

Supervivencia posquirúrgica en el estadio II del carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas

V. Calvo Medina, J. Padilla Alarcón, F. París Romeu, E. Blasco Armengod, J. Pastor Guillem y A. García Zarza

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

OBJETIVO: El presente trabajo trata de validar en nuestra población las modificaciones del estadio II del nuevo sistema de estadificación del carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas.

PACIENTES Y MÉTODOS: Revisamos retrospectivamente y seguimos en su evolución a 336 pacientes operados con resección completa en nuestro hospital desde enero de 1969 a diciembre de 1995, con estadio II patológico y distribuidos como T₁N₁M₀ (41), T₂N₁M₀ (144) y T₃N₀M₀ (151).

RESULTADOS: La supervivencia esperada en nuestra población fue de 43,19 ± 2,90% a los 5 años. La estimación de la mediana fue de 3 ± 0,71 años (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,60-4,40). El tiempo medio de supervivencia fue de 8,82 ± 0,67 años (IC del 95%, 7,51-10,13). Los tumores clasificados como T₁N₁M₀ presentaron una supervivencia del 53,32 ± 8,55% a los 5 años; en los T₂N₁M₀ el porcentaje fue del 38,57 ± 4,40%, y en los T₃N₀M₀ fue del 44,46 ± 4,30%.

Encontramos diferencias significativas entre supervivencias en función del tipo histológico, tamaño tumoral, estadio II A o II B, grado de invasión tumoral (T), número de ganglios afectados (N₁) y localización de los mismos. Los tumores clasificados como T₃N₀M₀ presentaron una amplia variabilidad en los porcentajes esperados de supervivencia a los 5 años en función de las estructuras afectadas (27,53 a 59,98%). Un análisis multivariante confirmó como principales factores pronósticos el grado de invasión tumoral, el tamaño tumoral y el tipo histológico.

CONCLUSIONES: El nuevo sistema de estadificación está más cerca de la realidad pronóstica de los pacientes en nuestra población. La división en estadio II A y II B es adecuada y presenta diferencias pronósticas significativas. Sin embargo, el apartado T₃N₀M₀ es heterogéneo y no presenta diferencias significativas respecto al T_{1,2}N₁M₀, por lo que el estadio II, en conjunto, continúa sin estar configurado por un grupo homogéneo de pacientes. Otras variables pronósticas, como el tipo histológico, condicionaron la supervivencia en nuestra población.

Palabras clave: Cáncer de pulmón. Estadio II. Supervivencia.

(Arch Bronconeumol 2001; 37: 19-26)

Introducción

Durante la última década, el International System for Staging Lung Cancer (ISS) propuesto por Mountain en

Correspondencia: Dr. V. Calvo Medina.
Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario La Fe.
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia.
Correo electrónico: vjcalvo@comv.es

Recibido: 25-4-00; aceptado para su publicación: 10-10-00.

Postoperative survival in stage II non-small cell bronchogenic carcinoma

OBJECTIVE: This study aimed to validate in our population changes in the stage II criteria for non-small cell bronchogenic carcinoma.

PATIENTS AND METHODS: We retrospectively reviewed and followed the course of disease in 336 patients who underwent complete resection in our hospital between January 1969 and December 1995 with stage II disease, classified as T₁N₁M₀ (41), T₂N₁M₀ (144) and T₃N₀M₀ (151).

RESULTS: The expected five-year survival in our population was 43.19 ± 2.90%. Estimated mean survival was 3 ± 0.71 years (95% confidence interval: 1.60-4.40). Mean survival was 8.82 ± 0.67 years (95% confidence interval 7.51-10.13). Five-year survival was 53.32 ± 8.55% for tumors classified as T₁N₁M₀, 38.57 ± 4.40% for T₂N₁M₀, and 44.46 ± 4.30% for T₃N₀M₀.

We observed significant differences in survival depending on histological type, tumor size, and IIA or IIB staging, degree of tumor invasion (T), number of nodes involved (N₁) and location. T₃N₀M₀ tumors displayed great variation in expected survival rates in relation to structures involved (27.53% to 59.98%). Multivariate analysis confirmed degree of tumor invasion, size and histological type to be the main prognostic factors.

CONCLUSIONS: We conclude that the new staging system gives a more realistic prognosis for patients in our practice. The stage IIA and IIB division is appropriate and gives significantly different prognoses. However, the T₃N₀M₀ category is heterogeneous and is not significantly different from T_{1,2}N₁M₀, such that stage II overall continues to be an indivisible, homogeneous group of patients. Other prognostic variables, such as histological type, affect survival in our patients.

Key words: Lung cancer. Stage II. Survival.

1986¹ basado en el TNM ha sido la herramienta fundamental del médico a la hora de evaluar la actitud terapéutica y la expectativa de supervivencia del paciente con un carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas (CB-NACP).

A pesar de su aceptación internacional, el ISS es un sistema con deficiencias reconocidas. La nueva revisión del ISS para el CB-NACP publicada en 1997², y aceptada por la SEPAR³, ha surgido en un intento de corregir

posibles deficiencias, redefiniendo algunas situaciones clínicas e incorporando otras nuevas. Al modificar los estadios y reagrupar a los pacientes en grupos más acordes a la realidad pronóstica, tienden a surgir nuevos problemas que deben ser considerados.

En la nueva clasificación, el estadio II comprende a los subgrupos II A ($T_1N_1M_0$) y II B ($T_2N_1M_0$ y $T_3N_0M_0$), por lo que probablemente reúne al grupo más heterogéneo de pacientes, agrupando la infiltración de estructuras como la pared torácica o el pericardio con tumores confinados exclusivamente al territorio broncopulmonar que presentan afección ganglionar no mediastínica. Lo único que posiblemente comparten estos pacientes es que la cirugía continúa siendo el tratamiento de elección para todos ellos, consiguiendo una supervivencia a los 5 años que varía entre el 55% para los II A y el 38% para los II B².

Con el presente trabajo hemos analizado la supervivencia posquirúrgica de los pacientes con CB-NACP en estadio II con la intención de confirmar si dichos resultados se aproximan a los expresados por Mountain en 1997, para posteriormente analizar la configuración por subgrupos del estadio II y determinar los factores pronósticos en dicho estadio.

