



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**VALORACIÓN DE LA RESECCIÓN COMPLETA
Y SU INFLUENCIA EN LA SUPERVIVENCIA EN
CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULA NO
PEQUEÑA**

AUTOR: JUAN PABLO JIMÉNEZ FERNÁNDEZ

TUTOR: JOSÉ MARÍA MATILLA GONZÁLEZ

DPTO DE CIRUGÍA, OFTALMOLOGÍA
OTORRINOLARINGOLOGÍA Y FISIOTERAPIA

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO VALLADOLID

ÍNDICE:

INTRODUCCIÓN	3
• Cáncer de pulmón y su tratamiento	3
• Concepto de estadificación y resección completa	5
OBJETIVOS	9
MATERIAL Y MÉTODOS	9
RESULTADOS	10
DISCUSIÓN	19
CONCLUSIÓN	21
BIBLIOGRAFÍA	21

INTRODUCCIÓN:

• CANCER DE PULMÓN Y SU TRATAMIENTO

El cáncer de pulmón permanece siendo la primera causa de muerte tumoral en el mundo, aumentando su incidencia desde 2011. Globalmente, se estimó que en el 2018 aparecieron 2,09 millones de casos nuevos, y 1,76 millones de muertes, convirtiéndose en el tumor y en la causa tumoral de muerte más frecuente en el global de hombres y mujeres¹. Este gran impacto que tiene en la mortalidad conduce a que históricamente se haya planteado cuál es el mejor enfoque terapéutico al problema.

El cáncer de pulmón se puede categorizar como carcinoma de célula pequeña y carcinoma de célula no pequeña, ya que existen diferencias claras en el pronóstico y el tratamiento de cada una. Dentro del grupo de los carcinomas de célula no pequeña encontramos distintas estirpes, siendo las más frecuentes el adenocarcinoma, y el escamoso².

La clínica depende de la localización del tumor principal o de las metástasis, aunque en aproximadamente el 10% de los casos puede cursar de manera asintomática. En aquellos en los que existe clínica, puede variar desde síntomas inespecíficos sistémicos, hasta algunos algo más específicos como disnea, tos crónica, o hemoptisis. También habría que diferenciar entre aquellos producidos por la diseminación intratorácica del tumor, o por la diseminación extratorácica. En el primer caso podremos observar: ronquera si existe afectación del nervio laríngeo recurrente, disnea o elevación del hemidiafragma por invasión del nervio frénico, síndrome de Horner cuando la localización es superior (tumor de Pancoast), dolor pleurítico, o síndrome de la vena cava superior entre otros. Por otro lado, si la diseminación se localiza fuera de la cavidad torácica, la presentación que podríamos observar sería: en el caso de metástasis ósea existiría dolor óseo, fracturas patológicas y elevación de la fosfatasa alcalina en análisis; si las metástasis son cerebrales, entonces, cefalea, náuseas, vómitos, déficits neurológicos...; adenopatías en distintas localizaciones, y diversos síntomas más dependiendo del órgano afectado².

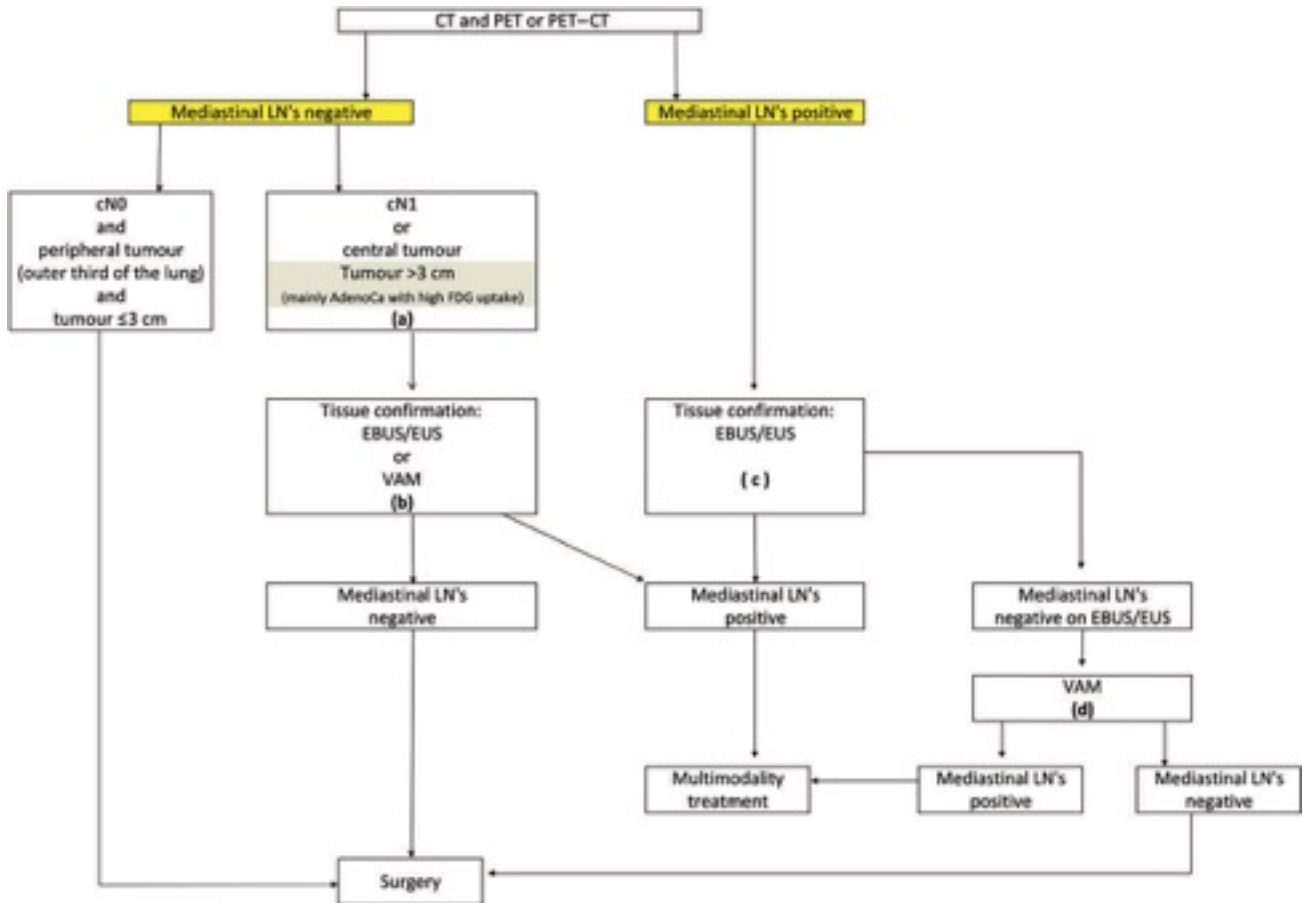
La infiltración tumoral de los ganglios se puede producir en diferentes localizaciones conocidas como territorios o estaciones ganglionares. Se han descrito 14 estaciones, agrupados en diferentes localizaciones: supraclavicular (territorio 1), mediastínica superior (territorios 2R, 2L, 3a, 3p, 4R y 4L), aorto-pulmonar (5 y 6), subcarinal (7), inferior (8 y 9), hiliar (10 y 11), y periférica (12, 13 y 14). De todos estos territorios cobra una mayor importancia el número 7, debido a la gran frecuencia con la que están infiltrados, independientemente de la localización del tumor. Haciendo referencia a un estudio de la Universidad de Japón³, se estudió la diseminación ganglionar de tumores primarios de pulmón localizados en el lóbulo inferior derecho en dos grupos, y los ganglios subcarinales aparecieron infiltrados en un 96,9% y 90,6%.

La infiltración de los ganglios subcarinales tiene un gran valor pronóstico puesto que se ha visto en algunos estudios que tiene un impacto negativo en la supervivencia. Esto se observa en el estudio del hospital de Shangai, en el que la supervivencia del grupo sin invasión de los ganglios subcarinales fue de 29,36 meses, y la supervivencia del grupo con metástasis en los mismos fue de 16,14 meses, con valor $p < 0,05$ ⁴.

A la hora del manejo, habría que realizar primeramente una serie de evaluaciones para discernir entre los pacientes candidatos a cirugía y los que requieren un abordaje multimodal, y seguidamente una evaluación funcional entre los primeros para valorar la extensión de la resección que podría llegar a tolerar los pacientes.

Para llevar a cabo la primera de ellas nos regimos por el protocolo de la guía clínica de la Sociedad Europea de Cirujanos Torácicos (ESTS)⁵ (Figura 1). Partiendo del diagnóstico de nódulo pulmonar, habría que continuar con una prueba de imagen que nos permita identificar si existen adenopatías patológicas, como pueden ser el TAC o el PET. En caso de negatividad estaría indicado un abordaje quirúrgico. Sin embargo, si las características del tumor no son favorables (cN1, localización central, o $>3\text{cm}$) tendríamos que confirmar el estado de las adenopatías mediante EBUS (ecobroncoscopia) o VAM (videomediastinoscopia). De la misma manera, si en la primera prueba de imagen se objetivaran adenopatías patológicas, también deberían ser confirmadas, pero en este caso con ambas técnicas si la primera resultase negativa. Concluyendo que si los resultados son negativos se podría realizar un abordaje quirúrgico, mientras que si son positivos pasaría a uno multimodal⁵.

La European Respiratory Society y la European Society of Thoracic Surgery proporcionan una serie de recomendación y guías acerca de la adecuación de la cirugía y del tratamiento quimio-radioterápico⁶. Inicialmente se propone una evaluación preoperatoria para inferir en el riesgo cardiaco de una resección pulmonar. Una vez categorizado como de bajo riesgo, se realizan pruebas de función pulmonar para determinar la extensión máxima de la resección permisible por el paciente. De forma de que dependiendo de los valores del FEV1 y del DLCO, se podría permitir realizar hasta una neumonectomía, o necesitar calcular otros parámetros, como el pico de consumo de O₂ o los valores esperados de FEV1 o DLCO tras la resección, para determinar si la resección máxima permitida es de una lobectomía o menor⁶.



- (a) : In tumours > 3 cm (mainly in adenocarcinoma with high FDG uptake) invasive staging should be considered
 (b) : Depending on local expertise to adhere to minimal requirements for staging
 (c) : Endoscopic techniques are minimally invasive and are the first choice if local expertise with EBUS/EUS needle aspiration is available
 (d) : Due to its higher NPV, in case of PET positive or CT enlarged mediastinal LN's, videoassisted mediastinoscopy (VAM) with nodal dissection or biopsy remain indicated when endoscopic staging is negative. Nodal dissection has an increased accuracy over biopsy

Figura 1. Guía clínica sobre el manejo del cáncer de pulmón, de la Sociedad Europea de Cirujanos Torácicos (ESTS)⁵.

• CONCEPTO DE ESTADIFICACIÓN Y RESECCIÓN COMPLETA

La estadificación en el cáncer de pulmón se va modificando a lo largo de los años en sus distintas ediciones, debido a la evidencia recogida sobre el impacto que tienen distintos aspectos anatómicos y otros en el pronóstico. Uno de estos factores más importantes es la clasificación TNM de la IASLC (Asociación para el estudio del Cáncer de Pulmón), la cual recientemente ha publicado su propuesta de la 9ª edición, basada en los trabajos de investigación publicados en nombre del Comité de Estadificación y Factores pronósticos de la IASLC.

