

Carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas T2N1M0. Cirugía y factores pronósticos

J. Padilla, V. Calvo, J.C. Peñalver, C. Jordá, J. Escrivá, J. Cerón, A. García Zarza, J. Pastor y E. Blasco

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

OBJETIVO: Determinar los factores pronósticos de supervivencia de un grupo de pacientes operados de un carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas y clasificados como T2N1M0.

PACIENTES Y MÉTODOS: Se estudió a 216 pacientes tratados exclusivamente con cirugía. La supervivencia se analizó con el método de Kaplan-Meier y se utilizó el modelo de Cox para el análisis multivariante.

RESULTADOS: La supervivencia global fue del 39,8% a los 5 años y del 29,9% a los 10 años. El sexo, la edad, la presencia o ausencia de síntomas, la amplitud de la exéresis, el número de ganglios afectados y su localización no influyeron en la supervivencia. El tamaño tumoral ($p = 0,04$) y la estirpe histológica ($p = 0,03$) sí condicionaron significativamente el pronóstico. Ambas variables entraron en regresión cuando se utilizó el análisis multivariante.

CONCLUSIONES: Los pacientes operados de un carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas clasificado como T2N1M0 tienen una probabilidad de supervivencia global a los 5 años en torno al 40%. Sin embargo, no es un grupo de pacientes con un pronóstico homogéneo, ya que en nuestro estudio estuvo condicionado por la estirpe histológica (un 45,5% para los epidermoides y un 25% para los no epidermoides) y el tamaño tumoral (un 53% en los tumores con un diámetro ≤ 3 cm, un 45% entre 3,1-5 cm y un 29% en > 5 cm).

Palabras clave: Carcinoma broncogénico. Estadio Ib. T2N1M0. Cirugía. Factores pronósticos.

T2N1M0 Non-Small Cell Lung Cancer: Surgery and Prognostic Factors

OBJECTIVE: To determine the prognostic factors for the survival in a group of patients operated on for a non-small cell lung cancer classified as T2N1M0.

PATIENTS AND METHODS: Two hundred sixteen patients treated exclusively with surgery were studied. Kaplan-Meier survival and Cox multivariable regression analyses were used.

RESULTS: The overall survival rate was 39.8% at 5 years and 29.9% at 10 years. Sex, age, presence or absence of symptoms, type of resection, number, and location of affected lymph nodes had no effect on survival. Tumor size ($P=0.04$) and histologic type ($P=0.03$) did significantly affect prognosis. Both variables entered into the Cox multivariable regression model.

CONCLUSIONS: Patients operated on for non-small cell lung cancer classified as T2N1M0 have an overall probability of 5-year survival of approximately 40%. However, the prognosis for this group of patients is heterogeneous: in our study it was affected by the histologic type (45.5% for squamous cell and 25% for non-squamous cell cancers) and tumor size (53% for tumors with a diameter of ≤ 3 cm, 45% for tumors between 3.1 and 5 cm, and 29% for a tumor diameter > 5 cm).

Key words: Carcinoma bronchogenic. Stage Ib. T2N1M0. Surgery. Prognosis.

Introducción

El estadio II es el que más variaciones ha sufrido cada vez que se ha revisado el sistema de estadificación del carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas (CBNACP). En el sistema actual, el estadio IIB agrupa a tumores, potencialmente resecables, que invaden estructuras extrapulmonares y sin afectación ganglionar (T3N0M0) con tumores confinados exclusi-

vamente en el parénquima pulmonar pero con afectación ganglionar no mediastínica (T2N1M0)¹.

En diferentes series que recogen la supervivencia de los pacientes operados de un CBNACP clasificados como T2N1M0, vemos que ésta oscila entre el 38 y el 43,8% a los 5 años²⁻⁶. Aunque existen trabajos dedicados al estudio del impacto de la afectación ganglionar no mediastínica en la supervivencia, su número es escaso, y son anecdóticos los dedicados exclusivamente a los tumores clasificados como T2N1M0⁷.

El objetivo de nuestro trabajo es estudiar la supervivencia y los factores que la condicionan en un grupo de pacientes operados de un CBNACP y clasificados como T2N1M0.

