



FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA

Programa de doctorado: Patología de los tumores humanos



**“CIRUGÍA EN EL CARCINOMA BRONCOGÉNICO NO MICROCÍTICO
EN ESTADIO I CON DIÁMETRO \leq DE 3 CM.**

FACTORES PRONÓSTICOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS”

PRESENTADA POR:

Carlos Jordá Aragón

DIRIGIDA POR:

Dr. Juan Carlos Peñalver Cuesta

Dr. José D. Padilla Alarcón

Prof. Dr. Francisco J. Vera Sempere

Valencia, 2013

TESIS DOCTORAL

**“CIRUGÍA EN EL CARCINOMA BRONCOGÉNICO NO MICROCÍTICO
EN ESTADIO I CON DIÁMETRO \leq DE 3 CM.
FACTORES PRONÓSTICOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS”**

PRESENTADA POR:

Carlos Jordá Aragón, Licenciado en Medicina y Cirugía y facultativo especialista de Cirugía Torácica, Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

DIRIGIDA POR:

Dr. Juan Carlos Peñalver Cuesta, Doctor en Medicina y Cirugía y Jefe Clínico de Cirugía Torácica de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología.

Dr. José D. Padilla Alarcón, Doctor en Medicina y Cirugía y Jefe de Servicio de Cirugía Torácica de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología.

Prof. Dr. Francisco J. Vera Sempere, Doctor en Medicina y Cirugía y Catedrático de Anatomía Patológica de la Universidad de Valencia y Jefe de Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe.



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA

Avd. Blasco Ibáñez 15
46010 Valencia
Teléf. 96 386 41 00
Fax 96 386 41 73

El **Dr. D. Juan Carlos Peñalver Cuesta**, Doctor en Medicina y Cirugía y Jefe Clínico de Cirugía Torácica de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología, el **Dr. D. José Padilla Alarcón**, Doctor en Medicina y Cirugía y Jefe de Servicio de Cirugía Torácica de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología y el **Prof. Dr. D. Francisco J. Vera Sempere**, Doctor en Medicina y Cirugía y Catedrático de Anatomía Patológica de la Universidad de Valencia y Jefe de Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

CERTIFICAN:

Que la tesis doctoral titulada “**Cirugía en el carcinoma broncogénico no microcítico en estadio I con diámetro \leq de 3 cm. Factores pronósticos clínico-patológicos**”, elaborada por D. Carlos Jordá Aragón, ha sido realizada bajo nuestra dirección y reúne las condiciones y requerimientos necesarios para ser presentada y defendida ante el tribunal correspondiente, para optar al grado de Doctor.

Valencia,

Fdo.: Dr. J. C. Peñalver Cuesta

Fdo.: Dr. J. D. Padilla Alarcón

Fdo.: Prof. Dr. F. J. Vera Sempere

A mi mujer y a mis hijos

Todo pasa y todo queda,
pero lo nuestro es pasar,
pasar haciendo caminos,
caminos sobre el mar.

Antonio Machado

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar a mis padres, Fernando y Esperanza, por ponerme en el camino, acompañarme y a pesar de las dificultades seguir luchando.

Al Dr. Juan Carlos Peñalver, co-director de esta tesis, por su estímulo y apoyo en la realización de este trabajo y su ayuda en el análisis estadístico, ya que sin él no habría podido con todos esos *scripts* y por su enorme capacidad de comprensión. Es un honor contar con su amistad.

Al Dr. José Padilla, co-director de esta tesis, por ser el impulsor de la misma, lograr inculcarme una metodología de trabajo, un amor y un esfuerzo por el mismo, demostrándome una paciencia inagotable y al mismo tiempo como vivir sin egoísmos torpes.

Al Prof. Dr. Francisco Vera, co-director de este proyecto, por apoyar este trabajo, cimentarlo y engrandecerlo, otorgando críticas constructivas que han supuesto un aliciente de superación.

A la Dra. Nuria Mancheño por su entusiasmo y exigencia en el trabajo. Sin su esfuerzo y dedicación este proyecto no hubiera sido posible.

