

Equiparabile sopravvivenza a lungo termine per i pazienti anziani affetti da tumore del polmone non a piccole cellule sottoposti a lobectomia o resezione atipica inseriti nel registro dati di osservazione, epidemiologia e risultati finali*

Carlos M. Mery, MD, MPH; Anastasia N. Pappas, MSW, MPH;
Raphael Bueno, MD, FCCP; Yolonda L. Colson, MD, PhD; Philip Linden, MD;
David J. Sugarbaker, MD, FCCP; Michael T. Jaklitsch, MD, FCCP

Oggetto dello studio: Determinare l'influenza dell'età e del tipo di chirurgia sulla sopravvivenza a lungo termine nei pazienti affetti da tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) in stadio precoce.

Disegno e pazienti: Sono stati analizzati un totale di 14555 pazienti di età ≥ 20 anni con tumore primitivo del polmone NSCLC in stadio I o II inseriti in un registro dati contenente l'osservazione, l'epidemiologia ed i risultati finali dal 1992 al 1997. L'età è stata suddivisa nelle seguenti tre categorie: < 65 anni ($n = 5057$; 35%); 65-74 anni ($n = 6073$; 42%) e ≥ 75 anni ($n = 3425$; 23%). Per l'analisi della sopravvivenza cruda e modificata sono stati effettuati i test log-rank e i modelli di regressione di Cox.

Risultati: Sono stati analizzati un totale di 8080 uomini (55%) e 6475 donne (età media $[\pm DS]$, $67,3 \pm 9,8$ anni) con NSCLC in stadio I (83%) o NSCLC in stadio II. Una exeresi curativa è stata effettuata in 4669 pazienti (92%) di età < 65 anni (giovani), 5219 pazienti (86%) che avevano tra i 65 e i 74 anni (età intermedia) e 2382 pazienti (70%) che avevano un'età ≥ 75 anni (anziani) ($< 0,0001$). Il 30% dei pazienti anziani è stato escluso dalla chirurgia o trattato esclusivamente con una exeresi palliativa, rispetto all'8% dei pazienti più giovani ($p < 0,0001$). Le resezioni limitate sono aumentate dall'8% nei pazienti giovani al 17% in quelli anziani ($p < 0,0001$). La sopravvivenza si riduceva con l'età. Le sopravvivenze medie sono state rispettivamente di 71, 47 e 28 mesi per i pazienti di età < 65 , da 65 a 74 e di età ≥ 75 anni ($p < 0,0001$). I risultati non si sono modificati con le variazioni di sesso, tipo di chirurgia, istologia e stadio della malattia. Nei pazienti più giovani la lobectomia ha migliorato la sopravvivenza a 2 anni rispetto alla resezione atipica. Tuttavia non si è verificata nessuna differenza di sopravvivenza tra le lobectomie e le resezioni atipiche nei pazienti anziani. La differenza statistica nella sopravvivenza a distanza tra i pazienti sottoposti a lobectomia e quelli sottoposti a resezioni limitate scompariva all'età di 71 anni.

Conclusioni: L'età è un fattore prognostico indipendente della sopravvivenza post-chirurgica nei pazienti con NSCLC, anche dopo modifica delle co-variabili significative. La chirurgia curativa è meno frequente nei pazienti anziani. Tra i pazienti più giovani che vengono sottoposti a chirurgia curativa, sono più frequenti le lobectomie e conferiscono un beneficio significativo alla sopravvivenza rispetto alle exeresi limitate. Tuttavia, questo beneficio non si evidenzia nei pazienti di età > 71 anni. (CHEST Edizione Italiana 2005; 3:52-60)

Parole chiave: anziani; exeresi limitate; lobectomia; tumore del polmone; tumore del polmone non a piccole cellule; chirurgia; Osservazione, Epidemiologia e Risultati Finali; sopravvivenza

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; RR = rapporto di rischio; ICD-O = International Classification of Diseases for Oncology (Classificazione Internazionale delle Malattie per l'Oncologia); NSCLC = non-small cell lung cancer (tumore del polmone non a piccole cellule); SEER = Surveillance, Epidemiology and End Results (Osservazione, Epidemiologia e Risultati Finali)

Il tumore del polmone è una malattia dell'anziano. Le statistiche del National Cancer Institute¹ mostrano che il picco di incidenza del tumore del polmone è tra i 75 e i 79 anni. Tuttavia, visto che più

pazienti anziani muoiono di malattia, il picco di mortalità è tra i 75 e gli 84 anni, a seconda del sesso. Ogni anno circa 74000 americani di età > 60 anni muoiono per tumore del polmone.²

Il trattamento migliore per il tumore del polmone in stadio precoce è la chirurgia. Lo standard di trattamento attualmente considerato è la lobectomia, cioè la rimozione di uno dei cinque lobi del polmone (exeresi di tutto il parenchima con i linfonodi associati all'interno di una singola membrana pleurica).³ Sfortunatamente, l'età è un fattore di rischio di morte dopo una toracotomia. Questo è stato avallato in diversi studi mono-istituzionale⁴ e multi-istituzione del Lung Cancer Study Group.⁵ Nell'ultimo studio, il decesso in seguito a resezione polmonare è aumentato dall'1,3% per i pazienti di età inferiore a 59 anni al 7% per i pazienti di età superiore ai 70 anni.

Recentemente sono stati fatti dei tentativi per ridurre ulteriormente il rischio della chirurgia, limitando l'entità di polmone rimosso. Le resezioni limitate includono le resezioni atipiche (rimozione del tumore del polmone e una quantità di tessuto "sano" intorno al tumore) e le segmentectomie (rimozione di uno dei 18 segmenti broncopulmonari che sono distretti di ogni lobo con separate arterie, vene e bronchi. Con queste resezioni limitate non è possibile una exeresi completa di tutti i drenaggi linfatici. L'adeguatezza e l'impatto rischio-beneficio delle resezioni limitate per tumore del polmone sono ancora poco chiari.

Il Lung Cancer Study Group⁶ ha confrontato le sopravvivenze tra il tumore del polmone T1N0 dopo lobectomia con quelle dopo resezioni limitate e ha concluso che la lobectomia è un'operazione superiore. Tuttavia, la curva di sopravvivenza della loro analisi suggeriva che non vi era alcuna differenza tra le due procedure per i primi tre anni. Inoltre, è stato suggerito che i pazienti anziani hanno più probabilità di essere sottoposti ad una resezione atipica piuttosto che ad una resezione anatomica (pneumonectomie, lobectomie e segmentectomie) per il trattamento del tumore del polmone senza che vi sia un impatto significativo nella sopravvivenza a breve e lungo termine.⁷ Tuttavia, è logico concludere che i pazienti anziani e quelli con un'aspettativa di vita inferiore possano beneficiare di una resezione limitata che minimizzi la morbilità e la mortalità post-

operatoria con un piccolo decremento, sempre che esista, della sopravvivenza a lungo termine. In base a questa ipotesi, abbiamo cercato di determinare l'effetto dell'età e dell'estensione della chirurgia sulla sopravvivenza a lungo termine dei pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) nell'ambito di un registro dati multi-istituzionale.

