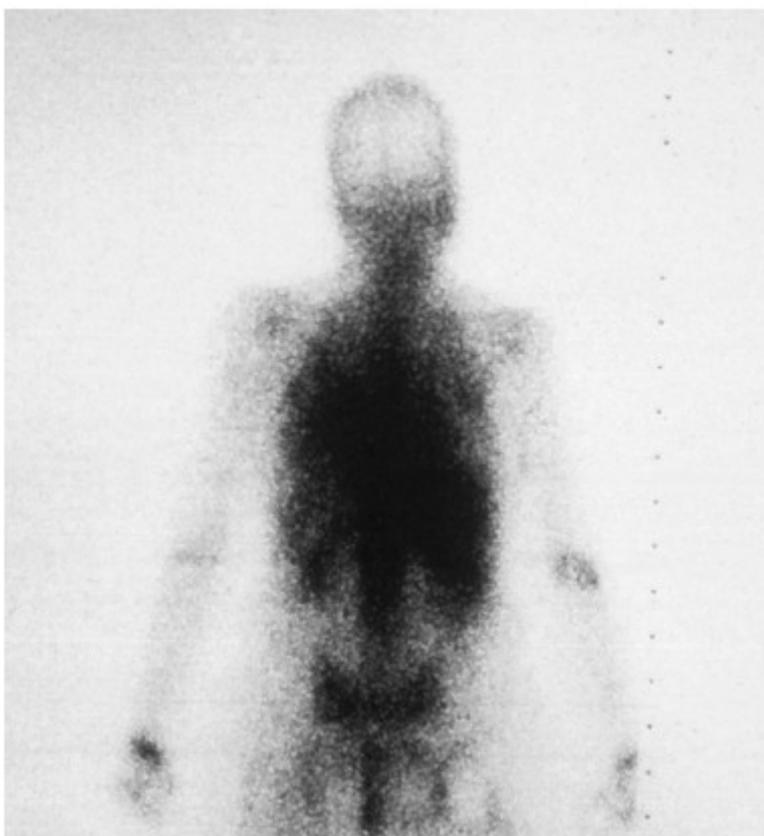
Type of infiltrative lung disease	Prototypic drug(s)	Frequency	Severity	Literature	Number of causative drugs [11]
NSIP-cellular	Methotrexate, nilutamide	Common	Mild	[18, 46]	89
Granulomatous IP	BCG, methotrexate	Uncommon	Mild	[18, 117, 118]	8
Pseudo-sarcoidosis	Interferons (antiretroviral therapy?)	Uncommon	Mild	[20, 23, 119]	3
Eosinophilic pneumonia	Antibiotics, NSAID, ACE inhibitors	Common	Can be severe	[58, 120, 121]	95
Organizing pneumonia	Amiodarone, bleomycin, interferons, nitrofurantoin, radiations, statins	Common	Can be severe	[83, 84, 122, 123]	23
DIP	Nitrofurantoin	Rare	Moderate	[124]	3
LIP	Phenytoin	Very rare?	Mild	[125]	1
NSIP-fibrotic, or IPF-like	Amiodarone, chemotherapy, ergots	Quite common	Severe	[8, 48, 126]	34
AIP/DAD	Chemotherapy, gold, methotrexate*	Quite common	Usually severe	[127-132]	10 and most chemotherapies
Alveolar filling process with foamy macrophage	Amiodarone, mineral oil	Quite common	Variable	[9, 10, 45]	2
Alveolar haemorrhage pulmonary haemosiderosis**	Anticoagulants, fibrinolytic agents, penicillamine, PTU	Unusual	Variable	[133-137]	25
Proteinosis-like	Busulfan	Rare	?	[138, 139]	1

NSIP: nonspecific interstitial pneumonia; IP: interstitial pneumonia; DIP: desquamative interstitial pneumonia; LIP: lymphocytic interstitial pneumonia; IPF: idiopathic pulmonary fibrosis; AIP: acute (or accelerated) interstitial pneumonia; DAD: diffuse alveolar damage; PTU: propyl-thiouracil; BCG: bacille Calmette-Guérin; NSAID: nonsteroid anti-inflammatory; ACE: angiotensin converting enzyme. *: as per gold or methotrexate, it may be difficult to distinguish "hyperdense" cellular NSIP, from true DAD; **: in addition, alveolar haemorrhage may complicate most cases of acute cellular interstitial pneumonia; ?: too few data available.

Il modello del danno polmonare da chemioterapia è rappresentato dalla bleomicina ⁽⁵⁾. Il primum movens del danno è ritenuto la formazione di radicali di ossigeno che interagiscono con lo ione Fe^{3+} . L'effetto diretto dei radicali associato con la produzione di citochine produce un' alterazione della

Figura 1. Scintigrafia al Gallio di un paziente con dispnea trattato con bleomicina. La captazione diffusa bilaterale è compatibile con una polmonite indotta da bleomicina

membrana alveolo-capillare con la formazione di essudato endo-alveolare.



captazione bilaterale alla scintigrafia al Gallio in un paziente con dispnea dopo trattamento con bleomicina ⁽⁶⁾.

L'entità del danno diretto e la quantità di citochine prodotte determinano la presenza e la reversibilità delle manifestazioni cliniche così come la progressione verso la fibrosi polmonare (soprattutto quando IL-2 e TGF- β sono aumentate e quando è stimolata la produzione di collagene). Un secondo modello di danno polmonare noto è quello del metotrexate, in cui il quadro di edema polmonare non-cardiogeno sarebbe da ricondursi ad un danno diretto sui pneumociti di tipo I o sull'endotelio vascolare e alla produzione conseguente di citochine, eventualmente associato a un meccanismo immune documentato da un aumentato numero di linfociti CD4+ nel lavaggio bronchioloalveolare ⁽⁷⁾. Entrambi questi due farmaci non sono utilizzati nel trattamento del tumore polmonare.

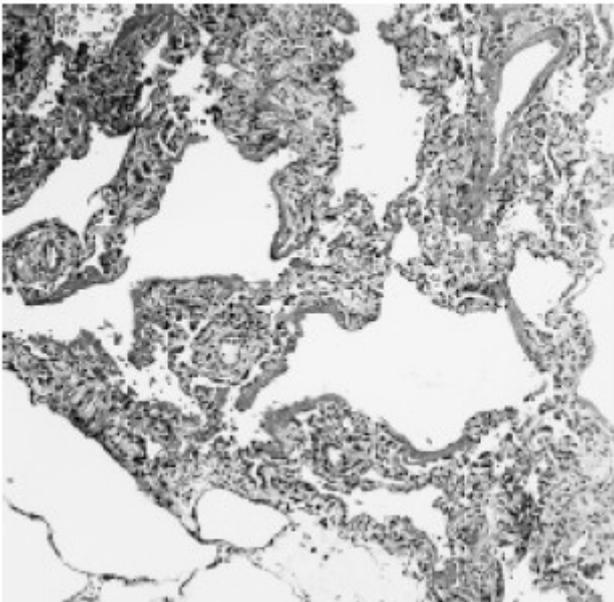


Figura 2. Danno alveolare diffuso con presenza di membrane ialine in un caso di polmonite acuta da metotrexate ⁽⁸⁾.

La tossicità polmonare dei farmaci chemioterapici utilizzati nel tumore polmonare è un evento raro ma anche sottostimato e solo raramente riportato,

sia perché i dati sono di difficile raccolta sia per l'estrema aspecificità dei sintomi e dei quadri clinici, che spesso entrano in diagnosi differenziale con la polmonite, la linfangite neoplastica e la progressione di malattia. A causa di tutto ciò, nessun dato di tossicità polmonare è disponibile dalle varie metanalisi pubblicate ⁽⁹⁾. I meccanismi del danno sono solo speculativi e non esistono consistenti studi sperimentali focalizzati su tale problema. Nonostante ciò, una analisi trasversale della letteratura permette di evincere alcuni dati sulla tossicità polmonare dei farmaci più usati nel tumore polmonare.

I sali di platino sono il cardine del trattamento del tumore polmonare. Tra di essi, il cisplatino è il farmaco più usato, per il quale la tossicità polmonare non viene segnalata come potenziale evento avverso. In realtà, quando utilizzato da solo come prima linea di trattamento nella malattia avanzata o metastatica, è stato riportato un tasso di tossicità polmonare (pulmonary dyspnea) del 5% ⁽¹⁰⁾, con un tasso di eventi di grado IV del 2%. Nel caso del carboplatino, i dati di tossicità sono indiretti: il suo utilizzo in associazione alla gemcitabina aumenta del 2% il tasso di tossicità polmonare di grado III e IV in confronto all'uso esclusivo della gemcitabina ⁽¹¹⁾. Rari episodi di tossicità polmonare sono stati segnalati anche con l'uso dell'oxaliplatino nel contesto di pazienti trattati per patologia coloretale ^(12,13).

