



# Estudio prospectivo multivariante sobre factores pronósticos en el carcinoma de pulmón no microcelular (CPNM): resultados a 5 años

J. Durán Cantolla<sup>a</sup>, L. García Castrillo<sup>b</sup>, J.J. González Macías<sup>c</sup>, R. Agüero Balbín<sup>d</sup>, M. Carbajo Carbajo<sup>e</sup>, F.J. Ortega Morales<sup>e</sup>, M. Hernández Alonso<sup>e</sup> y R. Ondiviela Gracia<sup>f</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neumología. Hospital de Txagorritxu. Vitoria. <sup>b</sup> Servicio de Urgencias. <sup>c</sup> Servicio de Medicina Interna. <sup>d</sup> Servicio de Neumología. <sup>e</sup> Servicio de Cirugía Torácica. <sup>f</sup> Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Marqués de Valdecilla. Santander.

Se presentan los resultados de un estudio prospectivo sobre 153 pacientes diagnosticados de carcinoma broncogénico (CB), intervenidos quirúrgicamente con intenciones curativas y en los que se efectuó seguimiento durante 5 años. Se analizó el valor predictivo de muerte de variables clínicas y anatómicas mediante un estudio multivariante. Entre las variables clínicas, las más significativas fueron: los estadios de extensión anatómica ( $p \leq 0,00000$ ), el estado ganglionar ( $p \leq 0,00000$ ), el tipo de cirugía (curativa o no curativa) ( $p \leq 0,00000$ ) y el estado de la T ( $p = 0,00012$ ). Entre las variables anatómicas, las de mayor significación fueron los estadios clínicos de la clasificación de Feinstein ( $p = 0,00037$ ), la situación funcional (escala ECOG) ( $p = 0,01196$ ) y el tamaño tumoral medido por radiografía convencional ( $p = 0,01196$ ). Con todas estas variables se estableció un modelo combinado de predicción pronóstica para conocer el riesgo relativo de muerte por unidad de tiempo. La mejor combinación entre las variables anatómicas fue la obtenida al asociar los estadios de extensión y el estado ganglionar ( $\chi^2 = 34,24$ ;  $p = < 0,00000$ ) y entre las variables clínicas la asociación del estadio clínico y el tamaño tumoral ( $\chi^2 = 17,37$ ;  $p = 0,00023$ ). Así, aunque las variables anatómicas son más importantes que las clínicas, éstas tienen un valor pronóstico independiente, son sencillas de realizar y se obtienen antes de la cirugía, con lo que representan una alternativa al pronóstico de la extensión anatómica.

*Arch Bronconeumol 1994; 30:124-130*

A multivariate prospective study of prognostic factors in non-small cell carcinoma of the lung: Results after 5 years

We present the results of a 5-year prospective study of 153 patients with a diagnosis of bronchogenic carcinoma (BC) who underwent curative surgery. Clinical and anatomical variables were analyzed by multiple regression analysis for prediction of death. Among the anatomical variables, the most significant were the following: stages of anatomical spread ( $p \leq 0.00000$ ), ganglionic state ( $p \leq 0.00000$ ), type for surgery (curative or non-curative) ( $p \leq 0.00000$ ) and state of tumor ( $p = 0.00012$ ). Significant clinical variables were clinical stage by Feinstein's classification ( $p = 0.00037$ ), functional capacity (ECOG scale) ( $p = 0.01196$ ) and tumor size measured conventionally ( $p = 0.01196$ ). These variables were entered into a multivariate model for prognostic prediction in order to determine the patient's relative risk over time. The best combination of anatomical variables was obtained by associating the stages of spread and ganglionic state ( $\chi^2 = 34.24$ ;  $p = < 0.00000$ ); the best combination of clinical variables was clinical stage and tumor size ( $\chi^2 = 17.37$ ;  $p = 0.00023$ ). Thus, although the anatomical variables are more important than clinical ones, the latter have independent prognostic value, are easy to obtain and are available before surgery. They therefore represent an alternative to prognosis based on anatomical spread.

## Introducción

El carcinoma broncogénico es la primera causa de muerte en varones con neoplasias malignas, y constituye el 35 % de todas las muertes por cáncer<sup>1</sup>. En 1986 fallecieron en España 11.650 personas por esta causa.

Correspondencia: Dr. J. Durán Cantolla. Servicio de Neumología. Planta 6.<sup>a</sup> C. Hospital de Txagorritxu. José Achotegui, s/n. Vitoria-Gasteiz. Álava.

Recibido el 22-1-93; aceptado para su publicación el 2-3-93.

