

# ESTADIFICACIÓN. OTROS FACTORES PRONÓSTICOS

Luis Jiménez Hiscock, Beatriz de Olaiz Navarro, José Luis Bravo Bravo

## RESUMEN

El sistema de clasificación TNM estadifica el carcinoma broncogénico según factores anatómicos del tumor (T), sus adenopatías (N) y sus metástasis (M). La información aportada por estos descriptores permite asignarle una clasificación TNM. A su vez, los distintos TNM posibles son agrupados por estadios según su pronóstico. Deben destacarse pues, dos aspectos fundamentales de esta clasificación: se trata de un sistema basado en factores anatómicos y es la principal herramienta empleada para conocer el pronóstico de la enfermedad neoplásica.

Aunque, de momento, es un sistema basado exclusivamente en datos anatómicos, el desarrollo de próximas ediciones incorporará información prospectiva de datos no-anatómicos para su valoración, determinando así su implicación en el pronóstico de esta enfermedad. La posible incorporación de nuevos descriptores, sobre todo de factores no-anatómicos, ilustra que la clasificación TNM precisa de una constante revisión para asegurar que refleje la realidad pronóstica de esta enfermedad y que sirva como una valiosa herramienta para las decisiones terapéuticas que debemos tomar.

Para describir mejor estos importantes aspectos pronósticos del carcinoma broncogénico, se ha dividido este capítulo en dos partes: un primer apartado *Estadificación*, que pretende reflejar la situación actual de la clasificación y estadificación TNM y una segunda parte *Otros factores pronósticos*, que explora y detalla el creciente número de factores pronósticos no-anatómicos que han demostrado tener un impacto sobre el pronóstico esperado de la enfermedad.

## ESTADIFICACIÓN

### Introducción

Actualmente se emplea la 7ª edición de la clasificación TNM desarrollada por la *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC), para la clasificación y estadificación del carcinoma broncogénico (CB), basándose en factores anatómicos del tumor (T), sus adenopatías (N) y sus metástasis (M). La información aportada por estos descriptores permite asignarle una clasificación TNM. A su vez, los distintos TNM posibles son agrupados por estadios según su pronóstico.

La actual clasificación TNM del cáncer de pulmón es fruto de un gran esfuerzo realizado por parte de la comunidad científica, destacando la contribución realizada por distintos centros, colectivos y sociedades médicas que han colaborado aportando casos de pacientes con carcinoma broncogénico para su posterior análisis. La labor realizada por organizaciones como la *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC) y la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) ha permitido conceptualizar y desarrollar un sistema de estadificación TNM, mientras que la IASLC ha jugado un papel fundamental en la actualización y validación de la vigente edición.

La clasificación TNM persigue cinco objetivos ante la enfermedad oncológica: asistir al médico en la toma de una decisión terapéutica; conocer el pronóstico de la enfermedad tumoral; ayudar en la evaluación de un tratamiento emprendido; desarrollar un lenguaje común para el intercambio de información referente al proceso neoplásico; y contribuir a los esfuerzos continuados en la investigación del cáncer humano<sup>(1)</sup>.

Aunque de momento es un sistema basado exclusivamente en datos anatómicos, el desarrollo de próximas ediciones incorporará información prospectiva de datos no-anatómicos para su valoración, determinando así su implicación en el pronóstico de esta enfermedad. La posible incorporación de estos nuevos descriptores ilustra que la clasificación TNM precisa de una constante revisión para asegurar que refleje la realidad pronóstica de esta enfermedad y que sirva como una valiosa herramienta para las decisiones terapéuticas que debemos tomar.

### **Clasificación del cáncer de pulmón: la 7ª edición de la clasificación TNM**

La 7ª edición de la clasificación TNM (*Tumor-Node-Metastasis staging system*) fue publicada en el año 2009 y entró en vigor el 1 de enero del 2010. Fue desarrollada por el *Lung Cancer Staging Project*, comité de trabajo de la IASLC, con la finalidad de actualizar la 6ª edición TNM publicada en 2002 que, en realidad, se basaba en la 5ª edición TNM de 1997, a la que no se había realizado ninguna modificación.

El interés en clasificar y estadificar las neoplasias de órganos sólidos se remonta a principios del S. XX, pero fue Denoix en 1946 quien propuso el actual sistema de clasificación de un tumor en base a la extensión local del tumor primario (*tumor -T-*), de su afectación ganglionar (*node -N-*) y de su afectación metastásica (*metastasis -M-*)<sup>(2)</sup>. Dicho trabajo continuó desarrollándose en el seno de la UICC, publicando entre 1960 y 1967 proposiciones para la clasificación TNM de distintos órganos, llegando las sugerencias para el cáncer de pulmón en 1966 y quedando plasmadas en la 1ª edición TNM para tumores malignos, publicada en 1968<sup>(3,4)</sup>.

Mientras tanto, en Estados Unidos la AJCC llevó a cabo un proceso de clasificación de tumores, presentando en 1973 sus propias sugerencias para una clasificación, basándose en el sistema TNM de la UICC, pero añadiendo un sistema de estadificación al agrupar tumores en estadios. La posibilidad de estadificar tu-

moreos según su clasificación TNM fue de gran relevancia al relacionar los distintos estadios con diferentes tasas de supervivencia y, por tanto, definir el pronóstico de la enfermedad según su estadificación. Dichas consideraciones fueron incorporadas a la 2ª edición de la clasificación TNM publicada por la UICC en 1975 así como en la 1ª edición del *Manual de Estadificación del Cáncer* publicada por la AJCC en 1977<sup>(3,4)</sup>.

En el caso del cáncer de pulmón, la clasificación y estadificación se basaban, principalmente, en los datos recogidos por los doctores Mountain, Carr y Anderson para el Grupo de Trabajo del Cáncer de Pulmón de la AJCC. Dicho registro contaba inicialmente con 2.155 casos en 1973 que, posteriormente, alcanzó los 5.319 casos recopilados hasta el año 1997. Fue esta cohorte de pacientes en la que se basaba la 5ª edición (y, por tanto, también la 6ª edición al no añadir más casos y no producirse ningún cambio) de la clasificación TNM. Aunque se podría considerar un número considerable de pacientes, tenía una serie de inconvenientes. En primer lugar, incluía a pacientes de una única institución (*MD Anderson Cancer Center*) con limitada representación geográfica, recopilados desde 1975 hasta 1988. Además consistía, principalmente, en pacientes quirúrgicos con una gran heterogeneidad de los estudios prequirúrgico y de extensión, sobre todo en relación con las pruebas de imagen. Apenas existían datos de otras modalidades terapéuticas no-quirúrgicas y el análisis de los datos recopilados no fue sometido ni a procesos de validación interna ni externa. Ante este escenario, el *Lung Cancer Staging Project* de la IASLC fue aprobado en 1998, contando con la colaboración de la UICC, la AJCC, así como otros grupos oncológicos europeos y japoneses. Se decidió recopilar de forma retrospectiva los datos de pacientes tratados entre 1990 y 2000, mediante las distintas modalidades terapéuticas. Los datos conseguidos y los resultados derivados de su estudio fueron analizados por la organización *Cancer Research and Biostatistics* (CRAB). Los

resultados sufrieron un proceso de validación interna por parte de los distintos subcomités de trabajo de la IASLC, mientras que el proceso de validación externa fue realizado contrastando los resultados obtenidos con la base de datos del programa *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER).

Al cerrar el periodo de inclusión en el estudio, se habían reunido un total de 100.869 pacientes pertenecientes a 45 fuentes distintas (registros, ensayos clínicos, series) provenientes de 20 países. Tras un primer cribaje para incluir únicamente casos que cumplieran todos los requisitos fueron, finalmente, incluidos 81.495 casos, de los cuales 68.463 pertenecían a pacientes con carcinoma broncogénico no-células pequeñas (CBNCP) y 13.032 casos a carcinoma broncogénico de células pequeñas (CBCP). Quedan incluidas todas las modalidades terapéuticas: tratamiento quirúrgico (41 % de los casos), quimioterapia (QT) (23 %), radioterapia (RT) (11 %), QT + RT (12 %), cirugía + QT (4 %), cirugía + RT (5 %) o tratamiento multimodal (3 %).

La información recolectada y los resultados de su estudio fueron analizados por distintos subcomités de la IASLC, que propusieron una serie de cambios respecto a la anterior edición. Dichas recomendaciones fueron presentadas a la UICC en 2006 y a la AJCC en 2007 y, posteriormente, publicadas en 2007 en una serie de artículos en el *Journal of Thoracic Oncology*<sup>(5-8)</sup>. Dichas propuestas fueron aceptadas e incorporadas en la 7ª edición de la clasificación TNM por la UICC<sup>(9)</sup>, la AJCC<sup>(10)</sup> y la IASLC<sup>(5)</sup>, siendo recomendada su utilización por distintas sociedades científicas como la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)<sup>(11)</sup>, la *British Thoracic Society* (BTS)<sup>(12)</sup> y la *American College of Chest Physicians* (ACCP)<sup>(2)</sup>.

Aparte de los cambios propuestos a los componentes T, N y M, así como una reagrupación de los estadios<sup>(5-8)</sup>, la nueva edición TNM incluye una serie de cambios respecto a la edición previa que detalla el proceso estadístico de validación<sup>(13)</sup>, presenta una mejoría en su capacidad pronóstica por estadios<sup>(14,15)</sup> y

amplía su aplicación a otras áreas. Así, vemos que la 7ª edición TNM también puede aplicarse al CBCP<sup>(16)</sup> y, por vez primera, a los tumores carcinoides<sup>(17)</sup>. Se propone un nuevo mapa ganglionar internacional que unifica los dos mapas vigentes hasta entonces, el de Naruke y el de Mountain/Dresler<sup>(18)</sup>. Se define el concepto de la invasión de pleura visceral<sup>(19)</sup>. También cabe destacar la valoración que realiza un subcomité de la IASLC de factores pronósticos adicionales e independientes de la T, N o M<sup>(20)</sup>.

Pese al gran esfuerzo y avance que ha supuesto el desarrollo de la actual clasificación TNM por parte de los organismos implicados, existen una serie de inconvenientes con la base de datos recopilada. Por una parte, se trata de un estudio retrospectivo, basándose en datos e información de distintas fuentes, como son registros, ensayos clínicos o series, que no fueron ideados con esta finalidad y, por tanto, podrían presentar dificultades para su validación<sup>(21)</sup>. Aunque es cierto que la información tiene una mayor distribución geográfica respecto a las ediciones previas, procede principalmente de fuentes de Europa, América del Norte, Asia (esencialmente, Japón) y Australia. Rusia y China sufren una infrarrepresentación mientras que África, América del Sur y la India no aportaron casos. Otro inconveniente del estudio fue el periodo analizado, de 1990 hasta 2000, en que hubo cambios y avances tanto en los procedimientos diagnósticos como con algunos algoritmos terapéuticos. Por último, pese a tener una gran cantidad de datos, existieron muchos ítems de la clasificación TNM que no pudieron ser validados<sup>(22)</sup>.

Con la finalidad de superar estos límites, la IASLC desarrolló el *Prospective Project* y publicó dicha iniciativa para una recogida prospectiva de datos para el desarrollo de la 8ª edición que se publicará en 2016<sup>(23)</sup>. El periodo de inclusión de nuevos pacientes fue de 2009 hasta 2010 y estaba abierto a todos los centros que quisieron aportar casos, pudiendo introducir toda la información *on line* en un enlace *web* seguro. Se pretende conseguir suficientes pacientes para validar todos los ítems de los descriptores T, N

y M, así como valorar el impacto en el pronóstico de factores adicionales, como pueden ser: el tipo histológico, la fiabilidad de los métodos de estadificación clínica, las resecciones completa, incompleta e incierta, las comorbilidades y pruebas de función respiratoria y, por último, el valor máximo de la *standard uptake value* (SUV máx) en la tomografía por emisión de positrones (PET).

A continuación, repasaremos los distintos descriptores anatómicos para conocer la actual clasificación TNM y estadificación de los CBNCP, así como los cambios más relevantes que han surgido en cada categoría.