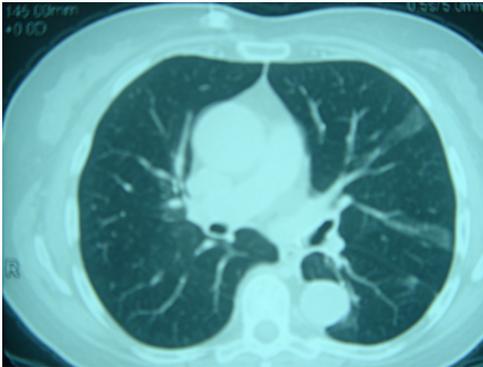
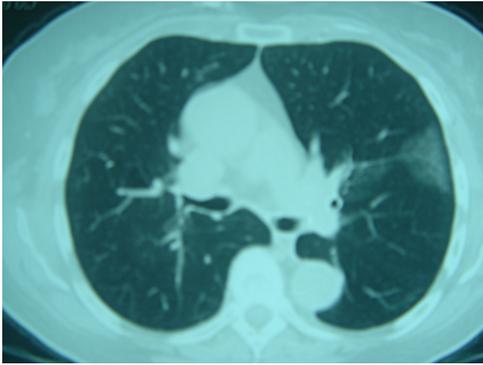


Figura 3. Infiltrati polmonari a vetro smerigliato completamente asintomatici dopo 6 mesi di trattamento con carboplatino per localizzazioni polmonari da adenocarcinoma del colon, osservazione personale.

In oncologia toracica il cisplatino è raramente utilizzato come monochemioterapia. Quando associato alla gemcitabina, la tossicità polmonare diventa del 7%. La gemcitabina, analogo della deossicitidina simile alla citosina arabinoside, è un farmaco per il quale è stato riportato un tasso di tossicità polmonare oscillante tra lo 0 e il 5%.

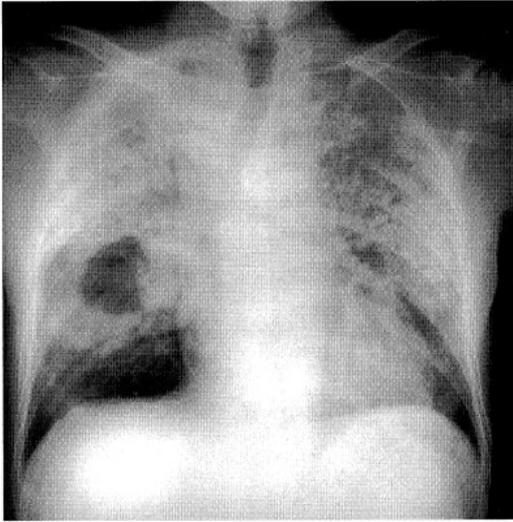


Figura 4. Quadro al ricovero in donna di 60 anni trattata con 5 cicli di gemcitabina come II linea per un Ca mammario metastatico (Davidoff, Resp Med 2006; 100: 760-763)



Essa incrementa la tossicità polmonare di farmaci come la bleomicina ⁽¹⁴⁾. La presentazione clinica è spesso subdola e aspecifica, caratterizzata da un

infiltrato reticolo-nodulare alla radiografia del torace e da una dispnea progressiva che può evolvere sino all' ARDS conclamato. Per quando riguarda la patogenesi del danno, si ritiene che esso sia da ascrivere ad una reazione infiammatoria a livello della membrana alveolocapillare mediato da citochine. Nonostante esso sia generalmente responsivo all' arresto del farmaco e alla terapia steroidea, la mortalità si aggira intorno al 20% ⁽¹⁵⁾.

La mitomicina è un altro farmaco diffusamente utilizzato per il trattamento del tumore polmonare. La tossicità polmonare di questo farmaco oscilla tra il 2 e il 38%, è a lenta insorgenza e si manifesta generalmente quando si è oltrepassata la dose complessiva di 78 mg ⁽¹⁶⁾. Il quadro endobronchiale sembra caratterizzarsi per una alveolite florida linfocitaria con un normale rapporto CD4/CD8 ⁽¹⁷⁾. Dalla Mayo Clinic sono stati segnalati 14 casi di tossicità polmonare da mitomicina, occorsi generalmente dopo il IV ciclo di trattamento, nonostante una premedicazione con corticosteroidi in 11 casi e con una progressione verso l'insufficienza respiratoria nel 40% dei casi ⁽¹⁸⁾. L'effetto è dose-dipendente ad una dose cumulativa di 20 mg/m² ⁽¹⁹⁾. Dal punto di vista sperimentale se si confronta il danno da mitomicine con il danno da bleomicina su linee cellulari di endotelio umano (HVEC e HMEC) e di tumore coloretale umano (DLD-1), il meccanismo di danno non sembra essere legato alla formazione di radicali liberi per entrambe ⁽²⁰⁾. Mentre l' esposizione a

mitomicina non genera incremento di citochine, la bleomicina aumenta la concentrazione di TGF-beta. Il limite dell'applicabilità del modello è che le mitomicine sperimentalmente hanno una maggiore tossicità endoteliale rispetto alla bleomicina, mentre in clinica accade l'opposto.

L'associazione con alcaloidi della vinca può aumentare il rischio di una tossicità acuta da mitomicina. Nell'esperienza del Memorial Sloan Kettering Cancer Center, l'incidenza di distress respiratorio acuto è stata del 6.5% (25/387), con una evidenza radiologica nell'87% dei casi ed esitante in una insufficienza respiratoria cronica nel 60% dei casi ⁽²¹⁾.

Due dei cicli più utilizzati comprendenti la mitomicina sono il MIC (mitomicina/ifosfamide/cisplatino) e l'MVP (mitomicina/vinblastina/cisplatino). La tossicità polmonare del MIP e del MVP è stimata intorno al 3% ⁽²²⁾ ma è probabilmente sottostimata in considerazione sia dei dati pubblicati dal Memorial citati prima, sia considerando due studi che confrontano MIP/MVP con carboplatino/docetaxel o cisplatino e gemcitabina ^(23,24). In entrambi gli studi non sono citati dati diretti di tossicità polmonare ma sono riportati i dati sulla qualità di vita nei due gruppi. Considerando il parametro "dispnea", è assolutamente evidente come MVP e MIC inducano un incremento della dispnea molto più marcato in confronto ai regimi contenenti platino. A conferma di ciò, la mortalità della chemioterapia di induzione con MVP

associata a resezione chirurgica è stata segnalata come nettamente incrementata⁽²⁵⁾. Probabilmente il MIP ha una tossicità polmonare inferiore del MVP, considerato che il suo tasso di eventi grado III e IV è del 2% confrontato con il 4% di cisplatino e gemcitabina⁽²⁴⁾. La sostituzione della mitomicina con la vindesina (VIP) sembrerebbe azzerare tale tossicità⁽²⁶⁾.

Anche l'associazione mitomicina/vinorelbina (un alcaloide della vinca semisintetico, 5 noranidrovinblastina) ha un potenziale sinergismo tossico⁽²⁷⁾ dovuto all'associarsi di una reazione avversa probabilmente su base allergica.

La polmonite interstiziale è una rara complicanza della somministrazione di paclitaxel⁽²⁸⁾ (stimata intorno al 3%) ma la sua incidenza aumenta sino al 50% nei casi di pazienti trattati con radioterapia concomitante. Il meccanismo imputato sembra essere una reazione immunologica cellulo-mediata scatenata dalla somministrazione del farmaco, alle volte non responsiva alla sospensione del farmaco e al cortisone. Il docetaxel, che ha un meccanismo d'azione simile al paclitaxel, può dare come effetto tossico una polmonite interstiziale del tutto simile a quella generata dal paclitaxel. La combinazione docetaxel/gemcitabina esita in un tasso di effetti avversi polmonari talmente alto (23%) da essere sconsigliata al di fuori di studi clinici controllati⁽²⁹⁾.



