

## Pronóstico individualizado en el carcinoma de pulmón no microcítico. Una aproximación multivariada

J.J. Soler, M. Perpiñá, J. Padilla\*, J.V. Greses, G. Sales\* y F. Paris\*

Servicios de Neumología y \*Cirugía Torácica. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Con el ánimo de realizar una aproximación inicial al pronóstico individualizado del paciente con carcinoma de pulmón no microcítico (CNM) hemos realizado un análisis multivariado discriminante a partir de la combinación de diversos factores pronósticos. Se han estudiado 93 enfermos, todos ellos con seguimiento completo, diagnosticados de CNM en estadio II sometidos a intervención quirúrgica en nuestro hospital. Como variable dependiente (VD) hemos considerado la supervivencia mayor o menor de un año, y como variables independientes (VI), toda una serie de datos clínicos, analíticos, funcionales, respiratorios, histológicos, anatómicos y quirúrgicos. El 31,2% de los pacientes fallecieron durante el primer año. Entre éstos, el tamaño tumoral fue sensiblemente superior ( $6,0 \pm 2,1$  cm frente a  $4,8 \pm 2,0$  cm;  $p = 0,011$ ), mientras la albúmina sérica resultó ser inferior ( $3,7 \pm 0,7$  g/dl,  $3,9 \pm 0,6$  g/dl;  $p = 0,039$ ); el resto de VI estudiadas no mostraron diferencias significativas en el análisis univariado previo. La función lineal finalmente obtenida con el análisis discriminante permitió clasificar correctamente los enfermos en el 87,1% de los casos, con una sensibilidad diagnóstica para los fallecidos durante el primer año del 79,3%, una especificidad del 90,6%, un valor predictivo positivo del 79,3% y un valor predictivo negativo del 90,6%. Las VI que se asociaron a un peor pronóstico fueron: tamaño tumoral grande, duración prolongada de los síntomas, albúmina baja, fosfatasa alcalinas elevadas, presencia de dos o más adenopatías  $N_1$  afectadas, neumonectomía y presencia de complicaciones perioperatorias.

En nuestra opinión, este trabajo exploratorio pone de manifiesto que el análisis conjunto de diversos factores pronósticos puede contribuir a depurar el pronóstico de cada paciente dentro de un mismo estadio anatómico.

**Palabras clave:** Cáncer de pulmón no microcítico. Factores pronósticos. Análisis multivariante.

*Arch Bronconeumol 1995; 31: 333-338*

### Introducción

A pesar de los continuos esfuerzos que se están realizando en el manejo del cáncer de pulmón, tanto

Correspondencia: Dr. J.J. Soler Cataluña.  
Servicio de Neumología, Hospital Universitario La Fe.  
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia.

Recibido: 4-10-94; aceptado para su publicación: 28-2-95.

### Individualized prognosis in non-small cell lung cancer. A multivariate analysis

With the aim of providing a system to give individualized initial prognosis for patients with non-small cell lung cancer (NSLC), we performed a multivariate discriminant analysis with combinations of various prognostic factors, studying 93 patients with diagnoses of stage II NSLC and complete follow-up information. All had undergone surgery at our hospital. Survival longer than or less than one year was defined as the dependent variable: independent variables more clinical, analytical, lung function, histological, anatomical and surgical data. Among the 31.2% of patients who died within one year, tumor size was noticeably greater ( $6.0 \pm 2.1$  cm versus  $4.8 \pm 2.0$  cm;  $p = 0.11$ ) and serum albumin was lower ( $3.7 \pm 0.7$  g/dl versus  $3.9 \pm 0.6$  g/dl;  $p = 0.039$ ); we found no significant differences among the remaining independent variables in the preliminary univariate analysis. The linear function obtained with discriminant analysis allowed us to classify the patients correctly in 87.1% of cases, with a diagnostic sensitivity of 79.3%, specificity of 90.6%, positive predictive value of 79.3% and negative predictive value of 90.6% for patients who died during the first year. The independent variables that were associated with poor prognosis were large tumor size, long duration of symptoms, low albumin level, high alkaline phosphate level, presence of 2 or more  $N_1$  affected nodes, pneumonectomy and presence of perioperative complications.

Our findings allow us to conclude that the simultaneous analysis of a variety of prognostic factors can help to give an accurate prognosis for individual patients with the same anatomical stage classification.

