

ARTÍCULO ORIGINAL

Desenlaces clínicos de pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña temprano manejados quirúrgicamente en Bogotá

Clinical outcomes in patients with early non-small-cell lung cancer treated surgically in Bogotá (Colombia)

Fernando Alvarado-Sarzosa¹, Stella Isabel Martínez-Jaramillo^{2,3}, Luis Gerardo García-Herreros-Hellal⁴, Rafael José Beltrán-Jiménez⁵, Juan David Zuluaga-Restrepo⁶, Rafael Parra-Medina⁷, Laura Lucía Escobar-Ávila⁸, José Daniel Toledo-Arenas⁹, Carlos Andrés Carvajal-Fierro⁵

¹ Especialista en entrenamiento, Programa de Posgrado Cirugía de Tórax, Convenio Docencia-Servicio Universidad El Bosque-Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

² Cirugía de Tórax, Clínica Reina Sofía, Bogotá, D. C., Colombia.

³ Docente, Programa de especialización en Cirugía de Tórax, Universidad El Bosque, Bogotá, D. C., Colombia.

⁴ Cirugía de Tórax, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, D. C., Colombia.

⁵ Unidad Funcional Cirugía de Tórax, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

⁶ Cirugía de Tórax, Clínica CES, Medellín, Colombia.

⁷ Grupo Patología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

⁸ Laboratorio de Patología, Clínica Reina Sofía, Bogotá, D. C., Colombia.

⁹ Psiquiatría y Epidemiología, Universidad El Bosque, Bogotá, D. C., Colombia.

Fecha de sometimiento: 28/07/2022

Fecha de aceptación: 20/09/2022

Disponibile en internet: 29/06/2023

Citación:

Alvarado-Sarzosa F, Martínez-Jaramillo SI, García-Herreros LG, Beltrán-Jiménez RJ, Zuluaga-Restrepo JD, Parra-Medina R, *et al.* Desenlaces clínicos de pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña temprano manejados quirúrgicamente en Bogotá. Rev Col Cancerol. 2023;27(2):240-50. <https://doi.org/10.35509/01239015.904>

Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Correspondencia:

Fernando Alvarado-Sarzosa

Especialista en entrenamiento, Programa de Posgrado Cirugía de Tórax, Convenio Docencia-Servicio Universidad El Bosque-Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

Correo electrónico: fernando.fas@hotmail.com

Abstract

Introduction. In Colombia, information is limited on the survival of patients with lung cancer treated in the early stages. Thus, this study aimed to analyze the clinical outcomes and factors associated with the prognosis of patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated surgically in three institutions in Bogotá.

Methods. Analytical, observational, retrospective, and multicenter study.

Results. The study included 101 patients with a median age of 69 years (IQR 63-75); 56 were women (55.4%). Of the patients, 8 (7.9%) had pathological stage 0, 83 (82.2%) were in stage I and 10 (9.9%) in stage II. The 3-year disease-free survival (DFS) of patients with stages 0, I, and II was 100%, 97%, and 58%, respectively. The overall survival (OS) of all included patients at 3 years was 94%. The OS of patients with and without relapse was 78% and 96%. A statistically significant association was found between relapse and stage II ($P<0.001$), relapse and T3 ($P=0.048$), relapse and N1 ($P<0.001$), and relapse and visceral pleura invasion ($P=0.002$). The only association found with death was relapse ($P=0.002$).

Conclusions. The pathological stage and some special TNM characteristics, such as T3 tumor, the presence of N1 disease, and visceral pleura invasion, were determining factors in DFS. In contrast, the only factor associated with worse OS was relapse.

Key words. Carcinoma, non-small-cell lung; adenocarcinoma of lung; neoplasm staging; recurrence

Resumen

Introducción: En Colombia, la información de la supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón tratados en estadio temprano es limitada. El objetivo de este estudio fue analizar los desenlaces clínicos y los factores asociados al pronóstico de los pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP) con manejo quirúrgico en tres instituciones de Bogotá.

Métodos: Estudio observacional, analítico, retrospectivo, multicéntrico.

Resultados: Se incluyeron 101 pacientes con una mediana de edad de 69 años (IQR 63-75), de ellos, 56 (55,4%) mujeres. Ocho (7,9%) pacientes tenían un estadio patológico 0; 83 (82,2%), estadio I y 10 (9,9%), estadio II. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) a tres años de los pacientes con estadios 0, I y II fue de 100%, 97% y 58%, respectivamente. La supervivencia global (SG) a tres años de todos los pacientes incluidos fue del 94%. La SG con y sin recaída fue de 78% y 96%. Se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre recaída y estadio II ($P < 0,001$), recaída y T3 ($P=0,048$), recaída y N1 ($P < 0,001$) y recaída y compromiso de la pleura visceral ($P=0,002$). La única asociación encontrada con el fallecimiento de los pacientes fue la recaída ($P=0,002$).

Conclusiones: El estadio patológico y algunas características especiales del TNM, ser T3, la presencia de N1 y la invasión de la pleura visceral fueron factores determinantes en la SLE. Por otro lado, el único factor que se asoció con peor SG fue la recaída.