Material y métodos

Desde el 1 de enero de 1969 al 31 de diciembre de 1995 hemos resecado completamente, entendiéndolo como tal la ausencia de afección tumoral histológica en el borde de la sección broncovascular, a 347 pacientes diagnosticados de CB-NACP y clasificados en el estadio II del ISS de 1997. Once pacientes fallecieron en el postoperatorio (3,17%), por lo que fueron excluidos del estudio, quedando nuestra población establecida en 336 pacientes, 332 varones (98,8%) y 4 mujeres (1,2%), con una edad media de $61,7 \pm 8,2$ años (rango, 32-79).

Los pacientes fueron seguidos prospectivamente desde la intervención hasta el cierre del estudio, siendo controlados al menos una vez al año. El seguimiento finalizó el 31 de diciembre de 1996, teniendo todos los pacientes una expectativa de vida de al menos un año. Tuvimos 6 casos de pérdida de seguimiento, permaneciendo 84 pacientes vivos al final del estudio y habiendo fallecido 48 por causas distintas al CB-NACP.

Recogimos un total de 21 variables para el análisis: demográficas (sexo y edad), clínicas (síntomas, tiempo de evolución preoperatoria, situación periférica o central, localización pulmonar), quirúrgicas-patológicas (fecha de cirugía, cirugía parcial o total, amplitud de resección parcial, localización de cirugía parcial, cirugía típica o atípica, histología, tamaño tumoral, extensión tumoral, número de ganglios, localización ganglionar, estadio) y evolutivas (recidiva, fecha de recidiva, fecha de muerte, causa de muerte).

Para la estadificación de los pacientes seguimos los criterios establecidos por Mountain en 1997⁴ y recomendados por la SEPAR³. No practicamos linfadenectomía mediastínica sistemática a todos los pacientes y sólo procedemos a extirpar aquellos ganglios palpables o visibles en el campo quirúrgico. Los datos de tamaño tumoral, afección ganglionar y grado de extensión tumoral se tomaron a partir del informe anatomopatológico. La afección ganglionar se valoró siguiendo la clasificación de Mountain⁴, modificada de Naruke⁵. La clasificación de los tipos histológicos se realizó siguiendo los criterios de la OMS⁶.

El primer análisis descriptivo incluyó el cálculo de medidas de distribución (media, mediana, rango, desviación estándar, distribución de frecuencias), así como la estimación de la función de supervivencia para cada uno de los tiempos de observación siguiendo el método de Kaplan-Meier⁷. Los casos de evolución desconocida se agruparon junto con los pacientes vivos al final del período o los muertos por causa distinta del CB-NACP, siendo procesados como datos *censados*⁸. En un segundo análisis empleamos el método de la χ^2 para la comparación de proporciones, y con el método de Kaplan-Meier obtuvimos una serie de curvas de supervivencia para cada variable que pudiera ser considerada como factor pronóstico. Dichas curvas fueron comparadas estudiando la relación de cada factor con la supervivencia, empleando los tests de Mantel-Cox⁹, Breslow¹⁰ y Tarone-Ware¹¹. Los datos fueron considerados estadísticamente significativos cuando el valor de *p* no excedía de 0,05. Por último, aplicamos un análisis multivariante paso a paso con el método de regresión múltiple desarrollado por Cox¹², seleccionando las variables cuando el valor de *p* asociado al estadístico de Wald no excedió de 0,05 y eliminándolas cuando superó el valor crítico prefijado (0,1).

Resultados

Los pacientes fueron clasificados como $T_1N_1M_0$ (estadio II A) en 41 casos (12,2%). Los 295 restantes (87,8%) se clasificaron como estadio II B distribuidos como $T_2N_1M_0$ en 144 casos (42,9%) y como $T_3N_0M_0$ en 151 casos (44,9%). Los datos descriptivos numéricos y porcentuales más representativos de los pacientes en nuestra serie se exponen en la tabla I.

El tiempo medio transcurrido hasta el diagnóstico fue de $3,49 \pm 4,15$ meses (rango, 0-36). Durante el seguimiento detectamos 115 casos de recidiva, que fue locorregional en 19, metástasis a distancia en 95 y ambas simultáneas en uno. El tiempo medio de aparición de la recidiva fue de $16,8 \pm 22,4$ meses, sin diferencias entre los tipos de recidiva (*p* = 0,32) y el tiempo de aparición de la misma (*p* = 0,07).

El porcentaje de supervivencia esperado en nuestra población fue de $43,19 \pm 2,90\%$ a los 5 años. La estimación de la mediana del tiempo de supervivencia fue de $3 \pm 0,71$ años (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,60-4,40). El tiempo medio de supervivencia estimado fue de $8,82 \pm 0,67$ años (IC del 95%, 7,51-10,13) (fig. 1).

La supervivencia fue independiente del sexo (*p* = 0,81), aunque debido al escaso número de mujeres la significación estadística de dicho dato no es valorable. Las curvas de supervivencia por edad presentaron una tendencia divergente con el tiempo, apareciendo una mayor mortalidad en los pacientes mayores, aunque no encontramos significación estadística en relación con la mortalidad por CB-NACP (*p* = 0,42), tanto al considerar la edad como variable continua como si estratificamos con puntos de corte en 50, 60 y 70 años (fig. 2).

No encontramos diferencias significativas cuando comparamos las supervivencias en función de la clínica (*p* = 0,11), de la lateralidad del tumor (*p* = 0,08) o de la presentación radiológica (*p* = 0,66). Tampoco hallamos diferencias de supervivencias en función de la amplitud de la cirugía (*p* = 0,23), ni al compararlas según si la resección fue típica (304 casos) o atípica por parénquima, broncoplastia o angioplastia (32 casos; *p* = 0,75).

