

STUDIU PRIVIND MODIFICĂRILE ADUSE CLASIFICĂRII TNM A CANCERULUI PULMONAR (EDIȚIA A 7-A COMPARATIV CU EDIȚIA A 6-A)

**BOGDAN SUCIU¹, VASILE BUD², CONSTANTIN COPOTOIU², KLARA
BRÂNZANIUC¹, RUXANDRA COPOTOIU³, ANCA HĂLMACIU¹**

**1- Disciplina de Anatomie și Embriologie, Universitatea de Medicină și
Farmacie Tg. Mureș**

2- Clinica Chirurgie I, Spitalul Clinic Județean de Urgență Mureș

3- Clinica ATI, Spitalul Clinic Județean de Urgență Mureș

Rezumat

Introducere

Pentru stadializarea cancerului pulmonar, actualmente se folosește ediția a 7-a a clasificării TNM a cancerului pulmonar propusă de International Union Against Cancer în 2009. Precedenta ediție (a 6-a) a fost propusă în 1996. Obiectivul principal al studiului este acela de a realiza o analiză comparativă în ceea ce privește prognosticul pe termen lung al unui lot de pacienți cu cancer pulmonar folosind separat ultimele 2 ediții ale clasificării TNM a cancerului pulmonar.

Material și metodă

Am realizat un studiu observațional retrospectiv pe o perioadă de 6 ani. Am folosit cazuistica Clinicii Chirurgie I a Spitalului Clinic Județean de Urgență Mureș. Am introdus în studiu 197 pacienți internați și operați în Clinica Chirurgie I pentru afecțiuni tumorale bronhopulmonare. Am studiat împărțirea pe stadii clinice și supraviețuirea la distanță a acestor pacienți separat, folosind cea de-a 6-a și cea de-a 7-a ediție a clasificării TNM.

Rezultate

Am studiat supraviețuirea globală la 1,2,3,4,5 ani, dar și supraviețuirea pe termen lung în funcție de stadiul afecțiunii. În ceea ce privește supraviețuirea globală am obținut următoarele date: la 1 an 86.66%, la 2 ani 52.82%, la 3 ani 28.20%, la 4 ani 12.82%, la 5 ani 11.28%. Folosind ediția a 6-a a clasificării TNM nu am obținut o corelație semnificativă statistic între valoarea descriptorului T și supraviețuirea pe termen lung. În cazul folosirii ediției a 7-a a clasificării TNM am obținut o corelație semnificativă din punct de vedere statistic.

Discuții

Introducerea criteriului dimensiunii tumorii pulmonare în clasificarea TNM a cancerului pulmonar poate fi considerată benefică având în vedere faptul că dimensiunea tumorii se corelează cu prezența sau absența metastazelor ganglionare.

Concluzii

Modificările aduse clasificării TNM a cancerului pulmonar sunt benefice, iar introducerea criteriului dimensiunii tumorii pulmonare în clasificarea TNM a cancerului pulmonar este de o deosebită importanță.

Cuvinte cheie: cancer pulmonar, TNM, prognostic, rata supraviețuirii

Study upon the modifications added to the TNM staging of pulmonary cancer (comparison of the 7th to the 6th edition)

Abstract

Introduction

For staging lung cancer, currently is used 7th edition TNM classification of lung cancer proposed by the International Union Against Cancer in 2009. Previous edition (6th) was proposed in 1996. The main objective of this study is to perform a comparative analysis regarding long-term prognosis of a group of patients with lung cancer using separately the last two editions of the TNM classification of lung cancer

Material and methods

We conducted a retrospective observational study over a period of six years. We used the casuistry of the 1st Surgical Clinic from the Mures County Emergency Hospital. We introduced and studied 197 patients admitted for surgery in our clinic for non-small lung cancer. We studied the clinical stages and survival rate of those patients, using the 6th and the 7th edition of the TNM classification of the lung cancer.

Results

We studied the overall survival at 1,2,3,4 and 5 years, and the long-term survival by disease stage. In terms of overall survival we obtained the following data: 86.66% to 1 year, 52.82% to 2 years, 28.20% to 3 years, 12.82% to 4 years, 11.28% to 5 years. Using the 6th edition of TNM classification we didn't obtained a statistically significant correlation between the value of T descriptor and long-term survival. When using the 7th edition of the TNM classification we obtained a correlation statistically significant

Discussions

Introduction the lung tumor size criterion in the TNM classification of lung cancer can be considered beneficial since that tumor size correlates with the presence or absence of lymph node metastases.

