

Factores pronósticos y supervivencia en el tratamiento quirúrgico del carcinoma broncopulmonar no anaplásico de células pequeñas en estadio I

J. Padilla Alarcón, E. Blasco Armengod, J.M. Borro Maté, G. Galán Gil y F. París Romeu

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

Se presenta una serie de 461 pacientes operados de carcinoma broncopulmonar no anaplásico de células pequeñas y clasificados en estadio I según la normativa propuesta por la SEPAR. La mortalidad postoperatoria fue de 3,9 % y la supervivencia a los cinco años de $61 \pm 2,5$ %. Se analizaron una serie de factores pronósticos, siendo la presencia o ausencia de síntomas ($p = 0,0023$), el tiempo de enfermedad ($p = 0,0130$), la estirpe histológica ($p = 0,0497$) sobre todo escamoso *versus* no escamoso ($p = 0,0110$), el tamaño tumoral ($p = 0,0439$) y el grado de invasión tumoral ($p = 0,0110$) los que influyeron significativamente en la supervivencia de los pacientes.

Arch Bronconeumol 1993; 29:3-6

Introducción

Recientemente la SEPAR ha recomendado una normativa sobre nomenclatura y clasificación del carcinoma broncogénico¹, en todo superponible al publicado por el AJCC². En este sentido se ha redefinido el estadio I y han sido excluidos del mismo los pacientes clasificados como T1N1M0, por lo que en la actualidad lo componen los subgrupos T1N0M0 y T2N0M0. Sin embargo, las supervivencias obtenidas a los cinco años en estos dos subgrupos son significativamente distintas³⁻¹³, por lo que no es de extrañar que en un futuro haya que modificar este estadio. El propósito de este estudio es valorar la influencia de determinados factores pronósticos, sobre todo el grado de invasión tumoral (T), en la supervivencia de estos pacientes.

Recibido el 7-1-1992 y aceptado el 11-2-1992.

Prognostic factors and survival in the surgical treatment of non anaplastic small cell stage I lung cancer

A series of 461 patients operated on for non anaplastic small cell bronchopulmonary carcinoma classified as stage I according to the norms proposed by SEPAR is presented. Postoperative mortality was 3.9 % and survival at 5 years was 61 ± 2.5 %. A series of prognostic factors were analyzed with the presence or absence of symptoms ($p = 0.0023$), the length of time of the disease ($p = 0.0130$), histologic strain ($p = 0.0497$) particularly squamous versus non squamous ($p = 0.0110$), tumoral size ($p = 0.0439$) and the degree of tumoral invasion ($p = 0.0110$) being those which most significantly influenced the survival of these patients.

Pacientes y métodos

Desde 1969 a 1989 han sido sometidos a cirugía con intención curativa, en el Servicio de Cirugía Torácica del Hospital La Fe de Valencia, un total de 461 pacientes afectados de un carcinoma broncopulmonar no anaplásico de células pequeñas y clasificados en el estadio I según la normativa propuesta por la SEPAR².

Dieciocho pacientes (3,9 %) se excluyeron del estudio por muerte relacionada con la intervención quirúrgica.

El sexo, la edad, la presencia o ausencia de síntomas, el tiempo de enfermedad, la situación periférica o central del tumor, la localización pulmonar, cirugía parcial o total, amplitud de la cirugía parcial (segmentectomía, lobectomía, bilobectomía), la estirpe histológica, el diámetro tumoral y el grado de invasión tumoral (T) fueron las variables seleccionadas para el estudio de la supervivencia.

El método de Kaplan-Meier¹⁴ fue utilizado para estimar las curvas de supervivencia actuarial. Las diferencias estadísticas entre las curvas actuariales fueron analizadas mediante los tests de Breslow¹⁵, Mantel-Cox¹⁶ y Tarone-