V. CALVO MEDINA ET AL.- SUPERVIVENCIA POSQUIRÚRGICA EN EL ESTADIO II DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO NO ANAPLÁSICO DE CÉLULAS PEQUEÑAS

TABLA I
Distribución de los 336 pacientes analizados intervenidos por CB-NACP en estadio II

Variables	Número	Porcentaje
Clínica		
Sintomático	283	84,2
Asintomático	53	15,8
Lateralidad		
Derecho	163	48,5
Izquierdo	173	51,5
Presentación radiológica		
Periférico	187	55,7
Central	149	44,3
Amplitud de cirugía		
Neumonectomía	113	33,6
Lobectomía	189	56,3
Bilobectomía	26	7,8
Segmentectomía	8	2,4
Tipo histológico		
Epidermoide	219	65,2
Adenocarcinoma	88	26,2
De células grandes	29	8,6
Tamaño tumoral (diámetro medio 5,4 ± 2,3 cm; rango, 1-15)		
< 3 cm	56	16,7
3-5 cm	124	36,9
> 5 cm	156	46,4
Invasión tumoral		
T ₁	41	12,2
T ₂	144	42,9
T ₃	151	44,9
Bronquio principal	5	1,5
Frénico	8	2,4
Pericardio	13	3,9
Pleura mediastínica	9	2,7
Pleura parietal	64	19
Diafragma	1	0,3
Pared costal	42	12,5
Pancoast	9	2,7
Afección ganglionar (N₁)	185	55,1
Ganglio único	92	27,4
Ganglios múltiples	93	27,7
Segmentarios	11	3,3
Hilio lobar	96	28,6
Interlobares	8	2,4
Hilio pulmonar	70	20,8

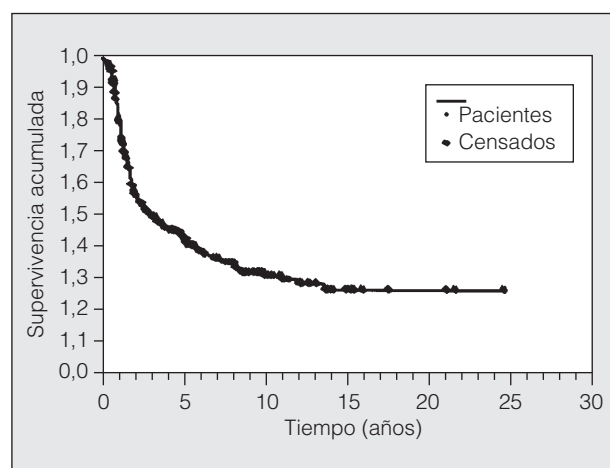


Fig. 1. Curva de supervivencia global para nuestra población de pacientes intervenidos por carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas en estadio II.

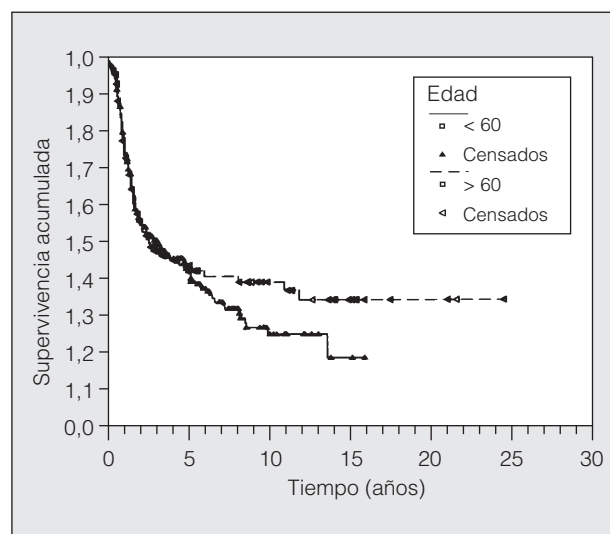


Fig. 2. Curvas de supervivencia por grupos de edad en nuestra población. El punto de corte se ha establecido en 60 años ($p = 0,42$).

Encontramos diferencias estadísticamente significativas en las supervivencias a favor del carcinoma epidermoide ($45,07 \pm 3,60\%$ a los 5 años). El carcinoma de células grandes presentó la peor supervivencia ($24,67 \pm 8,58\%$), mientras que el adenocarcinoma presentó una supervivencia intermedia a largo plazo ($44,38 \pm 5,74\%$) (fig. 3).

Cuando agrupamos a los pacientes en función del tamaño tumoral estableciendo dos puntos de corte en 3 y 5 cm de diámetro mayor, comprobamos que la supervivencia varía significativamente en función del tamaño ($p = 0,05$), presentando un peor pronóstico los pacientes con tumores de más de 5 cm (fig. 4), mientras que no apreciamos diferencias en los otros grupos ($p = 0,91$).

Encontramos significativa la comparación según fueran uno o más de uno los ganglios que presentaron me-

tástasis, presentando peor supervivencia los pacientes con múltiples adenopatías. Comprobamos una significativa peor supervivencia cuando los ganglios fueron del hilio pulmonar que cuando fueron no hiliares (interlobares, hilio lobar o segmentarios), mientras que no

TABLA II
Supervivencia y significación estadística comparativa en función del número de ganglios afectados y su localización

Variable	Número	Supervivencia a 5 años (%)	P
N.º de ganglios			
1	92	49,63	< 0,05
> 1	93	35,30	
Localización de los ganglios			
Hiliares	70	39,47	< 0,05
No hiliares	115	43,72	

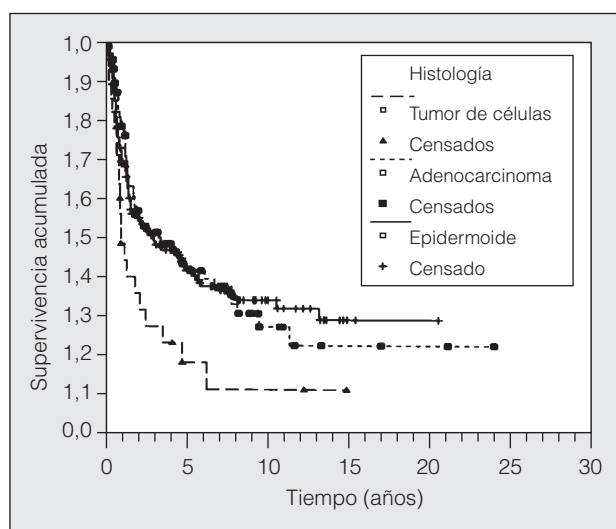


Fig. 3. Curvas de supervivencia en función del tipo histológico (p < 0,05).

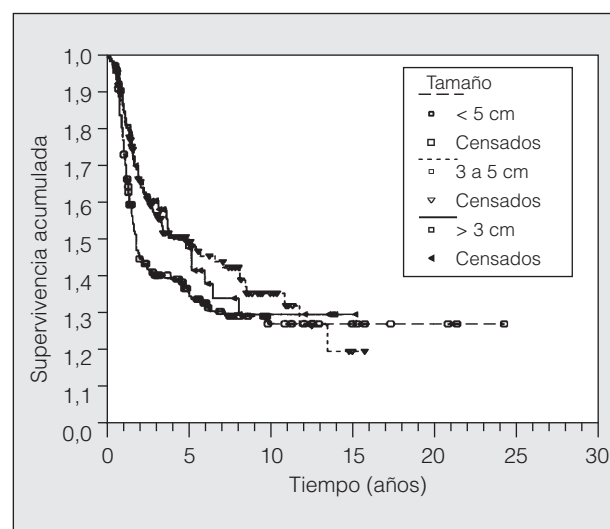


Fig. 4. Curvas de supervivencia en función del tamaño tumoral. Se han establecido tres grupos con puntos de corte en 3 y 5 cm (p < 0,05).

encontramos diferencias significativas en función de la localización de los no hiliares entre sí (p = 0,20) (tabla II).

