

Carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas en estadio I y de diámetro máximo de 3 cm. Factores pronósticos

J. Padilla, V. Calvo, J.C. Peñalver, C. Jordá, J. Escrivá, A. García, J. Pastor y E. Blasco

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

OBJETIVO: Valorar el papel pronóstico de una serie de variables clínico-patológicas en el carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas con un tamaño máximo de 3 cm y clasificado en estadio I.

PACIENTES Y MÉTODO: Se estudió a 271 pacientes. La supervivencia se analizó con el método de Kaplan-Meier. Para el análisis multivariante se utilizó el modelo de Cox.

RESULTADOS: La supervivencia fue del 78,63 y el 67,59% a los 5 y 10 años, respectivamente. El sexo, la edad, la amplitud de exéresis, la estirpe histológica, la invasión de la pleura visceral, el grado de invasión bronquial y T1-T2 no influyeron significativamente en la supervivencia. La década en que el paciente fue operado condicionó la supervivencia ($p = 0,0037$), que a los 5 años fue del 58% para los intervenidos entre 1970 y 1980, del 77% para los operados entre 1981 y 1990 y del 84% para los sometidos a la intervención entre 1991 y 2000. El tamaño tumoral también condicionó la supervivencia ($p = 0,0046$), que fue del 86% para los pacientes con tumores con un diámetro inferior o igual a 2 cm y del 73% para los que tenían tumores con diámetro de más de 2 cm. Ambas variables entraron en regresión cuando se utilizó el análisis multivariante.

CONCLUSIÓN: Hemos comprobado una migración pronóstica (fenómeno de Will Rogers) en relación con la década en que el paciente fue operado (*time trend*) y que el tamaño tumoral condicionó la supervivencia de nuestra serie. Por último, el sistema vigente de estadificación TNM es deficiente en la configuración de grupos de pacientes con un pronóstico homogéneo.

Palabras clave: Carcinoma broncogénico. Estadio I. Cirugía. Tendencia temporal. Tamaño.

Introducción

Dada la elevada prevalencia del carcinoma broncogénico (CB) en la sociedad actual, existe un renovado interés en el diagnóstico precoz de esta enfermedad¹⁻³.

Sin embargo, Patz et al⁴ han cuestionado la utilidad que pueden tener los programas de detección precoz te-

Stage I Nonsmall Cell Lung Cancer up to 3 cm in Diameter. Prognostic Factors

OBJECTIVE: To assess the prognostic value of a series of clinicopathological variables in stage I nonsmall cell lung cancer, for tumors up to 3 cm in diameter.

PATIENTS AND METHOD: The study included 271 patients. Survival was analyzed with the Kaplan-Meier method. The Cox model was used for multivariate analysis.

RESULTS: Five- and ten-year survival were 78.63% and 67.59%, respectively. Survival did not significantly depend on sex, age, extent of resection, histology, visceral pleural invasion, level of bronchial invasion or T1 versus T2. The decade in which resection was performed did affect survival ($P=0.0037$). Five-year survival was 58% for operations between 1970 and 1980, 77% for operations between 1981 and 1990, and 84% for operations between 1991 and 2000. Tumor size also affected survival ($P=0.0046$), which was 86% for patients with tumors of less than or equal to 2 cm in diameter and 73% for those with tumors of more than 2 cm in diameter. In the multivariate analysis both variables entered into regression, remaining predictive of survival.

CONCLUSION: We found evidence for a prognostic stage migration (Will Rogers phenomenon) according to the decade in which resection was performed and that tumor size affected survival in our population. Finally, the current system of TNM staging fails in conforming groups of patients with a homogenous prognosis.

Key words: Nonsmall cell lung cancer. Stage I. Surgery. Time trend. Tumor size.

niendo en cuenta que el tamaño tumoral no condicionó la supervivencia de una amplia serie de pacientes operados de un carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas (CBNACP) en estadio IA. No obstante, este trabajo ha sido criticado tanto por su diseño metodológico⁵ como por el tiempo (18 años) en que se seleccionó a los pacientes⁶.

Dejando al margen el debate de la utilidad o no de los programas de detección precoz del CB^{2,7}, el objetivo de nuestro trabajo es valorar el papel del tamaño tumoral y la década en que el paciente fue operado (*time trend*) en el pronóstico del CBNACP con un tamaño máximo de 3 cm y clasificado en estadio I.