Conclusions

Amendments to the TNM classification of lung cancer is beneficial, and the introduction of lung tumor size criterion in the TNM classification of lung cancer is very important.

Keywords: lung cancer, TNM, prognosis, survival rate

Introducere

Cancerul bronho-pulmonar reprezintă una dintre cele mai frecvente malignități. La ora actuală reprezintă principala cauză de deces prin afecțiuni maligne în

SUA și Japonia. În România, incidența cancerului bronho-pulmonar a crescut foarte mult, ajungând ca și incidență pe primul loc la bărbați și pe locul trei la femei.

În ciuda progreselor înregistrate în tratamentul oncologic al acestor bolnavi, prognosticul acestor bolnavi rămâne în continuare destul de rezervat, supraviețuirea la 5 ani a acestor bolnavi fiind sub 50%, chiar în cazul bolnavilor aflați în stadii incipiente a bolii [1,2].

Pentru stadializarea cancerului pulmonar se folosește clasificarea TNM. În cazul cancerului pulmonar, clasificarea TNM este împărțită în 4 stadii și folosește 3 descriptori : T-tumora, N-metastazele ganglionare și M-metastazele la distanță.

Actualmente se folosește ediția a 7-a a clasificării TNM a cancerului pulmonar propusă de International Union Against Cancer în 2009. Precedenta ediție (a 6-a) a fost propusă în 1996.

Diferența între cele două clasificări constă în faptul că în cea de-a 7-a ediție se pune accent pe dimensiunea tumorii pulmonare, comparativ cu cea de-a 6-a ediție. De asemenea metastazele pleurale și pericardice sunt considerate ca și metastaze la distanță. Importanța dimensiunii tumorii pulmonare în stabilirea prognosticului pe termen lung a pacienților cu tumori pulmonare a fost prezentată de mai mulți autori de-a lungul timpului [3,4,5].

Obiectivul principal al studiului este acela de a realiza o analiză comparativă în ceea ce privește prognosticul pe termen lung al unui lot de pacienți cu cancer pulmonar folosind separat ultimele 2 ediții ale clasificării TNM a cancerului pulmonar.

Material și metodă

Am realizat un studiu observațional retrospectiv pe o perioadă de 6 ani. Am folosit cazuistica Clinicii Chirurgie I a Spitalului Clinic Județean de Urgență Mureș. Am studiat totalitatea foilor de observație a pacienților internați în Clinica Chirurgie I în perioada 1 ianuarie 2005 – 31 decembrie 2010. Am introdus în studiu 197 pacienți internați și operați în Clinica Chirurgie I pentru afecțiuni tumorale bronhopulmonare.

Datele cu privire la supraviețuirea la distanță a pacienților operați cu cancer pulmonar au fost obținute folosind arhiva Clinicii de Oncologie Târgu Mureș și a Direcției Județene de Evidență Informatizată a Persoanelor Mureș. Am studiat împărțirea pe stadii clinice și supraviețuirea la distanță a acestor pacienți separat, folosind cea de-a 6-a și cea de-a 7-a ediție a clasificării TNM. Analiza statistică a datelor obținute s-a efectuat cu ajutorul programelor Microsoft Excel și GraphPad.

Am folosit următoarele teste statistice :

- Analiza statistic descriptivă pe coloană
- Distribuția frecvențelor
- Testul t (student), metoda de determinare a diferențelor dintre două grupe

Pentru analiza statistică am folosit următorul parametru statistic :

- p: reprezintă probabilitatea statistică, că diferențele observate într-un studiu medical, să fie doar consecința șansei, se acceptă gradul de semnificație pentru un studiu medical ca p să fie mai mic de 0.05, pentru ca studiul să fie semnificativ statistic

