

J Thorac Oncol 2016 Jan;11(1):39-51.

**The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer.**

Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, Nicholson AG, Groome P, Mitchell A, Bolejack V

La VII edizione della stadiazione TNM del tumore polmonare, pubblicata nel Settembre 2009 e applicata dal Gennaio 2010, ha costituito una vera novità nella stadiazione del tumore polmonare rispetto alla precedente del 2002. E' stata basata sulle proposte elaborate dall'International Association for the Study of Lung Cancer (IASCL), a loro volta fondate su due elementi migliorativi rispetto alle precedenti edizioni: 1. dati più numerosi e multicentrici (più di 100.000 casi provenienti da 46 centri in più di 19 paesi); 2. analisi statistica rigorosa. Nonostante questo, l'esistenza di alcuni limiti, già evidenti al momento della sua elaborazione, riguardanti sia i nuovi descrittori identificati che la loro validazione, ha messo in evidenza la necessità di raccogliere nuovi casi per un aggiornamento ulteriore della stadiazione TNM, la cui pubblicazione è attesa per la fine del 2016 e le cui proposte sono contenute nell'articolo qui recensito.

La lettura dell'articolo è consigliata poiché esso contiene elementi di interesse sia clinico che scientifico. In primo luogo, descrive e motiva le nuove classi di stadiazione, riassumendo le proposte fatte per le singole categorie del TNM (Tabella 1), il sistema ancora oggi utilizzato nella pratica clinica nel processo di stadiazione della maggior parte delle neoplasie e che coinvolge non solo il radiologo ma sempre più un team multidisciplinare. In secondo luogo, il metodo scientifico adottato è simile a quello applicato nell'elaborazione dei "modelli predittivi", oggi al centro della ricerca scientifica finalizzata alla corretta gestione terapeutica del paziente.

La "call" per il nuovo database ha permesso di raccogliere 94.708 nuovi casi di tumore polmonare da parte di 35 centri in 16 paesi, con un importante contributo del mondo asiatico, prima poco coinvolto.

Per l'elaborazione delle nuove proposte sul T, sono stati inclusi casi di tumore polmonare non a piccole cellule con classificazione clinica o patologica [1].

Dopo l'elaborazione delle curve di sopravvivenza dei Pazienti, la loro assegnazione a gruppi con prognosi differente è stata fatta analizzando i principali descrittori dello stadio T (1. Dimensioni del tumore; 2. Coinvolgimento dei bronchi principali; 3. Atelettasia/Polmonite ostruttiva; 4. Invasione pleurica; 5. Invasione del diaframma), secondo una "Cox proportional hazard regression analysis": in "parole mediche", il valore di ogni descrittore che da un punto di vista statistico distingueva meglio i Pazienti con prognosi differente è stato utilizzato come cut-off per definire le nuove categorie. Ne è risultato:

1. Dimensioni del tumore:

a. 1 cm è il nuovo "cut-point" distinguendo quindi:

T1:  $a \leq 1 \text{ cm}$ ;  $b > 1 \text{ cm} \leq 2 \text{ cm}$ ;  $c > 2 \text{ cm} \leq 3 \text{ cm}$ ;

T2:  $a > 3 \text{ cm} \leq 4 \text{ cm}$ ;  $b > 4 \text{ cm} \leq 5 \text{ cm}$ ;

- b. T3:  $> 5 \text{ cm} \leq 7 \text{ cm}$ ;
- c. T4:  $> 7 \text{ cm}$ .

Data l'importanza delle dimensioni tumorali, è stata creata una commissione per standardizzare la corretta metodologia di misurazione dei tumori polmonari, in particolare dei tumori subsolidi (componente solida e a "vetro smerigliato") con crescita lepidica (istotipo: adenocarcinoma). Nel frattempo la raccomandazione della IASCL è di misurare la componente invasiva del tumore (quindi la porzione solida) per definire il T di questi tipi di neoplasie polmonari [2].

2. Qualsiasi coinvolgimento del bronco principale senza invasione della carena è raggruppato nello stadio T2, indipendentemente dalla sua distanza dalla carena;
3. Atelettasia e polmonite ostruttiva nello stesso gruppo T2, in quanto non costituiscono elemento prognostico indipendente ma semplice conseguenza del coinvolgimento bronchiale;
4. Eliminazione dell'invasione della pleura mediastinica come discriminante nella classificazione T. La sola invasione della pleura mediastinica indicherebbe una prognosi migliore rispetto agli altri descrittori T3 ma resta difficile da valutare clinicamente; al contrario la certezza di una sua invasione si ha con l'evidenza di invasione del mediastino, quest'ultima tuttavia con prognosi peggiore e descrittore T4;
5. "Upgrading" dell'invasione diaframmatica da T3 a T4, poichè con prognosi peggiore degli altri descrittori T3.