Correspondencia: Dr. J. Padilla Alarcón.
Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario La Fe.
Avda. de Campanar, 21.46009 Valencia. España.
Correo electrónico: jpadilla@comv.es

Recibido: 01-08-2003; aceptado para su publicación: 13-11-2003.

Pacientes y método

Desde 1970 hasta 2000, se practicó resección a un total de 276 pacientes afectados de un CBNACP con un diámetro máximo de 3 cm y se les clasificó en el estadio I de acuerdo con el TNM patológico, según la nueva normativa propuesta por la SEPAR⁸. Cinco enfermos (1,8%) fallecieron en el postoperatorio y fueron excluidos del estudio. Al resto, 271 pacientes, se les practicó resección completa, entendiéndose como tal cuando los bordes de resección no estaban invadidos macro o microscópicamente. Durante todo el período de estudio nuestra actitud quirúrgica no cambió, es decir, no practicamos resección ganglionar sistemática del mediastino y sólo se procedió a extirpar los ganglios palpables o macroscópicamente visibles; por tanto, los pacientes clasificados como N0 lo fueron porque o bien no se visualizaron o palparon los ganglios durante el tiempo quirúrgico, o bien porque, si existieron y se extirparon, el estudio histológico demostró que no estaban invadidos por el tumor. Ningún paciente recibió tratamiento adyuvante a la cirugía.

El sexo, la edad, el período cronológico de la intervención (década), la amplitud de la exéresis pulmonar practicada, la estirpe histológica, el diámetro tumoral, la invasión de la pleura visceral, el grado endoscópico de invasión bronquial y el de invasión tumoral (T) fueron las variables seleccionadas, retrospectivamente, para el estudio de la supervivencia.

El método de Kaplan-Meier se utilizó para calcular la supervivencia y las curvas se compararon mediante el test de rangos logarítmicos y el de tendencia, cuando fue necesario. El punto de corte en las variables continuas (60 años en el caso de la edad y 1 y 2 cm en el tamaño tumoral) se estableció de manera arbitraria. Para el análisis multivariante se utilizó el modelo de Cox de riesgos proporcionales y sólo se incluyeron aquellas variables que mostraron un grado de significación $\leq 0,05$ en el análisis univariante.

Resultados

La supervivencia global de la serie fue del 78,63% a los 5 años y del 67,59% a los 10 años (fig. 1). Ciento veintinueve pacientes estaban vivos en el momento del estudio, 49 fallecieron por CBNACP, 18 por un segundo CB, 2 por causa desconocida, 63 por otra causa distinta al CBNACP y 10 se perdieron durante el período de seguimiento.

De los pacientes incluidos, 250 (92%) eran varones y 21 (8%) mujeres. La edad media fue de $61,31 \pm 8,8$ años (intervalo, 36-81). Cincuenta pacientes (18%) precisaron una neumonectomía y 221 (82%) una resección pulmonar parcial (19 segmentectomías, 186 lobectomías y 16 bilobectomías). La estirpe tumoral fue epidermoide en 172 (63%) ocasiones y no epidermoide en 99 (37%). Se intervino a 28 pacientes (10%) en la década de los años setenta, a 97 (36%) en la de los ochenta y a 146 (54%) en la de los noventa. El tamaño tumoral medio fue de $2,31 \pm 0,73$ cm (intervalo, 0,1-3). En 41 tumores (15%) se objetivó invasión de la pleura visceral en el estudio histológico de la pieza. Sesenta y tres pacientes (29%) eran portadores de un tumor localizado endoscópicamente, proximal a la entrada de un bronquio lobar, pero a más de 2 cm de la carina. Se clasificaron 167 tumores (62%) como T1 y 104 (38%) como T2.

En la tabla I quedan recogidas las variables y la supervivencia de la serie estimada mediante el método univa-

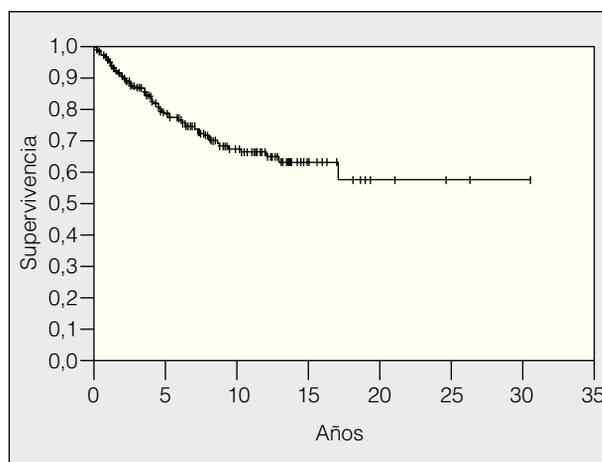


Fig. 1. Supervivencia global de la serie.

