

# Carcinoma broncogénico no microcítico en estadios avanzados: influencia pronóstica de la pérdida de peso e implicaciones clínicas

J.A. Gullón, R. Fernández, G. Rubinos, A. Medina, I. Suárez e I.J. González

Sección de Neumología. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Santa Cruz de Tenerife.

**OBJETIVOS:** Se diseñó un estudio en carcinoma broncogénico no microcítico en estadios avanzados, con los siguientes objetivos: *a)* identificar factores pronósticos recogidos en el momento del diagnóstico, y *b)* precisar si la pérdida de peso es un parámetro útil para seleccionar a los sujetos que obtendrían un mayor beneficio del tratamiento oncológico.

**PACIENTES MÉTODOS:** Se incluyó a 81 pacientes diagnósticos de carcinoma broncogénico no microcítico en estadios III-b y IV y con grado de actividad menor de 2 según ECOG. Las variables a estudiar fueron: edad, sexo, antecedentes de tabaquismo, comorbilidad, datos clínicos (pérdida de peso, disnea, síndrome de vena cava superior), parámetros de laboratorio (hemoglobina, albúmina sérica, linfocitos totales, lactatodeshidrogenasa sérica, calcemia y enzimas hepáticas), tipo histológico, grado de actividad, estadificación tumoral (TNM), tratamiento recibido y supervivencia en semanas.

Se analizaron dos grupos: grupo general, formado por todos los pacientes, y grupo sin pérdida de peso, constituido por los sujetos en que estaba ausente este síntoma.

Para el estudio estadístico y de supervivencia se utilizaron las siguientes pruebas: *t* de Student,  $\chi^2$ , Kaplan-Meier, test de rangos logarítmicos y modelos de regresión de Cox.

**RESULTADOS:** La mediana de supervivencia fue de 29 semanas (rango: 21-37). En el grupo general presentaban una relación significativa con la supervivencia los siguientes parámetros: pérdida de peso, linfocitos totales, LDH sérica, TNM y grado de actividad. De éstos, sólo mantenían implicación pronóstica en el estudio multivariado de pérdida de peso (HR: 1,48 [1,14-1,92]; *p* = 0,002) y la TNM (HR: 0,72 [0,54-0,96]; *p* = 0,02).

En el grupo sin pérdida de peso en el univariado tienen relación significativa el tratamiento recibido y la TNM, conservando ambas una correlación con el pronóstico al incluirlas en modelos de regresión de Cox.

**CONCLUSIONES:** En nuestra experiencia, en carcinoma de pulmón en estadios avanzados subsidiarios de tratamiento oncológico, la pérdida de peso es la variable con mayor poder pronóstico, por lo que podría ser conveniente considerarla de manera rutinaria, conjuntamente con el grado de actividad, para intentar identificar a los pacientes que obtendrían un mayor beneficio del tratamiento citostático.

**Palabras clave:** Factores pronósticos. Carcinoma broncogénico. (*Arch Bronconeumol* 2001; 37: 477-481)

Non-small cell bronchogenic carcinoma in advanced stages: prognostic value of weight loss and clinical implications

This study of advanced-stage non-small cell bronchogenic carcinoma aimed 1) to identify prognostic factors collected at the moment of diagnosis, 2) to determine whether weight loss is a useful parameter to screen for subjects who will receive greater benefit from anticancer therapy.

**Patients and methods.** Eighty-one patients were enrolled after diagnosis of stage III-B and IV non-small cell bronchogenic carcinoma and levels of activity < 2 according to Eastern Co-operative Oncology Group classification. The variables studied were age, sex, smoking history, associated disease, clinical data (weight loss, dyspnea, superior vena cava syndrome), laboratory parameters [hemoglobin, serum albumin, total lymphocytes, serum lactate dehydrogenase (LDH), calcium and liver enzymes], tumor-node-metastasis (TNM) staging, histologic type, activity, treatment received and survival in weeks.

The results were analyzed in two groups: 1) the general group consisting of results for all patients, and 2) the no-weight-loss group consisting of results for those whose weight had been stable.

Student *t*, chi-squared, Kaplan Meier, log-rank and Cox's regression model were used to analyze data and survival.