Los tumores clasificados como T₁N₁M₀ tuvieron un porcentaje de supervivencia esperado del 53,32 ± 8,55% a los 5 años; en los T₂N₁M₀ el porcentaje fue del 38,57 ± 4,40%, y en los T₃N₀M₀ fue del 44,46 ± 4,30%. Estos datos confirman el mejor pronóstico de supervivencia de los T₁N₁M₀.

Encontramos diferencias significativas (p = 0,027) tanto al comparar las supervivencias por estadios II A y II B (fig. 5) como al comparar las supervivencias de los pacientes T₁N₁M₀ con los T₂N₁M₀ confirmando el mejor pronóstico de la afección T₁N₁. Sin embargo, cuando comparamos las supervivencias entre los T₁N₁M₀ y T₃N₀M₀, así como los T₂N₁M₀ y T₃N₀M₀, las diferencias no presentaron significación (p = 0,10) (fig. 6), presentando los T₃N₀ un pronóstico intermedio entre los T₁N₁ y los T₂N₁.

Si analizamos de forma independiente la supervivencia de los pacientes con afección T₃N₀, objetivamos diferencias significativas en función del grado de invasión tumoral, según la localización del tumor (pericardio, frénico, pleura mediastínica o parietal, pared, etc.), con porcentajes de supervivencia esperados a los 5 años que oscilaron entre el 59,98 ± 8,71% para la afección mediastínica y el 27,53 ± 7,22% para la afección de pared torácica, variando en función de la infiltración osteomuscular¹³ (tabla III). Caso aparte lo constituye el tumor de Pancoast, pues ningún caso sobrevivió 5 años, presentando una estimación de la mediana del tiempo de supervivencia de 1,50 ± 1,16 años (IC del 95%, 0,00-3,77).

Al realizar el análisis multivariante por el método de Cox, comprobamos que la primera variable en entrar en regresión de forma estadísticamente significativa fue el grado de invasión tumoral (p = 0,0013), seguida del tamaño (p = 0,0038) y por último el tipo histológico (p = 0,0404) (tabla IV).

Discusión

El pronóstico multifactorial del CB-NACP está ampliamente avalado por la bibliografía¹⁴⁻¹⁹, por lo que una visión simplista de la enfermedad como es la aportada por el sistema de clasificación TNM no es suficiente²⁰,

TABLA III
Comparación de las supervivencias estimadas a los 5 años para cada grupo de pacientes, así como su significación estadística¹³

	Supervivencia a los 5 años (%)	p
Grupo mediastínico	59,98 ± 8,71	0,37
Pleura parietal	52,79 ± 6,69	
Pared	27,53 ± 7,22	
Pancoast	-	0,65
Global T ₃ N ₀	44,46 ± 4,30	

TABLA IV
Resultados del análisis multivariante con la mejor combinación de variables seleccionadas por el método de Cox en el total de pacientes

	Coefficiente de regresión	-2LL	χ ²	p
Extensión del tumor				
T ₁	-0,7157			
T ₂	-0,7275			
T ₃ Grupo				
mediastínico	-1,4537	2.056,323	19,660	0,0013
T ₃ Pleura parietal	-1,2512			
T ₃ Pared	-0,4858			
T ₃ Pancoast	-0,3712			
Tamaño (cm)	0,1123	2.048,816	7,507	0,0038
Epidermoide	-0,6026	2.043,191	5,625	0,0404
No epidermoide	-0,5777			

La extensión tumoral se consideró en grupos homogéneos para facilitar el análisis¹³ (en los "T₃ Grupo mediastínico" incluimos la afección de pleura mediastínica, frénico, bronquio principal y pericardio). Se expone el orden de entrada de las variables en el modelo de regresión, el coeficiente de regresión, el logaritmo de la verosimilitud (-2LL), el nivel de significación y los valores favorables.

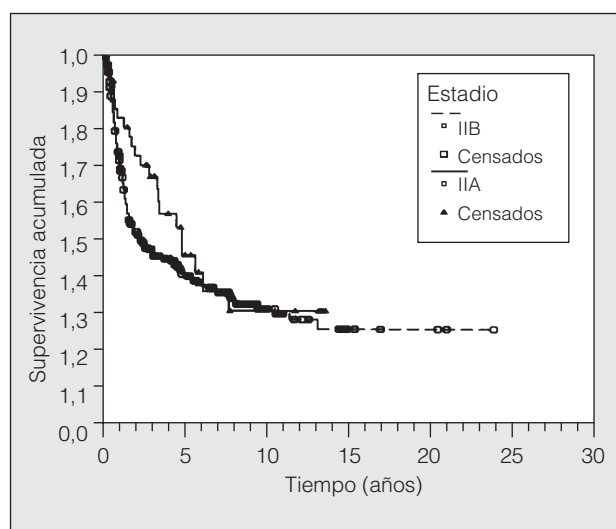


Fig. 5. Curvas de supervivencia en función del estadio II A o B (p < 0,05).

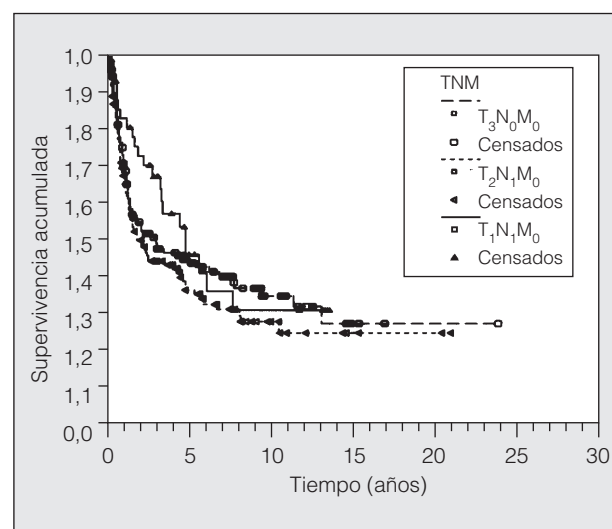


Fig. 6. Curvas de supervivencia en función del TNM (p = 0,10).

y por eso falla conceptualmente en su faceta básica como herramienta predictiva. Algunos autores ya han planteado si el actual sistema de estadificación basado en el TNM refleja realmente el pronóstico²¹, y en el año siguiente a la publicación del nuevo ISS comenzaron a aparecer publicaciones cuestionando su validez y analizando otros posibles factores pronósticos²².