Si he logrado adquirir conocimientos en estos años no es por generación espontánea, sino porque he tenido maestros: todos mis compañeros de cirugía torácica durante todos estos años. Aunque en mayor o menor medida han colaborado muchas otras personas que, sin citarlos, han contribuido a que esto sea posible, especialmente estoy agradecido al Servicio de Anatomía Patológica, Cirugía Torácica y Hematología del Hospital Universitario La Fe.

Finalmente a mi mujer Patricia, por calmar, comprender y acompañar mi alma. A nuestros hijos Lucia, David y Esther por ayudarnos a encontrar nuestro camino.

ACOSOG	American College of Surgeons Oncology Group
ADC	Adenocarcinoma
AJCC	American Joint Committee on Cancer staging and end results reporting
BAC	Carcinoma bronquioloalveolar
CP	Carcinoma pulmonar
CPM	Carcinoma pulmonar microcítico
CPNM	Carcinoma pulmonar no microcítico
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Receptor del factor de crecimiento epidérmico
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FEV1	Volumen espiratorio forzado máximo en el primer segundo
FVC	Capacidad vital forzada
HTA	Hipertensión arterial
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
IELCAP	International Early Lung Cancer Action Project
IPV	Invasión de pleura visceral
IUCC	Union Internationale Contre le Cancer
LS	Linfadenectomía sistemática
MG	Muestreo ganglionar
SEPAR	Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica
VATS	Cirugía torácica videoasistida

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	9
1.1. MOTIVACIÓN DEL ESTUDIO	9
1.2. EPIDEMIOLOGÍA	12
1.3. FACTORES DE RIESGO	19
1.4. SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN TNM. CONCEPTO DE ESTADIO IA	23
1.5. FACTORES PRONÓSTICOS CLÍNICOS	26
1.5.1. FACTORES PRONÓSTICOS DEPENDIENTES DEL PACIENTE	27
1.5.2. FACTORES PRONÓSTICOS DEPENDIENTES DEL TRATAMIENTO	33
1.5.3. FACTORES PRONÓSTICOS DEPENDIENTES DEL TUMOR	40
2. HIPÓTESIS	59
3. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS	63
3.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO	63
3.2. RECOGIDA DE DATOS	63
3.3. VARIABLES SELECCIONADAS	64
3.3.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS	64
3.3.2. VARIABLES CLÍNICAS	64
3.3.3. VARIABLES DE VALORACIÓN PREOPERATORIA	65

3.3.4. VARIABLES QUIRÚRGICAS	66
3.3.5. VARIABLES ANATOMOPATOLÓGICAS	67
3.3.6. VARIABLES DE SEGUIMIENTO	72
3.4. ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO DE LAS PIEZAS DE RESECCIÓN PULMONAR Y GANGLIOS. METODOLOGÍA	73
3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	77
4. RESULTADOS	81
4.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO	81
4.2. FACTORES DEPENDIENTES DEL PACIENTE	81
4.2.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS	81
4.2.2. VARIABLES CLÍNICAS	83
4.2.3. COMORBILIDAD	83
4.2.4. VALORACIÓN PREOPERATORIA	83
4.3. VARIABLES DEPENDIENTES DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	86
4.3.1. AMPLITUD DE EXÉRESIS	86
4.3.2. NÚMERO DE GANGLIOS EXTIRPADOS	86
4.4. VARIABLES DEL TUMOR	87
4.4.1. TAMAÑO TUMORAL	87
4.4.2. ESTIRPE HISTOLÓGICA	88
4.4.3. GRADO DE DIFERENCIACIÓN TUMORAL	89
4.4.4. INVASIÓN DE PLEURA VISCERAL	89