### **Descriptor T**

El componente T refleja las características anatómicas y la extensión del tumor primario. Recoge información acerca de su tamaño, la afectación del bronquio principal y, en su caso, la distancia hasta la carina, la invasión de la pleura visceral, la presencia de lesiones pulmonares satélites, la presencia y grado de atelectasia y la afectación o invasión de distintas estructuras del tórax o el mediastino. Dicha información permite subdividir el componente T en varios apartados:

- TX: no puede ser evaluado el tumor primario.
- T0: no hay evidencia de tumor primario alguno.
- Tis: carcinoma *in situ*.
- T1, T2, T3, T4: tamaño creciente o mayor extensión local del primario.

El subcomité de la IASLC pudo analizar los datos de 18.198 pacientes que cumplían los requisitos marcados para una correcta valoración del componente T. Tras completar su análisis, el comité publicó sus resultados y recomendaciones y detalló los cambios propuestos respecto a la edición previa, que vienen recogidos a continuación<sup>(5)</sup>:

- Subclasificar T1 en T1a ( $\leq 2$  cm) y T1b ( $> 2$  cm a  $\leq 3$  cm).
- Subclasificar T2 en T2a ( $> 3$  cm a  $\leq 5$  cm) y T2b ( $> 5$  cm a  $\leq 7$  cm).
- Reclasificar tumores T2  $> 7$  cm en T3.

- Reclasificar tumores T4 por lesiones satélite en el mismo lóbulo que el tumor primario como T3.
- Reclasificar tumores M1 por lesiones satélite en otro(s) lóbulo(s) ipsilateral que el tumor primario como T4.
- Reclasificar la diseminación pleural T4 (derrame maligno pleural o pericárdico) como M1a.
- No se pudieron validar los demás ítems T, manteniéndolos sin cambios respecto a la clasificación anterior.

Los cambios propuestos por la IASLC e incorporados en la actual edición subrayan la importancia del tamaño como factor pronóstico y permiten un *downstaging* de los nódulos tumorales pulmonares ipsilaterales y un *upstaging* de las lesiones pleurales y los derrames malignos pleurales y pericárdicos<sup>(24,25)</sup>. Teniendo en cuenta estos cambios, se expone la clasificación T de la 7ª edición TNM en la tabla 1.

### **Descriptor N**

El componente N refleja la ausencia o presencia de afectación metastásica de los ganglios linfáticos por parte del tumor primario. Recoge información de las estaciones ganglionares linfáticas regionales, que incluyen los ganglios intratorácicos, escalenos y supraclaviculares. La presencia de adenopatías con afectación tumoral fuera de estas estaciones ganglionares se considera como lesiones metastásicas y se clasifican como M1b. Dicha información permite subdividir el componente N en varios apartados:

- NX: los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.
- N0: no hay metástasis en ganglio linfático regional alguno.
- N1, N2, N3: afectación creciente en los ganglios linfáticos regionales.

Tras un análisis exhaustivo de 38.265 pacientes con información clínica de la N y otros 28.371 pacientes con información patológica de la N, se confirmaban la diferencias estadísticamente significativas en el pronóstico entre pacientes agrupados en N0, N1, N2 o N3,

TABLA 1. 7ª edición de la Clasificación TNM – tumor primario (T)<sup>(5)</sup>

TX	Sólo citología positiva en esputo o lavado bronquial. El tumor primario no se ha podido visualizar por imagen ni por broncoscopia
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor de $\leq 3$ cm en su mayor dimensión, sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobar
T1a	Tumor $\leq 2$ cm en su mayor dimensión
T1b	Tumor $> 2$ cm pero $\leq 3$ cm en su mayor dimensión
T2	Tumor de $> 3$ cm pero $\leq 7$ cm en su mayor dimensión o tumor con cualquiera de las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Afecta al bronquio principal, estando <math>\geq 2</math> cm distal a la carina</li> <li>- Invade la pleura visceral</li> <li>- Asocia atelectasia o neumonía obstructiva que se extiende a la región hiliar pero no afecta a la totalidad del pulmón</li> </ul>
T2a	Tumor $> 3$ cm pero $\leq 5$ cm en su mayor dimensión
T2b	Tumor $> 5$ cm pero $\leq 7$ cm en su mayor dimensión
T3	Tumor $> 7$ cm en su mayor dimensión o tumor que invade directamente cualquiera de las siguientes estructuras: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumores del bronquio principal a <math>&lt; 2</math> cm de la carina, sin afectarla</li> <li>- Atelectasia o neumonía obstructiva del pulmón completo</li> <li>- Nódulo(s) tumoral(es) satélite(s) en el mismo lóbulo que el primario</li> <li>- Pared torácica (incluido tumores del sulcus superior)</li> <li>- Diafragma</li> <li>- Nervio frénico</li> <li>- Pleura mediastínica</li> <li>- Pericardio parietal</li> </ul>
T4	Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de las siguientes estructuras: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nódulo(s) tumoral(es) satélite(s) en un lóbulo ipsilateral, diferente del primario</li> <li>- Mediastino</li> <li>- Corazón</li> <li>- Grandes vasos</li> <li>- Tráquea</li> <li>- Nervio laríngeo recurrente</li> <li>- Esófago</li> <li>- Cuerpo vertebral</li> <li>- Carina</li> <li>- Tumor de Pancoast con extensión hacia el canal espinal, o afectación del cuerpo vertebral, plexo braquial o vasos subclavios</li> </ul>

independientemente de si se trataba de una estadificación clínica o patológica. Por tanto, el subcomité de la IASLC encargado de este

estudio decidió no recomendar cambios al descriptor N<sup>(6)</sup>. La tabla 2 expone la clasificación N de la 7ª edición TNM.

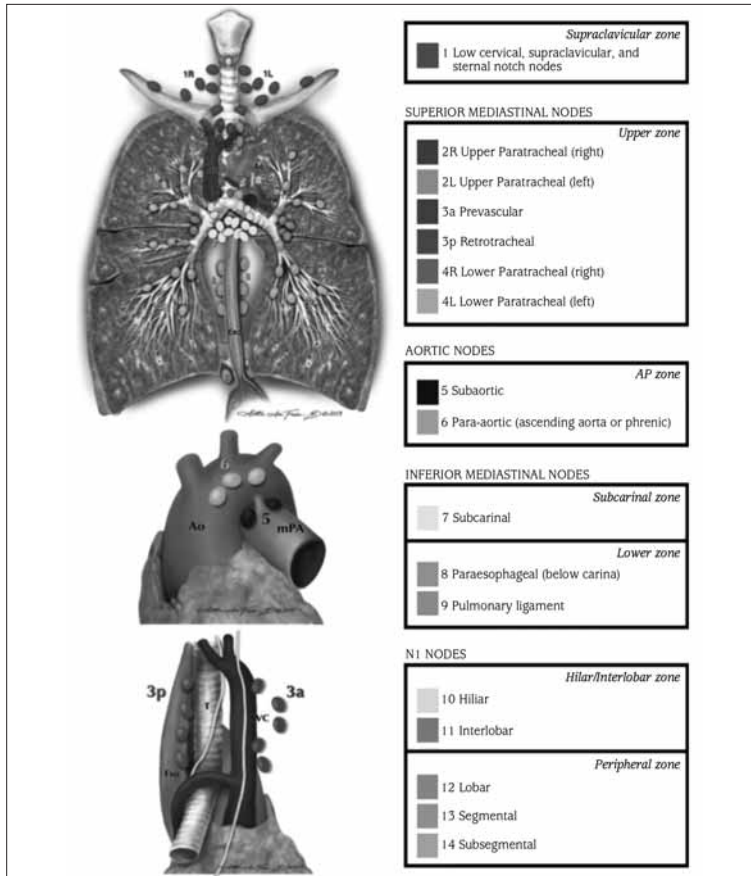
TABLA 2. 7ª edición de la Clasificación TNM – ganglios linfáticos regionales (N)<sup>(5)</sup>

NX	No pueden ser evaluados los ganglios linfáticos regionales
N0	No metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales ipsilaterales y/o ganglios linfáticos hiliares e intrapulmonares ipsilaterales, incluyendo compromiso por extensión directa del tumor primario
N2	Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos ipsilaterales y/o ganglios linfáticos subcarínicos
N3	Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicos o supraclaviculares ipsi- o contralaterales
pN0	Para poder asignar una clasificación N0 patológica, precisa una linfadenectomía hilio-mediastínica que incluirá, por lo general, 6 ó más ganglios o estaciones linfáticas. Tres de éstos deberán ser mediastínicos, incluyendo siempre la región subcarínica, y tres de estaciones hilio-pulmonares  No obstante, si todos los ganglios linfáticos examinados son negativos pero el número mínimo no se consigue, puede clasificarse como pN0

Aunque no se recomendaron cambios al componente N, el subcomité tuvo la oportunidad de analizar las distintas estaciones ganglionares para valorar su influencia sobre el pronóstico de los pacientes. Al compararse entre ellas, ninguna estación ganglionar N1 o N2 presentaba peor pronóstico con respecto a las demás dentro de su correspondiente grupo<sup>(6,25)</sup>. No obstante, el estudio también analizó el impacto que tenía al agrupar las adenopatías por “zonas” y valorar su impacto sobre el pronóstico de los pacientes. Así, se agruparon pacientes con afectación única en zona N1, afectación múltiple en zona N1, afectación única en zona N2 y afectación múltiple en zona N2. Al analizar los resultados, encontraron que pacientes con afectación única en zona N1 presentaban el mejor pronóstico, mientras que el grupo con afectación múltiple en zona N2 presentaba el peor pronóstico. Sin embargo, encontraron que el pronóstico entre pacientes con afectación múltiple N1 y pacientes con afectación única N2 presentaban una supervivencia similar. Aunque estadísticamente significativo, estos resultados no pudieron ser validados por lo que no se incorporaron como recomendación. Los resultados encontrados hicieron a los au-

tores reflexionar sobre la probabilidad de que lo trascendente en la afectación metastásica ganglionar no es tanto la localización anatómica del ganglio afecto, sino la carga tumoral ganglionar<sup>(6,25)</sup>. Estos resultados son de gran interés y otros autores también han estudiado otras formas de valorar la afectación ganglionar mediante consideraciones no-anatómicas, como puede ser la determinación de la *ratio* de adenopatías metastásicas vs adenopatías examinadas o el número total de adenopatías afectas<sup>(26)</sup>.

Hasta la publicación de la 7ª edición de la clasificación TNM, existían dos mapas ganglionares: el de Naruke, recomendado principalmente por la *Japan Lung Cancer Society*, y el de Mountain/Dresler, promulgado por la *American Thoracic Society* (ATS). Debido a algunas diferencias entre los dos mapas a la hora de definir las estaciones ganglionares, el subcomité que estudiaba el descriptor N se encontró con algunas dificultades para comparar resultados<sup>(6)</sup>. Se decidió desarrollar un nuevo mapa ganglionar internacional que unificara los dos mapas anteriores, detallar su límites anatómicos y, además, agrupar estaciones ganglionares en zonas para futuras investigaciones<sup>(18)</sup>. Así, las nuevas zonas nodales se dividen en<sup>(18,27)</sup>:

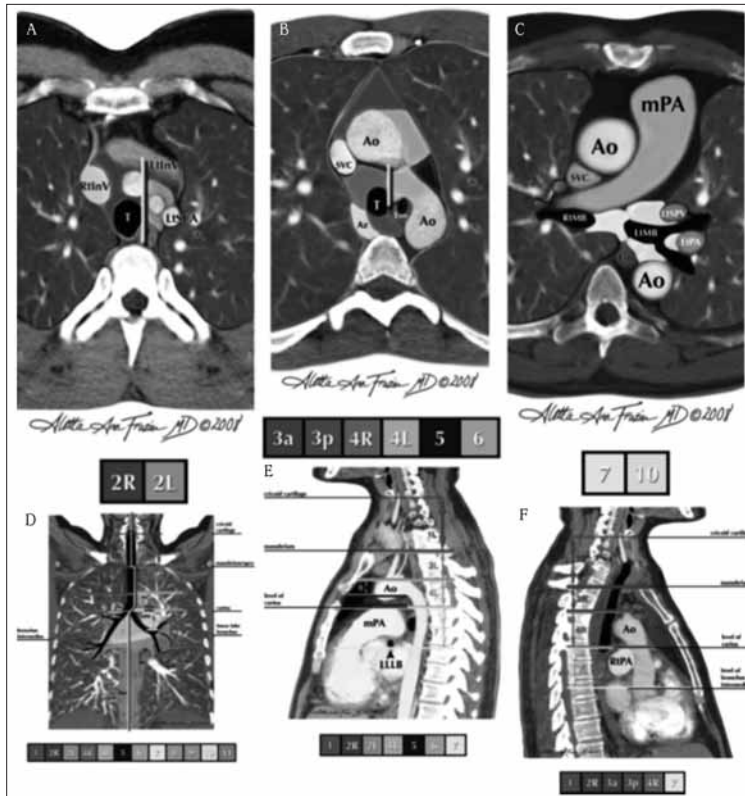


**FIGURA 1.** Mapa ganglionar de la IASLC con sus estaciones y zonas<sup>(1,18)</sup> (reproducida con autorización de Aletta Frazier, MD, por cortesía de la IASLC. Copyright Aletta Frazier, MD, 2010) (ver en color en págs. finales).