**Key words:** Non-small cell cancer. Prognostic factors. Multivariate analysis.

desde la óptica de la prevención como del diagnóstico precoz o la terapéutica, poco cambio se ha experimentado en el pronóstico de estos enfermos durante la última década. La supervivencia global a los 5 años sigue situándose en un pobre 13,7%<sup>1</sup>, mientras que para pacientes sometidos a intervención quirúrgica, tratamiento considerado de elección, ésta no supera el 38%<sup>2</sup>. Además, la tendencia observada en la mortali-



dad anual, a diferencia de lo que sucede en el resto de tumores malignos, sigue creciendo año tras año y se espera que a finales de siglo alcance una tasa aproximada de 53,2 muertes por cada 100.000 habitantes en países como Estados Unidos<sup>3</sup>. En España, según datos de 1986, la tasa de mortalidad ajustada por edad y sexo era de 47,94 muertes por 100.000 habitantes<sup>4</sup>.

Con el ánimo de estratificar pacientes por subgrupos de riesgo, para seleccionar el tratamiento, comparar sus efectos, e incluso profundizar en el conocimiento de la enfermedad, han aparecido en la literatura mundial un buen número de publicaciones destinadas a analizar el papel de diversos marcadores pronósticos de supervivencia. En una revisión reciente, Bucherri y Ferrigno<sup>5</sup> recogen más de 160 publicaciones al respecto, e identifican cerca de 100 factores pronósticos diferentes tanto para el carcinoma microcítico (CM) como para el no microcítico (CNM). La mayoría de estos estudios coinciden en señalar la extensión anatómica como la variable pronóstica de mayor relevancia. Sin embargo, otros parámetros tales como el estado clínico, la estirpe histológica, diversos datos analíticos o por ejemplo el tipo de resección quirúrgica empleado también han sido considerados<sup>6</sup>.

En líneas generales, el análisis estadístico empleado en estos trabajos, aunque cambiante, sigue unas pautas comunes englobables bajo lo que conocemos como análisis de supervivencia. Este tipo de técnicas (Kaplan-Meier, método actuarial, Mantel-Cox, regresión de Cox), a diferencia de los procedimientos estadísticos clásicos, están especialmente diseñadas para el estudio de la variable dependiente tiempo de supervivencia, cuyas medidas se obtienen a partir de seguimientos de duración variable y se caracterizan por la existencia de tiempos incompletos<sup>7</sup>. Así mismo, permiten obtener y comparar curvas de supervivencia e incluso valorar el efecto de un conjunto de factores pronósticos sobre la variable dependiente. Sin embargo, tienen el inconveniente de no poder establecer modelos predictivos de supervivencia. Las técnicas multivariantes clásicas, entre las que se incluye el análisis discriminante, permiten utilizar el tiempo de supervivencia como variable dependiente siempre y cuando éste sea exactamente conocido para todos los sujetos del estudio, y además tienen la ventaja de incorporar la posibilidad de predicción individualizada.

El objetivo de nuestro trabajo ha sido el de aproximarnos a la determinación de este pronóstico individualizado, partiendo del análisis combinado de diversos factores pronósticos, y utilizando para ello técnicas estadísticas distintas a las habitualmente empleadas en los estudios de supervivencia. Sólo hemos considerado los pacientes en estadio II sometidos a cirugía, en un intento de homogeneizar la muestra respecto al tratamiento recibido e intentar minimizar el efecto de la extensión anatómica.

## Material y métodos

Realizamos un estudio de todos los pacientes diagnosticados de carcinoma de pulmón no microcítico en estadio II,

sometidos consecutivamente a intervención quirúrgica durante los años 1969-1991 en el Hospital Universitario La Fe de Valencia. Inicialmente se detectaron 121 casos. Al no tratarse de un análisis de supervivencia tradicional, y con la finalidad de no introducir sesgos estadísticos, excluimos 28 enfermos por diversas razones: 5 (4,1%) pacientes por fallecer durante el primer mes postintervención, 7 (5,8%) por muertes no directamente relacionadas con el tumor y 9 (7,4%) por no constar su seguimiento en las fuentes de datos consultadas. Otros 7 (5,8%) pacientes no se consideraron por falta de datos. Finalmente, 93 enfermos quedaron incluidos en el estudio, una sola mujer y 92 varones, de edad media  $62 \pm 7$  años. Todos ellos fueron controlados durante un periodo mínimo de 2 años. La extensión anatómica fue evaluada, considerando datos posquirúrgicos, en función de los criterios establecidos por la clasificación internacional TNM para la estadificación del cáncer de pulmón de 1986<sup>8</sup>. Por tratarse de una serie histórica que recoge más de 20 años de experiencia, no todos los pacientes se sometieron a disección del mediastino.

