

Carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas. El nuevo estadio I

J. Padilla, J.C. Peñalver, 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 no anaplásico de células pequeñas (CBNACP) con respecto a los pacientes clasificados en el estadio I.

METODOLOGÍA: Un total de 717 pacientes afectados de un CBNACP fueron resecaados en nuestro servicio y clasificados en estadio I 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 *log-rank* test. El modelo de Cox de riesgos proporcionales fue utilizado para el análisis multivariante.

RESULTADOS: Ciento cuarenta y dos pacientes fueron incluidos en el estadio IA y 575 el estadio IB. La supervivencia fue significativamente mejor para el estadio IA que para el IB ($p = 0,0021$). En el estadio IA, gozaron de mejor pronóstico los pacientes asintomáticos ($p = 0,0380$) y aquellos con tumores con un diámetro ≤ 2 cm ($p = 0,0431$). En el estadio IB, la estirpe histológica ($p = 0,0104$) y el diámetro tumoral ($p = 0,0002$) condicionaron la supervivencia, destacando 66 pacientes con un diámetro máximo de 3 cm y clasificados como T2N0M0 por invasión de la pleura visceral o por afectación proximal a un bronquio lobar a más de 2 cm de la carina, con una supervivencia del 82% a los 5 años, no significativamente distinta del estadio IA ($p = 0,1573$). En el análisis multivariante, el diámetro tumoral ($p = 0,0272$) mantuvo significación pronóstica en el estadio IA, así como el diámetro tumoral ($p = 0,0005$), y la estirpe histológica ($p = 0,0092$) en el estadio IB.

CONCLUSIÓN: La nueva normativa sobre estadificación del CBNACP está más cerca de la realidad pronóstica, ya que el subgrupo de pacientes clasificados en el estadio IA gozan de una supervivencia significativamente mejor que los encuadrados en el estadio IB. Sin embargo, sigue siendo un método deficiente por cuanto no consigue uno de sus objetivos básicos, esto es, la homogeneidad en cuanto al pronóstico de ambos subgrupos, ya que, y dejando al margen otros factores que condicionan la supervivencia, presenta problemas en relación a las variables de extensión tumoral, como el diámetro, la afectación de la pleura visceral o la localización endobronquial.

Palabras clave: Carcinoma broncogénico. Estadio I. Cirugía.

(*Arch Bronconeumol* 2000; 36: 68-72)

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

Recibido: 29-9-99; aceptado para su publicación 19-10-99.

Small-cell bronchogenic carcinoma. The new stage I

OBJECTIVE: To validate updated guidelines for stage I classification of patients with differentiated small-cell bronchogenic carcinoma.

METHODS: Seven hundred seventeen tumors of differentiated small-cell bronchogenic carcinoma were resected in our hospital and given a TNM classification of stage I based on guidelines recently issued by the Spanish Society of Pneumology and Chest Surgery (SEPAR). Survival was calculated using the Kaplan-Meier method and curves were compared with a log-rank test. The Cox proportional hazards model was used to analyze multiple variables.

RESULTS: One hundred forty-two cases were classified as stage IA and 575 as stage IB. Survival was significantly longer for stage IA than for stage IB ($p = 0.0021$). The prognosis was significantly better for stage IA patients who were asymptomatic ($p = 0.0380$) or who had tumors ≤ 2 cm in diameter ($p = 0.0431$). In stage IB, histologic grade ($p = 0.0104$) and tumor diameter ($p = 0.0002$) significantly affected survival. A noteworthy finding was the 82% survival at five years in a group of 66 patients with a maximum tumor diameter of 3 cm classified as T2N0M0 due to invasion of the visceral pleura or to proximal involvement of a lobar bronchus at a site > 2 cm from the carina; that survival rate was not significantly different from survival for stage IA ($p = 0.1573$). Multivariate analysis showed that tumor diameter ($p = 0.0272$) was of prognostic importance in stage IA, while tumor diameter ($p = 0.0005$) and histologic grade ($p = 0.0092$) were relevant in stage IB.

CONCLUSION: The new staging guidelines for differentiated small-cell bronchogenic carcinoma are nearer to prognostic reality given that survival for stage IA patients is significantly longer than for stage IB patients. However, the method continues to have shortcomings in that it fails to achieve one of its main objectives, namely prognostic homogeneity for each subgroup, as indicated by problems related to variables of tumor extension such as diameter, involvement of the visceral pleura or bronchial location, apart from other factors that affect survival.

Key words: Bronchogenic carcinoma. Stage I. Surgery.