- Zona supraclavicular: estación 1.
- Zona superior: estaciones 2-4.
- Zona aorto-pulmonar: estaciones 5 y 6.
- Zona subcarínica: estación 7.
- Zona inferior: estaciones 8 y 9.
- Zona hilar/interlobar: estaciones 10 y 11.
- Zona periférica: estaciones 12-14.

La figura 1 muestra el nuevo mapa ganglionar de la IASLC. Las innovaciones más importantes de este mapa son: 1) la creación de una zona ganglionar supraclavicular que incluye ganglios supraclaviculares, cervicales bajos y de la fosa supraesternal –la afectación de ganglios en esta estación se clasifica como N3, independientemente del lado afecto–; 2) se amplía la estación ganglionar subcarínica, que incluye ganglios localizados desde la bifurcación traqueal hasta el borde inferior del bronquio in-

termediario en el lado derecho y hasta el borde superior del bronquio lobar inferior izquierdo –la afectación ganglionar en esta estación se clasifica como N2–; 3) se detallan los límites exactos de la estación 10; y 4) se traslada la línea media del mediastino superior, que previamente era la línea media anatómica traqueal, hasta el borde paratraqueal izquierdo, afectando únicamente a las estaciones paratraqueales superiores e inferiores derechas e izquierdas (2R, 2L, 4R, 4L)<sup>(18,24)</sup>. Este último cambio en concreto puede tener un impacto considerable en las decisiones terapéuticas que se toman ante un paciente con afectación metastásica mediastínica paratraqueal. En concreto, pacientes con ganglios afectados que estén a la izquierda de la línea media anatómica traqueal pero a la derecha de la nueva línea paratraqueal izquierda,



**FIGURA 2.** Aplicación del nuevo mapa ganglionar de la IASLC a imágenes de TC<sup>(1,18)</sup>. En cortes axiales (A–C), corte coronal (D) y cortes sagitales (E, F). Se muestra la línea de separación entre la región paratraqueal derecha e izquierda en las imágenes A y B. Ao: aorta; AV: vena álgigos; Br: bronquio; IA: arteria innominada; IV: vena innominada; LA: ligamentum arteriosum; LIV: vena innominada izquierda; LSA: arteria subclavia izquierda; PA: arteria pulmonar; PV: vena pulmonar; RIV: vena innominada derecha; SVC: vena cava superior (reproducida con autorización de Aletta Frazier, MD, por cortesía de la IASLC. Copyright Aletta Frazier, MD, 2010) (ver en color en págs. finales).

serán N2 para tumores del pulmón derecho, pero N3 para tumores del pulmón izquierdo<sup>(11)</sup>. La figura 2 ilustra la aplicación del nuevo mapa ganglionar a imágenes de tomografía computarizada (TC), mientras que la tabla 3 define las estaciones ganglionares y detalla sus límites.

### Descriptor M

El componente M refleja la presencia o ausencia de metástasis a distancia. En la actual clasificación TNM, este descriptor puede incluso indicarnos si la metástasis es intra- o extratorácica. Se subdivide el componente M en los siguientes apartados:

- M0: no existen metástasis a distancia.
- M1: existen metástasis a distancia.

El subcomité encargado de revisar el componente M examinó 6.596 casos, lo que permitió establecer y, posteriormente, validar una serie de recomendaciones respecto al descriptor M<sup>(7)</sup>.

En la clasificación TNM anterior, se clasificaban los derrames pleurales malignos con el descriptor T, agrupándolos como T4. Sin embargo, tras revisar los datos del estudio, se objetivó una supervivencia distinta entre pacientes que presentaban un derrame pleural maligno y otros pacientes T4N0-3M0, asímilándose dicha supervivencia con aquellos pacientes con metástasis a distancia. Como resultado, la 7ª edición incluye un *upstaging* del derrame pleural maligno que pasa de ser un factor T4 a un factor M1<sup>(1,7)</sup>.

Las localizaciones extratorácicas más frecuentemente afectadas por metástasis incluyeron: múltiples localizaciones (43%), hueso (24%), hígado (10%), cerebro (9%), suprarrenal (6%), piel (<1%) y otras localizaciones únicas (7%). Tras analizar los datos obtenidos, se observó que pacientes con metástasis a distancia cursaban con peor pronóstico que aquellos pacientes que presentaban enferme-



TABLA 3. Definición y límites de las estaciones ganglionares<sup>(5)</sup>

Estación ganglionar	Descripción	Definición
1 (izqda/dcha)	Cervicales bajos, supraclaviculares y de la horquilla esternal	<i>Límite superior:</i> margen inferior del cartilago cricoides <i>Límite inferior:</i> clavícula bilateral y, en la línea media, el límite superior del manubrio <b>1R y 1L limitados por la línea media de la tráquea</b>
2 (izqda/dcha)	Paratraqueales superiores	<b>2R:</b> <i>Límite superior:</i> ápex pulmonar y espacio pleural y en la línea media, el límite superior del manubrio. <i>Límite inferior:</i> intersección del margen caudal de la vena braquiocéfálica con la tráquea <b>2L:</b> <i>Límite superior:</i> ápex pulmonar y espacio pleural y, en la línea media, el límite superior del manubrio. <i>Límite inferior:</i> límite superior del cayado aórtico <b>Para los ganglios de áreas 2 y 4, la línea media oncológica está a lo largo del límite izqdo lateral de la tráquea</b>
3	Prevascular y retrotraqueal	<b>3a (prevascular):</b> A la derecha: <i>Límite superior:</i> ápex del tórax. <i>Límite inferior:</i> nivel de la carina. Límite anterior: cara posterior del esternón. <i>Límite posterior:</i> borde anterior de la v. cava superior A la izquierda: mismos límites salvo por el <i>límite posterior:</i> a. carótida izquierda <b>3p (retrotraqueal):</b> <i>límite superior:</i> ápex torácico. <i>Límite inferior:</i> carina
4 (izqda/dcha)	Paratraqueales inferiores	<b>4R:</b> incluye ganglios paratraqueales derechos y pretraqueales hasta el límite izquierdo lateral de la tráquea. Límite superior: intersección del margen caudal de la vena braquiocéfálica con la tráquea. Límite inferior: límite inferior de la v. ácigos <b>4L:</b> incluye ganglios a la izquierda del límite lateral izquierdo de la tráquea, medial al ligamentum arteriosum. Límite superior: margen superior del cayado aórtico. Límite inferior: borde superior de la arteria pulmonar principal izquierda
5	Subaórtico (ventana aorto-pulmonar)	Ganglios subaórticos laterales al <i>lig. arteriosum</i> . <i>Límite superior:</i> límite inferior del cayado aórtico. <i>Límite inferior:</i> borde superior de la a. pulmonar principal izquierda
6	Paraaórticos (aorta ascendente o frénico)	Ganglios anteriores y laterales a la aorta ascendente y al cayado aórtico. <i>Límite superior:</i> línea tangencial al límite superior del cayado aórtico. <i>Límite inferior:</i> límite inferior del cayado aórtico
7	Subcarínicos	<i>Límite superior:</i> carina traqueal. <i>Límite inferior:</i> límite superior del bronquio lobar inferior a la izquierda y el límite inferior del bronquio intermediario a la derecha
8 (izqda/dcha)	Paraesofágicos	Adyacentes a la pared del esófago y a la derecha o izquierda de la línea media, excluyendo los ganglios subcarínicos. <i>Límite superior:</i> límite superior del bronquio lobar inferior a la izquierda y límite inferior del bronquio intermediario a la derecha. <i>Límite inferior:</i> diafragma

TABLA 3. (continuación) Definición y límites de las estaciones ganglionares<sup>(5)</sup>

Estación ganglionar	Descripción	Definición
9 (izqda/dcha)	Ligamento pulmonar	Ganglios localizados dentro del ligamento pulmonar. <i>Límite superior:</i> v. pulmonar inferior. <i>Límite inferior:</i> diafragma
10 (izqda/dcha)	Hiliares	Ganglios inmediatamente adyacentes al bronquio principal y los vasos hiliares, incluyendo porciones proximales de las venas pulmonares y la arteria pulmonar principal. <i>Límite superior:</i> límite inferior de la v. ácigos a la derecha y límite superior de la arteria pulmonar a la izquierda. <i>Límite inferior:</i> región interlobar
11	Interlobares	Entre el origen de los bronquios lobares <b>11s:</b> entre el bronquio lobar superior y el bronquio intermediario a la derecha <b>11i:</b> entre los bronquios lobares medio e inferior a la derecha (11s y 11i son subcategorías opcionales)
12	Lobares	Adyacentes a los bronquios lobares
13	Segmentarios	Adyacentes a los bronquios segmentarios
14	Subsegmentarios	Adyacentes a los bronquios subsegmentarios

dad metastásica intratorácica. Así, aquellos pacientes con nódulo(s) pulmonar(es) tumoral(es) en el pulmón contralateral tenían mejor pronóstico, asemejándose a la registrada entre los pacientes con derrame pleural maligno. Al comprobar esta diferencia estadísticamente significativa entre pacientes con metástasis intra- vs pacientes con metástasis extratorácicas, se decidió subdividir la categoría M1 en M1a para aquellos pacientes con metástasis intratorácicas (tumor con nódulos pleurales o derrame pleural o pericárdico maligno o nódulo(s) tumoral(es) aislado(s) en lóbulo contralateral) y M1b para reflejar la presencia de metástasis a distancia<sup>(7,27)</sup>.

No se pudieron establecer diferencias pronósticas entre metástasis pulmonares contralaterales únicas vs múltiples ni tampoco entre metástasis a distancia únicas vs múltiples, por lo que el subcomité M no hizo ninguna recomendación al respecto<sup>(21)</sup>.

Por último, recordar los resultados del análisis realizado por el subcomité T sobre aquellos pacientes con nódulo(s) pulmonar(es) tumoral(es) ipsilateral(es) en otro lóbulo distin-

to al tumor primario, que hasta la 6ª edición se consideraban como metástasis a distancia y, por tanto, clasificándolos como M1. Sin embargo, se objetivó que dichos pacientes tienen mejor pronóstico que otros pacientes metastásicos, llegando a tener supervivencias similares a pacientes clasificados como T4. Por tanto, nódulos pulmonares ipsilaterales sufrió un *downstaging*, pasando de M1 en la 6ª edición a T4 en la nueva clasificación TNM<sup>(5)</sup>.

Teniendo en cuenta los cambios propuestos y aceptados, se expone la clasificación M de la 7ª edición TNM en la tabla 4.

### Otros descriptores y sufijos TNM

#### Sufijos aplicables a la clasificación TNM

La nomenclatura empleada en la clasificación TNM proporciona un lenguaje común para describir el tumor así como su extensión locoregional y a distancia. Para conseguir expresar correctamente la situación y el momento diagnóstico/terapéutico en el cual se encuentra un tumor, se debe detallar la situación empleando los sufijos correctos. A continuación, se detallan las abreviaturas empleadas<sup>(5)</sup>.

