

Pronóstico tras resección quirúrgica del carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas según la nueva normativa de estadificación: análisis de 1.433 pacientes

J. Padilla, V. Calvo, A. García Zarza, J. Pastor, E. Blasco y F. París

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

OBJETIVO: Validar la normativa actualizada sobre estadificación del carcinoma broncogénico.

PACIENTES Y MÉTODO: Un total de 1.433 pacientes afectados de carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas (CB-NACP) fueron resecados en nuestro hospital entre 1969 y 1996 y clasificados según el TNM patológico propuesto recientemente por la SEPAR. La supervivencia fue calculada con el método de Kaplan-Meier y las curvas fueron comparadas mediante el *long-rank* test.

RESULTADOS: Ciento cuarenta y dos pacientes se clasificaron en el estadio IA y 575 en el IB. En el estadio IIA se incluyeron 37 enfermos y 336 en el IIB, 177 como T2N1M0 y 159 como T3N0M0. El estadio IIIA lo conformaron 248 pacientes, 54 T3N1M0, 23 T1N2M0, 120 T2N2M0, 51 T3N2M0; 95 pacientes conformaron el estadio IIIB, 37 T4N0M0, 35 T4N1M0, 23 T4N2M0.

La supervivencia a los 5 años para el estadio IA fue del 75%, significativamente mejor que para el IB, 60% ($p = 0,0021$). Igualmente, el pronóstico fue mejor para el estadio IIA, 57%, que para el IIB, 39% ($p = 0,0434$). Los pacientes clasificados como T1N1M0 tuvieron mejor pronóstico que los T2N1M0, que fue del 38% ($p = 0,0320$). Los clasificados como T3N0M0 presentaron una supervivencia del 42%, no significativamente distinta de los T1N1M0 ($p = 0,1754$) y los T2N1M0 ($p = 0,5360$). No encontramos diferencia entre los T1N1M0 y el estadio IB ($p = 0,3847$). En el estadio III no objetivamos diferente supervivencia entre el estadio IIIA y IIIB ($p = 0,1914$). En el estadio IIIA, los pacientes clasificados como T3N2M0 tuvieron una supervivencia significativamente peor ($p = 0,0399$). En el estadio IIIB, la presencia de ganglios mediastínicos afectados determinó una peor supervivencia ($p = 0,0328$).

CONCLUSIÓN: La nueva normativa propuesta para la estadificación del CB-NACP no consigue conformar, al menos en determinadas categorías, grupos homogéneos de pacientes en lo que al pronóstico se refiere.

Palabras clave: Cáncer de pulmón. Cirugía. Estadificación.

(Arch Bronconeumol 1999; 35: 483-487)

Correspondencia: Dr. J. Padilla Alarcón.
Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario La Fe.
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia.
Correo electrónico: jpadilla@comv.es.

Recibido: 16-3-99; aceptado para su publicación: 26-6-99

Prognosis after surgical resection of non-small cell anaplastic bronchogenic lung carcinoma arising in the bronchi using new staging guidelines: analysis of 1,433 patients

OBJECTIVE: To validate current guidelines for staging bronchogenic lung carcinoma.

METHODS: Between 1969 and 1996, small-cell non-anaplastic tumors of bronchogenic carcinoma classified by the recently proposed TNM guidelines of the Spanish Society of Pneumology and Chest Surgery (SEPAR) were resected from 1,433 patients. We used the Kaplan-Meier method to calculate survival and compared the curves using a log-rank test.

RESULTS: A stage IA classification was given to 142 patients and IB to 575. Thirty-seven cases were classified IIA and 336 were IIB. Of the latter, 177 were T2N1M0 and 159 were T3N0M0. Two hundred forty-eight patients were in stage IIIA, 54 T3N1M0, 23 T1N2M0, 120 T2N2M0 and 51 T3N2M0. Ninety-five stage IIIB patients were classified as follows: 37 T4N0M0, 35 T4N1M0, and 23 T4N2M0. Five-year survival for IA patients, at 75%, was significantly better than the 60% rate for IB patients ($p = 0.0021$). Likewise, the prognosis for stage IIA, where five-year survival was 57%, was significantly better than for IIB at 39% ($p = 0.0434$). The prognosis for patients classified as T1N1M0 was better than for those classified as T2N1M0, which was 38% ($p = 0.0320$). The survival of those classified as T3N0M0 (42%) was not significantly different from that of T1N1M0 ($p = 0.1754$) or T2N1M0 ($p = 0.5360$) patients. We found no significant difference between T1N1M0 and stage IB ($p = 0.3847$) patients. Among stage III patients, we observed no difference in survival between stage IIIA and IIIB ($p = 0.1914$). In stage IIIA, patients classified as T3N2M0 had a significantly lower rate of survival ($p = 0.0399$). The presence of mediastinal ganglia in stage IIIB was associated with a lower survival rate ($p = 0.0328$).