Además, las previsiones para nuestro país indican que la incidencia seguirá aumentando en las próximas décadas<sup>2</sup>. Para el carcinoma de pulmón no microcelular (CPNM) la cirugía se presenta como la mejor alternativa terapéutica. Sin embargo, dos tercios de los pacientes serán irreseables en el momento del diagnóstico. Para el resto, la supervivencia global a los 5 años se sitúa en torno al 30 %<sup>3</sup>. A pesar de las técnicas quirúrgicas y de soporte, así como una mejor definición de la extensión anatómica, estos datos han permanecido casi sin cambios durante 20 años. La



**TABLA I**  
**Clasificación clínica de los síntomas (SFC)**

Síntomas (S)		Severidad funcional (F)		Comorbilidad (C)	
Asintomático = 1 Primarios = 2 Sistémicos = 3 Metastásicos = 4		Ninguna = 0 Disnea severa y/o pérdida mayor de peso = 1 Efectos severos del tumor = 2		Ausente = 0 Presente = 1	
Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV	Estadio V	
S <sub>1</sub> F <sub>0</sub> C <sub>0</sub>	S <sub>2</sub> F <sub>0</sub> C <sub>0</sub> S <sub>3</sub> F <sub>0</sub> C <sub>0</sub>	S <sub>4</sub> F <sub>0</sub> C <sub>0</sub> F <sub>1</sub> C <sub>0</sub> (cualquier S)	F <sub>0</sub> C <sub>1</sub> (cualquier S) F <sub>1</sub> C <sub>1</sub> (cualquier S) F <sub>2</sub> C <sub>0</sub> (cualquier S) F <sub>2</sub> C <sub>1</sub> (con S <sub>1</sub> , S <sub>2</sub> o S <sub>3</sub> )	S <sub>4</sub> F <sub>2</sub> C <sub>1</sub>	

Modificada de A.R. Feinstein y C. Wells<sup>5</sup>.

identificación de factores pronósticos ayuda a seleccionar los pacientes con mejores expectativas de supervivencia. El objetivo de este trabajo fue analizar una serie de variables clínicas y anatómicas y establecer su valor pronóstico en una serie de 153 pacientes operados con CPNM y seguidos durante 5 años.

### Material y métodos

Desde el 1 de junio de 1985 hasta el 30 de noviembre de 1987 se incluyeron de forma prospectiva y longitudinal 153 pacientes diagnosticados de CPNM y sometidos a cirugía con finalidad terapéutica. Se excluyeron los carcinomas broncoalveolares, los adenomas bronquiales, los pacientes que en el estudio de extensión prequirúrgico fueron T<sub>4</sub>, N<sub>3</sub> o M<sub>1</sub> y aquellos que tuvieron una capacidad funcional supe-

rior a II<sup>4</sup> (escala ECOG, similar al índice de Karnofsky, en cinco grados: ECOG 0, asintomático; ECOG 1, sintomático con deambulación plena; ECOG 2, sintomático en cama menos del 50 % del día; ECOG 3, sintomático en cama más del 50 % del día pero no postrado, y ECOG 4, postrado) o un estadio clínico según la escala de Feinstein superior a III<sup>5</sup> (tabla I).

Las variables se analizaron de forma conjunta y se presentan en la tabla II.

**TABLA II**  
**Variables clínicas y anatómicas a estudio**

Variables clínicas	Variables anatómicas
Edad	Histología
Clasificación funcional	Lobectomías/ neumonectomías
Estadios clínicos	Cirugía curativa/no curativa <sup>a</sup>
TNM y estadios prequirúrgicos <sup>b</sup>	Clasificación TNM y estadios <sup>c</sup>
Clasificación TNMSFC prequirúrgica <sup>d</sup>	Clasificación TNMSFC posquirúrgica <sup>e</sup>
Función respiratoria preoperatoria	
Gasometría arterial preoperatoria	
Localización anatómica <sup>f</sup>	
Localización central/periférica <sup>g</sup>	
Tamaño por radiología <sup>h</sup>	
Derrame pleural en radiografía convencional	

<sup>a</sup>Criterios de cirugía curativa o no curativa según SEPAR<sup>6</sup>.

<sup>b</sup>Clasificación TNM y estadios por métodos clínicos.

<sup>c</sup>Clasificación TNM y estadios después de la cirugía (anatómicos).

<sup>d</sup>Clasificación propuesta por Feinstein<sup>5</sup> que interrelaciona la clasificación TNM clínica con la clasificación SFC (síntomas, funcionalidad y comorbilidad).

<sup>e</sup>Ídem pero con el TNM anatómico.

<sup>f</sup>Localización según lóbulos y segmentos afectados.

<sup>g</sup>Central: tumor que en la radiografía contacta con la región hiliomediastínica. Periférico: no hay contacto hiliomediastínico.

<sup>h</sup>Tumores que por radiografía convencional son  $\geq 3$  cm o  $< 3$  cm.

**TABLA III**  
**Variables pronósticas que no alcanzaron significación**

Variable a estudio	Porcentaje de supervivencia a 5 años (%)	Z	p
Histología			
Epidermoides	35	1,76	0,078
Adenocarcinomas	11		
Células grandes y mixtas	23		
Edad			
41-60 años (n = 57)	34	1,75	0,080
61-70 años (n = 47)	24		
71-78 años (n = 23)	30		
Función pulmonar <sup>a</sup>			
Normal (n = 61)	35	1,26	0,208
Alterada (n = 66)	28		
PO <sub>2</sub> arterial <sup>b</sup>			
Normal (n = 93)	36	1,27	0,204
Alterada (n = 34)	19		
Localización			
Centrales (n = 66)	25	1,76	0,078
Periféricos (n = 61)	38		
Derrame pleural			
Presente (n = 17)	18	1,40	0,254
Ausente (n = 110)	32		
Cirugía			
Neumonectomías (n = 52)	28	1,20	0,0230
Lobectomías (n = 59)	39		

<sup>a</sup>Función pulmonar: según hubiera o no alteración ventilatoria tras el estudio de pruebas de función respiratoria.