**RESULTS:** Mean survival was 29 weeks (21-37). Survival was significantly related to weight loss, total lymphocytes, serum LDH, TNM and activity level in the general group. Only two factors continued to have prognostic value in the multivariate study: weight loss (OR: 1.48 (1.14-1.92), *p* = 0.002) and TNM (OR: 0.72 (0.54-0.96), *p* = 0.02).

Among the patients with no weight loss, treatment received and TNM were significantly related to survival in univariable analysis and in Cox's regression model.

**CONCLUSIONS:** In our experience with advanced lung cancer subjected to anticancer therapy, the presence of weight loss is the variable with the greatest prognostic value, such that it may be useful to consider it routinely, along with activity level, to try to identify patients who will receive the most benefit from cytostatic treatment.

**Key words:** Prognostic factors. Bronchogenic carcinoma.

## Introducción

Ha transcurrido más de medio siglo desde que el carcinoma de pulmón hiciese manifiesta su presencia en el mundo occidental. Desde entonces se ha progresado en

Correspondencia: Dr. J.A. Gullón Blanco.  
Pérez Galdós, 11, 5.º derecha.  
38002 Santa Cruz de Tenerife.

Recibido: 15-5-01; aceptado para su publicación: 2-10-01.

métodos diagnósticos y modalidades terapéuticas, pese a lo cual la supervivencia global a los 5 años es tan sólo del 13%<sup>1</sup>.

El 80% de los casos se engloban dentro del grupo carcinoma no células pequeñas, dos tercios de los cuales, en el momento del diagnóstico, se encuentran en estadios avanzados, que se consideran irresecables.

En esos estadios parece demostrado que la administración de quimioterapia y/o radioterapia ofrece ganancias en la supervivencia con respecto al tratamiento exclusivamente paliativo; sin embargo, dicha terapia debe restringirse a sujetos con buen grado de actividad (karnofsky > 70%; ECOG < 2), debido a que estos pacientes parecen presentar una mejor respuesta al tratamiento y menor frecuencia de efectos secundarios graves<sup>2</sup>. Igualmente, diversas sociedades científicas<sup>3,4</sup> recomiendan considerar conjuntamente la presencia de pérdida de peso en el momento de decidir la terapia más adecuada. Esta actitud se sigue con frecuencia en ensayos clínicos, pero no en la práctica diaria, donde el manejo de estos casos parece dirigido, probablemente por las implicaciones sociales de la enfermedad, a "universalizar" el tratamiento citostático.

Por ello, hemos diseñado un estudio en carcinoma de pulmón no células pequeñas irresecable con los siguientes objetivos: *a)* identificar factores pronósticos recogidos en el momento del diagnóstico, y *b)* precisar si la pérdida de peso es un parámetro útil para seleccionar a los sujetos que obtendrían un mayor beneficio del tratamiento oncológico.

## Pacientes y métodos

### *Características generales*

Se analizó, de forma retrospectiva, a 84 pacientes diagnosticados de carcinoma de pulmón no células pequeñas en estadios avanzados, definidos como aquellos englobados en estadios IV o III-b con derrame pleural neoplásico o afección supraclavicular, conforme a la clasificación de estadificación tumoral (TNM)<sup>5</sup>. Todos presentaban un grado de actividad según ECOG menor a 2. El período de estudio abarcó desde el 1 de enero de 1997 al 30 de septiembre de 2000.

Se consideró como criterio de exclusión el fallecimiento durante el ingreso hospitalario que motivó el diagnóstico.

Todos los pacientes fueron valorados de manera protocolizada por el comité oncológico de nuestro centro (compuesto por profesionales de neumología, oncología médica y oncología radioterápica) para decidir el tratamiento más adecuado. Aquellos que recibieron terapia exclusivamente paliativa fue por decisión de dicho comité o por desestimar el propio paciente las opciones terapéuticas propuestas; se consideró como tal aquel que incluía medidas farmacológicas y radioterapia con intención paliativa, así como técnicas endobronquiales de laserterapia y prótesis.