El Comité de Estadificación y Factores Pronósticos de la IASLC creó el Subcomité de Resección Completa en 2001 para trabajar en una definición internacional de resección completa en la cirugía de cáncer de pulmón. Se consideraron las definiciones previas, (Tabla 1), y las reglas de la Unión Internacional Contra el Cáncer con respecto a la clasificación de tumor residual TNM, junto con una revisión exhaustiva de la literatura pertinente, con el fin de lograr un consenso internacional sobre la definición de resección completa en la cirugía de cáncer de pulmón⁷.

Naruke 1978 ⁸	Mountain 1983 ⁹	Martini y Ginsberg 1995 ¹⁰	Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group 1998 ¹¹
Pleura visceral	Evaluación quirúrgica	Lobectomía o neumonectomía	Márgenes de resección
Línea de sutura	Estación ganglionar más alta	Integridad del tumor y resección en bloque	Estación ganglionar más alta
Estaciones ganglionares mediastínicas	Márgenes de resección	Márgenes de resección	Cápsula ganglionar
Linfadenectomía	Cápsula ganglionar	Linfadenectomía mediastínica	Linfadenectomía

Tabla 1. Parámetros utilizados para describir resección completa utilizados a lo largo de las diversas definiciones.

Según los datos obtenidos en 2005, se acordó que eran requisitos de una resección completa, R0, las siguientes características⁷:

- a) Márgenes de resección libres demostrados microscópicamente. Estos deben considerar los extremos bronquiales, venosos y arteriales, tejido blando peribronquial, cualquier margen periférico cerca del tumor o tejido adicional resecado.
- b) Disección nodal sistemática en su forma más amplia o, si no se realiza, disección nodal sistemática específica del lóbulo. Esto implica la disección y examen histológico de los ganglios intrapulmonares, siendo los lobares, intralobares y segmentarios, y los ganglios hiliares, además de al menos tres de las siguientes estaciones ganglionares mediastínicas, dependiendo de la ubicación lobar del tumor primario. Para los lóbulos superior y medio derechos, estos deberían incluir los ganglios subcarinales y dos de las tres estaciones siguientes: paratraqueales superiores, paratraqueales inferiores y pretraqueales. Para el lóbulo inferior derecho, los ganglios subcarinales y paratraqueales inferiores derechos, y bien los ganglios paraesofágicos o los del ligamento pulmonar. Para el lóbulo superior izquierdo, los ganglios subcarinales, subaórticos y mediastínicos anteriores. Para el lóbulo inferior izquierdo, los ganglios subcarinales, paraesofágicos y los del ligamento pulmonar. La muestra de ganglios linfáticos debe incluir al menos seis ganglios, tres de ellos resecados de las estaciones intrapulmonares y/o hiliares, y tres resecados de las estaciones mediastínicas, siempre contando con los subcarinales.
- c) No debe haber extensión extracapsular del tumor en los ganglios linfáticos eliminados por separado o en los que estén al margen del espécimen pulmonar principal.
- d) El ganglio mediastínico más alto que se ha extirpado debe ser negativo.

Cuando existen márgenes de resección involucrados, extensión extracapsular de los ganglios linfáticos, ganglios linfáticos positivos no extirpados o derrames pleurales o pericárdicos positivos, la resección se define como "incompleta", R1 si es microscópica o R2 en el caso de que sea macroscópica. Cuando los márgenes de resección están libres y no queda tumor residual, pero la

resección no cumple con los criterios de resección completa, se propone el término de resección “incierta”. Esto sucede cuando: la linfadenectomía no cumple los requisitos necesarios, la estación ganglionar más alta está afectada, hay carcinoma in situ en el margen bronquial o la citología del lavado pleural es positiva⁷.

Estos aspectos tienen relevancia clínica, ya que refleja la efectividad del tratamiento y puede ser utilizada por los clínicos para determinar si es necesario un tratamiento adicional. Además, tiene relevancia pronóstica establecida, como se puede observar en las tasas de supervivencia según los criterios de resección completa en relación con la linfadenectomía mediastínica. (Tabla 2). Sin embargo, se reconoce que existen diferencias en las categorías básicas ya que puede ocurrir recurrencia local o regional después de una aparente resección completa. Así mismo se plantean problemas como la clasificación para resecciones sublobares, y las de aquellos tumores que infiltraban la pleura visceral del parénquima pulmonar de otro lóbulo que también fue resecado, en casos de bilobectomías, o lobectomías junto con una resección atípica⁷.

	Gagliasso ¹²	Edwards ¹³ (pN0)	Edwards ¹³ (pN+)	Osarogiabon ¹⁴	Yun ¹⁵ (pN2)
R0	58,8 %	82 %	55 %	64 %	54,7 %
R0 (un)	37,3 %	79 %	45 %	54 %	45,8 %
R1	-	46 %	34 %	-	-
R2	-	38 %	22 %	-	-
valor p	0,0001	0,04	< 0,001	< 0,0001	0,043

Tabla 2. Tasas de supervivencia según los criterios de resección completa en relación con la linfadenectomía mediastínica de las publicaciones validadas por la IASLC.

En la revisión realizada por Edwards y Cols.¹³ en nombre del subcomité de resección completa de la IASLC se muestra una baja incidencia de la disección selectiva de ganglios linfáticos mediastínicos, denominada como linfadenectomía sistemática específica del lóbulo (LSND), (46%) y está en consonancia con los hallazgos de otros estudios que muestran que la disección completa de los ganglios linfáticos mediastínicos se realizó en aproximadamente un tercio de los casos. Aunque en una proporción mayor de casos se disecaron tres o más estaciones N2 (63%), no se alcanzó la definición de LSND en muchos casos debido a que la disección que se realizó no respetó la ubicación lobar del tumor primario. Hay situaciones comunes en las que esto ocurre, por ejemplo, cuando no se analizan los ganglios linfáticos de las estaciones 8 o 9 en una lobectomía inferior. En muchas otras ocasiones, la linfadenectomía no llega a cumplir los criterios debido a la situación funcional del paciente o al estado de los ganglios, como puede ocurrir en pacientes que han presentado enfermedades infecciosas con fibrosis en los territorios ganglionares con la consiguiente dificultad para su disección, o en pacientes con alto riesgo de accidentes vasculares. Por otra parte, la evaluación del número de ganglios linfáticos en las

estaciones N1 y N2 está limitada debido a la relativa escasez de datos, ya que se registra únicamente en aproximadamente el 12% de los casos.

Otra variable con baja evidencia científica específica es la infiltración extracapsular ganglionar, ya que, en el estudio de la IASLC del 2005⁷, no se describe si se aplica para las adenopatías N1, N2 o ambas, por lo que se requieren más estudios para determinar realmente su impacto a nivel pronóstico.

Por otra parte, para la propuesta de la 9ª edición de la clasificación TNM de la IASLC, se disponía de datos sobre el estado clínico N y el estado patológico N en 45032 y 35009 pacientes, respectivamente. Las categorías N0 a N3 actuales para ambas categorías de la N mostraron grupos con diferencias pronósticas distintas. Además, la participación en una sola estación de N2 (N2a) demostró un mejor pronóstico que la participación en múltiples estaciones N2 (N2b) en ambas categorías, y las diferencias fueron muy significativas, por lo que se establece esta incorporación a la nueva edición ¹⁶.

La supervivencia a los 5 años con las categorías de la 8ª edición, fueron para el estado clínico del 76% (N0), 52% (N1), 38% (N2) y 25% (N3), y para el estado patológico, del 83% (N0), 58% (N1), 47% (N2) y 28% (N3). Las diferencias en la supervivencia dividiendo la categoría N2 en N2a y N2b dieron los siguientes valores: N2a vs N1 $p < 0,0001$, N2b vs N2a $p < 0,0001$, N3 vs N2b $p > 0,0001$. Existen otros factores como son la presencia de células STAS, sobre las que hay poca evidencia sobre su influencia en la presencia de recaída de la enfermedad y que no han sido incorporados a esta 9ª edición. Es por ello el interés que tiene la revisión de la calidad de cirugía realizada, ya que la mayor parte de los pacientes intervenidos que no cumplen los criterios establecidos de resección completa es debido a la falta de una linfadenectomía lo más completa posible y analizar cuál es su influencia en la supervivencia. Teniendo en cuenta, además que la linfadenectomía redundante en una mejor estadificación de los pacientes que los pueden hacer subsidiarios de un tratamiento complementario¹⁶.

Actualmente todavía existen parámetros que parecen que influyen en el pronóstico de este tipo de tumores, aunque la evidencia todavía no es suficiente. Por este motivo, se están realizando numerosos estudios para intentar incluirlos en las subsiguientes ediciones de la clasificación TNM del cáncer de pulmón de la IASLC¹⁷.

El primer factor a estudio son las células STAS. Este concepto hace referencia a células tumorales en el seno de los espacios aéreos en el parénquima pulmonar, más allá de los límites del tumor primario. Actualmente se asocia la presencia de estas células a un pronóstico más sombrío, caracterizado por un mayor tamaño tumoral, necrosis tumoral, invasión angiolinfática, mayor recuento de mitosis, y mayor estadificación TNM patológica. Aun así, la influencia en la supervivencia y en el intervalo libre de enfermedad aún no está del todo clara, pues parece que mientras que en resecciones sublobares sí que juega un papel importante, no podríamos decir lo

mismo en resecciones mayores. Sin embargo, esto podría llevar a que en el futuro se considere a una resección sublobar incompleta o al menos incierta también en función de este parámetro¹⁸.

El siguiente parámetro para estudiar en el futuro es la presencia de células tumorales o sus productos, como ADN o ARN, en sangre. Se cree que gracias a su estudio se podría llegar a pronósticos más refinados, ya que se ha visto en algún estudio que su positividad implica un mayor riesgo de recurrencia o mortalidad en pacientes tratados, ya sea a través de cirugía, radioterapia, quimioterapia o terapia dirigida, especialmente en estadios precoces^{19,20,21}. En el estudio de Oita y cols²², midieron distintos parámetros en un grupo con invasión angiolinfática y en otro sin invasión y obtuvieron los siguientes resultados: La supervivencia a los 5 años en el grupo en el que era positivo fue del 71,8%, y en el otro grupo del 89,6% con una diferencia significativa con un valor $p < 0,001$. También se hallaron diferencias significativas en cuanto a la aparición de valores elevados de CEA en plasma ($p = 0,0013$), tamaño tumoral $> 15\text{mm}$ ($p > 0,001$), y la aparición de metástasis ($p > 0,001$).

OBJETIVOS:

El objetivo principal del estudio es analizar el impacto en la supervivencia en relación con el concepto de resección completa en pacientes intervenidos de cáncer de pulmón de célula no pequeña.

Secundariamente, se proponen los siguientes campos de estudio:

- Validar internamente los resultados de la nueva edición de la clasificación TNM con relación al factor N.
- Analizar la influencia en la supervivencia de la presencia de afectación ganglionar en el territorio subcarinal.
- Analizar la presencia y la influencia en la supervivencia de parámetros en proceso de inclusión en el pronóstico de cáncer de pulmón, como pueden ser las células STAS o la invasión angiolinfática.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se realiza un estudio retrospectivo con pacientes intervenidos por cáncer de pulmón de célula no pequeña en el HCUV, entre los años 2016 y 2018. El protocolo fue revisado y aprobado por el CEIM (Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos).