A partir de una cuidadosa revisión de historias clínicas, y de diversas fuentes de datos informatizadas disponibles en nuestro centro, recogimos las siguientes variables: edad, sexo, hábito tabáquico, sintomatología, duración de los síntomas desde su comienzo hasta el momento del diagnóstico, velocidad de sedimentación globular (VSG) a la primera hora, hemoglobina, albúmina, LDH y fosfatasas alcalinas en sangre periférica, volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEMS), tamaño tumoral, localización del tumor, clasificación T del correspondiente TNM, presencia de adenopatías afectadas en uno o más territorios linfáticos N<sub>1</sub> (lobares, segmentarias, hiliares, etc.), presencia o ausencia de lesiones broncoscópicas, estirpe histológica y grado de diferenciación, tipo de resección quirúrgica, tratamiento adyuvante y posibles complicaciones perioperatorias. Todos los datos clínicos, analíticos, broncoscópicos y los derivados del estudio funcional respiratorio se tomaron de los registros prequirúrgicos. El resto de datos pertenecen a la fase postoperatoria del estudio.

El tamaño tumoral fue determinado considerando el diámetro máximo de la pieza anatómica. Todos los tumores localizados en la cercanía de estructuras mediastínicas se consideraron como centrales, el resto fueron catalogados como periféricos. Dieciocho (13,3%) pacientes recibieron tratamiento adyuvante, 15 (16,1%) de ellos radioterapia mediastínica, 1 (1,1%) quimioterapia sistémica, y otros dos (2,1%) una combinación de quimioterapia y radioterapia tras la intervención. Ningún paciente recibió quimioterapia neoadyuvante. La decisión de dar tratamiento posquirúrgico fue arbitraria y no estandarizada. En 37 (39,7%) pacientes se realizó neumonectomía, en 43 (46,2%) lobectomía, 7 (7,5%) se sometieron a bilobectomía y en 6 (6,4%) se realizó lobectomía con segmentectomía parcial. Como morbilidad perioperatorias consideramos todas aquellas complicaciones mayores (respiratorias, cardíacas, renales o digestivas) que acontecieron durante la intervención, o en los días de hospitalización inmediatamente posteriores.

## Análisis estadístico

Los datos se expresan como media  $\pm$  desviación estándar (DE).

### Análisis univariado

En primer lugar, se hizo un análisis univariado con todas las variables anteriormente comentadas. Los enfermos fueron separados en 2 grupos según la supervivencia fuera

menor o mayor de un año. Para la comparación de medias empleamos la prueba de la *t* de Student-Fisher no pareada, previa comprobación del supuesto de normalidad con el test de Shapiro-Wilks; para comparar proporciones se utilizó la prueba del *ji* al cuadrado, y para analizar el grado de diferenciación se realizó la prueba de la tendencia lineal de Mantel-Haenszel. En aquellos casos donde apreciamos diferencias significativas, se calculó el correspondiente intervalo de confianza al 95% de la diferencia de las medias (IC 95%-DIFM) o de las proyecciones (IC 95%-DIFP). El riesgo alfa asumido inicialmente fue del 5%. Para el manejo de los datos estadísticos empleamos el paquete informático SPSS/PC+.

#### Codificación de variables

La tabla I recoge la codificación asignada a las variables binarias del estudio para su ulterior tratamiento estadístico. Todas estas variables fueron codificadas como 1 si estaban presentes y como 0 si estaban ausentes. Respecto al grado de diferenciación histológica, se codificó respectivamente de 1 a 4 según se tratase de un tumor bien diferenciado, medianamente diferenciado, pobremente diferenciado o indiferenciado.

#### Análisis multivariado

Realizamos un análisis discriminante con la intención de clasificar los casos en función de las variables independientes descritas anteriormente. Este tipo de análisis permite clasificar la población sujeta a estudio en dos grupos definidos por la variable dependiente, que en este caso fue la supervivencia mayor o menor de 1 año. Inicialmente se incluyen todas las variables independientes, obteniéndose una determinada ecuación lineal (función discriminante), para posteriormente eliminar de forma progresiva, con un proceso hacia atrás y en función de la lambda de Wilks, aquellas variables que menos discriminan hasta obtener la mejor combinación de variables clasificatorias<sup>9</sup>.