Correspondencia: Dr. J. Padilla.
Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario La Fe.
Avda. de Campanar, 21. 46009 Valencia. España.
Correo electrónico: jpadilla@comv.es

Recibido: 24-8-2004; aceptado para su publicación: 16-11-2004.

Pacientes y métodos

Desde 1970 hasta 2001, se intervino quirúrgicamente en el Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Universitario La Fe de Valencia a un total de 222 pacientes con un CBNACP que se clasificó como T2N1M0 de acuerdo con el TNM patológico, según la normativa propuesta por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica¹. Seis pacientes (2,7%) fallecieron en el postoperatorio y fueron excluidos del estudio. En los 216 pacientes restantes se practicó una resección completa, entendiéndose como tal cuando los bordes de resección no estaban invadidos macro o microscópicamente. Durante todo el período de estudio nuestra actitud quirúrgica no cambió, es decir, no practicamos resección ganglionar sistemática del mediastino y sólo se procedía a extirpar los ganglios palpables o visibles. Se utilizó el mapa ganglionar descrito por Naruke et al⁸ para clasificar el grado de afectación ganglionar. Ningún paciente recibió tratamiento adyuvante a la cirugía.

El sexo, la edad, la presencia o ausencia de síntomas, la amplitud de la exéresis pulmonar practicada, la estirpe histológica, el tamaño tumoral, el número de ganglios afectados y su localización fueron las variables seleccionadas, retrospectivamente, para el estudio de la supervivencia.

Análisis estadístico

Se utilizó el método de Kaplan-Meier para el cálculo de la supervivencia y las curvas se compararon mediante el test de rangos logarítmicos y el test de tendencia cuando fue necesario. El punto de corte en las variables continuas, caso de la edad, tamaño tumoral y número de ganglios afectados, se estableció de manera arbitraria a partir de otros estudios previos. Se utilizó el modelo de Cox de riesgos proporcionales para el análisis multivariante incluyendo sólo las variables que mostraron un nivel de significación $p \leq 0,1$ en el análisis univariante.

Resultados

La supervivencia de la serie fue del 39,8% a los 5 años y del 29,9% a los 10 años (fig. 1).

De los pacientes estudiados, 211 eran varones y 5 mujeres. La edad media (\pm desviación estándar) fue de $61,7 \pm 9,1$ años (rango: 26-79). En 48 ocasiones el tu-

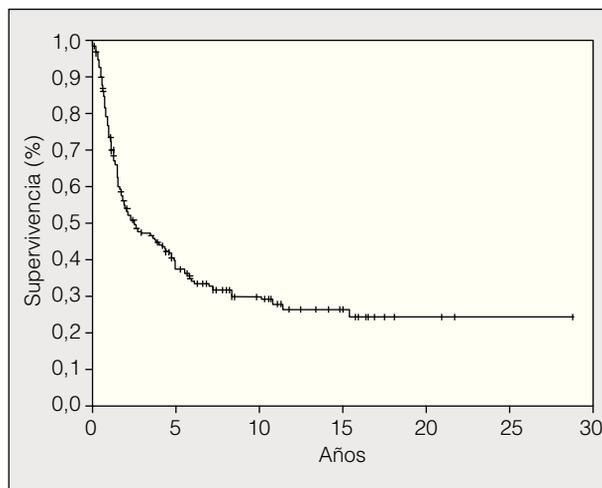


Fig. 1. Supervivencia global de la serie.

mor fue un hallazgo casual, mientras que 168 presentaron síntomas. Precisaron una neumonectomía 91 pacientes y en 125 fue necesaria una resección pulmonar parcial. La estirpe tumoral fue epidermoide en 153 ocasiones y no epidermoide en 63. El tamaño tumoral medio fue de $5,3 \pm 2,1$ cm (rango: 0,6-15). En 87 ocasiones la afectación ganglionar se localizó en la zona hilar (estación 10), en 12 interlobular (estación 11), en 110 lobular (estación 12) y en 7 segmentaria (estación 13). La invasión ganglionar sólo se limitó a un ganglio en 101 pacientes y afectó a más de uno en 115.