TABLA 4. 7ª edición de la Clasificación TNM – metástasis a distancia (M)<sup>(5)</sup>

<b>M0</b>	No metástasis a distancia
<b>M1</b>	Metástasis a distancia
<b>M1a</b>	Metástasis intratorácica: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Nódulo(s) tumoral(es) aislado(s) en lóbulo contralateral</li> <li>– Tumor con nódulos pleurales o derrame pleural o pericárdico maligno</li> </ul>
<b>M1b</b>	Metástasis extratorácica (a distancia)

La IASLC considera inapropiada la categoría **MX** ya que la evaluación clínica de la metástasis se puede basar, exclusivamente, en la exploración física, por lo que queda excluida en la 7ª edición<sup>(5)</sup>.

- **Sufijo “c”:** Indica que la clasificación TNM de un tumor corresponde a una **clasificación clínica** (pre-tratamiento) (**TNMc**). Conviene recordar que, tanto los procedimientos invasivos endoscópicos (broncoscopia o esofagoscopia con o sin biopsias dirigidas por ultrasonidos (EBUS, EUS), como los procedimientos quirúrgicos diagnósticos o de estadificación (mediastinoscopia, mediastinotomía o videotoroscopia) se consideran pruebas que aportan información clínica.
  - **Sufijo “p”:** Indica una **clasificación patológica** (**TNMp**) y hace referencia a la clasificación histopatológica posquirúrgica. Proporciona los datos más precisos para detallar el estadio tumoral y así estimar el pronóstico.
  - **Sufijo “y”:** Indica que la clasificación se ha elaborado durante o tras un tratamiento neoadyuvante. Así, la clasificación tras neoadyuvancia puede ser clínica (**TNMy**) o patológica (**TNppy**).
  - **Sufijo “r”:** Hace referencia al tumor recurrente, que se clasifica tras un intervalo libre de enfermedad.
  - **Sufijo “a”:** Indica que la clasificación está determinada en la autopsia.
  - **Sufijo “m”:** Indica múltiples tumores primarios simultáneos, clasificando en estos casos la categoría T más alta mientras que la multiplicidad o el número de tumores debería indicarse *entre paréntesis*; por ejemplo: **T2(m)** o **T2(3)** en el caso de que hubiese 3 tumores simultáneos.
- Existe un concepto conocido como **células tumorales aisladas (CTA)**, que son células tumores aisladas o en formaciones no más de 0,2 mm de tamaño máximo, que no se detectan con las tinciones ni inmunohistoquímica de rutina. Estas CTA no muestran actividad metastásica (proliferación, reacción estromal o penetración en redes vasculares o linfática) y su detección en ganglios linfáticos o localizaciones a distancia deben ser clasificados como **N0** o **M0**, respectivamente. Para localizar CTA, puede hacerse una búsqueda dirigida mediante *técnicas morfológicas* (técnicas inmunohistoquímicas específicas), o mediante *técnicas no-morfológicas* (citometría de flujo o análisis del ADN). El actual sistema de clasificación TNM permite reflejar esta información mediante las siguientes abreviaturas<sup>(5,10)</sup>:
- **N0p:** no se ha localizado metástasis en ganglios linfáticos tras estudio histológico. No se ha realizado examen específico para localizar CTA.
  - **N0(i-)p:** no metástasis ganglionar tras estudio histológico. Hallazgos morfológicos negativos para CTA.
  - **N0(i+)p:** no metástasis ganglionar tras estudio histológico. Hallazgos morfológicos positivos para CTA.
  - **N0(mol-)p:** no metástasis ganglionar tras estudio histológico. Hallazgos no-morfológicos negativos para CTA.
  - **N0(mol+)p:** no metástasis ganglionar tras estudio histológico. Hallazgos no-morfológicos positivos para CTA.

### Otros descriptores aplicables a la clasificación TNM

Existen otros descriptores que tienen como finalidad aportar más detalle a la clasificación. Así, puede incluirse información respecto al **grado histopatológico del tumor primario** de la siguiente manera<sup>(5,10)</sup>:

- **G: grado histopatológico.**
- GX: el grado de diferenciación no puede ser evaluado.
- G1: bien diferenciado.
- G2: moderadamente diferenciado.
- G3: pobremente diferenciado.
- G4: indiferenciado.

La presencia o ausencia de **tumor residual** tras el tratamiento se refleja mediante el **descriptor R**<sup>(3)</sup>:

- RX: presencia del tumor residual no evaluable.
- R0: no tumor residual.
- R1: tumor residual microscópico.
- R2: tumor residual macroscópico.

La actual clasificación TNM ha incorporado una definición de la **invasión de la pleura visceral (IPV)** y la utilización de tinciones para elastina en casos en que la capa elástica no se visualiza claramente con las tinciones habituales. La siguiente clasificación de la IPV pretende, por una parte, aclarar la extensión patológica de la invasión pleural así como aportar más datos para el estudio prospectivo del descriptor T2p<sup>(3)</sup>:

- PL0: tumor en parénquima pulmonar subpleural o que invade superficialmente el tejido conectivo pleural bajo la capa elástica.
- PL1: tumor que invade más allá de la capa elástica.
- PL2: tumor que invade la superficie pleural.
- PL3: tumor que invade la pleura parietal.

### Descriptores opcionales

Existen descriptores opcionales que pueden emplearse para añadir detalle a la clasificación TNM realizada. Éstos incluyen: **factor de certeza (C)** (que indica la validez de la clasificación en función de los métodos diagnósticos empleados), **invasión linfática (L)**, **invasión**

**vascular (V)** e **invasión perineural (Pn)**. La tabla 5 recoge sus clasificaciones<sup>(5,24)</sup>.

Se ha propuesto recoger la información aportada por otros descriptores para determinar su influencia sobre el pronóstico de un tumor y valorar su incorporación en futuras ediciones de la clasificación TNM. Éstos incluyen: extensión radiológica de **linfangitis carcinomatosa (Lyc)**, que viene recogida en la tabla 5, la **citología del lavado pleural (cy)** y la **resección incierta (RO(un))**. La categoría “resección incierta” pretende documentar aquellos casos en que no existe evidencia ni macro- ni microscópica de enfermedad residual (por tanto, R0), pero no se ha llevado a cabo una evaluación ganglionar adecuada o el ganglio linfático más alto extirpado es positivo<sup>(3,24,28)</sup>.

### Estadificación del cáncer de pulmón

Los descriptores anatómicos referidos hasta el momento permiten establecer una gran variedad de combinaciones T, N y M que, a su vez, pueden agruparse en estadios según sus características y pronóstico. Este agrupamiento por estadio, o estadificación, permite conocer el pronóstico estimado de un determinado tumor, desarrollar la mejor estrategia terapéutica posible, valorar la respuesta al tratamiento (sobre todo, tras un tratamiento de inducción) y establecer un lenguaje común para comunicar y expresar los datos relevantes del tumor.

Como consecuencia de los cambios realizados a los descriptores T y M, también surgieron cambios en los agrupamientos por estadio en la 7ª edición TNM. Un total de 17.726 casos fueron analizados empleando las nuevas categorías T/M propuestas para determinar su adecuado agrupamiento en función de la supervivencia<sup>(8,25)</sup>. Tras completar el análisis de los datos recopilados, se determinó que la nueva clasificación precisaría un reagrupamiento de algunos de los parámetros TNM en distintos estadios, por lo que se hicieron las siguientes recomendaciones<sup>(8)</sup>:

- T2bN0M0 pasa de estadio IB a estadio IIA.
- T2aN1M0 pasa de estadio IIB a estadio IIA.
- T4N0-1M0 pasa de estadio IIIB a estadio IIIA.

TABLA 5. Descriptores opcionales<sup>(5)</sup>

<b>L</b>	<b>Invasión linfática</b>
<b>LX</b>	No se puede evaluar la invasión linfática
<b>L0</b>	No invasión linfática
<b>L1</b>	Invasión linfática
<b>V</b>	<b>Invasión vascular (venosa o arteriolar)</b>
<b>VX</b>	No se puede evaluar la invasión vascular
<b>V0</b>	No invasión vascular
<b>V1</b>	Invasión vascular microscópica
<b>V2</b>	Invasión vascular macroscópica
<b>Pn</b>	<b>Invasión perineural</b>
<b>PnX</b>	No se puede evaluar la invasión perineural
<b>Pn0</b>	No invasión perineural
<b>Pn1</b>	Invasión perineural
<b>C</b>	<b>Factor de certeza</b>
<b>C1</b>	Evidencia de medios diagnósticos estándar (exploración física, radiografía estándar)
<b>C2</b>	Evidencia de medios diagnósticos especiales (tomografía computarizada [TC], resonancia magnética [RMN], gammagrafía, PET)
<b>C3</b>	Evidencia a partir de la exploración quirúrgica mediante biopsia y citología
<b>C4</b>	Evidencia de la extensión de la enfermedad tras la cirugía definitiva y estudio histopatológico
<b>C5</b>	Evidencia tras la autopsia
<b>Lyc</b>	<b>Extensión radiológica de linfangitis carcinomatosa</b>
<b>Ly0c</b>	Ausencia de linfangitis radiológica
<b>Ly1c</b>	Presencia de linfangitis, limitada al área alrededor del tumor primario
<b>Ly2c</b>	Presencia de linfangitis, limitada al mismo lóbulo
<b>Ly3c</b>	Presencia de linfangitis, afectando otro(s) lóbulo(s) ipsilateral(es)
<b>Ly4c</b>	Presencia de linfangitis, afectando al pulmón contralateral

En función de los cambios realizados, la agrupación TNM por estadios de la 7<sup>a</sup> edición TNM viene recogida en la tabla 6. Dicha estadiificación refleja el pronóstico de la enfermedad, que se recoge en la tabla 7.

Como consecuencia de la subdivisión de algunos descriptores (T1 en T1a y T1b o T2 en T2a y T2b) así como la reclasificación de algunos descriptores T y M (produciéndose cambios tanto de *upstaging* como de *downstaging*), existen pacientes que sufren una migración de estadio respecto a la clasificación anterior. A estos pacientes se les denominan *stage shifters* y este fenómeno ocurre en un 10-15% de los casos<sup>(29)</sup>. Aunque estos cambios de estadio pretenden reflejar mejor el pronóstico de la enfermedad, también pueden influir en la

estrategia terapéutica elegida. En una encuesta realizada entre especialistas relacionados con el tratamiento del cáncer de pulmón, el 77% aseguraban que cambiarían el manejo terapéutico simplemente porque había habido un cambio de estadio<sup>(30)</sup>. Sin embargo, la revisión realizada por la IASLC para actualizar la clasificación TNM no se diseñó con la intención de evaluar el tratamiento del carcinoma broncogénico, por lo que establecer un cambio en el tratamiento basándose únicamente en un cambio de estadio en la actual clasificación puede no estar justificado.

El sistema de clasificación identifica a grupos de pacientes con pronóstico similar. Sin embargo, el pronóstico/estadio no es el único factor a tener en cuenta a la hora de estable-

TABLA 6. Agrupación por estadios<sup>(8)</sup>

Ca. oculto		TX	N0	M0
Estadio 0		Tis	N0	M0
Estadio I	IA	T1a,b	N0	M0
	IB	T2a	N0	M0
Estadio II	IIA	T2b	N0	M0
		T1a,b	N1	M0
	IIB	T2a	N1	M0
		T2b	N1	M0
Estadio III	IIIA	T3	N0	M0
		T1a,b	N2	M0
		T2a,b	N2	M0
	IIIB	T3	N1, N2	M0
		T4	N0, N1	M0
		T4	N2	M0
Estadio IV	IV	Cualquier T	N3	M0
		Cualquier T	Cualquier N	M1a,b

cer el tratamiento, siendo necesario valorar, además, las comorbilidades del paciente, los algoritmos terapéuticos de las distintas sociedades médicas o los protocolos, experiencia y medios disponibles del propio centro.