<sup>b</sup>PO<sub>2</sub> arterial se consideró normal si estaba dentro del valor de menos dos desviaciones estándar según los valores de referencia.

Z: función de distribución de supervivencia.



La intervención fue realizada por un mismo equipo de cirujanos. Se disecó toda adenopatía superior a 1 cm de diámetro. Como tratamiento coadyuvante se usó la radioterapia en los N<sub>2</sub>. Todos los pacientes vivos fueron seguidos un mínimo de 5 años.

El estudio estadístico se realizó mediante un modelo predictivo. Cada una de las variables se relacionó con el pronóstico y se expresó en curvas de supervivencia actuarial por el sistema de Kaplan y Meier<sup>7</sup>. Para la identificación de variables a predecir se estableció un umbral de significación del 95 % (alfa = 0,05). Una vez identificadas las variables con valor pronóstico se confirmó su significación mediante la prueba de *log-rank* para comparación de distribuciones de supervivencia<sup>8</sup>. Con las variables que mostraron influencia significativa en la supervivencia se realizó un análisis multivariante de Cox<sup>9</sup> por el procedimiento paso a paso (*stepwise*), basado en la asunción de un riesgo de proporcionalidad. Por ello, los resultados del modelo de Cox se comprobaron mediante la utilización de los métodos gráficos y numéricos descritos por Andersen<sup>10</sup>. De esta forma pudo comprobarse que el riesgo de proporcionalidad era uniforme en todas las curvas. Con los resultados obtenidos se calculó el riesgo relativo, definido como el riesgo de fallecer por unidad de tiempo, comparado con el valor promedio de la supervivencia de la serie.

**Resultados**

De los 153 pacientes intervenidos, cinco correspondieron a toracotomías exploradoras (3,3 %), por lo que el estudio se realizó sobre 148 pacientes. De éstos, 106 (71,6 %) correspondieron a epidermoides; 29 (19,6 %) a adenocarcinomas; nueve (6,1 %) a carcinomas de células grandes, y cuatro (2,7 %) a carcinomas mixtos adenocarcinosos. Hubo un claro predominio de los varones ya que sólo 5 casos correspondieron a mujeres.

En la cirugía, hubo 69 lobectomías (46,6 %), 62 neumonectomías (41,9 %), 10 resecciones en cuña (6,8 %) y siete de pared (4,7 %). La cirugía se consideró curativa en 98 casos (66,2 %), de los cuales en 78 (79,6 %) fue estándar y en 20 (20,4 %) ampliada, y no curativa en 50 (33,8 %)<sup>6</sup>.

Trece pacientes (8,8 %) fallecieron en los primeros 30 días del postoperatorio. Sin embargo, otros 8 casos fallecieron, en relación con la cirugía, entre los 30 y

**TABLA IV**  
**Resultados de las diferentes variables TNM**

Factor TN	Número de casos	MQ	Porcentaje de supervivencia a 5 años	DE
T <sub>1</sub> N <sub>0</sub>	11	0	58	0,53404
T <sub>1</sub> N <sub>1</sub>	1	0	0 (7 meses)	-
T <sub>1</sub> N <sub>2</sub>	0	-	-	-
T <sub>1</sub> N <sub>3</sub>	0	-	-	-
T <sub>2</sub> N <sub>0</sub>	46	4	48	0,46676
T <sub>2</sub> N <sub>1</sub>	11	2	12	0,71808
T <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	27	2	12	0,32938
T <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	0	-	-	-
T <sub>3</sub> N <sub>0</sub>	13	0	27	0,57837
T <sub>3</sub> N <sub>1</sub>	0	0	-	-
T <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	7	4	0 (nadie > 24 meses)	-
T <sub>4</sub> N <sub>0</sub>	3	1	0 (nadie > 30 meses)	-
T <sub>4</sub> N <sub>1</sub>	0	-	-	-
T <sub>4</sub> N <sub>2</sub>	8	0	0 (nadie > 30 meses)	-

Factor TN: encontrado después de la cirugía (TN anatómico). MQ: mortalidad en los 30 primeros días del postoperatorio. Estos pacientes no están incluidos en el número de casos. DE: desviación estándar de la muestra.

los 90 días tras la intervención. Todos ellos se eliminaron del estudio pronóstico, que incluyó 127 sujetos.

Tras un seguimiento de 5 años, 86 pacientes (67,7 %) habían fallecido por progresión tumoral, ocho (6,3 %) fallecieron por causas ajenas al tumor, dos (1,3 %) se perdieron en el seguimiento a los 21 y 32 meses y 31 (24,4 %) permanecían vivos a los 60 meses.

No hubo relación significativa entre la supervivencia a 5 años y la histología, edad, función pulmonar, PO<sub>2</sub> arterial, localización, derrame pleural o tipo de cirugía de resección (tabla III).

