

## TAMAÑO DEL TUMOR Y SUPERVIVENCIA EN CARCINOMA DE PULMON, ESTADIO IA

GUSTAVO LYONS, SILVIA QUADRELLI, DOMINGO CHIMONDEGY, ALEJANDRO IOTTI, CARLOS SILVA

*Centro de Oncología Torácica del Hospital Británico de Buenos Aires*

**Resumen** El estadio determinado por el sistema TNM (tumor, ganglios, metástasis) sigue siendo el factor predictor de supervivencia más importante en el carcinoma de pulmón. Sin embargo, varios estudios demostraron que el tamaño del tumor tenía valor pronóstico en sí mismo, aunque la relación entre tamaño tumoral y supervivencia dentro del grupo de tumores T1 todavía no es clara. El objetivo del presente estudio fue evaluar el valor del tamaño del tumor como factor pronóstico para la supervivencia en pacientes con carcinoma de pulmón de estadio IA, resecado quirúrgicamente. Se revisaron 79 pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas. En 34.4% de los pacientes (n = 28) el tamaño fue igual o menor a 1.5 cm. La mortalidad operatoria fue de 1.3%. Hubo recurrencia de la enfermedad en el 19%. Los pacientes con tumores de hasta 15 mm tuvieron una supervivencia a los 5 años de 95% (IC: 0.05) y con más de 15 mm, de 77%. (IC: 0.07), siendo la diferencia estadísticamente significativa (*log-rank test*: 0.035). La supervivencia libre de enfermedad fue de 95% en los tumores de hasta 15 mm y de 72% (IC: 0.09) en los de más de 15 mm. El análisis multivariado (Cox) mostró que el mayor determinante del riesgo de mortalidad fue el tamaño mayor de 15 mm (riesgo relativo 25.9, IC: 2.3-292, p = 0.004). Este estudio demuestra la influencia del tamaño del tumor en estadio IA, lo cual puede tener importancia práctica en función de las recientes propuestas de investigación sistemática de pacientes con alto riesgo de cáncer pulmonar.

**Palabras clave:** supervivencia en carcinoma de pulmón, carcinoma de células no pequeñas estadio IA, estadio TNM, tamaño del tumor

**Abstract** *Tumor size and survival in lung cancer, stage IA.* TNM staging is an important long-term predictor for survival of lung cancer patients. Some studies have shown, however, that tumor size may have intrinsic prognostic value independent of TNM stage. The relationship between tumor size and survival is particularly unclear in T1 tumors. The objective of this study was to assess the prognostic value of tumor size in surgically resected stage I of non-small cell lung cancer (NSCLC). Clinical records of 79 patients with stage IA NSCLC were reviewed. In 34.4% of patients (n = 28) size was  $\leq 1.5$  cm. Surgical mortality was 1.3%. Disease recurrence was noted in 19%. Patients with tumors  $\leq 15$  mm had a significantly higher 5-year survival (95% CI: 0.05 vs. 77% CI: 0.07 in  $> 15$ mm group). Disease-free survival was 95% for tumors less than 15 mm vs. 72% in larger tumors. Using Cox Multivariate analysis, the most determinant factor for higher risk of mortality was size  $> 15$  mm (relative risk 25.9, IC: 2.3-292, p = 0.004). The independent influence of tumor size in stage IA NSCLC may have practical implications with regards to proposals for screening asymptomatic individuals at high risk for lung cancer.

**Key words:** lung cancer survival, stage IA non-small cell lung cancer, TNM stage, tumor size

El carcinoma de pulmón sigue siendo una de las principales causas de muerte por cáncer en casi todos los países del mundo. El estadio determinado por el sistema TNM (tumor, ganglios, metástasis) sigue siendo el factor predictor de supervivencia más importante. Sin embargo, en años recientes se ha revalorizado la importancia de otros factores pronósticos tan variados como subdivisiones del tamaño del tumor, factores clínicos o los marcadores moleculares.

Menos de 15% de los pacientes se presentan a la primera consulta en estadio I. En ellos la resección quirúrgica se asocia a una supervivencia de 60-80% a los 5 años<sup>1</sup>. Varios estudios demostraron que el tamaño del tumor tenía un valor pronóstico determinante<sup>2-3</sup>, y por ello en el actual sistema de estadificación publicado en 1997, el estadio I fue subdividido en función de las características del tumor (IA: T1 N0 M0 o sea tumor menor de 3 cm, sin invasión de pleura visceral ni invasión proximal a bronquio lobar y IB: T2 N0M, tumor mayor de 3 cm o que presenta invasión de pleura visceral, invasión de bronquio fuente a más de 2 cm de la carina o asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva que no debe comprometer el pulmón entero)<sup>1</sup>. Sin embargo, la relación exacta entre el tamaño del tumor y la supervivencia den-

Recibido: 7-XII-2006

Aceptado: 27-IX-2007

**Dirección postal:** Dra. Silvia Quadrelli, Hospital Británico, Perdriel 74, 1280 Buenos Aires, Argentina  
Fax: (54-11) 4309-6400 e-mail: silvia\_quadrelli@hotmail.com

tro mismo del grupo de tumores T1 todavía no es clara. Especialmente, el valor pronóstico del tamaño del tumor en presencia de N0 (sin compromiso ganglionar), no ha sido determinado.

