



Original

## Factores pronóstico en el carcinoma bronquial no microcítico menor de 3 centímetros (análisis actuarial, incidencia acumulativa y grupos de riesgo)



Juan C. Peñalver Cuesta<sup>a,\*</sup>, Carlos Jordá Aragón<sup>b</sup>, Nuria Mancheño Franch<sup>c</sup>, José A. Cerón Navarro<sup>b</sup>, Karol de Aguiar Quevedo<sup>a</sup>, Miguel Arrarás Martínez<sup>a</sup>, Francisco J. Vera Sempere<sup>c</sup> y Jose D. Padilla Alarcón<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cirugía Torácica, Fundación Instituto Valenciano de Oncología (FIVO), Valencia, España

<sup>b</sup> Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

<sup>c</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 22 de octubre de 2014

Aceptado el 20 de noviembre de 2014

On-line el 14 de enero de 2015

#### Palabras clave:

Carcinoma pulmonar no microcítico

Cirugía

Supervivencia

Incidencia acumulativa

Grupos de riesgo

### R E S U M E N

**Introducción:** En la clasificación TNM, los factores determinantes del factor T en el carcinoma pulmonar no microcítico apenas han variado con el tiempo y todavía se basan únicamente en características anatómicas. Nuestro objetivo fue estudiar la influencia en la supervivencia de estos y otros factores de tipo morfológico.

**Métodos:** Se incluyeron 263 pacientes sometidos a resección pulmonar por carcinoma pulmonar no microcítico en estadio I patológico y diámetro  $\leq 3$  cm. Se realizó un estudio de supervivencia y de estimación del riesgo competitivo observando variables clínicas, quirúrgicas y patológicas, siguiendo los métodos de análisis actuarial y de incidencia acumulativa, respectivamente. Posteriormente, se creó un modelo de riesgo de acuerdo con los resultados.

**Resultados:** La supervivencia fue de 79,8 y 74,3% a los 5 y 10 años, respectivamente. Los factores con mejor pronóstico, estadísticamente significativo según el método actuarial fueron: presencia de síntomas, hábito tabáquico, FEV1  $> 60\%$ , número de ganglios resecaados  $> 7$ , tipo histológico escamoso, ausencia de invasión vascular, ausencia de invasión pleural visceral y presencia de invasión bronquial lobar proximal. La edad  $< 50$  años rozó la significación estadística. En el análisis multivariante entraron en regresión la invasión pleural visceral y la invasión vascular. El estudio de riesgo competitivo mostró una probabilidad de muerte por cáncer de 14,3 y 35,1% en 5 y 10 años, respectivamente. Las variables significativas en los análisis univariante y multivariante fueron similares excepto el FEV1  $> 60\%$ .

**Conclusiones:** La presencia de invasión pleural visceral y la invasión vascular determina la supervivencia o el riesgo de muerte por carcinoma pulmonar no microcítico  $\leq 3$  cm y permiten elaborar un modelo predictivo de riesgo.

© 2014 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Prognostic Factors in Non-Small Cell Lung Cancer Less Than 3 Centimeters: Actuarial Analysis, Accumulative Incidence and Risk Groups

#### A B S T R A C T

#### Keywords:

Non-small cell lung cancer

Surgery

Survival

Cumulative incidence

Risk groups

**Introduction:** In TNM classification, factors determining the tumor (T) component in non-small cell lung cancer have scarcely changed over time and are still based solely on anatomical features. Our objective was to study the influence of these and other morphopathological factors on survival.

**Methods:** A total of 263 patients undergoing lung resection due to stage I non-small cell lung cancer  $\leq 3$  cm in diameter were studied. A survival analysis and competing-risk estimate study was made on the basis of clinical, surgical and pathological variables using actuarial analysis and accumulative incidence methods, respectively. A risk model was then generated from the results.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jpenalve@ono.com](mailto:jpenalve@ono.com) (J.C. Peñalver Cuesta).

**Results:** Survival at 5 and 10 years was 79.8 and 74.3%, respectively. The best prognostic factors were presence of symptoms, smoking habit and FEV1 > 60%, number of resected nodes > 7, squamous histology, absence of vascular invasion, absence of visceral pleural invasion and presence of invasion more proximal than the lobar bronchus. All these were statistically significant according to the actuarial method. The factor "age < 50 years" was close to the margin of statistical significance. Pleural invasion and vascular invasion were entered in the multivariate analysis. The competing-risk analysis showed a probability of death due to cancer of 14.3 and 35.1% at 5 and 10 years, respectively. Significant variables in the univariate and multivariate analyses were similar, with the exception of FEV1 > 60%.

**Conclusions:** Pleural invasion and vascular invasion determine survival or risk of death due to non-small cell lung cancer  $\leq 3$  cm and can be used for generating a predictive risk model.

© 2014 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

En la clasificación TNM, promovida por la AJCC y la UICC para el carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM), el descriptor T no había variado prácticamente desde 1974 hasta 2009. En la 7.<sup>a</sup> y última revisión, avalada por IASLC, uno de los puntos novedosos ha sido la modificación del factor T en el estadio I. El estadio IA continúa reservado para tumores con un tamaño  $\leq 3$  cm, sin invasión de la pleura visceral (IPV) o sin evidencia de invasión proximal a un bronquio lobar (ILP), atelectasia o neumonitis. Sin embargo, un nuevo punto de corte en 2 cm ha determinado dos nuevos subgrupos, T1aN0M0 para los  $\leq 2$  cm y T1bN0M0 para los comprendidos entre 2,1-3 cm. El estadio IB también ha variado en función de tamaño tumoral; se incluirían como T2aN0M0 los de  $\leq 3$  cm pero con IPV o ILP o atelectasia o neumonitis y los de 3,1-5 cm. Los comprendidos entre 5,1-7 cm se clasificarían T2bN0M0 y los > 7 cm como T3N0M0, pasando a engrosar el estadio IIB<sup>1,2</sup>.

Sin embargo, otros condicionantes del descriptor T como la IPV, la ILP o la manifestación radiológica del tumor, han permanecido inalterables, habiéndose pospuesto el estudio de su implicación pronóstica para una futura revisión<sup>3,4</sup>.

Igualmente, otros factores pronósticos, sobre todo de tipo morfológico y molecular, que pudieran condicionar la supervivencia, no han sido tenidos en cuenta en la clasificación TNM. Factores como la estirpe histológica, el grado de diferenciación tumoral, la invasión vascular (IV) tumoral, la presencia de necrosis, etc.<sup>5,6</sup>, o de carácter molecular<sup>7</sup> son motivo de interés a la hora de establecer el pronóstico y los posibles tratamientos con intencionalidad adyuvante<sup>5,7-9</sup>.

