



## Il problema della linfadenectomia nel trattamento chirurgico del cancro broncogeno

V. Beltrami, con la collaborazione di A. Bertagni, M.R. Bosco, A. Covotta, L. Gallinaro, G. Montesano, G.A. Nasti, V. Prece, *Università di Roma "La Sapienza", IVa Clinica Chirurgica*

### Premessa

Da quando nel 1951 W.G. Cahan et al. (1) introdussero nella chirurgia del cancro broncogeno il concetto di linfadenectomia mediastinica quale atto integrativo della resezione polmonare, tale metodologia è stata sempre più spesso riconosciuta come opportuna con motivazioni fra loro interconnesse. Essa consente di fatto ed in buona sostanza, attraverso una corretta stadiazione, una valutazione prognostica della malattia e nello stesso tempo condiziona le scelte terapeutiche che possono integrare l'efficacia dell'atto operatorio. Il punto che rimane comunque controverso è quello dell'entità e delle modalità della linfadenectomia stessa, dato che esistono al riguardo opinioni divergenti, cui si accompagna però una quasi totale mancanza di studi randomizzati e conclusivi che dimostrino con certezza ed in termini di reale sopravvivenza i vantaggi dell'una o dall'altra metodica (2). In questa nota intendiamo riprendere in esame il problema, sulla scorta della bibliografia più recente e dello studio della nostra casistica.

### Anatomia del sistema linfatico polmonare

#### a) Origine della rete linfatica polmonare

Il sistema linfatico dei polmoni (3) è assai complesso e variabile nelle sue componenti, anche se il flusso che lo attraversa è di entità limitata, specialmente quando lo si paragoni alla quota ematica sistemica propria dei polmoni stessi. La rete vascolare linfatica può considerarsi duplice all'origine, in quanto formata da una porzione subpleurica e da un plurimo sistema canalicolare intraparenchimale: ambedue le parti sono fornite di valvole e sono destinate a confluire fra loro ad un livello prossimo all'ilo.

La rete subpleurica è assai fitta ed articolata, specialmente

### Abstract

#### THE PROBLEM OF LYMPHADENECTOMY IN THE SURGICAL TREATMENT OF BRONCHOGENIC CARCINOMA

*Bronchogenic carcinoma is one of the tumors with the statistically most markedly rising incidence, at least in western countries. For many years both the resectability and the long-term results have remained invariable due to the serious delay with which the disease is usually diagnosed. In addition, the success of treatment appears to be closely correlated with disease stage; in particular lymph node involvement has a major influence on the long-term survival following adequate treatment. As a consequence, a strong conviction has established itself in recent years, that radical removal of all mediastinal lymph node stations ipsilateral to the operated lung represents not only a necessary staging procedure, but also a useful measure to improve the prognosis of these patients. However, the real utility of radical lymphadenectomy is questioned by a number of groups: on the one hand the supporters of lymph node "sampling", inasmuch as the usefulness of radical lymphadenectomy has not been demonstrated by randomized clinical trials; on the other hand those workers, in particular from Japan, who on the basis of observations of the lymphatic flow in the mediastinum stress the necessity to extend lymph node clearance to the nodal station contralateral to the tumor. The current opinion is changing under the influence of recent developments, for instance the possible use of the sentinel technique also in lung cancer, and the possibility of "reasonable" or targeted lymphadenectomies, planned in relation to the lobar location of individual tumor. Whichever of these approaches is chosen – and this choice is still a matter of debate – many agree about the importance of neoadjuvant treatment not only to render patients eligible for surgery but also to improve the prognosis for patients at the most advanced stages of the disease.*

Key words: Lung cancer, staging, lymphadenectomy.

nelle porzioni inferiori di ambedue i polmoni ed è contrassegnata da piccole anse che si approfondano per brevissimo tratto nel parenchima sottostante, per subito far ritorno verso la superficie; la rete stessa è molto sviluppata nel neonato e tende a ridurre la sua importanza nell'adulto. La porzione intraparenchimale del sistema ha per parte sua una iniziale dimensione capillare a livello iuxta-alveolare: all'estrema periferia del polmone un certo numero di anastomosi munite di valvole permette un limitato flusso centrifugo della linfa verso la rete pleurica. Il sistema intraparenchimale si sviluppa poi sotto forma canalicolare lungo i vasi sanguigni, i bronchioli ed i bronchi, nonché nel contesto tissutale connettivo interlobulare, ed i principali collettori – che sono interconnessi da rami anastomotici – seguono percorsi che coincidono con le suddivisioni della struttura zonale polmonare.

b) Stazioni linfonodali intraparenchimali e bronchiali  
Il flusso mantiene pertanto una direzione globalmente centripeta e raggiunge dapprima le poco frequenti stazioni linfonodali intraparenchimali, situate negli angoli di suddivisione subsegmentaria e segmentaria bronchiale e vascolare; di qui, esso raggiunge sia i linfonodi interlobari e scissurali – che in numero costante sono situati nei pressi delle scissure e lungo il percorso dell'arteria polmonare – sia quelli perilobari, che circondano in numero variabile l'origine dei bronchi di secondo livello. I collettori derivanti dalle stazioni anzidette procedono poi in direzione dell'ilo principale e dei relativi linfonodi, situati in tutta prossimità ma ancora all'esterno della pleura mediastinica: a tale livello il flusso si arricchisce di quello proveniente dalla rete subpleurica e si avvia a raggiungere le varie stazioni mediastiniche secondo modalità che sono state oggetto di vari studi, con risultati non sempre sovrapponibili. Anche la classificazione e nomenclatura delle citate stazioni del resto, come si vedrà, continuano a proporsi come problemi non del tutto uniformemente risolti.

c) Stazioni linfonodali mediastiniche  
La mappa dell'American Thoracic Society (4, 5) considera una linea mediana che – percorrendo dall'alto in basso la faccia anteriore della trachea – scende verticalmente fino a raggiungere lo spigolo della carena: essa si biforca qui in due linee divergenti che scorrono parallelamente al margine mediale od inferiore dei bronchi principali. Ciò comporta che tutti i linfonodi mediastinici ed ilari, con la sola esclusione di quelli in qualche modo prossimi all'arco aortico (# 3 e 5) e dei sottocarenali (# 7), sono collocati più o meno simmetricamente a destra od a sinistra (per convenzione R e L); inoltre, vengono classificati come # 4 dei due lati i linfonodi situati in corrispondenza dei due bronchi principali medialmente alla pleura, cioè all'interno del mediastino: mentre al di là della pleura – cioè in sede extramediastinica – si collocano i linfonodi ilari # 10 R e L. Si deve osservare

che questo è un punto che non trova d'accordo T. Naruke, nelle mappe del quale (6, 7) i linfonodi # 10 sono tutti quelli che si trovano fra la stazione 7 e l'origine dei bronchi lobari, indipendentemente dalla posizione intra od extrapleurica. T. Naruke distingue inoltre i linfonodi # 3 in paratracheali propri (# 3), retrotracheali (# 3p) e mediastinici anteriori (# 3a): nella dizione dell'American Thoracic Society, la stazione # 3 viene definita retrotracheale e pre-vascolare, intendendola come nascosta dall'arco aortico.