Se recogen datos en relación con características del paciente (edad, sexo, antecedentes, pruebas de función respiratoria), del tumor (histología, tamaño, TNM...), de la resección quirúrgica (tipo, linfadenectomía, y tratamientos complementarios), y del seguimiento de los pacientes (supervivencia, recidiva de la enfermedad, metástasis, y causa de muerte).

Para el análisis estadístico se utiliza el programa Statistical Package for Social Sciences v 23 (SPSS), se realiza estudio de Chi2 para la comparación de muestras cualitativas, y el Método de Kaplan Meier para el análisis de la supervivencia (test de log rango), considerando un valor de p inferior a 0,05 como estadísticamente significativo.

Se incluyen los pacientes mayores de 18 años edad, intervenidos quirúrgicamente de resección pulmonar por carcinoma broncogénico entre los años 2016 y 2018. Como criterios de exclusión se establecieron: pacientes menores de 18 años, pacientes en los que no se pueda obtener datos cualificados.

RESULTADOS:

La muestra se compone de datos de 258 pacientes. La edad media de edad de nuestros pacientes es de 66 años, siendo el 74,8% varones y el 25,2% mujeres. Con respecto a los datos en la historia clínica, sólo un 7,8% de ellos tenían antecedentes personales de cardiopatía isquémica, y únicamente el 7% de enfermedad cerebrovascular. Las cifras de creatinina en plasma se encuentran entre 0,46 mg/dl y 3,80 mg/dl, con una media de 0,95 mg/dl. Los datos de las pruebas de función respiratoria de nuestros pacientes; conocemos el FEV1 de 255 de ellos, con una media de 94% (rango 43-152%), y el DLCO de 246, media de 91% (rango 40-143%).

Respecto a las características propias del tumor, según la localización del tumor: lóbulo superior derecho (LSD) 27,5%, lóbulo medio (LM) 6,2%, lóbulo inferior derecho (LID) 14,3%, bronquio principal derecho 1,9%, lóbulo superior izquierdo (LSI) 30,2%, lóbulo inferior izquierdo (LII) 18,2%, bronquio principal izquierdo (BPI) 1,6%. Según la estirpe tumoral: adenocarcinoma 58,5%, epidermoide 29,1%, carcinoide típico 1,6%, otros tipos de tumores 10,9%.

La frecuencia de las distintas categorías de la clasificación TNM se muestran en las [Tablas de la 3 a la 7](#), con la clasificación de la 8ª y la propuesta de la 9ª edición de la clasificación TNM.

T	Frecuencia	Porcentaje
Tis	5	1,9 %
T1a mi	3	1,2 %
T1a	25	9,7 %
T1b	50	19,4 %
T1c	31	12 %
T2a	95	36,8 %
T2b	9	3,5 %
T3	29	11,2 %
T4	11	4,3 %

Tabla 3. Clasificación del factor T para la 8ª y propuesta de 9ª edición de la TNM.

N (8ª Edición)	Frecuencia	Porcentaje
N0	215	83,3 %
N1	28	10,9 %
N2	15	5,8 %

Tabla 4. Clasificación del factor N para la 8ª edición

N (9ª Edición)	Frecuencia	Porcentaje
N0	215	83,3 %
N1	28	10,9 %
N2a	14	5,4 %
N2b	1	0,4 %

Tabla 5. Clasificación del factor N para la 9ª edición

M (8ª Edición)	Frecuencia	Porcentaje
M0	255	98,8 %
M1	1	0,4 %
M1b	2	0,8 %

Tabla 6. Clasificación del factor M para la 8ª edición

M (9ª Edición)	Frecuencia	Porcentaje
M0	255	98,8 %
M1a	1	0,4 %
M1b	2	0,8 %

Tabla 7. Clasificación del factor M para la 9ª edición

El tipo de resección quirúrgica fue: lobectomía 57,8%, segmentectomía atípica 28,7%, neumonectomía 7,4%, bilobectomía 3,9%, segmentectomía anatómica 1,6%, otros tipos de intervención 0,8%. En nuestra muestra los territorios ganglionares más explorados fueron el 4 y el 5 con una frecuencia del 27,1%, seguido del territorio 7 en el 26% de los casos, el 9 con un 12,4%, el 8 con un 9,7%, el 6 con un 5,4% y el 3A y 2 con un 1,9% y 1,6% respectivamente. En nuestra muestra no hay evidencias de que se explorara el territorio 3P.

El 96,1% de las resecciones tuvieron márgenes libres. Sólo en un 1,6% de los casos se evidenció carcinoma in situ en el margen bronquial. Dentro de las adenopatías pulmonares, el 61,6% no se encontraban infiltradas, el 14% sí se encontraban infiltradas, y no se recogieron datos del 24,4% restante. Sólo en un 0,4 % de los casos se informó de invasión de la cápsula ganglionar. El territorio ganglionar más alto estaba infiltrado en el 3,1% de los casos, siendo negativo en el 60,1%, y no siendo reportado en el 36,8%. Solo se recogió citología del líquido pleural en 1 caso, siendo esta negativa, y del lavado pleural en 3 casos, también negativas. El porcentaje de pacientes con Invasión Angiolinfática fue del 43,4%, y con STAS del 3,1%. Por último, únicamente en el 1,2% de los pacientes no se volvió a reseccionar adenopatías ya conocidas como infiltradas de antemano.

Con respecto a terapias combinadas, el 8,9% de los pacientes había recibido tratamiento neoadyuvante, y el 44,2%, recibió posteriormente tratamiento adyuvante. De los 23 casos que

correspondieron al tratamiento neoadyuvante, 19 se realizaron con quimioterapia, 3 con la combinación de quimioterapia y radioterapia, y 1 con la combinación de quimioterapia e inmunoterapia. Siendo 84 pacientes los que recibieron tratamiento adyuvante, 55 recibieron quimioterapia, 9 radioterapia, y 20 la combinación de quimioterapia y radioterapia.

Se reportó la existencia de recidiva locorregional en el 21,3% de los pacientes, y de metástasis en el 34,1% de ellos. Con respecto a la supervivencia, se evidenció una mortalidad del 34,9%, teniendo datos de supervivencia del 62%, ya que 8 pacientes fueron perdidos en el seguimiento, correspondientes con un 3,1%.

Según la definición de resección completa de 2005, podemos categorizar nuestros casos con la siguiente disposición: resección completa en 28 (10,85 %), resección incierta en 216 (83,72 %), y resección incompleta en 14 (5,43 %).

La supervivencia a los 5 años en nuestro estudio fue del 71,7%, siendo del 93,4%, 85,7%, 79,5% y 74,8% al año, dos, tres y cuatro respectivamente. La media de supervivencia fue de 74,56 +/- 2,04 meses (Gráfico 1).



Gráfico 1. Supervivencia global.

Para mostrar los resultados acerca de los intervalos libres de enfermedad, diferenciamos entre el período hasta la aparición de recidiva locorregional y la aparición de metástasis. El porcentaje de pacientes que permanecieron 5 años sin ninguna evidencia de recidiva fue del 81,3%, con una media de intervalo libre de enfermedad de 81,05 +/- 2,01 meses (Gráfico 2).

El porcentaje de pacientes sin evidencia de metástasis fue del 68,1%, con una media de intervalo libre de enfermedad de 71,45 +/- 2,30 meses (Gráfico 3).

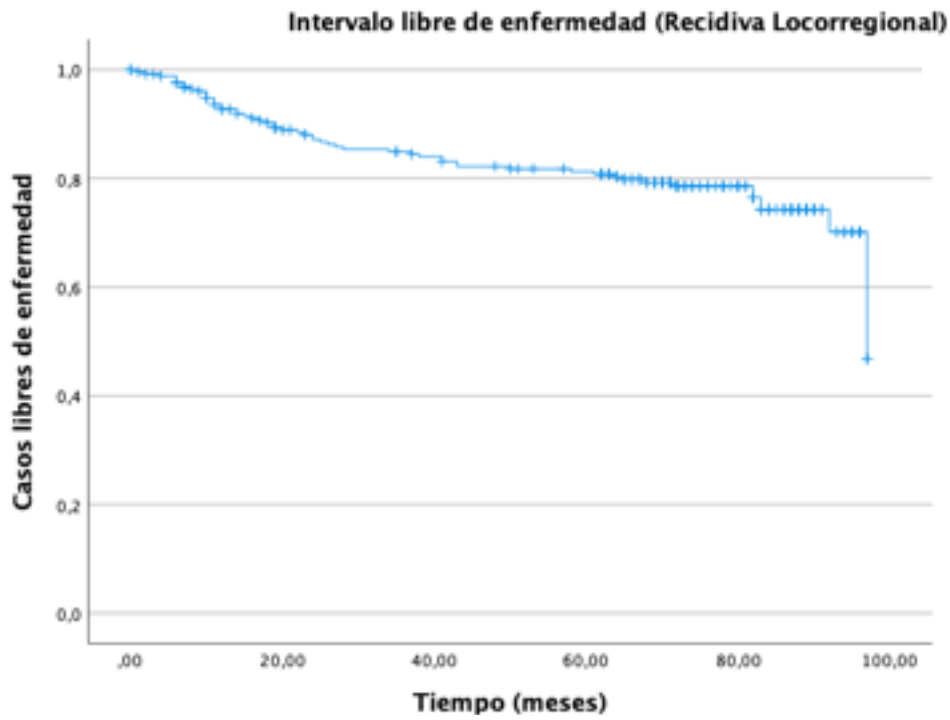


Gráfico 2. Intervalo libre de enfermedad global en función de recidiva locorregional.

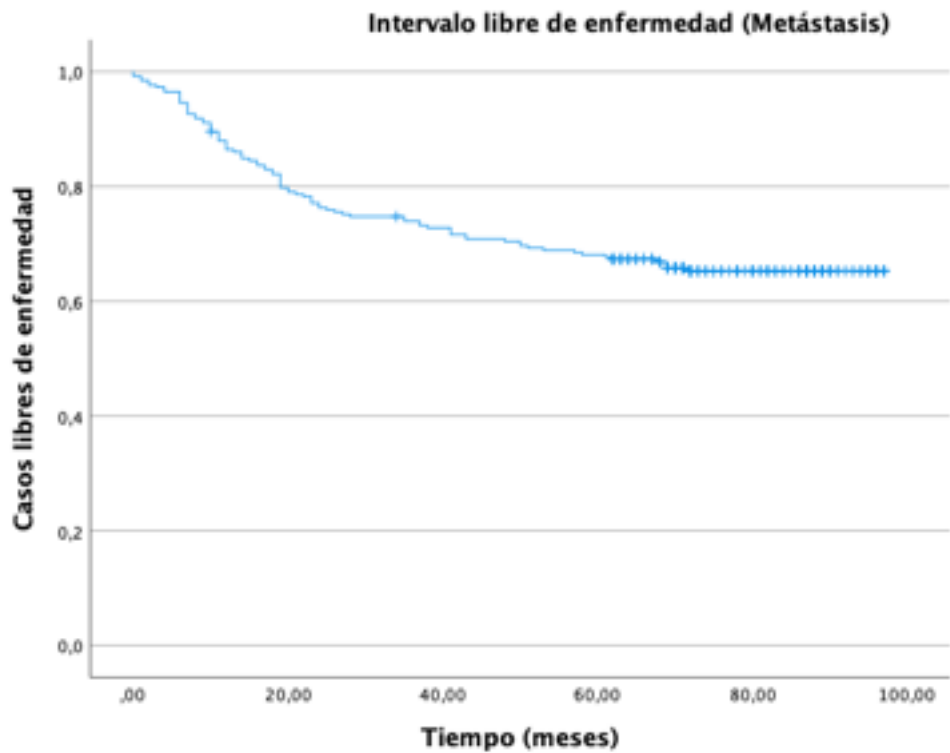


Gráfico 3. Intervalo libre de enfermedad global en función de metástasis.