### *Protocolo de estudio*

Se diseñó un documento de recogida de datos que incluía las siguientes variables: edad, sexo, antecedentes de tabaquismo, comorbilidad, datos clínicos (pérdida de peso, disnea, síndrome vena cava superior), parámetros de laboratorio (hemoglobina, albúmina sérica, linfocitos totales lactatodeshidro-

genesa sérica, calcemia y enzimas hepáticas), tipo histológico atendido a clasificación de la OMS, grado de actividad (PS), TNM, tratamiento recibido y supervivencia en semanas desde el momento del diagnóstico hasta la última revisión del paciente o su fallecimiento.

Todas ellas se analizaron en dos grupos: general, formado por todos los pacientes, y sin pérdida de peso, constituido por los sujetos que no presentaban este síntoma, entendido como una disminución ponderal mayor del 5%, con respecto al peso habitual, en los últimos 6 meses.

### *Estadística*

Comparación de medias independientes por medio de la prueba de la *t* de Student. Distribución de la  $\chi^2$  para variables cualitativas.

Se empleó el método de Kaplan-Meier para calcular la mediana de supervivencia y la comparación de curvas de supervivencia se realizó mediante el test de rangos logarítmicos.

Aquellas variables con significación estadística se incluyeron en modelos de regresión de Cox paso a paso para identificar factores pronósticos relacionados con la supervivencia.

Se consideró como significativo un valor de  $p < 0,05$ .

## Resultados

### *Datos generales*

De los 84 pacientes, 3 fueron excluidos. Por tanto, la muestra final la formaron 81 sujetos, 65 varones (80%) y 16 mujeres (20%), con una media de edad de 61,67 años (rango: 28-85; DE: 11,77). En 69 (88%) casos se recogieron antecedentes de tabaquismo y 42 presentaban comorbilidad asociada. La estirpe histológica más frecuente fue el adenocarcinoma en 40 casos (49%), seguido del carcinoma epidermoide en 32 ocasiones (39%), y el carcinoma indiferenciado de células grandes en 9 (12%).

De acuerdo con la TNM, 20 sujetos se clasificaron en estadio III-b y 61 en estadio IV. Dentro del estadio III-b, 10 pacientes recibieron quimioterapia y 10 terapia exclusivamente paliativa, y en el IV, 45 quimioterapia y 16 paliación.

La mediana de supervivencia fue de 29 semanas (rango: 21-37).

En las tablas I y II se reflejan las características generales de los pacientes según la terapia y la presencia o ausencia de pérdida de peso.

### *Análisis de supervivencia*

*Grupo general.* En el análisis univariado, los factores que inciden de forma negativa en la supervivencia son los siguientes: presencia de pérdida de peso ( $p = 0,007$ ), TNM ( $p = 0,007$ ), linfocitos totales  $< 1.500/\mu\text{l}$  ( $p = 0,02$ ) y LDH sérica  $> 460 \text{ U/l}$  ( $p = 0,03$ ) y PS 1 ( $p = 0,04$ ).

El tratamiento administrado no influyó significativamente en la supervivencia: quimioterapia 24 semanas (rango: 23-35) tratamiento paliativo 19 semanas (rango: 12-36) ( $p = 0,3$ ).

Al incluir las variables mencionadas en modelos de regresión de Cox, mantienen la implicación pronóstica la pérdida de peso y la TNM (tabla III).

TABLA I  
Datos generales y tratamiento

	Quimioterapia (n = 55)	Paliativo (n = 26)
Edad (años)	58,20 (DE 11,86)	69,58 (DE 7,89)*
Sexo		
Varón	43 (72)	22 (85)
Mujer	12 (22)	4 (15)
Comorbilidad	25 (43)	17 (65)*
Pérdida de peso	21 (38)	13 (50)
Estirpes		
Adenocarcinoma	26 (46)	14 (54)
Epidermoide	24 (44)	8 (31)
Células grandes	5 (9)	4 (15)
Performance status		
0	4 (7)	4 (15)
1	51 (93)	22 (85)
TNM		
III-b	10 (18)	10 (38)
IV	45 (82)	16 (62)

\*p < 0,05.  
Las cifras expresan el número de casos (porcentaje). DE: desviación estándar.