Nel corso di una conferenza patrocinata dall'International Association for the Study of Lung Cancer e tenutasi a Londra nel 1997, è stato osservato come la linea di separazione fra i due lati R e L potrebbe ragionevolmente essere collocata lungo il margine sinistro della trachea, in relazione al maggiore coinvolgimento dei linfonodi pretracheali in genere da parte del flusso linfatico proveniente dal polmone destro; su questo tema non si è peraltro giunti ad una risoluzione comune. Nella stessa sede è stata per inciso registrata la nuova suddivisione per stadi: la classificazione proposta da C. Mountain nel 1986 (4) ha subito alcune variazioni, con suddivisione dello stadio I in IA e IB e dello stadio II in IIA e IIB nonché con slittamento a quest'ultimo del T3N0, finora aggiudicato al IIIA (8).

d) Destinazione della linfa

Un ulteriore argomento meritevole di citazione è quello della destinazione a livello mediastinico del drenaggio linfatico proveniente dai diversi territori polmonari. Già da tempo si era osservato come il lavoro importante e meritorio di H. Rouvière (1932) nel campo del drenaggio linfatico polmonare dovesse essere considerato superato. In conseguenza di ciò, il gruppo di studio della American Thoracic Society (5) e vari altri Autori (9, 10, 11) hanno condotto sistematiche ricerche nell'intento di verificare sia i percorsi che le destinazioni della linfa proveniente dalle singole zone polmonari. I risultati della indagine mediastinoscopica di D. Greschuchna e W. Maassen (9) sono assai rilevanti e meritano una citazione esplicita (Tab. I), anche per la conferma che essi hanno ricevuto soprattutto dal lavoro scintigrafico del giapponese E. Hata (11). Ne risultava che parte della linfa proveniente dai segmenti di un lato – con poche eccezioni – transiterebbe per i linfonodi sottocarenali (# 7) e raggiungerebbe i linfonodi mediastinici controlaterali: donde l'ipotesi della opportunità di una linfoadenectomia in qualche modo bilaterale.

Peraltro e più recentemente, quello stesso Naruke cui si deve una delle prime mappe linfonodali è tornato sull'argomento (7), rilevando – in base ad una analisi di oltre 400 casi - alcune diverse incidenze del coinvolgimento tumorale linfonodale correlato ai lobi affetti da tumore (Tab. II). Altre constatazioni in argomento hanno reso note Okada e Asamura (12, 13), consentendo la conclusione che l'aggressione di talune stazioni linfonodali non sarebbe giustificata, almeno in rapporto ad

Tab. I – DRENAGGI LINFATICI PREVALENTI DELLE SINGOLE ZONE POLMONARI SECONDO D. GRESCHUCHNA E W. MAASSEN, 1973

Drenaggio dal <i>Lobo superiore destro</i> .			
<i>Segmento apicale (1)</i>	78% → 10R, 4R, 2R;	11% → 7;	11% → 4L.
<i>Segmento dorsale (2):</i>	64% → 10R, 4R, 2R;	7% → 7;	29% → 4L
<i>Segmenti 1 + 2:</i>	72% → 10R, 4R, 2R;	8% → 7;	20% → 4L
<i>Segmento anteriore (3):</i>	75% → 10R e 4R;	19% → 7;	6% → 4L
Drenaggio dal <i>Lobo medio</i> .			
<i>Segmenti 4 + 5:</i>	49% → 10R, 4R, 3, 2R;	33% → 7;	18% → 4L, 2L
Drenaggio dal <i>Lobo inferiore destro</i> .			
<i>Segmento 6:</i>	60% → 10R, 4R, 3, 2R;	30% → 7;	10% → 4L, 2L
<i>Piramide basale (7-10):</i>	76% → 10R, 4R, 3, 2R;	24% → 7;	0% → L
Drenaggio dal <i>Lobo superiore sinistro</i> .			
<i>Segmento apicale (1):</i>	50% → 5, 4L;	0% → 7;	50% → 4 R
<i>Segmento dorsale (2):</i>	90-100% → 5, 4L		
<i>Segmenti 1 + 2:</i>	56% → 5, 4L, 6;	19% → 7;	25% → 4R
<i>Segmento 3:</i>	39% → 5, 4L;	22% → 7;	39% → 4R
<i>Segmenti 1 + 2 + 3:</i>	48% → 5, 4L, 6;	23% → 7;	28% → 4R
<i>Segmenti 4 + 5:</i>	42% → 5, 4L, 6, 2L;	33% → 7;	25% → 4R, 2R
Drenaggio dal <i>Lobo inferiore sinistro</i> .			
<i>Segmento 6:</i>	37% → 5, 4L, 6, 2L;	21% → 7;	42% → 4R, 2L
<i>Piramide basale (7-10):</i>	67% → 5, 4, 4L, 6, 2L;	10% → 7;	33% → 4R, 2R

Tab. II – DRENAGGI LINFATICI SELETTIVI OSSERVATI DA NARUKE (1998)

*Lobo superiore dx* – bassissima percentuale di ripetizioni nelle stazioni 7, 8D, 9D  
*Lobo superiore sn* – bassissima percentuale di ripetizioni nella stazione 7;  
 elevata incidenza di compromissione delle stazioni 5, 6 e 11S  
*Lobo medio* – elevata compromissione (44%) della stazione 11D  
*Lobo inferiore dx* – elevata compromissione delle stazioni 10D, 4D e 2D  
*Lobo inferiore sn* – elevata compromissione delle stazioni 7 (18,5%) e 10 (64,5%)

alcune delle localizzazioni del tumore (Tab. III) ed introducendo così il concetto di una linfoadenectomia “ragionevole”.