Las modificaciones efectuadas en el estadio II de la nueva clasificación eran esperables. Nesbit et al²³ ya expusieron que los pacientes clasificados como T₁N₁M₀ presentan una supervivencia francamente mejor que los T₂N₁M₀, lo que ha determinado que el estadio II haya sido subdividido en dos subgrupos, quedando los T₁N₁M₀ encuadrados en el subgrupo II A. Por otra parte, desde 1984 los trabajos de Trastek et al²⁴ y Pairolero et al²⁵ ya apuntaban la necesidad de agrupar a los T₃N₀M₀ con los T₂N₁M₀, pues en su serie la supervivencia de aquellos se acercaba más a la del estadio II que al III.

Los resultados de supervivencia a los 5 años, tanto globales como los desglosados según el TNM en nuestra serie, son prácticamente equiparables a los publicados de forma reciente por Mountain² (55% para los pT₁N₁M₀, 39% para los pT₂N₁M₀ y 38 para los pT₃N₀M₀), lo que nos permite afirmar que, en general, el nuevo estadio II está más cerca de la realidad clínica, permitiendo establecer un pronóstico de supervivencia más coherente. Además, las diferencias significativas en las supervivencias de los pacientes clasificados como II A y II B, apoyan la subdivisión del nuevo estadio II.

Sin embargo, hemos comprobado cómo varía el pronóstico en función del diámetro tumoral, en ausencia de afección ganglionar mediastínica, en tumores confinados tan sólo al parénquima pulmonar. Igualmente, hemos comprobado la variabilidad de supervivencias a los 5 años dentro de los T₃N₀M₀. También hemos visto cómo el tipo de invasión linfática no mediastínica condicionó la supervivencia de los pacientes. Por todo ello, es lógico incluir en el mismo estadio subgrupos tan diferentes como un tumor de Pancoast, con un tumor de

2 cm, periférico, que infiltre al pericardio y sin invasión linfática?

Parece evidente que los pacientes con tumores T₁ gozan de mejor pronóstico que los T₂ y éstos que los T₃^{4,17,26-29}. Sin embargo, encontramos una amplia variabilidad de resultados en las supervivencias dentro de las distintas series. Además, en nuestra serie las diferencias significativas entre los T₁N₁M₀ y los T₂N₁M₀ contrastan con los resultados intermedios para los T₃N₀M₀. El hecho de que un tumor T₃N₀M₀ tenga mejor supervivencia que un T₂N₁M₀ le confiere al factor N₁ un enorme valor pronóstico. De hecho, a pesar de las evidentes mejoras conceptuales conseguidas con la revisión del ISS, de las reflexiones anteriores se deduce la ausencia de un concepto claro del valor pronóstico del grado de extensión tumoral (T), sobre todo en los pacientes incluidos en el amplio abanico de posibilidades que conforma la invasión tumoral extrapulmonar, complicándose más aún la situación cuando se incluye la presencia de afección ganglionar (N). Todo esto apoya nuestra impresión de que el actual estadio II no está realmente conformado por un conjunto homogéneo de pacientes.

Son muchos los trabajos que describen el tamaño tumoral considerado en su mayor diámetro y su implicación como factor pronóstico^{16,17,29-33}. Entre nuestros pacientes, el tamaño tumoral condicionó significativamente la supervivencia, y a pesar de que clásicamente los 3 cm de diámetro han marcado la diferenciación entre T₁ y T₂, en nuestra serie el diámetro tumoral superior a 5 cm fue el que determinó un peor pronóstico de forma significativa.

Además del diámetro tumoral, el grado de extensión tumoral T se basa en la invasión de otras estructuras pulmonares, como la pleura visceral (T₂), o extrapulmonares, como la pleura parietal, pared torácica, diafragma, pericardio, frénico o pleura mediastínica (T₃). El valor pronóstico de la invasión de la pleura visceral es controvertido. Mientras Ichinose et al¹⁶ encuentran diferencias significativas en la supervivencia en los pacien-

tes que presentan dicha invasión, Martini et al²⁶ no encuentran real esta diferencia, atribuyéndola al tamaño del tumor. En una aproximación al tema con nuestra propia serie de pacientes¹⁷, la invasión de la pleura visceral determinó una menor supervivencia, aunque no de forma significativa.

Cuando el tumor afecta al bronquio principal a menos de 2 cm de la carina, se considera como T₃, sugiriendo un peor pronóstico. Sin embargo, de manera similar a lo acontecido para el estadio I¹⁷, y coincidiendo con Naruke et al²⁸ y Watanabe et al³⁴, en los 19 pacientes de nuestra serie en los que el tumor afectaba al bronquio principal (14 clasificados como T₂ y cinco como T₃), el grado de invasión bronquial no influyó en la supervivencia de forma significativa.

Llama la atención la gran cantidad de trabajos sobre la afección parietal torácica en el CB-NACP^{14,19,27,35-44} y la relativa escasez de los mismos en relación con la infiltración local a otros niveles como el pericardio o el diafragma^{14,32,35,45,46} o mediastino y bronquio principal^{47,48}. Curiosamente, el grado de invasión de la pared torácica es relativamente poco valorado como factor pronóstico. Cangemi et al^{14,35}, Watanabe et al²⁷ y otros autores^{24,49,50} encuentran diferencias significativas en función del grado de invasión parietal, por cuanto que la afección exclusiva de la pleura parietal presentó mejor supervivencia que la invasión de estructuras musculares y/u óseas.