El propósito de nuestro estudio es la validación del nuevo modelo de estadificación propuesto para los CPNM con un diámetro máximo de 3 cm y clasificados en estadio I, y la búsqueda de otros factores pronósticos, tanto clínicos como morfológicos, no recogidos en el actual sistema de clasificación TNM, a fin de confeccionar un modelo de riesgo para estos pacientes.

## Material y método

El periodo de estudio comprendió entre el 1 de enero de 1990 y el 31 de diciembre de 2009. Se incluyeron, de forma prospectiva, los datos clínico-quirúrgicos de 268 pacientes consecutivos afectados de un CPNM con un diámetro máximo de 3 cm y clasificados en estadio I patológico. Todos ellos sometidos, en un único centro sanitario, a una resección pulmonar anatómica (lobectomía, bilobectomía o neumonectomía), excluyéndose las sublobares, con intencionalidad curativa. Las piezas anatomopatológicas fueron revisadas para este estudio por un único anatomopatólogo.

Fueron excluidos 5 pacientes fallecidos en el período perioperatorio, ya que el objetivo del estudio fue la valoración de factores pronósticos que pudieran condicionar la supervivencia a largo plazo. Los 263 pacientes restantes fueron seguidos evolutivamente durante un período mínimo de 12 meses (mediana:

5,31 años [0,23-21,46]). El seguimiento finalizó el 31 de diciembre de 2010, quedando establecido el censor el 1 de enero de 2011.

### Variables clínicas

Se analizaron un conjunto de variables demográficas como el sexo y la edad, esta última tratada de forma continua y dicotomizada a través de cortes de estudio en los 50, 60 y 70 años. Entre las variables clínicas se incluyeron los distintos tipos de síntomas en el momento del diagnóstico de la enfermedad y la comorbilidad asociada al paciente y su categorización y ordenación según el índice de Charlson<sup>10</sup>. También se consideró el hábito tabáquico, categorizándose en no fumadores, fumadores y ex fumadores. Dentro de la valoración preoperatoria, se estudiaron el FEV1 y la FVC, expresado como el valor porcentual del teórico y la relación FEV1/FVC, la presencia de un ECG anormal, la localización radiológica tumoral, tanto en la lateralidad pulmonar como en la localización lobar o su situación central o periférica. La fibrobroncoscopia nos permitió definir su visualización bronquial y la afectación del eje bronquial principal.

Se estudiaron distintas variables asociadas al procedimiento quirúrgico como la amplitud de la resección, su ampliación a estructuras anatómicas vecinas y la necesidad de utilizar técnicas de angio o broncoplastia. Se analizó el número de ganglios resecaados en la exéresis.

### Variables anatomopatológicas

El estudio de la estirpe histológica de la tumoración se realizó según la clasificación de la OMS de 2004, categorizándose el grado de diferenciación en bien, moderada o pobremente diferenciado. En el caso de los carcinomas escamosos se valoró la queratinización y la presencia de puentes intercelulares. En los adenocarcinomas se basó en criterios convencionales de arquitectura tumoral y atipias citológicas.

El tamaño tumoral se estimó en función de su diámetro máximo y fue tratado como variable continua y categorizado según puntos de corte en 1 y 2 cm. El grado de invasión de la pleura visceral se realizó en función de la propuesta de la IASLC<sup>4</sup>, basada en los estudios de Hammar<sup>11</sup>. Se determinó la presencia o ausencia de IV, invasión linfática, invasión perineural y necrosis tumoral.

### Análisis estadístico

Los datos de las distintas variables fueron recogidos en soporte informático, utilizando para análisis estadístico el lenguaje y entorno de programación RStudio v0.97.320, usando los paquetes maxstat v0.7-17, survival v2.37-2, Design 2.3-0, prodlim v1.3.7 y cmprsk v2.2-6.

Para el cálculo de la supervivencia se utilizó el método de análisis actuarial de Kaplan-Meier y para establecer comparaciones

los test de *log-rank*. Fueron considerados eventos no censurados la muerte por cáncer o desconocida, asumiendo esta última también como cáncer. Los datos fueron considerados estadísticamente significativos con un valor  $p < 0,05$ . Las variables con una  $p < 0,10$  fueron incluidas en el análisis multivariante usando el método de

riesgo proporcional de Cox para eventos temporales (observaciones incompletas).

Utilizando los coeficientes de regresión de las variables seleccionadas en el análisis multivariante, se calculó el riesgo de cada uno de los pacientes y se establecieron distintos grupos de riesgo

**Tabla 1**  
Análisis descriptivo de la serie

		n	%	×	δ
Sexo	Hombre	226	85,9		
	Mujer	37	14,1		
Edad (años)				62,5	8,8
Sintomatología	Asintomático	151	57,4		
	Sintomáticos	112	42,6		
Tabaquismo	Fumador activo	121	46,0		
	Ex fumador	108	41,1		
	No fumador	34	12,9		
Comorbilidad	Diabetes mellitus	20	10,6		
	Hipertensión arterial	79	30,0		
	Cardiopatía	33	16,7		
	Arteriopatía periférica	37	14,1		
	EPOC	33	12,5		
	Neoplasias	47	17,9		
	I. renal crónica	4	1,5		
	Hepatopatía	19	7,2		
Índice de Charlson	0	90	34,2		
	1	71	27,0		
	2	63	24,0		
	3	20	7,6		
	4	12	4,6		
	5	5	1,9		
	6	2	0,8		
Espirometría	FEV1/FVC < 0,7	33	12,5		
	FEV1 < 0,6	27	10,2		
ECG	Normal	233	88,6		
	Patológico	30	11,4		
Lóbulo	Bronquio principal derecho	2	0,8		
	Lóbulo superior derecho	89	33,8		
	Bronquio intermediario	4	1,5		
	Lóbulo Medio	13	4,9		
	Lóbuloinferior. derecho	36	13,7		
	Bronquio principal izquierdo	10	3,8		
	Lóbulo superior izquierdo	79	30,1		
	Lóbulo inferior izquierdo	30	11,4		
Toracotomía	Derecha	144	54,8		
	Izquierda	119	45,2		
Amplitud de exéresis	Lobectomía	228	86,7		
	Bilobectomía	11	4,2		
	Neumonectomía	24	9,1		
Típica/atípica	Típica	256	97,3		
	Ampliada segmento lobar	3	1,1		
	Broncoplastia	3	1,1		
	Angioplastia	1	0,4		
Tipo histológico	Epidermoide	115	43,7		
	Adenocarcinoma	134	50,9		
	Anaplásico de c. grandes	14	5,3		
Tamaño tumoral (cm)				2,2	0,7
Diferenciación tumoral	G1	123	46,8		
	G2	92	35,0		
	G3	48	18,2		
Invasión linfática	Sí	56	21,3		
	No	207	78,7		
Invasión perineural	Sí	33	12,5		
	No	230	87,5		
Necrosis	Sí	182	69,2		
	No	81	30,8		
Invasión vascular	Sí	60	22,8		
	No	203	77,2		
Invasión pleural	pI0	229	87,1		
	pI1	32	12,1		
	pI2	2	0,8		
T1	T1a	72	27,4		
	T1b	105	39,9		
T2a	Bronquial	42	16		
	IPV	34	12,9		
	Cisura	10	3,8		