Al comparar la supervivencia de las estirpes tumorales más frecuentes, aparecen diferencias pero no llegan a ser estadísticamente significativas (test de log rango) ($p = 0,176$) (Gráfico 4).

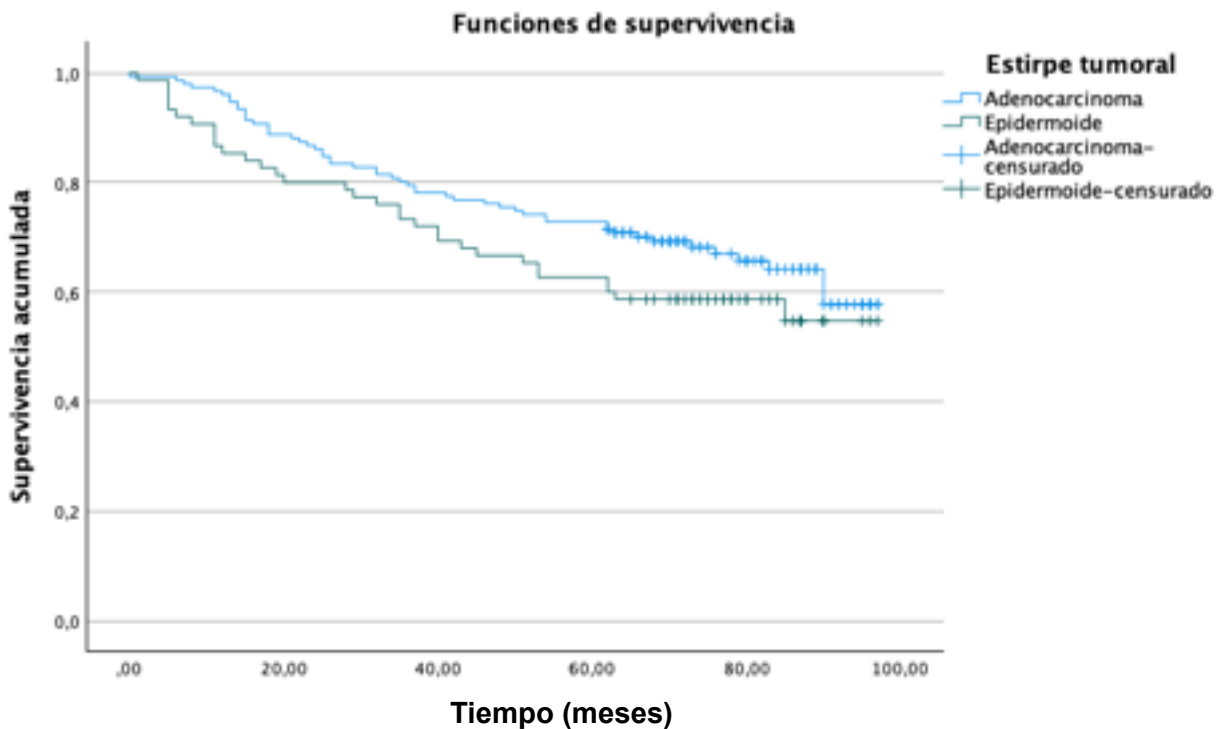


Gráfico 4. Supervivencia en función de la estirpe del tumor primario.

Las diferencias en la supervivencia en función del factor T de la 8ª edición y propuesta para la 9ª edición de la clasificación TNM fueron significativas con un valor $p = 0,006$ (Gráfico 5).

También se encontraron diferencias significativas en la aparición de recidiva ($p = 0,026$) y en la aparición de metástasis ($p = 0,002$) en función del factor T (test de chi2).

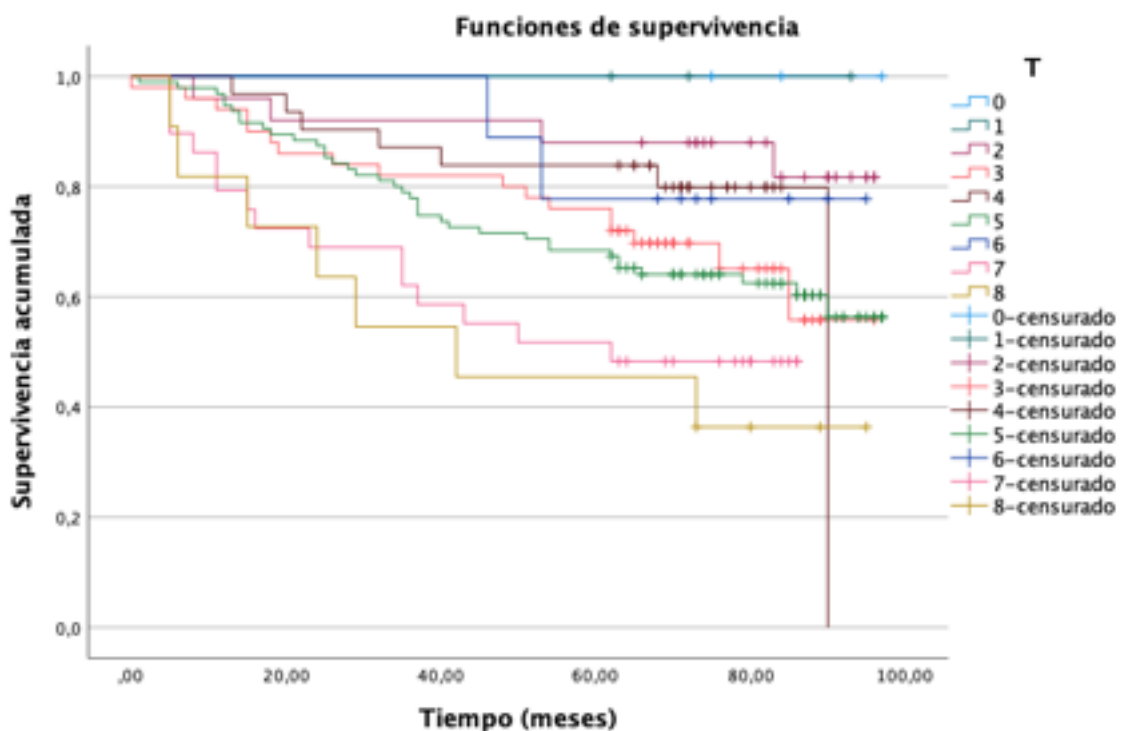


Gráfico 5. Supervivencia en función del factor T de la 8ª edición y propuesta para la 9ª de la TNM.

La media de supervivencia en el grupo en el que se realizó una resección completa fue de 76,64 +/- 6,21 meses, una resección incierta 75,67 +/- 2,18, y una resección incompleta 49,14 +/- 8,23. A los 5 años. La supervivencia de cada grupo fue del 75%, 73,1%, y 42,9% respectivamente para resección completa, incierta e incompleta. Las diferencias encontradas en función de la supervivencia (test de log rango) fueron significativas (p de 0,004) (Gráfico 6).

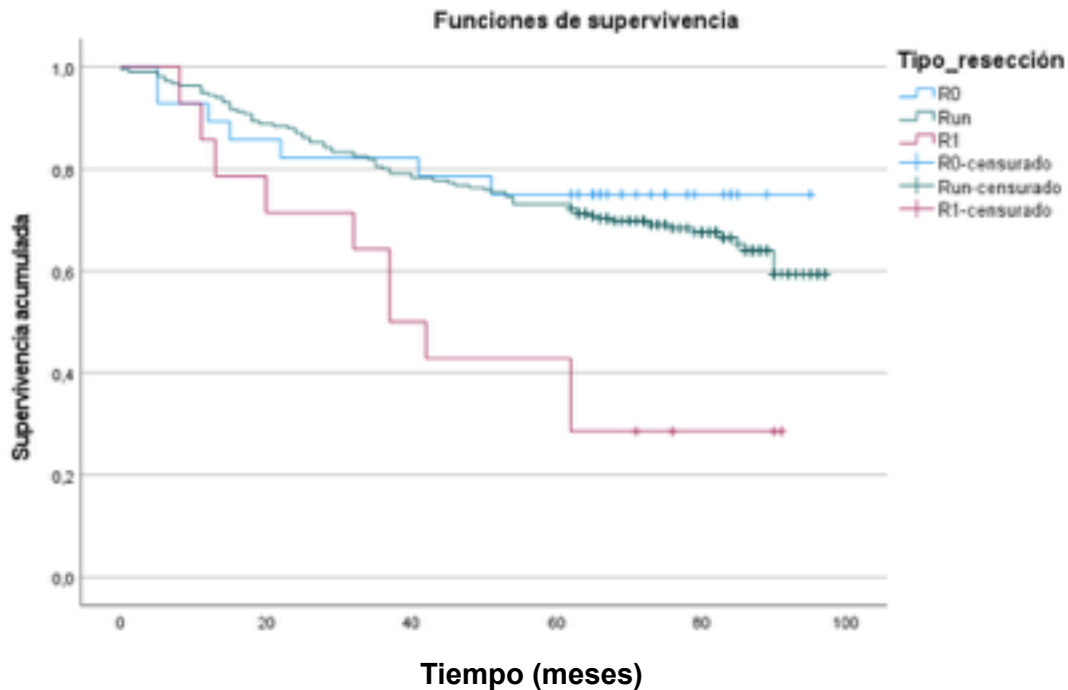


Gráfico 6. Supervivencia en función del tipo de resección realizada

El intervalo libre de enfermedad medio según el tipo de resección fue: resección completa 64,25 +/- 6,57, resección incierta 71,90 +/- 2,44, y en el que se realizó resección incompleta de 41,36 +/- 10,04 meses. Existen diferencias significativas de supervivencia respecto a la modalidad de resección (test de log rango), con un valor p de 0,021 (Gráfico 7).