En cuanto a la extensión anatómica, en las figuras 1 y 2 se presenta la supervivencia de los pacientes según los estadios de extensión y el estado ganglionar. Respecto al factor T, las supervivencias a 5 años fueron ( $p \leq 0,001$ ): T<sub>1</sub> (n = 12), 49 %; T<sub>2</sub> (n = 84), 33 %; T<sub>3</sub> (n = 20), 12 %, y T<sub>4</sub> (n = 11), 0 %. Situaciones más concretas, como las diferentes combinaciones del TNM, se presentan en la tabla IV.

En la figura 3 se presentan las supervivencias según el tipo de cirugía, clasificada por la normativa SE-

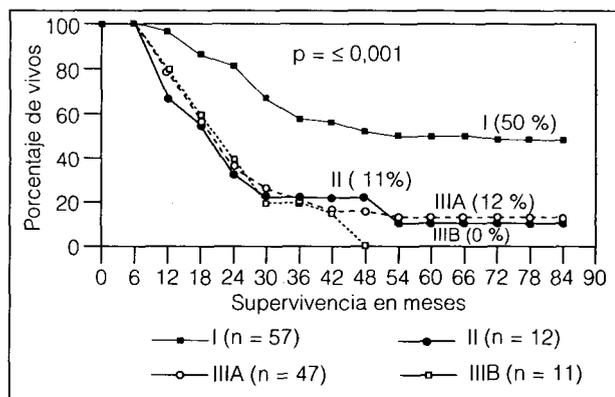


Fig. 1. Pronóstico de los estadios patológicos en 127 pacientes.

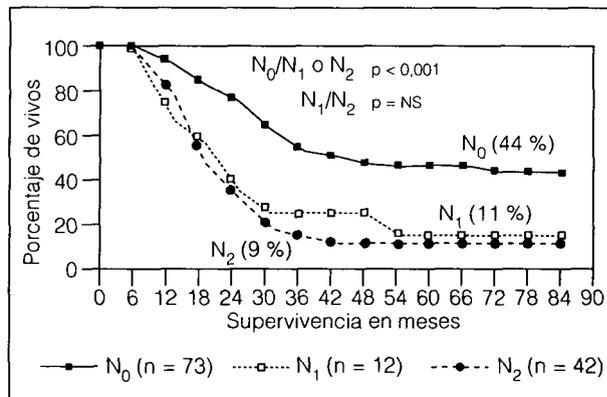


Fig. 2. Pronóstico del factor N anatómico en 127 pacientes.



**TABLA V**  
**Análisis estratificado de las variables pronósticas significativas**

Prioridad	Variable para estudio	CR	LOGMV	$\chi^2$	p
1	Estadio anatómico	0,829	-353,762	31,9	< 0,00000
2	Estadio de la N	0,617	-355,023	26,9	< 0,00000
3	Estadio TNMSFC (posquirúrgico)	0,739	-354,615	27,7	< 0,00000
4	Cirugía de resultados	0,619	-355,469	26,1	< 0,00000
5	Estado de la T	0,568	-361,469	15,8	0,00012
6	Estadios clínicos (SFC)	0,765	-361,823	13,3	0,00037
7	Estadio TNMSFC (prequirúrgico)	0,356	-363,981	9,4	0,00234
8	Índice de Karnofsky	0,464	-365,486	6,2	0,01196
9	Tamaño tumoral	0,468	-365,497	6	0,01196

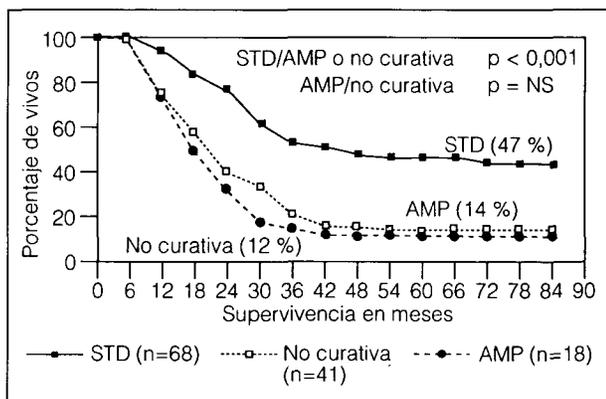
Estudio multivariante que presenta, por orden de prioridad, las mejores variables, o conjunto de variables, predictoras de muerte. Las variables anatómicas tuvieron mayor valor que las clínicas. CR: coeficiente de regresión. LOGMV: logaritmo de máxima verosimilitud. Cirugía de resultados: según normativa SEPAR<sup>6</sup>. TNMSFC: clasificación propuesta por Feinstein<sup>5</sup> que interrelaciona la clasificación TNM con la clasificación SFC (síntomas, funcionalidad y comorbilidad).

PAR<sup>6</sup> en no curativa o presuntamente curativa, y esta última en estándar o ampliada.