En nuestra propia serie¹³ hemos comprobado cómo los T₃N₀M₀ presentan una amplia variabilidad de resultados con diferencias claramente significativas en cuanto a la supervivencia a los 5 años, oscilando entre el 56,74 y el 52,79% para la infiltración local mediastínica o de pleura parietal, respectivamente, y el 28,18% de supervivencia cuando existe afección de estructuras osteomusculares. En el primer caso, las supervivencias están más próximas a las del estadio I (57% en los T₂N₀M₀ para el estadio I B en la clasificación del ISS de 1997), mientras que en el segundo caso, las supervivencias son similares a las del estadio III (25% en los T₃N₁M₀ para el estadio III A en la misma clasificación). Estos resultados corroboran nuestra hipótesis de que no todos los subgrupos que componen el actual estadio II están configurados por un conjunto homogéneo de pacientes.

Merece un comentario especial, por su escasa supervivencia, el tumor del sulcus superior. Ninguno de nuestros pacientes sobrevivió por encima de 5 años a pesar de haber recibido todos ellos un tratamiento combinado con radioterapia y cirugía. Debido al limitado número de casos, es difícil poder extraer conclusiones válidas al respecto. A pesar del mal pronóstico de este tipo de tumor, el esquema terapéutico de elección en el tumor de Pancoast es radioterapia preoperatoria y cirugía, consiguiendo en algunas series, como las de Darteville et al⁵¹⁻⁵⁴, resultados esperanzadores (29% de supervivencia a 5 años).

Debido a la baja frecuencia de pacientes resecaos en situación N₁, son escasos los trabajos exclusivamente dedicados al tema, y podemos comprobar una amplia variabilidad de resultados entre las diferentes series. La resección quirúrgica de un tumor clasificado como

pT₁N₁M₀, comprobada la ausencia de otra invasión ganglionar tras una cuidadosa extirpación y posterior análisis de los ganglios intrapulmonares, lobares, hiliares y mediastínicos, determina una supervivencia a los 5 años que oscila entre el 40 y el 63%, así como los pT₂N₁M₀ tienen una supervivencia entre el 38 y el 45%^{2,26,28}.

El grado de extensión ganglionar medida como número de adenopatías y localización de las estaciones ganglionares afectadas, se delimita como un factor pronóstico de primer orden en los pacientes con afección N₁. Las diferencias en la supervivencia a los 5 años entre los pacientes con un solo ganglio N₁ y aquellos con múltiples N₁ es de casi un 15% (un 45 frente a un 31%)²⁶.

Por otra parte, aunque las diferentes estaciones ganglionares están perfectamente definidas en la última revisión del ISS, la anatomía a veces es ambigua a la hora de determinar los límites, suscitando controversias de opinión en cuanto al valor pronóstico de la extensión ganglionar. El concepto de ganglio hilar difiere entre investigadores debido a la imprecisa definición de hilio pulmonar. Naruke et al⁵, Yano et al^{55,56} y Shields et al⁵⁷ han comprobado diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes N₁ en función de la localización de los ganglios hiliares afectados, principalmente entre los números 10 y 11. Nosotros hemos confirmado que la presencia de adenopatías hiliares o la presencia de más de una adenopatía condicionaron significativamente la supervivencia presentando un peor pronóstico. Concluimos, por tanto, que los pacientes con adenopatías clasificadas en el nivel 10 (hilio pulmonar) tuvieron una supervivencia significativamente peor. De igual forma, la presencia de más de una adenopatía afectada condicionó significativamente un peor pronóstico.

Dado el alto valor pronóstico de la extensión ganglionar, así como el alto nivel de recidivas incluso en estadios precoces, probablemente por una estadificación subestimada por los métodos clásicos actuales de estudio anatomopatológico de las piezas, se están realizando estudios inmunohistoquímicos que permitan detectar una extensión ganglionar tumoral no detectable por métodos clásicos. Se han encontrado signos de extensión ganglionar no detectada en los estudios de anatomía patológica clásica en un 21,6% de los casos usando un anticuerpo monoclonal⁵⁸. Estos métodos, aún no generalizados, suponen una expectativa de mejor estadificación postoperatoria de los casos, con sus implicaciones pronósticas y terapéuticas.

Existen abundantes datos en la bibliografía^{6,26,35,36,59-63} relativos al pronóstico en el estadio II de las distintas variedades histológicas de CB-NACP en sus tipos epidermoide, adenocarcinoma y anaplásico de células grandes, más favorable para el primero. Dentro del adenocarcinoma, la variedad bronquioloalveolar en su tipo unicéntrico conlleva un mejor pronóstico, similar al epidermoide⁶⁴. El tipo adenoescamoso es poco frecuente y parece tener un comportamiento similar al adenocarcinoma. Los carcinomas epidermoides tienen una mayor tendencia a recidivar localmente, mientras que los adenocarcinomas y los anaplásicos de células grandes tienden más a diseminarse a distancia, teniendo una especial predilección por el cerebro.

El Lung Cancer Study Group of North America (LCSG) comprobó que los pacientes con carcinoma escamoso T₁N₁ tenían una supervivencia media a los 5 años del 75% que descendía hasta el 52% en los adenocarcinomas, y que el 53% de supervivencia en los pacientes con carcinoma escamoso T₂N₁ bajaba hasta un 25% en caso de adenocarcinoma, siendo ambas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$ y $p < 0,01$, respectivamente)^{65,66}. Naruke et al²⁸ comprobaron que entre los T₁₋₂N₁, a igualdad de estadificación dentro del estadio II, existe una ventaja de supervivencia de un 8% para los pacientes con carcinoma epidermoide frente a los de adenocarcinoma. En las series de Martini et al²⁶, en los adenocarcinomas existió peor pronóstico, aunque las diferencias no siempre presentaron significación estadística. Kadri y Dussek⁶⁷ comprobaron, además, que existía una diferencia significativa a favor de los pacientes con tumores bien diferenciados frente a los indiferenciados. En nuestra serie, los carcinomas epidermoides presentaron un mejor pronóstico que los adenocarcinomas, y éstos que los de células grandes.

Los resultados en cuanto a supervivencia en nuestra serie de pacientes son equiparables a los presentados en la nueva clasificación del ISS. Confirmamos que el estadio II debe estar conformado por dos subgrupos de pacientes, II A y II B, por cuanto que presentan un pronóstico significativamente diferente. Sin embargo, el subgrupo II B de la citada clasificación no parece estar conformado por un conjunto homogéneo de pacientes, presentando diferencias significativas en las supervivencias de los pacientes tratados quirúrgicamente, sobre todo en función del tamaño y la invasión tumoral, siendo el grupo T₃N₀M₀ el más heterogéneo. Los factores pronósticos más relevantes en nuestra serie han sido el grado de invasión tumoral, el diámetro del tumor y el tipo histológico, así como el número de adenopatías N₁ y la localización de las mismas.