El objetivo del presente estudio fue evaluar el valor del tamaño del tumor como factor pronóstico para la supervivencia en pacientes con carcinoma de pulmón de estadio IA sometidos a resección quirúrgica completa por lobectomía.

## Materiales y métodos

Se revisaron en forma retrospectiva los registros clínicos de 79 pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas operados en el Hospital Británico de Buenos Aires entre agosto de 1995 y enero de 2006. Fueron incluidos todos los pacientes en quienes se realizó una lobectomía y en quienes se consideró la cirugía como una resección completa. El estudio fue aprobado por el Departamento de Docencia e Investigación del Hospital Británico. Los pacientes en quienes se practicaron resecciones menores fueron excluidos del estudio.

Todos los pacientes habían sido evaluados antes de la cirugía con examen físico exhaustivo, estudios de laboratorio, electrocardiograma, radiografía de tórax, tomografía computarizada (TAC) de tórax con cortes de abdomen superior y pruebas de función pulmonar. No se realizó mediastinoscopia de rutina sino solamente en presencia de adenomegalias mediastinales en la TAC. Se realizó muestreo sistemático de los ganglios broncopulmonares, hiliares y mediastinales. En todos los pacientes fueron relevados los ganglios intrapulmonares (grupos 13, 12 y 11) e hiliares (grupo 10). En las toracotomías derechas se realizó muestreo sistemático de los grupos 7, 4R y 2R y en las toracotomías izquierdas de los grupos 5, 6 y 7. En caso de lobectomía inferior o neumonectomía se incluyeron los grupos 8 y 9. La estadificación final (patológica) fue la que decidió la inclusión o no en el estudio.

Los pacientes fueron controlados posteriormente a la cirugía con visitas regulares y radiografía de tórax cada 3 meses y TAC de tórax anual. Se definió la mortalidad hospitalaria como la muerte ocurrida dentro de los 30 días, o cualquier muerte posterior que ocurriera durante el período de la misma internación en la que fue sometido a cirugía. La supervivencia fue el tiempo transcurrido entre el día de la cirugía y el último día de seguimiento antes de incluirse en este estudio. Para el cálculo de la supervivencia se definió como evento a la muerte del paciente provocada por progresión de la enfermedad. Para el cálculo de supervivencia libre de enfermedad se consideró evento a la detección de recurrencia de enfermedad local o a distancia. Fueron considerados como segundos tumores aquellos de histología diferente al primitivo, o con la misma histología pero cumpliendo alguno de los siguientes criterios: a) intervalo entre el primitivo y el segundo tumor mayor a dos años, b) Originado sobre carcinoma *in situ* o c) segundo tumor en distinto lóbulo o pulmón en ausencia de metástasis a distancia o en ganglios comunes a ambos tumores.

En el análisis estadístico las variables continuas fueron comparadas mediante test t de Student y las variables categóricas mediante Chi cuadrado y test exacto de Fisher. Se analizaron las curvas de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier<sup>4</sup>. Se realizó análisis univariado de los factores predictores de supervivencia con el *log-rank test*. El análisis

multivariado se realizó con el modelo de riesgo proporcional de Cox. Las variables analizadas en forma univariada y multivariada fueron tamaño del tumor (<1.5, ≥1.5), sexo (M, F), edad (<70, ≥70 años), histología (adenocarcinoma, epidermoide) y tabaquismo (tabaquista, no tabaquista)<sup>5</sup>. El punto de corte de 1.5 cm fue elegido en base a publicaciones previas que sugieren que los tumores resecados de menos de ese diámetro tienen mejor supervivencia en el estadio IA<sup>6-7</sup>. Todos los valores de p son a dos colas, y el nivel de significancia elegido es 0.05. Los cálculos fueron hechos con el paquete estadístico SPSS 13.0.