4.4.5. INVASIÓN CISURAL	89
4.4.6. INVASIÓN VASCULAR	89
4.4.7. INVASIÓN LINFÁTICA	89
4.4.8. INVASIÓN PERINEURAL	89
4.4.9. NECROSIS TUMORAL	89
4.4.10. CLASIFICACIÓN TUMORAL (T)	90
4.5. VARIABLES DE SEGUIMIENTO	91
4.6. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS	92
4.7. SUPERVIVENCIA. ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA ACUMULATIVA (EVENTOS COMPETITIVOS)	127
4.7.1. FACTORES PRONÓSTICOS DEPENDIENTES DEL PACIENTE	128
4.7.2. FACTORES PRONÓSTICOS DEPENDIENTES DEL TRATAMIENTO	130
4.7.3. FACTORES PRONÓSTICOS DEPENDIENTES DEL TUMOR	131
4.8. SUPERVIVENCIA. ANÁLISIS UNIVARIANTE (KAPLAN-MEIER)	138
4.8.1. FACTORES PRONÓSTICOS DEPENDIENTES DEL PACIENTE	138
4.8.2. FACTORES PRONÓSTICOS DEPENDIENTES DEL TRATAMIENTO	140
4.8.3. FACTORES PRONÓSTICOS DEPENDIENTES DEL TUMOR	140
4.9. SUPERVIVENCIA. ANÁLISIS MULTIVARIANTE. MODELO DE RIESGO.	144
5. DISCUSIÓN	149
6. CONCLUSIONES	167
7. BIBLIOGRAFÍA	171

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Motivación del estudio

Los datos crecientes de incidencia y prevalencia del cáncer de pulmón (CP) lo convierten, actualmente, en la primera causa de muerte por cáncer, tanto en el hombre como en la mujer, estando ampliamente demostrada su relación etiológica con el hábito tabáquico. Tiene un mal pronóstico y unos resultados terapéuticos muy pobres, con unas expectativas de supervivencia a 5 años muy bajas, que en los datos más favorables recogidos en EEUU no supera el 15% del total de casos nuevos diagnosticados. Todos estos datos convierten al CP en un serio problema, objeto de la máxima atención sanitaria en el ámbito internacional¹⁻³.

Estos hechos han condicionado, durante muchos años, un gran esfuerzo por parte de las distintas sociedades científicas en la elaboración de formas de clasificación o de agrupación de los pacientes, con el fin de homogeneizar aquellos grupos, en los que un determinado número de características comunes ofrecieran la posibilidad de poder aplicar un tratamiento reglado, estimar el pronóstico, asistir a la evaluación de los resultados, facilitar el intercambio de información y contribuir a la investigación. Uno de estos esfuerzos cristalizó en 1946 cuando Pierre Denoix ideó el sistema de estadificación TNM, cuyos acrónimos expresan: T (extensión del tumor primario), N (afectación o no de los grupos regionales ganglionares) y M (presencia o no de metástasis a distancia)⁴.

En 1974, la *Task Force on Lung Cancer of the American Joint Committee on Cancer Staging and End Results Reporting* (AJCC) publicó una revisión del TNM en el CP con un gran impacto en las distintas especialidades que manejan esta patología⁵, siendo recogida por la *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC) en su 2ª edición. Prácticamente todos los descriptores de T en uso hoy en día fueron introducidos en el código anteriormente citado, incluyendo el punto de corte en 3 cm para el tamaño, los criterios

broncoscópicos de la categoría T y los basados en la extensión de la atelectasia o neumonía obstructiva. Este sistema de clasificación ha sufrido posteriores revisiones, con una 7ª edición publicada en el año 2009^{7,8} avalada por múltiples trabajos, sobre todo liderados por la *International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)*⁹⁻¹⁵.

Uno de los puntos novedosos de la actual clasificación ha sido la modificación del factor T en el estadio I, lo cual ha dado lugar a una serie de cambios. El estadio IA continúa reservado para tumores con un tamaño \leq de 3 cm, sin invasión de la pleura visceral (IPV) o sin evidente invasión proximal a un bronquio lobar o sin condicionar atelectasia o neumonitis. Pero se ha establecido un nuevo punto de corte, 2 cm, que configura dos subgrupos: T1aN0M0 para tumores con un diámetro \leq de 2 cm, y T1bN0M0 para tumores con un diámetro comprendido entre 2,1 y 3 cm. El estadio IB también ha variado, estableciéndose tres puntos de corte respecto al tamaño tumoral. Así, junto a los tumores con un diámetro \leq de 3 cm pero con IPV o que invaden próximamente a un bronquio lobar o condicionan atelectasia o neumonitis, los tumores con un diámetro comprendido entre 3,1 y 5 cm son clasificados como T2aN0M0, los comprendidos entre 5,1 y 7 cm como T2bN0M0 y los tumores $>$ de 7 cm como T3N0M0, pasando a engrosar el estadio IIB^{7,8}.