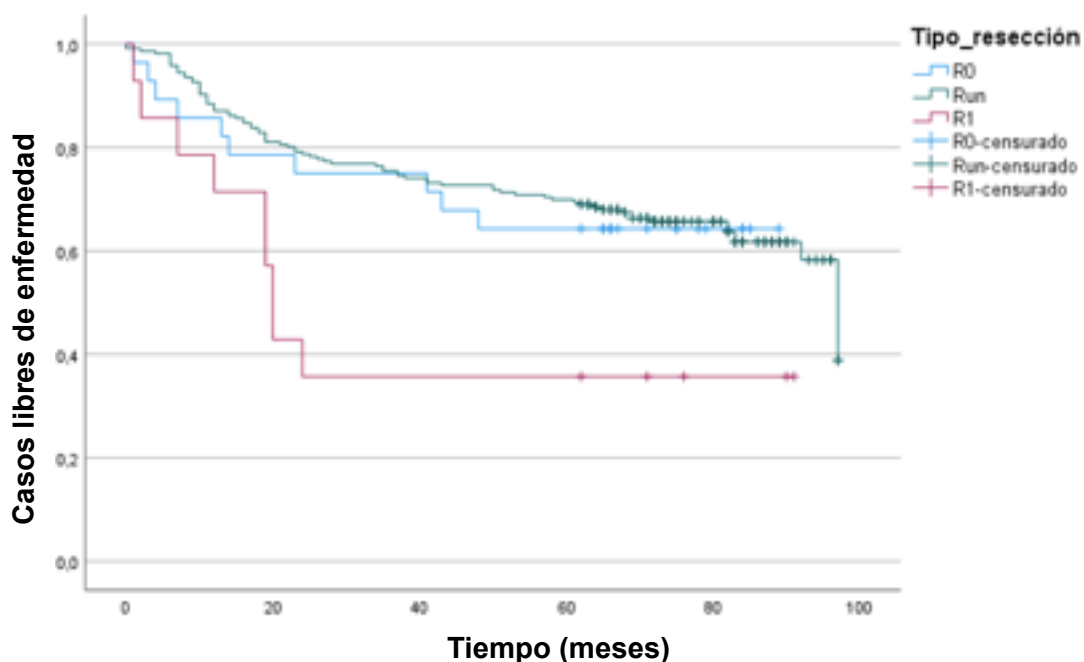


Gráfico 7. Intervalo libre de enfermedad en función del tipo de resección realizada.

La supervivencia a los 5 años en función de la N, fue del 75,1 % para N0, 53,6 % para N1, y 60% para N2. Con la novena edición, de los 14 casos catalogados como N2, 13 serían N2a (la supervivencia se establece en el 61,5 %) y 1 queda como N2b (sobrevive a los 5 años). Para el factor N, tanto siguiendo la 8ª edición como la propuesta para la 9ª edición de la clasificación TNM de la IASLC, existen diferencias significativas en la supervivencia (test de log rango, $p = 0,038$ y $p = 0,043$ respectivamente) (Gráficos 8 y 9). Por el contrario, en las curvas de recaídas de la enfermedad, analizando el intervalo libre de enfermedad no se puede hablar de diferencias significativas en la recidiva locorregional (test de log rango, $p = 0,053$ y $p = 0,059$), mientras que sí existen en la enfermedad metastásica (test de log rango, $p = 0,013$ y $p = 0,021$).

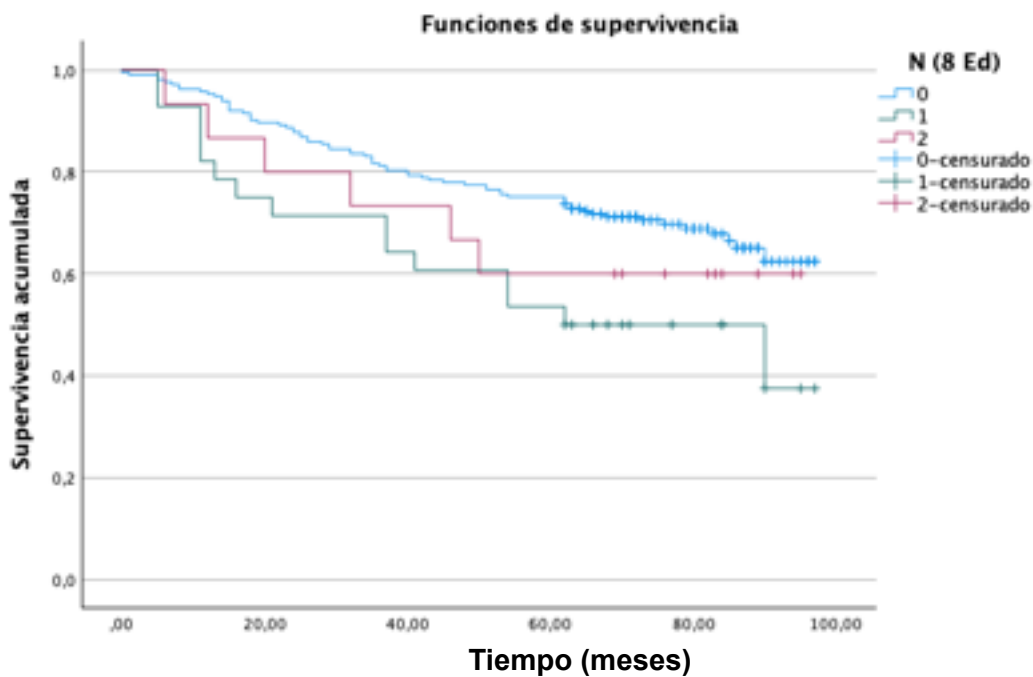


Gráfico 8. Supervivencia en función del factor N de la 8ª edición de la clasificación TNM.

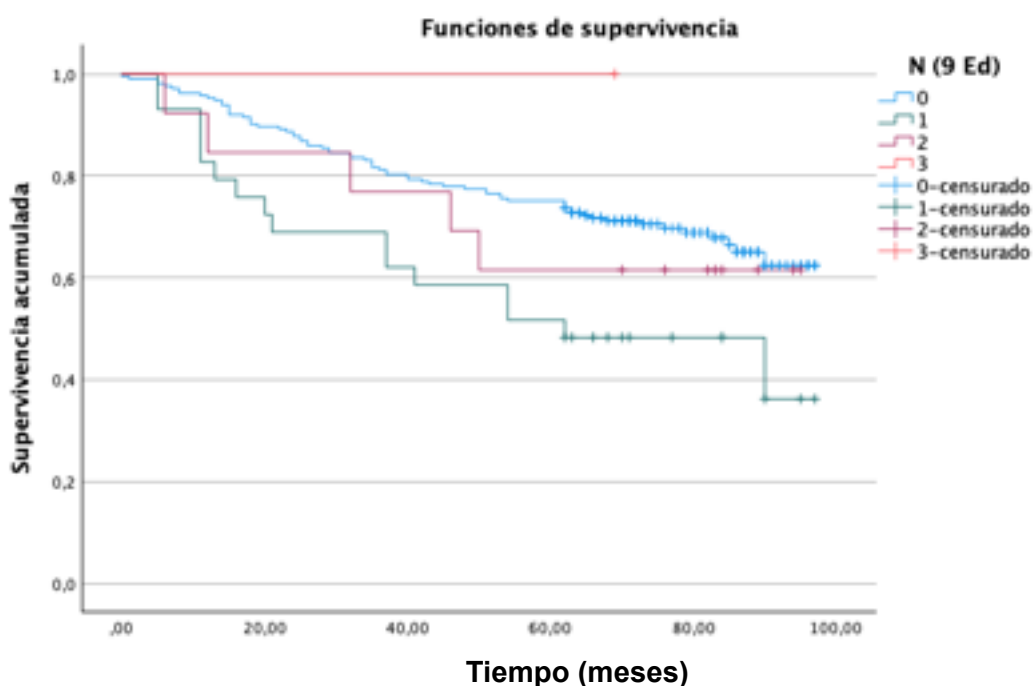


Gráfico 9. Supervivencia en función del factor N de la propuesta para la 9ª edición de la clasificación TNM.

La supervivencia a los 5 años del grupo sin invasión angirolinfática fue del 75,3 %, con una media de 77,04 +/- 2,61 meses. La supervivencia a 5 años del grupo con positividad para este parámetro fue del 67 %, con una media de 71,15 +/- 3,22 meses. No se encontraron diferencias significativas en función de la supervivencia ($p = 0,172$) (Gráfico 10).

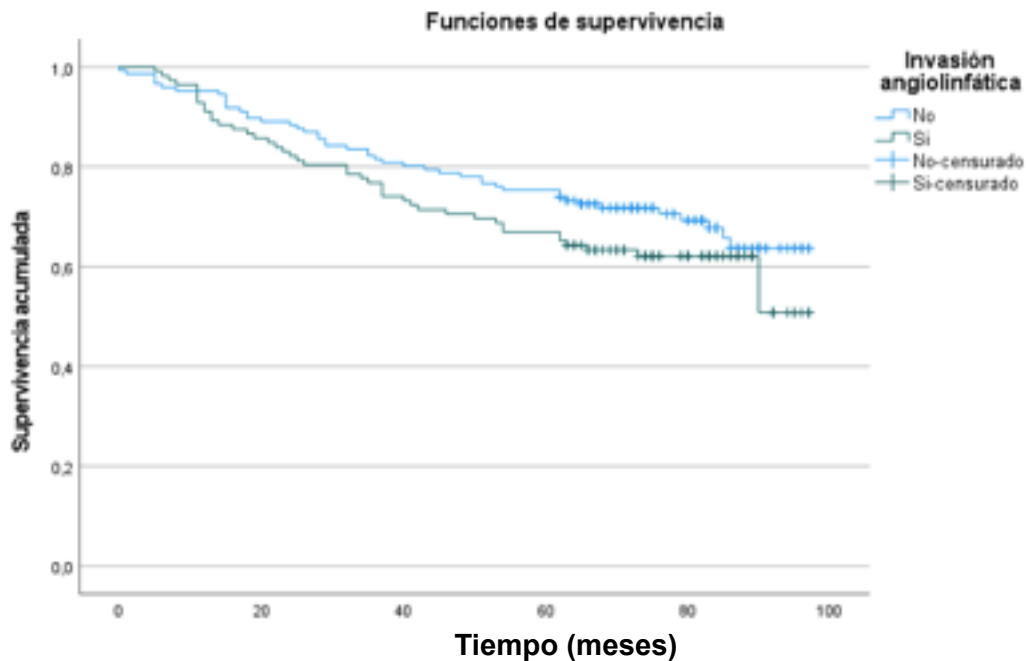


Gráfico 10. Supervivencia en función de la presencia de invasión angirolinfática.

El grupo con invasión angirolinfática positiva presentaba un intervalo libre de enfermedad medio de 79,54 +/- 2,71 meses, mientras que en el grupo sin invasión angirolinfática fue de 57,71 +/- 3,65 meses. Las diferencias halladas en este parámetro sí que fueron significativas (test de log rango) con un valor de $p < 0,005$ (Gráfico 11).