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV1: volumen espiratorio máximo en el 1er segundo; FVC: capacidad vital forzada; IPV: invasión de la pleura visceral.

en función de la presencia o ausencia de las variables pronósticas. Las curvas actuariales de estos grupos fueron construidas con el método de Kaplan-Meier y comparadas mediante el test de tendencia. En el caso de que este fuera significativo se compararon las distintas curvas de forma pareada con el test de log-rank.

El estimador de Kaplan-Meier es el método no paramétrico más utilizado para calcular la supervivencia sin necesidad de que el evento analizado haya sucedido en todos los casos (observación incompleta). Sin embargo, la utilización de modelos que tienen en cuenta la presencia de riesgos que compiten con el evento a analizar, en nuestro caso mortalidad por causas no debidas a CP, permite estimaciones más precisas de la supervivencia y, además, estimar el riesgo de muerte por otras causas. El método de incidencia acumulativa (riesgo competitivo) satisface estas expectativas y ha sido por ello también elegido para el análisis de la supervivencia<sup>12</sup>.

Para el análisis de la incidencia acumulativa, se consideraron eventos competitivos la mortalidad por otra causa, incluida la mortalidad por un segundo CP. Los datos fueron considerados estadísticamente significativos cuando el valor de  $p < 0,05$ . Las variables con un valor de  $p < 0,10$  fueron incluidas en el análisis multivariante usando el método de Fine y Gray para la incidencia acumulativa<sup>13</sup>.

## Resultados

Las características y valores del estudio descriptivo de la serie quedan reflejadas en la [tabla 1](#). Un 43,7% de pacientes seguían vivos en el momento del cierre del estudio, habiendo fallecido 49 por causas relacionadas con su proceso tumoral (18,6%) y 6 por causas desconocidas. La causa de muerte fue distinta al CP en 93 pacientes (35,3%), siendo la causa un segundo carcinoma metacrónico en 23. No existió pérdida de seguimiento de ningún caso ([tabla 2](#)).

En el análisis actuarial de Kaplan-Meier, la probabilidad de supervivencia cáncer-específica fue del 79,8 y del 74,3% a los 5 y 10 años respectivamente ([fig. 1](#)). No se observaron diferencias cuando se examinó en punto de corte del tamaño en 2 cm ni al analizar los subgrupos T1 y T2, o T1a, T1b y T2a. Mostraron significación estadística como factores de buen pronóstico la presencia de síntomas ( $p = 0,040$ ), la historia previa de fumador ( $p = 0,037$ ), un FEV1  $> 60\%$  ( $p = 0,032$ ) y la resección de más de 7 ganglios durante la exéresis ( $p = 0,035$ ). La edad  $< 50$  años rozó la significación estadística ( $p = 0,050$ ). En cuanto a las variables anatomopatológicas fueron significativas con una mayor supervivencia la estirpe histológica epidermoide ( $p = 0,042$ ), la ausencia de IV ( $p = 0,008$ ), la falta de IPV ( $p < 0,001$ ) y la ILP ( $p = 0,004$ ), ([tabla 3](#)).

En el análisis de riesgo proporcional de Cox entraron en regresión solo dos variables, la IPV ( $p = 0,001$ ) y la IV ( $p = 0,023$ ), ([tabla 4](#) y [fig. 2](#)).

De forma paralela, la aplicación del análisis de incidencia acumulativa, estimó el riesgo de muerte por cáncer en el 19,4 y 23,2% a los 5 y 10 años respectivamente ([fig. 1](#)). Al analizar la muerte por otra causa, como evento competitivo, el riesgo de muerte por el mismo fue de 14,3 y 35,1% a los 5 y 10 años. Siendo importante señalar que la probabilidad de muerte por cáncer y no cáncer se iguala a los 6,3 años. Momento a partir del cual el riesgo de muerte es mayor por causas no relacionadas con el cáncer ([fig. 1](#)).

En la estimación del cáncer como causa de muerte, tampoco se observaron diferencias al analizar el tamaño tumoral, ni los subgrupos definidos en el TNM como T1a, T1b y T2a. Sí fueron factores protectores la presencia de síntomas ( $p = 0,038$ ), la historia de tabaquismo ( $p = 0,034$ ), un número de ganglios extirpados mayor de 7 ( $p = 0,033$ ), la estirpe histológica epidermoide ( $p = 0,037$ ), la

**Tabla 2**  
Causas de muerte

<i>Recaída local</i>	5	1,9
<i>Recaída locoregional</i>	8	3
<i>Recaída a distancia</i>		
Sistema nervioso central	12	4,5
Varios niveles	11	4,1
Hueso	7	2,6
Pulmón	4	1,5
Hígado	1	0,3
Suprarrenal	1	0,3
<i>Desconocida</i>	6	2,3
<i>Cardiovasculares</i>		
Infarto agudo de miocardio	13	5,3
Accidente vascular cerebral	7	2,6
Aneurisma aorta	3	1,1
Insuficiencia cardíaca	3	1,1
Cor pulmonale	1	0,3
Tromboembolismo pulmonar	1	0,3
Isquemia intestinal	1	0,3
<i>Respiratorias</i>		
Neumonía	10	3,8
EPOC	6	2,2
<i>Otras</i>		
Accidente de tráfico	2	0,7
Sepsis urinaria	1	0,3
Insuficiencia renal terminal	1	0,3
<i>Neoplásicas</i>		
Vejiga	5	1,9
Recto	2	0,7
Laringe	2	0,7
Próstata	2	0,7
Amígdala	1	0,3
Hipofaringe	1	0,3
Esófago	1	0,3
Gástrica	1	0,3
Tráquea	1	0,3
Hepatocarcinoma	1	0,3
Melanoma	1	0,3
Hematológicas	2	0,7
Segundo CP metacrónico	23	8,7

CP: cáncer pulmonar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ausencia de IV ( $p = 0,007$ ) o de IPV ( $p < 0,001$ ) y la ILP ( $p = 0,003$ ), ([tabla 3](#)).

En el análisis multivariante de Fine-Gray entraron igualmente en regresión la IPV ( $p = 0,001$ ) y la IV ( $p = 0,020$ ), ([tabla 4](#) y [fig. 3](#)).