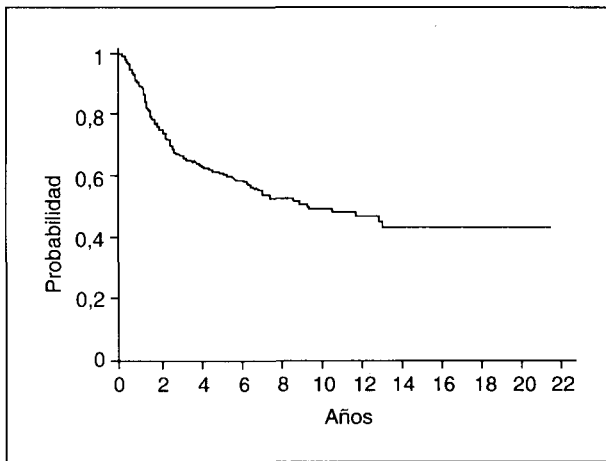
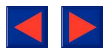


Fig. 1. Estadio I. Supervivencia: serie total.

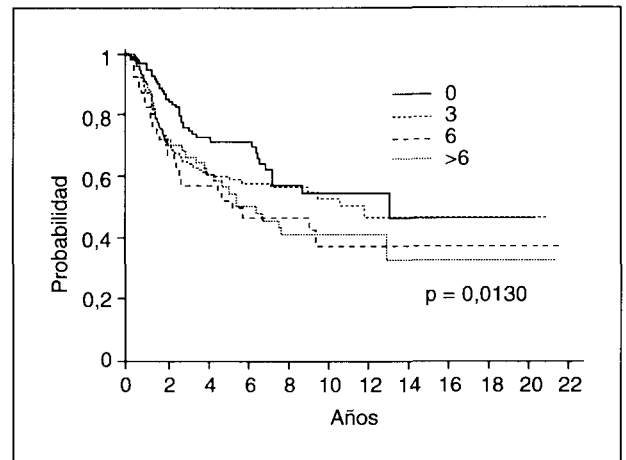


Fig. 3. Estadio I. Supervivencia: tiempo de enfermedad.

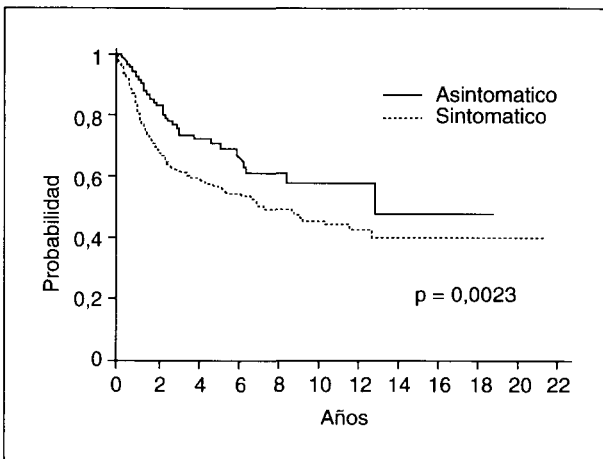


Fig. 2. Estadio I. Supervivencia: síntomas.

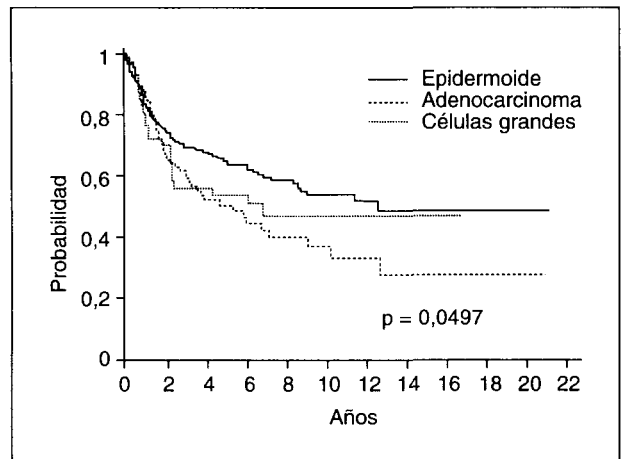


Fig. 4. Estadio I. Supervivencia: histología.

Ware¹⁷. Posteriormente, se realizó un análisis multivariante, por medio del método de regresión del riesgo proporcional para datos de supervivencia desarrollado por Cox¹⁸, con aquellas variables que condicionaron significativamente la supervivencia según el método univariante ($p < 0,10$). El estudio estadístico fue realizado mediante los programas 1L y 2L del paquete estadístico del BMDP¹⁹, utilizando un microcomputador IBM PS2. La fecha de observación fue el 15-8-1991.