Con el presente trabajo planteamos que tal vez el sistema de estadificación TNM sea excesivamente conciso en su catalogación del paciente, y que tal vez es conveniente definir mejor los grados de invasión tumoral (T) y ganglionar (N). No pretendemos ser tan rígidos como Barr et al²⁰, quienes en 1992 planteaban que tal vez sería el momento de pensar en abandonar el sistema TNM. Sin embargo, coincidimos con Bülzebruck et al⁶⁸ en las limitaciones del ISS para clasificar al CB-NACP y probablemente sería más preciso hablar de grados de TNM que de estadios. Para poder definir dichos grados sería aconsejable realizar estudios multivariantes en los que fueran considerados otros factores pronósticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest* 1986; 89 (Supl 1): 225-233.
2. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-1717.
3. Grupo de Trabajo de la SEPAR. Normativa actualizada (1998) sobre diagnóstico y estadificación del carcinoma broncogénico. *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 437-452.
4. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 1997; 111: 1718-1723.

5. Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S. Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 76: 832-839.
6. WHO. The World Health Organization histological typing of lung tumors (second edition). *Am J Clin Pathol* 1982; 77: 123-126.
7. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-481.
8. Sánchez JJ, García ML. Estudio de identificación de factores pronósticos. Un enfoque estadístico. En: González M, editor. Factores pronósticos en oncología (1.ª ed.). Madrid: McGraw-Hill, 1994; 22-54.
9. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in it as consideration. *Cancer Chemother Rep* 1966; 50: 163-170.
10. Breslow N. A generalized Kruskal-Wallis test for comparing k samples subject to unequal censorship. *Biometrika* 1970; 57: 579-594.
11. Tarone R, Ware J. On distribution-free tests for equality of survival distributions. *Biometrika* 1977; 64: 156-160.
12. Cox DR. Regression model and life tables. *J R Stat Soc* 1972; 34: 187-220.
13. Calvo V, Padilla J, García A, Pastor J, Blasco E, París F. Pronóstico del carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas T₃N₀M₀. *Arch Bronconeumol* 2000; 36: 510-514.
14. Cangemi V, Volpino P, D'Andrea N, Chiarotti F, Tomassini R, Piat G. Results of surgical treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995; 9: 352-359.
15. Buccheri G, Ferrigno D. Prognostic factors in lung cancer: tables and comments. *Eur Respir J* 1994; 7: 1350-1364.
16. Ichinose Y, Yano T, Asoh H, Yokoyama H, Yoshino I, Katsuda Y. Prognostic factors obtained by a pathologic examination in completely resected non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 601-605.
17. 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.
18. Van Velzen E, Snijder RJ, Brutel de la Rivière A, Elbers HR, Van den Bosch JM. Lymph node type as a prognostic factor for survival in T2 N1 M0 non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 1436-1440.
19. Yano T, Hara N, Ichinose Y, Asoh H, Yokoyama H, Ohta M et al. Local recurrence after complete resection for non-small-cell carcinoma of the lung. Significance of local control by radiation treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 8-12.
20. Barr LC, Baum M. Time to abandon TNM staging of breast cancer? *Lancet* 1992; 339: 915-917.
21. Ginsberg R, Cox J, Green M, Bülzebruck H, Grunewald D, Harper P et al. Consensus report: Staging Classification Committee. *Lung Cancer* 1997; 17 (Supl): 11-13.
22. Inoue K, Sato M, Fujimura S, Sakurada A, Takahashi S, Usuda K et al. Prognostic assessment of 1310 patients with non-small-cell lung cancer who underwent complete resection from 1980 to 1993. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 116: 407-411.
23. Nesbitt JC, Putnam JB, Walsh GL, Roth JA, Mountain CF. Survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 466-472.
24. Trastek VF, Pairolero PC, Piehler JM, Weiland LH, O'Brien PC, Payne WS et al. En bloc (non-chest wall) resection for bronchogenic carcinoma with parietal fixation: factors affecting survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87: 352-358.
25. Pairolero PC, Williams DE, Bergstralh EJ, Piehler JM, Bernatz PE, Payne WS. Postsurgical stage I bronchogenic carcinoma: morbid implications of recurrent disease. *Ann Thorac Surg* 1984; 38: 331-338.
26. Martini N, Burt ME, Bains MS, McCormack PM, Rusch VW, Ginsberg RJ. Survival after resection of stage II non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 460-466.
27. Watanabe Y, Shimizu J, Oda M, Hayashi Y, Watanabe S, Iwa T. Results of surgical treatment in patients with stage IIIA non-small-cell lung cancer. *Thorac Cardiovasc Surgeon* 1991; 39: 44-49.
28. 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.
29. Padilla J, García A, Pastor J, Peñalver JC, Sales G, Tarrazona V. Factores pronósticos y supervivencia en el tratamiento quirúrgico del carcinoma broncopulmonar no anaplásico de células pequeñas T1N0M0. *Cir Esp* 1994; 55: 351-353.