En la tabla I quedan recogidas las variables y la supervivencia estimada mediante el método univariante. Hemos comprobado que el tamaño tumoral influyó en la supervivencia, pues el pronóstico era significativamente peor a medida que el tamaño era mayor ($p = 0,04$) (fig. 2). Igualmente, la estirpe epidermoide condicionó un pronóstico significativamente mejor ($p = 0,03$) (fig. 3). Ambas variables fueron las únicas que entraron en regresión cuando se utilizó el análisis multivariante (tabla II).

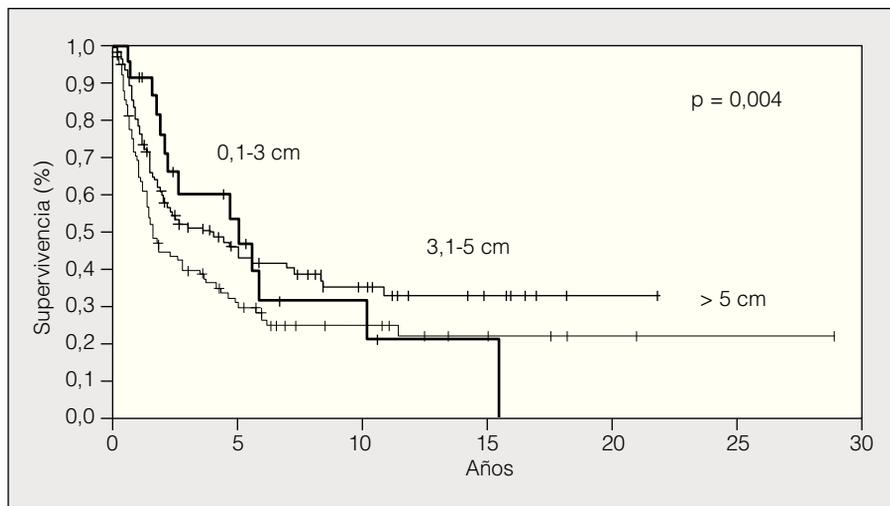


Fig. 2. Supervivencia y tamaño tumoral.

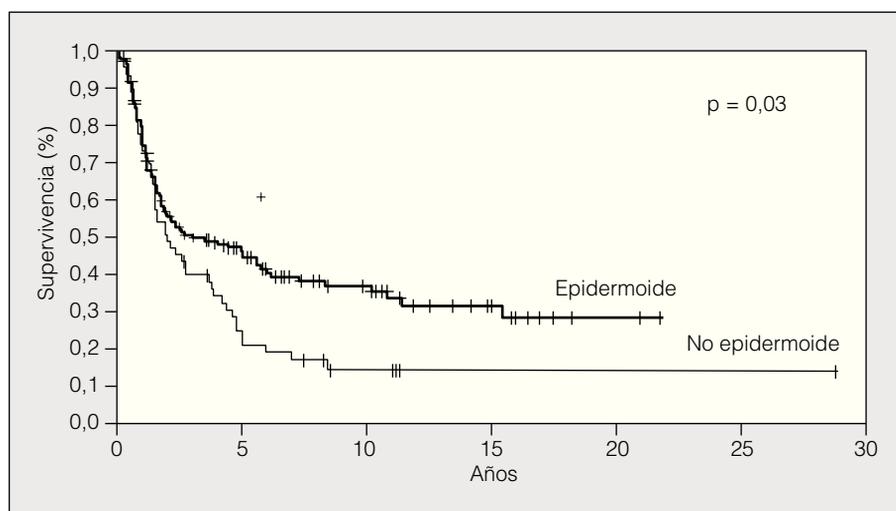


Fig. 3. Supervivencia y estirpe histológica.

Discusión

En el sistema de estadificación vigente, el estadio IIB está configurado por un grupo muy heterogéneo de pacientes pero que tienen un punto en común, y es que la cirugía continúa siendo el tratamiento de elección. En

nuestra experiencia, la supervivencia global a los 5 años de los pacientes con tumores clasificados como T2N1M0 fue del 39,85%, equiparable a la de otras series quirúrgicas²⁻⁷.