e) Il cosiddetto “linfonodo sentinella”

Del tutto recentemente, Little con De Hoyos, Kirgan e altri (14), procedendo da esperienze già note nel campo dei tumori mammari e dei melanomi, ha condotto uno studio basato sul principio della possibile identificazione di un “linfonodo sentinella” correlato alle diverse sedi tumorali polmonari. Iniettando 5 ml di un colorante vitale lipofilo (isusulfan blue dye) nell’area circostante la neoplasia, prima dell’exeresi parenchimale, gli Autori hanno di volta in volta ed in certo numero di casi identificato il linfonodo che per primo presentava a sua volta tracce del colorante stesso e che è stato definito “linfonodo sentinella” – nel quale erano spesso presenti anche cellule neoplastiche – mentre in altri casi tale ricerca è risultata negativa: in questi ultimi, la linfoadenectomia radicale omolaterale ha poi reso possibile una stadiazione

ne N0. Gli Autori concludono che la metodica ove confermata potrebbe permettere al patologo di concentrare la sua ricerca di neoplasia su pochi elementi linfonodali ed inoltre consentire al chirurgo di evitare in molti pazienti l’estensione mediastinica dell’intervento.

#### Studio preoperatorio della compromissione neoplastica linfonodale

Un accertamento preoperatorio dell’eventuale presenza e dell’entità di una compromissione delle stazioni linfonodali mediastiniche omo e controlaterali è momento essenziale per una corretta indicazione terapeutica. Questo concetto è divenuto tanto più vero da quando i trattamenti induttivi hanno cominciato a produrre effetti realistici di retrostadiazione. Sono notevoli l’accuratezza e la specificità delle TAC di ultima generazione (rispettivamente l’80 ed il 90%); il gruppo dell’Università Cattolica di Roma (15) ha potuto evidenziare alla TAC alcune

Tab. III – DRENAGGI LINFATICI SELETTIVI OSSERVATI DA ASAMURA E COLL. IN PAZIENTI N2(1999) N.B. INDICATIVI DELLE STAZIONI TRASCRITTI SECONDO LA DENOMINAZIONE DELL'AMERICAN THORACIC SOCIETY. CIFRE PERCENTUALI ARROTONDATE PER ECCESSO. IN TONDO LE STAZIONI DELLE QUALI GLI AUTORI RACCOMANDANO LA DISSEZIONE SISTEMATICA. IN CORSIVO QUELLE DA RISPARMIARE

Lobo superiore dx –	# 1 e 2 D > 35%	# 4D > 85%	# 7 > 13%	# 10D > 56%	
Lobo medio –	# 1 e 2 D > 37%	# 4D > 88%	# 7 > 88%	# 10D > 88%	
Lobo inferiore dx –	# 1 e 2 D > 32%	# 4D > 81%	# 7 > 59%	# 9D > 10%	# 10D > 88%
Lobo superiore sn –	# 1 e 2 S > 21%	# 4S > 41%	# 5 e 6 > 92%	# 7 > 11%	# 10S > 84%
Lobo inferiore sn –	# 1 e 2 S > 6%	# 4S > 53%	# 5 e 6 > 21%	# 7 > 58%	
	# 8S > 6%	# 9S > 27%	# 10S > 37%		

varianti dell'aspetto linfonodale in relazione all'eventuale invasione neoplastica; nei linfonodi indenni appare visibile una ipodensità centrale, l'assenza di ispessimento nell'orletto e la presenza di un'interfaccia netta con il cellulare adiposo, laddove nei casi di coinvolgimento tumorale intracapsulare si è rilevata, dopo somministrazione di mezzo di contrasto, l'esistenza di un orletto sottile ma iperdenso; nel caso infine di un coinvolgimento extracapsulare, l'orletto oltre che iperdenso è ispessito ed irregolare, mentre nel cellulare circostante si nota una iperdensità diffusa con strie, essendo anche dimostrabili delle adesioni alle strutture circostanti.

Anche altre metodiche hanno però offerto contributi di rilievo alla stadiazione prechirurgica del cancro broncogeno. Merita una citazione particolare la PET (Positron Emission Tomography) (16, 17), che grazie al forte accumulo di radiofarmaco nella neoplasia consente di distinguere le lesioni maligne, mentre attende ulteriori conferme la tecnica denominata Anti-CEA immunoscintigrafia (18). È anche qui il caso di anticipare come sia in corso di valutazione (19) la possibilità di impiegare nel cancro broncogeno dei radiotraccianti per la ricerca e l'identificazione intraoperatoria degli eventuali cosiddetti noduli sentinella.

Le metodiche finora citate appartengono al gruppo "non-invasivo". Un più sicuro accertamento pre-chirurgico dello status istopatologico linfonodale è alternativamente possibile con prelievo diretto, quale può attuarsi mediante agobiopsia transbronchiale e, meno facilmente, con agobiopsia TC-guidata, mentre anche la videotoracosopia può trovare delle indicazioni in questo campo: comunque, è l'esecuzione di una mediastinoscopia che viene considerata da vari Autori essenziale in tutti gli eventuali candidati alla terapia chirurgica, mentre altri la ritengono proponibile soltanto quando alle precedenti indagini si sia manifestato qualche motivo di sospetto. I primi sottolineano come – nella loro esperienza ed in buona percentuale – i linfonodi risultati neoplastici all'atto operatorio non avessero presentato alcun incremento dimensionale radiologico. I secondi invece ricordano come l'indagine mediastinoscopica sia spesso incompleta in quanto non raggiunge tutte le stazioni; ricordano inoltre come situazioni ambientali e valutazio-

ni economiche giustificerebbero una limitazione delle indagini invasive. In altre parole, secondo costoro la mediastinoscopia ed eventualmente la VATS dovrebbero essere attuate soltanto in pazienti nei quali esistano significative motivazioni indotte da precedenti tecniche non invasive.