El proceso seguido fue el siguiente: inicialmente se incluyeron todas las variables independientes; con ellas hicimos una matriz de correlación de Spearman, de tal forma que en aquellos casos de variables con elevado coeficiente de correlación ( $r_s > 0,6$ ), sólo seleccionamos las que demostraron mayor grado de significación en el estudio univariado previo. El análisis discriminante fue realizado con las variables que salvaron este proceso. A partir del porcentaje de casos de la muestra correctamente asignados, se calculó la sensibilidad y especificidad de la función clasificatoria obtenida. Aplicando el teorema de Bayes, obtuvimos el valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) para diversas tasas de mortalidad en el primer año.

#### Resultados

De los 93 pacientes estudiados, 29 (31,2%) fallecieron durante el primer año, los restantes 64 (68,8%) sobrevivieron por encima de este límite de tiempo. En el análisis univariado, sólo la albúmina sérica y el tamaño tumoral mostraron diferencias significativas entre ambos grupos de supervivencia. La albúmina sérica fue discretamente menor en el grupo de enfermos que fallecían durante el primer año ( $3,7 \pm 0,7$  g/dl frente a  $3,9 \pm 0,6$  g/dl, respectivamente) ( $p = 0,039$ , IC 95%-DIFM: 0,02-0,056 g/dl); por contra, en este grupo de peor pronóstico el tamaño tumoral fue sensiblemente superior ( $6,0 \pm 2,1$  cm frente a  $4,8 \pm$

2,0 cm) ( $p = 0,011$ , IC 95%-DIFM: 0,27-2,17 cm). Para el resto de variables estudiadas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, al comparar ambos grupos (tabla II).

Aunque muchas de las variables estudiadas correlacionaron entre sí, el coeficiente de correlación de Spearman alcanzado no superó en ningún caso una  $r_s > 0,6$ . Albúmina sérica y VSG rozaron este grado de correlación ( $r_s = 0,58$ ,  $p < 0,0001$ ). Decidimos excluir del estudio la VSG ya que en el análisis univariado previo demostró menor grado de significación que la albúmina sérica en la comparación de ambos grupos de supervivencia.

#### Análisis multivariante

Al encontrar sólo diferencias significativas para el tamaño tumoral en el análisis previo, todas las variables independientes inicialmente descritas, excepción hecha de la VSG, fueron incluidas en el análisis discriminante. La tabla III recoge el coeficiente estandarizado (CE) y el no estandarizado (CNE) de las 12 variables finalmente seleccionadas en la mejor función discriminante. La correlación canónica de esta función fue del 0,709, con una lambda de Wilks global del 0,4962 y una  $p = 0,0002$ . Los grupos centroides obtenidos se sitúan en  $-1,4913$  para los pacientes que fallecen durante el primer año, y en  $+0,6589$  para los que sobreviven más allá de este lapso de tiempo. El 87,1% de los casos fue clasificado correctamente. La sensibilidad de la función para detectar los pacientes fallecidos durante el primer año fue del 79,3% (IC 95%: 71,1-87,5%) con una especificidad del 90,6% (IC 95%: 84,7-96,5%), un VPP del 79,3 (IC 95%: 71,1-87,5%) y VPN del 90,6% (IC 95%: 84,7-96,5%). Los distintos VPP y VPN teóricos obtenidos con distintas tasas de mortalidad durante el primer año quedan reflejados en la tabla IV.

Atendiendo al coeficiente estandarizado, de las 12 variables finalmente incluidas en la función discrimi-

TABLA I  
Codificación de variables binarias

	Código 0	Código 1
Fumador	No	Sí
Síntomas	No	Sí
Localización tumor	Central	Periférico
Clasificación T	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>
Adenopatías N1	Un territorio N <sub>1</sub>	Varios territorios N <sub>1</sub>
Lesiones endobronquiales	No	Sí
Histología	Epidermoide	Adenocarcinoma Bronquioloalveolar Células grandes
Tipo cirugía	Lobectomía Bilobectomía Segmentectomía	Neumonectomía
Complicaciones cirugía	No	Sí
Tratamiento adyuvante	No	Sí