Figura 5. Paziente con tossicità polmonare severa da combinazione docetaxel/gemcitabina per carcinoma a cellule transizionali. Aspetto parenchimale a vetro smerigliato associato a pattern reticolare suggestivo per aree di fibrosi (Dunsford, Ann Oncol 1999; 10: 943-947)

L'associazione con cisplatino genera una tossicità polmonare del 5% con il paclitaxel e del 12% con il docetaxel nel contesto di pazienti con performance status di 2 e tumore non microcitoma in stadio avanzato ⁽³⁰⁾. La presunta maggiore pericolosità di platino e docetaxel è confermata anche da dati resi noti recentemente dalla casa farmaceutica Eli Lilly ⁽³¹⁾.

La tossicità polmonare da gefitinib ha un'incidenza dell' 1%. Il quadro clinico è quello di una polmonite interstiziale che sopraggiunge in media a circa 1 mese dall'esordio del trattamento e che può essere mortale in un terzo dei casi ⁽³²⁾.

Questa complicanza sembra avere una incidenza superiore nei pazienti asiatici rispetto a quelli nordamericani e in quelli con un quadro preesistente di fibrosi

polmonare ⁽³³⁾. Alcuni autori segnalano anche come

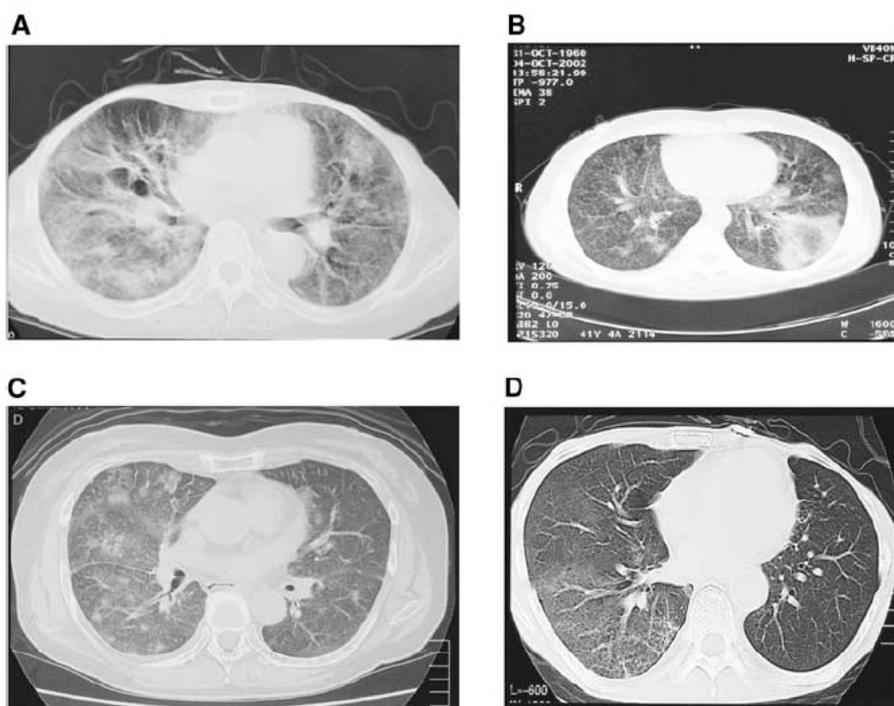
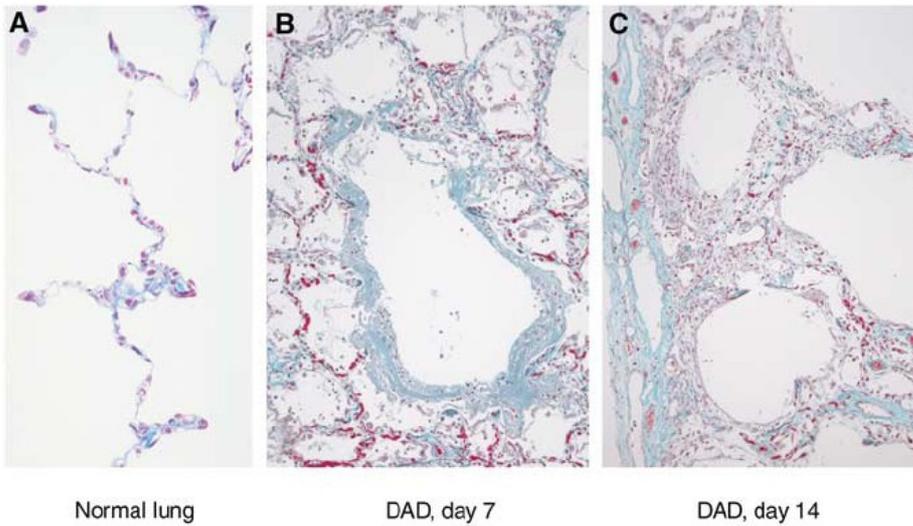


Figura 6. Evoluzione clinica di un danno polmonare da erlotinib (A: esordio, B: 1 settimana, C: 3 settimane, D: 6 settimane). Nell'immagine sottostante, quadro sperimentale di pneumopatia da erlotinib indotta con evoluzione in fibrosi a 2 settimane)



fattore di rischio una pregressa esposizione alla gemcitabina ⁽³⁴⁾. Per quanto ancora limitata l'esperienza con il suo utilizzo, anche l'erlotinib ha un tasso di tossicità polmonare intorno al 5% ⁽³⁵⁾.

3. IL DANNO POLMONARE COMBINATO

Se l'evento tossico polmonare da chemioterapia è un evento raro, l'ipotesi che esso rappresenti la quota visibile di un fenomeno più diffuso ma subclinico sembra legittima. Se così fosse, l'associazione della chemioterapia con altri trattamenti con una tossicità polmonare nota dovrebbe causarne un aumento di incidenza.

Se si prende in analisi la radioterapia, uno dei suoi effetti tossici più frequenti è rappresentato dalla polmonite post-attinica, che si manifesta di solito da 1 a 8 mesi dopo il trattamento e che si registra in circa il 20% dei pazienti.

Table 2
Clinical and dosimetric factors: actuarial incidence of lung injury

	6 months % actuarial rate		P (log-rank)
	Below/y	Above/n	
Surgery	4.0	21.2	0.02*
Chemotherapy	17.5	13.0	0.51
MMC	31.2	10.6	0.01*
GMC	14.3	15.9	0.69
VAL	23.8	10.8	0.07
PS-0	15.8	15.2	0.80
COPD	24.8	11.4	0.13
AGE (66 Years, M)	11.5	19.5	0.84
D_{iso} (61.6 Gy, M)	5.1	25.1	0.01*
V_{20} (21.2%, 1 st Q)	4.8	19.8	0.07
V_{25} (18.8%, 1 st Q)	0.0	21.3	0.02*

Abbreviations: MMC, mitomycin; GMC, gemcitabine; VAL, vinca alkaloids; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; PS-0, ECOG performance status 0; D_{iso} , prescribed dose (ICRU point); V_{20} , V_{25} , percentage of lung receiving ≥ 20 Gy ($\rightarrow \geq 25$ Gy); M, median; 1st Q, first quartile. The asterisk indicates the variables with $P \leq 0.05$. Both lungs considered as one organ.

Studio di Rancati, referenza 36

Lo studio dei fattori predittivi di polmonite post-attinica documenta che, nel caso di pazienti irradiati per tumore polmonare, la presenza di un pregresso trattamento con mitomicina triplica il rischio di evento polmonare avverso (31.2% versus 10.6%, p 0.01) e in caso di trattamento con alcaloidi della vinca tale rischio è raddoppiato (23.8 versus 10.8, p 0.07)⁽³⁶⁾.

Tali dati suggeriscono che la chemioterapia genererebbe un danno diffuso ma clinicamente silente che diventa significativo soltanto quando un evento a tossicità maggiore le viene abbinato.

In tal caso sarebbe ragionevole attendersi che tale abbinamento produca una maggiore tossicità polmonare quando i due trattamenti sono concomitanti piuttosto che quando essi sono sequenziali. Se si analizzano i risultati dello studio di Fournel, che ha comparato il trattamento chemioradioterapico

sequenziale (cisplatino 120 mg/m² e vinorelbina 30 mg/m²/settimana) a quello concomitante (cisplatino 20 mg/m² e etoposide 50 mg/m² gg 1-5 e 29-33), il braccio di trattamento concomitante ha un tasso di decessi entro i 6 mesi dell'8% mentre non ne sono stati registrati con il trattamento sequenziale ⁽³⁷⁾.