Sin embargo, la presencia de otros condicionantes que definen el descriptor T como la IPV, la localización bronquial o la manifestación radiológica del tumor, han permanecido inalterables en esta nueva clasificación, habiéndose pospuesto para una futura revisión la implicación pronóstica de alguna de estas características¹⁶, caso de la IPV¹⁷. Igualmente, no existe consenso alguno sobre como clasificar un tumor que invade la pleura cisural¹⁸.

En un contexto cancerológico general, existen además otros factores pronósticos, sobre todo de tipo morfológico y molecular, que pueden condicionar la supervivencia de las distintas formas de cáncer y que no son tenidos en cuenta en la clasificación TNM, por lo que algunos autores han cuestionado la utilidad de este sistema, sobre todo en el carcinoma de mama¹⁹⁻²¹. En el CP la utilidad del sistema TNM también ha sido cuestionada por cuanto que no logra configurar grupos de pacientes con un pronóstico homogéneo, sobre todo en estadios precoces²²⁻²⁶. Ciertamente, factores de índole mor-

fológica^{27,28} como el tamaño, la estirpe histológica, el grado de diferenciación tumoral, la invasión vascular tumoral, la presencia de necrosis, etc., o de carácter molecular^{29,30} son motivo de interés a la hora de establecer el pronóstico de los pacientes y los posibles tratamientos con intencionalidad adyuvante, por lo que determinados autores han propuesto estimar el riesgo desde una perspectiva multivariante^{26,27,29-31}.

Por otra parte, cada vez es más evidente que hay un cambio en el patrón histológico del carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM). El adenocarcinoma ha pasado a ocupar el primer lugar en cuanto a frecuencia, desplazando claramente al carcinoma epidermoide^{2,32}, lo cual ha desembocado en un renovado interés por el estudio de los distintos tipos de adenocarcinomas y de su implicación pronóstica^{28,33,34}.

Igualmente, el CP ha adquirido proporciones en la mujer que podrían clasificarse de epidémicas, siendo en la actualidad un serio problema de salud en la población femenina y estando en relación directa con el aumento del consumo de tabaco³⁵⁻³⁷.

La resección quirúrgica sigue siendo la mejor opción terapéutica del CP en los estadios precoces, estando condicionada la supervivencia al tamaño del tumor y a la presencia o ausencia de invasión linfática regional^{38,39}. La supervivencia a los cinco años en los tumores con un tamaño \leq de 3 cm y en ausencia de afectación ganglionar está en torno al 80%^{13,27,40-43}, cifra claramente superior a las obtenidas con otras alternativas terapéuticas en pacientes inoperables por mala reserva cardiorrespiratoria^{44,45}.

Aunque está ampliamente establecida la utilización de quimioterapia adyuvante en pacientes resecaos por CPNM en estadio II-III^{46,47}, queda por definir su utilidad en estadios más precoces. Quizás la búsqueda de factores que impliquen un peor pronóstico en los estadios iniciales, pudieran justificar el beneficio de estos tratamientos⁴⁸.

Es importante reseñar que la utilización de nuevos fármacos como el erlotinib, inhibidor de la tirosin-kinasa del receptor del crecimiento epidérmico (EGFR), ha supuesto un avance en el tratamiento del adenocarcinoma que sobreexpresa este marcador⁴⁹, sobre todo en mujeres no fumadoras⁵⁰.

En todo este contexto, el propósito de nuestro estudio es la validación del nuevo modelo de estadificación propuesto para los CPNM con un diámetro máximo de 3 cm y clasificados en estadio I, y la búsqueda de otros factores pronósticos, tanto clínicos como morfológicos, no recogidos en el actual sistema de clasificación TNM a fin de confeccionar un modelo de riesgo desde una perspectiva multivariante. Igualmente, pretendemos evaluar si ha habido, en nuestro entorno y experiencia, un cambio en el patrón histológico y un aumento de la incidencia en la mujer.