Rezultate

Din totalul de 197 pacienți luați în studiu, 41 au fost femei (20.81% din cazuri) și 156 bărbați (79.18% din cazuri). Marea majoritate a pacienților erau în decada a 5-a și a 6-a de viață. Distribuția pe grupe de vârstă a fost variată : grupa 11-20 ani (1 pacient – 0.5%), grupa 21-30 ani (2 pacienți – 0.01%), grupa 31-40 ani (7 pacienți – 0.03%), grupa 41-50 ani (26 pacienți – 13.19%), grupa 51-60 ani (69 pacienți – 35.02%), grupa 61-70 ani (64 pacienți – 32.48%), grupa 71-80 ani (25 pacienți – 12.69%), grupa 81-90 ani (3 pacienți – 1.52%). Vârsta medie a pacienților luați în studiu a fost de 59.48 ani. Vârsta medie în lotul de bărbați a fost de 57.07, iar a lotului de femei a fost de 60.12 ani. Valoarea p calculată a fost de 0.107, deci nu există o diferență statistic semnificativă între vârsta pacienților în lotul de bărbați și cel de femei.

La acești pacienți s-au practicat următoarele tipuri de intervenții chirurgicale : 13 bilobectomii(12.27%), 52 lobectomii(49.06%), 41 de pneumectomii(38.67%), 54 rezecții atipice pulmonare(59.34%) și 37 toracotomii exploratorii cu biopsie (40.66%). Din punct de vedere al repartiției cazurilor în funcție de diagnosticul histopatologic, cele mai multe cazuri prezentau carcinom epidermoid (93 cazuri – 47.20%). Am înregistrat însă și alte tipuri de tumori pulmonare : tumori carcinoide (4 cazuri – 2.03%), carcinom cu celule mari (5 cazuri – 2.53%), carcinom nediferențiat (5 cazuri – 2.53%), carcinom adenoscuamos (15 cazuri – 7.61%) și adenocarcinom (75 cazuri – 38.07%).

Pentru analiza repartiției cazurilor în funcție de stadiul bolii am studiat cazuistica separat în funcție de cele două ediții ale clasificării TNM. În cazul ediției a 6-a a clasificării TNM, din totalul de 197 de pacienți, 46 de pacienți erau în stadiul I de boală (17 pacienți în stadiul IA – 8.62%, 29 pacienți în stadiul IB – 14.72%), 68 de pacienți erau în stadiul II de boală (22

pacienți în stadiul IIA – 11.16%, 46 pacienți în stadiul IIB – 23.35%), 79 de pacienți erau în stadiul III de boală (44 pacienți în stadiul IIIA – 22.33%, 35 pacienți în stadiul IIIB – 17.76%), 4 pacienți erau în stadiul IV de boală (2.03%).

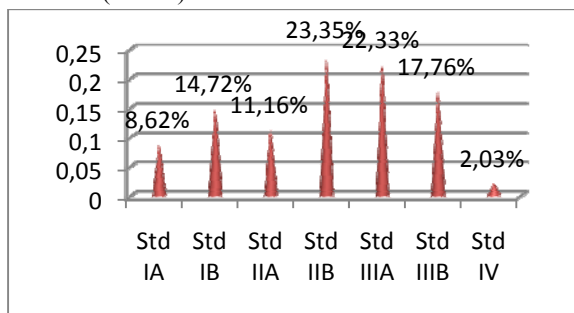


Fig. 1 Repartiția cazurilor în funcție de stadiul bolii (ediția a 6-a a clasificării TNM)

În cazul ediției a 7-a a clasificării TNM, din totalul de 197 de pacienți, 38 de pacienți erau în stadiul I de boală (16 pacienți în stadiul IA – 8.12%, 22 pacienți în stadiul IB – 11.16%), 74 de pacienți erau în stadiul II de boală (40 pacienți în stadiul IIA – 20.30%, 34 pacienți în stadiul IIB – 17.25%), 81 de pacienți erau în stadiul III de boală (53 pacienți în stadiul IIIA – 26.90%, 28 pacienți în stadiul IIIB – 14.21%), 4 pacienți erau în stadiul IV de boală (2.03%).