Introducción

La nueva normativa sobre la estadificación del carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas (CBNACP) ha redefinido el antiguo estadio I y lo ha

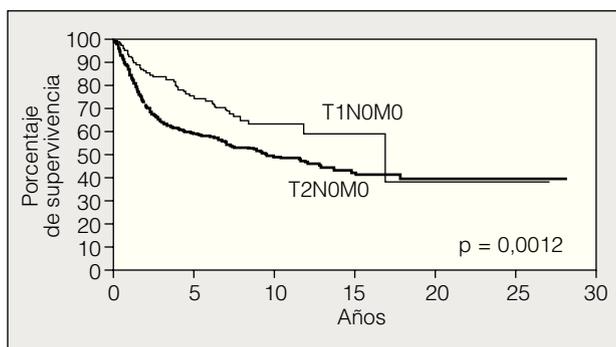


Fig. 1. Estadio I. Supervivencia.

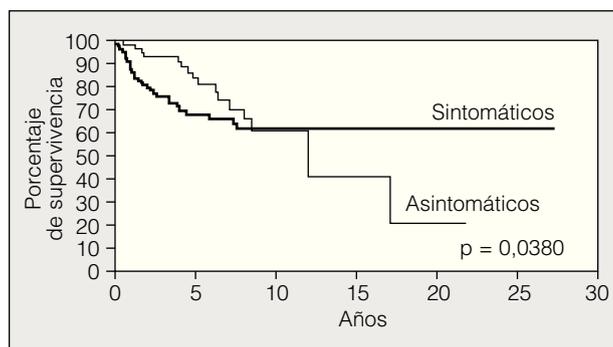


Fig. 2. Estadio IA. Sintomatología y supervivencia.

subdividido en dos subgrupos de pacientes, el estadio IA (T1N0M0) y el estadio IB (T2N0M0)¹⁻².

Ciertamente, existían múltiples series quirúrgicas en las que la supervivencia de ambos subgrupos era significativamente distinta³⁻¹⁰, por lo que no era de extrañar que el estadio I fuera modificado. Pero no menos cierto es que las supervivencias de ambos subgrupos varían según los autores e incluso determinados factores, como la invasión de la pleura visceral¹¹ o la localización bronquial en tumores con un diámetro máximo de 3 cm^{6,12}, han sido cuestionados como condicionantes para clasificar un tumor como T1 o T2. Por otro lado, determinados autores^{13,14}, analizando la supervivencia del antiguo estadio I desde una perspectiva multivariante, señalan que el factor T1 o T2 no condicionó la supervivencia.

El objetivo de nuestro trabajo es revisar nuestra experiencia en 717 pacientes resecados de un CBNACP y clasificados en el estadio I, 142 como estadio IA y 575 como estadio IB, y comprobar si ambos subgrupos están configurados por un grupo homogéneo de pacientes.

Pacientes y método

Desde 1969 hasta 1996, un total de 744 pacientes afectados de un CBNACP fueron resecados y clasificados en el estadio I en función del TNM patológico, según la nueva normativa propuesta por la SEPAR². Veintisiete enfermos (3,6%) fallecieron en el postoperatorio y fueron excluidos del estudio. El resto, 717 pacientes, fueron resecados completamente, en tanto los bordes de resección no estaban invadidos macro o microscópicamente. Habitualmente, no practicamos resección ganglionar sistemática del mediastino y sólo se procede a extirpar aquellos ganglios palpables o macroscópicamente visibles; por tanto, los pacientes fueron clasificados como N0 porque no se visualizaron o palpaban los ganglios durante el tiempo quirúrgico o bien, si existieron y se extirparon, el estudio histológico demostró que no estaban invadidos tumoralmente. Ciento cuarenta y dos pacientes conformaron el estadio IA y 575 el estadio IB.

El sexo, la edad, la ausencia o presencia de síntomas atribuibles al tumor, la localización pulmonar, la amplitud de la exéresis pulmonar practicada, la estirpe histológica y el diámetro tumoral fueron las variables seleccionadas, retrospectivamente, para el estudio de la supervivencia.

El método de Kaplan-Meier fue utilizado para el cálculo de la supervivencia y las curvas fueron comparadas mediante el *log-rank* test. El modelo de Cox de riesgos proporcionales fue utilizado para el análisis multivariante, incluyendo sólo aque-

llas variables que presentaron un nivel de significación $\leq 0,05$ en el análisis univariante. El seguimiento finalizó el 31 de diciembre de 1998; quedando establecido el censor para estimar la supervivencia el 1-1-1999, por lo que el tiempo mínimo de seguimiento fue de 2 años y el tiempo medio de 15 años.

