



SUPERVIVENCIA EN LA CIRUGIA DEL CANCER DE PULMON. ANALISIS DE FACTORES PRONOSTICOS

M. Gallén Castillo*, J.L. Minguella***, J. Planas Domingo*, J. Broquetas**, J.M. Sastre*** y N. Malats Riera*

*Secció d'Oncologia, **Servei de Pneumologia y ***Secció de Cirurgia Toràctica. Hospital del Mar. Unitat Docent Municipal. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona.

Se presentan los resultados del tratamiento quirúrgico en 66 casos de cáncer de pulmón intervenidos entre 1978 y 1986. La supervivencia actuarial a los 4 años es del 30 %. Se ha analizado el valor pronóstico de 11 factores encontrando que la invasión ganglionar, la afectación de márgenes o estructuras vecinas, la presencia de linfangitis neoplásica, el tamaño tumoral, el grado de diferenciación y la edad empeoran significativamente la supervivencia. Cuando se aplica un análisis multivariante, con el modelo del azar proporcional de Cox, sólo alcanzan significación pronóstica la invasión ganglionar, el grado de diferenciación y el tamaño tumoral. La recurrencia de la enfermedad ocurre, sobre todo en el primer año después de la cirugía, más frecuentemente por metástasis a distancia y especialmente por metástasis cerebrales u óseas.

Arch Broncomeumol 1988; 24: 161-164

Analysis of prognostic factors in survival after surgical treatment of lung cancer

We present the results of surgical treatment in 66 cases of lung cancer who were operated between 1978 and 1986. The actuarial survival after four years is of 30 %. We analyze the prognostic value of 11 factors, and we found that lymph node spread, involvement of margins or adjacent structures, presence of neoplastic lymphangitis, tumoral size, degree of differentiation and age impaired the survival in a significant way. When multivariate analysis is applied, with the model proportional random of Cox, only lymph node spread, degree of differentiation and tumoral size do achieve prognostic value. Recurrence of the disease occurs mainly within the first year after surgical intervention and it is more often due to distant metastases, and particularly, bone or brain metastases.

Introducción

Cuando se intenta un tratamiento curativo en el cáncer de pulmón no de célula pequeña (CPNCP), la cirugía es la terapéutica que obtiene mejores resultados¹. Sin embargo, al diagnóstico presentan metástasis el 50 % de los casos, siendo por tanto inoperables, y un 25 % más son irresecables en el momento de la intervención^{1,2}. De todos los pacientes sometidos a exéresis quirúrgica sobrevivirán aproximadamente un 25 % a los 5 años^{1,3,4}.

Desde hace años se conocen diferentes factores que tienen una influencia estadísticamente significativa en la supervivencia de los pacientes operados por CPNCP. Los factores pronósticos más importantes son la invasión ganglionar, el tamaño del tumor, el tipo histológico, la invasión vascular o linfática y el grado de diferenciación tumoral, entre otros^{5,6}.

El objetivo del presente trabajo es analizar nuestros resultados en el tratamiento quirúrgico del CPNCP e identificar los factores que modifican significativamente la supervivencia.

Material y métodos

En el Hospital del Mar desde enero de 1979 a junio de 1986 se han diagnosticado 299 pacientes con CPNCP. Se consideraron tributarios de tratamiento quirúrgico 86 (28,8 %), pero únicamente en 66 (22,1 %) se consiguió la exéresis tumoral. Las causas de irresecabilidad de las restantes 20 neoplasias fueron el hallazgo durante el acto quirúrgico de afectación de estructuras vecinas (vasculares, esófago), la invasión ganglionar mediastínica masiva y las limitaciones funcionales respiratorias.

Todos los pacientes han sido sometidos al mismo protocolo para determinar el estudio de extensión de la enfermedad que consiste en exploración física completa, determinación analítica básica, radiografía de tórax, planigrafía y/o tomografía computarizada de tórax y pruebas de diagnóstico específicas ante la sospecha de metástasis. La clasificación de la extensión tumoral y estadije se ha basado en el TNM de la UICC⁷ y para el diagnóstico histológico se ha seguido la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIE-o)⁸.

El tratamiento quirúrgico se ha indicado básicamente en pacientes clasificados en estadios I y II de la clasificación de la UICC y en el tumor de Pancoast (en cuyo caso se indica radioterapia preoperatoria). En la tabla I señalamos los criterios de exclusión de la cirugía. Para decidir el tipo de exéresis quirúrgica se siguió un criterio de radicalidad oncológica con el único límite de la restricción funcional respiratoria. En todos los casos se examinó el mediastino. Se indicó radioterapia cuando el estudio histológico postoperatorio demostró afectación ganglionar, hilar o mediastínica, o extensión tumoral a estructuras vecinas.