Se elaboró un modelo de riesgo considerando la ausencia o presencia, junto con el producto de su factor  $\beta$ , de cada una de las dos variables que entraron en regresión en el estudio multivariante y se aplicó a la población de estudio. Ello permitió diferenciar tres grupos; uno de bajo riesgo cuando no presentaban ninguna de las variables, uno de riesgo moderado cuando presentaban una u otra de ellas, y un último de alto riesgo cuando aparecían las dos simultáneamente. Los tres grupos mostraron significación al aplicar los test de tendencia y *long-rank*, comparando por pares cada uno de ellos. Se estimó una probabilidad de supervivencia a los 5 y 10 años de un 84 y 81% en el primer grupo, de un 75 y 59% en el segundo y del 38% en el tercero ( $p < 0,001$ ), ([fig. 4](#)).

## Discusión

En la actualidad, la estadificación tumoral basada en el sistema TNM es la norma aceptada para determinar el tratamiento y estimar el pronóstico en el CPNM, pero permanece sin cambios la implicación de otros factores no anatómicos que pudieran condicionar la supervivencia. En este estudio hemos observado como dos variables morfológicas, la IPV y la IV, condicionan de manera

**Tabla 3**  
Análisis univariante: método de Kaplan-Meier vs. incidencia acumulativa método de Gray

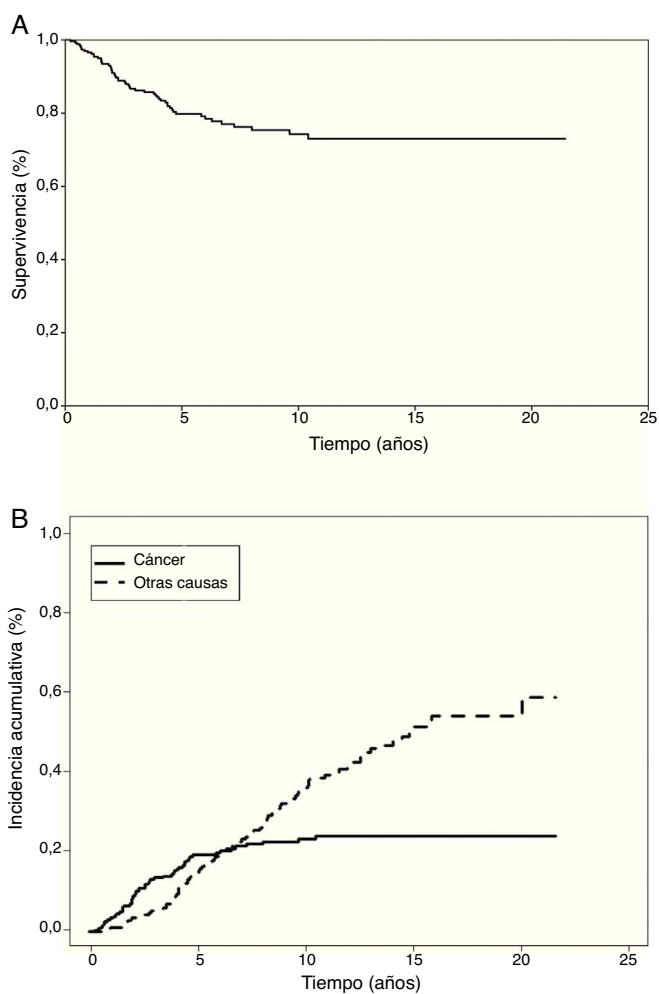
	n	5 a (%)	KM (p)	1-KM	5 a (%)	IA (p)
<b>Sexo</b>						
Hombre	226	80,8	0,370	19,2	18,2	0,256
Mujer	37	73,5		26,5	25,8	
<b>Edad (años)</b>						
≤ 50	21	94,4	0,050	5,6	5,3	0,118
> 50	242	78,4		21,6	20,3	
≤ 60	106	80,1	0,754	19,9	19,0	0,977
> 60	157	79,9		20,1	19,0	
≤ 70	206	79,7	0,703	20,3	19,1	0,795
> 70	57	80,2		19,8	18,8	
<b>Síntoma</b>						
Asintomático	151	77,4	0,040	22,6	21,6	0,038
Sintomático	112	83,0		17,0	15,8	
<b>Tabaquismo</b>						
Nunca	34	74,7	0,064	25,3	24,9	0,034
Historia de fumador	229	80,6		19,4	18,2	
Nunca	34	74,7	0,037	25,3	24,9	0,021
Fumador	121	74,9		25,1	12,9	
Ex fumador	108	86,3		13,7	22,5	
<b>Índice de Charlson</b>						
0	90	80,4	0,641	19,6	18,5	0,788
> 0	173	79,5		20,5	19,4	
≤ 2	224	79,0	0,723	21,0	20,1	0,929
> 2	39	85,7		14,3	13,2	
<b>EPOC</b>						
FEV1/FVC < 70%	33	72,0	0,564	28,0	24,9	0,692
FEV1/FVC ≥ 70%	230	80,9		19,1	18,2	
FEV1 < 60%	27	58,0	0,032	42,0	36,1	0,069
FEV1 ≥ 60%	236	82,0		18,0	17,0	
<b>ECG</b>						
Normal	233	80,5	0,640	19,5	18,45	0,771
Patológico	30	74,5		25,5	23,84	
<b>Extensión de resección</b>						
Resección parcial	239	78,7	0,100	21,3	20,2	0,083
Neumonectomía	24	90,8		9,2	8,5	
Lobectomía	228	78,2	0,126	21,8	20,6	0,119
Bilobectomía	11	88,9		11,1	11,1	
Neumonectomía	24	90,8		9,2	8,5	
<b>Ganglios linfáticos</b>						
≤ 7	212	77,3	0,035	22,7	31,3	0,033
> 7	51	91,9		8,1	8,0	
<b>Tipo histológico</b>						
Escamoso	115	84,9	0,113	15,1	14,5	0,103
Adenocarcinoma	134	75,9		24,1	22,6	
Células grandes	14	77,1		22,9	22,1	
Escamoso	115	84,9	0,042	15,1	14,5	0,037
No escamoso	148	76,1		23,9	22,5	
Adenocarcinoma	134	75,9	0,036	24,1	22,6	0,040
No adenocarcinoma	129	83,9		16,1	15,4	
<b>Tamaño tumoral</b>						
≤ 2 cm	109	77,4	0,330	22,6	20,7	0,381
> 2 cm	154	81,1		18,9	18,1	
≤ 1 cm	23	80,7	0,827	19,3	17,6	0,767
> 1 cm - ≤ 2 cm	86	78,4		21,6	19,9	
> 2 cm	154	80,3		19,7	18,9	
<b>Diferenciación tumoral</b>						
G1	123	82,4	0,986	17,6	16,7	0,980
G2	92	77,3		22,7	21,7	
G3	48	77,4		22,6	20,5	
<b>Invasión linfática</b>						
No	207	82,0	0,115	18,0	17,0	0,114
Sí	56	71,9		28,1	26,7	
<b>Invasión perineural</b>						
No	230	80,7	0,763	19,3	18,2	0,688
Sí	33	74,0		26,0	24,9	
<b>Necrosis</b>						
No	81	81,8	0,526	18,2	17,0	0,596
Sí	182	79,0		21,0	20,0	