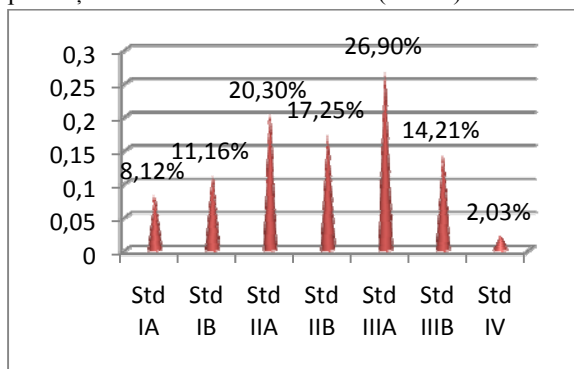


Fig. 2 Repartiția cazurilor în funcție de stadiul bolii (ediția a 7-a a clasificării TNM)

Pentru a realiza studiul supraviețuirilor pe termen lung am inclus în studiu 197 de pacienți. Am studiat supraviețuirea globală la 1,2,3,4,5 ani, dar și supraviețuirea pe termen lung în funcție de stadiul afecțiunii. În ceea ce privește supraviețuirea globală am obținut următoarele date: la 1 an 86.66%, la 2 ani 52.82%, la 3 ani 28.20%, la 4 ani 12.82%, la 5 ani 11.28%.

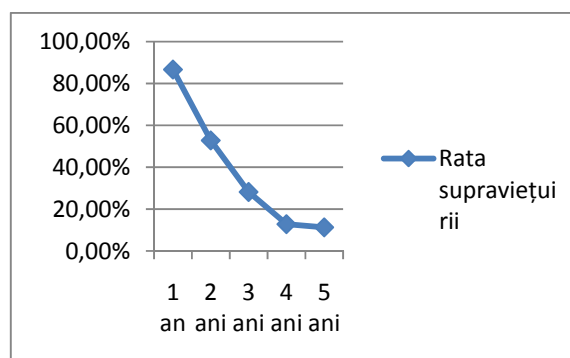


Fig. 3, Rata supraviețuirii globale pe termen lung

Pentru a analiza supraviețuirea pe termen lung în funcție de stadiul bolii am exclus din lotul nostru cei 4 pacienți care se aflau în stadiul IV de boală, deoarece cele 4 cazuri nu erau semnificative din punct de vedere statistic. În cazul folosirii ediției a 6-a a clasificării TNM, am observat că diferențele dintre ratele de supraviețuire sunt destul de mici la 1 an și la 5 ani, în schimb la 2,3 și 4 ani am obținut diferențe destul de mari între ratele de supraviețuire. Valoarea parametrului p a fost de 0.000777 ($p < 0.0001$), deci există o legătură semnificativă statistic între stadiul afecțiunii și supraviețuirea pe termen lung.

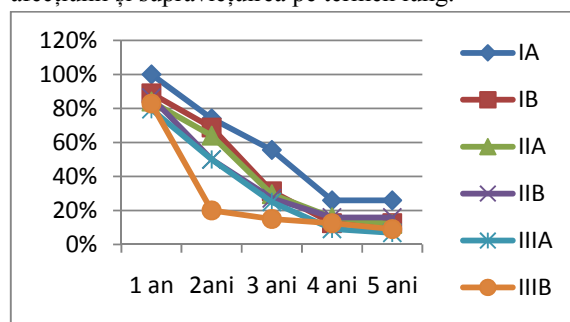


Fig. 4, Supraviețuirea pacienților în funcție de stadiul clinic (ediția a 6-a a clasificării TNM)

În cazul utilizării ediției a 7-a a clasificării TNM, valoarea parametrului p a fost de 0.000308 ($p < 0.05$), deci există o legătură semnificativă statistic și în acest caz între stadiul afecțiunii și supraviețuirea pe termen lung.

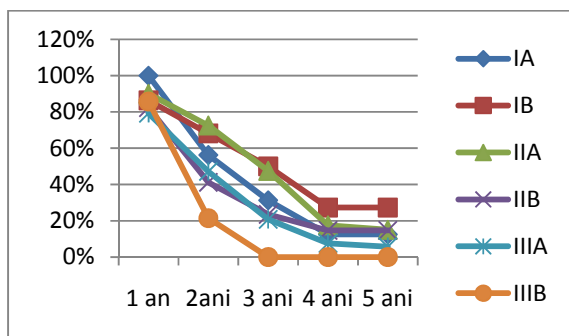


Fig. 5, Supraviețuirea pacienților în funcție de stadiul clinic (ediția a 7-a a clasificării TNM)

Un alt aspect pe care am încercat să-l studiem a fost importanța descriptorului T (tumora) al clasificării TNM a cancerului pulmonar în stabilirea prognosticului pe termen lung a pacienților operați. În cazul folosirii ediției a 6-a a clasificării TNM, nu am obținut o corelație semnificativă pe termen lung între supraviețuirea pacienților și valoarea descriptorului T (valoarea parametrului p a fost de 0.1676).