Por último, y desde una perspectiva de la metodología a emplear en nuestro estudio, el estimador de Kaplan-Meier⁵¹ es el método no paramétrico utilizado habitualmente para calcular la supervivencia sin necesidad de que el evento analizado haya sucedido en todos los casos (observación incompleta). Sin embargo, la utilización de modelos que tienen en cuenta la presencia de riesgos que compiten con el evento a analizar, en nuestro caso mortalidad por causas no debidas a CP, permite estimaciones más precisas de la supervivencia y, además, estimar el riesgo de muerte por otras causas. El método de incidencia acumulativa (riesgo competitivo) satisface estas expectativas⁵²⁻⁵⁴. Por ello, creemos de interés evaluar modelos de estimación del riesgo que tienen en cuenta estos eventos.

1.2. Epidemiología

El CP continúa siendo la primera causa de muerte relacionada con el cáncer en el mundo^{1,3,32} y, junto con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), es una de las enfermedades, de origen respiratorio, que ocasionan mayor mortalidad^{55,56}. En los últimos años se vienen registrando algunos cambios en ciertos aspectos epidemiológicos básicos, como la distribución por edad y sexo o las estirpes histológicas.

En EEUU, tras el carcinoma de próstata y el carcinoma de mama, el CP es el tumor más frecuente estimándose, para el año 2012, 226.160 nuevos casos, siendo la principal causa de muerte por patología maligna, con una previsión de 160.340 muertes por CP³. A pesar de que su incidencia continúa de forma ascendente en los países sub-

desarrollados, es a partir de 1990, cuando comienza a observarse en los países desarrollados una disminución de la misma en los varones. En cuanto a la mujer, se aprecia un incremento progresivo en todas las poblaciones geográficas estudiadas³². Consecuencia de lo anteriormente apuntado, la relación hombre/mujer cada vez se acerca más a la unidad³. Fig. 1.

En España se desconoce la incidencia real de esta patología. La mortalidad es el único indicador de frecuencia de enfermedad con carácter universal disponible en nuestro país. Para algunos tumores malignos, debido a su elevada letalidad, la tasa de mortalidad es un buen indicador de su incidencia, como es el caso del CP⁵⁷. En términos de mortalidad absoluta, los tumores más importantes fueron para los hombres el CP, el cáncer colorrectal y el de próstata, con 16.859, 7.703 y 5.409 muertes, respectivamente en el año 2006; y para las mujeres el cáncer de mama, el colorrectal y el CP, con 5.939, 5.631 y 2.624 muertes, respectivamente⁵⁷. Tabla 1 y 2.

