

La dimensione del tumore è predittiva della sopravvivenza nel tumore del polmone non a piccole cellule in stadio IA*

Jeffrey L. Port, MD; Michael S. Kent, MD; Robert J. Korst, MD, FCCP;
Daniel Libby, MD, FCCP; Mark Pasmantier, MD; Nasser K. Altorki, MD

Oggetto dello studio: La premessa base dello screening mediante TC è che la dimensione sia una determinante importante della sopravvivenza per il cancro del polmone. Noi abbiamo cercato di esaminare questa ipotesi per il tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) in stadio IA.

Metodi: È stata condotta una analisi retrospettiva di tutti i pazienti con NSCLC istologicamente confermato in stadio IA resecati dal 1991 al 2001. Tutti i pazienti escluso sette sono stati sottoposti a resezione anatomica polmonare e linfadenectomia mediastinica. È stata effettuata una analisi di sopravvivenza secondo Kaplan-Meier per stimare la probabilità di sopravvivenza a 5 anni globale e in relazione alla malattia stratificata secondo la dimensione del tumore. L'influenza dell'età, del sesso, dell'istologia e della dimensione del tumore sulla sopravvivenza è stata anche analizzata utilizzando un modello di rischio a regressione proporzionale secondo Cox.

Risultati: C'erano 244 pazienti (età media 66,7 anni; 45,1% erano uomini). In 229 pazienti è stata effettuata una lobectomia, in 8 pazienti una segmentectomia ed in 7 pazienti una resezione atipica. La mortalità operatoria è stata dello 0,4%. L'istologia è stata la seguente: adenocarcinoma (59,4%), squamocellulare (18,9%), bronchioloalveolare (15,2%), a grandi cellule (4,5%), e scarsamente differenziato (2,0%). Il tempo di follow-up medio per tutti i pazienti è stato di 2,6 anni. La probabilità di sopravvivenza a 5 anni per tutti i pazienti è stata del 71,1% (intervallo di confidenza [IC] del 63,6-78,6%). Per 161 pazienti con tumore di dimensioni ≤ 2,0 cm, la probabilità di sopravvivenza a 5 anni è stata del 77,2% (IC 95%, 68,6-85,8%) paragonata con il 60,3% (IC 95%, 46,7-73,8%) in 83 pazienti con tumore di dimensioni > 2,0 cm (p = 0,03 secondo il test non parametrico per ranghi). La sopravvivenza globale malattia-specifica a 5 anni è stata del 74,9% (IC 95%, 67,6-82,2%). La sopravvivenza malattia-specifica è stata dell'81,4% (IC 95%, 73,3-89,4%) per i pazienti con tumore ≤ 2,0 cm e del 63,4% (IC 95%, 49,6-77,1%) per i pazienti con tumori > 2,0 cm.

Conclusioni: Questi dati suggeriscono che la dimensione all'interno dello stadio IA è un fattore predittivo importante e che dovrebbe essere considerata una ulteriore sottostadiazione.

(CHEST Edizione Italiana 2004; 1:33-38)

Parole Chiave: tumore del polmone; stadio IA; sopravvivenza; dimensione del tumore

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; NSCLC = tumore del polmone non a piccole cellule

Il tumore broncogeno è una delle cause principali di morte per cancro tra gli uomini e le donne negli Stati Uniti. Negli Stati Uniti ogni anno vengono

diagnosticati circa 170.000 nuovi casi di tumore del polmone e circa 160.000 pazienti muoiono di questa malattia.¹ In Nord America, meno del 15% dei pazienti si presenteranno con stadio I di malattia, dove la resezione chirurgica ottiene una sopravvivenza a 5 anni del 60-80%. Il miglioramento della sopravvivenza nei pazienti in stadio I ha riacceso l'interesse nello screening per il tumore del polmone nell'ottica di rilevare lesioni più piccole e più curabili. Il fondamento dello screening si basa sulla nozione che le dimensioni sono una determinante importante della distribuzione all'interno dello stadio e, in ultima analisi, del miglioramento della sopravvivenza se avviene il passaggio previsto allo stadio I. La relazione tra la dimensione e la sopravvivenza è

*Dal Department of Cardiothoracic Surgery, Weill-Cornell Medical Center, New York, NY.

Manoscritto ricevuto il 27 dicembre 2002; revisione accettata il 27 maggio 2003.