## Resultados

Se incluyeron 79 pacientes (56 varones, 70.9%, media de edad 60.4 ± 9.48 años, rango 41-86). Un 82.5% de los pacientes eran fumadores o ex-fumadores. En 17.5% de los pacientes existía el antecedente de un carcinoma previo (colon 2, endometrio 2, mama 2, gástrico 1, linfoma 1, melanoma 1, pulmón 1, recto y próstata 1, riñón 1, vejiga 1). La histología fue adenocarcinoma en 72.2%, carcinoma epidermoide en 16.5%, carcinoma broncoalveolar en 7.6%, carcinoma adeno-escamoso en 1.3% y carcinoma indiferenciado de células grandes en 2.5%. Todos fueron catalogados como estadio IA patológico (T1N0M0). El tamaño del tumor fue 1.95 ± 0.71 cm (rango 0.6 a 3 cm). En 34.4% de los pacientes (n = 28) el tamaño fue igual o menor a 1.5 cm. La localización del tumor fue en pulmón derecho en 62% de los pacientes. La ubicación más frecuente fue en los lóbulos superiores (lóbulo superior derecho 38% e izquierdo 21.5%) seguida por el lóbulo inferior izquierdo (13.9%). El tumor era de localización periférica en 82.3% de los casos (n = 65).

Un 17.7% de los pacientes (n = 14) presentó algún tipo de complicación (infección de pared en 2.5%, empiema en 5.1%, arritmia en 1.3% y compromiso de la función respiratoria en 8.9%).

Ningún paciente recibió tratamiento adyuvante postoperatorio. La mortalidad operatoria fue el 1.3% (n = 1).

Hubo recurrencia de la enfermedad en el 19% de los pacientes (n = 15). El 8.9% (n = 7) de los pacientes tuvo una recurrencia a distancia, en el 2.5% (n = 2) la misma fue local y el 7.6% (n = 6) en forma de aparición de un segundo tumor. La mortalidad global durante el período de seguimiento fue del 24.1%: operatoria 1.3% (n = 1), por progresión de enfermedad 17.7% (n = 14) y por otras causas 5.1% (n = 4). La media de supervivencia fue de 54.8 ± 42.1 meses y la mediana 44.2 meses. Todos los pacientes que sobrevivieron fueron controlados en la institución. El tiempo promedio de seguimiento fue 56.5 ± 44.5 meses (rango 1.5 a 174.3 meses). Al momento del estudio 60 pacientes estaban vivos, 1 con recurrencia de enfermedad.

Los pacientes fueron divididos en 2 grupos: Grupo I (tamaño del tumor hasta 15 mm de diámetro) y Grupo II (tamaño del tumor de más de 15 mm de diámetro) (Gru-

po I, n = 28, 35.4%, tamaño del tumor  $1.12 \pm 0.24$  cm vs. Grupo II, n = 51, 64.6%,  $2.41 \pm 0.40$  cm).

Ambos grupos fueron comparables en términos de edad (Grupo I: media  $59.2 \pm 8.3$  años vs. Grupo II:  $61.1 \pm 10$  años, p = 0.383), tabaquismo previo (fumadores o ex-fumadores/no fumadores: 23/5 vs. 44/7 p: 0.625), proporción de tumores con histología de adenocarcinoma (adenocarcinoma/no adenocarcinoma: 25/3 vs. 33/13, p = 0.150), localización derecha/izquierda (18/10 vs. 31/20, p: 0.759), ubicación central/periférica (6/22 vs. 7/44 p: 0.377), seguimiento postoperatorio en meses (media  $55.4 \pm 40.7$  vs.  $57.1 \pm 46.8$  p: 0.86) y presencia de complicaciones post-operatorias (con complicaciones/sin complicaciones: 4/24 vs. 10/41 p: 0.76). La proporción de hombres en el grupo II fue mayor de manera significativa (Grupo I: 16/12 vs. Grupo II: 40/11, p = 0.046).

La supervivencia a 5 años fue de 83% (IC: 0.05) y la supervivencia libre de enfermedad 76.8% (IC: 0.06). Los pacientes con tumores de hasta 15 mm (n = 28, 35.4%) tuvieron una supervivencia en 5 años de 95% (IC: 0.05) y los de más de 15 mm (n = 51, 64.6%), de 77% (IC: 0.07), siendo la diferencia estadísticamente significativa (*Log-rank test*: 0.035) (Tabla 1). La supervivencia libre de enfermedad fue 95% en los tumores de hasta 15 mm y 72% (IC:0.09) en los de más de 15 mm. La diferencia en el tiempo de supervivencia libre de enfermedad en ambos grupos fue significativa (*Log-rank test* 0.031) (Tabla 2 y Fig. 1).

La media del tamaño del tumor en los pacientes con adenocarcinoma (N = 63, 79.7%) fue de 1.9 cm (IC: 0.08) y en aquellos con carcinoma epidermoide (N = 16, 20.3%) de 2.1 cm (IC: 0.19), sin mostrar diferencias estadísticamente significativas (p: 0.258). La supervivencia libre de

TABLA 1.— Supervivencia en pacientes con carcinoma de pulmón estadio IA, según variables analizadas