CONCLUSION: The new guidelines for staging non-small cell anaplastic lung carcinoma do not provide consistent prognoses for homogeneous groups of patients, at least not in certain categories.

Key words: Lung cancer. Surgery. Staging.

Introducción

El sistema TNM para la estadificación del carcinoma broncopulmonar no anaplásico de células pequeñas (CB-NACP) es habitualmente usado como guía para estimar el pronóstico y seleccionar la modalidad terapéutica a

TABLA I
Características de 1.433 pacientes resecados de un CB-NACP

Características	Pacientes	Porcentaje
Sexo		
Varón	1.367	95
Mujer	66	5
Edad		
≤ 60 años	633	44
> 60 años	800	56
Síntomas		
Asintomáticos	324	23
Sintomáticos	1.109	77
Localización		
Pulmón derecho	739	52
Pulmón izquierdo	694	48
Exéresis		
Exéresis parcial	910	64
Neumonectomía	523	36
Estirpe histológica		
Epidermoide	961	67
Adenocarcinoma	350	24
Anaplásico de células grandes	122	9
Tumor		
T1	202	14
T2	873	61
T3	262	18
T4	95	7
Ganglios		
N0	914	64
N1	302	21
N2	217	15

TABLA II
Distribución de pacientes según estadio y TNM y supervivencia a los 3 y 5 años

Estadio	N.º pacientes	Supervivencia a los 3 años (%)	Supervivencia a los 5 años (%)
I			
IA	142	82	75
IB	575	65	60
II			
IIA	37	63	57
IIB	336	46	39
II			
T1N1M0	37	63	57
T2N1M0	177	45	38
T3N0M0	159	48	41
III			
IIIA	248	28	21
IIIB	95	37	27
IIIA			
T3N1M0	54	29	26
T1N2M0	23	23	18
T2N2M0	120	32	23
T3N2M0	51	20	10
IIIB			
T4N0M0	37	41	32
T4N1M0	35	44	34
T4N2M0	23	20	13

aplicar en los pacientes afectados por esta enfermedad. En 1997, la Union Internationale Contre le Cancer y el American Joint Committee on Cancer han actualizado dicho sistema¹, el cual ha sido aceptado por el Grupo de Trabajo de la SEPAR². Esta nueva revisión, por ser una edición muy reciente, apenas ha podido ser validada³⁻⁵.

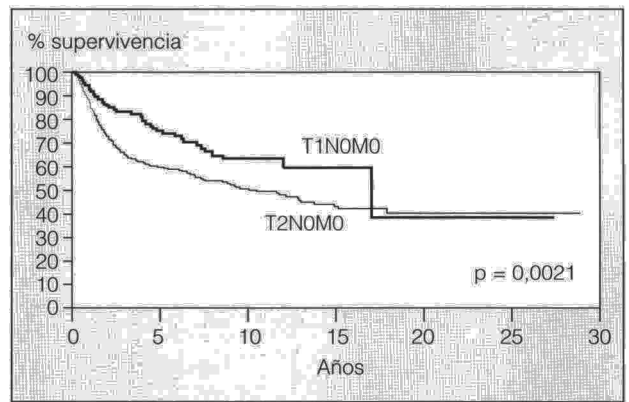


Fig. 1. Estadio I. Supervivencia.