En la tabla II se resumen los procedimientos terapéuticos. Los pacientes han sido visitados por las Secciones de Oncología y Cirugía Torácica. El seguimiento mínimo es de 9 meses y el máximo de 63 meses.

Se han seleccionado 11 variables para el análisis de la supervivencia en el tratamiento quirúrgico del cáncer de pulmón (tabla III). Se han agrupado los

Recibido el 20-1-1988 y aceptado el 24-2-1988.

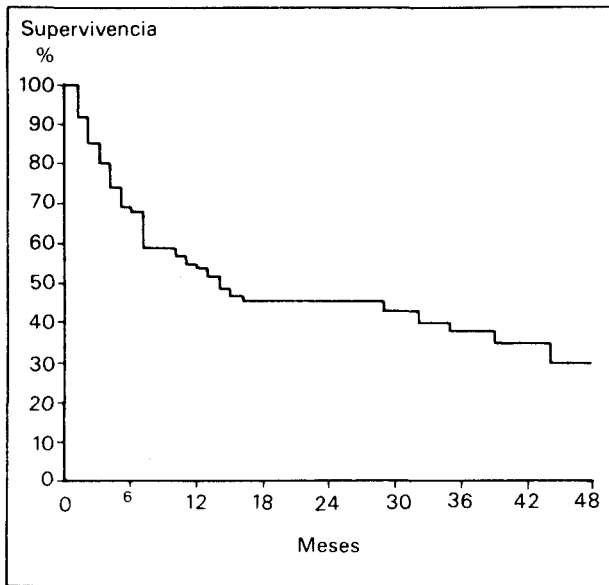
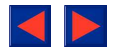


Fig. 1. Supervivencia actuarial de 66 pacientes con exéresis quirúrgica de cáncer de pulmón.

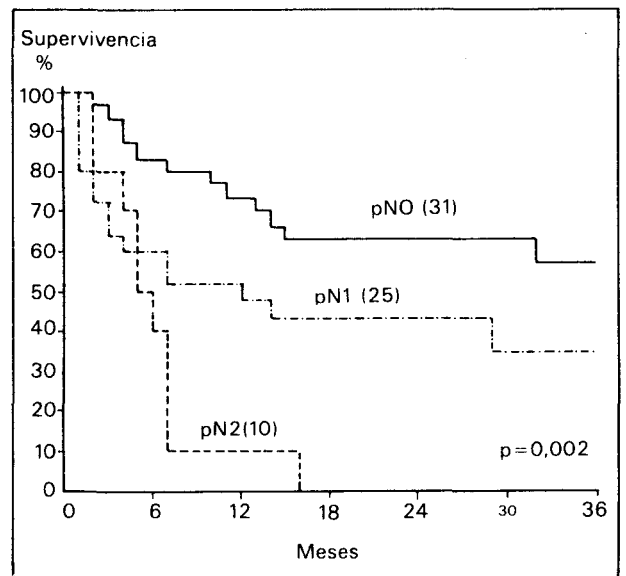


Fig. 2. Supervivencia actuarial según nivel de afectación ganglionar (clasificación TNM). $p=0,002$

tumores en cuatro grupos según sean adenocarcinomas, carcinomas escamosos, carcinomas de células grandes y carcinomas mixtos. La localización tumoral se ha subdividido en hiliar, periférica y apical según criterios radiológicos y endoscópicos. En base a la clasificación TNM, se considera T y N patológicos (pT, pN) a los determinados tras la cirugía. Se recoge del informe histológico la presencia de linfangitis neoplásica pulmonar, invasión pleural o de estructuras vecinas. Se define la afectación de márgenes quirúrgicos por la observación de tumor en los límites de resección. El grado de diferenciación histológica se ha clasificado en bien (I), moderadamente (II) y mal diferenciados (III); en aquellos casos en que coexistían dos grados distintos se eligió el mayor de ellos. El tamaño se mide en centímetros de diámetro sobre la pieza de resección quirúrgica, considerando dos grupos: los que tienen más de 5 cm de diámetro y los que no sobrepasan esta magnitud. En función de la edad los enfermos se han dividido en dos grupos según fueran mayores o no de 62 años. Se ha considerado mortalidad operatoria a la que se produce en los 30 días posteriores a la intervención quirúrgica.