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

Corrispondenza: Nasser K. Altorki, MD, FCCP, Dipartimento di Chirurgia Cardiotoracica, Stanza M404, Weill Medical College of Cornell University, 525 East 68th St, New York, NY 10021; e-mail: nkaltork@med.cornell.edu

(CHEST 2003; 124:1828-1833)

Tabella 1—Caratteristiche dei pazienti

Variabili	No.
Sesso	
Maschile	111
Femminile	133
Istologia	
Bronchioloalveolare	37
Adenocarcinoma	147
Squamocellulare	46
A grandi cellule	10
Scarsamente differenziato	4
Procedura	
Resezione atipica	7
Segmentectomia	6
Lobectomia	229
Pneumonectomia	2

riconosciuta dal sistema corrente di stadiazione, con una differenza distinta nella sopravvivenza tra i tumori di dimensioni < 3 cm e quelli > 3 cm. Tuttavia, sono disponibili poche informazioni per determinare se la dimensione rimane un fattore importante di sopravvivenza quando sono considerati tumori < 3 cm. In questo studio, abbiamo valutato la relazione tra la dimensione del tumore e la sopravvivenza nei pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) in stadio IA resecato radicalmente.

PAZIENTI E METODI

Abbiamo effettuato una revisione retrospettiva delle cartelle di tutti i pazienti con NSCLC trattati chirurgicamente presso la nostra istituzione tra gennaio 1990 e dicembre 2001. Sono stati identificati tutti i pazienti con NSCLC in stadio IA radicalmente resecati. Sono stati esaminati tutti i documenti ospedalieri per i dati demografici e patologici inclusa l'età, il sesso, l'istologia e la misura del tumore. La misura del tumore è stata catalogata intorno al valore di 2 cm.

Sono state esplorate l'associazione univariata tra la categoria di dimensione del tumore ed altri fattori prognostici mediante il test χ^2 quadro (sesso, istologia) ed il *t* test (età). È stata effettuata una analisi di sopravvivenza secondo Kaplan-Meier per paragonare la probabilità di sopravvivenza complessiva a 5 anni e quella malattia-specifica secondo la categoria di dimensione del tumore (test non parametrico per ranghi). È stato inoltre analizzato l'effetto indipendente di diversi fattori inclusa l'età, il sesso, l'istologia e la categoria di dimensione del tumore utilizzando un modello di regressione di rischio proporzionale secondo Cox. La dimensione del tumore è stata esplorata in questo modello sia come categorica (≤ 2 cm vs. > 2 cm) che come variabile continua.

RISULTATI

Le caratteristiche dei pazienti sono presentate nella Tabella 1. Sono stati studiati 244 pazienti. In 22 pazienti il tumore è stato rilevato come parte di un programma di screening mediante TC. Tutti i pazienti al momento della toracotomia sono stati sottoposti ad una linfadenectomia mediastinica completa. Il follow-up mediano per tutti i pazienti è stato di 31 mesi. La distribuzione della dimensione del tumore è illustrata nella Figura 1. La sopravvi-