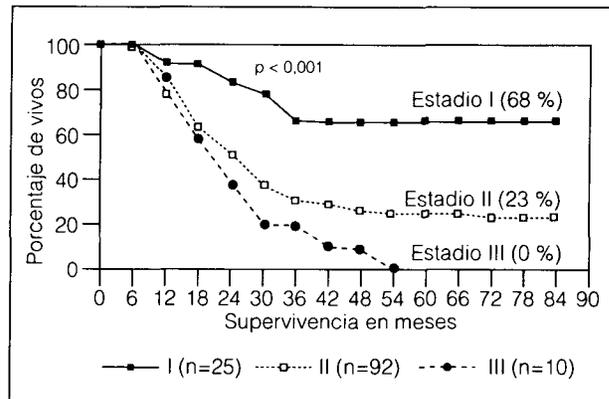
La situación clínica de los pacientes se analizó por dos sistemas: el ECOG<sup>4</sup> y la clasificación clínica de Feinstein<sup>4</sup>. En el caso del ECOG encontramos que las supervivencias a 5 años fueron ( $p \leq 0,05$ ): ECOG 0 ( $n = 64$ ), 41 %; ECOG I ( $n = 58$ ), 20 %; ECOG II ( $n = 5$ ), 0 %. Sin embargo, estos datos alcanzaron una mayor significación ( $p \leq 0,001$ ) cuando se utilizó la clasificación de Feinstein<sup>4</sup> (fig. 4). Respecto al tamaño

tumoral (mayores o menores de 3 cm), medido por radiología convencional, los resultados de supervivencia se presentan en la figura 5.

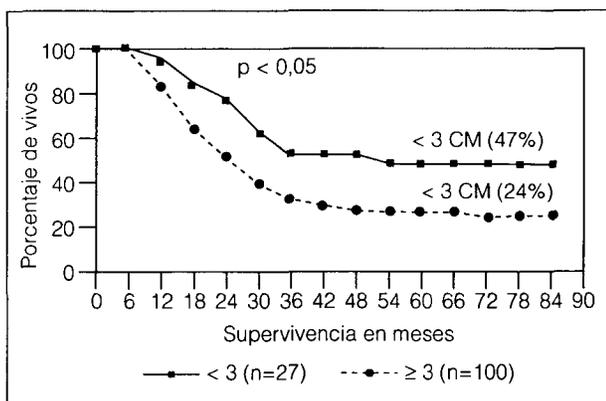
Con las variables significativas se hizo un estudio multivariante cuyos resultados, por orden de prioridad, se presentan en la tabla V. Todas ellas mostraron un valor pronóstico independiente. Entre las variables anatómicas, los estadios de extensión y el estado ganglionar fueron los de mayor valor pronóstico. Por otra parte, para las variables clínicas, fueron el estadio



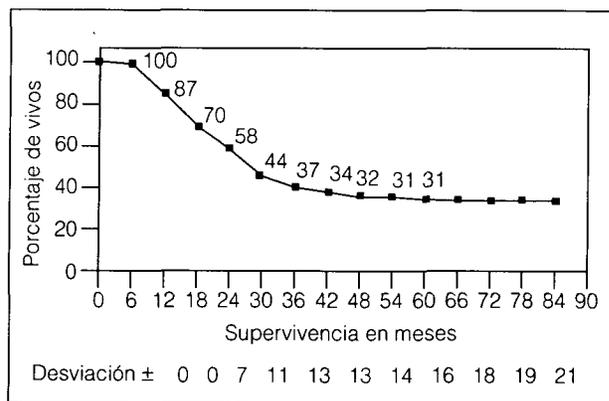
**Fig. 3.** Pronóstico según el tipo de cirugía. STD: presuntamente curativa estándar. AMP: presuntamente curativa ampliada.



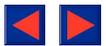
**Fig. 4.** Pronóstico según los estadios clínicos de Feinstein en 127 pacientes.



**Fig. 5.** Pronóstico según el tamaño por radiografía de tórax en 127 pacientes.



**Fig. 6.** Pronóstico en 127 pacientes operados por carcinoma broncopulmonar. Intervalos de confianza hasta 60 meses.



clínico y el tamaño tumoral. Con estas variables se estableció una combinación cuyo riesgo relativo queda reflejado en la tabla VI. Esto significa que, conocida la supervivencia en la serie por unidad de tiempo (fig. 6), pueden construirse curvas de riesgo de fallecimiento según la categoría a la que pertenezcan los pacientes dentro de cada modelo.

**Discusión**

Aunque sin entrar en debate sobre las variables que no alcanzaron significación en el pronóstico, nos gustaría destacar la falta de significación en la supervivencia con respecto a la presencia (18 %) o ausencia de derrame pleural (32 %) en la radiología convencional (tabla III). Para los pacientes con derrame pleural, hubo 14 escamosos, 2 adenocarcinomas y un carcinoma adenoscamoso. No hubo diferencias entre la frecuencia de aparición del derrame pleural y las diferentes histologías ( $p = 0,6536$ ). Las etiologías fueron desconocidas en 6 casos, 5 atelectasias, 3 cardiopatías (los únicos que fueron trasudados) y 5 empiemas. En el seguimiento, un caso falleció por causas no relacionadas, 14 fallecieron por progresión tumoral (nueve por progresión intratorácica y cinco por metástasis extratorácicas) y 2 casos (uno por atelectasia y otro de causa desconocida) permanecían vivos a los 63 y 75 meses. El papel del derrame pleural permanece oscuro en la clasificación de 1986 y probablemente necesita una mejor tipificación. Así, aunque algunos autores lo consideran un signo de muy mal pronóstico<sup>11</sup>, otros encuentran un reducido número de casos que pueden ser reseccables y han tenido aceptables supervivencias<sup>12, 13</sup>. Incluso Cantó et al<sup>13</sup> han sugerido recientemente que, en ocasiones, la invasión de la pleura visceral o costal o la descamación del propio tumor puede inducir una citología positiva en el líquido sin que implique, necesariamente, la no reseccabilidad.