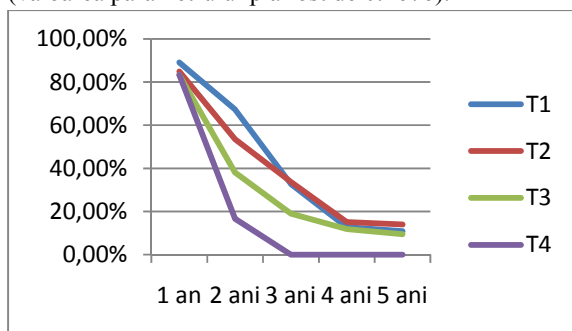


Fig. 6, Reprezentarea grafică a supraviețuirii pe termen lung în funcție de valoarea descriptorului T (ediția a 6-a a clasificării TNM)

În cazul utilizării ediției a 7-a a clasificării TNM, am obținut o corelație semnificativă pe termen lung între supraviețuirea pacienților și valoarea descriptorului T (valoarea parametrului p a fost de 0.045533).

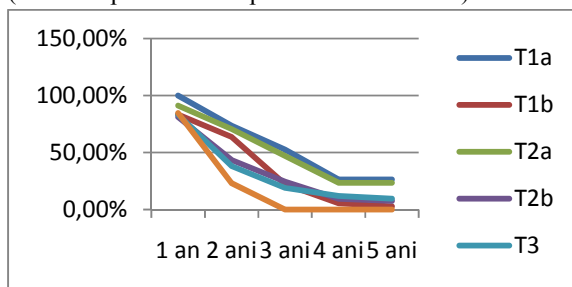


Fig. 7, Reprezentarea grafică a supraviețuirii pe termen lung în funcție de valoarea descriptorului T (ediția a 7-a a clasificării TNM)

Ne-a interesat și utilitatea descriptorului N, al clasificării TNM a cancerului pulmonar ca și factor predictiv în ceea ce privește supraviețuirea pe termen lung a pacienților operați pentru cancer pulmonar. În cazul utilizării ediției a 6-a a clasificării TNM am obținut o corelație directă, semnificativă statistic între valoarea descriptorului N și supraviețuirea pacienților operați pe termen lung (valoarea parametrului p a fost de 0.0152).

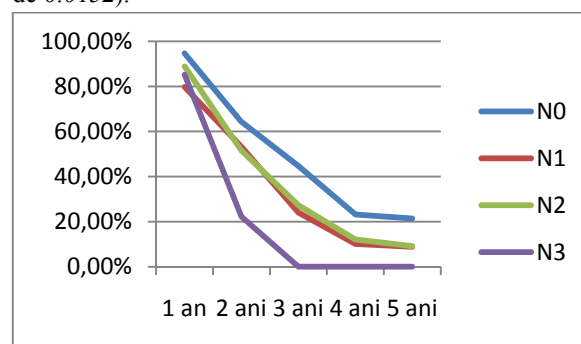


Fig. 8, Reprezentarea grafică a supraviețuirii pe termen lung în funcție de valoarea descriptorului N (ediția a 6-a a clasificării TNM)

Și în cazul folosirii ediției a 7-a a clasificării TNM, am obținut o corelație directă, semnificativă statistic între valoarea descriptorului N și supraviețuirea pacienților operați pe termen lung (valoarea parametrului p a fost de 0.0152).