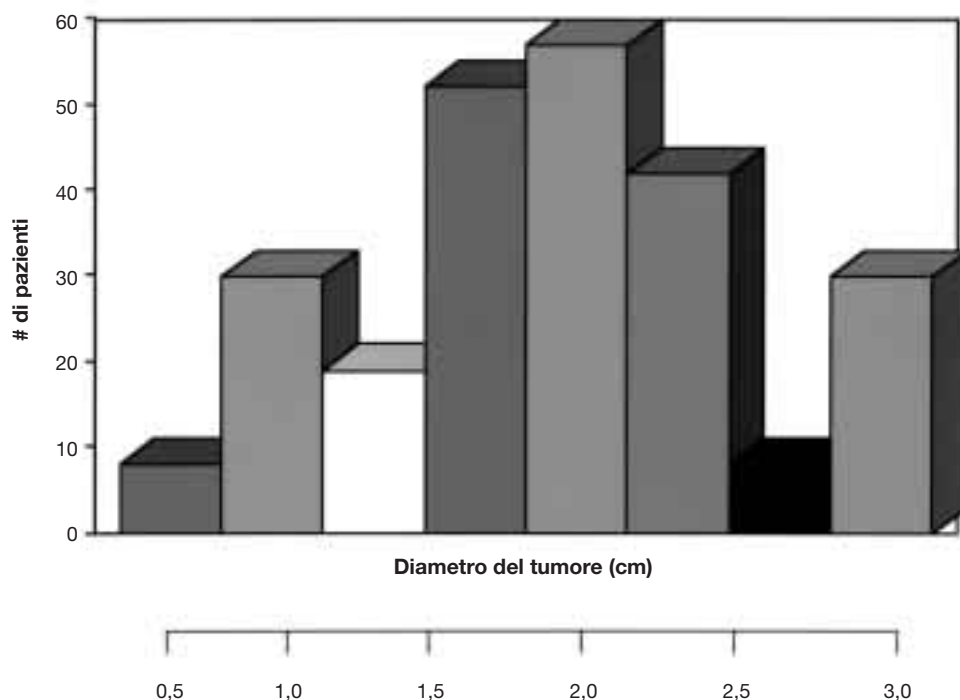


FIGURA 1. Distribuzione della dimensione del tumore.

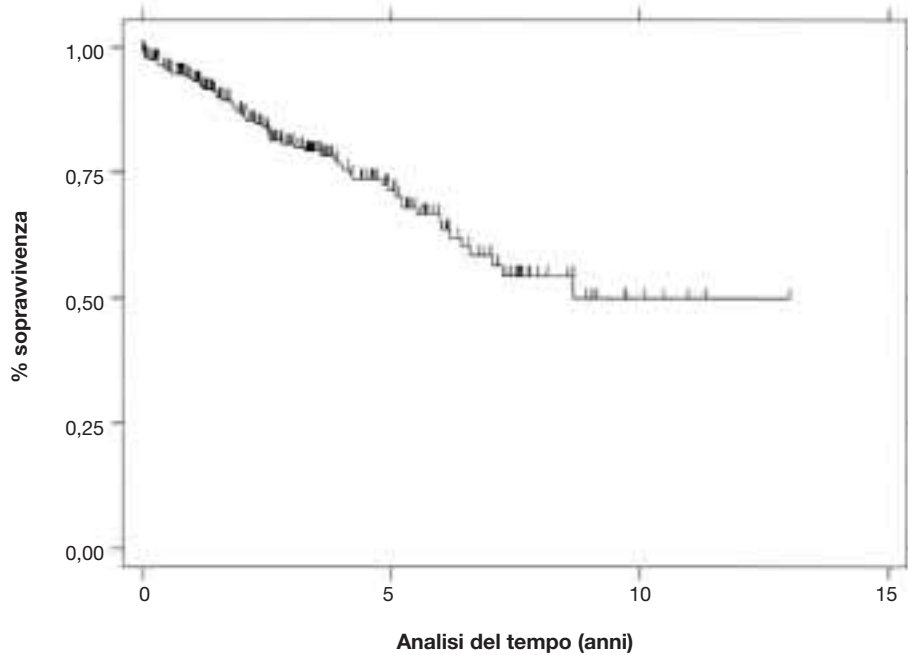


FIGURA 2. Sopravvivenza globale di 244 pazienti con NSCLC in stadio IA.

venza globale e 5 anni è stata del 71,1% (intervallo di confidenza del 95% [IC], 63,6-78,6%) [Figura 2]. Quarantanove pazienti hanno avuto una recidiva locale o a distanza, e tutti questi pazienti sono deceduti per recidiva della malattia. Altri dieci pazienti sono deceduti per cause non correlate al tumore polmonare. La sopravvivenza dei pazienti con tumore di dimensioni ≤ 2 cm è stata del 77,2% (IC

95%, 68,6-85,8%), e la sopravvivenza dei pazienti con tumore > 2 cm è stata del 60,3% (IC 95%, 46,7-73,8%) [Figura 3]. Questa differenza nella sopravvivenza è stata statisticamente significativa ($p = 0,03$, secondo il test non parametrico per ranghi). Nel modello di regressione multivariata di Cox, i pazienti con tumore di dimensioni > 2 cm vs. ≤ 2 cm hanno dimostrato un rapporto di rischio di 1,47 (Tabella 2).