Palabras clave: carcinoma de pulmón de células no pequeñas, adenocarcinoma del pulmón, estadificación de neoplasias, recurrencia

Introducción

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en hombres y mujeres a escala mundial (1). Se estima que en 2020 representó el 12,7% de los nuevos casos de cáncer en Estados Unidos, con supervivencia global a cinco años del 20,5% (2). En 2019, en América Latina el cáncer de pulmón fue la segunda causa de muerte relacionada con cáncer: representó el 11,0% de los decesos por malignidad en los hombres y 10,3% en las mujeres (3). En Globocan, las cifras de 2020 sobre Colombia mostraron que el cáncer de pulmón era la quinta neoplasia en orden de frecuencia en la estadística de nuevos casos de cáncer en el país con 6876 (6,1%) pacientes; esto lo configura como la cuarta causa de muerte por cáncer en Colombia, con 9,2 casos por cada 100 000 habitantes (4). La prevalencia en Colombia, según lo informado por la Cuenta de Alto Costo, era de 4994 casos en 2021, con 1261 casos nuevos reportados ese año (5).

El tabaquismo continúa siendo el factor de riesgo más importante (6); sin embargo, existen otros factores, tanto ambientales como genéticos (7). El cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP) es la variante más frecuente y aporta aproximadamente el 85% de los casos (8). Alrededor del 80% de los pacientes con cáncer de pulmón se diagnostican en estados avanzados de la enfermedad, lo que reduce la posibilidad de ofrecer tratamiento con fines curativos (9-10).

Los estadios 0, I y II son considerados tempranos y los pacientes diagnosticados en estas etapas tienen la posibilidad de recibir un tratamiento radical con intención curativa, el cual incluye el manejo quirúrgico como estándar de tratamiento. Estos pacientes usualmente son asintomáticos y se diagnostican por hallazgos incidentales, en imágenes tomadas por otras patologías, en programas de seguimiento oncológico por otras neoplasias o en programas de tamizaje de cáncer de pulmón.

En Colombia hay programas de tamización bien estructurados para la identificación temprana de los cánceres de mama, colon y cuello uterino (11-13). Desde 2014, la *Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico, estadificación y tratamiento del cáncer de pulmón*, del Ministerio de Salud y Protección Social, da las directrices para la detección temprana de cáncer de pulmón en pacientes de alto riesgo, entre las que incluyen: ser mayor de 55 años, fumador activo o con cesación menor a 15 años, con índice paquete/año mayor o igual a 30 (14). A pesar de esto, la implementación es casi nula, restringiéndose a la práctica privada y al ejercicio de una institución en la capital del país (15). En 2019 solo el 20% de pacientes con cáncer de pulmón en Colombia se diagnosticaron en estadios I y II (16). Esta tendencia de diagnóstico tardío fue confirmada recientemente por un estudio retrospectivo del Instituto Nacional de Cancerología (INC) en Bogotá, en el que los estadios III y IV correspondían a un 89% (10).

En Colombia, la información de la supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón tratados en estadios tempranos es limitada, por lo que el objetivo de este estudio fue analizar los desenlaces clínicos y los factores asociados al pronóstico de los pacientes con CPCNP en estadio temprano que fueron tratados quirúrgicamente en tres instituciones hospitalarias de IV nivel en Bogotá.

Métodos

Se llevó a cabo un estudio analítico, retrospectivo de tipo cohorte y multicéntrico, en el que se incluyeron pacientes con CPCNP en estadios clínicos 0, I y II que fueron tratados quirúrgicamente entre enero de 2015 y diciembre de 2020 en tres instituciones hospitalarias de nivel IV de Bogotá (Colombia).

La información se obtuvo de la revisión de historias clínicas en cada una de las instituciones. Los criterios de exclusión fueron edad menor de 18 años, tumores neuroendocrinos, otras variantes histológicas del cáncer de pulmón diferentes a CPCNP, antecedente neoplásico no controlado y datos insuficientes en la historia clínica.

Se analizaron variables demográficas, clínicas y de la enfermedad, como estadio, patrón histológico, grado de diferenciación histológica de la Asociación Internacional para el Estudio de Cáncer de Pulmón (IASLC, por sus iniciales en inglés), variables relativas al procedimiento quirúrgico como la vía de abordaje, número de puertos, tipo de resección, magnitud de la linfadenectomía y complicaciones. También se evaluaron los desenlaces clínicos, como la tasa de supervivencia global y libre de enfermedad.

Se utilizó la 8ª edición del *Sistema de estadificación tumor, ganglio linfático, metástasis (TNM)* para la estadificación patológica de los pacientes incluidos. El análisis de datos se hizo con SPSS Vr. 27. Se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión para variables continuas, según la normalidad de los datos, y frecuencias y porcentajes para describir las variables categóricas. Para controlar el posible efecto de factores confusores en la supervivencia libre de enfermedad se realizó un análisis univariado de Cox y se construyó un modelo multivariado mediante aproximación *stepwise* basado en variables sociodemográficas y aquellas relacionadas con compromiso tumoral. Los resultados del modelo de Cox fueron exploratorios.

Las curvas de supervivencia se presentaron mediante el método de Kaplan-Meier y se compararon por medio de la prueba de *log-rank*. Asociaciones estadísticamente significativas se consideraron con $P < 0,05$.

La supervivencia global (SG) se definió como el tiempo en meses entre la fecha del diagnóstico del cáncer de pulmón y la fecha de muerte o último control.

La supervivencia libre de enfermedad (SLE) se definió como el tiempo en meses desde la fecha del procedimiento quirúrgico definitivo (no diagnóstico) hasta la fecha de recaída en caso de presentarla, fecha de muerte o último control. Cualquier recurrencia local, regional o sistémica documentada en la historia clínica, encontrada por clínica o por imágenes con o sin confirmación patológica se determinó como recaída.

