

Cambio de estadio clínico en el cáncer pulmonar no microcítico

Clinical stage change in nonmicrocyst pulmonary cancer

Edelberto Fuentes Valdés,^I Sixto Corona Mancebo,^{II} Miguel Martín González^{III}

^I Especialista en Cirugía General. Profesor Titular y Consultante de Cirugía de Cirugía. Hospital Clínicoquirúrgico «Hermanos Ameijeiras». La Habana, Cuba.

^{II} Especialista en Cirugía General. Profesor Titular y Consultante de Cirugía. Hospital Clínicoquirúrgico «Hermanos Ameijeiras». La Habana, Cuba.

^{III} Especialista en Cirugía General. Instructor. Hospital Clínicoquirúrgico «Hermanos Ameijeiras». La Habana, Cuba.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. El cambio de estadio clínico del carcinoma pulmonar no microcítico al comparar los períodos pre y posoperatorio puede repercutir negativamente a la hora de definir las estrategias terapéuticas. El objetivo del presente estudio fue evaluar la magnitud de dichos cambios y su efecto sobre el paciente.

MÉTODOS. Se realizó un estudio retrospectivo con una base de datos prospectiva de 259 pacientes tratados entre enero de 2002 y diciembre de 2007. Se excluyeron enfermos con tratamiento neoadyuvante, intervenciones por recidiva o paliativas y neoplasias de células pequeñas. Las variables estudiadas fueron los factores tumor (T), nódulos (N) y metástasis (M), posición y localización del tumor y pulmón afectado. El coeficiente de concordancia permitió evaluar la magnitud del cambio y la prueba de ji al cuadrado, la asociación entre dos variables. Valores de $p < 0,05$ se consideraron significativos.

RESULTADOS. El factor T cambió en 91 pacientes (35,1 %), con más frecuencia en lesiones de lóbulos superiores ($p = 0,04$). La posición no se asoció al cambio ($p = 0,110$). El factor N se modificó en 50 casos (19,3 %). Se asociaron al cambio: localización lobular ($p = 0,001$), pulmón afectado ($p = 0,002$) y factor T ($p =$

0,013). El cambio del factor M ocurrió en 11 pacientes (4,2 %) y no se asoció a la posición ($p = 0,120$), localización ($p = 0,225$) o factor T ($p = 0,339$). El coeficiente de concordancia fue bajo ($\kappa = 0,381$; $p < 0,001$), debido a que el cambio ocurrió en el 49,03 % de los pacientes.

CONCLUSIONES. El cambio de estadio clínico fue de magnitud apreciable y, por tanto, tiene el potencial de inducir a la práctica de tratamientos inadecuados, tanto médicos como quirúrgicos.

Palabras clave: Cambio de estadio clínico, carcinoma pulmonar no microcítico, estadificación.

ABSTRACT

INTRODUCTION. Change of clinical stage of non-microcyst pulmonary cancer in comparing the pre-postoperative and postoperative periods may have negative repercussions on the definition of therapeutical strategies. The aim of present paper was to assess the magnitude of such changes and its effect on the patient.

METHODS. A retrospective study was conducted with a prospective database of 259 patients treated from January, 2002 to December, 2007. Patients with neoadjuvant therapy, palliative interventions or relapse and small cells neoplasms were excluded. The study variables were: tumor factors (T), nodules (N) and metastasis (M), tumor position and location and involved lung. Agreement coefficient allowed assessing the change magnitude and the χ^2 test, the association between the two variables.

RESULTS. T factor changed in 91 patients (35,1%) more frequent in superior lobules lesions ($p = 0,04$). Position wasn't associated with the change ($p = 0,110$). N factor was modified in 50 cases (19,3%). Associated with change were: lobular location ($p = 0,001$), involved lung ($p = 0,002$) and T factor ($p = 0,013$). The change in T factor happened in 11 patients (4,2%) and wasn't associated with the position ($p = 0,120$), location ($p = 0,225$) or T factor ($p = 0,339$). Agreement coefficient was low ($\kappa = 0,381$; $p < 0,001$), because of the change occurred in the 49,03% of patients.