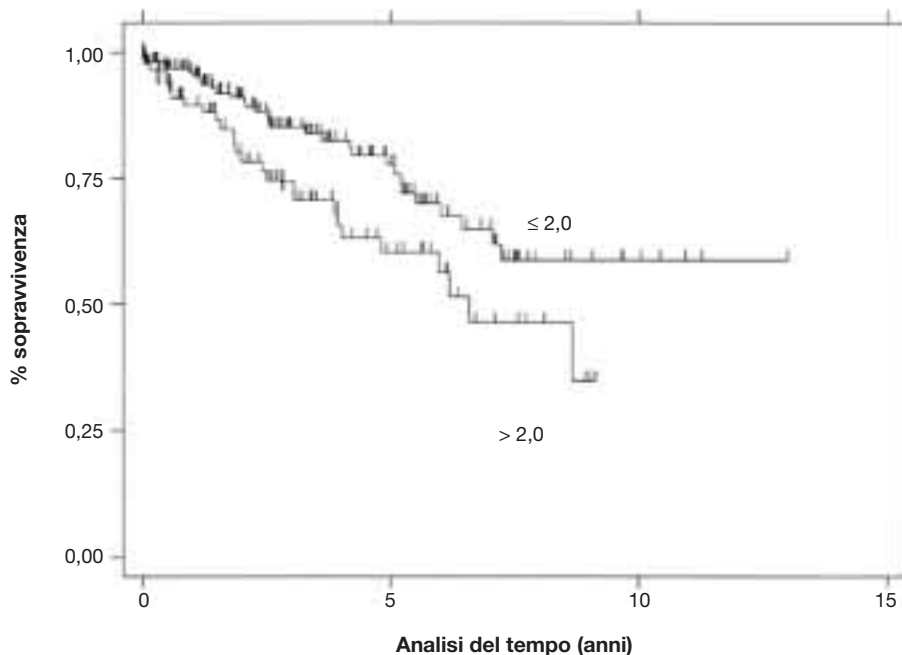


FIGURA 3. Sopravvivenza globale dei pazienti con tumore ≤ 2 cm o > 2 cm.

Tabella 2—Modello di rischio proporzionale secondo Cox per i fattori predittivi indipendenti di morte

Variabili	Proporzione di rischio	IC 95%	Valore p
Età*	1,047	1,015–1,080	0,0034
Sesso†	0,829	0,494–1,392	0,4786
Istologia‡	0,859	0,446–1,658	0,6513
Dimensione del tumore§	1,469	0,869–2,483	0,1515

*Trattata come variabile continua.

†Uomini (riferimento) vs. donne.

‡Altri tipi istologici (riferimento) vs. squamocellulare.

§≤ 2 cm (riferimento) vs. > 2 cm.

Nonostante il rapporto di rischio per la dimensione del tumore > 2 cm non sia stato statisticamente significativo ($p = 0,15$) dopo il controllo per le covariate, il 95% di IC per il rapporto di rischio era compatibile con un aumentato rischio di morte (IC 95%, 0,87-2,48). La dimensione del tumore inserita come una variabile continua nel modello di Cox di regressione multivariata ha dimostrato una relazione simile con il rischio di morte (rapporto di rischio, 1,42; IC 95%, 0,94-2,15; $p = 0,09$).

Sopravvivenza malattia-specifica

La sopravvivenza a 5 anni malattia-specifica è stata del 74,9% (IC 95%, 67,6-82,2%) [Figura 4]. La sopravvivenza malattia-specifica è stata dell'81,4% (IC 95%, 73,3-89,4%) per i pazienti con tumori di dimensioni ≤ 2 cm e del 63,4% (IC 95%, 49,6-

77,1%) per i pazienti con tumori > 2 cm (Figura 5). Questa differenza nella sopravvivenza malattia-specifica è stata statisticamente significativa ($p = 0,02$, secondo il test non parametrico per ranghi). Nel modello di Cox di regressione multivariata, i pazienti con tumore di dimensioni > 2 cm vs. ≤ 2 cm hanno dimostrato una proporzione di rischio di 1,69 per la mortalità cancro-correlata (Tabella 3). Nonostante la proporzione di rischio per i tumori di dimensioni > 2 cm si avvicini soltanto alla significatività statistica ($p = 0,08$) dopo il controllo per le covariate, il 95% di IC per la proporzione di rischio era compatibile con un rischio aumentato di mortalità correlata al cancro (IC 95%, 0,95-3,01). La dimensione del tumore inserita come una variabile continua nel modello di Cox di regressione multivariata ha dimostrato una relazione simile con il rischio di mortalità correlata al cancro (proporzione di rischio, 1,87; IC 95%, 1,18-2,96; $p = 0,008$).