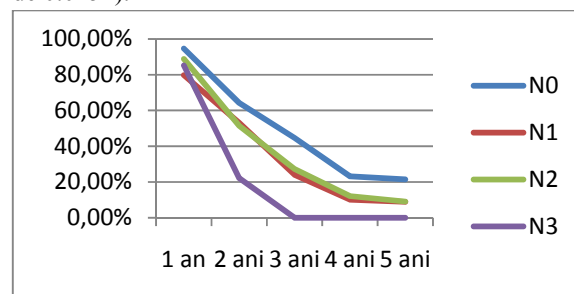


Fig. 9, Reprezentarea grafică a supraviețuirii pe termen lung în funcție de valoarea descriptorului N (ediția a 7-a a clasificării TNM)

Discuții

Există diferențe în literatura de specialitate în ceea ce privește supraviețuirea pe termen lung după cancerul pulmonar operat. Într-un studiu publicat în 2010, Holmberg, compară supraviețuirea la 5 ani după

cancer pulmonar operat în Anglia, Norvegia, Suedia. Ratele medii de supraviețuire la 5 ani au fost pentru bărbați de : 6.5% în Anglia, 9.3% în Norvegia și 11.3% în Suedia, în timp ce la femei au fost de : 8.4 % în Anglia, 13.5% în Norvegia și 15.9% în Suedia. Autorul pune aceste diferențe pe seama diferențelor de dezvoltare dintre sistemele de sănătate din cele trei țări și diferențele de educație sanitară a populației [6]. Oskarsdottir (2010) publică un lot de pacienți cu cancer pulmonar la care s-a practicat doar lobectomie, a căror supraviețuire la 5 ani a fost de 43.5% [7].

În literatura de specialitate supraviețuirea la 5 ani diferă foarte mult de la un autor la altul. Aceste diferențe se datorează în parte inegalității loturilor studiate din punct de vedere demografic, al specializării centrelor medicale și nu în ultimul rând datorită educației sanitare și accesului populației la servicii de sănătate din diverse teritorii. Din punct de vedere al educației sanitare a populației, a dezvoltării sistemului medical, nivelul României este foarte scăzut. De aceea statisticile autorilor români sunt net mai scăzute din punct de vedere al supraviețuirii pe termen lung comparativ cu cele ale marilor centre de chirurgie toracică din lume.

Naruke (1988) publică o statistică cu bolnavi operați pentru cancer pulmonar. Acest autor publică rata supraviețuirilor la 5 ani în funcție de stadiul bolii, obținând următoarele rezultate : stadiul IA – 68.5%, stadiul IB – 59%, stadiul IIA – 54.1%, stadiul IIB – 40%, stadiul IIIA – 17.6%[8]. Dacă ne raportăm la statistica lui Naruke, valorile publicate de noi sunt inferioare, probabil datorită motivelor publicate anterior.

Analizând supraviețuirea pacienților pe termen lung am observat că, curbele de supraviețuire se suprapun în parte valorilor T1-3, iar în cazul valorii T4, curba este net inferioară. Deci valoarea descriptorului T nu poate fi folosită ca factor de prognostic izolat în predicerea supraviețuirii pe termen lung a pacienților operați pentru cancer pulmonar. Aceleași observații le-au publicat și Martini (1992) și Watanabe(1991) [9,10].

Anumiți autori consideră că totuși descriptorul T și mai ales dimensiunea tumorii se corelează cu existența invaziei vasculare, limfatice și pleurale, ceea ce ar putea avea totuși valoare prognostică în ceea ce privește supraviețuirea pe termen lung a acestor pacienți [11,12].

Într-un articol publicat în 1990, Ishida susține că probabilitatea ca o tumoră să prezinte metastaze ganglionare în momentul intervenției chirurgicale este strâns legată de dimensiunea tumorii [13].

Limitele și necesitatea modificării clasificării TNM au fost sugerate de-a lungul timpului și de alți autori. Există diferențe în evaluarea descriptorului T și al descriptorului N între școala japoneză și cea americană. Modificări există între diferiți autori și în ceea ce privește mappingul ganglionar [14,15,16,17]. Toate aceste diferențe în final modifică prognosticul pacientului operat cu cancer pulmonar.

Introducerea criteriului dimensiunii tumorii pulmonare în clasificarea TNM a cancerului pulmonar poate fi considerată benefică având în vedere faptul că dimensiunea tumorii se corelează cu prezența sau absența metastazelor ganglionare. În studiul nostru nu am obținut o corelație semnificativă din punct de vedere statistic între valoarea descriptorului T și supraviețuirea pe termen lung a pacienților cu cancer pulmonar operat, în cazul folosirii ediției a 6-a a clasificării TNM a cancerului pulmonar. Dar, în cazul folosirii ediției a 7-a a clasificării TNM a cancerului pulmonar am obținut o corelație semnificativă din punct de vedere statistic folosind același lot de pacienți.