Total	N° pacientes		Supervivencia			Log-rank test
	N°	%	2 años (IC)	5 años (IC)	10 años (IC)	
79	100	98 (0.02)	83% (0.05)	67% (0.08)	-	
Tamaño						
< 1.5 cm	28	35.4	100%	95% (0.05)	95% (0.05)	p: 0.035
≥1.5 cm	51	64.6	94% (0.03)	77% (0.07)	56% (0.1)	
Género						
Masculino	56	70.9	97% (0.02)	87% (0.06)	65% (0.11)	p: 0.422
Femenino	23	29.1	94% (0.05)	73% (0.11)	73% (0.18)	
Edad						
<70 años	63	79.7	95% (0.02)	78% (0.07)	66% (0.10)	p: 0.534
≥70 años	16	20.3	100%	87% (0.11)	70% (0.18)	
Histología						
Adenocarcinoma	64	81	98% (0.02)	83% (0.05)	68% (0.09)	p: 0.34
Epidermoide	13	16.5	90% (0.09)	77% (0.14)	51% (0.23)	
Tabaquismo						
Fumadores	67	84.8	98% (0.02)	86% (0.06)	68% (0.09)	p: 0.431
No Fumadores	12	15.2	90% (0.08)	70% (0.14)	47% (0.21)	

(IC) Intervalo de confianza del 95%

TABLA 2.- Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con carcinoma de pulmón estadio IA

Total	N° pacientes		Supervivencia			Log-rank test
	N°	%	2 años (IC)	5 años (IC)	10 años (IC)	
	79	100	92% (0.03)	75% (0.06)	67% (0.08)	-
Tamaño						
< 1.5 cm	28	35.4	96% (0.04)	96% (0.04)	96% (0.04)	p: 0.019
≥1.5 cm	51	64.6	90% (0.04)	65% (0.08)	54% (0.1)	
Género						
Masculino	56	70.9	95% (0.03)	78% (0.07)	67% (0.1)	p: 0.41
Femenino	23	29.1	83% (0.08)	68% (0.11)	68% (0.11)	
Edad						
<70 años	63	79.7	90% (0.04)	72% (0.07)	65% (0.09)	p: 0.374
≥70 años	16	20.3	100% (0.11)	87% (0.11)	70% (0.18)	
Histología						
Adenocarcinoma	64	81	92% (0.03)	80% (0.06)	69% (0.09)	p: 0.55
Epidermoide	13	16.5	84% (0.07)	60% (0.16)	60% (0.16)	
Tabaquismo						
Fumadores	67	84.8	96% (0.02)	78% (0.07)	67% (0.09)	p: 0.29
No Fumadores	12	15.2	72% (0.13)	63% (0.14)	47% (0.21)	

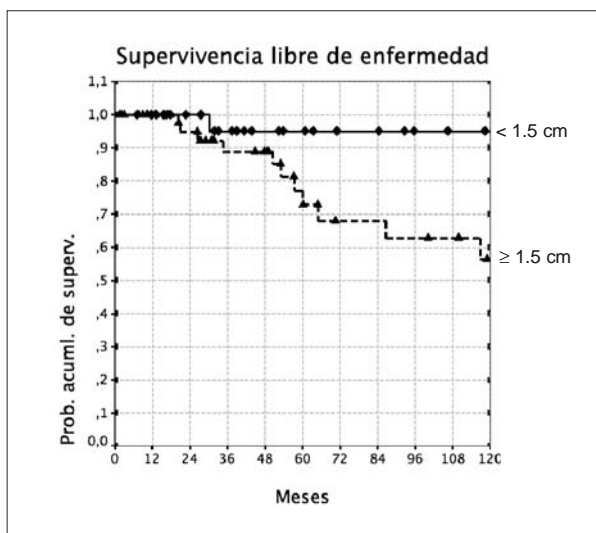


Fig. 1.- Supervivencia según tamaño (Kaplan-Meier)

enfermedad en 5 años fue de 80% (IC: 0.06) en los adenocarcinomas y de 60% (IC: 0.16) en los tumores de histología epidermoide, no siendo la diferencia estadísticamente significativa (*log-rank test*: 0.55).

El análisis multivariado de Cox mostró que el mayor determinante del riesgo de mortalidad fue el tamaño mayor de 15 mm (riesgo relativo 25.9, IC: 2.3-292,  $p = 0.004$ ). También mostraron aumento del riesgo los pacientes menores de 70 años y no fumadores (Tabla 3).

## Discusión

Los resultados del presente estudio muestran que la supervivencia en 5 años de los pacientes con carcinomas de pulmón de células no pequeñas en estadio IA sometidos a lobectomía curativa, está marcadamente influida por el tamaño del tumor, siendo la supervivencia y la supervivencia libre de enfermedad significativamente me-

TABLA 3.— Análisis multivariado de Cox

Parámetro	Supervivencia global		Recurrencia	
	Riesgo relativo	p	Riesgo relativo	p
Tamaño mayor 1.5 cm	25.9 (2.3-292)	0.008	34.01 (3.1-371)	0.004
No tabaquista	4.09 (1.06-15.7)	0.04	6.43 (1.5-26.36)	0.01
Sexo femenino	3.74 (1.07-13.09)	0.39	2.87 (0.87-9.4)	0.082
Edad menor de 70 años	2.99 (0.60-15)	0.181	5.53 (1.01-30)	0.048
Adenocarcinoma	20.4 (0.58-7.09)	0.26	1.021 (0.31-3.3)	0.972

nor en pacientes con tumores de más de 15 mm (77 vs. 95%, *log-rank* test: 0.035 y 72 vs. 95%, *log-rank* test 0.031 respectivamente.