TABLA II  
Datos generales y pérdida de peso

	Sí (n = 34)	No (n = 47)
Edad (años)	62,24 (DE 11,23)	61,57 (DE 12,57)
Sexo		
Varón	28 (82)	37 (79)
Mujer	6 (18)	10 (21)
Comorbilidad	19 (56)	23 (49)
Estirpes		
Adenocarcinoma	15 (44)	25 (53)
Epidermoide	19 (56)	13 (28)
Células grandes	0 (0)	9 (19)
Grado de actividad		
0	2 (3)	6 (13)
1	32 (97)	41 (87)
TNM		
III-b	7 (21)	13 (28)
T4 N0-2	5 (15)	11 (23)
T N3	2 (6)	2 (4)
IV	27 (79)	34 (72)
Metástasis		
Única	16 (47)	26 (55)
Múltiple	11 (32)	7 (15)

Las cifras se expresan en n (%).

TABLA III  
Modelos de regresión de Cox, grupo general

Variable	B	HR (IC del 95%)	p
Pérdida de peso	0,39	1,48 (1,14-1,92)	0,002
TNM	-0,32	0,72 (0,54-0,96)	0,02

HR: razón de probabilidad; IC: intervalo de confianza.

TABLA IV  
Modelos de regresión de Cox, grupo pérdida de peso

Variable	B	HR (IC del 95%)	p
TNM	-0,58	0,55 (0,36-0,85)	0,008
Tratamiento	1,07	0,34 (0,15-0,74)	0,006

HR: razón de probabilidad; IC: intervalo de confianza.

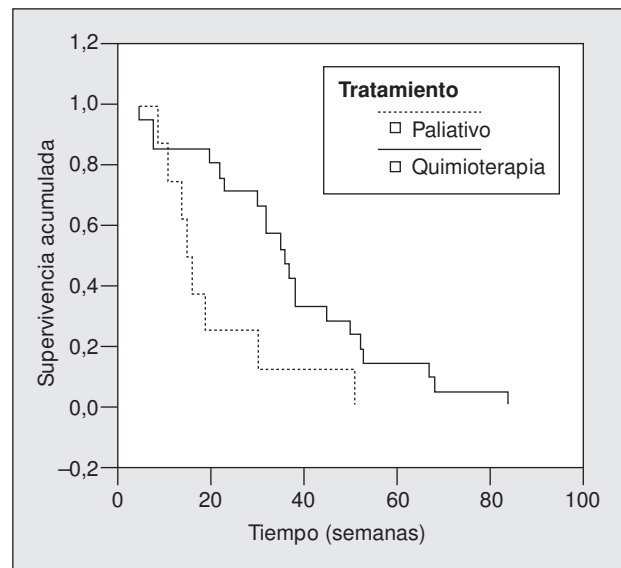


Fig. 1. Curva de supervivencia del grupo sin pérdida de peso, según el tratamiento (p = 0,02).

*Grupo sin pérdida de peso.* En el análisis univariado tienen relación significativa con la supervivencia el tratamiento recibido (36 semanas [rango: 28-44] con quimioterapia, 19 semanas [12-36] con tratamiento paliativo; p = 0,02) (fig. 1) y la TNM (p = 0,03).

Ambas variables se correlacionan con el pronóstico al incluirlas en modelos de regresión de Cox (tabla IV).

## Discusión

El carcinoma de pulmón representa uno de los problemas de salud más importantes del mundo desarrollado, que usualmente se diagnostica en estadios avanzados, sin que hasta el momento exista una terapia realmente eficaz en este grupo de enfermos. Por ello, resulta interesante identificar parámetros que nos puedan ayudar a predecir una mejor respuesta al tratamiento, y con ello seleccionar de forma más o menos fiable a aquellos sujetos que podrían obtener un potencial beneficio de las distintas modalidades terapéuticas. Este aspecto representa uno de los cometidos principales del estudio de factores pronósticos, junto a la definición de criterios de inclusión para ensayos clínicos y la clasificación de los pacientes en grupos de riesgo<sup>6</sup>.

Como se refleja en nuestros resultados, la estadificación tumoral y la pérdida de peso han demostrado influencia pronóstica en el total de pacientes. La relación con el pronóstico de la extensión de la neoplasia está ampliamente demostrada; así, Mountain<sup>5</sup> ha evidenciado que utilizando la TNM clínica existen diferencias significativas en la supervivencia global entre los estadios III-b y IV; sin embargo, otros autores, como Naruke et al<sup>7</sup>, no apreciaron tales diferencias entre ambos estadios en tumoraciones resecaadas.