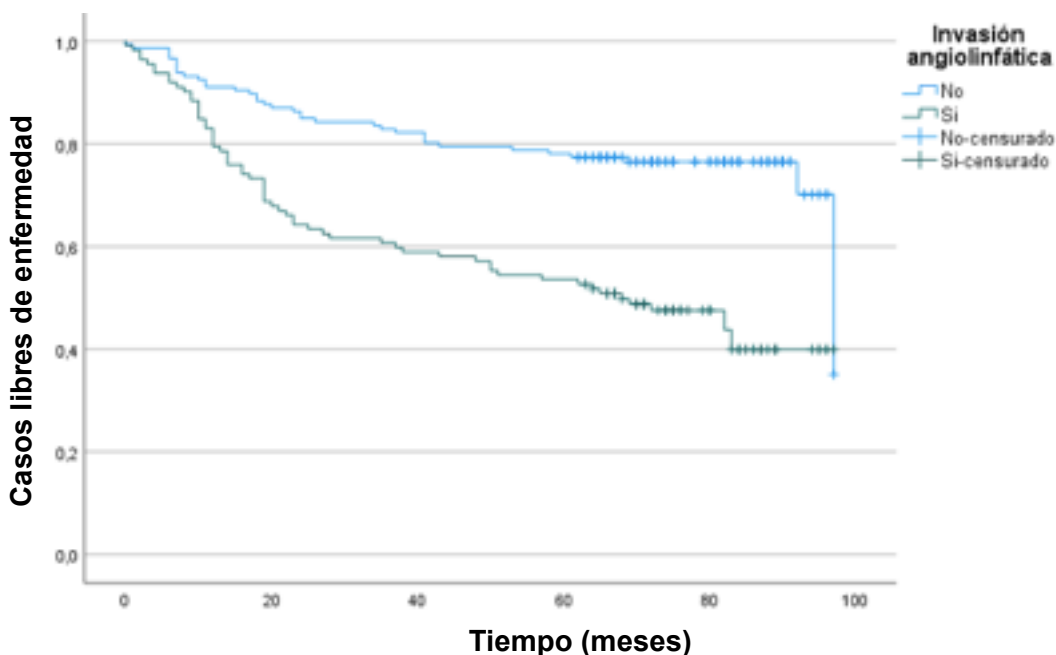


Gráfico 11. Intervalo libre de enfermedad en función de la presencia de invasión angirolinfática.

El grupo de pacientes con infiltración de los ganglios subcarinales, compuesto por 4 casos, presentó una supervivencia media de 67,5 meses y una media del intervalo libre de enfermedad de 41 meses. El grupo con negatividad para esta estación ganglionar, compuesto por 56 pacientes, presentó cifras de 77,59 y de 76 meses, para supervivencia e intervalo libre de enfermedad respectivamente. Por último, el grupo en el que no se exploró este territorio, compuesto por 198 casos, tuvo cifras de 73,26, y de 68,65 meses para supervivencia e intervalo libre de enfermedad respectivamente. Las diferencias encontradas no fueron significativas (test de log rango) con valores de p de 0,505 y de 0,103 para supervivencia e intervalo libre de enfermedad respectivamente (Gráficos 12 y 13).

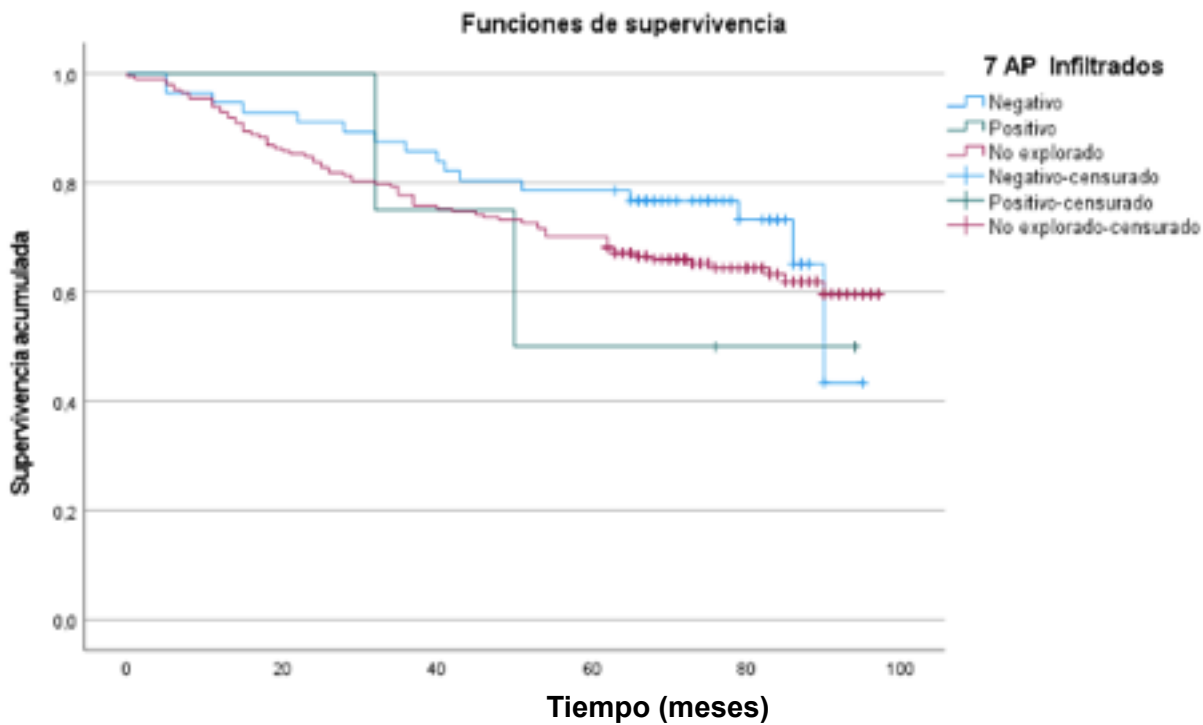


Gráfico 12. Supervivencia en función de la presencia de invasión de los ganglios subcarinales.

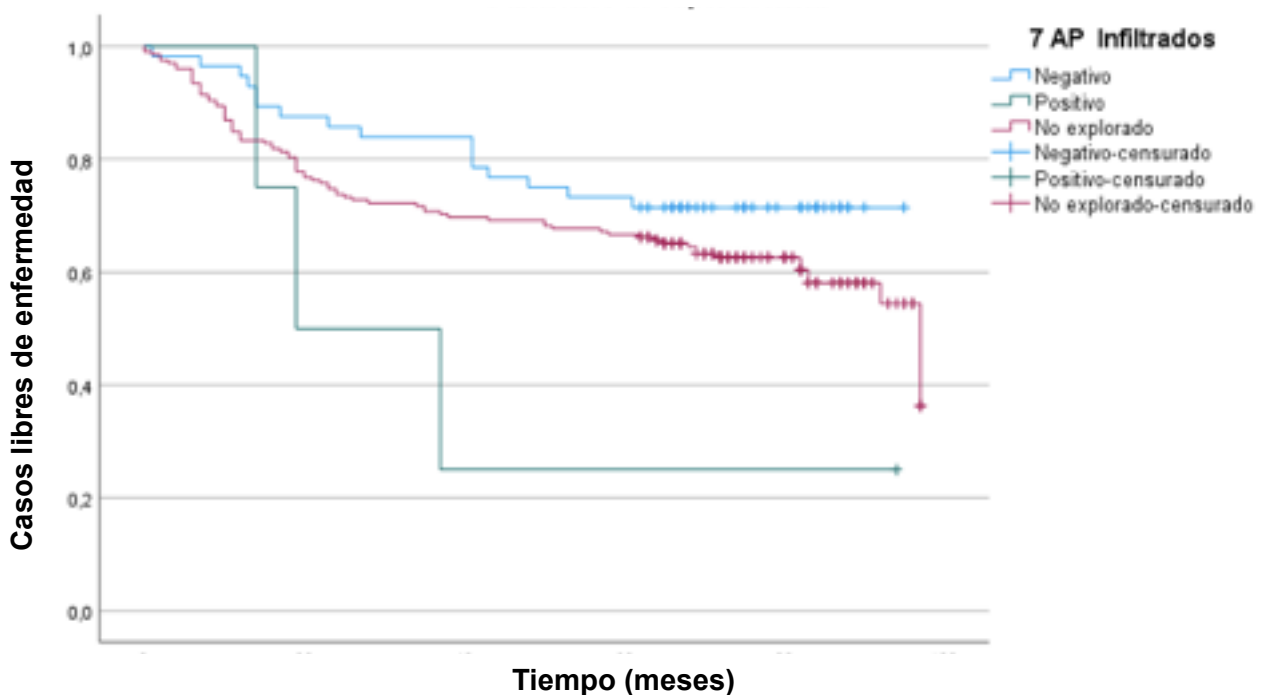


Gráfico 13. Intervalo libre de enfermedad en función de la presencia de invasión de los ganglios subcarinales.

DISCUSIÓN:

Como ya es conocido, el factor N tiene una gran influencia en el pronóstico de los pacientes. De hecho, existen algoritmos preparatorios específicos para el estudio de los ganglios linfáticos debido a ese peor pronóstico⁵. Los pacientes con afectación ganglionar en el preoperatorio, son desestimados inicialmente para la cirugía por ello, ya que los mejores resultados se obtiene después de un tratamiento de inducción. Si se comprueba una regresión en el factor N es cuando la intervención quirúrgica es planteada.

La supervivencia a los 5 años en función del tipo de resección fue del: 75% para R0, 73,1% para Run, y 42,9% para R1. Si comparamos estos datos con los resultados obtenidos por Gagliasso¹² (58,8 % para R0, 37,3 % para Run, y 15,7 % para R1), los nuestros muestran un pronóstico mucho más favorable. En el estudio realizado por Osarogiagbon y cols¹⁴ (64 % R0, 54 % Run, y 33% R1), los resultados son similares a los obtenidos en nuestra muestra. Si bien es cierto que estos estudios presentan un tamaño muestral mucho más elevado, con una representación mayor de cada uno de los distintos grupos según el factor N de la clasificación TNM para la estadificación de los tumores pulmonares. En el estudio de Edwards y cols¹³, que analiza el tipo de resección quirúrgica en la base de datos utilizada para la 8ª edición de la clasificación TNM de la IASLC, establece una distinción en dos grupos en función de la afectación metastásica ganglionar. Teniendo en cuenta que el 83,3 % de nuestros casos fueron categorizados como N0, esta comparación podría resultar más acertada. De esta manera, la supervivencia a los 5 años de este último estudio fue del 82 % R0, 79 % Run, y 46 % R1 en los pacientes con N0. En este caso, las tasas son más concordantes, aunque esta vez, los resultados obtenidos en nuestra muestra son inferiores. Esto podría deberse a las diferencias en el tamaño muestral, aunque existe la posibilidad de que también la realización de la linfadenectomía no haya sido tan exhaustiva, tal y como recalca Edwards en su artículo.

Entre los objetivos secundarios de este trabajo se encontraba validar la propuesta para el factor N en la nueva edición del TNM del cáncer de pulmón de la IASLC. Esta propuesta consiste en dividir la categoría N2 en N2a si la afectación es de una única estación ganglionar, y en N2b si la afectación es de múltiples estaciones. En nuestro estudio, de los 14 casos que presentaban ganglios N2 positivos, 13 podrían ser categorizados como N2a, y únicamente 1 como N2b. Este dato condiciona que no tengamos suficiente tamaño muestral como para llegar a una conclusión acerca de la nueva categorización. Por otro lado, también significa que los pacientes han sido estudiados correctamente siguiendo el algoritmo de la ESTS⁵, ya que, según la guía, sólo deberían llegar al tratamiento quirúrgico los tumores N0 o N1. Podemos comparar los resultados con los obtenidos por la TNM en función de la 8ª edición. La supervivencia de nuestro estudio fue del 75,1% para N0, 53,6% para N1, y 60% para N2, y la del TNM¹⁶ fue del 83% (N0), 58% (N1), y 47% (N2). Tal y como se muestra en el artículo del comité de estadificación y factores pronósticos para la 9ª edición de la clasificación TNM del cáncer de pulmón¹⁶, los datos obtenidos en nuestra muestra manifiestan una supervivencia similar, a pesar de la linfadenectomía mediastínica que

adquiere un carácter incierto. En todo caso, nuestros resultados son robustos y validan la propuesta del Comité de Estadificación y Factores Pronósticos de la IASLC ya que existen diferencias significativas entre los distintos subgrupos del factor N para la 8ª y la propuesta para la 9ª edición de la clasificación TNM del cáncer de pulmón.