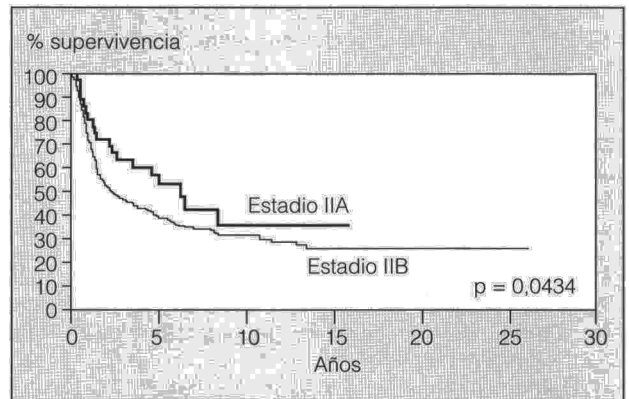


Fig. 2. Estadio II. Supervivencia.

En este trabajo estudiamos la supervivencia de 1.433 pacientes operados de un CB-NACP con el fin de analizar nuestros resultados según la normativa actualizada sobre estadificación del carcinoma broncogénico.

Pacientes y método

Desde 1969 hasta 1996, un total de 1.702 pacientes afectados de un carcinoma broncogénico fueron resecados en el Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Universitario La Fe de Valencia. De este grupo fueron seleccionados 1.433 pacientes para el presente estudio, quedando excluidos 269 por diversas causas (en algunos casos coincidentes): 102 por mortalidad perioperatoria, 68 por diagnóstico histológico de carcinoma anaplásico de células pequeñas y 156 en que la resección fue considerada incompleta, entendiéndose como tal cuando los bordes de resección estaban invadidos macro o microscópicamente por infiltración peritumoral de los ganglios mediastínicos o por presencia de metástasis, incluido nódulo/s tumoral/es separado/s del original en el mismo lóbulo (T4 en la clasificación actual). En todas las resecciones, procedimos a extirpar aquellos ganglios palpables o macroscópicamente visibles, si bien hemos de puntualizar que, salvo excepciones, no practicamos habitualmente resección ganglionar sistemática del mediastino. Los pacientes resecados fueron clasificados según el TNM patológico. Los ganglios linfáticos afectados fueron numerados de acuerdo con el mapa propuesto por Naruke et al⁴. La estirpe histológica se estableció según la clasificación de la OMS⁵. Utilizamos el método de Kaplan-Meier para el cálculo de la

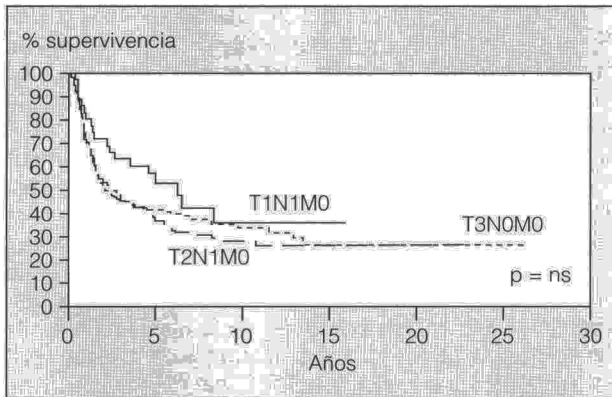


Fig. 3. Estadio II. Supervivencia.

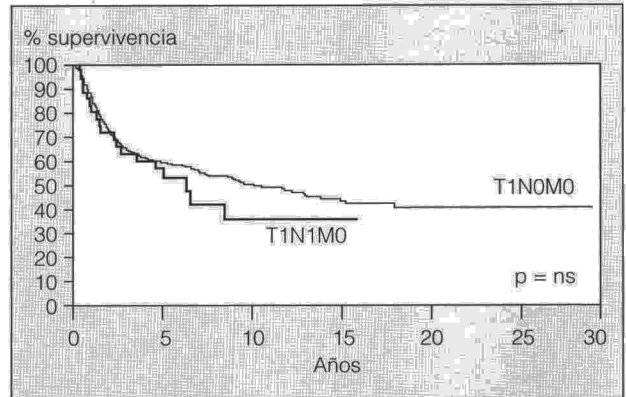


Fig. 4. T1N1M0 y T2N0M0. Supervivencia.

supervivencia y comparamos las curvas mediante el *long-rank* test. Los pacientes fueron seguidos evolutivamente durante un período mínimo de 24 meses tras la cirugía para poder calcular la supervivencia posterior al tratamiento. En 1.238 casos el período mínimo de seguimiento fue de 5 años. Nuestro seguimiento finalizó el 31 de diciembre de 1998, quedando establecido el censor al 1 de enero de 1999.