30. Ichinose Y, Yano T, Yokohama H, Inoue T, Asoh H, Katsuda Y. The correlation between tumor size and lymphatic vessel invasion in resected peripheral stage I non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 684-686.
31. Martini N, Ginsberg RJ. Treatment of stage I and II disease. En: Aisner J, Arriagada R, Green MR, Martini N, Perry MC, editores. *Comprehensive textbook of thoracic oncology* (1.ª ed.). Filadelfia: Williams & Wilkins, 1996; 339-350.
32. Martini N, Yellin A, Ginsberg RJ, Bains MS, Burt ME, McCormack PM et al. Management of non-small cell lung cancer with direct mediastinal involvement. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1447-1451.
33. Herman SJ. Staging of bronchogenic carcinoma. *World J Surg* 1993; 17: 694-699.
34. Watanabe Y, Shimizu J, Oda M, Iwa T, Takashima T, Kamimura R et al. Early hilar lung cancer: its clinical aspect. *J Surg Oncol* 1991; 48: 75-80.
35. Cangemi V, Volpino P, Giuliani A, D'Andrea N, Tomassini R, Piat G. The role of surgery in stage IIIa non-small cell lung cancer. *Surgery in IIIa NSCLC. Panminerva Med* 1994; 36: 62-65.
36. Zanetti PP, Sorisio V, Baratta V, Amerio GM, Cavaneghi D, Rosa G et al. L'invasione della parete toracica nelle neoplasie polmonari primitive. *Minerva Chir* 1994; 49: 1263-1268.
37. Rusch VW, Albain KS, Crowley JJ, Rice TW, Lonchyna V, McKenna R Jr et al. Surgical resection of stage IIIA and stage IIIB non-small-cell lung cancer after concurrent induction chemoradiotherapy. A Southwest Oncology Group trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 97-104.
38. Ribet M, Al Nashawati G. Cancers bronchiques envahissant la paroi thoracique. *Rev Mal Respir* 1992; 9: 525-530.
39. Casillas M, Paris F, Tarrazona V, Padilla J, Paniagua M, Galán G. Surgical treatment of lung carcinoma involving the chest wall. *Eur J Cardiothorac Surg* 1989; 3: 425-429.
40. Lacquet LK. Present views of the surgical treatment of non-small cell lung cancer. *Verh K Acad Geneesk Belg* 1994; 56: 473-493.
41. López L, López-Pujol J, Varela A, Baamonde C, Socas L, Salvatierra A et al. Surgical treatment of stage III non-small cell bronchogenic carcinoma involving the chest wall. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 26: 129-133.
42. McCaughan BC. Primary lung cancer invading the chest wall. *Chest Surg Clin North Am* 1994; 4: 17-28.
43. Niwa H, Masaoka A, Yamakawa Y, Fukai I, Kiriya M. Surgical therapy for apical invasive lung cancer: different approaches according to tumor location. *Lung Cancer* 1993; 10: 63-71.
44. Padovani B, Mouroux J, Seksik L, Chanalet S, Sedat J, Rotomondo C et al. Chest wall invasion by bronchogenic carcinoma: evaluation with MR imaging. *Radiology* 1993; 187: 33-38.
45. Padilla J, Calvo V, García A, Pastor J, Blasco E, París F. Pronóstico tras resección quirúrgica del carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas según la nueva normativa de estadificación: análisis de 1.433 pacientes. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 483-487.
46. Weksler B, Bains M, Burt M, Downey R, Martini N, Rusch V et al. Resection of lung cancer invading the diaphragm. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 500-501.
47. Watanabe Y, Shimizu J, Oda M, Hayashi Y, Watanabe S, Yakazi U et al. Results in 104 patients undergoing bronchoplastic procedures for bronchial lesions. *Ann Thorac Surg* 1990; 50: 607-614.
48. Pitz CCM, Brutel de la Rivière A, Elbers HRJ, Westermann CJJ, Van den Bosch JM. Results of resection of T3 non-small cell lung cancer invading the mediastinum or main bronchus. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1016-1020.
49. Pairolero PC, Trastek VF, Payne WS. Treatment of bronchogenic carcinoma with chest wall invasion. *Surg Clin North Am* 1987; 67: 959-964.
50. Allen MS, Mathisen DJ, Grillo HC, Wain JC, Moncure AC, Hingenberg AD. Bronchogenic carcinoma with chest wall invasion. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 948-951.
51. Darthevelle P, Macchiarini P. Actuarial five-year survival estimates. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 375-377.
52. Darthevelle PG, Chapelier AR, Macchiarini P, Lenot B, Cerrina J, Le Roy Ladurie F et al. Anterior transcervical-thoracic approach for radical resection of lung tumors invading the thoracic inlet. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 1025-1034.
53. Darthevelle P, Macchiarini P. Cervical approach to apical lesions. En: Pearson FG, editor. *Thoracic Surgery* (1.ª ed.). Nueva York: Churchill Livingstone Inc., 1995; 887-896.
54. Darthevelle PG. Extended operations for the treatment of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 12-19.
55. Yano T, Yokoyama H, Inoue T, Asoh H, Tayama K, Ichinose Y. Surgical results and prognostic factors of pathologic N1 disease in non-small-cell carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 1398-1402.
56. Yano T. The location of station 11 pulmonary lymph nodes (reply to the editor). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 403.
57. Shields TW. The location of station 11 pulmonary lymph nodes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 402-403.
58. Passlick B, Izbicki JR, Kubuschok B, Thetter O, Pantel K. Detection of disseminated lung cancer cells in lymph nodes: impact on staging and prognosis. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 177-183.
59. Moro D, Nagy Mignotte H, Bolla M, Colonna M, Brichon PY, Brambilla C et al. Évaluation de la survie et des facteurs pronostiques de 2.000 cancers broncho-pulmonaires enregistrés en 10 ans dans une unité multidisciplinaire de cancérologie. *Bull Cancer* 1997; 84: 155-161.
60. Cueto A, Sánchez A, Ruiz J. Evolución del carcinoma broncogénico reseccionado: supervivencia a los 5 años. Nuestra experiencia. *Arch Bronconeumol* 1997; 33: 372-377.
61. Thomas P, Massard G, Sielezneck I, Morati N, Giudicelli R, Garbe L et al. Résultats de la chirurgie des cancers bronchiques primitifs non microcellulaires. Analyse rétrospective de 452 exéreses. *Rev Mal Respir* 1992; 9: 531-537.
62. Shah R, Sabanathan S, Richardson J, Mearns AJ, Goulden C. Results of surgical treatment of stage I and II lung cancer. *J Cardiovasc Surg Torino* 1996; 37: 169-172.
63. Baillet F, Manoux D, Lange J, Homasson JP, Simon JM, Diana C et al. Radiothérapie postopératoire dans le cancer bronchique non à petites cellules. A propos d'une série de 374 cas. *Cancer Radiother* 1997; 1: 137-142.
64. Daly RC, Trastek VF, Pairolero PC, Murtaugh PA, Huang MS, Allen MS et al. Bronchoalveolar carcinoma: factors affecting survival. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 368-377.
65. Holmes EC. Treatment of stage II lung cancer (T1N1 and T2N1). *Surg Clin North Am* 1987; 67: 945-949.
66. Mountain CF, Lukeman JM, Hammar SP. Lung cancer classification: the relationship of disease extent and cell type to survival in a clinical trials population. *J Surg Oncol* 1987; 35: 147-156.
67. Kadri MA, Dussek JE. Survival and prognosis following resection of primary non small cell bronchogenic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991; 5: 132-136.
68. Bülzbruck H, Bopp R, Drings P, Bauer E, Krysa S, Probst G et al. New aspects in the staging of lung cancer: prospective validation of the International Union Against Cancer TNM classification. *Cancer* 1992; 70: 1102-1110.