Tabla 3 (continuación)

	n	5 a (%)	KM (p)	1-KM	5 a (%)	IA (p)
<b>Invasión citoral</b>						
No	253	79,0	0,395	21,0	19,8	0,427
Sí	10	80,0		20,0	0,0	
<b>Invasión vascular</b>						
No	203	82,4	0,008	17,6	16,4	0,007
Sí	60	71,3		28,7	27,8	
<b>Invasión pleural</b>						
No	229	83,2	0,000	16,8	15,8	0,000
Sí	34	56,0		44,0	42,4	
<b>Factor T</b>						
T1	177	82,0	0,332	18,0	17,0	0,296
T2	86	75,4		24,6	23,4	
T1a	72	80,4	0,400	19,6	17,9	0,402
T1b	105	82,8		17,2	16,4	
T2a	86	75,4	0,004	24,6	23,4	0,003
T2 (invasión pleural)	34	56,0		44,0	42,4	
T2 (bronquial proximal)	42	84,6	15,4	14,5		

Se ha incorporada la columna 1-KM para poder comparar los resultados de KM con IA.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. FVC: capacidad vital forzada. FEV1: volumen espiratorio máximo en el 1.º segundo; IA: incidencia acumulativa; KM: Kaplan Meyer



**Figura 1.** Supervivencia y riesgo competitivo. A) Curva de supervivencia por cáncer (método de análisis actuarial de Kaplan-Meier). B) Curvas de riesgo competitivo: muerte por cáncer vs. no cáncer (método de incidencia acumulativa).

independiente dicha supervivencia y pueden determinar un modelo de predicción de riesgo en los CPNM  $\leq 3$  cm.

La supervivencia fue de 79,8 y del 74,3% a los 5 y 10 años, respectivamente, cifras equiparables a la comunicada por otros autores<sup>5,14-16</sup>. Con respecto al análisis de incidencia acumulativa, no existen series para poder comparar nuestros resultados (riesgo de muerte por cáncer de 19,4 y 23,2% a los 5 y 10 años), pero sí nos ha permitido identificar qué factores no tumorales compiten con el CP en el pronóstico y cómo a partir de los 6,3 años, estos son predominantes.

Desde un punto de vista global, y salvo excepciones<sup>17</sup>, la nueva clasificación TNM ha sido validada. Sin embargo, es escasa la literatura disponible en cuanto a tumores con un diámetro máximo de 3 cm NOM0 y con resultados contradictorios. Ye et al.<sup>18</sup> y Suzuki et al.<sup>19</sup>, comprobaron que los tumores clasificados como T1aNOM0 gozaban de mejor pronóstico que los T1bNOM0. Por el contrario, Li et al.<sup>20</sup> no encontraron ni diferencias entre ambos grupos ni con los clasificados como T2aNOM0, mostrando un pronóstico superponible al estadio IA. Nuestros resultados coinciden plenamente con este último trabajo, no habiéndose validado la nueva clasificación TNM. Hemos de recordar que, en nuestra experiencia, 34 tumores que invadían la pleura visceral, y por tanto clasificados como T2a, presentaron un pronóstico significativamente peor que 42 tumores también clasificados como T2a por su localización en el eje bronquial, siendo la supervivencia de estos últimos superponibles a los clasificados como T1a y T1b.

Llama la atención en este estudio la mejor supervivencia en pacientes ex fumadores y sintomáticos. El papel del tabaquismo como factor pronóstico es ambiguo aunque sí existen referencias en la literatura que reportan una mejor supervivencia tras el abandono previo del tabaco<sup>21</sup>. Por otro lado, la detección más precoz y mayoritariamente asintomática en la última década del estudio y el cambio en la forma histológica predominante, el adenocarcinoma, con un peor pronóstico, podrían ser la causa de una peor supervivencia en los pacientes asintomáticos.

El tamaño tumoral ha sido objeto de innumerables trabajos encaminados a valorar su implicación pronóstica. Desde la revisión de Nesbitt et al.<sup>22</sup> que ponían de manifiesto que los tumores clasificados en estadio I y con diámetro  $\leq 3$  cm no tenían un pronóstico homogéneo, múltiples trabajos comprobaron que el tamaño condicionaba el pronóstico<sup>15,23,24</sup>. Ello determinó el establecimiento

**Tabla 4**  
Análisis multivariante: método de riesgo proporcional de Cox vs. método de Fine-Gray

	Multivariante (Cox)			Multivariante (Fine-Gray)		
	B	p	HR (95% IC)	$\beta$	p	HR (95% IC)
Invasión vascular	0,644	0,023	1,90 (1,09-3,32)	0,628	0,020	2,33 (1,10-3,18)
Invasión pleural	1,022	0,001	2,77 (1,50-5,13)	0,962	0,001	3,24 (1,46-4,68)