El sistema de estadificación TNM, sobre todo tras la última revisión que dio lugar a su 7ª edición, permite estimar el pronóstico basándose en datos específicos del tumor. Puede asistir y guiarnos a la hora de elegir un

tratamiento, aunque debemos tener en cuenta otros factores. Cada vez más se valora la importancia de otros factores pronósticos y el papel que éstos deben jugar en la estadificación y en los algoritmos terapéuticos del carcinoma broncogénico.

## OTROS FACTORES PRONÓSTICOS

### Introducción y clasificación

Para poder tratar de forma adecuada a un paciente con cáncer de pulmón, es preciso el conocimiento de tres aspectos de su enfermedad: la localización del tumor, su histología, y una serie de variables que se definen como factores pronósticos. Estas variables informarán de una parte de la heterogeneidad asociada con el curso de la enfermedad y su resultado. Existen clasificaciones consensuadas en cuanto a la extensión del cáncer de pulmón (clasificación TNM) y, en cuanto a su clasificación histológica (clasificación de la OMS del 2004), pero de momento no existen acuerdos sobre la mejor clasificación de los factores pronósticos<sup>(1)</sup>.

El TNM actual agrupa a pacientes según su extensión anatómica, con una supervivencia esperada similar. Pero existen una serie de factores que no están incluidos en esta clasificación anatómica y que tienen un papel fundamental en las decisiones diarias sobre su mejor tratamiento<sup>(2)</sup>.

TABLA 7. Supervivencia global según la clasificación clínica y la patológica<sup>(8)</sup>

Estadio	Clasificación clínica		Clasificación patológica	
	Sm (meses)	S 5 años (%)	Sm (meses)	S 5 años (%)
IA	60	50	119	73
IB	43	43	81	58
IIA	34	36	49	46
IIB	18	25	31	36
IIIA	14	19	22	24
IIIB	10	7	13	9
IV	6	2	17	13

*Sm: supervivencia mediana, expresada en meses; S 5 años: supervivencia a 5 años, expresada en %.*

Conviene diferenciar lo que se entiende por factor pronóstico y factor predictivo, ya que ambos términos se utilizan en ocasiones de forma indistinta. El factor pronóstico se refiere a la probabilidad de que suceda un futuro evento en pacientes que ya padecen una determinada enfermedad (esto lo diferencia de los factores de riesgo) y el factor predictivo es la probabilidad de que suceda dicho evento en función de una intervención o tratamiento. El factor predictivo es indicativo, pues, de la eficacia de un tratamiento<sup>(3)</sup>. En general, los factores pronósticos se pueden clasificar de dos maneras<sup>(1)</sup>:

- Una primera clasificación basada en el paciente, en la que se pueden considerar tres amplios grupos: factores relacionados con el tumor, factores relacionados con el paciente y factores relacionados con el ambiente.
- Una segunda clasificación basada en la relevancia de dichos factores en la práctica clínica; se definen como factores esenciales los que son fundamentales para tomar una decisión sobre los objetivos y la elección de un tratamiento, los factores adicionales que comunican pronóstico pero no se requieren para tomar una decisión final sobre el tratamiento y, por último, los factores pronósticos nuevos y prometedores, que ofrecen la biología molecular y la genética.

Además, en función del momento de la enfermedad que se analice, los factores pronósticos son diferentes. No es lo mismo definir unos factores pronósticos basados en la información preoperatoria disponible, que basarse en los datos obtenidos con la resección del tumor.

Lo ideal sería obtener un modelo de clasificación que intentara reunir todas las variables, tanto clínicas como anatómicas y moleculares, obteniendo así una aproximación pronóstica más ajustada. Esto ha sido propuesto y elaborado por el Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (GCCB-S), para CBNCP en estadios precoces y que comentaremos al final del capítulo<sup>(4)</sup>.

Vamos a analizar en esta parte del presente capítulo los factores que se han demostrado de relevancia clínica, excluidos los factores de extensión anatómica (TNM).

## Factores relacionados con el tumor

### La histología

Aunque el actual sistema clasificatorio TNM se considera aplicable a pacientes con CBN-CP y CBCP, así como los tumores carcinoides broncopulmonares, su diferenciación no forma parte de dicha clasificación. La histología es un factor pronóstico reconocido; de hecho, la importancia del subtipo histológico queda reflejada en la clasificación de la OMS de 2004<sup>(5)</sup>. En estudios realizados en pacientes intervenidos, como el del *Lung Cancer Study Group*<sup>(6)</sup>, el pronóstico fue mejor en pacientes con histología escamosa que en adenocarcinomas (supervivencia global a 5 años del 65 vs 55 %, respectivamente). En una amplia revisión de la literatura sobre factores pronósticos realizada por Brundage para la década 1990-2001<sup>(7)</sup>, muchos estudios demostraron que el adenocarcinoma presentaba un impacto negativo independiente sobre la supervivencia de los pacientes resecaados, excluidos los bronquioloalveolares. Incluso, dentro de los adenocarcinomas, el pronóstico varía según el subtipo. Los de patrón sólido con producción de mucina, los de células claras y los papilares se correlacionan con un peor pronóstico. Asimismo, un estudio realizado por Miyoshi<sup>(8)</sup> demostró que pacientes con un adenocarcinoma de patrón micropapilar presentaban diferencias significativas en cuanto a metástasis ganglionares intrapulmonares y afectación pleural, con una peor supervivencia a 5 años para aquellos en estadio I (79 vs 93 %). Por otro lado, la reciente Clasificación Internacional Multidisciplinaria del Adenocarcinoma Pulmonar, avalada por la IASLC<sup>(9)</sup>, define otros subtipos histológicos de adenocarcinoma que, si resecaados, presentan una supervivencia a 5 años del 100 % (adenocarcinoma *in situ*) o próxima al 100 % (adenocarcinoma mínimamente invasivo). Además, recomienda clasificar los CBNCP que

se encuentran en estadio avanzado en tipos específicos, ya que determinadas histologías, como el adenocarcinoma, son fuertes predictores de mejor respuesta a ciertos tratamientos, como el pemetrexed. Asimismo, la búsqueda de ciertas mutaciones (como la del receptor del factor de crecimiento epidérmico, EGFR) solo se realiza en adenocarcinomas o en CBNCP no especificados.

La valoración del componente neuroendocrino en los CBNCP resecaos es importante, ya que existen varios estudios<sup>(10)</sup> que demuestran que los carcinomas de célula grande neuroendocrinos y los mixtos con componente neuroendocrino presentan una disminución de la supervivencia (RR 2,44; 95% IC 1,29-4,58) y del tiempo libre de recurrencia (RR 4,52; 95% IC 1,76-11,57). La supervivencia global a 5 años del grupo neuroendocrino fue del 47,1 vs 58,4% en el resto de tumores de célula grande.

Un estudio retrospectivo realizado por la IASLC sobre 12.428 pacientes con CBNCP evaluó el impacto de factores adicionales pronósticos, entre los que se encontraba la variable tipo histológico (adenocarcinoma vs carcinoma de células escamosas vs otros tipos)<sup>(11)</sup>. El carcinoma epidermoide presentó, de forma significativa, mejor pronóstico sólo en el estadio IIIA.

### **Parámetros analíticos**

Estos factores han sido más ampliamente estudiados en enfermedad avanzada. Brundage<sup>(6)</sup> valora como factores pronósticos esenciales en el CBNCP avanzado la hipercalcemia; como factores adicionales la hemoglobina, la LDH y la albúmina y, como factores promotores, los factores de coagulación y la proteinuria. En el estudio elaborado por la IASLC sobre la base de datos de la actual clasificación TNM<sup>(11)</sup>, de 7.280 pacientes con CBNCP avanzado (estadio IIIB o IV), un modelo multivariante fue aplicado a un subgrupo de 537 pacientes, en los que constaban 5 variables (calcio, albúmina, sodio, leucocitos y hemoglobina) identificando como factores significativos de peor pronóstico un *performance status* disminuido y

el recuento leucocitario (> 10.000 células/ $\mu$ L), seguido del calcio (> 10,4 mg/dl), albúmina (< 3,2 g/dl) y la edad ( $\geq$ 75 años).

### **Marcadores tumorales serológicos**

Existen diversos marcadores séricos que se han estudiado, tanto desde un punto de vista diagnóstico como pronóstico, no siendo ninguno específico del carcinoma broncogénico. En CBNCP, los más extensamente estudiados han sido el antígeno carcinoembrionario (CEA), el antígeno del carcinoma de células escamosas (SCC), el fragmento 19 de citoqueratina (CYFRA 21-1), el CA-125 y la enolasa neuroespecífica (NSE), siendo este último más típico de CBCP. Un estudio<sup>(12)</sup> realizado para todos los estadios de CB ha demostrado, en análisis multivariante, que el CA-125, SCC y NSE fueron factores pronósticos independientes. Se ha analizado recientemente el valor pronóstico del CEA y CYFRA 21-1 en CBNCP resecaos estadio I<sup>(13)</sup>. Aunque se obtuvieron diferencias significativas en la supervivencia global a 5 años del 64 vs 79,3% si CYFRA era > 2,8 ng/ml vs  $\leq$  2,8 ng/ml, no se consideró factor pronóstico ya que no se correlacionaba con la recurrencia del cáncer. En cambio, adenocarcinomas con niveles preoperatorios del CEA > 5 ng/ml se asociaron con una menor supervivencia global (54,6 vs 86,9%) así como una menor supervivencia libre de enfermedad (50,4 vs 85,2%), considerando a estos pacientes buenos candidatos para quimioterapia adyuvante. Un metaanálisis previo<sup>(14)</sup> determinó el valor pronóstico de CYFRA 21-1, tanto en pacientes con el tumor resecao como en estadios avanzados, considerándolo un factor independiente para un peor pronóstico (con niveles por encima de 3,6 ng/ml). Se han intentado buscar asociaciones de marcadores (CYFRA 21-1 y CEA)<sup>(15)</sup>, identificando diferentes grupos de riesgo mediante un índice de marcador tumoral (TMI), con un subgrupo que sobrevive un 96,7% a 3 años, cuando el TMI es menor de 0,48. A pesar de las diferentes poblaciones estudiadas, de los estadios en que se encuentren y de los tratamientos administrados en los diferentes estu-



dios revisados, parece que el marcador CYFRA 21-1 se mantiene como valor pronóstico<sup>(16)</sup>, mientras que el CEA varía en función de la proporción de adenocarcinomas incluidos<sup>(13,16)</sup>.

### **Marcadores moleculares**

En los últimos años se ha producido un gran avance en el estudio de las alteraciones genéticas relacionadas con el desarrollo del cáncer de pulmón. Ya se han expuesto en el capítulo 1 los principales genes cuyas mutaciones se encuentran relacionadas con el CB. En esta parte del presente capítulo, analizaremos algunos de los marcadores que pueden tener valor pronóstico. Existen muchos trabajos que han estudiado la expresión de diferentes marcadores en CBNCP (algunas revisiones<sup>(17)</sup> los cifran en alrededor de 1.500 artículos entre 1960 y 2005). García Luján y cols., en su estudio publicado en 2009<sup>(18)</sup>, analizan el potencial significado pronóstico de un conjunto de 32 proteínas en una población de 146 CBNCP resecaos estadios IA-IIB entre los años 1993 y 1997. Mediante el empleo de matrices de tejido (*tissue arrays*) y estudio inmunohistoquímico obtienen tres con significado pronóstico a largo plazo (5 años), las tres pertenecientes a la vía biológica del ciclo celular: RB asociada a mejor pronóstico, y p27 y Ki67 a mal pronóstico. Ki67 también ha sido analizado por otros grupos en piezas de resección<sup>(19)</sup> asociándose a una supervivencia pobre libre de enfermedad, y en sangre periférica de estadios avanzados<sup>(20)</sup> detectándose en el 62 % de las células tumorales circulantes. Hay otros marcadores que se han estudiado mediante inmunohistoquímica, publicándose recientemente su influencia pronóstica negativa sobre la supervivencia: la expresión de p62 en pacientes intervenidos<sup>(21)</sup> y la pérdida de la expresión del antígeno del grupo sanguíneo A en CBNCP estadios pI<sup>(22)</sup>. En una revisión efectuada por Zhu y cols.<sup>(23)</sup> de todos los estudios que evalúan mediante inmunohistoquímica marcadores moleculares durante los años 1987 a 2005, sólo seis marcadores (sobreexpresión de CCNE y VEGF-A, y pérdida de p16<sup>INK4A</sup>, p27<sup>kip1</sup>,  $\beta$ -catenina y E-

cadherina) muestran una correlación con un pobre pronóstico en un 50 % o más de los estudios revisados, sin resultados contradictorios.