#### Tecniche di linfadenectomia nel cancro broncogeno

L'attuale più diffusa corrente di pensiero è quella che vede nella *linfadenectomia radicale omolaterale* al tumore la forma maggiormente giustificata di comportamento con finalità anche terapeutiche. La tecnica prevede una completa ablazione del contenuto mediastinico omolaterale, incluso a destra nello spazio posto fra la cava superiore, la trachea, l'azygos e l'arteria succlavia, con risparmio del ricorrente e dell'azygos stessa; vengono inoltre asportati i linfonodi più o meno nascosti dall'arco dell'azygos e quelli delle stazioni # 7, sottocarenale, # 8 e # 9 – ovvero paraesofagei e del legamento polmonare – con esposizione dell'esofago distale e del vago. A sinistra, oltre a rimuovere i tessuti sovrastanti ed antistanti l'arco aortico (# 2, 4, 6) e quelli ad esso sottostanti – posti cioè fra ramo sinistro dell'arteria polmonare, ricorrente e frenico (# 5) – la dissezione prevede la mobilitazione dell'arco aortico stesso per poter meglio aggredire le stazioni paratracheale inferiore e retrotracheale (# 3); vengono quindi raggiunti naturalmente la stazione sottocarenale ed i linfonodi paraesofagei e del legamento, come dal lato opposto.

Questo tipo di linfadenectomia ha trovato da tempo sostenitori autorevoli, largamente rappresentati in Italia (20-25), nel resto d'Europa (9 e 26-29), in Giappone (30-32) e negli Stati Uniti (2 e 33-38). In sintesi, secondo gli studi di questi Autori – anche se non randomizzati e per lo più non valutabili statisticamente – la linfadenectomia radicale omolaterale, pur allungando in varia misura la durata dell'intervento, non inciderebbe se non marginalmente sulla morbilità e mortalità perioperatoria, ottenendo per contro nei casi N2 sopravvivenze a 5 anni superiori a quelle rilevate nelle serie precedenti l'adozione della metodica (Tab. IV).

Tab. IV – SOPRAVVIVENZE DICHIARATE DOPO LINFADENECTOMIA PER SAMPLING (S), RADICALE OMOLATERALE (R) O BILATERALE (B) IN PAZIENTI CON COMPROMISSIONE LINFONODALE MEDIASTINICA (DATI DALLA BIBLIOGRAFIA)

Naruke 1978 (r)	18.8%
Sawamura 1986 (r)	28%
Martini 1987 (r)	30%
Hirono 1988 (r)	22%
Hata 1993 (b-N2)	50%
Hata 1993 (b-N3)	20%
Izbicki 1994 (s)	23%
Izbicki 1994 (r)	26.8%
Naruke 1998 (r)	23,1%

Esistono peraltro autorevoli sostenitori del cosiddetto “*sampling*”, consistente nel prelievo multiplo di linfonodi, con particolare attenzione a non trascurare alcuna delle stazioni significanti, quali ad esempio le mediastiniche superiore ed inferiore, quelle prossime all’arco aortico in genere a sinistra, naturalmente la sottocarenale ed eventualmente quelle del legamento polmonare e paraesofagea. Gli Autori cui ci si riferisce (39-43) ricordano quali motivazioni della loro scelta la minore durata dell’intervento, le ridotte morbilità e mortalità postoperatorie ed il mantenimento della risposta immunitaria locale, che sarebbe invece ridotta dalla metodica radicale. Essi soprattutto sottolineano quanto già ricordato da R. Ginsberg (2) – pur sostenitore della linfadenectomia radicale – come cioè i pochi studi effettuati non abbiano in realtà dimostrato differenze statisticamente significative fra le due metodiche ai fini della stadiazione (43). Una delle rare ricerche seriamente comparative, condotta a Monaco di Baviera (42) su due gruppi di pazienti per un complesso di 182 casi, sembra ridimensionare la differenza fra i due tipi di intervento in termini di durata, perdita ematica e mortalità precoce, mentre sottolinea il maggior numero di complicanze post-operatorie e la maggior durata della degenza nei casi sottoposti a linfadenectomia radicale; l’elemento più significativo di questa ricerca è comunque costituito da una omologa sopravvivenza a media distanza osservata nei due campioni.

Come avremo occasione di osservare più avanti, la prima e più prolungata fase della nostra personale esperienza ultraventennale sembra dare – anche se soltanto parzialmente – ragione a questa seconda tesi.

Diametralmente opposta l’opinione di alcuni Autori giapponesi (44-45) che considerano insufficiente la linfadenectomia radicale omolaterale e ritengono opportuna una *linfadenectomia bilaterale*, attuata integrando l’exeresi e la linfadenectomia completa omolaterale con un ulteriore accesso parasternale. Alla base di tale atteggiamento sono in particolare gli studi di E. Hata et al. (45) relativi alla frequenza della N3 nelle valutazioni pre e postchirurgiche, nonché le sopravvivenze quantomeno sorprendenti che sarebbero consentite da tale aggressività (Tab. IV): sopravvivenze per le quali non si possono in definitiva che considerare influenti le metodologie di selezione dei pazienti.

Come spesso succede, all’aggressività rilevante di questa corrente di pensiero ha fatto seguito l’ipotesi di una *linfadenectomia ragionevole*, che procedendo dai più recenti rilievi di Naruke, Okada e Asamura (7, 12, 13) propone di evitare la radicalità di principio: e questo sulla base della possibile negatività all’esame istologico estemporaneo delle stazioni ilomediastiniche, comunque differenziate lobo per lobo (Tab. II e III). Questo approccio sembrerebbe pertanto avvicinare la possibilità di limitare l’estensione della linfadenectomia, cui tende a sua volta, anche se per altra via, la metodica cui si è accennato, della possibile identificazione di un “linfonodo sentinella” (14).

## Considerazioni sulla casistica personale

### a – *Materiale*.

Il nostro materiale clinico è rappresentato (Tab. V) (46-55) da una serie di 4.303 casi di cancro broncogeno ricoverati fino al dicembre 1999 (3.952 NSCLC e 351 microcitomi), non selezionati ma spesso direttamente inviati dal medico di famiglia o da ospedali non specializzati. Nel 90% dei pazienti si è trattato di maschi

Tab. V – SOMMARIO GENERALE DELLA CASISTICA PERSONALE AL 31 DICEMBRE 1999.