Resultados

La supervivencia global del antiguo estadio I fue del 63%, siendo significativamente mejor ($p = 0,0021$) para los pacientes clasificados en el estadio IA que para los IB (fig. 1).

Estadio IA

En la tabla I quedan recogidas las características y la supervivencia de los 142 pacientes con tumores clasificados como T1N0M0, cuya supervivencia a los 5 años fue del 75%. De todas las variables estudiadas, los pacientes asintomáticos presentaron una supervivencia significativamente mejor ($p = 0,0380$) que los que presentaron síntomas (fig. 2). Los tumores con un

TABLA I
Características y supervivencia de 142 pacientes resecados de un CBNACP y clasificados en el estadio IA

Variable	N.º de pacientes	Supervivencia a los 5 años (%)	p
Sexo			
Varón	132	76	0,9189
Mujer	10	68	
Edad			
≤ 60 años	71	79	0,4561
> 60 años	71	70	
Síntomas			
Asintomáticos	61	84	0,0380
Sintomáticos	81	64	
Localización			
Pulmón derecho	75	76	0,9268
Pulmón izquierdo	67	73	
Exéresis			
Parcial	127	75	0,7774
Neumectomía	15	73	
Estirpe histológica			
Escamoso	90	75	0,8709
No escamoso	52	74	
Diámetro tumoral			
≤ 2 cm	64	82	0,0431
> 2 cm	78	69	

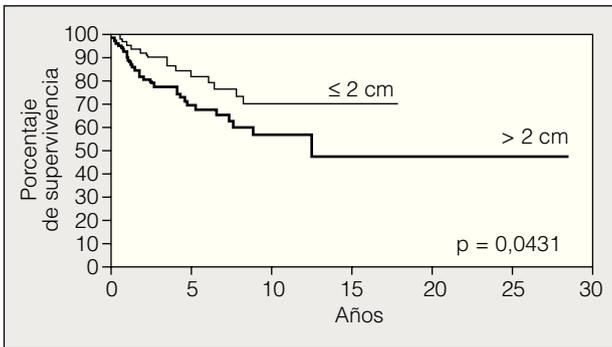


Fig. 3. Estadio IA. Diámetro tumoral y supervivencia.

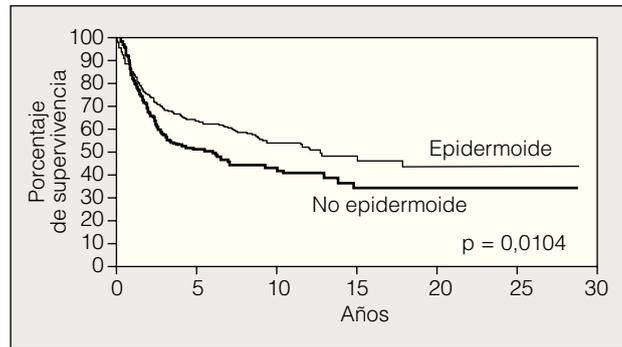


Fig. 4. Estadio IB. Estirpe histológica y supervivencia.

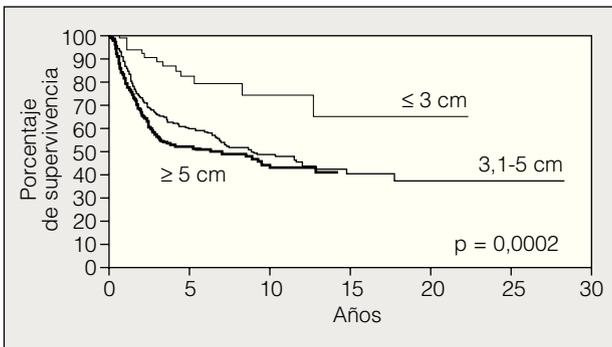


Fig. 5. Estadio IB. Diámetro tumoral y supervivencia.

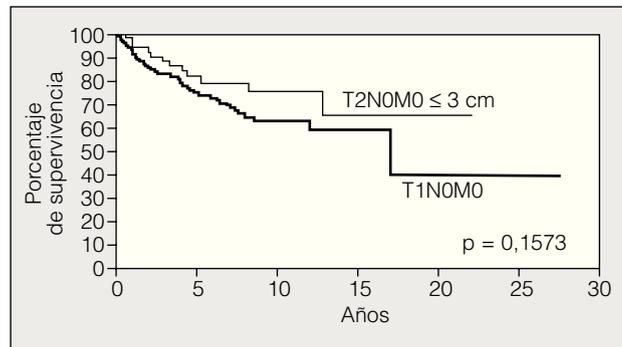


Fig. 6. Supervivencia en T1N0M0 y T2N0M0 ≤ 3 cm.

diámetro máximo de 2 cm determinaron un mejor pronóstico ($p = 0,0431$) (fig. 3). Cuando se utilizó el análisis multivariante (tabla II) el diámetro tumoral fue la única variable que mantuvo significación pronóstica con un valor positivo, es decir, a mayor tamaño, peor pronóstico.