Tale sinergismo di danno è confermato anche in caso di altri tipi di radioterapia, dove il parenchima polmonare è interessato solo in misura marginale. E' il caso della chemio e radioterapia nel tumore mammario, dove, in caso di radioterapia postoperatoria, se alla chemioterapia con doxorubicina e ciclofosfamide viene aggiunto il paclitaxel, il rischio di polmonite post-attinica sale dall' 1.1% al 14.6% (p<0.001) ⁽³⁸⁾.

L'effetto di danno combinato dovrebbe essere evidente anche nella combinazione chemioterapia neoadiuvante-resezione polmonare, dato che le complicanze respiratorie sono la prima cause di morbidità dopo resezione polmonare. In realta' tale associazione è estremamente controversa per 3 diversi motivi:

1. Gli studi sono generalmente disegnati con l' intento di confrontare la popolazione di pazienti operati dopo chemioterapia con i pazienti operati nello stesso periodo di tempo senza trattamento di induzione. Il limite di tale approccio è che pazienti con un performance status adeguato per un

trattamento multimodale vengono confrontati con una popolazione eterogenea dal punto di vista delle condizioni generali e del tipo di intervento

2. Spesso l'ipotesi testata è che la chemioterapia di induzione aumenti la morbilità e la mortalità complessiva, senza una attenzione specifica alle complicanze respiratorie. Invece, nel postoperatorio, la maggior parte degli eventi sono costituiti da complicanze per le quali non è mai stato dimostrato un legame diretto con la chemioterapia (come per esempio la fibrillazione atriale).

3. Il trattamento neoadiuvante non è uniforme. Nel gruppo di pazienti pretrattati, il tipo di chemioterapia utilizzato è generalmente rappresentato da diverse associazioni, la cui tossicità polmonare intrinseca può variare in maniera importante. Inoltre, molte serie includono pazienti trattati con chemio e radioterapia preoperatoria.

L'ipotesi che un trattamento di induzione incrementi il rischio di tossicità polmonare postoperatoria è supportato da diversi dati disponibili in letteratura.

In primo luogo, se si analizza l'incidenza di complicanze respiratorie, la loro incidenza è più alta dopo chemioterapia (28% versus 15%, p 0.03)⁽³⁹⁾. Uno dei regimi con i quali tale aumento è risultato estremamente evidente è quello che prevede l'associazione di carboplatino e taxolo, con il quale il tasso di

complicanze maggiori sale al 26.5%, comparato al 6% dei pazienti non pretrattati (p 0.003) ⁽⁴⁰⁾.

Inoltre, l' intervento che ha un maggiore impatto sulla funzione respiratoria (la pneumonectomia) è quello piu' a rischio dopo chemioterapia di induzione. Infatti, nel 2001 è stata riportata una mortalita' del 25% dopo pneumonectomia destra eseguita in pazienti trattati con una chemioterapia di induzione (costituita in oltre il 30% dall' associazione mitomicina, vinblastina e cisplatino) ⁽⁴¹⁾.

In ultimo, il fatto che il trattamento di induzione ha un impatto sulle complicanze respiratorie anche in altri tipi di intervento, come l'esofagectomia ⁽⁴²⁾.

Quale sia esattamente il meccanismo che media tale incremento del rischio chirurgico non è noto. Gli unici due elementi noti sono: 1) che i trattamenti di induzione causano una riduzione della funzione respiratoria soprattutto per cio' che riguarda la membrana alveolocapillare, il cui parametro di riferimento è la diffusione per il monossido di carbonio (Dlco), 2) che l'aumento postoperatorio delle citochine è significativamente piu' elevato dopo chemioterapia di induzione ⁽⁴³⁾.

4. FUNZIONE RESPIRATORIA E CHEMIOTERAPIA

Al fine di meglio capire l'insorgenza e l'entità del danno polmonare da chemioterapia, diversi studi si sono focalizzati sulle modificazioni della funzione respiratoria dopo il trattamento. In generale, il confronto tra spirometrie eseguite prima e dopo trattamento chemioterapico documentano una riduzione dei volumi e della Dlco. Il tumore polmonare rappresenta una eccezione a questa regola, in quanto generalmente i volumi migliorano e la Dlco peggiora dopo chemioterapia. Il miglioramento dei volumi non è direttamente

legato al trattamento ma viene generalmente giustificato con la riduzione della massa tumorale e/o l' interruzione del fumo. Questa dicotomia rappresenta un problema specifico per la valutazione del rischio operatorio nei candidati a resezione polmonare, in quanto il miglioramento di parametri come FEV1 o FVC porta a una probabile sottovalutazione del rischio.

Le modificazioni funzionali sono anche legate ai farmaci utilizzati. Per quanto riguarda la mitomicina, diversi studi hanno dimostrato che la sua somministrazione causa ipossiemia, un difetto restrittivo e una diminuzione della Dlco. Confrontando le modificazioni respiratorie ottenute dopo somministrazione di MVP e di sola mitomicina, si è constatato che entrambi i regimi causano la stessa caduta di Dico (14%) e che essa è superiore al 20% in un terzo dei casi ⁽⁴⁴⁾ ma la sua entità non sembra correlata al rischio di tossicità polmonare (5%). L'uso di carboplatino e gemcitabine non modifica i volumi ma causa una diminuzione della diffusione di circa il 10%. Un calo significativo di Dico (>20%) si appalesa nel 24% dei casi ma solo nel 10% di essi diventa clinicamente evidente. Esso è generalmente transitorio, ritornando alla normalità a circa 2 mesi dalla fine del trattamento ⁽⁴⁵⁾.

Un legame sembrerebbe sussistere tra la diminuzione da chemioterapia della Dlco e il rischio di complicanze chirurgiche. E' stato riportato che, dopo trattamento di induzione (con l'uso però di regimi misti, MVP,

cisplatino/vindesina o cisplatino/vinorelbina), il valore di Dlco predetto postoperatorio (ppoDlco%) rimane l'unico parametro predittivo di morbidità polmonare ⁽⁴⁶⁾. Con un regime di induzione piu' omogeneo (cisplatino e gemcitabina x 3 cicli), la Dlco diminuisce di circa il 10% e i pazienti per i quali si registrano complicanze polmonari sono quelli che hanno avuto una caduta piu' netta della diffusione ⁽⁴⁷⁾.

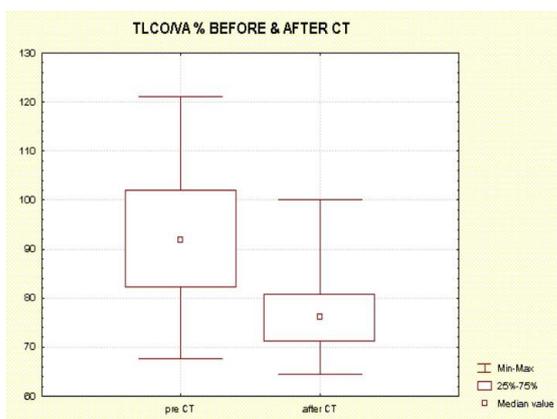


Figura 6. Diminuzione della diffusione dopo 3 cicli di chemioterapia di induzione con cisplatino e gemcitabina, ref 47.

Dopo chemioterapia, la radioterapia sembra causare piu' complicanze respiratorie dell' intervento chirurgico ⁽⁴⁸⁾ e anche in questo caso la Dlco sembra essere un utile fattore predittivo di tossicità legata al trattamento ⁽⁴⁹⁾.

5. LA RESEZIONE POLMONARE DOPO CHEMIOTERAPIA

Nessuno degli studi pubblicati ha definitivamente risposto alla domanda se la chemioterapia aumenti o meno il rischio di una resezione polmonare.