DISCUSSIONE

Il sistema attuale di stadiazione del cancro del polmone riconosce chiaramente una differenza di sopravvivenza tra i tumori < 3 cm e quelli > 3 cm. Questa distinzione è ben supportata da diversi studi retrospettivi²⁻⁶ che hanno dimostrato un vantaggio di sopravvivenza per i pazienti in stadio I con tumori T1 vs. tumori T2. Tuttavia, c'è una evidenza controversa a supportare l'impatto della dimensione come un fattore determinante del risultato quando sono

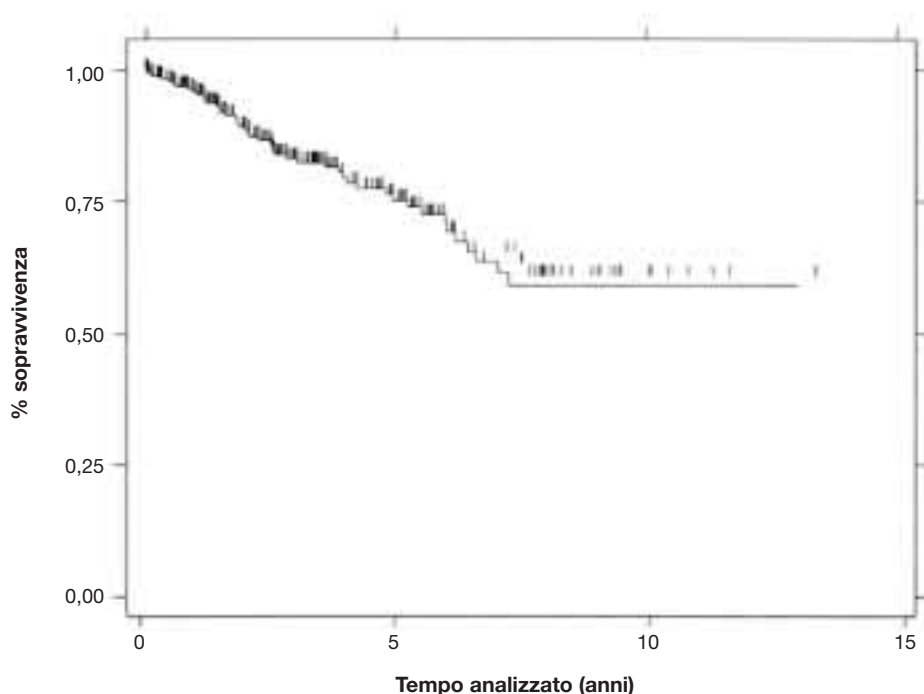


FIGURA 4. Sopravvivenza malattia-specifica di tutti i pazienti

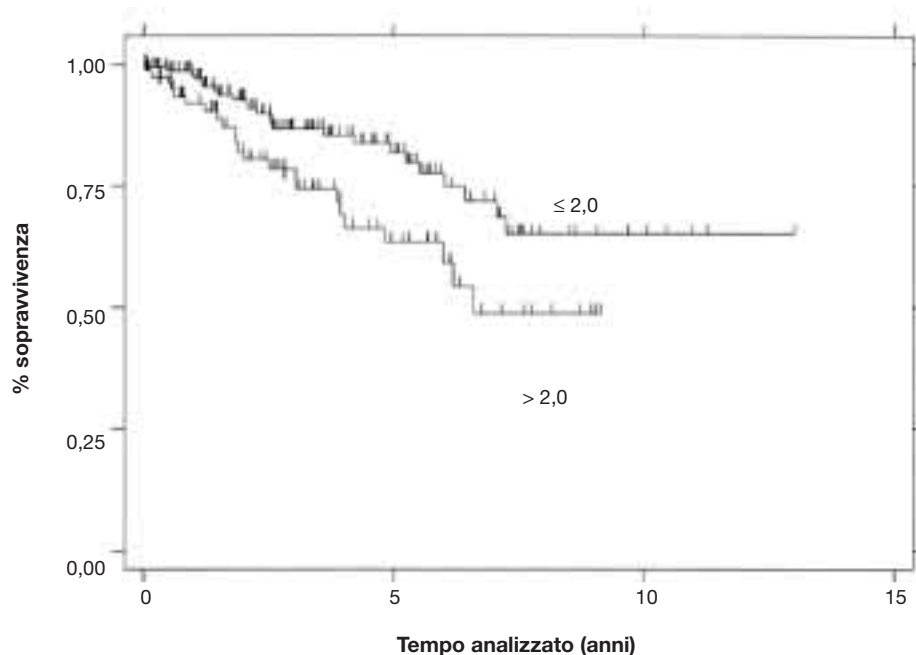


FIGURA 5. Sopravvivenza malattia-specifica dei pazienti con tumore ≤ 2 cm o > 2 cm.