La supervivencia se valora a partir de la intervención quirúrgica. Se utiliza el método de Kaplan y Meier para calcular las diferentes distribuciones de supervivencia %. La comparación de subgrupos se ha efectuado, en el caso de variables con dos categorías, mediante la prueba de Wilcoxon generalizada de Gehan¹⁰ y en el caso de variables con más de dos categorías por una extensión de la prueba de Kruskal-Wallis para datos censados¹¹. Se ha utilizado el modelo del azar proporcional de Cox para identificar las variables relacionadas independientemente con el pronóstico^{12,13}.

Resultados

De los 66 pacientes que integran la serie, 61 son varones y 5 mujeres. La edad media es de 62 años (rango 32 - 80 años). Los neoplasias estudiadas incluyen 38 (58 %) carcinomas escamosos, 16 (24 %) adenocarcinomas, 6 (9 %) carcinomas indiferenciados de célula grande y 6 (9 %) carcinomas mixtos. Veintidós tumores (33 %) son de localización hiliar, 37 (56 %) son periféricos y 7 (11 %) apicales. Siguiendo la clasificación TNM 6 tumores son pT1, 35 pT2 y 25 pT3; respecto a la extensión ganglionar 31 neoplasias son pN0, 25 pN1 y 10 pN2. La clasificación patológica en estadios queda establecida en 24 casos (36 %) estadio I, 11 (16 %) en estadio II y 31 (46 %) en estadio III. Existía invasión de estructuras vecinas en 23 (35 %). Se encontró linfangitis en 6 de los 66 pacientes (9 %) y afectación neoplásica de los márgenes quirúrgicos en 8 (12 %). Nueve (14 %) son neoplasias bien diferenciadas, 34 (51 %) moderadamente diferenciadas y 23 (35 %) poco diferenciadas. En 25 casos (38 %) el tamaño tumoral era mayor de 5 cm.

La supervivencia a los 4 años, para toda la serie de pacientes (Fig. 1), es del 30 % ± 14 % (intervalo de confianza 95 %). En la tablad III se expresa la mediana de supervivencia en meses y el grado de significación de las diferencias pronósticas obtenidas en la comparación entre subgrupos para cada una de las 11 variables analizadas. La invasión neoplásica de los ganglios regionales empeora significativamente la supervivencia. A los 4 años sobreviven el 52 % de los que no tenían invasión ganglionar, el 23 % si la invasión afectaba ganglios hiliares o peribronquiales y el 0 % cuando había invasión de ganglios mediastínicos (Fig. 2). La presencia de linfangitis como la afectación tumoral de los márgenes de resección también empeora el pronóstico significativamente. De los 6 casos con linfangitis ninguno sobrepasa los

TABLA I
Criterios de exclusión para la cirugía del cáncer primitivo de pulmón

Tumor a menos de 2 cm de carina traqueal
Metástasis ganglionares mediastínicas
Metástasis a distancia (incluido el derrame pleural PAP+)
Histología de carcinoma de célula pequeña (oat-cell)
Estado general deficiente (Karnofsky < 50)
Patologías asociadas graves o incapacitantes
Insuficiencia respiratoria:
pO ₂ < 50 o pCO ₂ > 50 o FEV ₁ < 1000

(PAP + = examen citológico por el método de Papanicolau positivo para células malignas)

TABLA II
Terapéutica

Cirugía		
	Lobectomías	35 (53 %)
	Neumonectomías	25 (38 %)
	Resecciones atípicas	6 (9 %)
Radioterapia		18 (27 %)



TABLA III
Análisis independiente de factores pronósticos

Factores	Niveles del factor	Número de casos	Mediana de supervivencia	Grado de significación
Clasificación ganglionar (TNM-UICC)	pN0	31	40,3	0,002
	pN1	25	9,3	
	pN2	10	5,0	
Linfangitis	Ausente	60	16,0	0,007
	Presente	6	3,0	
Afectación de márgenes	Ausente	58	24,2	0,008
	Presente	8	4,0	
Grado de diferenciación	I	9	23,7	0,017
	II	34	28,9	
	II	23	4,5	
Invasión de estructuras vecinas	Ausente	43	33,0	0,020
	Presente	23	5,1	
Edad	Hasta 62 a.	37	31,2	0,022
	Más de 62 a.	29	7,5	
Tamaño tumoral	Hasta 5 cm	41	32,5	0,026
	Más de 5 cm	25	7,1	
Clasificación del T (UICC)	pT1	6	44,0	0,098
	pT2	35	20,3	
	pT3	25	7,0	
Localización	Periférico	37	31,2	0,180
	Hiliar	22	8,0	
	Apical	7	4,5	
Clasificación histológica	C. escamoso	38	26,7	0,180
	Adenocarcin.	16	14,4	
	CICG	6	5,0	
	Mixtos	6		
Tipo de cirugía	Lobectomía	35	12	0,907
	Neumonect.	25	15,6	
	Otras	6	8,0	