Table 4
Toxicity of induction treatment in studies with surgical staging of the mediastinum

First author	Toxicity of induction therapy	Induction related mortality		Surgery related mortality	
		N (%)	Causes	N (%)	Causes
<i>Toxicity of induction chemotherapy</i>					
Sugarbaker [13]	67% Severe leukopenia	2 (3)	2 Sepsis	2 (3)	1 Pneumonia 1 Respiratory insufficiency
Burkes [14]	Severe pulmonary toxicity by mitomycin-C significant neurotoxicity	4 (10)	4 Pneumonia	2 (9)	2 Broncho-pleural fistula
Martini [15]	Severe pulmonary toxicity by mitomycin-C	2 (1)	1 Sepsis; 1 unclear	5 (4)	2 Mitomycin toxicity 3 Respiratory insufficiency
Elias [16]	4% Severe infections	1 (2)	1 Sepsis	0	—
<i>Toxicity of induction chemoradiotherapy</i>					
Albain [23]	49% Severe leukopenia	5 (4)	3 Infection; 1 bleeding 1 Radiation pneumonitis	8 (8)	—
Mathisen [24]	—	1 (3)	1 Embolism	2 (6)	—
Rice [25]	33% Severe infection 2% Cardiac; 19% oesophagitis	1 (2)	—	4 (11)	—
Wagner [26]	9% Radiation pneumonitis 18% Oesophagitis	1 (4)	1 Pneumonia	—	—
Weitberg [27]	—	1 (2)	1 Sepsis	2 (6)	—
Strauss [28]	17% Severe infections 68% Severe leukopenia	3 (7)	3 Sepsis	3 (10)	1 Bleeding 2 Respiratory insufficiency
Eagan [29]	—	—	—	0	—

—, Not reported.

Le ragioni sono diverse. In primo luogo, il danno da chemioterapia si esplica a livello della membrana alveolo-capillare, come suggerito dalle modificazioni funzionali dopo trattamento. In tal caso, gli eventi attesi sono l'acute lung injury (ALI) e l'acute respiratory distress syndrome (ARDS). L'incidenza di ARDS postoperatoria dopo lobectomia, che rappresenta l'intervento standard per il tumore polmonare, è intorno al 2%⁽⁵⁰⁾. Assumendo che l'incidenza di ARDS raddoppi con la chemioterapia, le dimensioni del campione perche' tale differenza risulti significativa ($p < 0.05$) è superiore a 500 pazienti per braccio, campione non raggiunto da nessuno degli studi disponibili.

La seconda ragione è che molte delle serie chirurgiche comparano la morbilità complessiva dei pazienti, tenendo conto sia delle complicanze su cui la chemioterapia ha un potenziale impatto, come quelle respiratorie, sia complicanze frequenti ma senza nesso eziopatogenetico con la chemioterapia, come la fibrillazione atriale.

Il rischio respiratorio sembra essere legato a diversi fattori, tra cui il problema infettivo. E' stato riportato che uno dei problemi piu' frequenti della resezione polmonare dopo chemioterapia sia il rischio di eventi infettivi, meno responsivi peraltro al trattamento antibiotico ⁽⁴⁰⁾ e probabilmente legati alla neutropenia, una delle tossicità piu' comuni in corso di chemioterapia. L'altro problema è quello del danno respiratorio puro che puo' condurre all' insufficienza respiratoria acuta, all' ALI e all' ARDS.

La valutazione del rischio respiratorio dopo chemioterapia puo' essere problematica per due motivi. In primo luogo, le modificazioni della funzione respiratoria dopo chemioterapia sono raramente clinicamente rilevabili. In secondo luogo, le modificazioni attese della funzione respiratoria sono un miglioramento di FEV1 e FVC (tra i parametri considerati piu' importanti per la predizione del rischio) e un decremento della diffusione. E' ragionevole assumere che tale diminuzione della diffusione possa rappresentare un danno a

livello della membrana alveolo-capillare e che esso possa aumentare il rischio di complicanze respiratorie.

Il modello nel quale tale concatenazione di eventi (chemioterapia, calo della Dlco, aumento del rischio) sembra essere maggiormente evidente è quello della pneumonectomia. Pur essendo numericamente meno frequente della lobectomia, dopo pneumonectomia ogni evento respiratorio ha alta probabilità di diventare clinicamente sintomatico in considerazione dell' assenza di possibile compensazione controlaterale . Ed infatti è stata riportata una mortalità postoperatoria del 25% in caso di pneumonectomia destra dopo chemioterapia ⁽⁴¹⁾ dall' equipe del Memorial Sloan Kettering Cancer Center di New York. Interessante da rilevare che, in quella serie, il 30% dei pazienti avevano ricevuto lo schema MVP, la cui tossicità polmonare è tutt'altro che trascurabile.

Table 2. Comparison Between Group A and Group B

	Respiratory Complications		p
	Yes (n = 4) Group A	No (n = 26) Group B	
Radiological response to ct			
Stable disease	1	10	Not significant
Partial response	3	16	
Surgery			
Pneumonectomy	0	2	Not significant
Lobectomy/bilobectomy	4	22	
Segmentectomy	0	1	
Exploratory thoracotomy	0	1	
Bronchial sleeve	2	8	
Chest wall resection	0	2	
Anesthesia time	290 ± 75	259 ± 71	Not significant
Modifications after computed tomography			
FVC % predicted, mean ± standard deviation	30 ± 30.1	12.9 ± 19.4	Not significant
FEV ₁ % predicted, mean ± standard deviation	26 ± 23.4	6.7 ± 13.9	0.025
DLCO % predicted, mean ± standard deviation	-9 ± 12.5	-4.2 ± 5.8	Not significant
DLCO/Va % predicted, mean ± standard deviation	-27.8 ± 11.6	-13.6 ± 11.3	0.03

DLCO = lung diffusion for carbon monoxide; FEV₁ = forced expiratory volume in 1 second; FVC = forced vital capacity; Va = alveolar volume.

Figura 6. Dopo chemioterapia di induzione con cisplatino e gemcitabina, i pazienti che sviluppano complicanze respiratorie sono quelli che hanno avuto una diminuzione piu' netta della diffusione (ref 47).

6. PNEUMONECTOMIA E CHEMIOTERAPIA

La prima pneumonectomia per tumore polmonare coronata da successo è stata eseguita da Evarts Graham il 5 aprile del 1933 per un carcinoma spinocellulare pT2N1 ^(51,52). Pochi anni dopo, Overholt pubblica la sua serie di pneumonectomie per patologia maligna, con una mortalità del 33% ⁽⁵³⁾. Da allora, i miglioramenti delle tecniche chirurgiche ed anestesologiche hanno

drasticamente migliorato la mortalità postoperatoria. Infatti, nel 1983 il Lung Cancer Study Group ha riportato una mortalità postoperatoria a 30 giorni dopo pneumonectomia del 6.2% a fronte del 2.9% dopo lobectomia ⁽⁵⁴⁾.

L'insorgenza di complicanze respiratorie è considerata l'evento più pericoloso dopo pneumonectomia perché nel paziente con un solo polmone il rischio di evoluzione in insufficienza respiratoria è molto alto. Se la chemioterapia preoperatoria rappresenta o meno un fattore di rischio aggiuntivo per la pneumonectomia è ancora controverso ^(55,56).

L'obiettivo di questo studio è il confronto in termini di complicanze respiratorie di una popolazione sottoposta a pneumonectomia dopo chemioterapia di induzione e di una popolazione sottoposta a pneumonectomia senza alcun trattamento preoperatorio.

Materiale e Metodi

Questo studio è stato disegnato per testare l'ipotesi che la pneumonectomia abbia un rischio di complicanza maggiore se eseguita dopo chemioterapia di induzione. A tale scopo, è stato rivisto retrospettivamente il database della Divisione di Chirurgia Toracica dell'Istituto Europeo di Oncologia di Milano per identificare i pazienti sottoposti a pneumonectomia standard dal gennaio 1998 all'agosto 2005 per neoplasia polmonare.

Si definisce come pneumonectomia standard la rimozione dell'intero polmone extra o intrapericardica associata a linfadenectomia mediastinica radicale, senza resezione di alcuna altra struttura mediastinica (come vena cava superiore e/o carena) o parietale (coste, diaframma).

La valutazione funzionale preoperatoria è stata effettuata in tutti i casi con emogasanalisi, spirometria e scintigrafia polmonare perfusionale. La gestione intraoperatoria è sempre stata volta a minimizzare l'eventuale danno al polmone controlaterale (infusione di 5-7 ml/kg/ora di cristalloidi fino a un massimo di 1500 ml totali; ventilazione protettiva con tidal volume \leq 6ml/kg, driving pressure $<$ 20 cmH₂O al di sopra della pressione positiva tele-espriatoria, ipercapnia permissiva, uso preferenziale di modalita' ventilatorie pressure-limited)⁽⁵⁷⁾. Nel postoperatorio, tutti i pazienti hanno avuto 2 sedute di fisioterapia respiratoria assistita a partire dal primo giorno postoperatorio da ripetere da soli altre 6 volte nelle 24 ore. A tutti i pazienti non allergici è stato somministrato un trattamento antibiotico con amoxicillina/acido clavulanico per i primi 5 giorni del postoperatorio.