En nuestro estudio no hemos podido comprobar la influencia de la infiltración de los ganglios subcarinales. La media de la supervivencia en el grupo con ganglios positivos fue de 67,5 meses, y el que presentó negatividad, de 77,6, comparándolo con los resultados del estudio de Shangai⁴, de 29,36 y 16,14 meses para dichos grupos respectivamente. En nuestra muestra el número de pacientes con afectación ganglionar en el territorio 7 es muy pequeño y no permite obtener conclusiones, aunque si se aumentara el tamaño muestral pudiera obtenerse resultados en este sentido.

La presencia de invasión angiolinfática en nuestro estudio no ha demostrado influir en la supervivencia de manera significativa. Mientras que la supervivencia a los 5 años del grupo con invasión positiva fue del 67%, y del grupo con ausencia de invasión del 75,3%. En el estudio de Oita y cols²², la supervivencia a los 5 años fue del 89,6% para el grupo sin invasión, y 71,8% para el grupo con invasión angiolinfática. Nuestros resultados muestran pronósticos peores en ambos grupos, por lo que podría deberse a que en nuestra muestra exista algún otro factor que influya en el pronóstico y que no hayamos podido aislar. Aun así, sí que hemos podido demostrar la influencia de este factor en la aparición de recidiva locorregional y de metástasis en el seguimiento clínico posterior.

El estudio muestra una serie de limitaciones fundamentalmente en relación con el tamaño muestral. Los datos de estadificación recogidos por el Comité de Estadificación y Factores Pronósticos de la IASLC¹⁶ supera los 120000 pacientes, y nuestra serie es de 288 pacientes, con el inconveniente de ser una muestra retrospectiva de un periodo temporal que corresponde a los datos utilizados para la elaboración de la 8ª edición de la clasificación TNM del cáncer de pulmón. Los cambios en el tratamiento en el cáncer de pulmón en los últimos años se han innovado con la llegada de la inmunoterapia, aun así, los datos son consistentes con la clasificación TNM del cáncer de pulmón, tanto la 8ª edición como la propuesta para la 9ª edición.

Por otro lado, los datos de la afectación por células STAS, que comenzaron a ser analizados en el año 2015, no han sido recogidos en este periodo de tiempo en los informes patológicos, así como la citología del líquido pleural que se ha recogido de forma marginal. Los resultados del lavado del líquido pleural se recogen con muy poca frecuencia, como es en el caso del estudio de Edwards cuyo valor es del 3,5% de los casos. Estos datos son difíciles de analizar, siendo un problema frecuente de los estudios retrospectivos.

CONCLUSIÓN:

La primera conclusión que podemos obtener del análisis de nuestra muestra retrospectiva es la validación tanto de la 8ª edición como la propuesta de la 9ª edición de la clasificación TNM del cáncer de pulmón de la IASLC. La clasificación TNM es básica para poder estratificar a los pacientes, permitiendo agruparlos en grupos que puedan ser comparables entre sí. En todo caso, siempre que se especifique de la clasificación TNM debemos asociar la edición en la que se encuentra clasificado. Por otra parte, la resección completa se asocia con una mayor supervivencia e intervalo libre de enfermedad de los pacientes. Por tanto, ya que la no realización sistemática de la linfadenectomía adecuada es la causa de la definición de una resección incierta, se recomienda la realización sistemática de la linfadenectomía específica en función del lóbulo donde se localiza el tumor. Asimismo, se ha comprobado en nuestra muestra, la influencia de la invasión angiolinfática en la aparición en el seguimiento de recidiva locorregional y de metástasis, aunque no influye en la supervivencia de los pacientes. Por otra parte, el análisis de la afectación metastásica de los ganglios subcarinales como la presencia de células STAS necesita estudios complementarios en el futuro, teniendo en cuenta que este segundo dato ya se recoge de forma sistemática en los informes patológicos.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Bade BC, De la Cruz CS. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med.* 2020;41(1):1-24.
2. Collins LG, Haines C, Perkel R, Enck RE. Lung cancer: diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2007;75(1):56-63.
3. Tomizawa K, Suda K, Takemoto T, Mizuno T, Kuroda H, Sakakura N, et al. Prognosis and segment-specific nodal spread of primary lung cancer in the right lower lobe. *Thorac Cancer.* 2015;6(6):672-7.
4. Qiao R, Zhong R, Xu J, Zhang Y, Zhang B, Wang S, et al. Prediction of lymph node status in completely resected IIIa/N2 small cell lung cancer: importance of subcarinal station metastases. *J Cardiothorac Surg.* 2019;14(1):63.
5. De Leyn P, Dooms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 2014;45(5):787-98.
6. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J.* 2009;34(1):17-41.
7. Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P, International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Staging Committee. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer Amst Neth.* 2005;49(1):25-33.
8. Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S. Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1978;76(6):832-9.
9. Mountain CF. Surgical therapy in lung cancer: biologic, physiologic, and technical determinants. *Semin Oncol.* 1974;1(3):253-8.

10. Ginsberg RJ, Martini N, Zaman M, Armstrong JG, Bains MS, Burt ME, et al. Influence of surgical resection and brachytherapy in the management of superior sulcus tumor. *Ann Thorac Surg.* 1994;57(6):1440-5.
11. [Updated guidelines (1998) for the diagnosis and staging of bronchogenic carcinoma. Work Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery]. *Arch Bronconeumol.* 1998;34(9):437-52.
12. Gagliasso M, Migliaretti G, Ardisson F. Assessing the prognostic impact of the International Association for the Study of Lung Cancer proposed definitions of complete, uncertain, and incomplete resection in non-small cell lung cancer surgery. *Lung Cancer Amst Neth.* 2017;111:124-30.
13. Edwards JG, Chansky K, Van Schil P, Nicholson AG, Boubia S, Brambilla E, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Analysis of Resection Margin Status and Proposals for Residual Tumor Descriptors for Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2020;15(3):344-59.
14. Osarogiagbon RU, Faris NR, Stevens W, Fehnel C, Houston-Harris C, Ojeabulu P, et al. Beyond Margin Status: Population-Based Validation of the Proposed International Association for the Study of Lung Cancer Residual Tumor Classification Recategorization. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2020;15(3):371-82.
15. Yun JK, Lee GD, Choi S, Kim YH, Kim DK, Park SI, et al. A Validation Study of the Recommended Change in Residual Tumor Descriptors Proposed by the International Association for the Study of Lung Cancer for Patients With pN2 NSCLC. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2021;16(5):817-26.
16. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2016;11(1):39-51.
17. Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P. Complete Resection in Lung Cancer Surgery: From Definition to Validation and Beyond. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2020;15(12):1815-8.
18. Jia M, Yu S, Gao H, Sun PL. Spread Through Air Spaces (STAS) in Lung Cancer: A Multiple-Perspective and Update Review. *Cancer Manag Res.* 2020;12:2743-52.
19. Tao H, Hayashi T, Sano F, Takahagi A, Tanaka T, Matsuda E, et al. Prognostic impact of lymphovascular invasion compared with that of visceral pleural invasion in patients with pN0 non-small-cell lung cancer and a tumor diameter of 2 cm or smaller. *J Surg Res.* 2013;185(1):250-4.
20. Goldstein NS, Mani A, Chmielewski G, Welsh R, Pursel S. Prognostic factors in T1 NO MO adenocarcinomas and bronchioloalveolar carcinomas of the lung. *Am J Clin Pathol.* 1999;112(3):391-402.
21. Shoji F, Haro A, Yoshida T, Ito K, Morodomi Y, Yano T, et al. Prognostic significance of intratumoral blood vessel invasion in pathologic stage IA non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2010;89(3):864-9.
22. Tsuchiya T, Akamine S, Muraoka M, Kamohara R, Tsuji K, Urabe S, et al. Stage IA non-small cell lung cancer: vessel invasion is a poor prognostic factor and a new target of adjuvant chemotherapy. *Lung Cancer Amst Neth.* 2007;56(3):341-8.

VALORACIÓN DE LA RESECCIÓN COMPLETA Y SU INFLUENCIA EN LA SUPERVIVENCIA EN CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULA NO PEQUEÑA



JUAN PABLO JIMÉNEZ FERNÁNDEZ
TUTOR: JOSÉ MARÍA MATILLA GONZÁLEZ



1. INTRODUCCIÓN:

Actualmente el cáncer de pulmón se considera la primera causa de muerte tumoral en el mundo en el global de hombres y mujeres.

El Comité de Estadificación y Factores Pronósticos de la IASLC estableció una definición internacional de resección completa (R0), teniendo como requisitos: márgenes libres, disección nodal sistemática, extensión extracapsular ganglionar negativa, y negatividad del ganglio extirpado mediastínico más alto. Si no cumple estos requisitos se trata de una resección incompleta (R1), y si no se pueden determinar, una resección incierta (Run).

3. RESULTADOS:

Nuestra muestra se compone de 258 pacientes. La media de supervivencia es de 74,56 +/- 2,04 meses, la media de intervalo libre de enfermedad locorregional de 81,05 +/- 2,01 meses, y la de intervalo libre de enfermedad metastásica de 71,45 +/- 2,30 meses.