MATERIALI E METODI

Pazienti

La popolazione base è composta di pazienti con una diagnosi di tumore del polmone inclusi nel registro dati di Osservazione, Epidemiologia, e Risultati Finali (SEER) dal 1992 al 1997.⁸ Il registro SEER è un registro dati multi-istituzionale di tumore che contiene i dati di 12 registri di tumori (Atlanta, California, Connecticut, Detroit, Hawaii, Iowa, Kentucky, Louisiana, New Jersey, New Mexico, Seattle-Puget Sound e Utah) e tre registri supplementari (Alaska, Arizona e Georgia rurale), coprendo così approssimativamente il 14% della popolazione generale USA. I parametri di povertà ed educazione sono sovrapponibili tra le popolazioni coperte dal registro dati SEER e quelli generali della popolazione americana. Tuttavia, la popolazione del SEER tende ad avere una quota di stranieri e abitanti di città superiore a quella generale della popolazione generale USA.

Come mostrato nella Figura 1, sono stati esclusi dai 137592 pazienti inseriti nel registro dati SEER del tumore del polmone (età media [\pm DS], 68 ± 11 anni; uomini, 59%; rapporto uomini/donne, 1,45:1) i pazienti con mesotelioma ($n = 1826$), i pazienti con tumore del polmone a piccole cellule ($n = 17979$), i pazienti con una storia pregressa di tumore del polmone ($n = 2544$), pazienti con carcinoma in situ ($n = 61$) o in stadio III ($n = 19739$), stadio IV ($n = 27544$) o stadio sconosciuto di malattia ($n = 34907$) e quei pazienti con età inferiore a 20 anni ($n = 2$). Quindi la nostra popolazione di studio era composta dai rimanenti 14555 pazienti con età ≥ 20 anni, NSCLC in stadio I o II e senza una storia pregressa di tumore maligno polmonare.

Variabili

I dati ottenuti dal registro dati SEER sono stati il sesso, l'età, la razza/etnia, lo stato civile, il numero di tumori pregressi, l'istologia e la dimensione dell'attuale tumore, lo stadio, il tipo di chirurgia (se esistente), in alcuni pazienti le motivazioni della controindicazione alla chirurgia, la sopravvivenza e la causa del decesso. L'istologia del tumore, codificata nel registro dati SEER in accordo con la seconda edizione dell'*International Classification of Diseases for Oncology* (ICD-O),⁹ è stata usata per codificare il tumore nelle seguenti sei categorie: carcinomi squamocellulari (codici ICD-O 8050-8123 e 8562); adenocarcinomi (codici ICD-O 8140, 8141, 8250-8323, 8480-8550 e 8572); carcinomi a grandi cellule (codici ICD-O 8012-8031); carcinomi adenosquamosi (codici ICD-O 8560 e 8570), istologia ignota (codici ICD-O 8000, 8010 e valori mancanti) e altri tumori che includevano anche se non in maniera esclusiva i carcinomi a cellule fusiformi, i tumori maligni mucoepidermoidi, i neuroendocrini e la miscelanea di tumori maligni (codici ICD-O 8032, 8200, 8230, 8240, 8246, 8430, 8470, 8940 e 8980).

In base all'età dei pazienti al momento della diagnosi sono stati definiti tre gruppi di età: < 65 anni, tra i 65 e i 74 anni e ≥ 75 anni. Il tipo di chirurgia è stato classificato nelle seguenti sei categorie: nessuna chirurgia, resezioni limitate (resezione ati-

*Dalla Divisione di Chirurgia Toracica, Brigham e Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA.

Presentato a CHEST 2001, Philadelphia, PA, Novembre 2001
Questa ricerca è stata premiata con il premio ricerca Alfred Soffer dall'American College of Chest Physicians.
Manoscritto ricevuto il 17 agosto 2004; revisione accettata il 15 dicembre 2004.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Corrispondenza: Michael T Jaklitsch, MD, FCCP, Divisione di Chirurgia Toracica, Brigham e Women's Hospital, 75 Francis St, Boston, MA 02115; e-mail: mjaklitsch@partners.org

(CHEST 2005; 128:237-245)

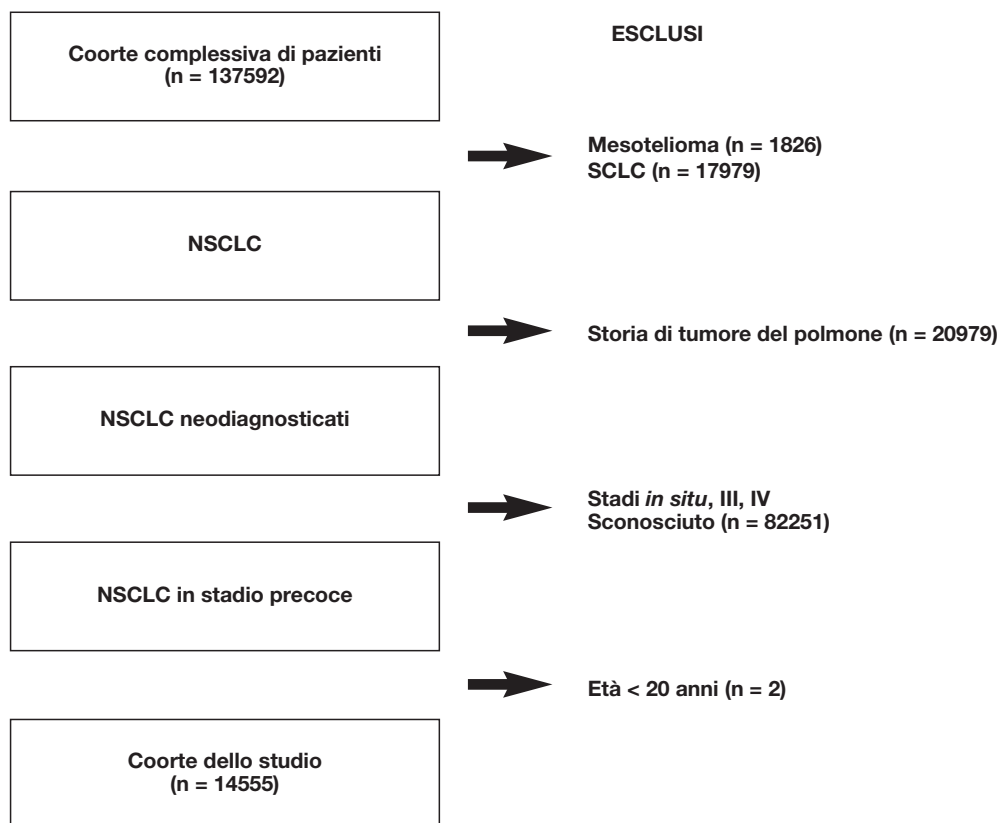


FIGURA 1. Selezione della coorte di pazienti analizzati nello studio. SCLC = tumore del polmone a piccole cellule.