La mortalita', morbidita' e incidenza di complicanze postoperatorie sono state analizzate nel gruppo di pazienti sottoposti a chemioterapia prima dell'intervento (gruppo B) e nel gruppo di pazienti non pretrattati (gruppo A).

Complicanze postoperatorie

Il decesso postoperatorio è stato definito come qualsiasi decesso occorso durante il ricovero o entro i primi 30 giorni dall' intervento.

Le complicanze respiratorie sono state classificate come segue:

1) Insufficienza respiratoria acuta, definita come la dipendenza dal ventilatore superiore alle 12 ore, la reintubazione o la necessita' di ventilazione non invasiva

2) La sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) definita come una insufficienza respiratoria ad insorgenza acuta, con un rapporto PaO₂/FiO₂ inferiore a 200, infiltrati polmonari alla radiografia del torace e una pressione di incuneamento in arteria polmonare > a 18 mmHg⁽⁵⁸⁾.

3) Il danno acuto polmonare (ALI), definito dagli stessi parametri dell' ARDS ma con un rapporto PaO₂/FiO₂ < 300

4) Polmonite, definita dalla presenza di almeno 3 dei seguenti criteri: infiltrato polmonare persistenza alla radiografia del torace; temperatura corporea superiore a 38°; conta dei globuli bianchi superiore a 10000/mm³ o inferiore a 3000/mm³; presenza di secrezioni purulente; esame batteriologico positivo su escreato o broncoaspirato

5) accumulo di secrezioni, definito dalla presenza di atelettasia richiedente una broncoaspirazione

6) embolia polmonare, documentata da angioTAC o da scintigrafia polmonare perfusionale

7) edema polmonare: definito come un transitorio episodio di insufficienza respiratoria risolta dalla somministrazione di diuretico

8) Insufficienza respiratoria cronica, definita dalla necessita' di ossigenoterapia per piu' di 1 mese dopo l' intervento

Le altre complicanze postoperatorie sono state classificate come cardiache (aritmia, angina, infarto miocardico, shock cardiogeno), chirurgiche (emotorace, fistola bronchiale, empiema, chilotorace, ernia cardiaca) e altre.

Statistica

Il confronto tra i 2 gruppi è stato effettuato per tutte le variabili cliniche e i possibili fattori di rischio per l' insorgenza di complicanze postoperatorie. Le variabili categoriche sono state confrontate usando le tavole di frequenza e quelle continue con il test T di Student.

Le complicanze complessive e polmonari sono state considerate come variabili di outcome in un modello di regressione logistica utilizzando le seguenti covariate (fattori di rischio): eta', sesso, fumo, body mass index (BMI), anamnesi cardiologica, ASA score, FEV1% preoperatorio, diffusione per il monossido di carbonio corretto per il volume alveolare (Dlco/VA), chemioterapia di

induzione, lato della pneumonectomia, perfusione del polmone operato, tempo operatorio, trasfusioni.

Risultati

Nel periodo considerato, sono stati sottoposti a pneumonectomia standard per neoplasia polmonare 202 pazienti (146 uomini, mediana d'età 46 anni). Le pneumectomie destre sono state 96 e quelle effettuate per via intrapericardica 63.

Il valore medio di FEV1 preoperatorio era 2.3 ± 0.68 (mediana 80%) e quello di Dlco/Va di 1.2 ± 0.38 (mediana 87.5%). La perfusione media del polmone rimosso era del 37%.

TABLE 1. Clinical characteristics of the population

	Overall (n = 202)	No chemo (n = 103)	Chemo (n = 99)	P value
Men	146	80	79	.71
Age (y)	62 ± 9	63.5 ± 8.8	60.5 ± 9.1	.08
Cardiac history	58	27	31	.42
FEV ₁ (%)	79.9 ± 18.8	78.9 ± 19.1	80.9 ± 18.7	.43
Dlco (%)	68.5 ± 16.7	70.7 ± 18.3	66.4 ± 14.8	.18
Dlco/VA (%)	87.5 ± 19.5	91.6 ± 19.1	83.4 ± 19.2	.006
Stage III-IV (stage IV within parentheses)	93	40 (2)	53 (2)	.03
Right pneumonectomy	96	44	52	.16
Intrapericardial	63	26	37	.06
Operating time, min (mean)	144.1 ± 38.8	149.1 ± 38.9	138.9 ± 38.1	.83

P values <0.05 are given in bold. FEV₁, Forced expiratory volume in 1 second; Dlco, diffusion capacity for carbon monoxide; Dlco/VA, diffusion capacity for carbon monoxide adjusted for alveolar volume.

Centotre pazienti sono stati operati senza chemioterapia di induzione (gruppo A, 51%) mentre 99 pazienti erano stati pretrattati con chemioterapia di induzione a base di sali di platino (gruppo B, 49%). Ottanta di loro hanno

completato i cicli di trattamento previsti (3-4 cicli di cisplatino 80 mg/m² giorni 1 e 21 e gemcitabina 1250 mg/m² giorni 1,8 e 21).

Nessuna differenza significativa è stata identificata tra i 2 gruppi in termini di età, sesso, fumo, BMI e score ASA. Nel gruppo B si è registrato un tasso di stadi avanzati più alto rispetto al gruppo A (p=003).

Otto pazienti sono deceduti nel postoperatorio e un altro paziente è morto 6 settimane dopo la dimissione (mortalità complessiva 4.5%).

TABLE 2. Mortality and morbidity by preoperative chemotherapy

	Overall (n = 202)	Chemo (n = 99)	No chemo (n = 103)	P value
Mortality	4% (8)	3% (3)	4.9% (5)	>.05
Morbidity	44% (88)	50.5% (50)	36.9% (38)	>.05
Respiratory	13% (26)	19.1% (19)	6.8% (7)	.008
Cardiac	17.5% (35)	18.1% (18)	17% (17)	>.05
Fistula	5.5% (11)	5% (5)	5.9% (6)	>.05
Hemorrhage	11.5% (23)	15.1% (15)	7.9% (8)	.06

Le cause dei decessi sono state una ARDS in 3 casi, polmonite in 2 casi, insufficienza respiratoria acuta in 2 casi. Un paziente è deceduto per un'emorragia digestiva dopo 1 mese di ricovero in Terapia Intensiva. La morte a 6 settimane è stata dovuta a una fistola bronchiale.

Nessuna differenza di mortalità è stata identificata tra il gruppo A (4.9%) e il gruppo B (3%, p >0.05).

In 88 pazienti si sono registrate delle complicanze postoperatorie (43.4%), in 62 casi non respiratorie (fibrillazione atriale in 35 pazienti, fistola bronchiale in 11 casi, emotorace in 23 casi, altre complicanze in 18). L'unica differenza nelle complicanze non respiratorie è l'incidenza di emotorace, che dopo chemioterapia è stato piu' frequente (15.1% versus 7.8%, p 0.06).

Complicanze respiratorie

Ventisei pazienti (12.8%) hanno avuto complicanze respiratorie postoperatorie. Otto di loro sono deceduti (30.8%).

L' insufficienza respiratoria acuta è occorsa in 10 casi (4.9%) e l' insufficienza respiratoria cronica in 6 (3%). Le altre complicanze respiratorie registratesi sono state la polmonite (4 casi), l' ARDS (3 casi), l'edema polmonare (2 casi), l'embolia polmonare (1 caso) e la necessita' di broncoaspirazione (1 caso). Le complicanze respiratorie sono state piu' frequenti dopo chemioterapia (19.2% versus 6.8%, p 0.008).

La regressione logistica univariata ha dimostrato che le complicanze respiratorie sono piu' frequenti nei pazienti con 70 anni o piu' (25.7% versus 10.2%, p 0.02), in quelli con una Dlco/Va inferiore (18.3% versus 5.95%, p 0.06) e dopo chemioterapia di induzione (19.2 versus 6.8%, p 0.008).

TABLE 3. Logistic regression considering preoperative chemotherapy, age (>70 vs ≤ 70 years), and Dlco/VA% (> vs <88.5%, representing the median of the population) confirmed the role of these three factors

Parameter	Estimate	SE	χ^2	Point estimate	CL
Intercept	-2.95	0.613	<0.001		
Preop chemo	1.48	0.608	0.014	4.419	1.34-14.5
Age	1.84	0.589	0.001	6.354	2-20.1
Dlco/VA%	-1.10	0.568	0.051	0.331	0.1-1.007

SE, Standard error; *CL*, confidence limits; *Dlco/VA*, diffusion capacity for carbon monoxide adjusted for alveolar volume.