Como hemos comentado, la mayoría de trabajos encomendados a valorar el impacto de la afectación ganglionar no mediastínica en la supervivencia lo hacen desde la perspectiva global del N1, independientemente del grado de invasión tumoral (T). Algunos autores coinciden en que la invasión de los ganglios del hilio pulmonar (estación 10) o intercisural (estación 11) determina un peor pronóstico que la invasión ganglionar lobular (estaciones 12 y 13)⁹⁻¹¹.

Como norma general, la invasión de más de un ganglio linfático^{2,6,12,13}, la estirpe no epidermoide⁶ y el tamaño tumoral² se han considerado factores de peor pronóstico. Van Velzen et al⁷, en un artículo dedicado exclusivamente a los CBNACP clasificados como T2N1M0, comprobaron mediante el análisis multivariante que la edad superior a 60 años, la afectación ganglionar en la estación 10 y la variedad no epidermoide condicionaron un peor pronóstico. En nuestra experiencia, la estirpe histológica y el tamaño tumoral influyeron en la supervivencia. Si bien la invasión de más de un ganglio determinó una supervivencia menor que cuando sólo había un ganglio afectado, la diferencia no fue significativa.

Recientemente Osaki et al¹² han observado que, al igual que acontece con el N2, si la afectación ganglionar no mediastínica se reconocía preoperatoriamente o durante la exploración quirúrgica (macroscópica), la supervivencia era equiparable al N2. Por el contrario, cuando el diagnóstico de N1 se estableció mediante el examen histológico postoperatorio (microscópica), el pronóstico fue similar al N0.

Para algunos autores^{7,9-11}, la supervivencia de los pacientes con afectación ganglionar de la estación 10 está más próxima al N2 y es significativamente distinta del resto de las estaciones que definen al N1. Algún autor señala que este hecho podría estar condicionado por la limitación existente para la clasificación anatómica de

TABLA I
Variables y supervivencia. Análisis univariante

Variable	N.º de pacientes	Supervivencia 5 años (%)	P
Sexo			
Varón	211	38	0,69
Mujer	5	37,5	
Edad (años)			
≤ 60	90	45	0,08
> 60	126	36	
Síntomas			
Asintomático	48	31	0,87
Síntomático	168	39,5	
Exéresis			
Parcial	125	37	0,35
Neumonectomía	91	45	
Estirpe histológica			
Escamoso	153	45,5	0,03
No escamoso	63	25	
Diámetro tumoral (cm)			
0,1-3	23	53	0,04
3,1-5	103	45	
> 5	90	29	
N.º de ganglios			
1	101	43	0,28
> 1	115	33,5	
Localización de ganglios			
Hiliar	129	39	0,95
No hiliar	87	39	

TABLA II
Análisis multivariante

Variable	Coefficiente de regresión	P
Estirpe histológica	0,3958	0,03
Tamaño	0,0987	0,02

Riesgo = estirpe histológica × 0,3958 + tamaño × 0,0987. Estirpe histológica: epidermoide, 1; no epidermoide, 2. Tamaño en centímetros.

ciertas estaciones ganglionares, por lo que ganglios de localización mediastínica podrían infraestadificarse y considerarse N1. Watanabe et al¹⁴, en un reciente estudio encaminado a valorar la variabilidad interobservador, han comprobado que un elevado porcentaje de pacientes (34,1%) categorizados como N1 por un observador eran clasificados como N2 por otro y viceversa, y en todos los casos la estación 10 se vio implicada. Sin duda, preguntas clásicas como dónde empieza el hilio pulmonar y termina el mediastino continúan sin respuesta¹⁵. En nuestra serie no hemos encontrado diferencia en la supervivencia según la localización de la invasión ganglionar.

No existe evidencia de que la radioterapia postoperatoria tenga ningún beneficio en estos pacientes y, aunque parece que la incidencia de recidiva local puede reducirse significativamente, algún metaanálisis ha mostrado incluso un detrimento significativo en la supervivencia en los pacientes en quienes la cirugía se completó con radioterapia¹⁶. Igualmente, la quimioterapia adyuvante^{17,18} o neoadyuvante^{19,20} no se consideran pautas terapéuticas estándar y su empleo se reserva para pacientes incluidos en ensayos clínicos. Como hemos comentado, ninguno de nuestros pacientes recibió tratamiento adyuvante a la cirugía.