pica, segmentectomia e lingulectomia), lobectomie (incluse le bilobectomie), pneumonectomie, altro (biopsie, toracotomie esplorative e chirurgia palliativa) e tipo di chirurgia sconosciuto. Le resezioni limitate, le lobectomie e le pneumonectomie sono state considerate come resezioni curative ai fini di questa analisi.

Analisi statistica

Le relazioni tra le diverse variabili di categoria e i tre gruppi di età sono state verificate con il test χ^2 . La dimensione del tumore è stata utilizzata come una variabile continua ed è stata interrotta a 20 cm, con valori più elevati considerati come mancanti (n = 6). La distribuzione della dimensione tra i diversi gruppi di età è stata valutata con l'analisi di varianza.

La mortalità e la mortalità tumore-correlata sono state confrontate tra i diversi gruppi di età secondo la stima di Kaplan-Meier ed i test dei ranghi logaritmici. Per valutare il loro impatto sulla sopravvivenza è stata effettuata anche un'analisi univariata della stessa. È stato costruito un modello proporzionale di rischio secondo Cox per regolare l'effetto dell'età sulla mortalità per le altre variabili. La dimensione non è stata inclusa del modello in considerazione dell'alto numero di valori mancanti (circa 400) e la mancanza di cambiamento significativo quando aggiunti nei parametri del modello.

È stata accertata anche la relazione tra il tipo di chirurgia e la sopravvivenza. Inoltre, per determinare la variazione effettiva che il gruppo di età ha avuto sull'associazione tipo di chirurgia e sopravvivenza, abbiamo stratificato secondo l'età, costruendo diverse curve di Kaplan-Meier per ogni gruppo di età.

Ogni analisi è stata effettuata soltanto con i pazienti che ave-

vano i dati completi rispetto tutte le variabili considerate. Tuttavia, la popolazione analizzata può variare leggermente tra le analisi. Le analisi sono state effettuate con l'aiuto di un pacchetto software (StatView per Windows, versione, 57; Abacus Concepts; Berkeley, CA; e SAS per Windows, versione 8,1; SAS Institute; Cary, NC).

RISULTATI

La popolazione era composta da 14555 pazienti, includendo 8080 uomini (55%) e 6475 donne (età media, $67,3 \pm 9,8$ anni; variazione 20-101 anni; età mediana, 68 anni). La maggior parte dei pazienti al momento della diagnosi era in I stadio clinico della malattia (n = 12016; 83%). L'istologia rifletteva gli attuali andamenti, con 7540 pazienti (55%) con adenocarcinoma, 4614 pazienti (34%) con carcinoma squamocellulare, 1059 pazienti (8%) con tumore a grandi cellule, 450 pazienti (3%) con carcinoma adenosquamoso e 50 pazienti (0,4%) con tumore di altro tipo istologico.

I pazienti sono stati raggruppati nelle seguenti 3 categorie, basate sull'età: < 65 anni (n = 5057; 35%); 65-74 anni (n = 6073; 42%) e ≥ 75 anni (n = 3425; 23%). La Tabella 1 mostra le caratteristiche globali dei pazienti e quelle di ogni gruppo di età.

Tabella 1—Caratteristiche dei pazienti della popolazione complessiva e di ogni gruppo di età*

Caratteristiche	Popolazione complessiva (n = 14555)	Gruppi di età			Valore di p
		< 65 anni (n = 5057)	65-74 anni (n = 6073)	≥ 75 anni (n = 3425)	
Uomini, n (%)	8080 (55,5)	2773 (54,8)	3462 (57,0)	1845 (53,9)	0,0062
Razza (n = 14491)					
Bianca	11622 (80,2)	3815 (75,9)	4939 (81,6)	2868 (84,1)	< 0,0001
Nera	1374 (9,5)	674 (13,4)	506 (8,4)	194 (5,7)	
Ispanica	535 (3,7)	198 (3,9)	212 (3,5)	125 (3,7)	
Asiatica	577 (4,0)	166 (3,3)	257 (4,2)	154 (4,5)	
Altro	383 (2,6)	173 (3,4)	140 (2,3)	70 (2,0)	
Stato civile (n = 14270)					
Single	1216 (8,5)	599 (12,1)	428 (7,2)	189 (5,6)	< 0,0001
Coniugato	8818 (61,8)	3247 (65,6)	3804 (63,9)	1767 (52,5)	
Divorziato	4236 (29,7)	1104 (22,3)	1725 (29,0)	1407 (41,8)	
Stadio I di malattia, n (%)	12016 (82,6)	4005 (79,2)	5037 (82,9)	2974 (86,8)	< 0,0001
Istologia (n = 13668)					
Adenocarcinoma	7540 (55,0)	2952 (60,8)	3023 (52,6)	1565 (50,4)	< 0,0001
Squamocellulare	4614 (33,7)	1316 (27,1)	2114 (36,8)	1184 (38,1)	
A grandi cellule	1059 (7,7)	395 (8,1)	414 (7,2)	250 (8,1)	
Adenosquamoso	450 (3,3)	164 (3,4)	190 (3,3)	96 (3,1)	
Altri	50 (0,4)	31 (0,6)	10 (0,2)	9 (0,3)	
Dimensioni, cm (n = 14159)	3,45 ± 2,4	3,43 ± 2,15	3,42 ± 2,01	3,56 ± 1,9	0,0040
Tipo di chirurgia (n = 14553)					
Nessuna chirurgia	933 (6,4)	136 (2,7)	323 (5,3)	474 (13,8)	< 0,0001
Chirurgia curativa	12270 (84,3)	4669 (92,3)	5219 (85,9)	2382 (69,6)	
Altre	1339 (9,2)	246 (4,9)	528 (8,7)	565 (16,5)	
Tipo sconosciuto	11 (0,1)	5 (0,1)	3 (0,05)	3 (0,1)	
Chirurgia curativa (n = 12270)					
Limitata	1403 (11,4)	380 (8,1)	626 (12,0)	397 (16,7)	< 0,0001
Lobectomia	9875 (80,5)	3784 (81,0)	4223 (80,9)	1868 (78,4)	
Pneumonectomia	992 (8,1)	505 (10,8)	370 (7,1)	117 (4,9)	

*I valori sono riportati come N. assoluto di pazienti (% del gruppo analizzato) o medie ± DS, se non indicato diversamente. Alcune analisi possono non riflettere il numero totale di pazienti nella coorte a causa di dati mancanti; in quel caso, viene specificato il numero totale di pazienti analizzato.