TABLA II  
Análisis univariado de las variables incluidas en el estudio

	Supervivencia < 1 año (n = 29)	Supervivencia > 1 año (n = 64)	p	IC 95% DIFM
Edad (años)	60 ± 9	62 ± 7	NS	-
Fumador (no/sí)	8,3%/91,7%	1,5%/98,5%	NS	-
Síntomas (no/sí)	12%/88%	16,2%/83,8%	NS	-
Duración síntomas (meses)	4,1 ± 7,1	3,9 ± 5,5	NS	-
VSG a la primera hora	56,4 ± 35,4	42,0 ± 27,3	0,075	-
Hemoglobina (mg/dl)	13,8 ± 1,7	14,2 ± 1,6	NS	-
Albúmina (g/dl)	3,7 ± 0,7	3,9 ± 0,6	0,039	0,02-0,056
LDH (U/l)	160,9 ± 39,6	164,1 ± 52,8	NS	-
Fosfatas alcalinas (U/l)	103,8 ± 34,2	98,7 ± 37,7	NS	-
VEMS (l/s)	2,36 ± 0,60	2,19 ± 0,58	NS	-
Tamaño tumor (cm)	6,0 ± 2,1	4,8 ± 2,0	0,011	0,27-2,17
Localización tumor (C/P)	41,7%/58,3%	48,4%/51,6%	NS	-
Clasificación T (T <sub>1</sub> /T <sub>2</sub> )	8,0%/92,0%	5,9%/94,1%	NS	-
Adenopatías N <sub>1</sub> (únicas/varias)	40,0%/60,0%	52,9%/47,1%	NS	-
Lesión endobronquial (no/sí)	22,7%/77,3%	36,5%/63,5%	NS	-
Histología (E/nE)	72,0%/28,0%	63,2%/36,8%	NS	-
Grado diferenciación			NS	-
Bajo	21,7%	25,0%		
Intermedio	30,4%	40,4%		
Alto	34,8%	21,2%		
Indiferenciado	13,0%	13,5%		
Tipo cirugía (nN/N)	48,0%/52,0%	64,7%/35,3%	NS	-
Complicaciones cirugía (no/sí)	44,0%/56,0%	52,9%/47,1%	NS	-
Tratamiento adyuvante (no/sí)	80,0%/20,0%	80,9%/19,1%	NS	-

p: grado de significación; IC 95%-DIFM: intervalo de confianza al 95% de la diferencia de las medias. C/P: central periférico. E/nE: epidermoide/no epidermoide; nN/N: no neumonectomía/neumonectomía.

TABLA III  
Coeficientes estandarizados y no estandarizados de la función discriminante obtenida

	CNE	CE
Edad	0,09728	0,72141
Fumador	3,91920	0,67684
Presencia síntomas	1,20512	0,35875
Duración síntomas	-0,08322	-0,46619
Albúmina	1,21236	0,64708
Fosfatas alcalinas	-0,00743	-0,27278
Tamaño tumoral	-0,23414	-0,50827
Clasificación T	1,68428	0,46535
Adenopatías N <sub>1</sub>	-0,59850	-0,30252
Tipo cirugía	-0,78595	-0,39424
Complicaciones cirugía	-1,14548	-0,57501
Tratamiento adyuvante	0,88441	0,36062
Constante	-13,47430	

CNE: coeficiente no estandarizado. CE: coeficiente estandarizado.

TABLA IV  
Valores predictivos positivos y negativos para diversas tasas de mortalidad durante el primer año

Tasa mortalidad durante el primer año (%)	VPP (%)	VPN (%)
25	73,8	92,9
30	78,3	91,1
Presente estudio (31,1)	79,3	90,6
35	81,9	89,0
40	84,9	86,8
45	87,3	84,2
50	89,4	81,4

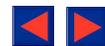
VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo.

nante, las que más peso tienen a la hora de clasificar los pacientes son la edad (0,7214), el hábito tabáquico (0,6768) y la albúmina sérica (0,6470), siendo la que menos contribuye las fosfatas alcalinas en sangre periférica (0,2727).

### Discusión

Hasta la fecha, el pronóstico de un paciente con cáncer de pulmón viene determinado desde una óptica de grupo, fundamentalmente relacionada con la extensión anatómica tumoral. Así, por ejemplo, todo paciente perteneciente al estadio II de la clasificación TNM actual<sup>8</sup>, se estima que tiene una supervivencia a los 5 años que oscila, según series entre 38-45% de los casos<sup>8,10,11</sup>. Sin embargo, dentro de este mismo grupo, o dentro de cualquier estadio anatómico, el tiempo de supervivencia de cada enfermo varía considerablemente. El estudio conjunto de diversos factores pronósticos puede, en teoría, explicar parte de esta variabilidad intragrupo y ofrecer una perspectiva pronóstica más individualizada.