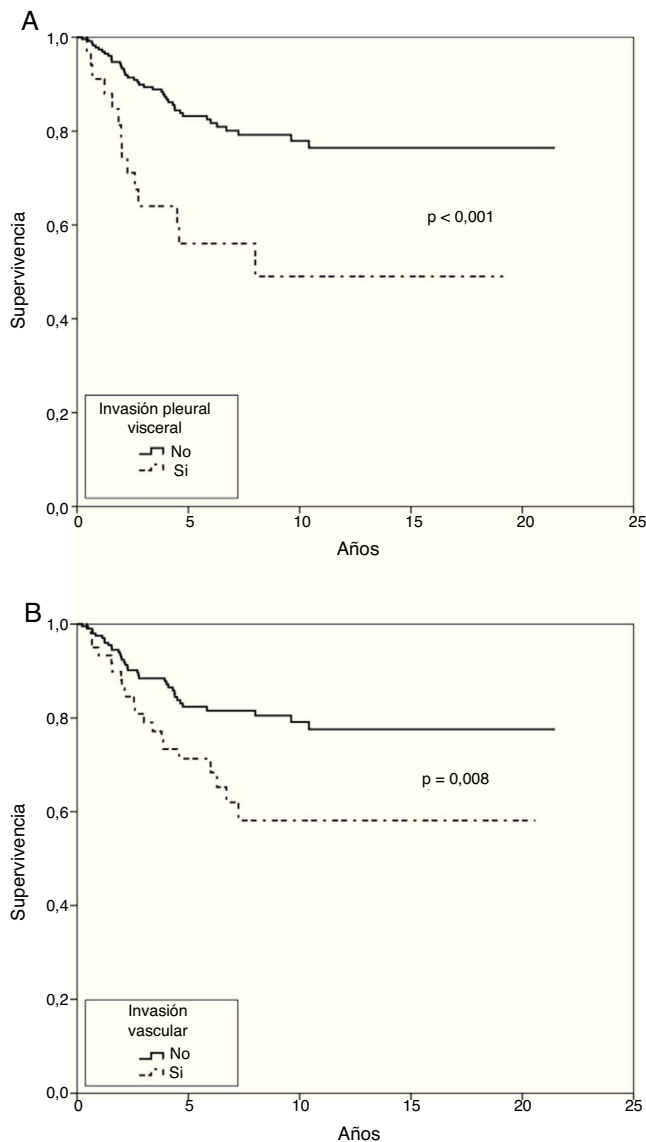
HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza.

de 2 cm como punto de corte en la última clasificación TNM. Sin embargo, al igual que en nuestros resultados, algún trabajo ha puesto de manifiesto que el tamaño no tiene impacto alguno en el pronóstico<sup>25,26</sup>. Sin embargo, sí que comprobamos que desempeña un papel en el riesgo competitivo, ya que a menor tamaño tumoral es mayor la probabilidad de muerte por otra causa distinta al CP.

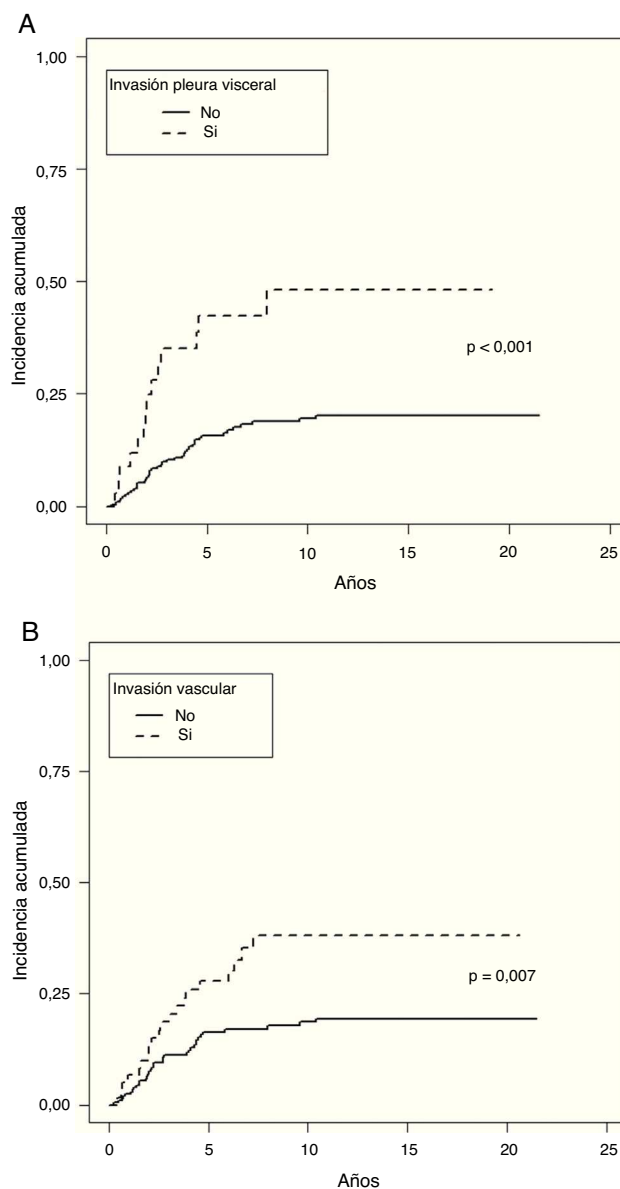
La IPL permanece como criterio para clasificar el descriptor T como T2a. Es muy escasa la bibliografía que trate su valor pronóstico y la existente<sup>27,28</sup> no ha demostrado impacto alguno en la supervivencia, tal y como sucede en nuestra experiencia.

El valor pronóstico de la IPV ha sido motivo de polémica, con resultados controvertidos probablemente debido a la falta de un criterio morfológico consensuado para clasificar el grado de IPV. La IASLC<sup>4</sup> ha establecido unas recomendaciones basadas en los estudios de Hammar et al.<sup>11</sup> que permiten establecer comparaciones más certeras e identificar la IPV como un factor independiente de mal pronóstico en el CP<sup>9,29,30</sup>, coincidiendo con nuestros resultados.

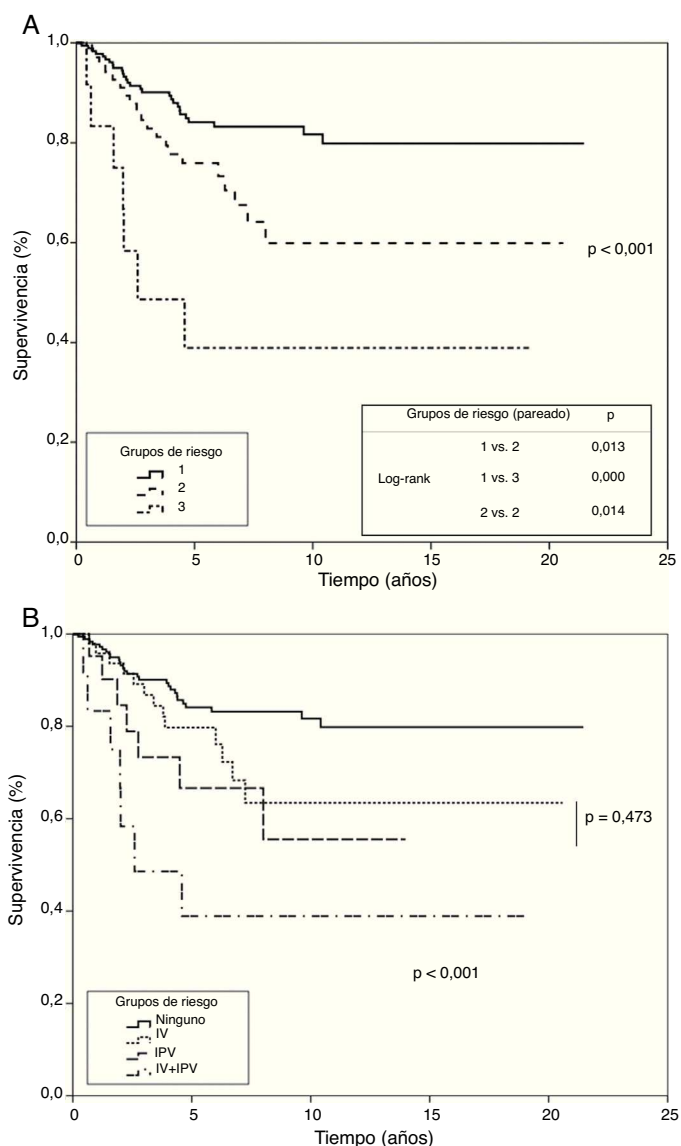
En nuestra experiencia, la IPV fue la primera variable que entró en regresión en el análisis multivariante, tanto en el modelo de