Nonostante un numero più alto di uomini nel gruppo dei pazienti tra i 65 e i 74 anni di età ($p = 0,00062$), non vi è stata alcuna differenza clinicamente significativa tra la suddivisione dei sessi all'interno di ogni gruppo. All'aumento dell'età è corrisposto un aumento delle persone di razza bianca con diminuzione di persone di razza nera ($p < 0,0001$). Anche lo stato civile si è dimostrato significativamente diverso, con i gruppi di persone più giovani con alta incidenza di persone sposate e single, e i gruppi più anziani con maggiore incidenza di pazienti divorziati/vedovi ($p < 0,0001$).

Con l'età è aumentata la frequenza del I stadio clinico di malattia, da 79% nel gruppo dei pazienti < 65 anni, all'87% nel gruppo dei pazienti più anziani ($p < 0,0001$). Tra i vari gruppi di età anche l'istologia era diversa, con l'adenocarcinoma più frequente nei pazienti più giovani (pazienti < 65 anni, 61%; pazienti ≥ 75 anni, 50%) e il carcinoma squamocellulare più frequente tra i pazienti più anziani (pazienti < 65 anni, 27%; pazienti ≥ 75 anni, 38%; $p < 0,0001$). La differenza di dimensione del tumore tra

i gruppi è stata statisticamente, ma non clinicamente significativa ($p < 0,004$).

Il numero di esercizi limitate aumentava con l'età con corrispondente diminuzione con l'età del numero di pneumonectomie e lobectomie ($p < 0,0001$). La chirurgia curativa è stata più comune tra i pazienti più giovani ($p < 0,0001$). Circa il 30% dei pazienti del gruppo dei più anziani non erano chirurgici o è stata loro offerta una chirurgia palliativa, in contrasto con l'8% tra i pazienti più giovani. Tra i pazienti che sono stati sottoposti a chirurgia curativa, la proporzione di resezioni limitate vs lobectomie e pneumonectomie è aumentata con l'età (pazienti < 65 anni, 8%; pazienti anziani, 17%; $p < 0,0001$).

La Figura 2 mostra il tempo di sopravvivenza crudo per ogni gruppo di età. La sopravvivenza globale, con o senza chirurgia curativa, è diminuita in funzione dell'età ($p < 0,0001$). Il tempo di sopravvivenza mediano per i pazienti < 65 anni, 65-74 anni e ≥ 75 anni è stato rispettivamente di 71,47 e 28 mesi. Considerando l'età come una variabile continua lineare, il rischio di morte è aumentato del 10% per

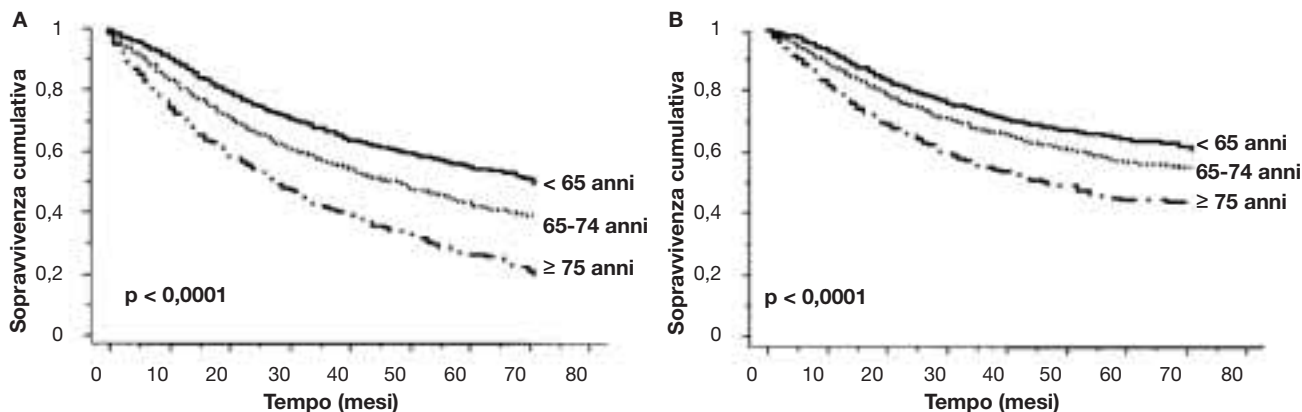


FIGURA 2. Sopravvivenza complessiva (A) e tumore-correlata (B) per pazienti con tumore del polmone secondo i gruppi di età.

ogni 5 anni di età. Anche il decesso dei pazienti per tumore del polmone (escludendo altre cause naturali di morte) è stato significativamente diverso tra i gruppi ($p < 0,0001$) dove i pazienti anziani hanno presentato un tasso di sopravvivenza più basso.

Anche dopo adattamento per il sesso, l'istologia, lo stadio clinico della malattia e il tipo di chirurgia, l'età ha continuato ad essere un fattore predittivo significativo sia della mortalità complessiva che di quella tumore-correlata (Tabella 2). Il rapporto di rischio di morte complessivo è stato quasi il doppio per la popolazione anziana rispetto a quelli di età < 65 anni. Anche gli uomini e i pazienti con malattia al II stadio avevano un rischio di mortalità più elevato. In questo gruppo selezionato di pazienti con NSCLC in I e II stadio, lo stadio clinico II è stato il fattore predittivo più importante per una sopravvivenza a lungo termine ridotta.