El Comité de Ética en Investigaciones (CEI) del Instituto Nacional de Cancerología aprobó el protocolo CEI-00442-20, antes de recopilar los datos de los pacientes, los cuales posteriormente fueron revisados por el grupo de monitoría institucional.

Resultados

Descripción de la población

Entre enero de 2015 y diciembre de 2020, 133 pacientes con cáncer de pulmón se llevaron a cirugía con intención curativa. Se excluyeron 32 pacientes por tratarse de tumores neuroendocrinos o carcinoma mucoepidermoide. Quedaron 101 pacientes que tenían CPCNP. La mediana de edad de los pacientes fue de 69 años (rango intercuartílico [IQR]=63-75), 56 (55,4%) eran mujeres, 48 (47,5%) tenían antecedente de tabaquismo y 21 (20,7%) antecedente de enfermedad pulmonar crónica, entre los cuales 12 (11,9%) tenían enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (tabla 1). Había 38 (37,6%) pacientes con antecedente de neoplasia previa, 10 (26,3%) con cáncer de próstata, que se registró como el más frecuente, seguido por el cáncer de mama en 8 (21%) pacientes y el adenocarcinoma gástrico en 5 (13,1%).

En el 68,3% de los casos fue un hallazgo incidental, relegando al diagnóstico por síntomas o tamizaje al 27,7% y 4%, respectivamente. Al 65,3% de los pacientes se les realizó PET-CT para estadificación clínica de la enfermedad, mediastinoscopia al 6,9%, EBUS al 5,9% y EUS al 1% de ellos.

Tabla 1. Características demográficas, quirúrgicas, clínicas y patológicas

Variables	n (%)
Edad	
Mediana (IQR)	69 (63-75)
Sexo	
Mujeres	56 (55,4)
Hombres	45 (44,6)
Tabaquismo	
Sí	48 (47,5)
No	53 (52,5)
Tipo de resección quirúrgica	
Lobectomía	71 (70,3)
Segmentectomía no anatómica	15 (14,8)
Segmentectomía anatómica	12 (11,9)
Neumonectomía	3 (3,0)
Abordaje*	
Monopuerto	57 (56,4)
Multipuerto	40 (39,6)
Toracotomía	4 (4,0)
Patología	
Adenocarcinoma	90 (89,1)
No invasivo	19 (21,1)
Adenocarcinoma <i>in situ</i>	12
Hiperplasia adenomatosa atípica	3
Adenocarcinoma mínimamente invasivo	4
Invasivo	71 (78,9)
Carcinoma escamocelular	7 (6,9)
Adenoescamoso	4 (4,0)
Estadio patológico*	
0	8 (7,9)
I	83 (82,2)
IA1	18 (17,8)
IA2	28 (27,7)
IA3	19 (18,8)
IB	18 (17,8)
II	10 (9,9)
IIA	0 (0,0)
IIB	10 (9,9)
Características especiales del TNM**	
T3N0M0	6 (5,9)
T1-2N1M0	3 (3,0)
T2 por compromiso de pleura visceral	7 (6,9)
T3 por nódulo satelital	3 (3,0)
Otros	80 (81,2)

IQR: rango intercuartílico; *Conversión a cirugía abierta en 7 pacientes que se iniciaron por videotoracoscopia; ** Sistema de estadificación tumor, ganglio linfático, metástasis (TNM), 8ª clasificación.

El abordaje quirúrgico mínimamente invasivo se completó en 97 (96%) pacientes, de los cuales el 56,4% se realizaron por toracoscopia uniportal y el 39,6% multipuerto; solo 4 pacientes fueron intervenidos por toracotomía. La tasa de conversión fue del 6,9%, en su mayoría por lesiones vasculares. No se describió mortalidad intraoperatoria. La lobectomía fue el procedimiento escogido en el 70,3% de los casos, seguido de las resecciones pulmonares sublobares no anatómicas (cuña pulmonar) en el 14,8%, segmentectomía anatómica en el 11,9% y neumonectomía en el 3%.

A 97 (96%) pacientes se les realizó algún tipo de linfadenectomía mediastinal. Las estaciones 11 y 10 fueron las más reseçadas en el 66,3% y 67,3% de los procedimientos, respectivamente. Por último, la estación 7 fue reseçada en 64,4% de los casos.

Se reintervinieron 5 (5%) pacientes, 4 toracostomías cerradas por neumotórax residual y un paciente por hemotórax drenado por toracoscopia.

Hubo complicaciones en 15 (14,9%) pacientes y se clasificaron según la escala de Clavien-Dindo (17). Entre las más frecuentes se encontraron las arritmias cardíacas transitorias en el 5%, enfisema subcutáneo en el 3%, insuficiencia renal aguda en 1 paciente y un caso de isquemia esofágica documentada por endoscopia, que no requirió intervenciones quirúrgicas ni endoscópicas terapéuticas (tabla 2).

Tabla 2. Complicaciones posoperatorias

Complicación	n (%)	Clavien-Dindo (Grado)
Infección	0 (0)	–
Hemotórax	1 (1)	IIIb
IRA posoperatoria	1 (1)	II
Isquemia esofágica	1 (1)	IIIa
Enfisema subcutáneo	3 (3)	I
Neumotórax	4 (4)	IIIa
Arritmias	5 (5)	II
Reintervención	5 (5)	IIIb

IRA: infección respiratoria aguda.