considerati solo i tumori di dimensioni < 3 cm. Questo problema ha implicazioni importanti per lo screening del tumore del polmone così come per futuri perfezionamenti del sistema di stadiazione del cancro del polmone. Se la sopravvivenza prevista per un tumore subcentimetrico non è diversa da quella di un tumore di 3 cm, la capacità della TC (al contrario della semplice radiografia del torace) di riscontrare queste piccole lesioni può non tradursi in un beneficio significativo per la sopravvivenza.

Lo studio di Paz e coll.⁷ è il più ampio studio ad oggi che abbia esaminato la relazione tra la dimensione e il risultato nei pazienti in stadio istologico IA. Gli autori hanno analizzato la sopravvivenza di 510 pazienti con tumore del polmone con stadio istologico IA. Tutti i pazienti sono stati trattati in una singola istituzione in un periodo di 18 anni. Sorprendentemente, non è stata riscontrata nessuna correla-

zione tra la dimensione del tumore e la sopravvivenza, a prescindere se la dimensione sia stata considerata come una variabile discreta o continua. Diverse variabili confondenti possono spiegare questo risultato inaspettato.⁸ Primo, la sopravvivenza globale dell'80% di questa serie era stranamente alta. Considerato il basso numero delle morti nella coorte di pazienti analizzati, lo studio può essere stato sottodimensionato per rilevare l'influenza della dimensione sulla sopravvivenza. Inoltre è stata riportata la sopravvivenza globale piuttosto che la sopravvivenza malattia-specifica. Questo potrebbe aver ridotto ulteriormente il potere dello studio per osservare una correlazione tra la dimensione e la sopravvivenza considerato che fino a metà delle morti del tumore del polmone in stadio IA sono dovute a cause non correlate al tumore del polmone.⁹

In contrasto, i nostri risultati suggeriscono un miglioramento della sopravvivenza dei pazienti con tumore ≤ 2 cm nell'ambito dello stadio IA. Secondo l'analisi di Kaplan-Meier, la dimensione del tumore è stato un fattore predittivo significativo sia per la mortalità complessiva ($p = 0,03$) che per quella malattia-specifica ($p = 0,02$). Tuttavia, la dimensione del tumore si avvicina ma non raggiunge la significatività statistica secondo l'analisi multivariata. Questo è probabilmente dovuto al diminuito potere che è derivato dall'includere quattro variabili indipendenti in un modello con soli 59 eventi in totale. Due osservazioni supportano questa ipotesi. Primo, il potere dello studio aumenta quando la dimensione è analizzata come una variabile continua piuttosto che

Tabella 3—Modello di rischio proporzionale secondo Cox per i fattori predittivi indipendenti di morte malattia-specifica

Variabili	Proporzione di rischio	IC 95%	Valore p
Età*	1,039	1,006–1,073	0,0211
Sesso†	1,126	0,632–2,007	0,6862
Istologia‡	0,984	0,489–1,979	0,9642
Dimensione del tumore§	1,688	0,945–3,013	0,0769

*Trattata come variabile continua.

†Uomini (referente) vs. donne.

‡Altri tipi istologici (referente) vs. squamocellulare.

§ ≤ 2 cm (referente) vs. > 2 cm.

come una variabile discreta. Quando la dimensione è stata valutata in questo modo, il valore della *p* è diminuito da 0,09 (da 0,015) e il IC si è spostato più a destra (IC 95%, 0,94-2,15). Il potere è anche aumentato esaminando la mortalità malattia-specifica piuttosto che la mortalità complessiva. Quando questo è stato fatto, la dimensione del tumore è stato un fattore predittivo della sopravvivenza altamente significativo (*p* = 0,008).