Tabella 2—Mortalità complessiva e tumore-correlata modificata secondo l'età, sesso, stadio, e tipo di chirurgia

Variabili	Mortalità complessiva		Mortalità correlata al tumore del polmone	
	RR	(IC al 95%)	RR	(IC al 95%)
Età				
< 65 anni	Referenze		Referenze	
65-74 anni	1,38	(1,29-1,47)	1,23	(1,14-1,33)
≥ 75 anni	1,82	(1,69-1,96)	1,56	(1,43-1,71)
Uomini	1,29	(1,22-1,36)	1,23	(1,10-1,26)
Stadio II di malattia	1,88	(1,76-2,00)	2,17	(2,01-2,34)
Tipo di chirurgia				
Lobectomia	Referenze		Referenze	
Resezione atipica	1,28	(1,17-1,41)	1,17	(1,04-1,32)
Pneumonectomia	1,58	(1,43-1,75)	1,60	(1,42-1,80)
Chirurgia palliativa	3,88	(3,59-4,19)	4,56	(4,17-4,99)
Nessuna chirurgia	3,88	(3,52-4,27)	4,07	(3,62-4,58)

Se si confronta la mortalità adattata i tipi di chirurgia, la resezione atipica limitata sembra determinare un fattore di rischio di morte aumentato rispetto alla lobectomia, sia come conseguenza di una resezione subottimale che come associazione con malattie concomitanti. Le pneumonectomie sono state ancora più negativamente correlate con la sopravvivenza, forse per l'aumentata mortalità perioperatoria, l'associazione con tumori più centrali o la perdita di riserva respiratoria.

Tuttavia, il tipo di chirurgia non spiega completamente le differenze di sopravvivenza osservate tra i vari gruppi di età. La Figura 3 mostra la sopravvivenza globale e tumore-correlata per età solo per quei pazienti che come trattamento per il tumore sono stati sottoposti a lobectomie.

Come mostrato nella Figura 4, i pazienti non sottoposti a chirurgia curativa hanno avuto una prognosi infausta, con una mediana complessiva di sopravvivenza tra 15, 13 e 12 mesi, rispettivamente per i pazienti di età < 65, 65-74 e ≥ 75 anni ($p = 0,0025$). La sopravvivenza tumore-correlata per questi pazienti non è stata statisticamente significativa tra i gruppi di età ($p = 0,0533$).

Il beneficio della sopravvivenza globale conferito alle lobectomie rispetto alle resezioni limitate è stato dimostrato essere dovuto all'età (Figura 5). Per i pazienti di età < 65 anni, c'è stata una notevole differenza nella sopravvivenza tra i due tipi di intervento, con una curva che deviava approssimativamente ai 2 anni ($p = 0,03$; RR, 1,24; intervallo di confidenza [IC] al 95%, 1,02-1,50). Simili differenze sono state notate nel gruppo di pazienti con età compresa tra i 65 e i 74 anni ($p = 0,0009$; RR, 1,26; IC al 95% 1,10-1,44). Tuttavia, tra i pazienti di età ≥ 75 anni, non c'è stata alcuna differenza nel tempo di sopravvivenza globale tra i pazienti sottoposti a lobectomia e quelli sottoposti a resezioni limitate ($p = 0,047$; RR, 0,94;

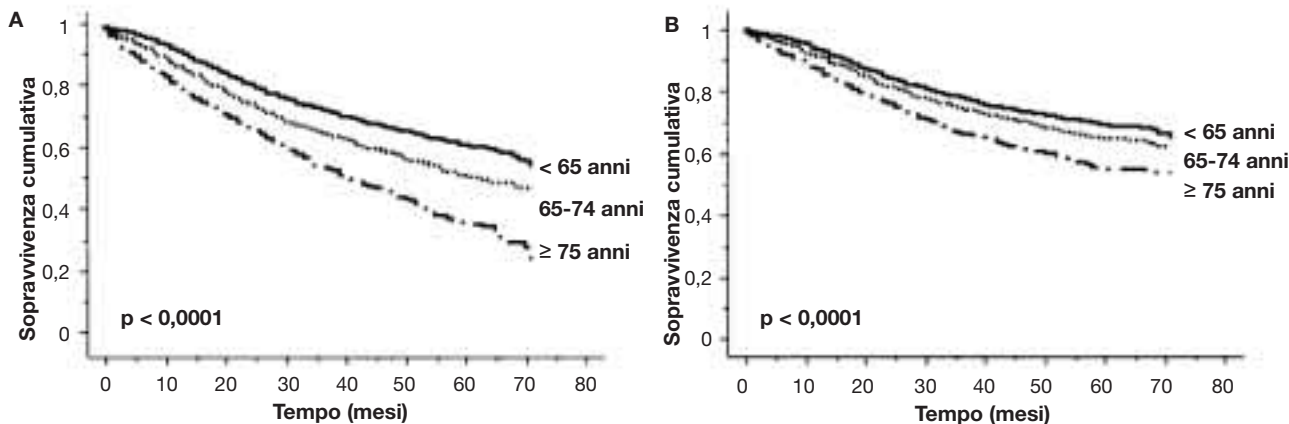


FIGURA 3. Sopravvivenza complessiva (A) e tumore-correlata (B) dopo la diagnosi per i pazienti sottoposti a lobectomia per il trattamento del tumore del polmone secondo i gruppi di età.

IC al 95% 0,79-1,11). In particolare, tra i pazienti più anziani, la mediana di sopravvivenza è stata di 44 mesi per coloro che erano stati sottoposti ad exeresi limitate e di 42 mesi per quelli che sono stati sottoposti a lobectomie.

Per tutti i gruppi di età per i primi 25 mesi la sopravvivenza globale è stata simile per le lobectomie e le exeresi limitate. Il limite di età per il quale le lobectomie sembrano non rappresentare un beneficio per la sopravvivenza rispetto alle resezioni limitate è stato osservato nei pazienti tra i 65 e i 74 anni di età. La differenza statistica tra le curve di sopravvivenza scompare all'età di 71 anni in un'analisi *post hoc*. Le curve di sopravvivenza differivano dopo 25 mesi nei pazienti di età ≤ 71 anni, ma in quelli di età > 71 anni non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa tra le lobectomie e le resezioni limitate (Figura 6).