CONCLUSIONS. The change in clinical stage was of a significant magnitude and thus, has the potential to induce to inappropriate medical and surgical treatments practice.

Key words: Clinical stage change, non-microcyst carcinoma, staging.

INTRODUCCIÓN

La estadificación clínica de los tumores malignos pulmonares es de vital importancia para reservar la resección quirúrgica como primera línea de tratamiento en estadios tempranos de la enfermedad, cuando no existen metástasis a distancia ni mediastínicas.¹

En 1985 Feinstein y cols.² denominaron *fenómeno de Will Rogers* al cambio de estadio clínico en pacientes con enfermedades malignas, evaluados en 2 períodos

diferentes. La utilización de nuevas herramientas de diagnóstico hizo posible la mejoría en los resultados, tanto de los pacientes que permanecían en el estadio inicial como de los cambiaban de estadio. Sin embargo, este efecto puede repercutir negativamente para el enfermo individual y para la planificación de los regímenes de tratamiento para utilizar,³ entre ellos el neoadyuvante.⁴

El propósito de la presente investigación fue evaluar la magnitud del cambio de estadio clínico preoperatorio en el carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM), los factores que pudieron influir en la aparición de este fenómeno y su efecto sobre el paciente individual.

MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo sobre una base de datos prospectiva de 259 pacientes con CPNM tratados entre enero de 2000 y diciembre de 2006 en el Hospital «Hermanos Ameijeiras». Todos fueron evaluados según el protocolo institucional. La estadificación se realizó de acuerdo con la clasificación tumor-nódulo-metástasis (TNM) vigente,⁵ y se incluyeron los pacientes en estadios curativos (IA-III A).

Se excluyeron los enfermos que recibieron tratamiento neoadyuvante, los intervenidos por recidiva tumoral o con carácter paliativo y los que tenían tumores de células pequeñas.

En el período preoperatorio se estableció el TNM imaginológico (iTNM). Con los hallazgos de la intervención y el resultado del estudio anatomopatológico se confeccionó el TNM definitivo o patológico (pTNM), que se consideró de referencia para determinar la presencia del cambio de estadio. Se estudiaron el cambio de los factores T, N y M y las variables posiblemente asociadas. Como variables explicativas o posiblemente asociadas al cambio se tomaron la posición del tumor (central o periférico), su localización y el pulmón y los lóbulos afectados. La magnitud del factor T se incluyó como variable explicativa al evaluar el cambio de los factores N y M. Por último, se estimó la concordancia entre el estadio clínico preoperatorio y el posoperatorio.

Operacionalización de las variables:

- Posición del tumor: central o periférico. Se consideraron tumores centrales los que se proyectaban sobre el mediastino según la radiografía y la broncoscopia. Los restantes se consideraron periféricos.
- Localización: según los lóbulos afectados: superiores o inferiores. El lóbulo medio se clasificó junto al superior.
- Pulmón afectado: derecho e izquierdo.

Los factores T, N y M se clasificaron como se explicó anteriormente.

Análisis estadístico. Para identificar la concordancia entre las variables estudiadas se utilizó el coeficiente de concordancia (Kappa; κ) y para determinar la posible asociación de las diferentes variables con el cambio de estadio, la prueba de ji al cuadrado. Se aceptó como resultado estadístico significativo $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Hubo cambio del factor T en 91 pacientes (35,1 %). El cambio según el factor T fue: T1, 42,2 %; T2, 20,0 %; T3, 45,5 % y T4, 66,7 %. La posición del tumor no se asoció a la variación del factor T ($p = 0,110$), mientras que la localización ($p = 0,04$) y el pulmón afectado ($p = 0,002$) tuvieron asociación significativa. El cambio fue mayor en los lóbulos superiores (tabla 1).