El análisis discriminante permite: a) clasificar a los pacientes de la muestra en función de las variables independientes; b) predecir a qué grupo pertenecerá un individuo futuro del cual se conozca el valor de cada una de las variables finalmente incluidas en la función discriminante, y c) cuantificar la importancia relativa de cada una de éstas<sup>12</sup>. Los resultados obtenidos en nuestro estudio ponen de manifiesto la viabilidad de este modelo estadístico, ya que con la combinación de las 12 variables finalmente obtenidas en la



mejor función discriminante nuestros enfermos fueron clasificados correctamente en el 87,1% de los casos, con VPP y sobre todo VPN elevados. Esto último, de gran interés, por cuanto, el riesgo clínico asociado a una clasificación incorrecta dentro del grupo de peor pronóstico resulta relativamente bajo. En nuestra opinión, estos resultados abren la posibilidad futura de subclasificar a los enfermos de un mismo estadio anatómico según grupos de supervivencia.

El modelo también permite predecir a qué grupo pertenecerá un futuro individuo. A partir de los CNE recogidos en la tabla III se calcula el valor discriminante para cada paciente. Con este valor el nuevo caso será clasificado en uno u otro grupo, según la proximidad al grupo centroeide que define los valores medios de cada grupo de supervivencia. El apéndice 1 recoge un ejemplo de aplicación.

La probabilidad a priori de pertenecer a un grupo u otro, es decir, la mortalidad durante el primer año, puede oscilar según series. Aplicar nuestro modelo bajo estas cambiantes circunstancias podría modificar sustancialmente los valores predictivos obtenidos. Sin embargo, como se aprecia en la tabla IV, la rentabilidad diagnóstica se mantiene en niveles aceptables para una amplia banda de mortalidad al primer año que oscila entre el 25-50%. La mortalidad durante este período en pacientes intervenidos en estadio II se sitúa alrededor del 35%<sup>8</sup>, cifra similar al 31,1% obtenido en nuestro trabajo. Por tanto, la capacidad clasificatoria de esta función no diferirá sustancialmente al ser aplicada en otras series.

En relación a las variables seleccionadas (tabla III), prácticamente todas ellas han sido previamente descritas como variables pronósticas. Martini et al<sup>11</sup>, en un estudio sobre 214 pacientes con CNM en estadio II, encontraron diferencias significativas en la supervivencia respecto al tamaño tumoral y a la afectación solitaria de adenopatías N<sub>1</sub>. Los pacientes con tumores menores o iguales a 3 cm de diámetro tenían una supervivencia a los 5 años, del 47%, mientras que aquellos que tenían tumores igual o superiores a 5 cm sólo alcanzaban una supervivencia del 29%. La afectación de varias adenopatías N<sub>1</sub> empobrecía el pronóstico. La duración de los síntomas también se ha descrito como factor pronóstico<sup>13,14</sup>. Según Feinstein<sup>14</sup>, los enfermos con síntomas recientes y aquellos de larga duración tienden a presentar un pronóstico más favorable; los pacientes con síntomas de duración intermedia evolucionan peor. En nuestro estudio, a más duración peor pronóstico; sin embargo, con este modelo no podemos cuantificar el impacto de la duración intermedia. En relación a los parámetros bioquímicos, cifras bajas de albúmina sérica han sido ampliamente descritas como factor pronóstico negativo<sup>15-19</sup>; con las fosfatasas alcalinas, no sucede así. Según la revisión de Bucherri y Ferrigno<sup>5</sup> sólo tres trabajos<sup>17-19</sup>, todos ellos basados en análisis univariados, encuentran asociación entre fosfatasa alcalina elevada y mal pronóstico, asociación que desaparece o es de poca importancia cuando se aplican técnicas multivariadas. En nuestro estudio, la fosfatasa alcalina se incluye como

variable pronóstica negativa; sin embargo, su importancia relativa es escasa (CNE: 0,272). De las variables quirúrgicas, el tratamiento más radical, la neumonectomía, es la variable que se relaciona con un peor pronóstico<sup>11</sup>; igualmente sucede con la morbilidad perioperatoria. Patel et al<sup>20</sup> en un trabajo retrospectivo sobre 197 enfermos sometidos a neumonectomía observaron cómo diversas complicaciones posquirúrgicas, fundamentalmente respiratorias, cardíacas y renales, se asociaban a un aumento de la mortalidad intrahospitalaria.