Ricoveri per Cancro Broncogeno 4.303 (NSCLC 3.952 - SCLC 351)

Inizialmente valutati come non operabili 2.602 (°)

(°) Avviati a trattamenti induttivi: 306 NSCLC + 34 SCLC → Rivalutati 278

Eleggibili: 128 NSCLC + 13 SCLC ( 141/278 = 50,7%)

Resecati: 119 NSCLC + 11 SCLC ( 130/278 = 46,7%)

Consuntivo: Inoperabili 2472 + Rifiuti 189 + Esplorative 282

Exeresi 1.356 (130 delle quali dopo neoadiuvante): NSCLC 1.285 + SCLC 71

*Pneumonectomie* 361 → semplici 177 – legatura intrapericardica grossi vasi 156 – sutura atriale 9 – plastica carena tracheale 19

*Subtotali* 995 → lobectomie e bilobectomie semplici 817 – intrapericardiche 24 – sleeve 62 – segmentarie 93 (sono escluse 32 exeresi per VATS) – 13 ri-resezioni

fumatori, in età dai 30 agli 85 anni, con massima incidenza fra i 61 ed i 70 anni; fra i soggetti di sesso femminile le fumatrici erano 7 su 10, mentre le classi di età erano sovrapponibili.

Alla formulazione della diagnosi, 3.034 soggetti (70%) sono stati considerati inoperabili (8 volte su 10 per stadiazione non permissiva), ma in oltre 300 di essi abbiamo ritenuto legittimo un tentativo di recupero mediante trattamenti induttivi, che è stato coronato da successo, come si preciserà, in 130 casi. In conclusione, l'intervento è stato proposto a 1.827 pazienti, con 189 rifiuti; le toracotomie esplorative sono state 282 – in progressiva riduzione percentuale con il passare del tempo e con il miglioramento delle tecniche diagnostiche – e le resezioni polmonari 1.356: 1.286 in casi di NSCLC e 71 in pazienti portatori di microcitoma.

Come accennato, abbiamo spesso attuato – specialmente negli ultimi anni – dei trattamenti intesi ad una retrostadiazione. A tutto il 1999, qualche terapia neoadiuvante (RT o CT o RT + CT) era stata impostata in casi IIIA, IIIB o di SCLC localizzato, tutti selezionati in base a precisi criteri. Dopo il completamento del programma, 252 pazienti sono stati rivalutati: la T è apparsa ridotta nel 58% dei casi, invariata nel 31% ed aumentata nell'11%, mentre la N è risultata ridotta nel 47% ed invariata nel 53%. Sono stati considerati eleggibili per la toracotomia i casi nei quali si era ottenuta una risposta completa (scomparsa della T e/o della N nonché dei sintomi correlati) o parziale (diminuzione pari ad almeno il 50% della T e/o della N) nonché alcuni pazienti nei quali la risposta, oncologicamente discutibile, rendeva però possibile una ragionevole citoriduzione. In sintesi, l'eleggibilità è stata del 50,8% nei portatori di NSCLC, che hanno conosciuto una reseccabilità del 47%; nei portatori di microcitoma l'eleggibilità è stata del 50% e la reseccabilità del 43,2%.

#### b – Note di tecnica

Abbiamo eseguito 361 pneumonectomie, molte delle quali in varia misura allargate – e 995 exeresi subtotali, con una certa incidenza di reimpianti lobari (Tab. V). Per quanto riguarda la *linfadenectomia*, dobbiamo precisare che fino a circa 5 anni or sono abbiamo sistematicamente adottato il "sampling"; in seguito, abbiamo alternato la metodica radicale omolaterale ed il "sampling", mentre stiamo valutando l'opportunità di programmare una tecnica del tipo "ragionevole". Una valutazione per paragone dei risultati sarà possibile soltanto fra qualche tempo, ma i nostri attuali dati di sopravvivenza assumono un accettabile significato per quanto riguarda l'efficacia delle terapie neoadiuvanti, anche in termini di follow-up a distanza. In effetti, le percentuali di sopravvivenza a tre e cinque anni sono decisamente migliori nei casi sottoposti a trattamenti induttivi (Tab. VI).

Tab. VI – SOPRAVVIVENZE A MEDIO E LUNGO TERMINE NELLA CASISTICA PERSONALE

	Exeresi	3 AA.	5 AA.	10 AA.
N.S.C.L.C.				
=====				
T1 N0 (I° A)	216	79%	72%	46%
T2 N0 (I° B)	405	60%	51%	24%
T1N1 (II°A)	93	43%	36%	23%
T2N1 e T3N0(II°B)	258	35%	30%	15%
T3 N0 perif.	122	34%	21%	17%
Id. con neoadiuv.	31*	43%	37%	non val.
T3N1 e T1/3N2(III°A)	212	18%	13%	9%
Id. con neoadiuv.	50*	26%	18%	non val.
T?N3 e T4N? (III°B)	49	10%	8%	–
Id. con neoadiuv.	38	16%	13%	non val.
M sincr.o met.(IV°)	52	10%	–	–
S.C.L.C.	71°	35%	33%	20%

\* Inseriti originalmente insieme nel IIIA °11 dopo neoadiuvante

Le exeresi hanno presentato problematiche variabili a seconda delle tecniche ed anche degli eventuali pre-trattamenti eseguiti. La RT neoadiuvante ha creato le maggiori difficoltà per la reazione post-attinica dei tessuti intratoracici. Dopo CT, abbiamo constatato in un caso su tre un edema tissutale che ha talora reso disagiata la preparazione dei grossi vasi: l'incostanza di questo inconveniente fa ritenere che esso non sia legato ai farmaci od ai loro dosaggi ma piuttosto ad una reattività individuale.

La mortalità operatoria globale ha riguardato 71 pazienti – pari al 5,2% delle resezioni – e risulta collegata 22 volte ad infarto miocardico (31% dei casi), 15 volte ad insufficienza respiratoria acuta (21%), in 6 casi ad embolia polmonare (8,5%); le complicanze locali hanno portato alla perdita di 11 pazienti (15,5% del totale) mentre cause diverse sono state responsabili degli altri decessi. In questo campo, i trattamenti neoadiuvanti non hanno inciso sui dati generali. Dopo la dimissione ed una breve convalescenza i pazienti con stadiazione elevata o portatori di microcitoma o che avevano subito interventi particolarmente demolitivi – nonché tutti i soggetti già sottoposti a terapie induttive – sono stati proposti per un trattamento adiuvante.

