



Editorial

Cáncer de pulmón en estadio I y factores pronósticos



Prognostic Factors in Stage I Lung Cancer

Julio Sánchez de Cos-Escuín^{a,b}^a Sección de Neumología, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España^b Centro de Investigación en Red de Enfermedades Respiratorias (Ciberes), España

Aunque en términos globales el cáncer de pulmón (CP) sigue teniendo un pronóstico muy pobre, con tasas de supervivencia global a 5 años del 10 al 20% en la mayoría de países¹, las expectativas de cada paciente varían ampliamente según sus circunstancias concretas: desde 2-3% en caso de estadio IV hasta alrededor del 70% de supervivencia a 5 años para aquellos con carcinoma pulmonar no microcítico en estadio I, a los que se ha practicado resección quirúrgica completa².

En lo que respecta al estadio I de la clasificación TNM, la última edición introdujo un pequeño cambio que consistió en subdividir en 2 subgrupos a los pacientes en función del tamaño: menor o igual a 2 cm (Ia), y mayor de 2 cm (Ib)³. Sin embargo, desde hace tiempo se conoce que, además del tamaño, otras características propias del tumor tienen influencia pronóstica^{4,5}. El conocimiento pormenorizado de estos rasgos, que permitiría identificar a aquellos tumores con peores expectativas y candidatos, por tanto, a tratamientos complementarios con quimioterapia (QT) adyuvante, ha suscitado gran interés y numerosas investigaciones recientes. Entre esos rasgos, la detección de determinados perfiles de mutaciones en algunos grupos de genes («firmas genómicas») ha generado grandes expectativas por su posibilidad de distinguir tumores con diferente conducta biológica y potencial metastásico. A este respecto, se conocen numerosas publicaciones que muestran resultados prometedores⁶, si bien existen problemas que han limitado hasta ahora su incorporación y generalización a la práctica clínica, como: a) disparidad de genes examinados por distintos investigadores; b) dificultad para validar y estandarizar procedimientos y resultados, o para establecer de forma clara su valor pronóstico independiente de otros parámetros más sencillos, y c) necesidad de disponer de una tecnología compleja y costosa, lo que hace difícil su uso generalizado⁷.

Por otro lado, junto al perfil genómico del tumor, hay otros rasgos, de tipo anatómico o morfológico, que también parecen poseer significado pronóstico: además de la estirpe celular y del grado de diferenciación de la misma, la presencia de infiltración vascular o linfática o de la pleura visceral por parte del tumor han sido

examinados por diversos autores en piezas quirúrgicas y su valor pronóstico parece relevante^{4,5}. Así, y con vistas a recomendar la aplicación de QT adyuvante, aunque muchas guías solo hacen referencia como criterio de selección al estadio TNM (y excluyen al estadio I de dicha indicación), la Red Nacional de Cáncer en Norteamérica («National Cancer Comprehensive Network»), considera de alto riesgo a los pacientes en estadio I que presentan, entre otros, los siguientes rasgos: tumores sobremente diferenciados; invasión vascular; resección «en cuña»; márgenes de resección mínimos; afectación de pleura visceral y *status* ganglionar desconocido⁸.

El trabajo de Peñalver et al.⁹, publicado en este número de la revista, analiza en detalle la influencia de estos rasgos en una serie propia de pacientes con CPNM intervenidos en estadio I y, mediante análisis multivariante, demuestra el valor pronóstico independiente de la invasión vascular y la afectación de pleura visceral, rasgos que aparecen como los parámetros de mayor relevancia, y permiten establecer 3 subgrupos con expectativas de vida diferentes. Es destacable en dicho trabajo el amplio seguimiento de los pacientes con especial énfasis en la detección de recidivas y/o aparición de segundos tumores u otras enfermedades potencialmente mortales. Los autores observan que, después de 6,3 años, la probabilidad de fallecer por cáncer es menor que la de fallecimiento por otra causa, hallazgo muy similar al de Andrade et al., en cuyos pacientes reseccionados por CP, a partir de 7 años de la resección las enfermedades cardiovasculares superan al cáncer como causa de muerte¹⁰. Solo mediante un seguimiento largo y minucioso que examine la evolución médica completa del paciente y la causa o causas de muerte —a menudo difícil de establecer— se pueden alcanzar estas conclusiones. Para resaltar sus resultados, Peñalver et al. emplean métodos estadísticos que incorporan la presencia de riesgos competitivos de muerte (u otro desenlace de interés), lo que permite conocer de forma más precisa la mortalidad específica por CP y la influencia en la misma de los factores pronósticos examinados, algo que puede quedar más impreciso y confuso si solo se considera la supervivencia global.

Es de señalar que, dada su relevancia actual, en el protocolo de recogida de datos del proyecto prospectivo internacional de la IASLC con vistas a la próxima edición de la clasificación TNM, se incluyen con detalle las variables morfológicas examinadas en este trabajo. Cabe esperar que el análisis de las mismas, en un

Correo electrónico: juli1949@separ.es

conjunto muy amplio de pacientes, contribuya a confirmar y precisar su valor pronóstico. Por último, y como sugieren los autores, debería considerarse la inclusión de estas variables (invasión vascular y de pleura visceral) para ponderar los resultados de futuros ensayos que evalúen el papel de la QT u otro tratamiento adyuvante en pacientes resecaados en estadio I.

Bibliografía

1. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang X-S, et al., CONCORD Working Group. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: Analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet*. 2015;385:977-1010.
2. Hollander N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, et al. (Eds.), SEER Cancer Statistics Review 1975-2011. National Cancer Institute. Bethesda MD [consultado Feb 2015]. Disponible en: <http://seer.cancer.gov/csr/1975-2011>
3. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, Giroux DJ, Jett J, Travis WD, et al., International Staging Committee; Cancer Research and Biostatistics; Observers to the Committee; Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007;2:593-66012.
4. Naito Y, Goto K, Nagai K, Ishii G, Nishimura M, Yoshida J, et al. Vascular invasion is a strong prognostic factor after complete resection of node-negative non-small cell lung cancer. *Chest*. 2010;138:1411-7.
5. Maeda R, Yoshisa J, Ishii G, Hishida T, Nishimura M, Nagai K. Risk factors for tumor recurrence in patients with early-stage (stage I and II) non-small cell lung cancer. Patient selection criteria for adjuvant chemotherapy according to the seventh edition TNM classification. *Chest*. 2011;140:1494-502.
6. Kratz R, He J, van Den Eeden SK, Zhu Z-H, Gao W, Pham PT, et al. A practical molecular assay to predict survival in resected nonsquamous non-small-cell lung cancer: Development and international validation studies. *Lancet*. 2012;379:823-32.
7. Subramanian J, Simon R. Gene-expression-based prognostic signatures in lung cancer: Ready for clinical use? *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:464-74.
8. NCCN Clinical practice guidelines in Oncology. Non-small cell lung cancer National Cancer Comprehensive Network 2011. [consultado 18 Dic 2014]. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nscl.pdf
9. Peñalver JC, Jordá C, Mancheño N, Cerón JA, de Aguiar K, Arrarás M, et al. Factores pronóstico en el carcinoma bronquial no microcítico menor de 3 centímetros (análisis actuarial, incidencia acumulativa y grupos de riesgo). *Arch Bronconeumol*. 2015;51:431-9.
10. Andrade S, D'Cunha J, Maddaus A, Groth SS, Rueth NM, Hodges JS, et al. Conditional cancer-specific versus cardiovascular-specific survival after lobectomy for stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2010;90:375-82.