En relación a la edad, algunos autores consideran que cuando es avanzada el pronóstico se ensombrece<sup>21,22</sup>; para otros, la evolución es peor a edades más tempranas<sup>23</sup>. En nuestro caso, a mayor edad, más probabilidad de sobrevivir por encima del año; quizás como indican Pater y Loeb<sup>13</sup> subyazcan problemas de selección, ya que generalmente los enfermos de edades avanzadas sometidos a intervención son pacientes altamente seleccionados. Dos grandes series han estudiado el papel de la radioterapia postoperatoria de forma prospectiva en pacientes intervenidos con estadio II: el Lung Cancer Study Group<sup>24</sup> (189 pacientes) y el Ludwig Cancer Study Group<sup>25</sup> (253 enfermos). Ambas concluyen que en el carcinoma epidermoide la radioterapia postoperatoria reduce las recurrencias locales y regionales pero no incide sobre la supervivencia. En nuestro estudio, el tratamiento adyuvante se incluye entre las variables de mejor pronóstico; sin embargo, puesto que el diseño del estudio no tiene intención terapéutica, y además dicho tratamiento fue arbitrario, no podemos concluir la existencia de un posible efecto beneficioso.

Finalmente, no encontramos una explicación satisfactoria al mejor pronóstico asociado, en nuestra serie, a la presencia de síntomas, T<sub>2</sub> o hábito tabáquico. Aunque este último ha sido poco estudiado, tanto el mal estado clínico como la presencia de T<sub>2</sub> han sido ampliamente descritos como factores pronósticos<sup>8,10,13,26-29</sup>. Quizás la brevedad del estudio, que considera la mortalidad al primer año y no al quinto, tal como sucede en la mayoría de revisiones, no permita conocer el verdadero impacto pronóstico a largo plazo de estas variables.

Así pues, este trabajo exploratorio preliminar pone de manifiesto que el análisis conjunto de diversos factores pronósticos puede contribuir a depurar el pronóstico de cada paciente dentro de un mismo estadio anatómico. El hecho de que estos datos se hayan obtenido de forma retrospectiva ha de hacer tomar con cautela los resultados expuestos, que en ningún caso deben ser inmediatamente aplicados a la práctica clínica. Además, precisamente por esta naturaleza retrospectiva, algunas variables pronósticas de valor actual no han podido ser evaluadas (escala de estado clínico, pérdida de peso, marcadores tumorales, etc.). Por todo ello, estos resultados deben ser considerados sólo como una aproximación inicial en el terreno del pronóstico individualizado de supervivencia. En un próximo futuro, el empleo de diseños similares al de este trabajo, en estudios controlados y prospectivos,



empleando fundamentalmente datos pretratamiento, puede aportar, en nuestra opinión, una importante herramienta clínica para la toma de decisiones terapéuticas.

**APÉNDICE 1**

Para calcular el valor discriminante (D) de cada paciente, habrá que sumar o restar a la constante recogida en la tabla III, el valor resultante del producto de cada uno de los CNE de la función por el valor de la variable en cuestión.

Así, por ejemplo, para un paciente de 76 años con hemoptisis (síntomas = 1) de 3 meses de evolución, fumador, cuya albúmina sérica sea de 3,3 g/dl y la fosfatasa alcalina de 65 U/l, que tenga un tamaño tumoral de 4,5 cm, clasificado T<sub>2</sub>, con afectación de una sola adenopatía N<sub>1</sub>, que se someta a lobectomía, que curse sin complicaciones perioperatorias y no reciba tratamiento adyuvante, el cálculo del valor D se obtendrá al aplicar las siguientes formas:

	CNE	Valor variable	
Edad (años)	0,0973	76	= 7,3948
Síntomas	1,2051	1	= 1,2051
Duración (meses)	-0,0832	3	= -0,2496
Fumador	3,9192	1	= 3,9192
Albúmina (g/dl)	1,2123	3,3	= 4,0006
Fosf. alcalina (UI/l)	-0,0074	65	= -0,4810
Tamaño tumor (cm)	-0,2341	4,5	= -1,0534
T	1,6842	1	= 1,6842
Adenopatías	-0,5985	0	= 0
Tipo cirugía	-0,7859	0	= 0
Complic. cirugía	-1,1454	0	= 0
Trat. adyuvante	0,8844	0	= 0
Constante	-13,4743		= -13,4743
			Valor D: +2,9456

El valor D obtenido servirá para clasificar al nuevo paciente según la proximidad al grupo centroide. En este caso +2,9456 está más próximo al grupo centroide +0,6589, por lo que este supuesto paciente se clasificaría dentro del grupo de supervivencia superior a un año.