Resultados

Las características de los pacientes se exponen en la tabla I. La distribución según el TNM y la supervivencia a los 3 y 5 años se indican en la tabla II.

La supervivencia a los 5 años de los pacientes con tumores clasificados en el estadio IA (T1N0M0) fue del 75%, significativamente mejor ($p = 0,0021$) que los del IB, que fue del 60% (fig. 1).

En cuanto al estadio II, la supervivencia en el estadio IIA, 57% a los 5 años, fue significativamente mejor ($p = 0,0434$) que la del IIB, 39% (fig. 2). Igualmente, fue mejor ($p = 0,0320$) cuando comparamos las supervivencia de los T1N1M0, 57%, con los T2N1M0, 37%. Por el contrario, los pacientes clasificados como T3N0M0 presentaron una supervivencia a los 5 años del 42%, no siendo significativa la diferencia con respecto a los anteriores subgrupos que conforman el estadio II, $p = 0,1754$ con respecto a los T1N1M0 y $p = 0,5360$ con los T2N1M0. Cuando se comparó la supervivencia de los tres grupos que conforman el estadio II no se comprobó significación estadística alguna ($p = 0,2128$) (fig. 3). Igualmente, no se comprobó diferencia entre los T1N1M0 y T2N0M0 ($p = 0,3847$) (fig. 4).

Los pacientes encuadrados en el estadio IIIA presentaron una supervivencia a los 5 años del 21%, no existiendo diferencia significativa entre los T3N1M0, 26%, los T1N2M0, 18%, y los T2N2M0, 23%. Por el contrario, los tumores clasificados como T3N2M0 presentaron una supervivencia del 10%, significativamente peor ($p = 0,0399$) que el resto de los subgrupos que conforman este estadio (fig. 5).

La supervivencia en el estadio IIIB fue del 27% a los 5 años, siendo significativamente peor ($p = 0,0328$) que la de los tumores clasificados como T4N2M0 (fig. 6).

No encontramos diferencia ($p = 0,1914$) al comparar el estadio IIIA y IIIB (fig. 7).

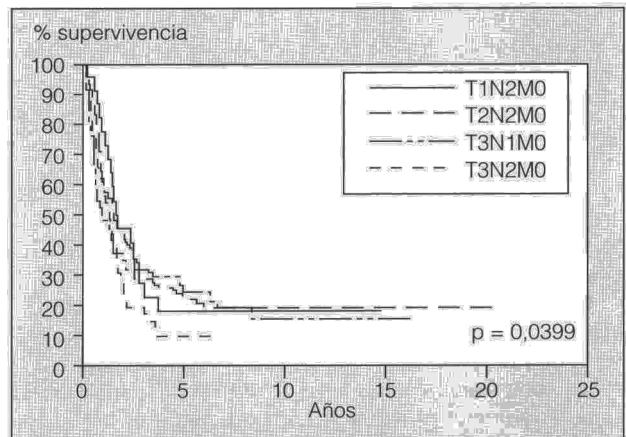


Fig. 5. Estadio IIIA. Supervivencia.

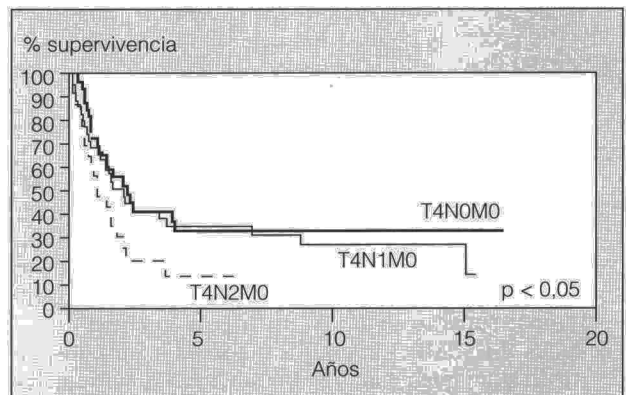


Fig. 6. Estadio IIIB. Supervivencia.

Discusión

Los resultados obtenidos en las distintas categorías que componen nuestra serie son equiparables a los indicados por otros autores a los 3³ y 5 años^{4,5}, desde la perspectiva del nuevo sistema de estadificación.