Ocurre lo mismo con la pérdida de peso, cuya importancia como factor pronóstico negativo es sobradamente conocida. En un amplio estudio sobre 5.138 sujetos con

carcinoma de pulmón no operable, Stanley<sup>8</sup> apreció que el grado de actividad, la extensión de la enfermedad y la pérdida de peso tenían implicación pronóstica. Similares conclusiones obtuvieron diferentes autores, como se refleja en una revisión realizada por Buccheri y Ferrigno<sup>6</sup>. Tanto es así, que en muchos de los ensayos de nuevos regímenes terapéuticos suele emplearse la pérdida de peso como criterio de exclusión, junto con el ya conocido grado de actividad. De igual manera, en las recomendaciones actuales<sup>3,4</sup>, se sugiere que la pérdida ponderal podría implicar una menor respuesta al tratamiento y que en estos casos debería considerarse como opción terapéutica la paliación o la quimioterapia con agente único. Esta conducta, con frecuencia, no se ve plasmada en la práctica clínica diaria en la que el único aspecto considerado de manera rutinaria es el grado de actividad, como se refleja en este estudio y en otros realizados en el ámbito nacional<sup>9-11</sup>. En nuestra experiencia, la pérdida de peso es la variable con mayor poder pronóstico, como se expresa en la tabla III, y el tratamiento antitumoral únicamente consigue una modesta ganancia, no significativa, de aproximadamente un mes en la supervivencia mediana; por el contrario, al analizar a los sujetos sin pérdida ponderal, el tratamiento recibido sí muestra implicación pronóstica, y consigue prolongar la supervivencia mediana en torno a los 4 meses.

Por otra parte, hemos apreciado que el grado de actividad influye en la supervivencia en el análisis univariado, pero no en el multivariado, lo que, a nuestro modo de ver, podría ser expresión de que en este grupo de enfermos, candidatos a recibir terapia antitumoral, tienen un mayor impacto en el pronóstico final otros aspectos ya expresados, y que deberían ser considerados.

En este punto, creemos conveniente reseñar que, pese a no existir diferencias significativas, excepto en la edad, en las variables comparadas entre los grupos de tratamiento (tabla I), al tratarse de una muestra no aleatorizada y de diseño retrospectivo, existe la posibilidad de un sesgo de selección, lo que hemos intentado reducir aplicando unos criterios estrictos y homogéneos, reflejados en un protocolo elaborado de forma consensuada por todos los miembros del comité oncológico de nuestro hospital. Pese a todo, existen aspectos difícilmente controlables, como la información que recibe el sujeto, que impiden eliminar este sesgo. No obstante, debemos matizar que la intención de nuestro estudio es reflejar una práctica clínica en el manejo de estos enfermos e intentar plantear la opción de evaluar otros aspectos, aparte del grado de actividad, en el momento de decidir la actitud terapéutica, lo que, con las limitaciones reseñadas, se inferiría de los resultados obtenidos.

Se han realizado numerosos ensayos aleatorizados que comparan la quimioterapia con el tratamiento exclusivamente paliativo en estadios avanzados, con resultados contradictorios. Si bien diversos metaanálisis demuestran un beneficio en la administración de citostáticos, la ganancia en supervivencia es modesta y ésta se mantiene hasta el sexto mes, no existiendo diferencias a partir de entonces con respecto al tratamiento sintomático<sup>12,13</sup>; lo cual unido a la ausencia de una

combinación de fármacos plenamente eficaz en la actualidad, lleva a algunos autores a cuestionar la necesidad de administrar dicha terapia fuera de los ensayos clínicos<sup>14,15</sup>. En el mismo sentido, un metaanálisis<sup>16</sup>, que incluía 11 ensayos aleatorizados sobre estadios avanzados de enfermedad, demostró que la quimioterapia con asociaciones que contenían cisplatino conseguía una reducción del 27% del riesgo de muerte, lo que era equivalente a un incremento del 10% en la supervivencia global al año o de 1,5 meses en la mediana; esta ventaja, aunque pequeña, justificaría, según los autores, la conveniencia de proseguir con dicho tratamiento. No obstante, es necesario tener en cuenta que para definir el éxito terapéutico deberían ser valorados, además de la supervivencia, otros aspectos, como la calidad de vida, sobre la que parece influir positivamente el tratamiento citostático<sup>17</sup>; además, se postula que éste tiene una mejor relación coste-beneficio, ya que origina un control tumoral y requiere una menor estancia hospitalaria<sup>18</sup>.