En el año 2005, 56 296 personas fallecieron a causa de neoplasias malignas en la Argentina, siendo el cáncer de pulmón la causa más frecuente, habiendo provocado 8 503 decesos (15.2%)<sup>8</sup>. Está claro que en todas las series de pacientes sometidos a cirugía de resección, el estadio TNM es la variable más importante para determinar la supervivencia<sup>9</sup>. En los últimos años se ha comenzado a prestar atención a la importancia del tamaño aun dentro del mismo estadio. Si bien parece ya claramente determinado que los pacientes con tumores de más de 3 cm de diámetro tienen un pronóstico desfavorable<sup>1-10</sup>, los datos de la literatura respecto del impacto del tamaño en pacientes específicamente con estadio I son más controvertidos.

Birim y col. determinaron en su serie de 130 pacientes que un nódulo de menos de 2 cm de diámetro era un factor de buen pronóstico en pacientes con carcinoma de pulmón Estadio I<sup>11</sup>, y en pacientes con ausencia de compromiso ganglionar (pN0), al menos un estudio ha mostrado que el tamaño es un factor pronóstico independiente en los carcinomas reseccionados<sup>12</sup>. Otros estudios que demostraron relación entre tamaño y supervivencia fueron el de Riquet y col., con una diferencia significativa de supervivencia en los tumores de células no pequeñas reseccionados en T1N0M0, dependiendo del tamaño (supervivencia a los 5 años 77, 62.8 y 62.9% para tumores de 0.5 a 1 cm, de 1.1 a 2 cm y de 2.1 a 3 cm, respectivamente)<sup>13</sup>, y el de Harpole y col. que, si bien no subdividieron el estadio IA, también encontraron evidencia de correlación del tamaño con la supervivencia<sup>14</sup>. En cambio, otros autores no encontraron evidencias de influencia del tamaño del tumor dentro del mismo estadio. Yanagi y col. no pudieron demostrar diferencias de supervivencia en pacientes con tumores de menos y de más de 2 cm de diámetro<sup>15</sup>, y otras dos series con gran número de pacientes tampoco comunicaron relación entre el tamaño del tumor y la supervivencia<sup>16</sup>, aunque sí encontraron que la supervivencia estaba marcadamente influida por

la presencia de invasión de los vasos y linfáticos intraparenquimatosos<sup>17</sup>.

Específicamente en el estadio IA, nuestros resultados están en concordancia con los datos obtenidos por Gajraa y col., que estudiaron la influencia del género, el grupo histológico, el grado de diferenciación y el tamaño, demostrando que sólo este último mostraba diferencias en la supervivencia a los 5 años (menos de 16 mm, 85.5 vs. 78.6%,  $p = 0.05$ )<sup>18</sup>. Hallazgos similares han sido descritos para el carcinoma broncoalveolar<sup>19</sup>.

Probablemente los diferentes resultados en las distintas series estén relacionados por un lado con la baja mortalidad asociada al estadio IA (que puede hacer difícil en una muestra no demasiado numerosa determinar diferencias de mortalidad a los 5 años), y por otro a que la población de las series no son homogéneas en términos de magnitud de resección (lobectomía vs. resecciones menores) y estadificación intra-operatoria (número de ganglios reseccionados).

Los datos de nuestro estudio y otras series en estadio IA tienen importancia práctica ya que el efecto del tamaño tiene implicancias muy amplias en función del reciente entusiasmo en la detección del carcinoma de pulmón asintomático por métodos de búsqueda sistemática en pacientes de riesgo, con TAC de baja dosis de radiación. La mayoría de los cánceres detectados en estos estudios de catastro correspondieron a estadio I. En este contexto, si asumimos que el tamaño es una variable crítica, la detección de tumores menores a 1.5 cm pasibles de tratamiento quirúrgico tendría un impacto favorable en la supervivencia, que podría potencialmente justificar la detección temprana. Si bien aún no se dispone de evidencias de que la búsqueda por catastro tenga beneficios sustanciales o sea costo-efectiva<sup>20</sup>, la reciente publicación de los resultados del *Early Lung Cancer Action Project* (ELCAP) mostrando una supervivencia a los 10 años de 92% en los pacientes con estadio IA operados dentro de un mes del descubrimiento por catastro son enormemente promisorios<sup>21, 22</sup>.