Estadio IB

En la tabla III se exponen las características y supervivencia de los 575 pacientes clasificados como T2N0M0. La supervivencia de este grupo fue del 60% a los 5 años. Los pacientes afectados de un carcinoma epidermoide tuvieron un pronóstico mejor ($p = 0,0104$), que los no epidermoides (fig. 4). Igualmente, el tamaño tumoral condicionó significativamente la supervivencia ($p = 0,0002$) (fig. 5), destacando 66 pacientes con un tumor con un diámetro comprendido entre 0,1 y 3 cm y clasificados como T2N0M0 por afectación de la pleura visceral o por estar localizados proximalmente a la entrada de un bronquio lobar, a más de 2 cm de la carina, y que presentaron una supervivencia del 82%, no significativamente distinta ($p = 0,1573$) de los pacientes clasificados en el estadio IA (fig. 6). Desde la perspectiva del análisis multivariante (tabla IV) el tamaño tumoral fue la primera variable en entrar en regresión, seguida de la estirpe histológica, siendo el pronóstico peor a medida que el diámetro tumoral era mayor y en los afectados de un carcinoma no escamoso.

TABLA II
Análisis multivariante para el estadio IA

Variable	Coficiente	p
Diámetro tumoral	0,4899	0,0272

TABLA III
Características y supervivencia de 575 pacientes resecaados de un CBNACP y clasificados en el estadio IB

Variable	N.º de pacientes	Supervivencia a los 5 años (%)	P
Sexo			
Varón	543	60	0,7585
Mujer	32	68	
Edad			
≤ 60 años	230	64	0,1616
> 60 años	345	54	
Síntomas			
Asintomáticos	150	64	0,1196
Sintomáticos	425	58	
Localización			
Pulmón derecho	304	60	0,8713
Pulmón izquierdo	271	59	
Exéresis			
Parcial	422	60	0,1298
Neumonectomía	153	62	
Estirpe histológica			
Escamoso	384	64	0,0104
No escamoso	191	51	
Diámetro tumoral			
≤ 3 cm	66	82	0,0002
3,1-5 cm	287	60	
> 5 cm	222	52	

TABLA IV
Análisis multivariante para el estadio IB

Variable	Coefficiente	p
Diámetro tumoral	0,0989	0,0005
Estirpe histológica	0,2833	0,0321

Discusión

La nueva revisión del sistema TNM para el CBNACP en estadio I está más cerca de la realidad pronóstica por cuanto que los pacientes con un tumor clasificado como T1N0M0 presentan una mejor supervivencia que los T2N0M0, lo cual, en principio, justificaría la subdivisión en estadio IA y IB^{1,2}. Sin embargo, este sistema sigue presentando algunas deficiencias, ya que no logra configurar subgrupos homogéneos de pacientes en lo que al pronóstico se refiere.

En cuanto al estadio IA, y dejando al margen otros factores como la presencia o ausencia de síntomas, el tamaño tumoral condiciona significativamente la supervivencia. Coincidimos con Read et al^{4,15} en la sugerencia de que el grupo T1N0M0 no es uniforme. Estos autores argumentan que debe ser subdividido en T1/2, donde quedarían los tumores con un diámetro comprendido entre 0,1 y 2 cm, y los T1, para los tumores con un diámetro comprendido entre 2,1 y 3 cm. El Lung Cancer Study Group of North America¹⁶ y Read et al^{4,15} han demostrado que la estirpe histológica condicionó la supervivencia, por cuanto que los pacientes resecaados de un carcinoma escamoso sobrevivieron más que los no escamosos. Nosotros no hemos comprobado que la estirpe histológica incida en la supervivencia en el estadio IA.