**Figura 2.** Variables significativas según el método actuarial de Kaplan-Meier. A) Curvas de supervivencia en función de invasión de la pleura visceral. B) Curvas de supervivencia en función de invasión vascular.



**Figura 3.** Variables significativas según el método incidencia acumulativa. A) Riesgo competitivo en función de invasión de la pleura visceral. B) Riesgo competitivo en función de invasión vascular.



**Figura 4.** Grupos de riesgo en función de análisis multivariante (método de riesgo proporcional de Cox). Curvas de supervivencia de los grupos de riesgo construidos según las variables significativas en estudio multivariante. A) Grupo 1: ausencia de invasión de pleura visceral e invasión vascular; grupo 2: presencia de invasión de pleura visceral o invasión vascular; grupo 3: presencia de invasión de pleura visceral e invasión vascular. Test de tendencia y comparación de curvas por pares. B) Análisis del grupo de riesgo intermedio contemplando por separado la invasión de pleura visceral o la invasión vascular.

Fine-Gray como en el cálculo del riesgo proporcional de Cox. La IPV fue también un factor competitivo por cuanto que su ausencia determinó una mayor probabilidad de muerte por otra causa.

En resumen, en nuestro estudio el tamaño tumoral con un punto de corte en 2 cm no condicionó la supervivencia de los dos grupos que configuran el estadio IA. En los tumores clasificados como T2aN0M0 existió un grupo con un peor pronóstico, aquellos con IPV, con una supervivencia a los 5 años del 56%, mientras que la IPL mostró una supervivencia (84,6%) equiparable a los T1aN0M0. No obstante, con la estimación del riesgo competitivo se comprobó que el riesgo de mortalidad por una causa no tumoral fue mayor en los pacientes clasificados como T1 y en los T2 por afectación bronquial.

Dentro de los factores no anatómicos, nuestro estudio de las variables anatomopatológicas mostró una influencia significativa en la supervivencia en la presencia de IV. Dato presente tanto en el análisis univariante como en el multivariante, siendo el segundo

factor que entró en regresión como factor pronóstico independiente, tanto cuando se estimó según el análisis de Fine-Gray como cuando se utilizó el cálculo de riesgo proporcional de Cox.

Aunque los primeros estudios realizados sobre factores histológicos hablaban de la influencia de la invasión de los vasos linfáticos en la supervivencia y no de la IV<sup>31,32</sup>, trabajos publicados más recientemente<sup>33</sup> coinciden con nuestros resultados, considerando la IV como un factor que determina, de manera independiente, la supervivencia en el estadio I, e incluso proponen este factor como posible incorporación al acrónimo T en la clasificación TNM<sup>34</sup>. Resultados similares reportan otros autores, aunque muestran también como factor pronóstico la invasión linfática, hecho que no aconteció en nuestra serie<sup>35-37</sup>.

La IV podría incluso, junto a la IPV y la afectación linfática, determinar el periodo libre de enfermedad en este estadio I<sup>35,38,39</sup>.

Como hemos podido comprobar la estimación de la supervivencia depende de múltiples factores y aunque el TNM se sigue mostrando útil como herramienta en cuanto a la toma de decisión terapéutica en el CPNM en estadios precoces, este no logra configurar un grupo de pacientes con un pronóstico homogéneo, por ello creemos de interés abordar el problema desde una perspectiva multivariante. Si bien puede resultar complicado elaborar modelos de riesgo de tipo molecular<sup>7,40</sup>, puesto que no todos los grupos pueden disponer de una tecnología más o menos compleja, sí es cierto que el problema puede ser abordado desde una perspectiva clínico-patológica<sup>5,8</sup>. En nuestra experiencia, y a pesar de la limitación que supone no haber validado nuestro modelo en una población independiente, la estimación del riesgo a partir del grado de IPV y de la IV, logra diferenciar tres grupos con un pronóstico significativamente distinto. Nuestros resultados coinciden, en buena medida, con los publicados con Maeda et al.<sup>5,9</sup>. Estos autores comprobaron mediante análisis multivariante que, en tumores en estadio I y con un diámetro máximo de 3 cm, la IPV y la IV junto con el grado de diferenciación tumoral fueron las variables que determinaron la supervivencia.

## Conclusiones

El análisis y consideración de factores pronósticos clínicos y morfológicos, al margen de determinar o no cambios en las próximas clasificaciones TNM, podrían tener, en nuestra opinión, un efecto de aplicación más inmediato. Su presencia podría condicionar el inicio de nuevas líneas de investigación en cuanto a la necesidad de aplicar tratamientos complementarios a la cirugía en estos estadios iniciales del CPNM, incluso aun cuando el tamaño tumoral sea pequeño y no hayan signos de afectación más allá del propio parénquima pulmonar.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Goldstraw P. The 7th edition of TNM in lung cancer: what now? *J Thorac Oncol.* 2009;4:671-3.
- Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest.* 2009;136:260-71.
- Giroux DJ, Rami-Porta R, Chansky K, Crowley JJ, Groome PA, Postmus PE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: data elements for the prospective project. *J Thorac Oncol.* 2009;4:679-83.
- Travis WD, Brambilla E, Rami-Porta R, Vallieres E, Tsuboi M, Rusch V, et al. Visceral pleural invasion: pathologic criteria and use of elastic stains: proposal for the 7th edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2008;3:1384-90.
- Maeda R, Yoshida J, Ishii G, Hishida T, Aokage K, Nishimura M, et al. Long-term survival and risk factors for recurrence in stage I non-small cell lung cancer patients with tumors up to 3 cm in maximum dimension. *Chest.* 2010;138:357-62.



6. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe T, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2011;6:244–85.
7. Kratz JR, He J, Van Den Eeden SK, Zhu ZH, Gao W, Pham PT, et al. A practical molecular assay to predict survival in resected non-squamous, non-small-cell lung cancer: development and international validation studies. *Lancet*. 2012;379:823–32.
8. Padilla J, Calvo V, Peñalver JC, Zarza AG, Pastor J, Blasco E, et al. Survival and risk model for stage IB non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2002;36:43–8.
9. Maeda R, Yoshida J, Ishii G, Hishida T, Nishimura M, Nagai K. Poor prognostic factors in patients with stage IB non-small cell lung cancer according to the seventh edition TNM classification. *Chest*. 2011;139:855–61.
10. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373–83.
11. Hammar SP. Common tumors. En: Dail DH, Hammar SP, editores. *Pulmonary Pathology*. 1. st ed. New York: Springer-Verlag; 1988. p. 727–845.
12. Pintilie M. Análisis de riesgos competitivos. *Rev Esp de Cardiol*. 2011;64:599–605.
13. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc*. 1999;94:496–509.
14. López-Encuentra A, Duque-Medina JL, Rami-Porta R, Gómez de la Cámara A, Ferrando P. Staging in lung cancer: is 3 cm a prognostic threshold in pathologic stage I non-small cell lung cancer? A multicenter study of 1.020 patients. *Chest*. 2002;121:1515–20.
15. Padilla J, Calvo V, Peñalver JC, Jordá C, Escrivá J, García Zarza A, et al. Carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas. Estadio I y diámetro máximo de 3 cm. Factores pronósticos. *Arch Bronconeumol*. 2004;43:110–3.
16. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, Giroux DJ, Jett J, Travis WD, et al. 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;2:593–602.
17. Strand TE, Rostad H, Wentzel-Larsen T, von Plessen C. A population-based evaluation of the seventh edition of the TNM system for lung cancer. *Eur Resp J*. 2010;36:401–7.
18. Ye C, Masterman JR, Huberman MS, Gandadharan SP, McDonald DC, Kent MS, et al. Subdivision of the T1 size descriptor for stage I non-small cell lung cancer has prognostic value. A single institution experience. *Chest*. 2009;136:710–5.
19. Suzuki M, Yoshida S, Tamura H, Wada H, Moriya Y, Hoshino H, et al. Applicability of the revised International Association for the Study of Lung Cancer staging system to operable non-small-cell lung cancers. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;36:1031–6.
20. Li Z, Yu L, Lu J, Luo Q, Wu C, Liao M, et al. Analysis of the T descriptors and other prognosis factors in pathologic stage I non-small cell lung cancer in China. *J Thorac Oncol*. 2009;4:702–9.
21. Yoshino I, Kawano D, Oba T, Yamazaki K, Kometani T, Maehara Y. Smoking status as a prognostic factor in patients with stage I pulmonary adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2006;81:1189–93.
22. Nesbitt JC, Putnam JB, Walsh GL, Roth JA, Mountain CF. Survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1995;60:466–72.
23. Flieder DB, Port JL, Korst RJ, Christos PJ, Levin MA, Becker DE, et al. Tumor size is a determinant of stage distribution in T1 non-small cell lung cancer. *Chest*. 2005;128:2304–8.
24. Asamura H, Goya T, Koshiishi Y, Sohara Y, Tsuchiya R, Miyaoka E. How should the TNM staging system for lung cancer be revised? A simulation based on the Japanese Lung Cancer Registry populations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;132:316–9.
25. Yanagi S, Sugiura H, Morikawa T, Kaji M, Okushiba M, Kondo S, et al. Tumor size does not have prognostic significance in stage IA NSCLC. *Anticancer Res*. 2000;20:115–8.
26. Patz E, Rossi S, Harpole D, Herndon J, Goodman P. Correlation of tumor size and survival in patients with stage IA non-small cell lung cancer. *Chest*. 2000;117:1568–71.
27. Ou SH, Zell JA, Ziogas A, Anton-Culver H. Prognostic significance of the non-size-based AJCC T2 descriptors: visceral pleura invasion, hilar atelectasis, or obstructive pneumonitis in stage IB non-small cell lung cancer is dependent on tumor size. *Chest*. 2008;133:662–9.
28. Watanabe Y, Shimizu J, Oda M, Iwa T, Takashima T, Kamimura R, et al. Early hilar lymph node cancer: its clinical aspect. *J Surg Oncol*. 1991;48:75–80.
29. Osaki T, Nagashima A, Yoshimatsu T, Yamada S, Yasumoto K. Visceral pleural involvement in nonsmall cell lung cancer: prognostic significance. *Ann Thorac Surg*. 2004;77:1769–73.
30. Shimizu K, Yoshida J, Nagai K, Nishimura M, Ishii G, Morishita Y, et al. Visceral pleural invasion is an invasive and aggressive indicator of non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130:160–5.
31. Shields T. The location of station 11 pulmonary lymph nodes. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;109:402–3.
32. Brechot JM, Chevret S, Charpentier MC, Appere de Vecchi C, Capron F, Prudent J, et al. Blood vessel and lymphatic vessel invasion in resected nonsmall cell lung carcinoma. Correlation with TNM stage and disease free and overall survival. *Cancer*. 1996;78:2111–8.
33. Pechet TT, Carr SR, Collins JE, Cohn HE, Farber JL. Arterial invasion predicts early mortality in stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:1748–54.
34. Kudo Y, Saji H, Shimada Y, Matsubayashi J, Nagao T, Kakahana M, et al. Proposal on incorporating blood vessel invasion into the T classification parts as a practical staging system for stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2013;81:187–93.
35. Turhan K, Samancilar O, Cagirci U, Goksel T, Nart D, Cakan A, et al. The effect of blood vessel invasion on prognosis of operated stage I non-small cell lung cancer patients. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;58:28–31.
36. 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.
37. Ruffini E, Asioli S, Filosso PL, Buffoni L, Bruna MC, Mossetti C, et al. Significance of the presence of microscopic vascular invasion after complete resection of Stage I-II pT1-T2N0 non-small cell lung cancer and its relation with T-Size categories: did the 2009 7th edition of the TNM staging system miss something? *J Thorac Oncol*. 2011;6:319–26.
38. Kawachi R, Tsukada H, Nakazato Y, Takei H, Furuyashiki G, Koshi-ishi Y, et al. Early recurrence after surgical resection in patients with pathological stage I non-small cell lung cancer. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;57:472–5.
39. Maeda R, Yoshida J, Ishii G, Aokage K, Hishida T, Nishimura M, et al. Long-term outcome and late recurrence in patients with completely resected stage IA non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2010;5:1246–50.
40. DÁmico TA, Massey M, Herndon JE, Moore MB, Harpole DH. A biologic risk model for stage I lung cancer: immunohistochemical analysis of 480 patients with the use of ten molecular markers. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;117:736–43.