Resultados

Cuatrocientos dieciocho pacientes fueron hombres (94 %) y sólo 25 (6 %) fueron mujeres. La edad media fue de $61,51 \pm 8,36$ años (rango 30-80). La neoplasia fue un hallazgo exclusivamente radiológico en 124 pacientes (28 %), mientras que 319 (72 %) presentaron síntomas. El tiempo medio de enfermedad fue de $3,20 \pm 4,59$ meses (rango 0-36). El tumor se localizó periféricamente en 252 pacientes (57 %) mientras que fue central en 191 (43 %). En 244 pacientes la lesión afectó al pulmón derecho (55 %) y en 199 (45 %) lo

hizo en el izquierdo. La exéresis parcial se empleó en 342 pacientes (77 %), mientras que fue necesaria la neumonectomía en 101 (23 %). Cuando la exéresis fue parcial, se realizó una segmentectomía en 15 pacientes (3 %), una lobectomía en 287 (65 %) y una bilobectomía en 40 (9 %). La estirpe tumoral se consideró epidermoide en 283 tumores (64 %), adenocarcinoma en 109 (25 %) y anaplásico de células grandes en 51 (11 %). El tamaño medio del tumor fue de $4,76 \pm 2,12$ cm (rango 0,1-14). El tumor se clasificó como T1 en 113 pacientes (26 %) y T2 en 330 (74 %).

La supervivencia global de la serie fue del $61 \pm 2,5$ % a los cinco años y del 49 ± 3 % a los diez años (fig. 1). La media de supervivencia estimada al 50 % fue del 112 ± 19 meses.

En cuanto a las variables que influyeron significativamente en la supervivencia (figs. 2 a 7), los pacientes asintomáticos gozaron de mejor pronóstico que los sintomáticos ($p = 0,0023$). Conforme el tiempo de enfermedad fue mayor, el pronóstico fue peor ($p = 0,0130$). Los carcinomas epidermoides condicio-

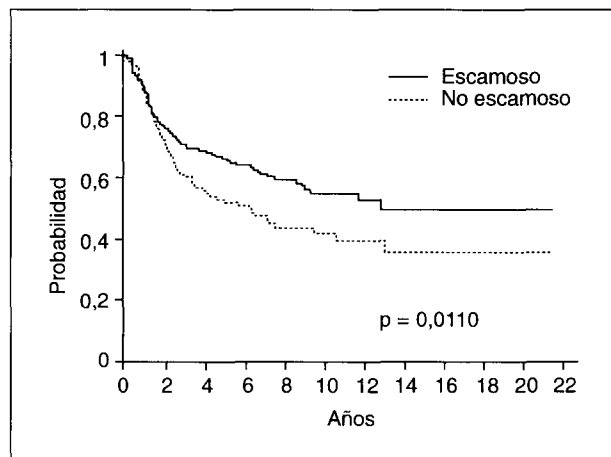


Fig. 5. Estadio I. Supervivencia: escamoso vs no escamoso.

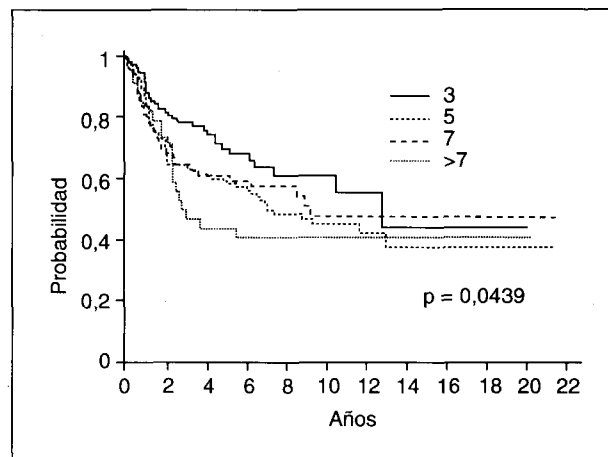


Fig. 6. Estadio I. Supervivencia: tamaño.