Le complicanze dopo pneumonectomia destra sono state piu' frequenti (15.6%) che dopo pneumonectomia sinistra (10.3%) ma la differenza non è statisticamente significativa (p 0.10). La regressione logistica ha confermato il valore predittivo di eta' (OR 6.3), chemioterapia preoperatoria (OR 4.4) e Dlco/Va (OR 0.33). Nessun fattore di rischio è stato identificato per le complicanze non respiratorie.

CONCLUSIONI

Esistono numerosi dati che suggeriscono un rischio aumentato di complicanze respiratorie postoperatorie nei pazienti che ricevono un trattamento di induzione preoperatorio. Tale rischio è particolarmente problematico nei pazienti sottoposti a pneumonectomia perché ogni evento avverso respiratorio può diventare fatale.

Il primo dato emerso da questo studio è che il tasso di complicanze respiratorie dopo pneumonectomia è 3 volte più frequente dopo chemioterapia di induzione. Il meccanismo alla base di ciò non è chiaro ma è probabile che sia legato al temporaneo calo nella capacità di diffusione della membrana alveolo-

capillare dopo induzione, che di solito è nell'ordine del 15% ma che può arrivare al 30-40% ⁽⁴⁷⁾. Questo danno di membrana può amplificare ulteriori danni dovuti ad insulti infiammatori o infettivi, facilitando la formazione di un essudato intra-alveolare.

Il parametro funzionale migliore per lo studio della funzione di membrana è la diffusione per il monossido di carbonio (Dlco) che è stato dimostrato essere uno dei parametri predittivi di rischio nei pazienti sottoposti a resezione polmonare ^(59,60). Dato che la Dlco è strettamente correlata ai volumi polmonari, che subiscono significativi cambiamenti dopo chemioterapia, il valore corretto per volume alveolare (Dlco/Va) è probabilmente ancora più preciso nella valutazione del danno dopo chemioterapia. Nello studio attuale, non erano a disposizione dei dati sui valori di Dlco prima della chemioterapia per cui l'entità del decremento non è valutabile. Comunque, nella popolazione sottoposta a chemioterapia, la diffusione era significativamente più bassa e l'analisi multivariata ha confermato il suo significato come predittore di complicità. La diretta conseguenza pratica è che nei pazienti che affrontano un trattamento neoadiuvante, la diffusione dovrebbe essere valutata prima e dopo il trattamento e aggiustata per i valori di emoglobina (generalmente ridotti dalla chemioterapia).

Sorprendentemente, l'aumento di complicanze respiratorie non è corrisposto ad un aumento della mortalità postoperatoria. La causa è probabilmente il fatto che sono stati inseriti nel novero delle complicanze eventi come l'insufficienza respiratoria cronica, il cui impatto sulla speranza di vita è probabilmente più evidente a medio termine piuttosto che nell'immediato postoperatorio.

I nostri dati non confermano la drammatica mortalità della pneumonectomia destra dopo chemioterapia di induzione riportata da alcuni autori. Questa differenza è dovuta probabilmente a diversi fattori: 1) nella nostra popolazione non sono state incluse le pneumectomie estese alla carena o alla vena cava, che sono sempre procedure destre e che hanno una elevata morbi-mortalità 2) i pazienti che hanno ricevuto una radio-chemioterapia di induzione non sono stati inclusi, per non avere confusione di analisi dovuta al rischio addizionale legato al trattamento radiante.

Un dato trovato per serendipità è che il tasso di toracotomie per emostasi dopo chemioterapia è stato il doppio che nei pazienti non trattati. La ragione rimane inspiegata, considerato che in tutti i casi la funzione coagulativa è stata controllata il giorno prima dell'intervento e risultava normale. Probabilmente ciò è dovuto a una minima e transitoria riduzione della funzionalità epatica che aumenta il rischio di sanguinamento dopo linfadenectomia estesa.

In conclusione, i risultati dello studio hanno mostrato che la pneumonectomia standard dopo chemioterapia è una procedura a rischio accettabile (mortalità 5%) ma che aumenta nei pazienti con più di 70 anni. La chemioterapia di induzione triplica il rischio di complicanze respiratorie postoperatorie dopo pneumonectomia. A scopo di ottimizzare la valutazione del rischio in questi pazienti, una valutazione funzionale respiratoria completa comprendente la Dlco dovrebbe sempre essere effettuata prima e dopo il trattamento chemioterapico.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Rosell R 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
- 2) Roth JA 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

- 3) Alam N, Darling G, Shephers FA, et al. Postoperative chemotherapy in nonsmall cell lung cancer: a systematic review. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 1926-1936
- 4) Camus P, Foucher P, Bonniaud P, Ask K. Drug-induced infiltrative lung disease. *Eur Respir J* 2001; 18: 93s-100s
- 5) Stover DE, Kaner RJ. Adverse effects of treatment: Pulmonary toxicity. In De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, Cancer. Principles & Practice of Oncology, Lippincott Williams & Wilkins, VII edition, 2539-2545
- 6) Abid SH, Malhotra V, Perry MC. Radiation-induced and chemotherapy-induced pulmonary injury. *Curr Opin Oncol* 2001; 13: 242-248
- 7) Iikuni N, Iwami S, Kasai S, Tokuda H. Noncardiogenic pulmonary edema in low-dose oral methotrexate therapy. *Int Med* 2004; 43: 846-851
- 8) Imokawa S, Colby TV, Leslie RA, Helmers RA. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J* 2000; 15: 373-381
- 9) D'Addario G, Pintilie M, Leighl NB, Feld R, Cerny T, Sheperds FA. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer : a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2926-2936

10) Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, von Pawel J, Cormier Y, Gatzmeier U et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 122-130

11) Sederholm C, Hillerdal G, Lamberg K, Kolbeck K, Dufmats M, Westberg R, Gawande SR. Phase III trial of gemcitabine plus carboplatin versus single-agent gemcitabine in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: the Swedish Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8380-8388

12) Pasetto LM, Monfardini S. Is acute dyspnea related to oxaliplatin administration? *W Journ Gastroent* 2006; 28: 5907-5908

13) Gagnadoux F, Roiron C, Carrie E, Monnier-Cholley L, Lebau B. Eosinophilic lung disease under chemotherapy with oxaliplatin for colorectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2002; 25: 388-390

14) Bredenfeld H, Franklin J, Nogova L, Josting A, Fries S, Mailander V et al. Severe pulmonary toxicity in patients with advanced-stage Hodgkin's disease treated with a modified bleomycin, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone, and gemcitabine (BEACOPP) regimen is probably related to the combination of gemcitabine and bleomycin: a report of

the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2424-2429

15) Baresi F, Villani P, Doddoli C, Gimenez C, Kleisbauer JP. Gemcitabine-induced severe pulmonary toxicity. *Fund Clin Pharmacol* 2004; 18: 85-91

16) Linette DC; McGee KH, McFarland JA. Mytomicin-induced pulmonary toxicity: case report and review of the literature. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 481-484

17) Lenci G, Muller-Quernheim J, Lorenz J, Schweden F, Ferlinz R. Toxic lung damage caused by mytomicin C. *Pneumologie* 1994; 48: 197-201

18) Okuno SH, Frytak S. Mytomicin lung toxicity. Acute and chronic phases. *Am J Clin Oncol* 1997; 20: 282-284

19) Verweij J, van Zanten T, Souren T, Golding R, Pinedo HM. Prospective study on the dose relationship of mytomicin C-induced interstitial pneumonitis. *Cancer* 1987; 15: 756-761

20) Dirix LY, Libura M, Vermeulen PB, De Bruijn EA, Van Oosterom AT. In vitro toxicity studies with mytomicins and bleomycin on endothelial cells. *Anticancer Drugs* 1997; 8: 859-868

21) Rivera MP, Kris MG, Gralla RJ, White DA. Syndrome of acute dyspnea related to combined mitomycin plus vinca alkaloid chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 1995; 18: 245-250