Conforme con lo expresado anteriormente, la utilidad del tratamiento antitumoral está fuera de toda duda, pero los beneficios del mismo podrían ser debidos a otras variables más que a la propia terapéutica en sí, lo que sin duda refuerza la necesidad de realizar una selección estricta de los pacientes. De acuerdo con nuestros resultados, la presencia de pérdida de peso ha sido el factor con una mayor implicación en el pronóstico de este grupo de pacientes y, como su influencia en la respuesta al tratamiento parece reconocida, creemos que este síntoma debería considerarse de forma rutinaria, conjuntamente con el grado de actividad, en la valoración de los enfermos previamente al inicio de la terapia oncológica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA, et al. Cancer statistics 1996. *CA Cancer J Clin* 1996; 46: 5-27.
2. Thatcher N, Ranson M, Anderson H. Chemotherapy in non-small cell lung cancer. En: Spiro SG, editor. *European respiratory monograph. Carcinoma of the lung*. Sheffield: European Respiratory Journal, 1995; 269-305.
3. American Thoracic Society/European Respiratory Society. Pretreatment evaluation of non-small cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 320-332.
4. Johnson DH. Evolution of cisplatin-based chemotherapy in non-small cell lung cancer. A historical perspective and the Eastern Cooperative Oncology Group Experience. *Chest* 2000; 117: S133-S137.
5. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-1711.
6. Buccheri G, Ferrigno D. Prognostic factors in lung cancer: tables and comments. *Eur Respir J* 1994; 7: 1350-1364.
7. Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, Asamura H, Nakayama H. Implications of staging in lung cancer. *Chest* 1997; 112: S242-S248.
8. Stanley KE. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1980; 65: 25-32.
9. Sánchez de Cos J, Sánchez AM, Hernández M, Sojo MA, Disdier C, Fernández A. Supervivencia en el carcinoma de pulmón no microcítico no quirúrgico (CBNM). Resultados con paclitaxel y carboplatino. *Arch Bronconeumol* 2000; 36 (Supl 2): 61.

10. Alonso MA, Martínez J, Panizo A, Muñoz J, Sánchez de Cos J, Sampedro JR et al. Estudio multicéntrico fase I del tratamiento con gencitabina y carboplatino del carcinoma broncogénico no operable de células no pequeñas (CBCNP) estadios III-IV. Arch Bronconeumol 1998; 34 (Supl 1): 74.
11. Rodríguez J, Cortés J, Calvo E, Azinovic I, Fernández-Hidalgo O, Monge R et al. Paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine combination chemotherapy within multidisciplinary therapeutic approach in metastatic nonsmall cell lung carcinoma. Cancer 2000; 89: 2622-2629.
12. Grilli R, Oxman AD, Julian JM. Chemotherapy for advance non-small cell lung cancer: how much benefit is enough? J Clin Oncol 1993; 11: 1866-1872.
13. Souquet P, Chauvin F, Boissel P, Cellerino R, Cormier PA, Ganz S et al. Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer: a meta-analysis. Lancet 1993; 342: 19-21.
14. Metha MP. Role of chemotherapy and radiation therapy in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. En: Shiller JH, editor. Updates in advances non-small cell lung cancer. Prog Respir Res. Basilea: Kragel, 1997; 29: 35-55.
15. Douglas IS White SR. Should non-small cell lung cancer of the lung be treated with chemotherapy? Therapeutic empiricism-the case against chemotherapy in non-small cell lung cancer. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 1288-1291.
16. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. BMJ 1995; 311: 899-909.
17. Helsing M, Bergman B, Thaning L, Hero U. Quality of life and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer receiving supportive care plus chemotherapy with carboplatin and etoposide or supportive care only. A multicentre randomised phase III trial. Eur J Cancer 1998; 34: 1036-1044.
18. Montazeri A, Gillis CHR, McEwen J. Quality of life in patients with lung cancer. A review of literature from 1970 to 1995. Chest 1998; 113: 467-481.