Concluzii

Modificările aduse clasificării TNM a cancerului pulmonar sunt benefice, iar introducerea criteriului dimensiunii tumorii pulmonare în clasificarea TNM a cancerului pulmonar este de o deosebită importanță. Aceste modificări pot îmbunătăți atitudinea terapeutică față de pacientul suferind de cancer pulmonar.

Această lucrare a fost parțial finanțată prin Programul Operațional Sectorial de Dezvoltare a Resurselor Umane din surse europene și ale Guvernului României, contractul nr. POSDRU / 6 / 1.5. / S / 17 și contractul nr. POSDRU /89/1.5/S/64153

Bibliografie

1. Mountain CF, Revisions in international staging system for lung cancer, Chest 1997;111:1710-1717
2. Goya T., Asamura H., Yoshimura H., et al; Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry. Prognosis of 6644 resected non-small cell lung cancers in Japan : a

- Japanese lung cancer registry study. *Lung Cancer* 2005;50:227-234
3. Sobin LH., Wittekind C., Lung and pleural tumors. In : Sobin LH, Wittekind C eds. IICC International Union Against Cancer, TNM classification of malignant tumors, 6th ed. New York : Wiley-Liss, 2002, 97-107
4. Maskell NA., Butland RJ., Pleural diseases Group, Standards of Care Committee, British Thoracic Society. BTS guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusion in adults. *Thorax* 2003, 58 suppl 2:ii8-17
5. Aleman C., Sanchez L., Alegre J., Ruiz E., Vazquez A., Soriano T., Sarrapio J., Teixidor J., Andreu J., Felip E., Amadans L., Fernandez De Sevilla T., Differentiating between malignant and idiopathic pleural effusions : the value of the diagnostic procedures. *QJM* 2007; 100(6):351-359
6. Holmberg L., Sandin F., Bray F., Richards M., Spicer J., Lambe M., Klint A., Peake M., Strand TE., Linklater K., Robinson D., Møller H., National comparisons of lung cancer survival in England, Norway and Sweden 2001–2004: differences occur early in follow-up, *Thorax* 2010;65:436-441
7. Oskarsdottir GN., Skuladottir R., Isaksson HJ., Jonsson S., Thorsteinsson H., Gudbjartsson T., Factors predictive of survival after lobectomy for non-small cell lung cancer in Iceland during 1999-2008, *Laeknabladid*. 2010 Apr;96(4):251-7
8. Naruke et al : Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1988, 96:440
9. Watanabe Y. et al : Mediastinal nodal involvement and the prognosis of non-small cell lung cancer, *Chest* 1991, 97:1959
10. Martini et al : Survival after resection in stage II non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 1992,54:460
11. Yano T., Morodomi Y., Ito K., Yoshida T., Haro A., Shoji F., Koga T., Maehara Y., Verification of the newly proposed T category (Seventh Edition of the tumor, node and metastasis classification) from a clinicopathological viewpoint in non-small cell lung cancer - special reference to tumor size, *J Clin Oncol*, 2010,5:45-48
12. Miyoshi K., Moriyama S., Kunimoto T., Nawa S., Prognostic impact of intratumoral vessel invasion in completely resected pathologic stage I non-small cell lung cancer, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, 137, 429-434
13. Ishida T et al, Surgical treatment of patients with non-small cell lung cancer and mediastinal lymph nodes involvement, *Journal of Clinical Oncology*, 1990, 43:161-166
14. Nair A., Maria J. Klusmann MJ., Kirupa H. Jogeessaran KH., Grubnic S., Siobhan J. Green SJ., Vlahos I., Revisions to the TNM Staging of Non-Small Cell Lung Cancer: Rationale, Clinicoradiologic Implications, and Persistent Limitations, *Radiographics*, 2011, 215-238
15. UICC International Union Against Cancer. Lung and pleural tumours. In: Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. TNM classification of malignant tumours. 7th ed. Oxford, England: Wiley-Blackwell, 2009;138–146.
16. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, et al. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4(5):568–577
17. Vallières E, Shepherd FA, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4(9):1049–1059.