Esta cuestión está lejos de haber sido resuelta y de hecho se ha demostrado que tumores de 1 a 2 mm de

diámetro tienen la capacidad de metastatizar aun antes de que ocurra la angiogénesis<sup>20</sup>, además del riesgo potencial de la posibilidad de sobre-diagnóstico, es decir, la detección de cánceres que nunca hubieran estado destinados a ser fatales por su lento crecimiento, y que no hubieran afectado la supervivencia si no hubieran sido diagnosticados<sup>24, 25</sup>.

Una explicación muy probable para la disminución de la supervivencia asociada al incremento del tamaño del tumor es que la misma esté relacionada con una mayor prevalencia de micrometástasis. Esto explicaría, además, que los pacientes que tienen recurrencias tengan en su mayoría recurrencia a distancia y no local (en nuestra serie sólo 2 de 15 recurrencias fueron locales) así como una mayor prevalencia de ganglios mediastinales comprometidos por neoplasia a medida que aumenta el tamaño del tumor<sup>11</sup>. Por esta razón y para aumentar la homogeneidad de la muestra y despejar el factor ganglionar, elegimos estudiar una población muy limitada y definida (T1N0M0) que, por definición, no tenía ganglios mediastinales. Sin embargo, es posible que existieran metástasis ocultas que fueran en realidad las determinantes de la peor evolución de algunos pacientes y que por tanto, en realidad, la supervivencia en nuestro y otros estudios no dependa primariamente del tamaño del tumor sino de su consecuencia, la mayor diseminación ganglionar. En el estudio de Saito y col., se encontraron metástasis ganglionares en un sexto de los pacientes con tumores de más de 1.5 cm de diámetro, mientras que han sido descritas metástasis ganglionares en 28% de los tumores de menos de 2 cm, y en 7% de los tumores de menos de 1 cm<sup>26, 27</sup>.

Está demostrado que, independientemente de la magnitud del compromiso ganglionar, la sola presencia del mismo representa enfermedad más avanzada y conlleva un peor pronóstico, y es sabido que hasta 30% de los tumores descubiertos por catastro con TAC pueden tener metástasis en ganglios regionales o a distancia, aun aquellos que tienen menos de 1 cm<sup>27-29</sup>. Por esta razón, pese a que todos los pacientes fueron sometidos a disección mediastinal, no puede descartarse que una búsqueda específica más sistemática hubiera encontrado micrometástasis ocultas en este grupo de pacientes.

Otro de los factores de influencia controvertida en la evolución es el tipo histológico. Boyd y col. encontraron que los pacientes con tumores de menos de 16 mm tenían una alta supervivencia a los 3 años (83%) pero en su población había una elevada proporción de mujeres y de adenocarcinomas<sup>30</sup>. En el *Lung Cancer Study Group* (LCSG) las recurrencias y las muertes relacionadas con cáncer fueron mayores en pacientes con histología no-epidermoide, aunque estas diferencias desaparecían pasados los primeros cinco años<sup>31</sup>. De forma similar Martini y col. no hallaron diferencias globales de supervivencia entre distintos tipos histológicos, pero al analizar

solamente tumores de tamaño limitado (T1 y T2) los pacientes con histología no-epidermoide tenían una evolución más favorable<sup>2</sup>.

Nuestros pacientes no mostraron diferencias en la supervivencia en función de la histología, lo cual es coincidente con otros grupos en los que no se encontraron diferencias de grupo histológico o género en los tumores pequeños<sup>2, 32, 33</sup>.

En este estudio analizamos solamente las variables clínicas e histológicas y no se intentó determinar la influencia del grado de diferenciación del tumor. Aunque algunos autores han descrito mejor evolución en los pacientes con tumores más diferenciados, varios estudios previos no han mostrado relación entre la supervivencia y el grado de diferenciación del tumor<sup>4, 33, 34</sup>. El estudio de Inoue en pacientes con tumores periféricos de menos de 2 cm de diámetro identificó 3 factores pronósticos: histología de adenocarcinoma, metástasis ganglionares y valor de CEA (antígeno carcinoembrionario) preoperatorio<sup>35</sup>. Las características biológicas del tumor deben tener una influencia decisiva en su comportamiento, por lo cual serán necesarios nuevos estudios que exploren con más detalle la influencia de la biología tumoral en la supervivencia<sup>36</sup>.

Es notable que en nuestros pacientes, 40% de las recurrencias ocurrieron en forma de segundos tumores, un fenómeno ya observado en el *Lung Cancer Study Group*, en que entre las 59 recurrencias tardías de pacientes con T1N0M0, 20 pacientes fueron segundos tumores de pulmón<sup>31</sup>. Probablemente esto se asocie a la presencia de factores genéticos o de exposición en estos pacientes, todavía insuficientemente comprendidos, que sean los reales determinantes de una evolución diferente.