El tipo histológico dominante fue el adenocarcinoma con 90 (89,1%) pacientes, seguido por el carcinoma escamocelular en 7 (6,9%) pacientes y

el adenoescamoso en 4 pacientes (tabla 1). Veintiséis (25,7%) pacientes fueron estudiados para la presencia del ligando 1 de muerte programada (PDL1), de los cuales 4 (15,4%) fueron positivos. Dieciocho (17,8%) pacientes se estudiaron para mutaciones del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el 50% de ellos positivos para esta mutación. Ninguno de los 26 pacientes con estudio del gen para la expresión de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK) tuvo rearrreglos. Se informó diseminación por espacios aéreos (STAS) en 13 (12,9%) pacientes.

Entre los subtipos histológicos del adenocarcinoma, el patrón acinar se encontró en 64 (71,1%) pacientes, seguido por el patrón lepidico en 59 (65,6%), el patrón sólido en 22 (24,4%), un patrón micropapilar en 19 (21,1%), papilar en 17 (18,9%), un patrón mucinoso en 5 (5,6%) y un patrón entérico en 4 (4,4%). El reporte de la nueva clasificación de los grados de diferenciación celular de la IASLC fue así: 33 (36,7%) pacientes con grado 1, 36 (40%) con grado 2 y 20 (22,2%) con grado 3. No se pudo obtener el grado de diferenciación celular en un paciente.

De los pacientes incluidos, 8 (7,9%) tenían un estadio patológico 0, 83 (82,2%) estadio I y 10 (9,9%) estadio II (tabla 1). Quince (14,9%) pacientes recibieron quimioterapia adyuvante; de estos, uno

se encontraba en el estadio IA3, 7 en estadio IB y 7 en estadio IIB. Los esquemas de terapia sistémica adyuvante administrados fueron: platino con pemetrexed en 7 pacientes, platino con paclitaxel en 4 pacientes y los siguientes esquemas en un paciente cada uno: cisplatino con vinorelbine, cisplatino con gemcitabina, cisplatino con pembrolizumab y paclitaxel con pembrolizumab. Ningún paciente recibió neoadyuvancia ni radioterapia.

Análisis de supervivencia

Con respecto al estadio, en el análisis univariante se encontró una asociación estadísticamente significativa entre recaída y estadio II con HR=11,01 [IC_{95%} 2,91-41,56] (p<0,001). Además, al evaluar las características especiales del TNM, se encontró una asociación entre los pacientes con recaída y estadios localmente avanzados operables (T3N0M0) con HR=5,19 [IC_{95%} 1,08-25,01] (p=0,040), y pacientes con T2 por compromiso de la pleura visceral con HR=6,89 [IC_{95%} 1,75-27,20] (p=0,006). Además, se encontró que los pacientes que fueron llevados a procedimiento quirúrgico y que no tenían compromiso ganglionar N1 tuvieron mejor SLE HR=0,02 [IC_{95%} 0,003-0,16] (p<0,001) (tabla 3).

Tabla 3. Ajuste del modelo de riesgos proporcionales de Cox para supervivencia libre de enfermedad (SLE)

Característica	Univariado		Multivariado	
	HR [IC _{95%}]	Valor p	HR [IC _{95%}]	Valor p
Edad	1,01 [0,95-1,07]	0,729	1,00 [0,94-1,06]	0,949
Sexo				
Mujer	Ref.		Ref.	
Hombre	0,82 [0,23-2,90]	0,753	1,01 [0,26-3,88]	0,988
Micropapilar				
No	Ref.		Ref.	
Sí	3,66 [1,02-16,10]	0,046	4,10 [1,04-16,21]	0,044
T2 por compromiso pleural				
No	Ref.		Ref.	
Sí	6,89 [1,75-27,20]	0,006	7,77 [1,90-31,82]	0,004
Estadio II				
No	Ref.			
Sí	11,01 [2,91-41,56]	<0,001		
T1-2N1M0				
No	0,02 [0,003-0,16]	<0,001		
Sí	Ref.			
T3N0M0				
No	Ref.			
Sí	5,19 [1,08-25,01]	0,040		

HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de Confianza; Ref: referencia

Por otra parte, en nuestra serie, la única asociación que se encontró con el fallecimiento de los pacientes en el análisis univariado y multivariado fue la recaída con HR=6,23 [IC_{95%} 1,40-27,83] ($p=0,017$) y HR=6,07 [IC_{95%} 1,05-34,89] ($p=0,043$), respectivamente ([tabla 4](#)).

Tabla 4. Ajuste del modelo de riesgos proporcionales de Cox para la supervivencia global (SG)

Característica	Univariado		Multivariado	
	HR [IC _{95%}]	Valor p	HR [IC _{95%}]	Valor p
Edad	1,03 [0,95-1,11]	0,455	1,02 [0,95-1,10]	0,531
Sexo				
Mujer	Ref.		Ref.	
Hombre	0,93 [0,21-4,16]	0,926	1,10 [0,23-5,14]	0,904
Micropapilar				
No	Ref.		Ref.	
Sí	2,99 [0,67-13,38]	0,152	1,99 [0,41-9,67]	0,393
T2 por compromiso pleural				
No	Ref.		Ref.	
Sí	2,17 [0,26-18,05]	0,473	0,64 [0,57-7,15]	0,715
Recaída				
No	Ref.		Ref.	
Sí	6,23 [1,40-27,83]	0,017	6,07 [1,05-34,89]	0,043
Estadio II				
No	Ref.			
Sí	3,69 [0,71-19,06]	0,119		
T1-2N1M0				
No	0,15 [0,018-1,24]	0,078		
Sí	Ref.			
T3N0M0				
No	Ref.			
Sí	2,38 [0,29-19,79]	0,423		

HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de Confianza; Ref.: referencia

La mediana del tiempo de seguimiento fue de 39,9 meses. La SLE a 1 y 3 años fue de 99% y 94%, respectivamente ([figura 1A](#)).