riante. Hemos comprobado una tendencia significativamente mejor en cuanto al pronóstico de los pacientes y la década en que fueron operados ($p = 0,0037$). Igualmente, el tamaño tumoral influyó en la supervivencia, de modo que el pronóstico era significativamente peor cuanto mayor era el tamaño ($p = 0,0194$ y $p = 0,0046$). El resto de variables no condicionó significativamente la supervivencia. Ambas variables entraron en regresión cuando se utilizó el análisis multivariante (tabla II).

TABLA I
Variables y supervivencia. Análisis univariante

Variable	N.º de pacientes	Supervivencia a los 5 años	P
Sexo			
Varón	250	80%	0,2090
Mujer	21	60%	
Edad			
≤ 60 años	123	79%	0,7237
> 60 años	148	78%	
Período cronológico (década)			
1970-1980	28	58%	0,0037
1981-1990	97	77%	
1991-2000	146	84%	
Exéresis			
Parcial	221	77%	0,1086
Neumonectomía	50	84%	
Estirpe histológica			
Escamoso	172	82%	0,1667
No escamoso	99	71%	
Diámetro tumoral			
≤ 1 -1 cm	25	88%	0,0194
1,1-2 cm	85	86%	
2,1-3 cm	161	73%	
Diámetro tumoral			
≤ 2 cm	110	86%	0,0046
> 2 cm	161	73%	
Invasión de la pleura visceral			
No	230	81%	0,0836
Sí	41	64%	
Grado de invasión bronquial			
Distal	208	77%	0,1413
Proximal	63	84%	
Invasión tumoral			
T1	167	79%	0,8587
T2	104	77%	

TABLA II
Análisis multivariante

Variable	Coefficiente de regresión	p
Período cronológico*	-0,4951	0,0043
Tamaño (cm)	0,5029	0,0105
Riesgo = Período cronológico \times -0,4951 + Tamaño \times 0,5029.		
*Período cronológico : 1970-80 = 1; 1981-90 = 2; 1991-2000 = 3.		

Discusión

La cirugía continúa siendo el tratamiento de elección del CBNACP y el pronóstico está estrechamente relacionado con el grado de extensión oncológica. Sin embargo, las tasas de supervivencia que manejamos son el resultado del análisis de amplias series de pacientes seleccionados en un período cronológico dilatado⁹⁻¹², cuando parece evidente que existe una tendencia temporal en cuanto a una mejoría en los resultados¹³⁻¹⁵. En nuestra experiencia hemos podido comprobar el denominado "fenómeno de Will Rogers" acuñado por Feinstein¹⁶ al observar una migración pronóstica por cuanto existe una tendencia significativa a que los resultados sean cada día mejores, lo que podría estar justificado por un cambio tecnológico. La introducción, en 1981, de la tomografía computarizada (TC) en nuestro hospital y su utilización de forma sistemática en el estudio preoperatorio ha determinado que la estadificación clínica sea más próxima a la estadificación patológica.

A pesar de las revisiones periódicas del sistema de estadificación del CBNACP, los 3 cm siguen siendo el punto de corte para clasificar un tumor como T1 o T2, aunque algunos autores lo han cuestionado y estiman que habría que elegir los 2 cm. Los estudios de supervivencia en pacientes clasificados como T1N0M0 apenas hacen referencia a la influencia del tamaño tumoral en la supervivencia. La información es mínima y contradictoria. Read et al¹⁷ comprobaron que los tumores con un tamaño igual o menor de 2 cm determinaron un mejor pronóstico que los comprendidos entre los 2,1 y los 3 cm, por lo que consideraron que se debería introducir una nueva categoría en este grupo de pacientes, T1/2 y T1, respectivamente. Otros autores coinciden con esta observación^{18,19}. Por el contrario, Patz et al⁴ no han comprobado que el tamaño tumoral condicione la supervivencia en el estadio IA. El artículo de estos autores, como ya hemos comentado, ha sido cuestionado^{5,6}. En primer lugar, sorprende el escaso número de pacientes fallecidos, sólo el 12% de una serie de 510 pacientes clasificados en estadio IA e incluidos en el estudio entre 1981 y 1999. En nuestra experiencia, adquirida durante 30 años, el 52% de los pacientes había fallecido, lo cual está más próximo a la experiencia de otros autores, como Macchiarini et al²⁰, con un 32% de mortalidad en una serie de 95 pacientes operados en 11 años. El segundo punto sometido a crítica, en nuestra opinión el más importante, es que no definen la causa de la muerte. Si queremos conocer la utilidad de la cirugía en el tratamiento de estos pacientes es necesario definir la causa de la muerte a la hora de estimar la supervivencia. Como en otros trabajos²¹, la causa del 23% de los fallecimientos que se produjeron en nuestra serie fue dis-