#### c – Follow-up e sopravvivenze a distanza

Per una valutazione delle sopravvivenze a distanza, dal totale di 1.356 di exeresi eseguite fino al dicembre 1999 sono stati esclusi i 71 pazienti deceduti in fase postoperatoria e poco più di trenta soggetti sfuggiti ai controlli. Sono risultati in particolare valutabili per un'eventuale sopravvivenza a 3 anni 1.129 soggetti, operati entro il 1996; i casi valutabili per una sopravvivenza a 5 anni sono invece 940, sottoposti ad exeresi entro il 1994; infine, gli operati entro il 1989, che rientrano nell'ipotesi di sopravvi-

venza a 10 anni., sono 573. I dati percentuali relativi, riportati nella Tab. VI, sono correlati allo stadio, mentre è stata sottolineata, quando significativa, la differenza fra le percentuali osservate nei pazienti che si sono giovati di trattamenti induttivi rispetto a quelli di omologa stadiazione direttamente sottoposti ad exeresi.

## **Conclusioni**

È un principio generalmente noto ed universalmente accettato che l'exeresi chirurgica costituisca l'unica seria speranza di una completa guarigione, anche a distanza di anni, per i pazienti affetti da cancro broncogeno. Altrettanto nota è l'affermazione che una exeresi che consenta residui tumorali rappresenta un elemento gravemente peggiorativo per la prognosi di questi malati: e questo nonostante la cosiddetta "multimodalità" dei trattamenti, l'integrazione cioè dell'atto chirurgico con terapie neoadiuvanti ed adiuvanti, divenute nel tempo sempre più efficaci.

Da tali premesse procede l'ipotesi, non da tutti ritenuta valida, che soltanto una completa rimozione dei linfonodi satelliti di una neoplasia polmonare, siano essi classificati come interlobari, ilari o mediastinici, possa garantire l'auspicata radicalità dell'intervento. Esiste peraltro una corrente di pensiero, nella comunità scientifica, la quale ritiene che l'ablazione sistematica di tutte le stazioni linfonodali correlate ad un cancro broncogeno abbia soltanto il significato di una più corretta e precisa stadiazione: in altre parole, la constatazione del coinvolgimento di una stazione linfonodale da parte di cellule tumorali e la sua completa ablazione non migliorerebbero la prognosi, pur assumendo valore predittivo nei riguardi delle probabilità di sopravvivenza a breve ed eventualmente lungo termine.

Vi sono indubbiamente alcuni argomenti che possono essere addotti per contrastare le tendenze eccessivamente invasive nel campo delle linfadenectomie per cancro broncogeno. La carenza di studi comparativi e randomizzati in primo luogo impedisce un serio paragone fra i dati di morbilità, mortalità operatoria e risultati a distanza dei diversi tipi di tecnica oggi adottati: il "sampling", la radicale monolaterale, la radicale bilaterale. I pochi confronti attuati, quando l'osservazione è stata fatta in simultanea su gruppi paralleli di pazienti, non hanno dimostrato una netta superiorità dell'un metodo sull'altro, mentre permangono i dubbi sulla possibilità di comparare le sopravvivenze a lungo termine, a causa della disparità dei criteri adottati nella selezione dei casi. Nell'ultimo anno, alcuni Autori fra quelli che precedentemente avevano sostenuto l'essenzialità di linfadenectomie molto estese sono tornati sui loro passi, proponendo delle metodiche di maggior risparmio: si è così parlato di linfadenectomie "ragionate" ed anche della tecnica del "linfonodo satellite", ipotesi queste che attendono conferme.

Da parte nostra, vorremmo in primo luogo sottolineare che i nostri dati sono espressi in numeri reali e non sono frutto di proiezioni; inoltre, ci sembra legittimo l'invito ad una riflessione. Se è vero che le sopravvivenze da noi ottenute nei pazienti con N2 sono meno buone di quelle riportate dagli Autori che hanno praticato la linfadenectomia sistematica, tale differenza diminuisce quando si esaminano i dati relativi ai pazienti da noi sottoposti a terapie induttive: inoltre, le differenze stesse sono esigue nel paragone delle sopravvivenze dei pazienti classificati al I e II stadio, nei quali il "sampling" ci ha consentito risultati più che accettabili.

In conclusione, il tema delle linfadenectomie nel cancro broncogeno è ancora attuale ed attende dati ulteriori. Un nostro contributo al paragone fra le metodiche potrà aversi soltanto fra qualche tempo; per il momento, a parte le prospettive degli studi genetici, una interessante nuova frontiera del trattamento del cancro broncogeno ci sembra rappresentata dai trattamenti coordinati. Se infatti va riconosciuto alla videotoracosopia il merito di aver recuperato ad interventi almeno ampiamente citoduttivi alcuni pazienti altrimenti condannati da situazioni di severa insufficienza respiratoria, è soprattutto l'applicazione su larga scala dei trattamenti induttivi il fattore che ha permesso una reale tendenza all'aumento della reseccabilità, utile in quanto presuntivamente radicale. Se l'azione chirurgica rimane momento centrale per ogni efficace terapia del cancro broncogeno, il merito va alla sua crescente integrazione con le terapie induttive e complementari.

## **Riassunto**

Il cancro broncogeno si presenta statisticamente come una delle neoplasie a maggiore incremento numerico, almeno nel mondo occidentale. Per molti anni sia la reseccabilità che i risultati a distanza sono rimasti invariati, a causa del grave ritardo con il quale questi pazienti giungono all'osservazione clinica; tuttora del resto le possibilità curative appaiono nettamente correlate alla stadiazione della malattia ed il coinvolgimento linfonodale in particolare ha una grande influenza sui dati della sopravvivenza a distanza dopo trattamento adeguato. In conseguenza, un forte movimento di opinione si è manifestato ormai da vari anni, tendente a dimostrare come l'asportazione radicale di tutte le stazioni linfonodali mediastiniche omolaterali al polmone operato rappresenti, oltre che la tappa obbligata per una corretta valutazione dello stadio, anche un provvedimento utile ai fini di migliorare la prognosi. Peraltro, da altri è stata discussa la reale utilità di tale linfadenectomia radicale monolaterale: dai sostenitori del cosiddetto "sampling", in quanto non esistono studi comparativi randomizzati che provino l'utilità della metodica stessa; da altri, specialmente giapponesi, che sulla base di osservazioni sul deflusso della linfa nel mediastino sostengono la neces-

sità di una linfadenectomia estesa alle stazioni controllaterali al tumore. In anni del tutto recenti una certa inversione di tendenza si è manifestata, dato che si è parlato sia della possibilità di identificare un “linfonodo sentinella” a somiglianza di quanto si va affermando per altri tumori, sia l’eventualità di linfadenectomie “ragionevoli” ovvero mirate, programmate cioè in rapporto alla sede lobare dei singoli tumori. Quale che sia la scelta fra le diverse metodiche – ancora oggetto di discussione – da molte parti si sostiene la notevole importanza delle terapie neoadiuvanti per migliorare oltre che l’eleggibilità chirurgica anche la prognosi per i pazienti classificati agli stadi più alti della malattia.  
Parole chiave: Cancro broncogeno, stadiazione, linfadenectomia.