TABLA I
Modelo de regresión continua para predecir la supervivencia por medio de análisis multivariado

Variable	Coficiente	p
Asintomático vs sintomático	0,4775	0,007
Epidermoide vs no epidermoide	0,3837	0,014
T (tumor)	0,3580	0,036

Modelo de regresión $\ln [h(t)/h_0(t)] = 0,4775$ (asintomático vs sintomático) + $0,3837$ (epidermoide vs no epidermoide) + $0,3580$ (T).

naron una mejor supervivencia que los adenocarcinomas y los anaplásicos de células grandes ($p = 0,0497$), lo que se hizo más evidente cuando la estirpe tumoral se analizó desde al perspectiva de escamoso *versus* no escamoso ($p = 0,0110$). El tamaño tumoral ($p = 0,0439$) y el grado de invasión tumoral ($p = 0,0110$) también condicionaron la supervivencia por cuanto que los tumores pequeños, es decir, los T1 mostraron un mejor pronóstico. El sexo, la edad, la localización central o periférica, derecha o izquierda, cirugía parcial o total y amplitud de exéresis no condicionaron significativamente la supervivencia.

Cuando se analizó la supervivencia según el modelo de Cox, las variables que mejor predijeron la supervivencia fueron la ausencia o presencia de síntomas, epidermoide *versus* no epidermoide y el grado de invasión tumoral (T) (tabla I). Todas ellas entraron en regresión con un valor positivo, es decir, la presencia de síntomas, la estirpe no epidermoide y los T2 determinaron un peor pronóstico.

Discusión

Cuando hemos comparado nuestros resultados con los de otras series quirúrgicas⁹⁻¹³, incluida la utilizada por Mountain para la elaboración de la nueva clasificación TNM propuesta por el AJCC¹, podemos comprobar que son prácticamente similares.

Igualmente, la mortalidad postoperatoria es superponible a la de grandes series quirúrgicas como la del Lung Cancer Study Group²⁰.

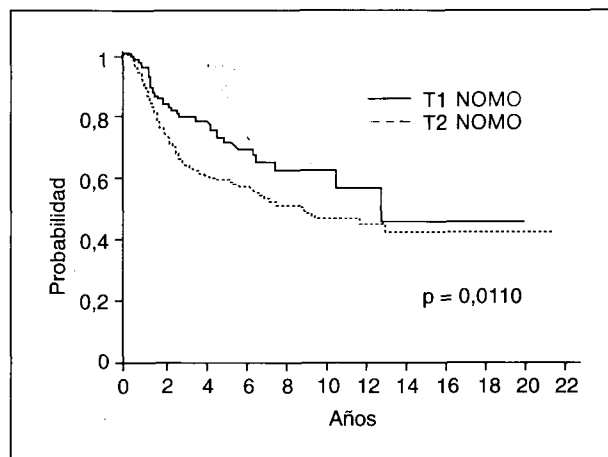


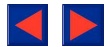
Fig. 7. Estadio I. Supervivencia: invasión tumoral (T).

Sin embargo, y dejando al margen series con una supervivencia más baja, cuando comparamos nuestros resultados con los de otros grupos^{5,21}, la supervivencia es aproximadamente un 10% más baja a los cinco años, lo cual puede estar determinado porque, salvo excepciones, la disección sistemática del mediastino no se realizó.

Hecha esta salvedad, hemos podido comprobar que factores pronóstico clásicos, como el tiempo de enfermedad o la presencia de síntomas, condicionaron la supervivencia, siendo esta última la primera en entrar en regresión, es decir, el primer factor pronóstico.

Para la mayoría de los autores, la estirpe histológica no va a influir significativamente en la supervivencia. Sin embargo, coincidimos con lo observado por Read¹³ y por el Lung Cancer Study Group^{22,23}, ya que el carcinoma epidermoide determinó un mejor pronóstico que el no epidermoide, siendo este factor el segundo en entrar en regresión.

Pero uno de los puntos más problemáticos en la nueva clasificación del AJCC ya la apunta el propio Mountain¹ con respecto al estadio I, ya que la super-



vivencia de los pacientes con un tumor clasificado como T1N0M0 es significativamente mayor que los T2N0M0. Salvo alguna excepción²¹⁻²⁴, nosotros, al igual que Mountain¹ y la mayoría de autores consultados³⁻¹³, hemos objetivado lo anteriormente apuntado, comprobando que también condiciona la supervivencia cuando ésta fue estudiada según el modelo de regresión de Cox.