Las curvas de Kaplan-Meier mostraron que los pacientes con estadio II ($P<0,001$), T3N0M0 ($P=0,022$), pacientes con cualquier T pero N1 ($P<0,001$) y pacientes con T2 por compromiso de la pleura ($P=0,001$) tuvieron una peor SLE ([figuras 1A-F](#)). El único patrón histológico que se asoció a peor SLE fue el micropapilar ($P=0,033$). No se encontró una relación negativa entre el STAS y SLE ($P=0,130$) ([figuras 1A-F](#)). La SLE a 3 años de los pacientes con estadios 0, I y II fue de 100%, 97% y 58%, respectivamente.

En el estudio aquí expuesto, la SG a 3 años fue del 94% ([figura 2A](#)), con una supervivencia por estadios del 100%, 96% y 78% para los estadios 0, I y II,

respectivamente. La SG de los pacientes con y sin recaída fue de 78% y 96%, respectivamente ([figura 2B](#)).

En los subgrupos de pacientes con adenocarcinoma ($n=90$), las curvas de Kaplan-Meier de SLE y SG no mostraron una diferencia estadística significativa en relación con los grados 1, 2 y 3 de diferenciación, según la nueva clasificación de la IASLC ([figuras 2C-2D](#)).

En el análisis multivariado, que incluyó variables como edad, sexo, patrón micropapilar y T2 por compromiso pleural, se encontró que pertenecer a la categoría T2 por compromiso pleural HR=7,77 [IC_{95%} 1,90-31,82] ($p=0,004$) y tener un patrón micropapilar HR=4,10 [IC_{95%} 1,04-16,21] ($p=0,044$) fueron variables independientes de una peor supervivencia libre de enfermedad ([tabla 3](#)).

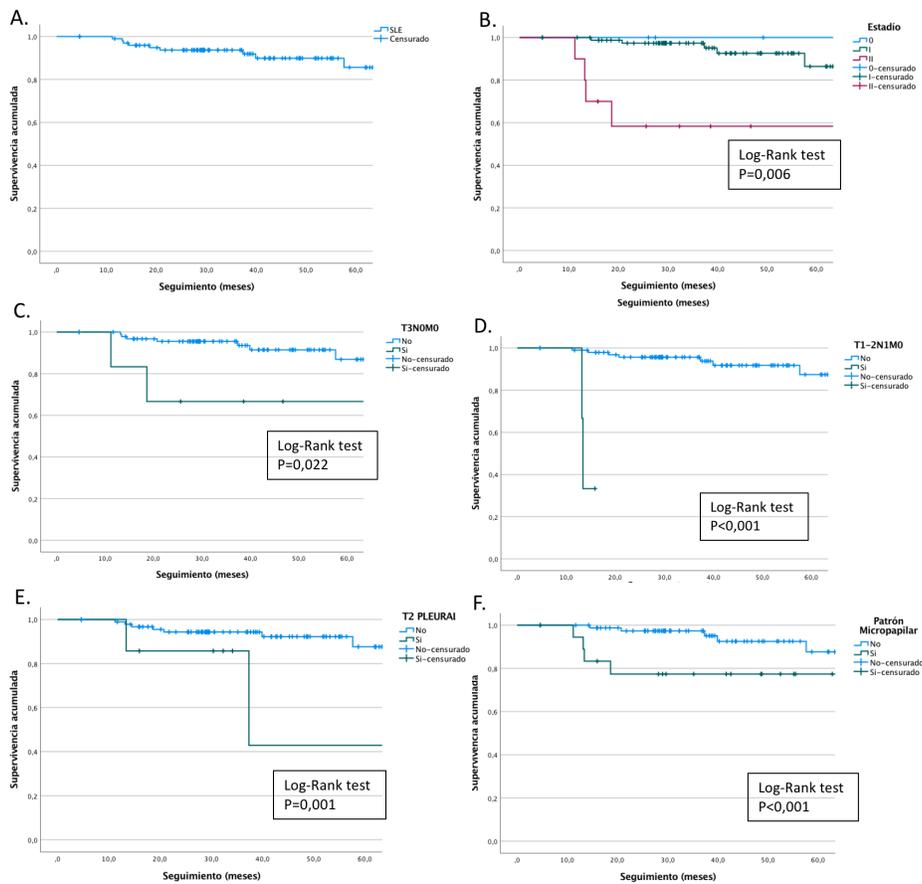


Figura 1. Curvas Kaplan-Meier de SLE. A. Todos los pacientes. B. Según el estadio. C. Pacientes T3N0M0. D. Pacientes con cualquier T pero N1. E. Pacientes con T2 por compromiso de la pleura. F. Pacientes con patrón micropapilar. Comparación según la prueba de *log-rank*.