## Bibliografia

- 1) Cahan W.G., Watson W.L. e Pool J.L.: *Radical pneumo-nectomy*. J Thorac Cardiovasc Surg, 22:449-473, 1951.
- 2) Ginsberg R.J.: *Resection of Non-small Cell Lung Cancer. How much and by what route*. Chest, 112:203S-205S, 1997.
- 3) Fraser R.G., Paré J.A.P., Pare P.D., Fraser R.S. e Genereux G.P.: *Diagnosis of diseases of the chest*. Philadelphia, Saunders, 1988.
- 4) Mountain C.F. et al.: *Cancer of lung. Classification and staging of cancer by site*. American Joint Committee for Cancer Staging and End Results Reporting, 1976.
- 5) Tisi G.M., Friedman P.J., Peters R.M., Pearson G., Carr D., Lee R.E. e Selawry O.: *Clinical staging of primary lung cancer*. Am Rev Resp Dis, 127:659-664, 1983.
- 6) Naruke T., Suemasu K. e Ishikawa S.: *Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer*. J Thorac Cardiovasc Surg, 76:832-839, 1978.
- 7) Naruke T.: *The present value of Naruke map*. 2<sup>nd</sup> Intern Congr of Thorax Surg, Bologna, 1998.
- 8) Mountain C.F.: *Revisions in staging and the new lymph node map*. 2<sup>nd</sup> Intern Congr of Thorax Surg, Bologna, 1998.
- 9) Greschuchna D. e Maassen W.: *New observations of lymphatic spread of bronchogenic carcinoma*. Mediastinoscopy Odense, University Press, 1971.
- 10) Naruke T.: *Significance of lymph node metastases in lung cancer*. Seminars in Thorac and Cardiovasc Surg, 5:210-218, 1993.
- 11) Hata E., Troidl H. e Hasegawa T.: *In-vivo-Untersuchungen der Lymphdrainage des Bronchial systems beim Menschen mit der Lympho-Szintigraphie; eine neue diagnostische Technik*. In: *Behandlung des Bronchialkarzinoms. Resignation oder neue Ansätze*. New York, Symposiun Kiel Verlag, 1981.
- 12) Okada M., Tsubota N., Yoshimura M.: *Proposal for a reasonable mediastinal lymphadenectomy in bronchogenic carcinoma*. J Thorac Cardiovasc Surg, 116:949-953, 1998.
- 13) Asamura H., Nakayama H., Hondo H.: *Lobe specific extent of systematic lymphnode dissection for non small cell lung carcinomas according to a retrospective study of metastasis and prognosis*. J Thorac Cardiovasc Surg, 117:1102-1111, 1999.
- 14) Little A.G., De Hoyos A., Kirgan D.M.: *Intraoperative Lymphatic map for NSCLC: the sentinel node technique*. J Thorac Cardiovasc Surg, 117:220-234, 1999.
- 15) Marano P.: *Comunicazione personale*, 1998.
- 16) Bury T., Corhay J.L., Paulus P., Weber T., D’Harcour J.B., Limet R., Rigo P. e Radermecker M.F. P.E.T.: *Positron Emission Tomography*. Rev Mal Resp, 13:281-286, 1996.
- 17) Steinert H.C., Hauser M., Allemann F., Engel H., Berthold T., Von Schulthess G.K. e Weder W.: *Non small cell lung cancer: nodal staging with FDG PET versus CT with correlative lymph node mapping and sampling*. Radiology, 202:441-446, 1997.
- 18) Buccheri G., Biggi A., Ferrigno D., Quaranta M., Leone A., Vassallo G. e Pugno F.: *Anti-CEA immuno-scintigraphy and computed tomographic scanning in the pre-operative evaluation of mediastinal lymph node in lung cancer*. Thorax, 51:359-363, 1996.
- 19) Pastorino U.: *Comunicazione personale*, 1998.
- 20) Paletto A.E., Maggi G., Mancuso M. e De Simone M.: *Lobectomy radicale con linfadenectomia*. Florence J Surg, suppl. 2:135-138, 1982.
- 21) Paletto A.E., Maggi G., Borasio P., Ardisson F., Casadio C., Mancuso M., Mossetti C. e Oliaro A.: *Lung carcinoma: radical lobectomy with mediastinal node dissection (3 yrs follow up)*. Panminerva Med, 28:307-311, 1986.
- 22) Bazan P., Modica G., Compagno G.: *The significance of lymphadenectomy in surgical management of lung cancer*. In: G. Motta (ed.), *Lung cancer, advanced concepts and present status*. Genova, Grafica L.P., 1989.
- 23) Maggi G., Casadio G., Cianci R., Molinatti M., Filosso P.L., Nicolosi M. e Oliaro A.: *Results of surgical resection of stage III A (N2) non small lung cancer, according to the site of mediastinal metastases*. Int Surg, 78(3):213-217, 1983.
- 24) Picciocchi A., Granone P.: *Il cancro del polmone*. In: Archivio Atti 101° Congr. Soc. It. Chir., Catania, 1997.
- 25) Palminiello A.: *La linfadenectomia nel Ca broncogeno*. Lettura al Congresso FONICAP, Bari, 1998.
- 26) Delarue N.C., Eschapasse H.: *Lung cancer*, In: *International trends in general thoracic surgery*, Philadelphia, Saunders, 1985.
- 27) Goldstraw P., Mannam G.C., Kaplan D.K. e Michail P.: *Surgical management of non small cell lung cancer with ipsilateral mediastinal node metastases (N2 disease)*. J Thor Cardiovasc Surg, 99:48-53, 1990.
- 28) Brock S.R. e Whytehead L.: *Radical pneumonectomy for bronchial carcinoma*. Br J Surg, 43:8-24, 1995.
- 29) Mateu-Navarro M. e Rami-Porta R.: *Mediastinoscopy in the pre-operative assessment of bronchogenic carcinoma*. Am J Respir Crit Care Med, 153:679-684, 1996.
- 30) Naruke T. e Suemasu K.: *Surgical treatment for lung cancer with metastasis to mediastinal lymph nodes*. J Thorac Cardiovasc Surg, 71:279-285, 1976.
- 31) Ogata T., Naruke T. et al.: *Twenty years experience with lymph*