Las supervivencias según los estadios anatómicos (fig. 1) son similares a las descritas en la literatura, así como la pormenorización del factor T y ocupan el primer y sexto lugar en el análisis multivariante (tabla V). Debe reseñarse que ninguno de los 11 pacientes con estadio IIIB (encontrado tras la cirugía) sobrevivió 5 años. Respecto al factor N, la segunda variable pronóstica en importancia (tabla V) nos sorprendió la escasa supervivencia de los  $N_1$  (fig. 2). Pensamos que aunque puede venir influido por el escaso número de casos y por no haber recibido radioterapia posquirúrgica, es probable que sea más importante el hecho de que la división entre  $N_1$  y  $N_2$  se hizo según recomienda la ATS<sup>14</sup> ( $N_1$ : áreas 10 y 11;  $N_2$ : áreas 2, 4, 5, 6, 7, 8 y 9). Sin embargo, nuestros resultados sugieren que el área 10 debe ser considerada como  $N_2$  y no  $N_1$ <sup>15</sup>. De hecho, cuando sólo consideramos el área 11 como  $N_1$  la supervivencia a los 5 años fue del 33 %. En cuanto al  $N_2$ , con una supervivencia del 9 % a los 5 años, difícilmente puede recomendarse la cirugía, salvo bajo criterios de selección (mediastinoscopia negativa, ausencia de invasión extracapsular, tratamiento neoadyuvante, etc.).

**TABLA VI**  
**Razón de riesgo para la combinación de variables**

Estadio anatómico	Estado ganglionar (factor N)	Riesgo relativo
I	$N_0$	0,34
II	$N_0$	0,72
II	$N_1$	0,99
III-A	$N_0$	1,51
III-A	$N_1$	2,08
III-A	$N_2$	2,89
III-B	$N_0$	3,16
III-B	$N_1$	4,36
III-B	$N_2$	6,01

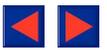
  

Estadio clínico	Tamaño tumoral por radiografía	Razón de riesgo
I	Igual o menor de 3 cm	0,34
I	Mayor de 3 cm	0,59
II	Igual o menor de 3 cm	1,19
II	Mayor de 3 cm	2,07
III	Igual o menor de 3 cm	1,47
III	Mayor de 3 cm	2,57

Riesgo relativo: probabilidad de fallecer por unidad de tiempo, comparado con la supervivencia media de la serie en cada punto. Se calcula mediante la fórmula:  $\text{Log e RR} = B_1 X_1 + B_2 X_2 + B_3 X_3 + B_4 X_4 \dots$  donde Log e RR es logaritmo neperiano del riesgo relativo;  $B_i$ , el coeficiente de regresión de una variable, y  $X_i$ , diferencia de las medias. Para la valoración de la idoneidad del modelo, comparada con sus componentes, se utilizó la fórmula:  $X^2 = -2 (\text{LOGMV } X - 1 \text{ menos LOGMV } X) / \text{GL}$  donde LOGMV es logaritmo de máxima verosimilitud;  $X - 1$ , la variable que le falta; X, la variable que tiene, y GL, los grados de libertad.

Estos datos confirman la imprecisión de la extensión prequirúrgica. Nosotros, que en el estudio de extensión hacemos sistemáticamente una TAC de tórax, encontramos que estaban bien clasificados antes de la cirugía sólo el 70 % de los estadios I, el 40 % de los estadios II y el 68 % del estadio IIIA. Por ello, la supervivencia de los estadios de extensión definidos antes de la cirugía difería paradójicamente (estadio I, 36 %; estadio II, 50 %; estadio IIIA, 21 %) de los obtenidos tras la toracotomía (fig. 1). Esto ya ha sido expuesto por algunos autores<sup>16</sup>. Sin embargo, es precisamente con la extensión definida por métodos clínicos con lo que hacemos las estimaciones de supervivencia a la hora de decidir la cirugía y aventurar un pronóstico a nuestros pacientes.

El tercer factor en importancia pronóstica fue el resultado de elaborar una clasificación entre el TNM después de la cirugía y la clasificación clínica de Feinstein. Este autor tras describir una clasificación de los síntomas más exhaustiva que en el ECOG (tabla I), la interrelacionó con el TNM<sup>5</sup>. Nosotros realizamos esta compleja y laboriosa clasificación a cada paciente, antes de la cirugía y después de la misma. Después de la cirugía, aunque ocupa el tercer lugar en prioridad, es inferior a los estadios anatómicos y al factor N, por lo que carece de utilidad. Antes de la cirugía, la hipotética situación ideal ocupa el séptimo lugar y, debido a la imprecisión del TNM prequirúrgico, incluso está por detrás de la clasificación de los síntomas (SFC) que es más sencilla (tabla I), y por tanto más útil.