TABLA IV
Factores pronósticos identificados con el modelo de Cox

Factor pronóstico	Coefficiente de regresión	Grado de significación	Riesgo relativo
pN2	1,782	<0,001	5,941
pN1	0,961	0,014	2,614
Grado de diferenciación	0,921	0,007	2,512
Tamaño tumoral	0,239	<0,001	1,271

7 meses de supervivencia y de los 8 casos con afectación de márgenes la supervivencia más larga es de 16 meses. Otros factores en los que se demuestra diferencias significativas en la supervivencia entre subgrupos son: la edad, el grado de diferenciación tumoral, el tamaño de la neoplasia y la afectación de estructuras vecinas. Estas dos últimas variables están directamente relacionadas (test U de Mann-Whitney, $p = 0,001$).

Al comparar la supervivencia entre los diferentes tipos histológicos no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas. Tampoco se han encontrado diferencias significativas al analizar la supervivencia según la localiza-

ción de la neoplasia, el tipo de operación quirúrgica o la clasificación patológica del tumor primario (pT).

Al aplicar el modelo del azar proporcional de Cox a las 7 variables en las que se han encontrado diferencias estadísticamente significativas, sólo se identifican 3 factores con valor pronóstico independiente: invasión ganglionar, grado de diferenciación y tamaño tumoral (tabla IV).

La mortalidad operatoria fue del 8 %. Estos 5 pacientes tenían todos más de 62 años y ganglios hiliares o peribronquiales invadidos. En 14 pacientes la enfermedad progresó por recidiva locorregional y en 17 casos la progresión fue por metástasis a distancia, siendo más frecuentes las metástasis cerebrales (6) y óseas (6). Otras localizaciones metastásicas fueron hígado (4) y suprarrenales (1). Tres pacientes con progresión siguen vivos al cerrar el estudio. Un paciente falleció por insuficiencia renal crónica a los 38 meses sin evidencia de recidiva o metástasis. Se desconoce la causa de muerte en 6 casos.

Discusión

En el tratamiento quirúrgico de los pacientes con CPNCP, varios factores empeoran significativamente la supervivencia. La mayoría se refieren a las variables usadas para valorar las características histológicas y extensión de la neoplasia. La invasión ganglionar es reconocida como la mayor determinante del pronóstico¹⁴. Diferentes autores han estudiado el papel pronóstico de otras características biológicas^{4-6,15} de las que cabría destacar por su novedad los estudios pronósticos en relación al contenido en cromosomas de las células neoplásicas¹⁶. El factor pronóstico del índice de Karnofsky ha sido poco estudiado a diferencia de los estudios en CPNCP no quirúrgico^{17,18}.

En este estudio hemos identificado siete variables con diferencias significativas en las supervivencias de los diferentes subgrupos. Al estudiar estos siete factores en un modelo multivariante, como es el modelo del azar proporcional de Cox, sólo tres variables muestran una influencia en el pronóstico estadísticamente significativa: la invasión ganglionar, las neoplasias mal diferenciadas y el tamaño tumoral. El resto de variables significativas en el modelo univariante no son identificadas por el modelo de Cox al no aportar mayor información pronóstica de la obtenida con las tres anteriores.

En nuestra serie, los pacientes con invasión ganglionar mediastínica han presentado una supervivencia excepcionalmente corta. Algunos estudios han obtenido supervivencias prolongadas en el grupo de pacientes con afectación mediastínica al asociar radioterapia postoperatoria a una cirugía presuntamente radical^{19,20}. Probablemente, la radioterapia postoperatoria puede beneficiar algunos pacientes con invasión pleural o de ganglios no mediastínicos. El relativo buen pronóstico de los pacientes en estadio I y II, junto a la escasa presentación de casos en estos estadios, dificulta la ejecución de ensayos encaminados a demostrar la eficacia del tratamiento radioterápico complementario^{21,22}. En general tampoco se ha demostrado la utilidad de la inmunoterapia o la quimioterapia como tratamiento adyuvante a la cirugía en el CPNCP^{14,18}.

La mortalidad operatoria del 8 % es muy similar a la obtenida por otros autores^{1,4}. Se conocen algunos factores de riesgo de la mortalidad operatoria: edad, extensión de la resección pulmonar y la patología cardiovascular. Sin embargo, estos factores sólo dan cuenta de un 12 % del riesgo de muerte postoperatoria²³ dando a entender que el azar o factores desconocidos o no estudiados tienen un papel mucho más importante.