Tabla 1. **Variables asociadas al cambio del factor T**

Variables	Cambio		χ^2	(p)
	No (%)	Sí (%)		
Posición	168 (65,1)	90 (34,9)	2,558	0,110
Localización	169 (65,3)	90 (34,7)	8,302	0,040
Pulmón afectado			9,828	0,002
Derecho	108 (41,7)	72(27,8)	---	---
Izquierdo	61 (23,6)	18(6,9)	---	---

El factor N presentó variación en 50 pacientes (19 %), las que correspondieron a 42 (17,4 %) en la categoría N0 y 8 (44,4 %) en la N2. No se diagnosticaron casos de enfermedad N1 durante la evaluación preoperatoria. Al evaluar el cambio de este factor hubo relación estadística significativa con el factor T ($p = 0,013$), con la localización en los lóbulos pulmonares superiores ($p = 0,001$) o con pulmón afectado ($p = 0,002$). En los 2 últimos, la variación mayor ocurrió en el pulmón izquierdo. La posición del tumor no se asoció al cambio de este factor ($p = 0,431$) (tabla 2).

Tabla 2. **Variables asociados al cambio del factor N**

Variables	Cambio		χ^2	(p)
	No (%)	Sí (%)		
Posición	208(80,6)	50(19,4)	0,619	0,431
Localización según lóbulos	209(80,7)	50(19,3)	17,43	0,001
Localización según pulmón afectado	209(80,7)	50(19,3)	9,628	0,002
Factor T	20,9(80,7)	50(19,3)	10,74	0,013

Ocho enfermos (3,1 %) clasificados M0 en el preoperatorio presentaron metástasis documentada durante la intervención quirúrgica y ninguno de los 3 pacientes en la categoría M1 preoperatoria tenía metástasis. La modificación de este factor no se asoció con la posición ($p = 0,120$), localización ($p = 0,225$) o el factor T ($p = 0,339$) (tabla 3).

Tabla 3. **Variables asociadas a la modificación del factor M**

Variables	Cambio		χ^2	(p)
	No (%)	Sí (%)		
Posición	247(98,7)	11(4,3)	2,41	0,120

Localización	248(95,8)	11(4,2)	4,36	0,225
Factor T	248(95,8)	11(4,2)	3,36	0,339

El cambio del estadio clínico ocurrió en 127 enfermos (49,0 %) (Kappa [κ] = 0,2879). Los factores T y N constituyeron los principales elementos del cambio. Los estadios de mayor modificación fueron: IV, 100 %; IIIB, 66,7 %; IIB, 52,4 % y IB, 50,0 % (tabla 4).

Tabla 4. Concordancia entre el estadio clínico pre y posoperatorio

Preoperatorio		Etapa clínica en el posoperatorio							Total
		1A	1B	2A	2B	3A	3B	4	
Etapa clínica en el preoperatorio	1A	33	15	2	2	2	5	1	60
	1B	25	77	3	19	13	10	7	154
	2B	3	4	0	11	1	2	0	21
	3A	1	4	0	0	10	3	0	18
	3B	1	0	0	0	1	1	0	3
	4	0	3	0	0	0	0	0	3
Total		63	103	5	32	27	21	8	259

κ : 0,2879 p < 0,0001

DISCUSIÓN

La modificación en las categorías T1, T2 y T3 significó que un grupo de enfermos pudo haberse beneficiado del tratamiento inductivo o que no tenían indicación de intervención quirúrgica. Se reconoce que el tamaño del tumor es importante para definir el pronóstico;⁶ los tumores mayores de 7 cm (T2) implican una supervivencia similar a la de los tumores T3,⁷ y la presencia de tumores voluminosos es un factor que incrementa la prevalencia de metástasis mediastínicas ocultas, las cuales tienen pobre pronóstico y en cuyo caso la resección quirúrgica no debe ser la primera opción de tratamiento.^{1,8}

Además de su efecto sistémico, la quimioterapia es citotóxica para el tumor primario con remisiones clínicas e incluso patológicas,⁹ por lo que con tratamiento inductivo se pueden obtener altos índices de resección completa.¹⁰ El uso preoperatorio de la mediastinoscopia y la videotoracosopia debe mejorar la evaluación del tumor preoperatorio y, a su vez, conseguir una estadificación más precisa.