Los perfiles de expresión génica (PEG), es decir, la identificación sistemática y caracterización de aquellos genes activados o expresados en una célula, pueden ser dirigidos a diferentes niveles en función de los objetivos específicos de investigación en cada estudio. Esto puede implicar el análisis de DNA, mRNA, y/o proteínas como medida de la expresión génica<sup>(24)</sup>.

El interés de obtener un perfil pronóstico con los marcadores moleculares radica en la posibilidad de realizar un diseño de tratamiento en función de las características de cada tumor, al clasificar a los pacientes en subgrupos de alto y bajo riesgo de presentar metástasis oculta o de mortalidad. En un importante estudio de la Universidad de Taiwan<sup>(25)</sup> estudian la expresión génica en 125 pacientes, en tejido de CBNCP resecao, mediante análisis *microarray* con posterior confirmación con RT-PCR (reacción cadena polimerasa-transcriptasa reversa), identificando 5 genes que se asociaron significativamente con supervivencia. Sus niveles de expresión fueron utilizados para construir un árbol de decisión para clasificar a los pacientes en poseedores de firmas genéticas de alto riesgo (riesgo incrementado de recurrencia y menor supervivencia) o de bajo riesgo. Se obtuvieron supervivencias medianas globales y libres de recurrencia significativas (20 vs 40 m y 13 vs 29 m, respectivamente). Estos genes fueron: *dual-specificity phosphatase 6* (DUSP6), *monocyte-to-macrophage differentiation-associated protein* (MMD), *signal transducer and activator of transcription 1* (STAT1), *v-erb b2 avian erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 3* (ERBB3), y *lymphocyte-specific protein tyrosine kinase* (LCK).

También en este sentido, Kratz y cols., en un estudio multicéntrico sobre CBNCP no escamosos resecaos<sup>(26)</sup>, establecen una estratificación del riesgo de fallo del tratamiento tras la resección, mediante el análisis con PCR cuantitativa sobre tejido embebido en parafina, de la

expresión de 14 genes (BAG1, BRCA1, CDC6, CDK2AP1, ERBB3, FUT3, IL11, LCK, RND3, SH3BGR, WNT3A, ESD TBP, YAP1). Existen muchos estudios y cada uno con unas firmas genéticas diferentes, debido en gran parte, a la gran heterogeneidad genética intratumoral existente. El grado de solapamiento existente entre los diferentes perfiles es escaso<sup>(27)</sup>, y algunos autores hipotetizan que esto, en parte, puede ser debido a las diferentes metodologías estadísticas existentes<sup>(28)</sup>. En el futuro se deberá mejorar la tecnología para conseguir resultados que sean reproducibles, y que se puedan aplicar a la práctica clínica. Se necesitan también estudios prospectivos y multicéntricos que puedan confirmar la utilidad clínica de estos perfiles genéticos de alto riesgo, para la administración de tratamientos personalizados adyuvantes. Subramanian y Simon<sup>(29)</sup> tras analizar los estudios publicados desde 2002 hasta 2009 en este sentido, encuentran poca evidencia de que las firmas de expresión genética revisadas estén preparadas para su aplicación clínica, realizando una guía de ayuda para el diseño, análisis y evaluación de los estudios pronósticos.

Existen mutaciones genéticas concretas que han emergido en los últimos años, y que ya se están utilizando en la práctica clínica, siendo recomendada su detección en las Guías de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) versión 2.2012: las mutaciones EGFR y las reorganizaciones genéticas EML4-ALK. Las **mutaciones EGFR** (*epidermal growth factor receptor*), más comúnmente encontradas, son la delección del exón 19 (LREA) y la mutación en el exón 21 (L858R). Ambas activan el dominio tirosín-cinasa y se han asociado con sensibilidad a los inhibidores tirosín-cinasa, erlotinib y gefitinib. El efecto pronóstico de estas mutaciones no está claro, ya que la mayoría de los estudios se limitan a pacientes que reciben tratamiento activo. De los pacientes con mutaciones EGFR que reciben inhibidores tirosín-cinasa, parece que los que poseen la delección LREA tienen mayor supervivencia que los que poseen la mutación L858R<sup>(30)</sup>. En

cambio, su efecto predictivo está bien definido: pacientes con estas mutaciones responden significativamente mejor a erlotinib o gefitinib<sup>(31,32)</sup>. Recientemente, se ha estudiado a estos pacientes inicialmente respondedores a los tratamientos con inhibidores tirosín-cinasa, pero que posteriormente se hacen resistentes, apareciendo nuevas mutaciones, como la T790M, presente en el 50% de los pacientes con resistencias adquiridas<sup>(33)</sup>. **K-ras** es un importante mediador de la señal del EGFR y está mutado en el 20% de adenocarcinomas. Se asocia con un índice menor de respuesta y peor pronóstico en pacientes tratados con inhibidores tirosín-cinasa<sup>(34)</sup>, aunque también se sabe que, en pacientes no tratados, la supervivencia de los pacientes con CBNCP y K-ras mutado es menor que si no lo está<sup>(35,36)</sup>. Existen otros biomarcadores que pueden tener un papel pronóstico de forma independiente al tratamiento administrado: pacientes con **niveles elevados de ERCC1** (*5' endonuclease of the nucleotide excision repair complex*) tienen mejor supervivencia que si sus niveles son bajos<sup>(37)</sup>, y pacientes con **niveles elevados de la RRM1** (subunidad reguladora de la ribonucleótido reductasa) también tienen mejor pronóstico<sup>(38)</sup>. **La reorganización genética EML4-ALK** es la primera fusión genética descubierta en CBNCP<sup>(39)</sup> y es un nuevo biomarcador predictivo para un subgrupo de pacientes con CBNCP, en los que crizotinib (inhibidor de ALK y MET tirosín-cinasa) ha demostrado altos índices de respuesta (> 80%) en CBNCP avanzados que han progresado con tratamientos previos<sup>(40)</sup>.

### **El valor pronóstico del standardized uptake value (SUV) en la PET**

En la última década, la PET se ha ido introduciendo progresivamente, formando parte en la actualidad, de la estadificación del CB. En una revisión efectuada por la IASLC<sup>(41)</sup> de 21 estudios en los que se valoraba el valor pronóstico del SUV, utilizando la mediana de dicho valor en cada estudio, se aprecia que un SUV alto comparado con un valor bajo es un factor de pobre pronóstico, aunque no pueden demostrar

su valor pronóstico independiente. Concluyen que, probablemente, el impacto pronóstico del SUV sea estadio dependiente y que sería interesante la realización de un meta-análisis basado en los datos individuales de cada paciente. Existen estudios contradictorios en cuanto al valor pronóstico del SUV máx preoperatorio en estadios precoces. Mientras algunos demuestran su capacidad de predecir supervivencias favorables<sup>(42-45)</sup>, otros fallan en esta demostración<sup>(46,47)</sup>. Los puntos de corte del SUV que diferencian entre pronóstico bueno o pobre son variables en cada estudio (oscila de 4,3 a 15), haciendo difícil la comparación entre ellos, con la posibilidad de introducir errores estadísticos. En uno de los últimos estudios publicados en estadios precoces resecaados<sup>(48)</sup> se evalúa el papel del SUV en 363 pacientes, concluyendo que no es un predictor independiente de supervivencia global, no habiendo encontrado un valor óptimo de corte para los diferentes estadios pTNM. Este estudio es consistente con el previo de Downey y cols.<sup>(47)</sup>, en el que el SUV no añade significado pronóstico al estadio patológico TNM pero sí lo fue para el cTNM.

En estadios avanzados se ha estudiado el valor que tiene el descenso del SUV tras QT<sup>(49)</sup> o tras QT-RT<sup>(50)</sup>, como predictor de respuesta y pronóstico. Kaira y cols.<sup>(49)</sup> en su estudio con 104 pacientes, objetivó que pacientes con metástasis locoregionales o a distancia (excepto cerebrales), con un alto índice M/P (SUV del tumor metastásico/SUV del tumor primario) exhibían unos índices de respuesta a la QT significativamente bajos, confirmado por análisis multivariante.

En resumen, parece que el SUV puede ser un índice más que ayude a valorar el pronóstico junto con el cTNM, ofreciendo información adicional sobre la agresividad tumoral, aunque de momento el único estudio prospectivo valorado<sup>(46)</sup> no le confiere al SUV un significado pronóstico independiente al que aporta el estadio, el tamaño y la edad.

### Factores relacionados con el paciente

Estos factores tampoco forman parte del actual sistema de clasificación TNM pero tienen

**TABLA 8. Índice de comorbilidad de Charlson (CCI)<sup>(52)</sup>**

Puntuación	Condición
1	Enfermedad arterial coronaria Insuficiencia cardiaca congestiva Enfermedad pulmonar crónica Enfermedad ulcerosa péptica Enfermedad vascular periférica Enfermedad hepática leve Enfermedad cerebrovascular Enfermedad del tejido conectivo Diabetes Demencia
2	Hemiplejía Enfermedad renal moderada-severa Diabetes con daño de órgano Cualquier tumor previo (en los 5 años anteriores al diagnóstico) Leucemia Linfoma
3	Enfermedad hepática moderada-severa
6	Tumor sólido metastático SIDA (no solo VIH positivo)

una gran importancia en la toma de decisiones diaria, sobre todo en los pacientes que no van a ser intervenidos, siendo en este subgrupo de pacientes donde más se han estudiado las variables clínicas como factores pronósticos. Feinstein y Wells<sup>(51)</sup> desarrollaron un sistema de estadificación de severidad clínica, para ordenar en cinco estadios la “severidad pronóstica” y, junto con el TNM, aumentar el valor pronóstico de este. El índice de Charlson (Tabla 8) también se ha utilizado para medir el peso de las comorbilidades presentes y establecer una clasificación pronóstica<sup>(52)</sup>. Existen otras escalas para medir el estado clínico general (ECOG, Karnofsky) que se utilizan de forma habitual para valorar la dependencia de asistencia de los pacientes en función de la sintomatología que presentan, y forman parte de los criterios de operabilidad de la mayoría de los protocolos y guías de actuación en CBNCP<sup>(53)</sup>.

TABLA 9. Grupos pronósticos identificados mediante análisis de partición recursiva y análisis de amalgamación (análisis RPA) en pacientes con CBNM<sup>(11)</sup>

Grupos	Estadios	Edad	PS	Sm
1	IA-IIA	Cualquiera	Cualquiera	53 meses
2	IIB-IIIA	Cualquiera	0-1	16 meses
3	IIB-IIIA	Cualquiera	2	8 meses
	IIIB/IV	Cualquiera	0	
	IIIB/IV	< 81 años	1	
4	IIB/IIIA	Cualquiera	3-4	3 meses
	IIIB/IV	Cualquiera	2-4	
	IIIB/IV	> 80 años	1	

PS: capacidad funcional o Performance Status. Sm: supervivencia mediana.

El estudio realizado por Brundage y cols.<sup>(6)</sup> consideró como factores esenciales en la toma de decisiones, tanto en el grupo de CBNCP avanzado como resecaado quirúrgicamente, la pérdida de peso y la capacidad funcional (*Performance Status -PS-*); factores adicionales el sexo, la carga de síntomas (sólo en avanzados) y la edad (sólo en resecaados); y factores nuevos y prometedores la calidad de vida, el estado civil y la ansiedad/depresión (este último sólo en avanzados). Se sabe que la pérdida de peso y la capacidad funcional son los indicadores más predictivos de supervivencia en pacientes que son sometidos a quimioterapia sistémica<sup>(54)</sup>. En un estudio realizado por Colinet y cols.<sup>(55)</sup> para valorar una nueva escala de comorbilidad, en pacientes no tratados, un pobre PS, la pérdida de peso  $\geq 5\%$ , un estadio  $\geq$  IIIA y una puntuación mayor de 9 en dicha nueva escala de comorbilidad simplificada fueron factores pronósticos independientes en estudio multivariante.