DISCUSSIONE

La relazione tra età e sopravvivenza nei pazienti con tumore del polmone è un argomento di dibattito degli ultimi decenni. Nel nostro studio, l'età si è dimostrata un fattore indipendente predittivo della sopravvivenza nei pazienti con tumore del polmone, anche dopo correzione per le co-variabili significative. Questo orientamento, osservato anche in altri studi,^{10,11} può essere spiegato in parte dall'alta probabilità di decesso tra gli anziani per cause non correlate. Tuttavia, nel nostro studio il rischio aumentato è stato osservato analizzando soltanto i decessi tumore-correlati tra i diversi gruppi. La spiegazione per questi riscontri non è chiara, in considerazione anche del fatto che i pazienti anziani sembrano avere una maggiore incidenza di malattia in I stadio al momento della diagnosi, osservazione già docu-

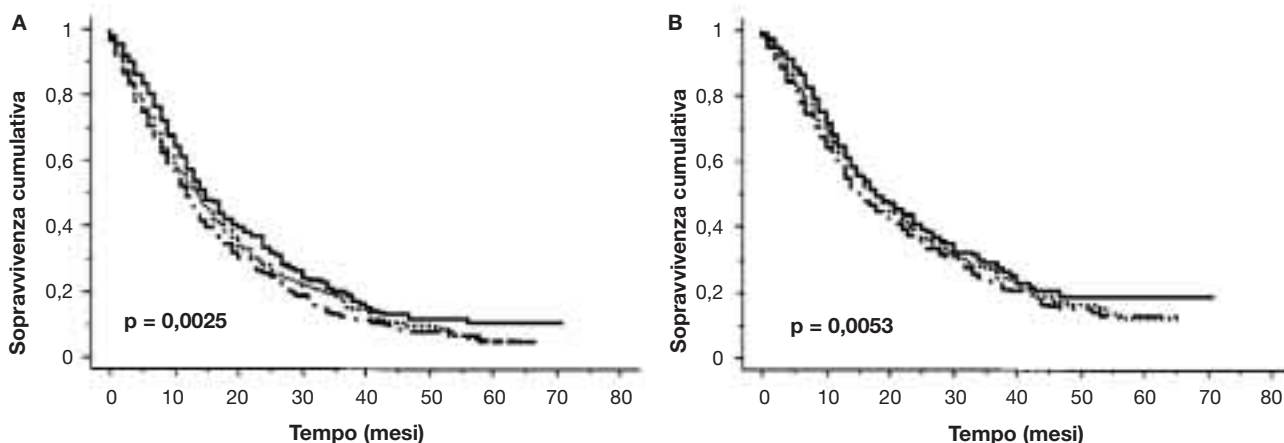


FIGURA 4. Sopravvivenza complessiva (A) e correlata al tumore del polmone (B) dopo la diagnosi per i pazienti non sottoposti a chirurgia curativa secondo i gruppi di età. — = < 65 anni, - - = 65-74 anni, . . . = ≥ 75 anni.

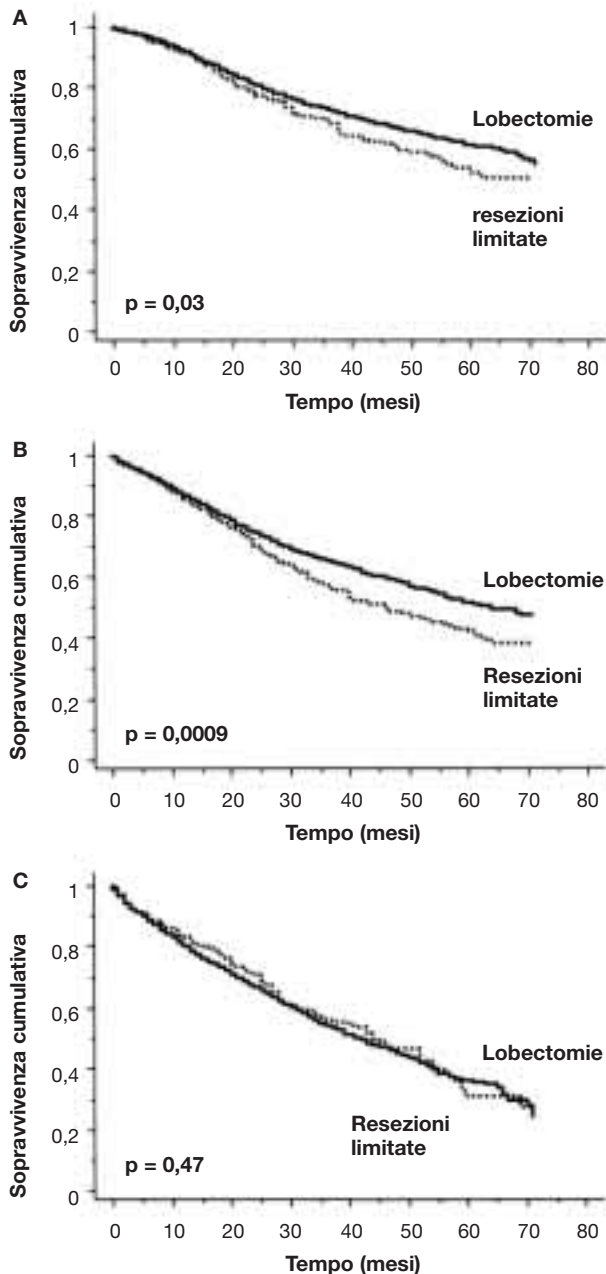


FIGURA 5. Sopravvivenza complessiva per i pazienti di età < 65 anni (alto, A), 65-74 anni (medio, B), e ≥ 75 anni (basso, C) sottoposti a lobectomie (linea piena) e resezioni limitate (linea tratteggiata).

mentata in lavori precedenti.¹²⁻¹⁴ Parte di questo fenomeno può essere secondaria alla sottostadiazione del tumore del polmone nei pazienti anziani dovuta all'uso ridotto di tecniche invasive e specifiche (TC, PET) nello studio dei noduli polmonari rispetto ai pazienti più giovani oppure al più conservativo campionamento linfonodale mediastinico tra gli anziani per minimizzare la morbilità perioperatoria.

I carcinomi squamocellulari sono più comuni tra la popolazione dei pazienti anziani.¹³⁻¹⁵ Nel nostro

studio, la probabilità che un tumore fosse uno squamocellulare è aumentata dal 27% tra i pazienti con età < 65 anni al 38% tra i pazienti con età ≥ 75 anni. Questi tumori sono associati con una maggiore incidenza di malattia locale,¹² tendono ad avere un minor tasso di ricorrenza ed un orientamento ad una sopravvivenza più lunga rispetto ai tumori non squamocellulari,¹⁶⁻¹⁸ spiegando così in parte la maggiore incidenza di stadio I della malattia tra gli anziani. Tuttavia, i tumori centrali sono più frequentemente carcinomi squamocellulari e pertanto più inclini a richiedere una pneumonectomia per una exeresi adeguata. L'esitazione ad effettuare pneumonectomie nei pazienti anziani si può tradurre in resezioni inadeguate per questi pazienti con diminuzione della loro sopravvivenza globale.