En cuanto al tipo de cirugía de resultados, divididos en presuntamente curativa y no curativa, encontramos claras diferencias (fig. 3), y fue una variable pronóstica independiente que ocupó el cuarto lugar (tabla V). Sin embargo, la división de la cirugía presuntamente curativa, según la normativa SEPAR<sup>6</sup>, en estándar (respetar los límites anatómicos) y ampliada (la resección implicaba la extirpación de estructuras locales invadidas por el tumor: aurícula, diafragma, pared torácica y adenopatías mediastínicas) evidencia que los resultados de supervivencia de la cirugía presuntamente curativa ampliada eran tan malos (14 %) como la cirugía no curativa (12 %), por lo que es probable que esta división, si se confirma con otras series, no sea útil y sea mejor hablar de cirugía completa o incompleta.

La situación clínica del paciente, medida tanto por el ECOG<sup>4</sup> como por la clasificación clínica de Feinstein<sup>5</sup>, ocuparon el octavo y sexto lugar, respectivamente, siendo esta última clasificación la variable clínica más importante de las analizadas (tabla V) (fig. 4). Aunque estos datos sugieren que la clasificación de Feinstein es más completa, resulta desalentador que de 68 publicaciones revisadas por nosotros dedicadas al tratamiento del CB, sólo en el 7 % se hacía mención a clasificaciones sencillas como el índice de Karnofsky o el ECOG.

Respecto al tamaño tumoral (fig. 5), aunque fue la variable clínica de menor importancia, mantuvo significación estadística precisando únicamente una radiografía de tórax para su realización.

En la tabla V se puede ver que las variables obtenidas después de la cirugía tuvieron mayor valor pronóstico que las clínicas. Con estos dos grupos desarrollamos un estudio de variables combinadas cuya potencia predictora fuera superior al uso aislado de sus componentes (tabla VI). Así, entre las variables anatómicas se estableció el riesgo relativo de las diferentes combinaciones del estadio anatómico y el factor N ( $\chi^2 = 34,24$ ;  $p \leq 0,00000$ ) y lo mismo hicimos con las variables clínicas constituidas por el estadio clínico de Feinstein<sup>5</sup> y el tamaño tumoral ( $\chi^2 = 17,37$ ;  $p \leq 0,00023$ ). Con ello pueden construirse curvas de supervivencia según el riesgo de fallecer por unidad de tiempo basadas en la supervivencia media de la serie (fig. 6). Esto puede ser útil, especialmente antes de la cirugía. Así para un paciente cuya situación clínica sea un estadio II y un tumor mayor de 3 cm (tabla VI), su riesgo relativo es de 2,07. Esto implica que la probabilidad de muerte se incrementa en un factor de 2,07 en cada uno de los puntos de la serie (fig. 6).

Se encuentran pocos trabajos en la literatura que analicen los factores pronósticos mediante estudios multivariantes<sup>17-23</sup>. Sorensen y Badsberg<sup>17</sup> analizaron retrospectivamente 137 pacientes consecutivos diagnosticados de adenocarcinoma en estadios I y II, intervenidos con finalidad terapéutica. Encontraron que las variables de mayor importancia fueron la capacidad funcional (*status performance*), el tamaño tumoral y el estado ganglionar. Estas variables fueron de ma-

yor importancia que la clasificación por estadios anatómicos. Sin embargo, el hecho de que sólo analizaran tumores en estadios I y II pudo influir de forma importante en este resultado. De hecho, en nuestra serie, que incluía además pacientes en estadio IIIA y IIIB, las variables más importantes fueron dependientes de la extensión anatómica. Gail et al<sup>18</sup>, del Lung Cancer Study Group (LCSG) evaluaron 392 pacientes con CB en estadio I que habían sido reseccionados. Estos pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento coadyuvante con inmunoterapia o placebo. Encontraron que un índice de Karnofsky por encima del 80 % era una variable de predicción pronóstica independiente. Este hecho, también observado en el estudio de Sorensen y Basdberg<sup>17</sup> y en nuestra serie, confirma que la situación clínica del paciente puede ser casi tan importante en el pronóstico como las variables anatómicas. Mori<sup>19</sup> estudió 130 pacientes con adenocarcinoma e intervenidos con finalidad curativa. Analizó 15 variables pronósticas y encontró que la situación clínica del enfermo y el estadio de extensión anatómicas fueron las que más información aportaron y que ambas tuvieron un valor predictivo independiente. Slack et al<sup>20</sup> y Lipford et al<sup>21</sup> utilizaron el modelo de Cox para estudiar 173 pacientes con estadios I y II que habían sufrido una resección quirúrgica por un CB. Sin embargo, no analizaron el efecto del factor T, factor N o la situación clínica, sino parámetros dependientes de variables quirúrgicas. Dentro de la literatura española, Castillo et al<sup>22</sup> estudiaron retrospectivamente 66 pacientes diagnosticados de CB y operados. Aunque no analizaron la situación clínica de los enfermos, encontraron que las variables más importantes fueron el estado ganglionar, el grado de diferenciación tumoral y el tamaño del mismo. Carballo<sup>23</sup> también desarrolló un modelo de regresión logística en el análisis retrospectivo de su serie de 89 CB operados. Las variables que mayor información aportaron al modelo fueron el estado ganglionar, el índice mitótico y el factor T.