Por todo ello, y dejando al margen otras variables, creemos que existe ya un suficiente grado de evidencia como para modificar el estadio I, ya que no está configurado por un grupo homogéneo de pacientes por cuanto que los pacientes clasificados como T1N0M0 tienen una supervivencia significativamente mejor que los T2N0M0.

BIBLIOGRAFÍA

1. López Encuentra A, León González C, López Mejías J et al. Normativa sobre nomenclatura y clasificación del carcinoma broncogénico. Arch Bronconeumol 1990; 26:54-60.
2. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. Chest 1986; 89:225s-233s.
3. Shields TW, Humphrey EW, Matthews MY, Eastridge CE, Keeney RJ. Pathological stage grouping of patients with resected carcinoma of the lung. J Thorac Cardiovasc Surg 1980; 80:400-405.
4. Martini N, Beattie EJ. Results of surgical treatment in state I lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1977; 74:499-405.
5. Martini N. Preoperative staging and surgery for non small cell lung cancer. En: Aisner J (ed). Lung cancer. Contemporary issues in clinical oncology. New York: Churchill Livingstone 1985; 101-130.
6. Mountain CF, Gail MH. Surgical adjuvant intrapleural BCG treatment for stage I non-small cell lung cancer: Preliminary report of the National Cancer Institute Lung Cancer Study Group. J Thorac Cardiovasc Surg 1981; 82:649-657.
7. Fry WA. En la discusión de Litte AG (cf. 21).
8. Moores DW, McKneally MF. Tratamiento del cáncer pulmonar en etapa I (T1N0M0, T2N0M0). Surg Clin North Am 1987; 67:965-971.
9. 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.
10. 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.
11. Lipford EH, Eggleston JC, Lillemoe KD, Sears DL, Moore GW, Baker RR. Prognostic factors in surgically resected limited-stage non-small cell carcinoma of the lung. Am J Surg Pathol 1984; 8:357-365.
12. Roeslin N, Chalkiadakis G, Dumolnt P, Witz JP. A better prognostic value from a modification of lung cancer staging. J Thorac Cardiovasc Surg 1987; 94:504-509.
13. Read RC, Schaefer R, North N, Walls R. Diameter, cell type and survival in stage I primary non-small cell lung cancer. Arch Surg 1988; 123:446-449.
14. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc 1958; 53:457-481.
15. Breslow N. A generalized Kruskal-Wallis test for comparing K samples subject to unequal patterns of censorship. Biometrika 1970; 57:579-594.
16. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistic arising in its consideration. Cancer Chemother Rep 1966; 50:163-170.
17. Tarone R, Ware J. On distribution free test for equality of survival distribution. Biometrika 1977; 64:156-160.
18. Cox DR. Regression model and life tables. J R Stat Soc 1972; 34:187-220.
19. Dixon WJ. BMDP statistical software. Berkeley. University California Press, 1983.
20. Ginsber RJ, Hill LD, Eagan RT et al. Modern 30 day operative mortality for surgical resection in lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1983; 86:654-658.
21. Litte AG, DeMeester TR, Ferguson MK et al. Modified stage I (T1N0M0, T2N0M0), non-small cell lung cancer: Treatment results, recurrence patterns and adjuvant immunotherapy. Surgery 1986; 100:621-628.
22. Gail MH, Eagan RT, Feld R et al. The Lung Cancer Study Group. Prognostic factors in patients with resected state I non-small cell lung cancer. Cancer 1984; 54:1.802-1.813.
23. Feld R, Rubinstein LV, Weisenburger T. The Lung Cancer Study Group. Sites of recurrence in resected stage I non-small-cell lung cancer: A guide for future studies. J Clin Oncol 1984; 2:1.352-1.357.
24. Tartter PI, Burrows L, Kirschner P. Perioperative blood transfusion adversely affects prognosis after resection of stage I (subset N0) non-oat cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1984; 88:659-662.