Okada y cols.⁸ encontraron metástasis *saltarinas* más frecuentes y en formas más complicadas en el pulmón izquierdo, lo que sugiere que la disección mediastínica izquierda requiere una manipulación más cuidadosa. En nuestra investigación, la modificación del factor N se asoció con la localización del tumor, con predominio en el pulmón izquierdo. Se reportan índices de metástasis *saltarinas* entre 22 %⁸ y 28,6 %,¹¹ y su desarrollo es posiblemente resultado de la existencia de canales linfáticos que se abren directamente en el mediastino, hasta en el 25 %, en el pulmón izquierdo.¹²

Entre los factores relacionados con la enfermedad N2 se encuentran: localización según lóbulos y pulmones afectados, tamaño, tipo histológico y tomografía por emisión de positrones (PET) positiva. La localización central constituye un factor de riesgo para el desarrollo de metástasis mediastínicas,⁶ hecho no demostrado por nosotros.

La estadificación mediastínica cuidadosa es esencial y la tomografía axial computarizada (TAC) del tórax y la mediastinoscopia cervical constituyen los métodos tradicionales considerados de referencia.

Hoy, la tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa (FDG-PET) es una herramienta no invasiva importante.¹³ Su aplicación podrá mejorar los resultados, con la consiguiente disminución de las diferencias entre los estadios clínico y patológico. Tanto las estrategias de tratamiento como el pronóstico dependen del estadio clínico, y el estado de los ganglios mediastínicos es el elemento principal del pronóstico.^{8,14}

El número de enfermos en los que cambió el factor M fue pequeño, pero por su implicación en el tratamiento y el pronóstico se debe poner atención especial a las características de los pacientes en este grupo.

En resumen, la modificación del estadio clínico en el carcinoma pulmonar no microcítico tuvo una magnitud apreciable y, por tanto, tiene el potencial de inducir a la práctica de tratamientos inadecuados, tanto médicos como quirúrgicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lee PC, Port JL, Korst RJ, Liss Y, Meherally DN, Altorki NK. Risk factors for occult mediastinal metastases in clinical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2007;84:177-81.
2. Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *NEJM* 1985;312:1604-8.
3. Brink I, Schumacher T, Mix M, Ruhland S, Stoelben E, Digel W. Impact of [18F]FDG-PET on the primary staging of small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31(12):1614-20.
4. Shaikh AY, Haraf DJ, Salama JK, Salgia R, Hoffman PC, Ferguson MK, *et al.* Chemotherapy and high dose radiotherapy followed by resection for locally advanced nonsmall cell lung cancers. *Am J Clin Oncol*. 2007;30(3):258-63.
5. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997;111:171-07.
6. Ketchedjian A, Daly BDT, Fernando HC. Location as an important predictor of lymph node involvement for pulmonary adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:544-8.
7. Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery. Clinical tumour size and prognosis in lung cancer. (GCCB-S). *Eur Respir J*. 1999;14(4):812-6.

8. Okada M, Sakamoto T, Yuki T, Mimura T, Nitanda H, Miyoshi K, *et al.* Border between N1 and N2 stations in lung carcinoma: lessons from lymph node metastatic patterns of lower lobe tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129(4):825-30.
9. De Pauw R, van Meerbeeck JP. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of nonsmall-cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 2007;19:92-7.
10. Martins RG, Dienstmann R, de Biasi P, Dantas K, Santos V, Toscano E, *et al.* Phase II trial of neoadjuvant chemotherapy using alternating doublets in non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2007 Jan;8(4):257-63.
11. Ishida T, Yano T, Maeda K, Kaneko S, Tateishi M, Sugimachi K. Strategy for lymphadenectomy in lung cancer three centimeters or less in diameter. *Ann Thorac Surg.* 1990;50:708-13.
12. Riquet M, Hidden G, Debesse B. Direct lymphatic drainage of lung segments to the mediastinal nodes. An anatomic study on 260 adults. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;97:623-32.
13. Reed C, Harpole D, Posther K, *et al.* Results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0050 Trial: the utility of positron emission tomography in staging potentially operable non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1943-51.
14. Cerfolio R, Bryant A. Predictors of survival and disease-free survival in patients with resected N1 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2007;84:182-90.

Recibido: 2 de julio de 2009. |
Aprobado: 3 de octubre de 2009.

Edelberto Fuentes Valdés. Hospital «Hermanos Ameijeiras», Piso 17. San Lázaro 701, Centro Habana. La Habana, Cuba.
Correo electrónico: efuentes@infomed.sld.cu