Aunque es incuestionable la importancia pronóstica de la extensión anatómica, la conocemos una vez que el paciente ha sido operado y la extensión realizada antes de la cirugía no es lo suficientemente precisa. La aproximación a los pacientes con CB debe ser multifactorial y conocer la situación clínica ha demostrado tener valor pronóstico independiente. Los pacientes con un ECOG mayor de II o un estadio clínico superior a III, rara vez sobrevivirán más allá de 5 años. Es probable que, en el futuro, las estimaciones pronósticas se basen en un análisis integrado en un modelo predictivo donde se irán introduciendo variables que permitan estimar las probabilidades de supervivencia en cada caso con el menor margen de error. Sin embargo, por el momento, nuestras conclusiones son: a) las variables derivadas del estadio de extensión postquirúrgico son las de mayor importancia pronóstica; b) las variables clínicas tienen un valor pronóstico independiente, son fáciles de realizar y suponen una alternativa pronóstica al estudio de extensión; c) la combinación de variables anatómicas (estadio de



extensión y estado ganglionar) y clínicas (clasificación clínica y tamaño tumoral por radiografía) aporta más información que el uso aislado de sus componentes y permite conocer las probabilidades de supervivencia por unidad de tiempo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Silverberg E. Cancer statistics. *A Cancer Journal for Clinicians* 1988; 38:5-22.
2. Izarrugaza I. El cáncer de pulmón en España. Revisión epidemiológica. *Arch Bronconeumol* 1992; 28:311-320.
3. Minna JD, Pass H, Glatstein Eli, Ihde CD. Cancer of the lung. En: DeVita VT, Hellman S, Rosemberg SA, editores. *Principles and Practice of Oncology* (3.ª ed.). Filadelfia: Lippincot, 1989; 646-657.
4. Stanley KE. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1980; 65:25-32.
5. Feinstein AR, Wells C. Lung cancer staging. A critical evaluation. Symposium on recent advances in lung cancer. *Clin in Chest Med* 1982; 2:291-305.
6. Normativa sobre la nomenclatura y clasificación del carcinoma broncogénico. Ediciones Doyma S.A. Recomendaciones SEPAR, n.º 3. 1986; 16-17.
7. Sather HN. The use of prognostic factors in clinical trials. *Cancer* 1986; 58:461-467.
8. Peto R, Pike MC, Armitage P. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. *Br J Cancer* 1977; 35:1-39.
9. Cox DR. Regression models and life tables: *J R Stat Soc* 1972; 34:187-220.
10. Andersen PK. Testing goodness of fit of Cox's regression and life model. *Biometrics* 1982; 38:67-77.
11. Mountain CF. Prognostic implications of the International Staging System for Lung Cancer. *Sem Oncol* 1988; 15:236-245.
12. Decker DA, Dimes DE, Payne WS. The significance of cytologically negative pleural effusion in bronchogenic carcinoma. *Chest* 1978; 74:640-642.
13. Cantó A, Arnau A, Guijarro R, Fernández A, Martorell M. Actitud quirúrgica en el carcinoma broncopulmonar que se acompaña de derrame pleural homolateral. *Arch Bronconeumol* 1992; 28:332-336.
14. American Thoracic Society. Clinical staging of primary lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:659-664.
15. Durán J, Agüero R, Ondiviela R, Carbajo M, Hernández M, Ortega J. Pronóstico de las metástasis ganglionares en el carcinoma de pulmón de células no pequeñas: Estudio prospectivo según la nueva clasificación de los mapas ganglionares propuestos por la American Thoracic Society. *Arch Bronconeumol* 1990; 26 (Supl):92-93.
16. Estapé J, Guzmán MC, Agustón A. Estudio comparativo del TNM clínico y del posquirúrgico en cáncer de pulmón no de células pequeñas. A propósito de 952 casos. *Neoplasia* 1989; 6:211-214.
17. Sorensen JB, Basdsberg MS. Prognostic factors in resected stages I y II adenocarcinoma of the lung: A multivariate regression analysis of 137 consecutive patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99:218-226.
18. Gail MH, Eagan RT, Field R. Prognostic factors in patients with resected stage I non-small cell lung cancer. A report from the Lung Cancer Study Group. *Cancer* 1984; 54:1.802-1.813.
19. Mori T. An analysis of survival rate in postoperative bronchogenic carcinoma according to the prognostic factors: Comparison of the prognostic factors by multiple regression analysis. *JPN J Chest Dis* 1985; 44:373-379.
20. Slack NH, Chamberlain A, Bross IDJ. Predicting survival following surgery for bronchogenic carcinoma. *Chest* 1982; 62: 433-438.
21. Lipford EH, Eggleston JC, Illemore KD, Sears DL, Moore GW, Baker RR. Prognostic factors in surgical resected limited-staged, non-small cell carcinoma of the lung. *Am J Surg Path* 1984; 8:357-365.
22. Castillo MG, Minguella JL, Domingo JP, Broquetas J, Sastre JM, Riera NM. Supervivencia en la cirugía del cáncer de pulmón. Análisis de factores pronósticos. *Arch Bronconeumol* 1988; 24:161-164.
23. Carbajo M. Cáncer de pulmón tratado quirúrgicamente: factores clínico-patológicos de interés pronóstico (Tesis doctoral). Universidad de Cantabria. Facultad de Medicina. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Departamento de Anatomía Patológica. Cantabria, 1989.