En la nueva edición, el estadio I se divide en IA y IB. Nuestros resultados coinciden con esta división, ya que los pacientes con tumores clasificados como T1N0M0

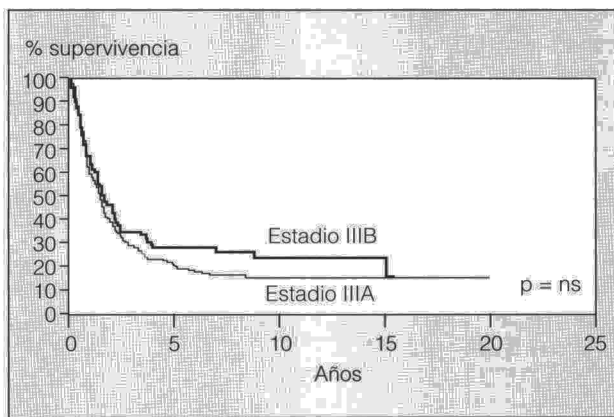


Fig. 7. Estadio III. Supervivencia.

tuvieron una supervivencia significativamente mejor que los T2N0M0. Analizando nuestros resultados y comparándolos con los obtenidos por otros autores que practican la disección sistemática del mediastino^{4,8,9}, comprobamos que nuestra supervivencia en el estadio IA y IB está dentro del mismo rango. Esto cuestiona, en principio, la necesidad de practicar una disección ganglionar sistemática del mediastino para considerar una cirugía como completa².

En el único ensayo prospectivo y randomizado al respecto, Izbicki et al¹⁰ han comprobado que en un pequeño grupo de pacientes con afectación ganglionar (N1 o N2 en una única estación) la disección sistemática del mediastino determinó, significativamente, una mejor supervivencia, con respecto a aquellos en los que se extirparon únicamente los ganglios macroscópicamente sospechosos. Sin embargo, esta observación no se objetivó en pacientes con "aparente" no invasión ganglionar (N0). Es probable que no practicar una disección sistemática del mediastino durante la cirugía condicione que puedan existir N2 "ocultos", con lo que infravaloraríamos la extensión de la enfermedad con la consiguiente repercusión en una peor supervivencia en el estadio I, ya que estaríamos clasificando como tal pacientes que en realidad deberían ser clasificados en el estadio IIIA. Por el contrario, y dejando al margen la incidencia o no que la disección ganglionar sistemática del mediastino pueda tener sobre la morbilidad, algún autor¹¹ ha podido comprobar supervivencias significativamente peores en pacientes T1N0M0 sometidos a disección sistemática del mediastino que cuando la linfadenectomía no fue radical, achacando la posible relación a cambios inmunológicos asociados a la disección extensa de los linfáticos del mediastino. Lo evidente es que, en nuestra serie, la supervivencia para el estadio IA y IB es superponible a la indicada por Naruke et al⁸, lo que nos hace considerar la categoría de cirugía presuntamente incompleta, establecida por el Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la SEPAR cuando no se realiza linfadenectomía reglada, como rigurosa². Probablemente, el futuro estará en desarrollar y definir el papel de nuevas estrategias intraoperatorias encaminadas a detectar el grado de afectación ganglionar¹².

Igualmente, el estadio II se divide en IIA y IIB. Nuestros resultados también avalan, en principio, la nueva edición. Sin embargo, coincidimos con el GCCB-SEPAR³ (Drings et al⁴ e Inoue et al⁵) por cuanto que el subgrupo T1N1M0 mostró una supervivencia a los 5 años similar a los T2N0M0, lo que cuestiona si ambos subgrupos de pacientes deben ser incluidos en el mismo grupo. Ciertamente, el subgrupo T1N1M0 suele estar compuesto por un número escaso de pacientes en todas las series, y Mountain¹ defiende que el estadio I sólo puede estar conformado por ausencia de afectación ganglionar, si bien en su serie, base de la nueva edición, la supervivencia de los pacientes incluidos en el estadio IB fue del 57% a los 5 años y del 55% para los IIA.