Anche altri sperimentatori hanno suggerito l'impatto della dimensione sulla sopravvivenza. Martini e coll.,¹⁰ in una revisione di 598 pazienti con tumori in stadio I, hanno dimostrato che la dimensione ha influenzato la sopravvivenza all'interno dello stadio IA; la sopravvivenza dei pazienti con lesioni < 1 cm è stata significativamente più alta di quella i cui tumori erano tra 1 cm e 3 cm. Risultati simili sono stati riportati da Padilla e coll.⁵ Questi autori riportano un vantaggio statisticamente significativo nella sopravvivenza per i pazienti con tumori ≤ 2 cm. Nonostante i nostri riscontri conferiscano supporto al concetto di screening, bisognerebbe applicare una certa cautela nell'interpretare questi risultati. Primo, i nostri dati sono essenzialmente dei dati di registro derivati da pazienti non inclusi in un programma rigoroso di screening e quindi non rappresentativi di una popolazione controllata. Secondo, sebbene la dimensione possa essere un fattore predittivo di sopravvivenza nell'ambito dello stadio IA, è ben riconosciuto che tumori piccoli e periferici possono già ospitare metastasi linfonodali occulte al momento della diagnosi, e quindi rappresentano uno stadio avanzato di malattia nonostante la loro misura ridotta.¹ In verità, fino al 25% dei pazienti con tumore del polmone in stadio clinico IA nascondono malattia linfonodale al momento della resezione.¹¹

Tuttavia, dati preliminari dai protocolli di screening suggeriscono che le lesioni più piccole rappresentano più verosimilmente uno stadio precoce e potenzialmente una malattia più curabile. Dei 27 tumori riscontrati nel Early Lung Cancer Action Project,¹² 22 erano in stadio istologico IA; dei 15 tumori di dimensioni < 1 cm, solo 2 presentavano metastasi linfonodali. Inoltre, la propensione dei tumori a metastatizzare è verosimilmente proporzionale alla loro dimensione. Ishida e coll.¹³ hanno trovato una incidenza di diffusione linfonodale del 38% per i tumori > 2 cm, del 17% per tumori tra 1 cm e 2 cm, e quasi dello zero nelle lesioni < 1 cm.

Questo studio fornisce un supporto preliminare

per la teoria che la dimensione può essere correlata in qualche modo con la biologia e che le piccole lesioni rappresentano uno stadio precoce di malattia. Inoltre, fornisce una certa assicurazione sul fatto che possa esistere una soglia al di sotto della quale c'è un rischio minimo o ridotto di metastasi del tumore. I nostri risultati, inoltre, suggerirebbero che ci dovrebbe essere una ulteriore sottostadiazione per le lesioni in stadio IA con tumori di dimensioni < 2 cm contenuti in un sottostadio separato. Questo perfezionamento chiarificherebbe meglio quali pazienti possano beneficiare di nuovi interventi terapeutici adiuvanti o neoadiuvanti.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Greenlee R, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000; 50:7-33
- 2 Suzuki K, Nagai K, Yoshida J, et al. Conventional clinicopathologic prognostic factors in surgically resected nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 1999; 86:1976-1984
- 3 Ichinose Y, Yano T, Asoh H, et al. Prognostic factors obtained by a pathologic examination in completely resected non-small cell lung cancer: an analysis of each pathologic stage. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110:601-605
- 4 Suzuki K, Nagai K, Yoshida J, et al. Prognostic factors in clinical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1999; 67:927-932
- 5 Padilla J, Penalver J, Calvo V, et al. Model of mortality risk in stage I non-small cell bronchogenic carcinoma. *Arch Bronconeumol* 2001; 37:287-291
- 6 Rena O, Oliaro A, Cavallo A, et al. Stage I non-small cell lung carcinoma: really an early stage? *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21:514-519
- 7 Patz E, Rossi S, Harpole D, et al. Correlation of tumor size and survival in patients with stage IA non-small cell lung cancer. *Chest* 2000; 117:1568-1571
- 8 Black W. Unexpected observations on tumor size and survival in stage IA non-small cell lung cancer. *Chest* 2000; 117:1532-1534
- 9 Marcus P, Bergstrallh E, Fagerstrom R, et al. Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: the impact of extended follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2003 (in press)
- 10 Martini N, Bains M, Burt M, et al. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109:120-129
- 11 Ohta Y, Oda M, Wu J, et al. Can tumor size be a guide for limited surgical resection in patients with peripheral non-small cell lung cancer? Assessment from the point of view of nodal micrometastasis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 900-906
- 12 Henschke C, McCauley D, Yankelevitz D, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and results from baseline screening. *Lancet* 1999; 354:99-105
- 13 Ishida T, Yano T, Maeda K. Strategy for lymphadenectomy in lung cancer 3 cm or less in diameter. *Ann Thorac Surg* 1990; 50:708-713