La mayor probabilidad de supervivencia de pacientes mayores de 70 años observada en esta serie puede deberse a que los métodos de análisis de supervivencia consideran a los pacientes fallecidos por otras causas como vivos, considerando la fecha de muerte como la fecha de última consulta. En pacientes mayores de 70 años es frecuente en el curso del seguimiento el fallecimiento por causas distintas al cáncer de pulmón, por lo que algunos pacientes no viven lo suficiente para presentar recurrencias o segundos tumores. Esto genera una sobrestimación de la supervivencia por los métodos de cálculo utilizados habitualmente. A diferencia de la presente serie, Birim y col. no encontraron que la edad sea una variable independiente de supervivencia en estadio IA de cáncer de pulmón<sup>11</sup>.

El tabaquismo es un factor conocido en la carcinogénesis del cáncer de pulmón, pero su impacto en la supervivencia aún no ha sido establecido. En nuestra serie los pacientes no tabaquistas tuvieron menor supervivencia en el análisis multivariado. Resultados opuestos fueron informados por Yoshino y col., en donde los pacientes

fumadores presentaron un riesgo relativo de 1.8 en el análisis multivariado, sobre 999 pacientes tratados con resección curativa en estadio IA<sup>37</sup>. A pesar de las conocidas diferencias en términos de características clínicas y perfiles de expresión genética en el cáncer de pulmón entre pacientes fumadores y no fumadores, aún no se dispone de evidencia suficiente para definir la relevancia de este factor en la supervivencia del cáncer de pulmón<sup>38,39</sup>.

En conclusión, nuestro estudio muestra que los pacientes con tumores T1N0M0 de menos de 1.5 cm de diámetro tienen mejor supervivencia, y que por ende el tamaño es una variable independiente que subdivide categorías de pacientes en estadio IA. Teniendo en cuenta que esto puede llevar en el futuro a modificaciones terapéuticas, será importante reproducir estos hallazgos en estudios prospectivos con todas las variables contundentes rigurosamente controladas.

## Bibliografía

- Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-7.
- Martini N, Bains MJ, Burt ME, et al. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 120-9.
- Read RC, Schaefer R, North N, Walls R. Diameter, cell type, and survival in stage I primary non-small-cell lung cancer. *Arch Surg* 1988; 123: 446-9.
- Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-81.
- Cox DR. Regression models and life-tables. *J R Stat Soc* 1972; 34: 187-220.
- Wisnivesky JP, Yankelevitz D, Henschke CI. The effect of tumor size on curability of stage I non-small cell lung cancers. *Chest* 2004; 126: 761-5.
- Port JL, Kent MS, Korst RJ, Libby D, Pasmantier M, Altorki MK. Tumor size predicts survival within stage IA non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 124: 1828-33.
- Dirección de Estadísticas e Información de Salud Sistema Estadístico de Salud. Estadísticas Vitales. República Argentina. Información Básica 2005. ISSN 1668-9054 Serie 5-Número 49.
- Strauss GM. Prognostic markers in resectable non-small cell lung cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997; 11: 409-34.
- Williams DE, Pairolero PC, Davis CS, et al. Survival of patients surgically treated for stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 82: 70-6.
- Birim Ö, Kappetein AP, Takkenberg JJM, Van Klaveren RJ, Bogers AJ. Survival after pathological stage IA non-small cell lung cancer: tumor size matters. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 1137-41.
- Takeda S, Fukai S, Komatsu H, Nemoto E, Nakamura K, Murakami M. Impact of large tumor size on survival after resection of pathologically node negative (pN0) non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 1142-6.
- Riquet M, Manac'h D, Le Pimpec Barthes F, Dujon A, Debrosse D, Debesse B. Prognostic value of T and N in non-small cell lung cancer three centimeters or less in diameter. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11: 440-4.
- Harpole DH Jr, Herndon JE 2nd, Young WG Jr, Wolfe WG, Sabiston DC Jr. Stage I non-small cell lung cancer: a multivariate analysis of treatment methods and patterns of recurrence. *Cancer* 1995; 76: 787-96.
- Yanagi S, Sugiura H, Morikawa T, et al. Tumor size does not have prognostic significance in stage IA NSCLC. *Anticancer Res* 2000; 20: 1155-8.
- Patz Jr EF, Rossi S, Harpole Jr DH, Herndon JE, Goodman PC. Correlation of tumor size and survival in patients with stage IA non-small cell lung cancer. *Chest* 2000; 117: 1568-71.
- Rena O, Oliaro A, Caballo A, et al. Stage I non-small cell lung carcinoma: really an early stage? *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2002; 21: 514-9.
- Gajraab A, Newmana N, Gamblec GP, Abrahamd NZ, Kohmane LJ, Grazianoa SL. Impact of tumor size on survival in stage IA non-small cell lung cancer: a case for subdividing stage IA disease. *Lung Cancer* 2003; 42: 51-7.
- Goldstein NS, Mani A, Chmielewski G, Welsh R, Pursel S. Prognostic factors in T1N0M0 adenocarcinomas and bronchoalveolar carcinomas of the lung. *Am J Clin Pathol* 1999; 112: 391-402.
- Patz EF Jr, Black WC, Goodman PC. CT screening for lung cancer: not ready for routine practice. *Radiology* 2001; 221: 587-91.
- The International Early Lung Cancer Action Program Investigators. Survival of Patients with Stage I Lung Cancer Detected on CT Screening. *N Engl J Med* 2006; 355: 1763-71.
- Bach PB, Kelley MJ, Tate RC, McCrory DC. Screening for Lung Cancer. A Review of the Current Literature. *Chest* 2003; 123: 72-82.
- Heffner JE, Silvestri G. CT Screening for Lung Cancer: Is Smaller Better? *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 433-4.
- Eddy DM. Screening for lung cancer. *Ann Intern Med* 1989; 111: 232-7.
- Swensen SJ, Jett JR, Sloan JA, et al. Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 508-13.
- Saito Y, Nagamoto N, Ota S, et al. Results of surgical treatment for roentgenographically occult bronchogenic squamous cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 401-7.
- Miller DL, Rowland CM, Deschamps C, Allen MS, Trastek VF, Pairolero PC. Surgical treatment of non-small cell lung cancer 1 cm or less in diameter. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1545-51.
- Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000; 50: 7-33.
- Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, et al. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT, versus radiography. *Radiology* 1996; 201: 798-802.
- Boyd CA, Thurez RS, LoCicero J 3rd, et al. Is it time to subdivide T1 lesions in resected non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 20: 310a.
- Thomas Jr PA, Rubinstein L. The Lung Cancer Study Group. Malignant disease appearing late after operation for T1 N0 non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 1053-8.
- Pairolero PC, Williams DE, Bergstralh EJ, Piehler JM, Bernatz PE, Payne WS. Postsurgical stage I bronchogenic carcinoma: morbid implications of recurrent disease. *Ann Thorac Surg* 1984; 38: 331-8.
- Ichinose Y, Hara N, Ohta M, et al. Is T factor of the TNM staging system a predominant prognostic factor in pathologic stage I non-small-cell lung cancer? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 90-4.