Per il descrittore N sono stati sempre inclusi casi con stadiazione clinica e casi con stadiazione patologica [3]. L'analisi statistica, condotta con la stessa modalità della precedente, ha determinato che i descrittori attualmente utilizzati predicono la prognosi dei Pazienti adeguatamente, pertanto non sono stati proposti cambiamenti.

Per quanto riguarda il descrittore M, invece, si impone una nuova e più precisa definizione della prognosi riguardo la presenza di metastasi, in relazione ai recenti progressi riscontrati sia in ambito diagnostico che terapeutico [4]. Accanto all'evoluzione tecnologica dell'imaging, con il fondamentale ruolo della PET-TC nel processo di stadiazione, deve essere sottolineato il sempre maggiore utilizzo di tecniche endoscopiche e chirurgiche mini-invasive. Contemporaneamente, negli ultimi anni, abbiamo assistito al progresso della radioterapia "di precisione" (es. radioterapia stereotassica) e alla introduzione di farmaci molecolari "target". L'analisi statistica condotta sui casi M positivi ha messo in luce una differenza sostanziale nella prognosi dei Pazienti con malattia oligometastatica, che possono beneficiare oltre che della terapia sistemica anche di trattamenti locali più aggressivi, rispetto ai Pazienti con malattia avanzata plurimetastatica.

Le raccomandazioni relative al descrittore M, pertanto, sono le seguenti:

1. nessuna differenza per lo stadio M1a (noduli controlaterali; versamento o noduli pleurici/pericardici) rispetto alla VII edizione;
2. M1b: singola metastasi in un singolo organo a distanza;
3. M1c: multiple lesioni in un singolo organo a distanza o multiple lesioni in multipli organi a distanza.

Inoltre, alcune differenze prognostiche, seppure senza un potere statistico sufficiente, sono state individuate riguardo: a) le dimensioni delle metastasi; b) il numero delle metastasi; c) il numero degli organi coinvolti. Pertanto, si raccomanda di descrivere anche tali elementi.

Tutte le modifiche sopra descritte sono state dapprima testate su un “training data set” selezionato in maniera random e comprendente due terzi dei dati disponibili. Per definire gli stadi TNM è stato applicato un “log-rank test for recursive partitioning”, in “parole mediche” un modello ad albero in cui si seleziona “ad ogni ramo” la proposta di stadio che meglio suddivide i Pazienti secondo la prognosi (Figura 1). Gli stadi così definiti sono stati successivamente testati su un “validation data set”, ossia un sottogruppo di Pazienti escluso a priori dalla prima analisi, che ha confermato i risultati ottenuti: questo tipo di validazione viene definita “validazione interna”. Non è stato, tuttavia, possibile validare le proposte su un database differente esterno (“validazione esterna”).

I cambiamenti proposti sui singoli descrittori TNM, implicano conseguenti modificazioni dei raggruppamenti per stadio, riportati nella Tabella 9 e qui di seguito sintetizzati:

1. l'identificazione di nuovi sottogruppi T in base al cut-off dimensionale di 1 cm è corrisposto alla definizione di nuovi sottogruppi di stadio, in particolare negli stadi iniziali di malattia, che evidenziando in modo più accurato le differenze prognostiche correlate;
2. è stato creato un nuovo stadio (IIIC) per i casi T3-T4 N3 M0, che mostrano una prognosi peggiore rispetto agli altri N3, ma comunque migliore rispetto agli stadi M1a o M1b, e che evidentemente possono implicare un trattamento differente;
3. i casi M1a o M1b sono inclusi nello stesso stadio (IVA), perché con la stessa prognosi, ma distinti dai casi M1c per i quali è stato invece creato uno stadio più avanzato, a prognosi ulteriormente peggiore (stadio IVB).

Bisogna tuttavia sottolineare che lo stadio da solo non detta il trattamento, per cui qualsiasi modifica agli schemi terapeutici sulla base di queste nuove proposte necessiterà una validazione mediante trial clinici.

La lettura di questo articolo può essere completata con un approfondimento sulle nuove proposte relative ai singoli descrittori del TNM, riportate negli articoli di seguito elencati.

## **Bibliografia**

[1] Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2015 Jul;10(7):990-1003.

[2] Travis WD, Asamura H, Bankier A et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for coding T categories for subsolid nodules and assessment of tumor size in part-solid tumors in the forthcoming eighth edition of the TNM

classification of lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2015. In press.

[3] Asamura H, Chansky K, Crowley J et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2015; 10:1675-1684

[4] Eberhardt WEE, Mitchell A, Crowley J et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the M descriptors in the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10:1515–1122.