El estudio elaborado por la IASLC sobre la base de datos de la actual clasificación TNM<sup>(11)</sup> identifica como importantes factores pronósticos para la supervivencia del CBNCP clasificado mediante el estadio clínico, el PS, la edad y el género, estableciendo cuatro grupos de pronóstico diferente mediante partición recursiva y análisis de amalgamación (RPA) (Tabla 9). En este estudio, para los tratados quirúrgicamente

y estadificados patológicamente como I-IIA, la edad, el sexo y, en menor grado, ciertos tipos de células, además del estadio pTNM son todos ellos factores pronósticos.

Existe un aspecto, **la calidad de vida**, que es claramente multidimensional e incluye tanto factores físicos como funcionales, psicológicos, sociales y espirituales. Este parámetro se ha estudiado desde hace años, con resultados contradictorios. Uno de los últimos trabajos publicados<sup>(56)</sup> en el que se evalúa la calidad de vida en todos los estadios de CBNCP (un 54,9% de los pacientes en estadio IV), mediante el cuestionario de la *European Organization for the Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30)*, indica en estudio multivariante que la calidad de vida global y la función física predicen un aumento de la supervivencia (cada 10 puntos en el incremento de la función física evaluada mejoró la supervivencia un 10%).

**La comorbilidad** es otro aspecto que se ha estudiado como factor que puede influir sobre la supervivencia. Ya que cada vez se intervienen pacientes con mayor edad, también se incrementa el porcentaje de comorbilidades asociadas en dichos pacientes. El Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (GCCB-S), mediante un estudio multicéntrico descriptivo en el que recogieron las

comorbilidades presentadas en los 2.189 pacientes con CB intervenidos durante los años 1993 y 1997, recogió que el 73 % presentaron una o varias comorbilidades, de las cuales el 50 % fue la EPOC, y éstas se incrementaban en pacientes mayores de 71 años de forma significativa<sup>(57)</sup>. También se estudió en este grupo la influencia de estas comorbilidades sobre la supervivencia<sup>(58)</sup>, concluyendo que el haber presentado un tumor previo (además de la edad y el tamaño tumoral), tenía una asociación significativa con la supervivencia, con un incremento en la probabilidad de muerte de 1,5, siendo los tumores más frecuentes los de laringe y vejiga. Se han utilizado diferentes índices para cuantificar la comorbilidad, y así poderla valorar como un factor pronóstico de supervivencia independiente del resto de variables: escala de Charlson<sup>(52)</sup> (Tabla 8), escala de Kaplan-Feinstein<sup>(59)</sup>, escala de CIRS-G (*Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics*)<sup>(60)</sup> y un índice de comorbilidad simplificado<sup>(55)</sup>. Battafarano y cols. publican una serie de 451 pacientes intervenidos en estadio pI y en los que midió la comorbilidad asociada mediante el índice de Kaplan-Feinstein, apreciando que la comorbilidad incrementa entre 1,5-2 veces la probabilidad de muerte por cualquier causa en los tres primeros años tras la intervención<sup>(61)</sup>. El índice de comorbilidad de Charlson (CCI) ha sido valorado en varios estudios<sup>(62,63)</sup> como un buen predictor de comorbilidad, mejor que las comorbilidades por separado, mostrando en el estudio de Birim<sup>(62)</sup> en un análisis multivariante que el riesgo relativo de reducción de supervivencia era 1,4 veces mayor en los pacientes con CCI grado 1-2 y 2,2 veces mayor si  $CCI \geq 3$ , comparado con los pacientes sin comorbilidad.

Parece, pues, que la comorbilidad puede explicar parte de la variabilidad que presentan en su pronóstico los CBNCP en estadios iniciales intervenidos<sup>(64)</sup>.

### Factores relacionados con el ambiente

Los tratamientos administrados a los pacientes influyen claramente en su pronóstico. Las diferentes opciones de tratamiento quirúr-

gico según el estadio clínico que presenten, la quimioterapia, ya sea adyuvante o neoadyuvante, la radioterapia o la quimiorradioterapia concurrente, serán tratadas en otros capítulos de la presente Monografía.

El retraso en el inicio de tratamiento también ha sido estudiado como un factor que puede influir en el pronóstico de la enfermedad. En un estudio realizado en la India, Chandra y cols.<sup>(65)</sup> detectaron en 165 pacientes con CB, de los que el 86,7 % eran CBNCP, que el 90,2 % estaban en un estadio IIIB-IV al diagnóstico y que, desde el inicio de síntomas hasta su tratamiento, existía una mediana de 185 días (18 a 870 días), que fue significativamente más alto en los que habían recibido tratamiento antituberculoso inicialmente. Estos tiempos son claramente más altos que en los estudios europeos, reflejando así la importancia de un diagnóstico precoz. Yilmaz y cols.<sup>(66)</sup> en sus 138 pacientes intervenidos, no apreciaron una correlación de los retrasos en el diagnóstico y tratamiento con el estadio patológico tumoral. Existe, sin embargo, una asociación en varios estudios<sup>(67-69)</sup> entre un escaso retraso en el inicio del tratamiento, con un pobre pronóstico, que es más pronunciado en los pacientes con enfermedad avanzada. Esto lo interpretan como que es probable que pacientes con signos o síntomas severos reciban antes el tratamiento. Otros lo interpretan como que el CB presenta un pobre pronóstico aun con un diagnóstico precoz<sup>(68)</sup>.

Cada centro debería evaluar y establecer sus tiempos, con los recursos disponibles, reevaluando su influencia sobre el pronóstico de sus pacientes.

### Integración de los factores pronósticos

Parece que lo ideal, después de describir muchos de los factores que pueden influir en la supervivencia de los pacientes con CBNCP, sería un sistema clasificatorio que incluyera tanto los factores anatómicos, como los clínicos y los moleculares, para así proporcionar un pronóstico más ajustado a la realidad de cada paciente. El GCCB-S, diseña un modelo pronós-

tico con este objetivo<sup>(4)</sup>, estableciendo a partir de cuatro grupos de variables (A: descriptores TNM, B: clínicas, C: parámetros de laboratorio y D: marcadores moleculares) recogidas de 512 pacientes en estadios I y II con resección completa, y previa selección de las variables pronósticas más significativas mediante análisis univariante, un algoritmo de clasificación y análisis multivariante por árbol de decisión de partición recursiva. Las variables con mayor discriminación pronóstica fueron la presencia de otro nódulo ipsilateral y un tamaño tumoral mayor de 3 cm, seguido de otros factores anatómicos y clínicos, y la expresión molecular de phospho-mTOR, el índice de proliferación de Ki-67 y la acetil-coenzima A carboxilasa fosforilada. Con este modelo integrado, se alcanza un espectro pronóstico que representa una diferencia del 64 % entre los extremos de supervivencia a 5 años (de 0,16 a 0,80). El área bajo la curva global es de 0,74 (95 % CI 0,70-0,79), que es mejor que si se considera cada grupo por separado. Concluyen los autores que este modelo es menos caro que los basados en la expresión génica, que aún no han conseguido probar su utilidad clínica<sup>(29)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

### Estadificación

1. Marshall H, Leong S, Bowman R, et al. The science behind the 7th edition tumour, node, metastasis staging system for lung cancer. *Respirology*. 2012; 17: 247-60.
2. Deterbeck F, Boffa D, Tanoue L. The new lung cancer staging system. *Chest*. 2009; 136: 260-71.
3. International Association for the Study of Lung Cancer. Staging manual in thoracic oncology. Florida: First Editorial Rx Press; 2009.
4. Sculier J. Staging of lung cancer. *Eur Respir Mon*. 2009; 44: 150-68.
5. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007; 2: 593-602.
6. Rusch V, Crowley J, Giroux D, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the N descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007; 2: 603-12.
7. Postmus P, Brambilla E, Chansky K, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007; 2: 686-93.
8. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for malignant tumours. *J Thorac Oncol*. 2007; 2: 706-14.
9. UICC International Union Against Cancer. TNM classification of malignant tumours. 7th edition. New York: Wiley-Blackwell; 2009.
10. American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. 7th edition. New York: Springer; 2009.
11. Sánchez de Cos J, Hernández Hernández J, Jiménez López M, et al. Normativa SEPAR sobre estadificación del cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol*. 2011; 47: 454-65.
12. Lim E, Baldwin D, Beckles M, et al. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax*. 2010; 65 (suppl III): iii1-iii27.
13. Groome P, Bolejack V, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging project: validation of the proposals for revision of the T, N and M descriptors consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for malignant tumours. *J Thorac Oncol*. 2007; 2: 694-705.
14. Pepek J, Chino J, Marks L, et al. How well does the new lung cancer staging system predict for local/regional recurrence after surgery? A comparison of the TNM 6 and 7 systems. *J Thorac Oncol*. 2011; 6: 757-61.
15. Rena O, Massera F, Robustellini M, et al. Use of the proposals of the International Association for the Study of Lung Cancer in the forthcoming edition of lung cancer staging system to predict long-term prognosis of operated patients. *Cancer J*. 2010; 16: 176-81.
16. Shepherd F, Crowley J, van Houtte P, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small-cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007; 2: 1067-77.
17. Travis W, Giroux D, Chansky K, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals

- for inclusion of bronchopulmonary carcinoid tumours in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2008; 3: 1213-23.
18. Rusch V, Asamura H, Watanabe H, et al. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2009; 4: 568-77.
  19. Travis W, Brambilla E, Rami-Porta R, et al. Visceral pleural invasion: pathological criteria and use of elastic stains: proposals for the 7th edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2008; 3: 1384-90.
  20. Sculier J, Chansky K, Crowley J, et al. IASLC international staging project: the impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease as expressed by the 6th edition of the TNM classification of malignant tumours and the proposals for the 7th edition. *J Thorac Oncol.* 2008; 3: 457-66.
  21. Rami-Porta R, Goldstraw P. Strength and weakness of the new TNM classification for lung cancer. *Eur Respir J.* 2010; 36: 237-9.
  22. Tanoue L, Deterbeck F. New TNM classification for non-small-cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009; 9: 413-23.
  23. Giroux D, Rami-Porta R, Chansky K, et al. The IASLC lung cancer staging project: data elements for the prospective project. *J Thorac Oncol.* 2009; 4: 679-83.
  24. Rami-Porta R, Bolejack V, Goldstraw P. The new tumor, node, and metastasis staging system. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011; 32: 44-51.
  25. Rami-Porta R, Crowley J, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2009; 15: 4-9.
  26. Matsuguma H, Oki I, Nakahara R, et al. Proposal of new nodal classifications for non-small-cell lung cancer based on the number and ratio of metastatic lymph nodes. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012; 41: 19-24.
  27. Tsim S, O'Dowd C, Milroy R, et al. Staging of non-small cell lung cancer (NSCLC): a review. *Respir Med.* 2010; 104: 1767-74.
  28. Goldstraw P. Updated staging system for lung cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2011; 20: 655-66.
  29. Boffa D. The revised stage classification system for primary lung cancer. *Clin Chest Med.* 2011; 32: 741-8.
  30. Boffa D, Deterbeck F, Smith E, et al. Should the 7th edition of the lung cancer stage classification system change treatment algorithms in NSCLC? *J Thorac Oncol.* 2010; 5: 1779-83.