34. Takise A, Kodama T, Shimosato Y, Watanabe S, Sue-masu K. Histopathologic prognostic factors in adenocarcinomas of the peripheral lung less than 2 cm in diameter. *Cancer* 1988; 61: 2083-8.
35. Inoue M, Minami M, Shiono H, Sawabata N, Ideguchi K, Okumura M. Clinicopathologic study of resected, peripheral, small-sized, non-small cell lung cancer tumors of 2 cm or less in diameter: Pleural invasion and increase of serum carcinoembryonic antigen level as predictors of nodal involvement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 988-93.
36. Gawrychowski J, Lackowska B, Gabriel A. Prognosis of the surgical treatment of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) relation to DNA ploidy. *Eur J Cardio-thorac Surg* 2003; 23: 870-7.
37. 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: 1193.
38. Toh CK, Wong EH, Lim WT, et al. The impact of smoking status on the behavior and survival outcome of patients with advanced non-small cell lung cancer: a retrospective analysis. *Chest* 2004; 126: 1718-21.
39. Potti A, Mukherjee S, Petersen R, et al. A genomic strategy to refine prognosis in early-stage non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 570-80.

-----

*Pues bien, la crítica ha de medir y sopesar todo. Elogiará con equilibrio y con mesura ya que la exageración y el excesivo entusiasmo consiguen sólo ridiculizar a los trabajos buenos aunque modestos, pues "el que alaba sobrado, se burla de sí o de los otros". No padecerá del grave error de algunos que creen que "el que excede en alabar, vitupera"; y si de esto queda alguna duda leerá a Gracián en donde abundan razones y calificativos para convencer a quienes cometen tales desatinos. Se cuidará mucho de extender el elogio a la persona de los autores porque la obra sea buena, o a la obra porque el autor sea hombre destacado. Cuando de errores se trata, los condenará desde los del fondo hasta los secundarios. Con estos últimos aunque parezcan pequeños –nombres propios equivocados, citas bibliográficas falsas, redacción inverosímil, etc., etc. será implacable, pues los considerará símbolo de la negligencia del autor. Y esto es en sí más grave que una hipótesis equivocada, ya que de tales achaques nadie estara necesariamente exento, mientras que escribir con descuido de las normas, de la fidelidad y seriedad, revela defectos incompatibles con el espíritu científico.*

Alfredo Lanari (1910-1985)

*De la crítica científica* (1948). En: *Vocación y convicción*. Buenos Aires: Fundación Alfredo Lanari, 1995, pp 39-42