**BIBLIOGRAFÍA**

- Beckett WS. Epidemiology and etiology of lung cancer. Clin Chest Med 1993; 14: 1-16.
- Cancer Registry. Special report series, 1, lung cancer. Leeds: Yorkshire Regional Cancer Organisation, 1993.
- Brown CC, Kessler LG. Projections of lung cancer mortality in the United States: 1985-2025. J Natl Cancer Inst 1988; 80: 43-51.
- Izarzugaza I. El cáncer de pulmón en España. Revisión Epidemiológica. Arch Bronconeumol 1992; 28: 311-320.
- Bucherri G y Ferrigno D. Prognostic factors in lung cancer: tables and comments. Eur Respir J 1994; 7: 1.350-1.364.

- López Encuentra A. La clasificación TNM del carcinoma broncogénico, seis años después. Arch Bronconeumol 1992; 28: 360-364.
- Domenech JM. Introducción al análisis de la supervivencia. Ed. Universitat Autònoma de Barcelona (4.ª ed.). Barcelona 1994; 1-43.
- Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. Chest 1986; 89 Supl: 225-233.
- Cupples LA, Heeren T, Schatzkin A, Colton T. Multiple testing of hypothesis in comparing two groups. Ann Intern Med 1984; 100: 122-129.
- 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.
- Martini, Burt M, Bains M, McCormack P, Rusch VW, Ginsberg RJ. Survival after resection of stage II non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 1992; 54: 460-466.
- González B. Análisis Discriminante. En: González B. Análisis multivariante; aplicación al ámbito sanitario. Barcelona: SG Editores S.A., 1991; 175-206.
- Pater JL, Loeb M. Nonanatomic prognostic factors in carcinoma of the lung. A multivariate analysis. Cancer 1982; 50: 326-331.
- Feinstein AR. Symptomatic patterns, biologic behaviour and prognosis in cancer of the lung. Ann Intern Med 1964; 61: 27-43.
- Fatzinger P, DeMeester TR, Darakjian H, Iascone C, Golomb HM, Little AG. The use of serum albumin for further classification of stage III non-oat cell lung cancer and its therapeutic implications. Ann Thorac Surg 1984; 37: 115-122.
- Urata A. Prognostic factors in unresectable lung cancer. Gan To Kagaku Ryoho 1988; 15: 2.035-2.042.
- Ferrigno D, Buccheri GG. A comprehensive evaluation of serum ferritin levels in lung cancer patients. Lung Cancer 1992; 8: 85-94.
- Engan T, Hannisdal E. Blood analyses as prognostic factors in primary lung cancer. Acta Oncol 1990; 29: 151-154.
- Alban KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group Experience. J Clin Oncol 1991; 9: 1.618-1.626.
- Patel RL, Townsend E, Fountain SW. Elective pneumonectomy: factors associated with morbidity and operative mortality. Ann Thorac Surg 1992; 54: 84-88.
- Rossing TH, Rossing RG. Survival in lung cancer. An analysis of the effects of age, sex, resectability, and histopathologic type. Am Rev Respir Dis 1982; 126: 771-777.
- Smith RA, Nigan BK, Thompson JM. Influence of parental age on survival after resection for lung carcinoma. Lancet 1973; 1: 843-845.
- Larsson S. Pretreatment classification and staging of bronchogenic carcinoma. Scand J Thorac Cardiovasc Surg 1973; Supl 10.
- The Lung Cancer Study Group. Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. N Engl J Med 1986; 315: 1.377-1.381.
- The Ludwig Lung Cancer Study Group. Patterns of failure in patients with resected stage I and II non-small-cell carcinoma of the lung. Ann Surg 1987; 205: 67-71.
- Coy P, Elwood MJ, Coldman AJ. Clinical indicators of prognosis in unresected lung cancer. Chest 1981; 80 (4): 453-457.
- Feinstein AR, Wells CK. A clinical-severity staging system for patients with lung cancer. Medicine 1990; 69: 1-33.
- O'Connell JP, Kris MG, Gralla RJ et al. Frequency and prognostic importance of pretreatment clinical characteristics in patients with advance non-small cell lung cancer treated with combination chemotherapy. J Clin Oncol 1986; 4: 1.604-1.614.
- Durán J, García L, González JJ et al. Estudio prospectivo multivariante sobre factores pronósticos en el carcinoma de pulmón no microcelular (CPNM); resultados 5 años. Arch Bronconeumol 1994; 30: 124-130.