Igualmente, el tamaño tumoral fue un factor pronóstico en el subgrupo IB, hasta el punto de que tumores con un diámetro máximo de 3 cm y clasificados en este subgrupo, bien por presentar invasión de la pleura visceral, bien por invasión proximal a un bronquio lobar a más de 2 cm de la carina, ofrecen una supervivencia equiparable al estadio IA y, por tanto, significativamente mejor que el estadio IB. Harpole et al¹⁴ e Ichinose et al¹⁷, desde la perspectiva del antiguo estadio I, han comprobado que la afectación de la pleura visceral tiene una significación pronóstica. Este último autor sugiere que el tumor podría diseminarse sistémicamente a través del espacio pleural y acortar el período de supervivencia. Martini et al⁹ relacionan el peor pronóstico de la invasión de la pleura visceral a tumores de gran tamaño. Nosotros hemos comprobado que la existencia o no de afectación de la pleura visceral no condiciona la supervivencia en los pacientes resecaados de un CBNACP con un diámetro máximo de 3 cm¹¹. Igualmente, en este trabajo, también pudimos comprobar que la localización endobronquial tampoco influyó en la supervivencia. En este sentido, Naruke et al⁶ y Watanabe et al¹² han podido comprobar cómo pequeños tumores localizados en el bronquio principal, a menos de 2 cm de la carina y sin afectación ganglionar, presentaron una supervivencia del 80% a los 5 años, lo que cuestiona la localización bronquial como condicionante para definir

el factor T. También, en nuestra serie, la estirpe histológica influyó en la supervivencia en los pacientes incluidos en el estadio IB.

A modo de conclusión podemos decir que al igual que acontece en estadios más avanzados del CB¹⁸, la nueva normativa sobre estadificación del CBNACP, en lo que al estadio I se refiere, sigue siendo un método deficiente porque no consigue uno de sus objetivos básicos, que es la homogeneidad en cuanto al pronóstico de los pacientes que componen los subgrupos IA y IB. Dejando al margen otros factores que condicionan la supervivencia, presenta problemas en relación a las variables que determinan el grado de extensión tumoral, como el diámetro, la afectación de la pleura visceral o la localización endobronquial. En cuanto a la toma de decisión terapéutica de estos pacientes no hay duda de que la cirugía es el tratamiento de elección, pero no menos cierto es que un número no despreciable fallecen de cáncer y habrá que buscar nuevas estrategias de tratamiento¹⁹, por lo que habrá que utilizar nuevas herramientas, como los análisis multivariantes^{10,13,14,20} o los sistemas de puntuación utilizados en otras áreas de la oncología²¹, que definan mejor el riesgo de recidiva.

BIBLIOGRAFÍA

- Mountain CF. Revision in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-1717.
- Normativa actualizada (1998) sobre diagnóstico y estadificación del carcinoma broncogénico. *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 437-452.
- Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest* 1986; 89: S225-S233.
- Read RC, Schaffe R, North L, Walls R. Diameter, cell type and survival in stage I primary non-small cell lung cancer. *Arch Surg* 1988; 123: 446-449.
- Shimizu J, Watanabe Y, Oda M, Hayashi Y, Ota Y, Morita K et al. Results of surgical treatment of stage I lung cancer. *J Jpn Surg Soc* 1993; 94: 505-510.
- Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, Suemasu K. Prognosis and survival in resected lung carcinoma based of the new international staging system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96: 440-447.
- Roeslin N, Chalkiadakis G, Dumont P, Witz JP. A better prognostic value from a modification of lung cancer staging. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94: 504-509.
- Schirren J, Krysa S, Trainer S, Drings P, Vogt-Moykopf I. Surgical treatment and results. *Eur Respir Monogr* 1995; 1: 210-240.
- 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: 120-129.
- Padilla Alarcón J, Blasco Armengod E, Borro Maté JM, Galán Gil G, París Romeu F. Factores pronósticos y supervivencia en el tratamiento quirúrgico del carcinoma broncopulmonar no anaplásico de células pequeñas en estadio I. *Arch Bronconeumol* 1993; 29: 3-6.
- 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: 324-326.
- 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.
- 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.
14. Harpole DH, 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: 787-796.
 15. Read RC, Yoder G, Schafer RC. Survival after conservative resection for T1N0M0 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1990; 49: 391-400.
 16. Thomas PA, Piantadosi S, for the Lung Cancer Study Group. Postoperative T1N0 non-small cell lung cancer. Squamous versus non-squamous recurrence. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94: 349-354.
 17. 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: 601-605.
 18. Sánchez de Cos Escán J. Tratamiento actual del carcinoma broncopulmonar no microcítico y nueva clasificación TNM. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 91-93.
 19. Splinter TAW. Paclitaxel and carboplatin as neoadjuvant chemotherapy in operable (stage I and II) and locally advanced (Stage IIIA-N2) non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1996; 16: 59-61.
 20. Bülzebruck H, Bopp R, Drigs P, Bauer E, Krysa S, Probst G. New aspects in the staging lung cancer. Prospective validation of the International Union Against Cancer TNM classification. *Cancer* 1992; 70: 1102-1110.
 21. Sanz GF, Sanz MA, Greenberg PL. Prognostic factors and scoring system in myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 1998; 83: 358-368.