- node dissection in patients with lung cancer. The effect of dissection of nodes on prognosis.* Surgical Clin North America, 87:35-42, 1987.
- 32) Watanabe Y. e Schimizu J., Oda M.: *Aggressive surgical intervention in N2 NSCLC with mediastinal lymph node metastases.* Ann Thor Surg, 51:253-261, 1991.
- 33) Martini N., Flehinger B.J., Zaman M.B. e Beattie E.J. Jr.: *Prospective study of 445 lung carcinomas with mediastinal lymph node metastases.* J Thor Cardiovasc Surg, 80:390-399, 1980.
- 34) Pearson F.G., Delarue N.C., Ilves R., Todd R.T.J. e Cooper J.D.: *Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung.* J Thor Cardiovasc Surg, 83:1-11, 1982.
- 35) Martini N., Zaman M., Flehinger B.J. e Beattie E.J.: *Results of resection in non oat cell carcinoma with mediastinal lymph node metastases.* Ann Surg, 198:386-397, 1983.
- 36) Martini N. e Flehinger B.J.: *The role of surgery in N2 lung cancer.* Surg Clinics North America, 87:37-49, 1987.
- 37) Dalton R. e Keller S.: *Survival following resection of clinically occult N2 non small cell lung cancer.* J Cardiovasc Surg (Torino), 35:(suppl 1), 13-17, 1994.
- 38) Shields T.: *The significance of ipsilateral mediastinal lymph node metastases (N2 disease) in non small cell carcinoma of the lung.* J Thor Cardiovasc Surg, 107:19-28, 1994.
- 39) Thomas P.A., Piantadosi S. e Mountain C.F.: *Should subcarinal lymph nodes be routinely examined in patients with non small cell lung cancer?* J Thor Cardiovasc Surg, 95:883-887, 1988.
- 40) Soerensen J.B. e Badsberg J.H.: *Prognostic factor in resected stages I and II adenocarcinoma of the lung.* J Thorac Cardiovasc Surg, 99:218-226, 1990.
- 41) Izbicki J.R., Thetter O., Habekost M., Karg O., Passlick B., Kubuschok B., Busch C., Haeussinger K., Knoefel W.T., Pantel K. e Schweiberer L.: *Radical systematic mediastinal lymphadenectomy in non-small cell lung cancer: a randomized controlled trial.* Br J Surg, 81:229-235, 1994.
- 42) Izbicki J.R., Passlick B., Karg O., Bloechle C., Pantel K., Knoefel W.T. e Thetter O.: *Impact of radical systematic mediastinal lymphadenectomy on tumor staging in lung cancer.* Ann Thorac Surg, 59:209-214, 1995.
- 43) Magnanelli G., Furlan G., Terzi A., Gorla A., Falezza G. e Ragni E.: *Staging in surgical NSCLC. Sampling or lymphadenectomy?* 1<sup>st</sup> Mediterranean Congr. on interventional diagnosis for thorax diseases, Rhodes (Greece), 1996.
- 44) Naruke T., Goya T., Tsuchiya R. e Suemasu K.: *The importance of surgery in non small cell carcinoma of the lung with mediastinal lymph node metastases.* Ann Thor Surg, 46:603-610, 1988.
- 45) Hata E., Miyamoto H., Kohiyama R., Tanaka M., Sakao Y. e Harada R.: *Resection of N2/N3 mediastinal disease.* In: G. Motta ed., Proceedings of the meeting on lung cancer, Rapallo, 1993.
- 46) Beltrami V.: *Centrally located N.S.C.L.C.* In: 1<sup>st</sup> International Congr. for Lung Cancer, Athens, Greece, Proceedings 2:279-283, 1994.
- 47) Beltrami V.: *Ruolo della chirurgia nei trattamenti del cosiddetto S.C.L.C.* In: Atti 69° Congresso Società Italiana dei Tumori, Trieste 1997 (in stampa).
- 48) Beltrami V.: *La chirurgia del cancro broncogeno. Esperienza di oltre vent'anni in Abruzzo.* In: G.S. Gidaro (Ed.), Atti XI Congresso Soc. Italiana Chirurgia Geriatrica, Pescara, 1997.
- 49) Beltrami V., Altobelli S., Pieralisi G.: *Resezioni polmonari allargate per Cancro broncogeno. Le exerisi intrapericardiche.* In: L. Angelini (ed.): Atti 99° Congresso Soc. Italiana Chirurgia, Padova, 1997.
- 50) Beltrami V., Angelici A., Bezzi M., Bertagni A., Ciulli A., Forte A., Gallinaro V.: *Attuali orientamenti nella terapia chirurgica dei tumori polmonari non microcitomi.* In stampa su: European J. Oncology.
- 51) Beltrami V., Bezzi M., Illuminati G., Forte A., Angelici A., Bertagni A., Ciulli A., Gallinaro L., Lorenzotti A., Montesano G., Palumbo P.G., Prece V.: *Surgical treatment of T3 lung cancer invading the chest wall.* Chir Italiana 51:417-420, 1999.
- 52) Beltrami V., Mascitelli E. e Sacco R.: *Long term results of a surgically based multimodality treatment of lung cancer.* 2<sup>nd</sup> Cuneo Lung Cancer Conference Proceeding, 85-86, 1998.
- 53) Beltrami V., Mascitelli E. e Santobuono F.: *La retrostadiazione del cancro broncogeno.* In: L. Angelini, (ed.) Arch. Atti 98° Congr. Soc. Italiana Chirurgia, Roma, 1996.
- 54) Beltrami V., Montesano G., Bertagni A., Gallinaro G.: *Second Primary Lung Cancer: possible prediction, treatment and prognosis.* Chir Italiana, 51:189-192, 1999.
- 55) Buonsanto A., Mascitelli E., Pieralisi G., Beltrami V.: *A correlation hypoyhesis between personality profile and clinical history of lung cancer patients.* J Exper Clin Cancer Res, 16:5-6, 1997.

*Autore corrispondente:*

Prof. Vanni BELTRAMI  
Via L. Settembrini, 1  
00195 ROMA  
0335 453379, fax 06 3240980