- 22) Urban T, Bedin A, Baud M, Chouaid C, Febvre M, Lebau B. Efficacy and toxicity of mitomycin, ifosfamide and cisplatin (MIP) in patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1996; 14: 109-117
- 23) Booton R, Lorigan P, Anderson H, Baka S, Ashcroft L, Nicolson M et al. A phase III trial of docetaxel/carboplatin versus mitomycin C/ifosfamide/cisplatin (MIC) or mitomycin C/vinblastine/cisplatin (MVP) in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial of the British Thoracic Oncology Group (BTOG1). *Ann Oncol* 2006; 17: 1111-1119
- 24) Crino' L, Scagliotti GV, Ricci S, De Marinis F, Rinaldi M, Gridelli C et al. Gemcitabine and cisplatin versus mitomycin, ifosfamide and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a randomised phase III study of the Italian Lung Cancer Project. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3522-3530
- 25) Kris MG, Pisters KM, Ginsberg RJ, Rigas JR, Miller VA, Grant SC et al. Effectiveness and toxicity of preoperative therapy in stage IIIa non-small cell lung cancer including the Memorial Sloan-Kettering experience with induction MVP in patients with bulky mediastinal lymph node metastases (clinical N2). *Lung Cancer* 1995; 12: 47s-57s
- 26) Vansteenkiste JF, De Leyn PR, Deneffe GJ, Lievens YN, Nackerts KL, Van Raemdonck DE et al. Vindesine-ifosfamide-platinum (VIP) induction

chemotherapy in surgically staged IIIA-N2 non-small-cell lung cancer: a prospective study. *Ann Oncol* 1998; 9: 261-267

27) Raderer M, Kornek G, Hejna M, Vorbeck F, Weinlaender G, Scheithauer W. Acute pulmonary toxicity associated with high-dose vinorelbine and mitomycin C. *Ann Oncol* 1996; 7: 973-975

28) Suzaki N, Hiraki A, Takigawa N, Ueoka H, Tanimoto Y, Kozuki T et al. Severe interstitial pneumonia induced by paclitaxel in a patient with adenocarcinoma of the lung. *Acta Med Okayama* 2006; 60: 295-298

29) Kouroussis C, Mavroudis D, Kakolyris S, Voloudaki A, Kalbakis K, Souglakos J et al. High incidence of pulmonary toxicity of weekly docetaxel and gemcitabine in patients with non-small cell lung cancer: results of a dose-finding study. *Lung Cancer* 2004; 44: 363-368

30) Sweeney CJ, Zhu J, Sandler AB, Schiller J, Belani CP, Langer C. Outcome of patients with a performance status of 2 in Eastern Cooperative Oncology Group Study E1594. *Cancer* 2001; 92: 2639-2647

31) Czarnecki A, Voss S. Pulmonary toxicity in patients treated with gemcitabine and a combination of gemcitabine and a taxane: investigation of a signal using postmarketing data. *Br J Cancer* 2006; 94: 1759-1760

32) **Cohen MH, Williams GA, Sridhara R, Chen G, Pazdur R.** FDA drug approval summary: gefitinib (ZD1839) (Iressa) tablets. *Oncologist*, 2003; 8: 303-6

- 33) Danson S, Blackhall F, Hulse P, Ranson M. Interstitial lung disease in lung cancer: separating disease progression from treatment effect. *Drug Saf* 2005; 28: 103-113
- 34) Rabinowits G, Herchenhorm D, Rabinowits M, Weatge D, Torres W. Fatal pulmonary toxicity in a patient treated with gefitinib for non-small-cell lung cancer after previous hemolytic-uremic syndrome due to gemcitabine. *Anticancer Drugs* 2003; 14: 665-668
- 35) Jackman DM, Yeap BY, Lindeman NI, Fidias P, Rabin MS, Temel J et al. Phase II clinical trial of chemotherapy-naïve patients ≥ 70 years of age treated with Erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; Jan 16
- 36) Rancati T, Ceresoli GL, Gagliardi G, Schipani S, Cattaneo GM. Factors predicting radiation pneumonitis in lung cancer patients: a retrospective study. *Radioth Oncol* 2003; 67: 275-283
- 37) Fournel P, Robinet G, Thomas P, Souquet PJ, Lena H, Vergnenegre A et al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon- Saint_Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie NPC 95-01 Study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5910-5917
- 38) Taghian AG, Assaad SI, Niemierko A, Kuter I, Younger J, Schoenthaler R, Roche M, Powell SN. Risk of pneumonitis in breast cancer patients treated with

radiation therapy and combination chemotherapy with paclitaxel. JNCI 2001; 93: 1806-1811

39) Barrera R, Shi W, Amar D, Thaler HT, Gabovich N, Bains MS, White DA. Smoking and timing of cessation: impact on pulmonary complications after thoracotomy. Chest 2005; 127: 1977-1983

40) Roberts JR, Eustis C, Devore R, Carbone D, Choy H, Johnson D. Induction chemotherapy increases perioperative complications in patients undergoing resection for non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 2001; 72: 885-888

41) Martin J, Ginsberg RJ, Abolhoda A, Bains MS, Downey RJ, Korst RJ et al. Morbidity and mortality after neoadjuvant therapy for lung cancer: the risk of right pneumonectomy. Ann Thorac Surg 2001; 72: 1149-1154

42) Abou-Jawde RM, Mekhil T, Adelstein DJ, Rybicki LA, Mazzone PJ, Carroll MA, Rice TW. Impact of induction concurrent chemoradiotherapy on pulmonary function and postoperative acute respiratory complications in esophageal cancer. Chest 2005; 128: 250-255

43) Endo S, Sato Y, Hasegawa T, Tetsuka K, Otani S, Saito N, Tezuka Y, Sohara Y. Preoperative chemotherapy increases cytokine production after lung cancer surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2004; 26: 787-791

- 44) Castro M, Veeder MH, Mailliard JA, Tazelaar HD, Jett JR. A prospective study of pulmonary function in patients receiving mitomycin. *Chest* 1996; 109: 939-944
- 45) Dimopoulou I, Efstathiou E, Samakovli A, Dafni U, Moulopoulos A, Papamitriou C et al. A prospective study on lung toxicity in patients treated with gemcitabine and carboplatin: clinical, radiological and functional assessment. *Ann Oncol* 2004; 15: 1250-1255
- 46) Takeda A, Funakoshi Y, Kadota Y, Koma M, Maeda H, Kawamura S, Mastubara Y. Fall in diffusing capacity associated with induction therapy for lung cancer: a predictor of postoperative complication? *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 232-236
- 47) Leo F, Solli P, Spaggiari L, Veronesi G, de Braud F, Leon ME et al. Respiratory function changes after chemotherapy: an additional risk for postoperative respiratory complications? *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 260-265
- 48) Maas KW, van der Lee I, Bolt K, Zanen P, Lammers JWJ, Schramel FMNH. Lung function changes and pulmonary complications in patients with stage III non-small cell lung cancer treated with gemcitabine/cisplatin as part of combined modality treatment. *Lung Cancer* 2003; 41: 345-351
- 49) Videtic GMM, Stitt LW, Ash RB, Truong PT, Rashid Dar A, Yu EW, Whiston F. Impaired diffusion capacity predicts for decreased treatment tolerance and

survival in limited stage small cell lung cancer patients treated with concurrent chemoradiation. *Lung Cancer* 2004; 43: 159-166

50) Dulu A, Pastores SM, Park B, Halpern NA, Rusch V. Prevalence and mortality of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome after lung resection. *Chest* 2005; 128: 207S

51) Graham E, Singer JJ. Successful removal of an entire lung for carcinoma of the bronchus. *JAMA* 1933; 101: 1371

52) Fell SC. A history of pneumonectomy. *Chest Surg Clin* 1999; 9: 267-290

53) Overholt R. Pneumonectomy for malignant and suppurative disease of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1939; 9: 17

54) Ginsberg RJ, Hill LD, Eagan RT, Thomas P, Mountain CF, Deslauriers J et al. Modern thirty-day operative mortality for surgical resections in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86: 654-658

55) Roberts JR, Eustis C, Devore R, Carbone D, Choy H, Johnson D. Induction chemotherapy increases perioperative complications in patients undergoing resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 885-888

56) Novoa N, Varela G, Jimenez MF. Morbidity after surgery for non-small cell lung carcinoma is not related to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cardiothor Surg* 2001; 20: 700-704

- 57) Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 1998; 5: 338: 347-354
- 58) Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L et al. The American European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 818-824
- 59) Wang J, Olak J, Ferguson MK. Diffusing capacity predicts operative mortality but not long-term survival after resection for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1999; 117: 581-587
- 60) Cerfolio RJ, Allen MS, Trastek VF et al. Lung resection in patients with compromised pulmonary function. *Ann Thorac Surg*, 1996; 62: 348-351