La relazione tra età e mortalità può in parte essere dovuta al trattamento selettivo dei pazienti con tumore del polmone in base alla loro età. I pazienti più anziani tendono ad essere meno presenti nei protocolli di trattamento dei tumori¹⁹ e tendono ad essere sottoposti a meno procedure diagnostiche e terapeutiche rispetto ai pazienti più giovani,^{20,21} osservazioni che non sono unicamente riferite al tumore del polmone. L'impatto della selezione preoperatoria dei pazienti basata sulle malattie correlate è al di là dell'analisi possibile di questo registro di dati.

Nel nostro studio, nonostante tra gli anziani ci fosse una maggiore incidenza di tumori in stadio precoce, a questa popolazione meno frequentemente è stata offerta una chirurgia curativa. Circa il 30% dei pazienti nel gruppo degli anziani sono stati esclusi dalla chirurgia o proposti per una chirurgia palliativa contro l'8% dei pazienti del gruppo dei più giovani. Altri studi hanno dimostrato che il trattamento chirurgico del tumore del polmone diminuisce con l'età¹² e che i pazienti anziani vengono esclusi più comunemente non solo dai trattamenti chirurgici, ma anche da alternative terapeutiche (chemioterapia, radioterapia).¹¹ Le ragioni per queste osservazioni possono includere la presenza di malattie correlate, il rifiuto del trattamento da parte del paziente o dei familiari, o la soggettiva e a volte inconscia percezione di fragilità da parte del medico o della famiglia.

Allo stesso modo, nonostante le lobectomie siano lo standard di cura per i pazienti con tumore del polmone, tra i pazienti anziani sono state effettuate exeresi limitate con intento curativo (17% dei pazienti sottoposti a chirurgia curativa) più frequentemente rispetto ai pazienti del gruppo più giovane (8% dei pazienti sottoposti a chirurgia curativa). Il motivo per cui i chirurghi decidono di effettuare resezioni più limitate tra gli anziani nonostante la non provata adeguatezza oncologica di queste exeresi, non è chiaro. Tuttavia, si può dedurre che possano

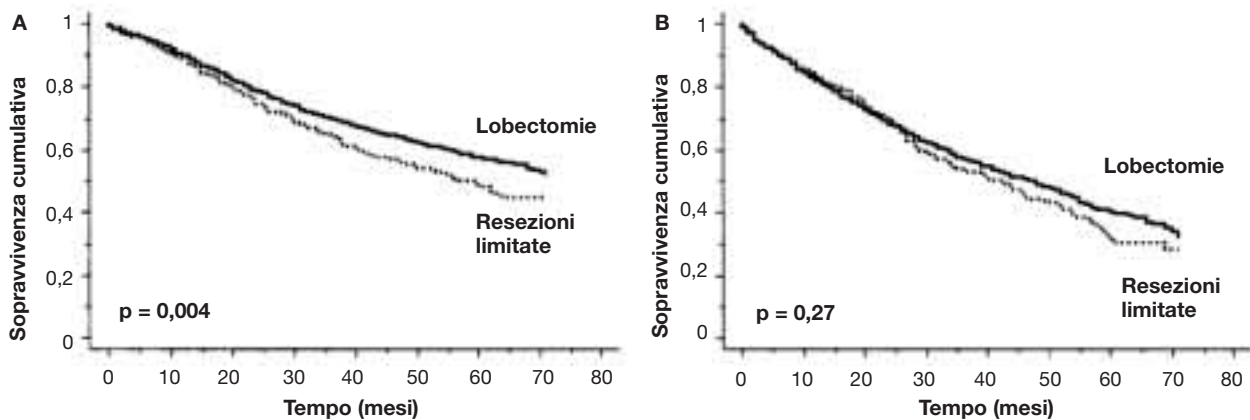


FIGURA 6. Sopravvivenza complessiva per i pazienti di età ≤ 71 anni (A) e ≥ 72 anni (B) sottoposti a lobectomie (linea piena) e resezioni limitate (linea tratteggiata).

contribuire a questa anomalia le malattie correlate, il rischio chirurgico percepito e la riserva respiratoria. È interessante notare che la sopravvivenza a lungo termine tra i pazienti anziani sottoposti a lobectomie e quelli sottoposti a resezioni limitate è sovrapponibile, osservazione che non si applica invece alla popolazione più giovane.

Questo secolo ha visto l'evoluzione di sempre più ridotte exeresi per il trattamento del tumore del polmone, dalle pneumonectomie alle lobectomie e più recentemente le resezioni segmentarie. La prima pneumonectomia per il trattamento del tumore del polmone è stata descritta nel 1933.²² La rimozione dell'intero polmone divenne allora l'unica opzione per il trattamento curativo del tumore del polmone. Tuttavia, con l'avvento di nuove tecniche chirurgiche e la possibilità di rimuovere un singolo lobo del polmone con una morbidità inferiore,²³ la lobectomia subito diventò l'operazione standard per il tumore del polmone. Le lobectomie sono rimaste l'intervento preferito fino alla descrizione delle resezioni segmentarie per il trattamento curativo del tumore del polmone di Jensik e coll. nel 1973.²⁴ Fin da allora l'estensione ottimale della resezione è un argomento di dibattito. Nel 1995, il Lung Cancer Study Group ha pubblicato i risultati di un protocollo randomizzato prospettico⁶ confrontando le lobectomie con le resezioni limitate (incluse le segmentectomie). I pazienti sottoposti ad exeresi limitate hanno avuto una più alta incidenza di recidiva locale ed una sopravvivenza peggiore al limite della significatività statistica rispetto a quelli sottoposti a lobectomia. Anche un altro studio,²⁵ che includeva pazienti di molti centri accademici, ha dimostrato un'aumentata incidenza di recidiva locale e una sopravvivenza inferiore tra i pazienti sottoposti a resezione atipica rispetto a quelli sottoposti a lobectomia. Quindi, la lobectomia è ancora attualmente

considerata la cura ottimale per il trattamento del tumore del polmone T1 nei pazienti con adeguata riserva cardiorespiratoria. Le resezioni minori costituiscono una ragionevole alternativa per i pazienti con riserva respiratoria limitata che non sono in grado di tollerare una lobectomia.²⁶

La differenza nella recidiva locale e nella sopravvivenza tra i pazienti sottoposti a lobectomia e quelli sottoposti ad exeresi limitate può non essere così chiara negli anziani così come per i pazienti più giovani. I pazienti più anziani hanno un tasso maggiore di complicanze perioperatorie,^{15,27} una probabilità maggiore di presentarsi con una malattia in stadio precoce,¹⁴ una riserva respiratoria ridotta ed una minore aspettativa di vita rispetto ai pazienti più giovani, rendendo così le resezioni limitate un'allettante alternativa per un intento curativo. La diminuzione della morbidità e della mortalità che segue le resezioni atipiche potrebbe favorire gli anziani in considerazione della loro ridotta riserva cardiaca e respiratoria, delle malattie associate e della loro alta propensione per le complicanze chirurgiche.