### Otros factores pronósticos

1. International Association for the Study of Lung Cancer. Staging manual in thoracic oncology. Florida: First Editorial Rx Press; 2009.
2. Solan MJ, Werner-Wasik M. Prognostic factors in non-small cell lung cancer. *Semin Surg Oncol.* 2003; 21: 64-73.
3. Henderson IC, Patek AJ. The relationship between prognostic and predictive factors in the management of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1998; 52: 261-88.
4. López-Encuentra A, López-Ríos F, Conde E, et al. Composite anatomical-clinical-molecular prognostic model in nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J.* 2011; 37: 136-42.
5. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, et al. Tumors of the lung, pleura, thymus and heart: World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARC Press; 2004. p. 9-56.
6. Mountain CF, Lukeman JM, Hammar S, et al. Lung cancer classification: the relationship of disease extent and cell type to survival in a clinical trials population. *J Surg Oncol.* 1987; 35: 147-56.
7. Brundage MD, Davies D, Mackillop MB. Prognostic factors in non-small cell lung cancer. A decade of progress. *Chest.* 2002; 122: 1037-57.
8. Miyoshi T, Satoh Y, Okumura S, et al. Early-stage lung adenocarcinomas with a micropapillary pattern, a distinct pathologic marker for a significantly poor prognosis. *Am J Surg Pathol.* 2003; 27: 101-9.
9. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/ American Thoracic Society/ European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2011; 6: 244-85.
10. Battafarano RJ, Fernández FG, Ritter J, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma: an aggressive form of non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130 (1): 166-72.
11. Sculier JP, Chansky K, Crowley JJ, et al. The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th edition of the TNM classification of malignant tumors and the proposals for the 7th edition. *J Thorac Oncol.* 2008; 3: 457-66.

12. Molina R, Filella X, Augé JM, et al. Tumor markers (CEA, Ca-125, C1FRA 21-1, SCC, NSE) in patients with non-small cell lung cancer as an aid in histological diagnosis and prognosis. *Tumor Biol.* 2003; 24: 209-18.
13. Matsuoka K, Sumitomo S, Nakashima N, et al. Prognostic value of carcinoembryonic antigen and CYFRA 21-1 in patients with pathological stage I non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007; 32: 435-9.
14. Pujol JL, Molinier O, Ebert W, Daures JP, et al. CYFRA21-1 is a prognostic determinant in non-small cell lung cancer: results of a meta-analysis in 2063 patients. *Br J Cancer.* 2004; 90: 2097-105.
15. Muley T, Dienemann H, Ebert W. CYFRA 21-1 and CEA are independent prognostic factors in 153 operated Stage I NSCLC patients. *Anticancer Research.* 2004; 24: 1953-6.
16. Reinmuth N, Brandt B, Semik M, et al. Prognostic impact of Cyfra 21-1 and other serum markers in completely resected non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2002; 36: 265-70.
17. Singhal S, Vachani A, Antin-Ozerkis D, et al. Prognostic implications of cell cycle, apoptosis and angiogenesis biomarkers in non-small cell lung cancer: a review. *Clin Cancer Res.* 2005; 11: 3974-3986.
18. García-Luján R, Conde-Gallego E, López-Ríos F, et al. Valor pronóstico de los marcadores moleculares en el carcinoma broncogénico. *Med Clín (Bar)* 2009; 132 (14): 529-36.
19. Oka S, Uramoto H, Shimokawa H, et al. The expression of ki-67, but not proliferating cell nuclear antigen, predicts poor disease free survival in patients with adenocarcinoma of the lung. *Anticancer Res.* 2011; 31 (12): 4277-82.
20. Krebs MG, Hou JM, Sloane R, et al. Analysis of circulating tumor cells in patients with non-small cell lung cancer using epithelial marker-dependent and -independent approaches. *J Thorac Oncol.* 2012; 7 (2): 306-15.
21. Inoue D, Suzuki T, Mitsuishi Y, et al. P62/SQSTM1 accumulation is associated with poor prognosis of lung adenocarcinoma patients. *Cancer Sci* 2012; Feb 9. doi: 10.1111/j.1349-7006.2012.02216.x. (Epub ahead of print).
22. León-Atance P, Moreno-Mata N, González-Aragoneses F, et al. Influencia pronóstica de la pérdida de la expresión del antígeno del grupo sanguíneo A en el carcinoma no microcítico del pulmón en estadio I patológico. *Arch Bronconeumol.* 2012; 48 (2): 49-54.
23. Zhu C-Q, Shih W, Ling C-H, et al. Immunohistochemical markers of prognosis in non-small cell lung cancer: a review and proposal for a multiphase approach to marker evaluation. *J Clin Pathol.* 2006; 59: 790-800.
24. Shao W, Wang D, He J. The roles of gene expression profiling in early-stage non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis.* 2010; 2: 89-99.
25. Chen HY, Yu SL, Chen CH, et al. A five-gene signature and clinical outcome in non-small cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2007; 356: 11-20.
26. Kratz JR, He J, Van Den Eeden SK, et al. A practical molecular assay to predict survival in resected non-squamous, non-small cell lung cancer: development and international validation studies. *Lancet.* 2012; 379 (9818): 823-32.
27. Roepman P, Jassem J, Smit EF, et al. An immune response enriched 72-gene prognostic profile for early-stage non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2009; 15: 284-90.
28. Boutros PC, Lau SK, Pintilie M, et al. Prognostic gene signatures for non-small cell lung cancer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009; 106: 2824-8.
29. Subramanian J, Simon R. Gene expression-based prognostic signatures in lung cancer: ready for clinical use? *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102: 464-74.
30. Jackman DM, Miller VA, Cioffredi L-A, et al. Impact of epidermal growth factor receptor and KRAS mutations on clinical outcomes in previously untreated non-small cell lung cancer patients: results of an online tumor registry of clinical trials. *Clin Cancer Res.* 2009; 15 (16): 5267-73.
31. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2004; 350: 2129-39.
32. Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science.* 2004; 304: 1497-500.
33. Gazdar AF. Activating and resistance mutations of EGFR in non-small cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncogene.* 2009; 28 (Suppl 1): S24-31.
34. Massarelli E, Varella-García M, Tang X, et al. KRAS mutation is an important predictor of resistance to therapy with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2007; 13: 2890-6.



35. Slevos RJ, Kibbelaar RE, Dalesio O, et al. K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med.* 1990; 323: 561-5.
36. Tsao MS, Aviel-Ronen S, Ding K, et al. Prognostic and predictive importance of p53 and KRAS for adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 5240-7.
37. Simon GR, Sharma S, Cantor A, et al. ERCC1 expression is a predictor of survival in resected patients with non-small cell lung cancer. *Chest.* 2005; 127: 978-83.
38. Zheng Z, Chen T, Li X, et al. DNA synthesis and repair genes RRM1 and ERCC1 in lung cancer. *N Engl J Med.* 2007; 356: 800-8.
39. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small cell lung cancer. *Nature.* 2007; 448 (7153): 561-6.
40. Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, et al. Impact of crizotinib on survival in patients with advanced, ALK-positive NSCLC compared with historical controls (abstract). *J Clin Oncol.* 2011; 29 (Suppl 15): Abstract 7507.
41. Paesmans M, Berghmans T, Dusart M, et al. Primary tumor standardized uptake value measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer. Update of a systematic review and meta-analysis by the European Lung Cancer Working Party for the International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project. *J Thorac Oncol.* 2010; 5: 612-9.
42. Goodgame B, Pillot GA, Yang Z, et al. Prognostic value of preoperative positron emission tomography in resected stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2008; 3 (2):130-4.
43. Hanin FX, Lonneux M, Cornet J, et al. Prognostic value of FDG uptake in early stage non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008; 33 (5): 819-23.
44. Cerfolio RJ, Bryant AS, Ohja B, et al. The maximum standardized uptake values on positron emission tomography of a non-small cell lung cancer predict stage, recurrence, and survival. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005; 130 (1):151-9.
45. Al-Sarraf N, Gately K, Lucey J, et al. Clinical implication and prognostic significance of standardized uptake value of primary non-small cell lung cancer on positron emission tomography: analysis of 176 cases. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008; 34: 892-7.
46. Vesselle H, Freeman JD, Wiens L, et al. Fluorodeoxyglucose uptake of primary non-small cell lung cancer at positron emission tomography: new contrary data on prognostic role. *Clin Cancer Res.* 2007; 13 (11): 3255-63.
47. Downey RJ, Akhurst T, Gonen M, et al. Fluorine-18fluorodeoxyglucose positron emission tomography maximal standardized uptake value predicts survival independent of clinical but not pathologic TNM staging of resected non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007; 133 (6):1419-27.
48. Agarwal M, Brahmanday G, Bajaj SK, et al. Revisiting the prognostic value of preoperative 18F-fluoro-2-deoxyglucose (18F-FDG) positron emission tomography (PET) in early stage (I & II) non-small cell lung cancers (NSCLC). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010; 37: 691-8.
49. Kaira K, Endo M, Asakura K, et al. Ratio of standardized uptake value on PET helps predict response and outcome after chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Ann Nucl Med.* 2010; 24 (10): 697-705.
50. López Guerra JL, Gladish G, Komaki R, et al. Large decreases in standardized uptake values after definitive radiation are associated with better survival of patients with locally advanced non-small cell lung cancer. *J Nucl Med.* 2012; 53 (2): 225-33.
51. Feinstein AR, Wells CK. A clinical-severity staging system for patients with lung cancer. *Medicine (Baltimore).* 1990; 69 (1): 1-33.
52. Charlson M, Pompei P, Ales K, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987; 40: 373-83.
53. Grupo Cooperativo Médico Quirúrgico de Carcinoma Broncogénico del Hospital Universitario 12 de Octubre. Pauta de Carcinoma Broncogénico. <http://www.mbeneumologia.org/pautaCB/>
54. Stewart LA, Pignon JP. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ.* 1995; 311: 899-909.
55. Colinet B, Jacot W, Bertrand D, et al. A new simplified comorbidity score as a prognostic factor in non-small cell lung cancer patients: description and comparison with the Charlson's index. *Br J Cancer.* 2005; 93 (10): 1098-105.
56. Braun DP, Gupta D, Staren ED. Quality of life assesment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer.* 2011; 11: 353.

57. López-Encuentra A, Bronchogenic Carcinoma Co-operative Group. Comorbidity in operable lung cancer. A multicenter descriptive study on 2992 patients. *Lung Cancer*. 2002; 35: 263-9.
58. López-Encuentra A, Gómez de la Cámara A, Rami-Porta R, et al. Previous tumour as a prognostic factor in stage I non-small cell lung cancer. *Thorax*. 2007; 62: 386-90.
59. Kaplan MH, Feinstein AR. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *J Chronic Dis*. 1974; 27: 387-404.
60. Linn B, Linn M, Gurel L, et al. Cumulative index rating scale. *J Am Geriatr Soc* 1968; 16: 622-6.
61. Battafarano RJ, Piccirillo JF, Meyers BF, et al. Impact of comorbidity on survival after surgical resection in patients with stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002; 123 (2): 280-7.
62. Birim Ö, Kappetein AP, Bogers JJC. Charlson comorbidity index as a predictor of long-term outcome after surgery for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005; 28: 759-62.
63. Moro-Sibilot D, Aubert A, Diab S, et al. Comorbidities and Charlson score in resected stage I non-small cell lung cancer. *Eur Respir J*. 2005; 26: 480-6.
64. Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, et al. Impact of comorbidity on lung cancer survival. *Int J Cancer*. 2003; 103 (6): 792-802.
65. Chandra S, Mohan A, Guleria R. Delays during the diagnosis evaluation and treatment of lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2009; 10 (3): 453-6.
66. Yilmaz A, Damadoglu E, Salturk C, et al. Delays in the diagnosis and treatment of primary lung cancer: are longer delays associated with advanced pathological stage? *Ups J Med Sci*. 2008; 113 (3): 287-96.
67. Myrdal G, Lambe M, Hillerdal G, et al. Effect of delays on prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *Thorax*. 2004; 59 (1): 45-9.
68. Annakkaya AN, Arbak D, Balbay O, et al. Effect of symptom-to-treatment interval on prognosis in lung cancer. *Tumori*. 2007; 93 (1): 61-7.
69. Diaconescu R, Lafond C, Whittom R. Treatment delays in non-small cell lung cancer and their prognostic implications. *J Thorac Oncol*. 2011; 6 (7): 1254-9.