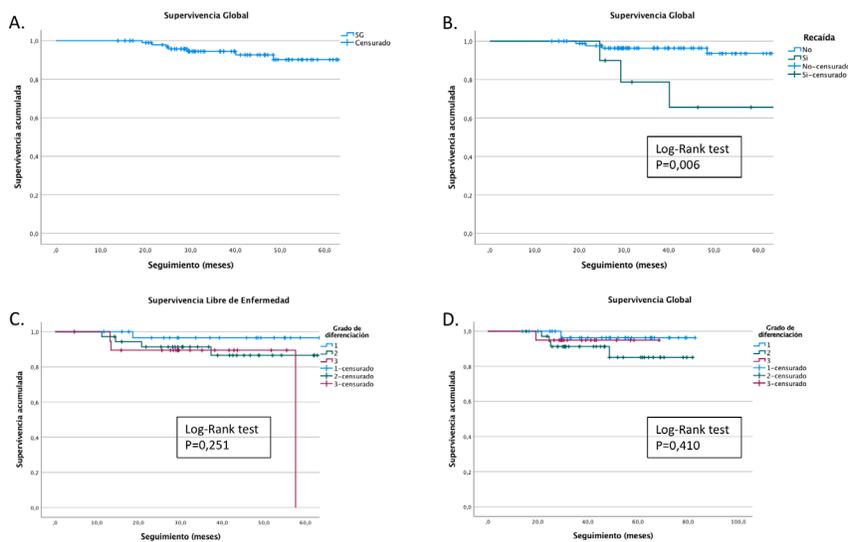


Figura 2. Curvas Kaplan-Meier de supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE). A. SG de todos los pacientes. B. SG de los pacientes con o sin recaída. C-D. Supervivencia libre de enfermedad (SLE) y SG según el grado de diferenciación de la nueva clasificación de la Asociación Internacional para el Estudio de Cáncer de Pulmón (IASLC). Comparación según la prueba de *log-rank*.

Discusión

En este estudio retrospectivo multicéntrico realizado en Bogotá se encontró que la SG a 3 años fue de 94%; resultado comparable con la SG informada por Dong *et al.* (18) de 86,5% en pacientes con cáncer de pulmón estadio temprano, mayores de 70 años y llevados a cirugía con intención curativa. Adicionalmente, en la propuesta para la octava edición de la clasificación TNM hecha por la IASLC (19), los pacientes con estadios IA1 y IIB presentaron SG a 2 años de 94% y 72%, respectivamente. En la serie aquí expuesta, la SG a 3 años de los pacientes con estadio I fue de 96%, mientras que para aquellos con estadio II fue de 78%.

El estadio patológico del cáncer de pulmón es una de las variables de pronóstico más importantes (19). En este estudio, a pesar de encontrar esta asociación solo en la SLE, se encontraron algunas asociaciones de características especiales del pTNM como T3N0M0 y pacientes con cualquier T pero N1. Estas características las tienen únicamente los pacientes con estadio IIB, el estadio más alto incluido en esta serie.

En la revisión de los descriptores del T de la octava edición del TNM para el cáncer de pulmón (20), la IASLC posiciona la invasión pleural dentro del descriptor T2 y menciona que esta característica empeora el pronóstico de los pacientes. En su metaanálisis, Huang *et al.* (21) concluyeron que la invasión a la pleura visceral es un factor de pobre pronóstico, independientemente del tamaño, y está relacionado con la recurrencia. Jiang *et al.* (22) en otro metaanálisis con 27 171 sujetos encontraron clara asociación de la invasión pleural con la mortalidad de estos pacientes. Los datos del estudio aquí descrito mostraron que los pacientes con tumores T2 con invasión pleural tuvieron asociación estadísticamente significativa con la recaída tumoral en los análisis univariado y multivariado, pero sin asociación con mortalidad. Este hallazgo es muy similar a lo encontrado por Cruz *et al.* (23) en un estudio retrospectivo en Portugal con 102 pacientes con cáncer de pulmón llevados a cirugía con intención curativa, en quienes la invasión pleural, los estadios IIIA y la ubicación de la neoplasia por fuera del lóbulo inferior derecho estuvieron asociados a recurrencia.

En el presente trabajo, el adenocarcinoma fue el tipo de CPCNP más frecuentemente llevado a cirugía

en el periodo examinado. Similar a lo documentado por Cruz *et al.* (23), quienes encontraron que el 61,8% de los pacientes con estadio temprano correspondieron a adenocarcinoma.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2015 agregó el concepto de *diseminación por espacios aéreos* (STAS, por sus siglas en inglés) en el cáncer de pulmón. Se observan histológicamente como estructuras micropapilares, nidos sólidos o células aisladas diseminadas dentro de los espacios aéreos más allá del límite del tumor primario (22,24). Esta forma de diseminación se ha asociado con aumento de la recaída en pacientes con adenocarcinomas pulmonares en estadio I sometidos a resecciones sublobares no anatómicas (25,26), o a otros factores de mal pronóstico, como metástasis ganglionares, a distancia y altos grados histológicos (27). A pesar de esto, la presencia de STAS en la serie aquí descrita no mostró asociación estadísticamente significativa con la recaída de la enfermedad ni con mortalidad.