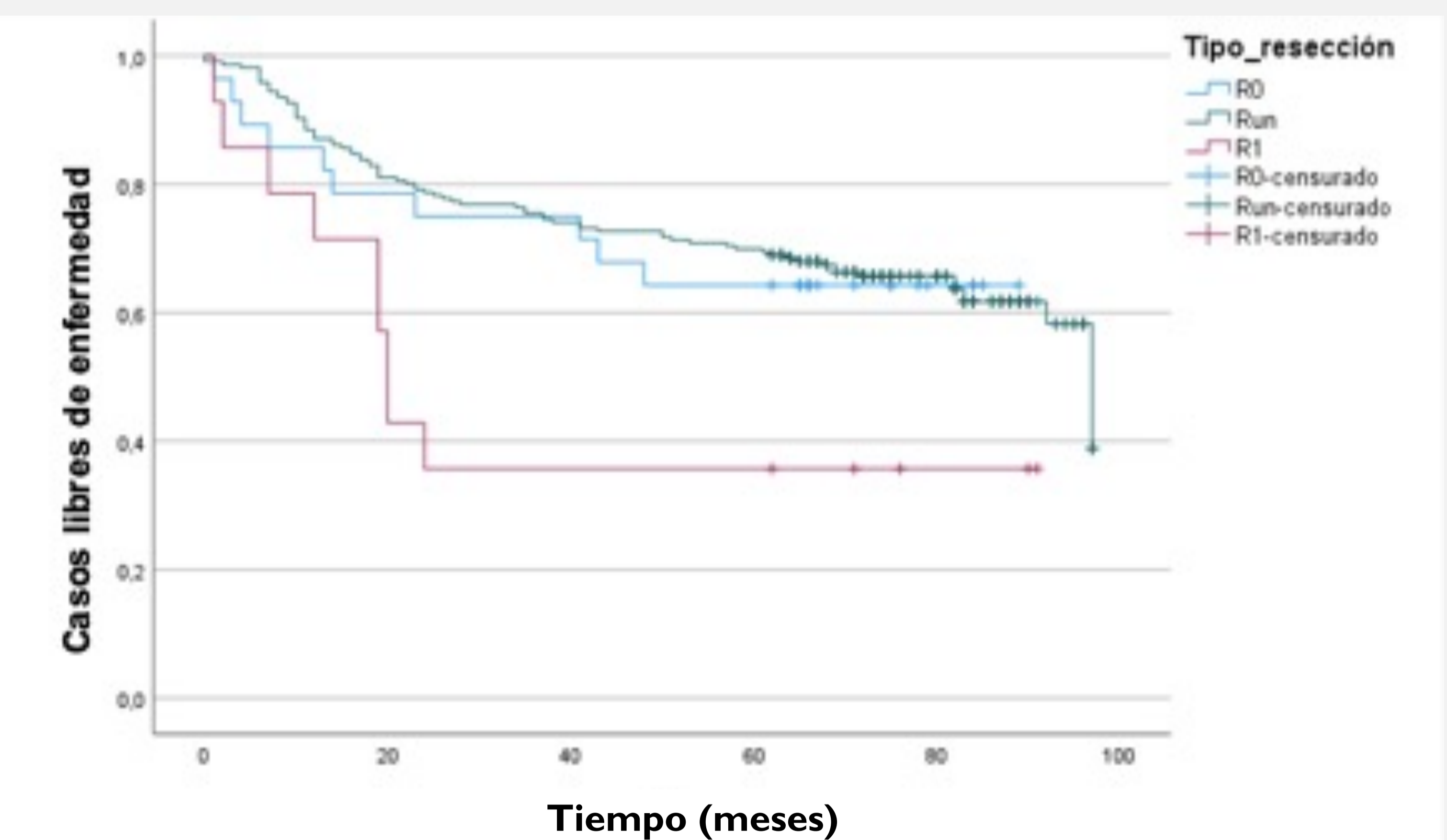
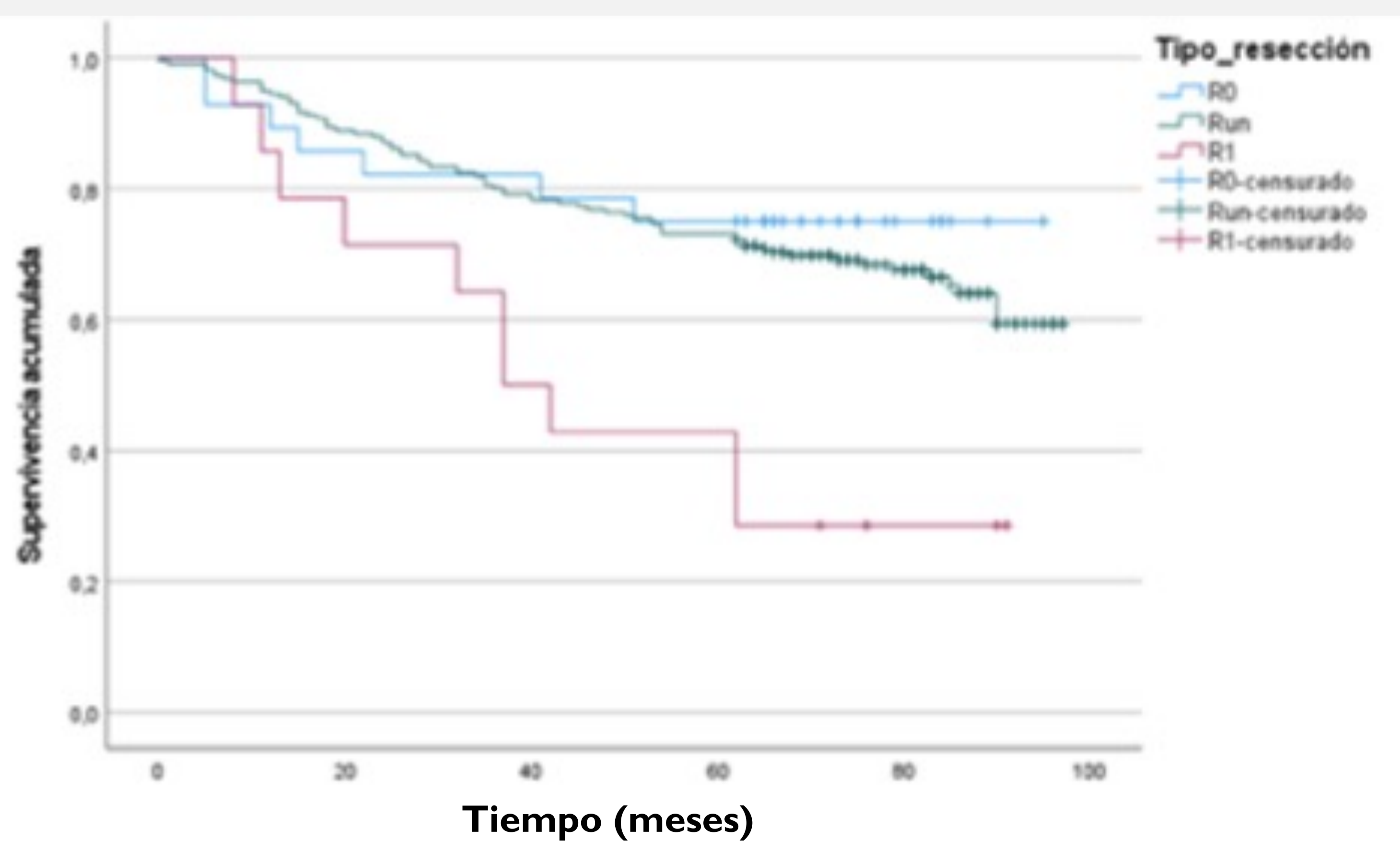
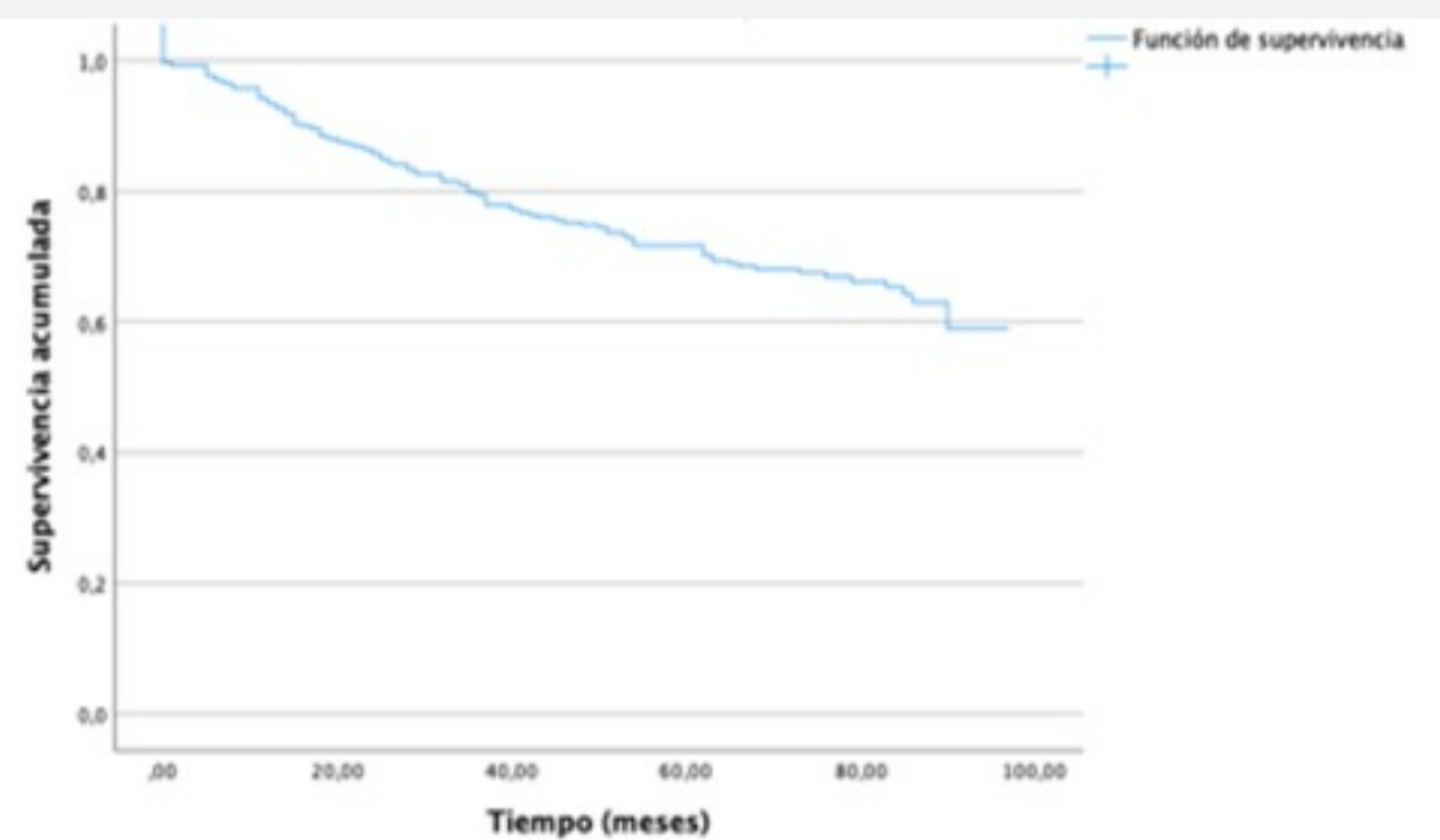
La media de supervivencia para el grupo al que se le realizó resección completa fue de 76,64 +/- 6,21 meses, una resección incierta 75,67 +/- 2,18, y una resección incompleta 49,14 +/- 8,23.

El intervalo libre de enfermedad medio según el tipo de resección fue: resección completa 64,25 +/- 6,57 meses, resección incierta 71,90 +/- 2,44, y resección incompleta 41,36 +/- 10,04 meses.

2. MATERIAL Y MÉTODOS:

Se realiza un estudio retrospectivo con pacientes intervenidos por cáncer de pulmón de célula no pequeña en el HCUV, entre los años 2016 y 2018, recogiendo datos en relación con características del paciente, del tumor, de la resección quirúrgica, y del seguimiento posterior.

Para el análisis estadístico se utiliza el programa Statistical Package for Social Sciences v 23 (SPSS), se realiza estudio de Chi2 para la comparación de muestras cualitativas, y el Método de Kaplan Meier para el análisis de la supervivencia (test de log rango).



4. CONCLUSIÓN:

La resección completa se asocia con una mayor supervivencia e intervalo libre de enfermedad de los pacientes intervenidos de un cáncer de pulmón. La no realización de una adecuada linfadenectomía sistemática es la principal causa de definición de una resección incierta. Por tanto, se recomienda la realización sistemática de la linfadenectomía específica en función del lóbulo donde se localiza el tumor.