tinta del CBNACP y el 4% se perdió durante el seguimiento, por lo que se trataron como datos censados a la hora de estimar la supervivencia.

Determinados autores han comprobado que la invasión de la pleura visceral condiciona significativamente la supervivencia en el estadio I^{22,23}. Martini et al²⁴, por el contrario, observaron que la invasión de la pleura visceral sólo influía en la supervivencia en los tumores de gran tamaño. Nosotros, en un trabajo previo²⁵, comprobamos que la invasión de la pleura visceral no condicionaba la supervivencia en una serie de 154 pacientes clasificados en el estadio I y con un tumor de diámetro máximo de 3 cm.

Independientemente del tamaño tumoral, todo tumor localizado proximalmente a un bronquio lobar, a más de 2 cm de la carina o que produzca atelectasia, se considera como T2. Existe muy poca documentación que relacione la localización endobronquial con el pronóstico. Naruke et al²⁶ y Watanabe et al²⁷ comprobaron que pequeños tumores localizados en el bronquio principal, a menos de 2 cm de la carina y sin afectación ganglionar, mostraban una supervivencia del 80% a los 5 años, lo que cuestiona la localización bronquial como condicionante para definir el factor T. En nuestra experiencia²⁵ tampoco hemos encontrado diferencia significativa en cuanto a la supervivencia según la localización endobronquial.

Como en trabajos anteriores^{25,28,29}, hemos comprobado que el sistema de estadificación TNM es deficiente a la hora de establecer el pronóstico de estos pacientes, ya que la invasión de la pleura visceral y el grado de invasión bronquial y, por tanto, el de invasión tumoral (T), no influyen de forma significativa en la supervivencia.

A modo de conclusión, hemos podido comprobar que existe una migración pronóstica (fenómeno de Will Rogers) en relación con el período en que el paciente fue operado (*time trend*) y que el tamaño tumoral condicionó la supervivencia de nuestra serie. Por último, el sistema vigente de estadificación TNM es deficiente en la configuración de grupos de pacientes con un pronóstico homogéneo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Callol Sánchez L, Gómez de Terreros y Sánchez FJ. Diagnóstico precoz del cáncer de pulmón. Arch Bronconeumol 1999;35:395-403.
2. López Encuentra A. ¿Es el momento de plantear la detección precoz del carcinoma broncogénico en la Comunidad Autónoma de Madrid? Rev Patol Resp 2001;4:1-4.
3. Bach PB, Kelley MJ, Tate RC, McCrory DC. Screening for lung cancer. A review of the current literature. Chest 2003;123:75S-82S.
4. Patz E, Rossi S, Harpole D, Herndon J, Goodman P. Correlation of tumor size and survival in patients with stage IA non-small cell lung cancer. Chest 2000;117:1568-71.
5. Black WC. Unexpected observation on tumor size and survival in stage IA non-small cell lung cancer. Chest 2000;117:1532-4.
6. López Encuentra A. Comentarios bibliográficos en oncología torácica. En: Sánchez de Cos Escuin J, Heras Heras F, Bravo Bravo JL, editores. Madrid: Ediciones DOYMA, S.A., 2002; p. 62-4.
7. Callol Sánchez L. ¿Son útiles los programas de detección precoz del carcinoma broncogénico en población de riesgo? Rev Patol Respir 2002;5(Suppl 1):14-9.
8. Grupo de Trabajo de la SEPAR. Normativa actualizada (1998) sobre diagnóstico y estadificación del carcinoma broncogénico. Arch Bronconeumol 1998;34:437-52.
9. Mountain CF. Revision in the international staging system for lung cancer. Chest 1997;111:1710-7.