En artículos de los últimos años se han planteado diferentes métodos de graduación histológica, sobre todo para el adenocarcinoma invasivo de pulmón. En 2004, la clasificación de los subtipos histológicos del cáncer de pulmón realizada por la OMS mencionaba al micropapilar como una variante rara en la discusión. Posteriormente, se publicaron estudios en los que el adenocarcinoma micropapilar presentaba peores desenlaces, sobre todo en pacientes con estadios tempranos (28); el pronóstico descrito era similar al adenocarcinoma de patrón sólido, como lo encontraron Sica *et al.* (29) quienes describieron una supervivencia libre de enfermedad a 5 años de 73%, 84% y 92% para pacientes con subtipos micropapilar/sólido, acinar/papilar y patrón lepidico, respectivamente. En 2011 la IASLC, la Asociación Americana del Tórax (ATS, por sus iniciales en inglés) y la Sociedad Europea Respiratoria (ERS, por sus iniciales en inglés) (30) propusieron una clasificación para los adenocarcinomas basados en los subtipos histológicos: lepidico, acinar, papilar y sólido, y se agregó el micropapilar como subtipo histológico. En 2014, basados en la clasificación histológica de 573 pacientes con adenocarcinoma, Hung *et al.* (31) mostraron que estos subtipos histológicos tenían impacto en supervivencia y en recurrencia.

Nuevamente se demostró por estos autores que los pacientes con adenocarcinoma de patrón sólido y micropapilar presentaron los peores desenlaces

oncológicos. Todo esto llevó a que en 2020, Moreira *et al.* (32) propusieran una nueva forma de graduación histológica del adenocarcinoma derivada de la combinación del patrón histológico predominante, además de la presencia o ausencia de al menos el 20% de patrones histológicos de alto grado (sólido, micropapilar o patrones glandulares complejos y cribiformes) en el tumor. Dichos autores no encontraron que características como el grado nuclear, las mitosis, la atipia celular y la diseminación por espacios aéreos (STAS) contribuyeran al pronóstico; sin embargo, hicieron la salvedad de que estas características están asociadas a patrones de más alto grado, por lo que puede haber sesgo. En el estudio aquí publicado no se encontró asociación estadística entre el grado histológico del adenocarcinoma según la nueva clasificación de la IASLC y la recaída tumoral, pero sí se encontró que la presencia de patrón micropapilar en el tumor se asocia a recurrencia tumoral en la población incluida.

Las limitaciones de este estudio están relacionadas con que es retrospectivo, con datos basados en registros clínicos, por lo que puede incurrir en sesgo de pérdida de datos y sesgo de información. No se hizo un cálculo de tamaño de muestra debido a que se reclutaron todos los pacientes que cumplieron criterios de elegibilidad; sin embargo, esto puede derivar en que las asociaciones encontradas no tengan el suficiente poder (33,34). Al incluir tres instituciones, los abordajes de los procedimientos quirúrgicos varían por centro (toracoscopia uniportal o multipuerto), y las patologías son revisadas por diferentes especialistas, lo cual puede ocasionar variabilidad interobservador. Los resultados de la regresión de Cox deben ser tomados con cautela,

dado el carácter exploratorio de los mismos. Otra limitación es el número pequeño de pacientes, a pesar de ser multicéntrico, lo cual está relacionado con el bajo porcentaje de personas diagnosticadas en estadios tempranos en Colombia, debido a la falta de un programa nacional de cribado de cáncer de pulmón, entre otros factores. Además, no se obtuvo información completa de la biología molecular de la población, debido a que en los primeros años del periodo de recolección no se realizaban de rutina estos estudios en estadios tempranos. Sin embargo, es el primer estudio en el país que describe los desenlaces y los factores asociados al pronóstico de los pacientes con CPCNP y aporta información sobre el cáncer de pulmón temprano en Latinoamérica.

Conclusión

El estadio en el cáncer de pulmón es una de las variables más importantes relacionadas con supervivencia libre de enfermedad y mortalidad. Al realizar un análisis univariado se encontró que en los pacientes del estudio esto no fue diferente a lo descrito en la literatura mundial, con diferencias estadísticas significativas en la SLE entre los estadios 0-I y II. También se encontró que pertenecer a la categoría T3, la invasión tumoral a la pleura visceral y la presencia de N1 están relacionados con peor SLE.

La SG fue estadísticamente afectada de forma negativa cuando los pacientes presentaron recaída tumoral.