A modo de conclusión, los pacientes operados de un CBNACP clasificados como T2N1M0 tienen una probabilidad de supervivencia a los 5 años en torno al 40%. Sin embargo, no es un grupo de pacientes con un pronóstico homogéneo, ya que en nuestra serie estuvo condicionado por la estirpe histológica y el tamaño tumoral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de Trabajo de la SEPAR. Normativa actualizada (1998) sobre diagnóstico y estadificación del carcinoma broncogénico. Arch Bronconeumol. 1998;34:437-52.
2. Martini N, Burt M, Bains M, McCormack P, Rusch V, Ginsberg R. Survival after resection of stage II non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg. 1992;54:460-6.
3. Mountain CF. Revision in the international staging system for lung cancer. Chest. 1997;111:1710-7.
4. Inoue K, Sato M, Fujimura S, Sakurada A, Takahashi S, Usuda K, et al. Prognostic assessment of 1310 patients with non-small-cell lung cancer who underwent complete resection from 1980 to 1993. J Thorac Cardiovasc Surg. 1998;116:407-11.
5. Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, Asamura H. Prognosis and survival after resection for bronchogenic carcinoma based on the 1997 TNM-staging classification: the Japanese experience. Ann Thorac Surg. 2001;71:1759-64.
6. Calvo Medina V, Padilla Alarcón J, París Romeu F, Blasco Armengod E, Pastor Guillem J, García Zarza A. Supervivencia posquirúrgica en el estadio II del carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas. Arch Bronconeumol. 2001;37:19-26.
7. Van Velzen E, Snijder RJ, Brutel de la Rivière A, Elbers HJ, Van den Bosch JM. Lymph node type as a prognostic factor for survival in T2N1M0 non-small cell lung carcinoma. Ann Thorac Surg. 1997;63:1436-40.
8. Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S. Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 1978;76:832-9.
9. Yano T, Yokoyama H, Inoue T, Asoh H, Tayama K, Ichinose Y. Surgical results and prognostic factors of pathologic N1 disease in non-small-cell carcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg. 1994;107:1398-402.
10. Riquet M, Manac'h D, Le Pimpec-Barthes F, Dujon A, Chehab A. Prognostic significance of surgical-pathologic N1 disease in non-small cell carcinoma of the lung. Ann Thorac Surg. 1999;67:1572-6.
11. Marra A, Hillejan L, Zaboura G, Fujimoto T, Greschuchna D, Stamatidis G. Pathologic N1 non-small cell lung cancer: correlation between pattern of lymphatic spread and prognosis. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003;125:543-53.
12. Osaki T, Nagashima A, Yoshimatsu T, Tashima Y, Yasumoto K. Survival and characteristics of lymph node involvement in patients with N1 non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2004;43:151-7.
13. Sayar A, Turna A, Kilicgun A, Solak O, Urer N, Gurses A. Prognostic significance of surgical-pathologic multiple-station N1 disease in non-small cell carcinoma of the lung. Eur J Cardiothorac Surg. 2004;25:434-8.
14. Watanabe S, Ladas G, Goldstraw P. Inter-observer variability in systematic nodal dissection: a comparison of European and Japanese nodal designation. Ann Thorac Surg. 2002;73:245-8.
15. Asamura H, Suzuki K, Kondo H, Tsuchiya R. Where is the boundary between N1 and N2 stations in lung cancer? Ann Thorac Surg. 2000;70:1839-42.
16. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. Lancet. 1998;352:257-63.
17. 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.
18. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2004;350:351-60.
19. Pister KMW, Ginsberg RJ, Giroux DJ, Putnam JB, Kris MG, Johnson DH, et al. Induction chemotherapy before surgery for early-stage lung cancer: a novel approach. J Thorac Cardiovasc Surg. 2000;119:423-39.
20. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, Chevret S, Quoix E, Lebeau B, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0) II, and IIIa non-small cell lung cancer. J Clin Oncol. 2002;20:247-53.