La supervivencia global de toda la serie muestra una tasa de mortalidad que disminuye progresivamente para estabilizarse relativamente a partir de los 18 meses. La previsión de supervivencia a los cinco años concuerda con la presentada en otros estudios para pacientes de características similares^{1,3,4}.

BIBLIOGRAFIA

1. Selawry OS, Hansen HH. Lung cancer. En: Holland JF Frei E ed: *Cancer Medicine*. Philadelphia, Lea and Febiger 1982. 2 ed; 1709-1743.
2. Mountain CF. Biologic, physiologic and technical determinants in surgical therapy for lung cancer. En: Stratus MJ (ed): *Lung Cancer: Clinical Diagnosis and Treatment*, New York, Grune and Stratton, 1977; 185-198.
3. Sanchez Lloret J, Mateu Navarro M, Agustí Vidal A, Estapé J, Letang E, Callejas MA, Marín Perez A, Bombi JA, Grau JJ. Tratamiento quirúrgico del carcinoma broncopulmonar. *Neoplasia* 1985; 2:51-56.
4. Tarazona V, Padilla J, Blasco E, Cantó A, Zarza AG, Pastor J, Romar A, París F. Resultados en el tratamiento quirúrgico del cancer de pulmón. Factores pronósticos. *Arch Bronconeumol* 1978; 14:158-163.
5. Shields TW, Higgins GA, Keehn RJ. Factors influencing survival after resection for bronchial carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972; 64:391-399.
6. Lipford EH, Eggleston JC, Lillemoie KD, Sears DL, Moore GW, Baker RR. Prognostic factors in surgically resected limited-stage, nonsmall cell carcinoma of the lung. *Am J Surg Pathol* 1984; 8:357-365.
7. Harmer MH. *Union Internacional Contra el Cáncer. TNM. Clasificación de los Tumores Malignos. Tercera Edición*. Ginebra 1978.
8. Organización Mundial de la Salud. *Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología*. Publicación Científica No. 345. Washington 1977.
9. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observation. *J Am Stat Ass* 1958; 53:457-481.
10. Gehan EA. A generalized Wilcoxon Test for comparing arbitrarily singly-censored samples. *Biometrika* 1965; 52:203-223.
11. Lee ET A. Lifetime Learning Publication ed. *Statistical Methods for survival data analysis*. Belmont 1980. 142-144.
12. Cox DR. Regression models and life-tables. *J R Stat Soc* 1972; 34:187-220.
13. Armitage P, Gehan EA. Statistical methods for the identification and use of prognostic factors. *Int J Cancer* 1974; 13:16-36.
14. Minna JD, Higgins GA, Glatstein EJ. Cancer of the lung. In DeVita VT Jr, Hellman S and Rosenberg SA (eds): *Cancer. Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia. J.B. Lippincott Company 1982; 396-474.
15. Tosi P, Luzi P, Leoncini L, Miracco C, Gambacorta M, Grossi A. Bronchogenic carcinoma: Survival after surgical treatment according to stage, histologic type and immunomorphologic changes in regional lymph nodes. *Cancer* 1981; 48:2288-2295.
16. Zimmerman PV, Hawson GAT, Bint MH, Parsons PG. Ploidy as a prognostic determinant in surgically treated lung cancer. *Lancet* 1987; ii:530-533.
17. Stanley KE. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *JNCI* 1980; 65:25-32.
18. Chastang C, Lebeau B, Charpak Y, Decroix G. Prognostic factors from a randomized clinical trial in resected lung cancer. *Stat Med* 1985; 4:279-285.
19. Martini N, Flehinger BJ, Zaman MB, Beattie EJ. Results of resection in non-oat cell carcinoma of the lung with mediastinal lymph node metastases. *Ann Surg* 1983; 198:386-397.
20. Kirsh MM, Rotman H, Argenta L, Bove E, Cimmino V, Tashian J, Ferguson P, Sloan H. Carcinoma of the lung: Results of treatment over ten years. *Ann Thor Surg* 1976; 21:371-377.
21. Ferguson MK, Little AG, Golomb HM, Hoffman PC, DeMeester TR, Beveridge R, Skinner DB. The role of adjuvant therapy after resection of T1 N1 M0 and T2 N1 M0 non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91: 344-349.
22. Martini N, Flehinger BJ, Nagasaki F, Hart B. Prognostic significance of N1 disease in carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86: 646-653.
23. Kohman LJ, Meyer JA, Ikins PM, Oates RP. Random versus predictable risks of mortality after thoracotomy for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91:551-554.