Referencias

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
2. National Cancer Institute. Cancer stat facts: Lung and bronchus cancer. Surveillance, epidemiology, and end results program (SEER) [Internet]. 2021. [citado: 2022 jul 15]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>
3. Pan American Health Organization (PAHO). The burden of cancer in the Region of the Americas, 2000-2019. ENLACE data portal [Internet]. 2021. [citado: 2022 jul 18]. Available from: <https://www.paho.org/en/enlace/burden-cancer>
4. The Global Cancer Observatory. GLOBOCAN 2020. International Agency Research on Cancer. 2020;509:1-2. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
5. Cuenta de Alto Costo. Situación del cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia 2021 [Internet]. 2022 [citado: 2022 ago 21]. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/site/publicaciones/situacion-del-cancer-en-la-poblacion-adulta-atendida-en-el-sgsss-de-colombia-2021/?1661224144066>
6. Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer.* 2001;31(2-3):139-48. [https://doi.org/10.1016/S0169-5002\(00\)00181-1](https://doi.org/10.1016/S0169-5002(00)00181-1)
7. DynaMed. Non-small cell lung cancer. EBSCO Information Services [internet]. [citado: 2022 jul 25]. Available from: <https://www.dynamed.com/condition/non-small-cell-lung-cancer>
8. Duma N, Santana-Dávila R, Molina JR. Non-small cell lung cancer: Epidemiology, screening, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(8):1623-40. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.013>
9. Mao Y, Yang D, He J, Krasna MJ. Epidemiology of lung cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2016;25(3):439-45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.soc.2016.02.001>
10. Alarcón ML, Brugés R, Carvajal C, Vallejo C, Beltrán R. Características de los pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá. *Rev. Colomb. Cancer.* 2021;25(2):103-9. <https://doi.org/10.35509/01239015.706>
11. Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de colon y recto. Guía N° 20 [GPC en internet]. Bogotá, D. C.: MinSalud; 2017 [citado: 2022 jul 18]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/gpc-pacientes-cancer-colon.pdf>
12. Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica para la detección y manejo de lesiones precancerosas de cuello uterino. Guía para pacientes y cuidadores. Colombia 2014.
13. Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica para tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama. Segunda edición. Guía N° 19 [GPC en internet]. Bogotá, D. C.: MinSalud; 2017. [citado: 2022 jul 18]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/1/Gu%C3%ADa%20de%20Pr%C3%A1ctica%20Cl%C3%ADnica%20de%20Cancer%20de%20Mama%20versi%C3%B3n%20completa.pdf>
14. Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica para la detección temprana, diagnóstico, estadificación y tratamiento del cáncer de pulmón. Guía para pacientes y cuidadores o padres y cuidadores. Colombia 2014.
15. Cardona AF, Mejía SA, Viola L, Chamorro DF, Rojas L, Ruiz-Patiño A, *et al.* Lung cancer in Colombia. *J Thorac Oncol.* 2022;17(8):953-60. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.02.015>
16. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. Situación del cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia 2019. Bogotá: Cuenta de Alto Costo [CAC]; 2020.
17. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205-13. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae>
18. Dong B, Wang J, Zhu X, Chen Y, Xu Y, Shao K, *et al.* Comparison of the outcomes of stereotactic body radiotherapy versus surgical treatment for elderly (≥ 70) patients with early-stage non-small cell lung cancer after propensity score matching. *Radiat Oncol.* 2019;14(1):195. <https://doi.org/10.1186/s13014-019-1399-5>
19. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, *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.* 2016;11(1):39-51. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009>
20. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, Ball D, Kim J, Lyons G, *et al.* The IASLC lung cancer staging project: Proposals for the revisions of the t descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10(7):990-1003. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000559>
21. Huang H, Wang T, Hu B, Pan C. Visceral pleural invasion remains a size-independent prognostic factor in stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2015;99(4):1130-9. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2014.11.052>
22. Jiang L, Liang W, Shen J, Chen X, Shi X, He J, *et al.* The impact of visceral pleural invasion in node-negative non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2015;148(4):903-11. <https://doi.org/10.1378/chest.14-2765>
23. Cruz C, Afonso M, Oliveiros B, Pêgo A. Recurrence and risk factors for relapse in patients with non-small cell lung cancer treated by surgery with curative intent. *Oncology.* 2017;92(6):347-52. <https://doi.org/10.1159/000458533>
24. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, *et al.* The 2021 WHO classification of lung tumors: Impact of advances since 2015. *J Thorac Oncol.* 2022;17(3):362-87. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.11.003>
25. Kadota K, Nitadori JI, Sima CS, Ujii H, Rizk NP, Jones DR, *et al.* Tumor spread through air spaces is an important pattern of invasion and impacts the frequency and location of recurrences after limited resection for small stage I lung adenocarcinomas. *J Thorac Oncol.* 2015;10(5):806-14. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000486>
26. Ikeda T, Kadota K, Go T, Misaki N, Haba R, Yokomise H. Segmentectomy provides comparable outcomes to lobectomy for stage IA non-small cell lung cancer with spread through air spaces. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2023;35(1):156-63. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2022.02.001>

27. Warth A. Spread through air spaces (STAS): a comprehensive update. *Transl Lung Cancer Res.* 2017;6(5):501-7. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2017.06.08>
28. Yoshizawa A, Motoi N, Riely GJ, Sima CS, Gerald WL, Kris MG, *et al.* Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases. *Mod Pathol.* 2011;24(5):653-64. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.232>
29. Sica G, Yoshizawa A, Sima CS, Azzoli CG, Downey RJ, Rusch VW, *et al.* A grading system of lung adenocarcinomas based on histologic pattern is predictive of disease recurrence in stage I tumors. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(8):1155-62. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181e4ee32>
30. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y, *et al.* International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society: international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma: executive summary. *Proc Am Thorac Soc.* 2011;8(5):381-5. <https://doi.org/10.1513/pats.201107-042ST>
31. Hung JJ, Yeh YC, Jeng WJ, Wu KJ, Huang BS, Wu YC, *et al.* Predictive value of the International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification of lung adenocarcinoma in tumor recurrence and patient survival. *J Clin Oncol.* 2014;32(22):2357-64. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.1049>
32. Moreira AL, Ocampo PSS, Xia Y, Zhong H, Russell PA, Minami Y, *et al.* A grading system for invasive pulmonary adenocarcinoma: A proposal from the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee. *J Thorac Oncol.* 2020;15(10):1599-610. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.06.001>
33. Gueyffier F, Cucherat M. The limitations of observation studies for decision making regarding drug's efficacy and safety. *Therapie.* 2019;74(2):181-5. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2018.11.001>
34. Wang MT, Bolland MJ, Grey A. Reporting of limitations of observational research. *JAMA Intern Med.* 2015;175(9):1571-2. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.2147>