Studi precedenti^{4,27} hanno dimostrato che tra i pazienti anziani le resezioni limitate possono determinare un tasso di sopravvivenza simile a quello delle lobectomie, a patto che le resezioni includano tutti i foci del tumore e che forniscano dei margini microscopicamente indenni da malattia. Questi riscontri sono stati confermati in questo ampio registro di dati multi-istituzionale dove le differenze nella sopravvivenza a lungo termine tra le due procedure scomparivano dopo i 71 anni di età.

L'uso di un ampio registro di dati multi-istituzionale come il SEER ci ha permesso di valutare la sopravvivenza a lungo termine tra molteplici sottogruppi di pazienti con tumore del polmone in base all'età e alla modalità di trattamento. Tuttavia, l'eterogeneità dei dati, la quantità di informazioni man-

canti nel registro, la difficoltà di raggiungere uno stretto controllo di qualità sulla raccolta dei dati e la mancanza di altre importanti covariabili nel registro, come la sede del tumore, le malattie associate importanti, i sintomi, le caratteristiche radiologiche della lesione ed i trattamenti adiuvanti dettagliati, sono delle limitazioni non superabili in questo studio. Sono necessari ulteriori studi per analizzare specificatamente le relazioni tra età, tipo di resezione e covariabili associate.

Concludendo, l'età è un fattore predittivo significativo della sopravvivenza tra i pazienti con tumore del polmone, con i pazienti più anziani che presentano il tasso peggiore. Le exeresi limitate sono più comuni tra i pazienti più anziani, ma non vi è una differenza significativa di sopravvivenza a lungo termine tra i pazienti anziani sottoposti a resezioni limitate e quelli sottoposti a lobectomie. La lobectomia rimane il trattamento ottimale per il trattamento del tumore del polmone per i pazienti di età ≤ 71 anni. Tuttavia, exeresi limitate con margini adeguati possono rappresentare una alternativa ragionevole per il trattamento curativo nei pazienti anziani con età > 71 anni senza che vi sia un impatto significativo sulla sopravvivenza a lungo termine.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Reis LAG, Eisner MP, Kosary CL. SEER cancer statistics review, 1973–1998. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2001
- 2 Jemal A, Thomas A, Murray T, et al. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 52:23–47
- 3 Faulkner SL. Is lobectomy the “gold standard” for stage I lung cancer in year 2000? (abstract) *Chest* 2000; 118(suppl): 119S
- 4 Jaklitsch MT, Bueno R, Swanson SJ, et al. New surgical options for elderly lung cancer patients. *Chest* 1999; 116(suppl):480S–485S
- 5 Ginsberg RJ, Hill LD, Eagan RT, et al. Modern thirty-day operative mortality for surgical resections in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86:654–658
- 6 Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer: Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:615–622
- 7 Jaklitsch MT, Mery CM, Bueno R, et al. Lesser pulmonary resections are more common in elderly non-small cell lung cancer (NSCLC) patients but do not adversely affect survival [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18:471a
- 8 Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Public-use data (1992–1997). Bethesda, MD: National

- Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, 2000
- 9 Percy C, Van Holten B, Muir C. International classification of diseases for oncology. 2nd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1990
- 10 Motohiro A, Ueda H, Komatsu H, et al. Prognosis of non-surgically treated, clinical stage I lung cancer patients in Japan. *Lung Cancer* 2002; 36:65–69
- 11 Peake MD, Thompson S, Lowe D, et al. Ageism in the management of lung cancer. *Age Ageing* 2003; 32:171–177
- 12 O'Rourke MA, Feussner JR, Feigl P, et al. Age trends of lung cancer stage at diagnosis: implications for lung cancer screening in the elderly. *JAMA* 1987; 258:921–926
- 13 Teeter SM, Holmes FF, McFarlane MJ. Lung carcinoma in the elderly population: influence of histology on the inverse relationship of stage to age. *Cancer* 1987; 60:1331–1336
- 14 Weinmann M, Jeremic B, Toomes H, et al. Treatment of lung cancer in the elderly: Part I. Non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 39:233–253
- 15 Morandi U, Stefani A, Golinelli M, et al. Results of surgical resection in patients over the age of 70 years with non small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11:432–439
- 16 Gail MH, Eagan RT, Feld R, et al. Prognostic factors in patients with resected stage I non-small cell lung cancer: a report from the Lung Cancer Study Group. *Cancer* 1984; 54:1802–1813
- 17 Mountain CF, Lukeman JM, Hammar SP, et al. Lung cancer classification: the relationship of disease extent and cell type to survival in a clinical trials population. *J Surg Oncol* 1987; 35:147–156
- 18 Deslauriers J, Gregoire J. Surgical therapy of early non-small cell lung cancer. *Chest* 2000; 117(suppl):104S–109S
- 19 Trimble EL, Carter CL, Cain D, et al. Representation of older patients in cancer treatment trials. *Cancer* 1994; 74: 2208–2214
- 20 Guadagnoli E, Weitberg A, Mor V, et al. The influence of patient age on the diagnosis and treatment of lung and colorectal cancer. *Arch Intern Med* 1990; 150:1485–1490
- 21 Turner NJ, Haward RA, Mulley GP, et al. Cancer in old age: is it inadequately investigated and treated? *BMJ* 1999; 319: 309–312
- 22 Graham EA, Singer JJ. Successful removal of an entire lung for carcinoma of the bronchus. *JAMA* 1933; 101:1371–1374
- 23 Blades B, Kent EM. Individual ligation technique for lower lobe lobectomy. *J Thorac Surg* 1940; 10:84–101
- 24 Jensik RJ, Faber LP, Milloy FJ, et al. Segmental resection for lung cancer: a fifteen-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973; 66:563–572
- 25 Landreneau RJ, Sugarbaker DJ, Mack MJ, et al. Wedge resection versus lobectomy for stage I (T1 N0 M0) non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113:691–698
- 26 Smythe WR. Treatment of stage I non-small cell lung carcinoma. *Chest* 2003; 123(suppl):181S–187S
- 27 Sioris T, Salo J, Perhoniemi V, et al. Surgery for lung cancer in the elderly. *Scand Cardiovasc J* 1999; 33:222–227