Por otro lado, los pacientes clasificados como T3N0M0 también son incluidos en el estadio IIB. Sin embargo, tuvieron una supervivencia intermedia, y no significativamente distinta de los T1N1M0 y los T2N1M0, lo que pone de manifiesto que este subgrupo de pacientes es muy heterogéneo, por cuanto que el factor T3 continúa sin definir el pronóstico. Ciertamente, no es igual la supervivencia de un paciente afectado de un tumor de Pancoast que otro con un tumor que invade localmente la pleura parietal¹³. Este hecho podría justificar que en determinadas series no existan diferencias entre la supervivencia del estadio IIA y IIB.

Con respecto al estadio IIIA, no hemos encontrado diferencia, al contrario que Inoue et al⁵, entre T3N1M0 y T1-2N2M0. Este hecho puede explicarse por lo anteriormente comentado con respecto al valor pronóstico del factor T3. Por el contrario, coincidimos en que los T3N2M0 determinaron una supervivencia significativamente peor.

En cuanto al estadio IIIB, la existencia de afectación ganglionar mediastínica también condicionó un peor pronóstico. Igualmente, no hemos encontrado diferencia entre el estadio IIIA y IIIB, probablemente porque el estadio III sigue configurado por un grupo muy heterogéneo de pacientes, cuya homogeneidad pronóstica es dudosa¹⁴. En nuestra serie un 39% de los pacientes clasificados en el estadio IIIB eran N0.

Aunque algunos de nuestros resultados coinciden con la nueva revisión del sistema TNM, podemos decir, a modo de conclusión, que éste no consigue, como ha sucedido en anteriores revisiones^{8,15,16}, uno de sus objetivos básicos, que es la de configurar, al menos en determinadas categorías, grupos homogéneos de pacientes en lo que al pronóstico se refiere.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mountain CF. Revision in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997; 111: 1.710-1.717.
2. Grupo de Trabajo de la SEPAR. Normativa actualizada (1998) sobre diagnóstico y estadificación del carcinoma broncogénico. *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 437-452.
3. Rami-Porta R. Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Reflection on the revision in the international System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1998; 113: 1.728-1.729.
4. Drings P, Bülzebruck H, Vogt-Moykopf I. Prognostic impact of the new 5th edition of the TNM classification for lung cancer (1997). *Lung Cancer* 1997; 18 (Supl 1): 215.

5. Inoue K, Sato M, Fujimura S, Sakurada A, Takahashi S, Usuda K 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: 407-411.
6. Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S. Lymph node mapping and curability of various levels of metastases in resected lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 76: 832-839.
7. World Health Organization. *Histological typing of lung tumors* (2.^a ed.). Geneva: WHO, 1981.
8. 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: 440-447.
9. Ichinose Y, Hara N, Ohta M, Jano T, Maeda K, Asoh H et al. Is T factor of the TNM staging system a predominant prognostic factor in pathologic stage I non-small-cell lung cancer. A multivariate prognostic factor analysis of 151 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 90-94.
10. Izbicki JR, Passlick B, Pantel K, Pichlmeier W, Hosch SB, Kag O et al. Effectiveness of radical systematic mediastinal lymphadenectomy in patients with resectable non-small cell lung cancer. Results of a prospective randomized trial. *Ann Surg* 1998; 227: 138-144.
11. Funatsu T, Matsubara Y, Ikeda S, Hatakenaka R, Hanawa T, Ishida H. Preoperative mediastinoscopic assessment of N factors and the need for mediastinal lymph node dissection in T1 lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 321-328.
12. Little AG, DeHoyos A, Kirgan DM, Arcomano TR, Murray KD. Intraoperative lymphatic mapping for non-small cell lung cancer: the sentinel node technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 220-224.
13. Dettlerbeck FC, Socinski MA. IIB or not IIB: the current question in staging non-small cell lung cancer. *Chest* 1997; 112: 229-234.
14. Sánchez de Cos Escuín J. Tratamiento actual del carcinoma broncopulmonar no microcítico y nueva clasificación TNM. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 94-96.
15. Bülzebruck H, Bopp R, Drings P, Bauer E, Krysa S, Probst G et al. New aspects in the staging lung cancer. Prospective validation of the international Union Against Cancer TNM classification. *Cancer* 1992; 70: 1.102-1.110.
16. Watanabe Y, Shimizu J, Oda M, Hayashi Y, Iwa T, Nonomura A et al. Proposals regarding some deficiencies in the new international staging system for non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1991; 21: 106-168.