PADILLA J, ET AL. CARCINOMA BRONCOGÉNICO NO ANAPLÁSICO DE CÉLULAS PEQUEÑAS EN ESTADIO I Y DE DIÁMETRO MÁXIMO DE 3 cm. FACTORES PRONÓSTICOS

10. Inoue K, Sato M, Fujimura S, Sakurada A, Takashashi S, Usuda J, et al. Prognostic assessment of 1.310 patients with non-small-cell lung cancer who underwent complete resection from 1980 to 1993. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:407-11.
11. Padilla J, Calvo V, García Zarza A, Pastor J, Blasco E, París F. Pronóstico tras resección quirúrgica del carcinoma broncogénico de células pequeñas según la nueva normativa de estadificación: análisis de 1.433 pacientes. *Arch Bronconeumol* 1999;35:483-7.
12. Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, Asamura H. Prognosis and survival after resection for bronchogenic carcinoma based on the 1997 TNM-staging classification: the Japanese experience. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1759-64.
13. Tanaka F, Yanagihara K, Otake Y, Miyahara R, Kawano Y, Nakagawa K, et al. Surgery for non-small cell lung cancer: postoperative survival based on the revised tumor-nodes-metastasis classification and its time trend. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18:147-55.
14. Spiliopoulos A, de Perrot M. Four decades of surgery for bronchogenic carcinoma in one centre. *Eur Resp J* 2000;15:543-6.
15. Yoshino I, Baba H, Fukuyama S, Kameyama T, Shikada Y, Tomiyasu M, et al. A time trend of profile and surgical results in 1123 patients with non-small cell lung cancer. *Surgery* 2002;131:S242-8.
16. Feinstein AR, Sobin DM, Wells CK. The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistic for survival in cancer. *N Engl J Med* 1985;312:1604-8.
17. Read RC, Yoder G, Schaeffer RC. Survival after conservative resection for T1N0M0 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1990;49:349-54.
18. Padilla J, Peñalver J, Calvo V, García Zarza A, Pastor J, Blasco E, et al. Carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas. El nuevo estadio I. *Arch Bronconeumol* 2000;36:68-72.
19. López Encuentra A, Duque Medina JL, Rami Porta R, Gómez de la Cámara A, Ferrando P, for the Bronchogenic Carcinoma Co-operative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery. Staging in lung cancer: is 3 cm a prognostic threshold in pathologic stage I non-small cell lung cancer? A multicenter study of 1,020 patients. *Chest* 2002;121:1515-20.
20. Macchiarini P, Fontanini G, Hardin M, Chuanchieh H, Bigini D, Vignati S, et al. Blood vessel invasion by tumor cells predicts recurrence in completely resected T1N0M0 non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:80-8.
21. Marcus P, Bergstrahl E, Fagerstrom R, Williams D, Fontana R, Taylor W, et al. Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: impact of extended follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1308-16.
22. Ichinose Y, Yano T, Asoh H, Yokoyama H, Yoshino I, Katsuda Y. Prognostic factors obtained by examination in completely resected non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:601-5.
23. Harpole DM, Herndon JE, Young WG, Wolfe WG, Sabiston DC. Stage I non-small cell lung cancer. A multivariate analysis of treatment methods and patterns of recurrence. *Cancer* 1995;76:787-96.
24. Martini N, Bains MS, Burt ME, Zakowski MF, McCormack P, Rusch VW, et al. Incidence of local recurrence and second primary tumor in resected stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:120-9.
25. Padilla J, Calvo V, Peñalver JC, Sales G, Morcillo A. Surgical results and prognostic factors in early non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1997;63:324-6.
26. Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, Suemasu K. Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;96:440-7.
27. Watanabe Y, Shimizu N, Oda M, Iwa T, Takashima T, Kamimura R, et al. Early lung cancer: its clinical aspect. *J Surg Oncol* 1991;48:75-80.
28. Padilla J, Peñalver JC, Calvo V, García Zarza A, Pastor J, Blasco E, et al. Modelos de riesgo de mortalidad en el carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas en estadio I. *Arch Bronconeumol* 2001;37:287-91.
29. Padilla J, Calvo V, Peñalver J, García Zarza A, Pastor J, Blasco E, et al. Survival and risk model for stage IB non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002;36:43-8.