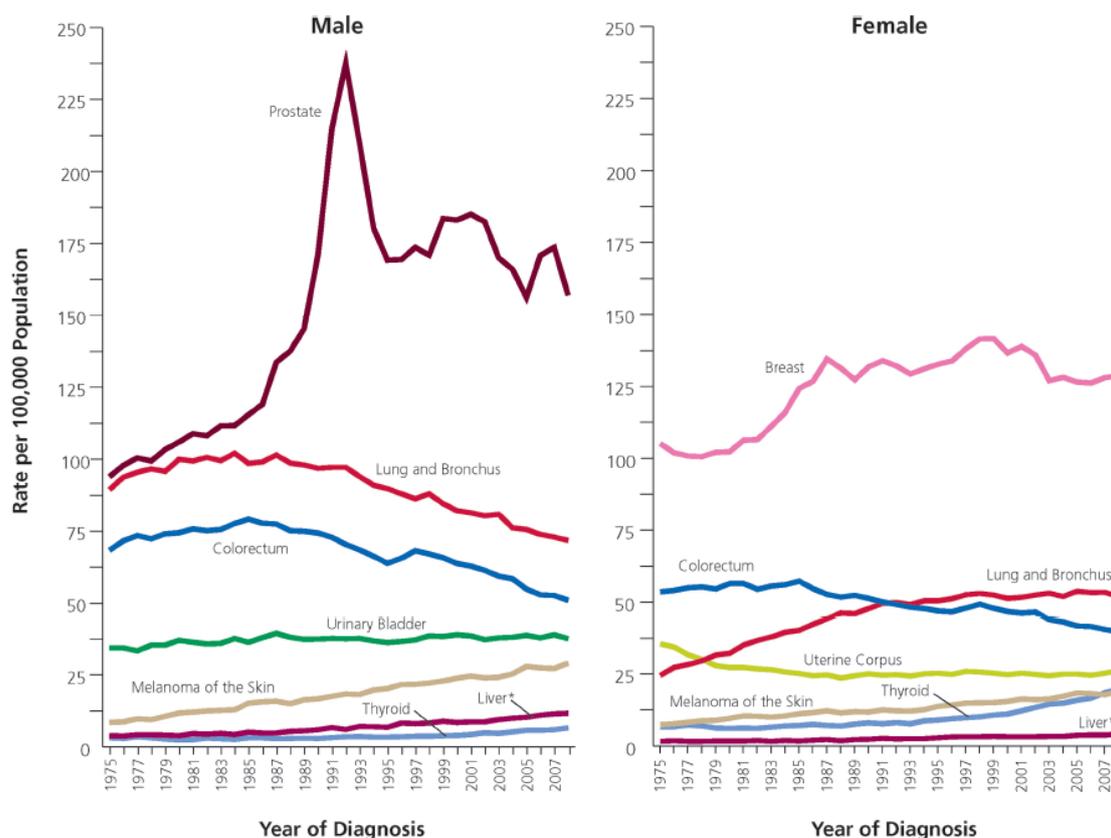


Figura 1. Índice de mortalidad por cáncer ajustado por edad de 1975 a 2008 en EEUU. Tomado de Siegel R. y cols.³

Tabla 4.4. Número de defunciones registradas para los 15 tumores malignos más frecuentes edad y sexo, para el conjunto de España. Hombres, 2006.

Todas las edades		De 1 a 19 años		De 20 a 39 años		De 40 a 59 años		De 60 a 79 años		De 80 y más años		
1º	Pulmón	16859	Leucemias	68	Encéfalo	99	Pulmón	3425	Pulmón	10213	Pulmón	3128
2º	Colorrectal	7585	Encéfalo	30	Pulmón	91	Colorrectal	920	Colorrectal	4209	Próstata	2944
3º	Próstata	5409	Huesos	21	Leucemias	79	C. Bucal y faringe	646	Próstata	2339	Colorrectal	2413
4º	Vejiga	3732	LNH	12	Tum. mal definidos	55	Tum. mal definidos	566	Vejiga	1989	Vejiga	1423
5º	Estomago	3533	T. Conjuntivo	11	Huesos	46	Estomago	541	Estomago	1945	Estomago	1002
6º	Tum. mal definidos	3366	Tum. mal definidos	7	LNH	45	Páncreas	522	Tum. mal definidos	1760	Tum. mal definidos	977
7º	Páncreas	2535	Pulmón	2	Estomago	45	Encéfalo	411	Páncreas	1452	Páncreas	539
8º	Hígado primario	1796	Vejiga	2	Colorrectal	43	Esófago	402	Hígado primario	1089	Leucemias	523
9º	Leucemias	1782	Riñón	2	Melanoma	29	Laringe	377	Leucemias	893	Riñón	339
10º	C. Bucal y faringe	1730	Otros s. Nerv. C.	2	C. Bucal y faringe	24	Hígado primario	354	Esófago	854	Hígado primario	331
11º	Esófago	1494	Testículo	2	Páncreas	22	Vejiga	312	Laringe	848	LNH	283
12º	Laringe	1479	Hodgkin	1	T. Conjuntivo	21	Riñón	229	C. Bucal y faringe	843	Laringe	248
13º	Encéfalo	1387	Laringe	1	Hígado primario	21	LNH	224	Encéfalo	694	Esófago	230
14º	Riñón	1262	Mama	0	Testículo	18	Leucemias	216	Riñón	683	Mieloma	228
15º	LNH	1210	Colorrectal	0	Hodgkin	17	Próstata	126	LNH	646	C. Bucal y faringe	217

Tabla 1. Nº de defunciones en 2006 por tumores malignos. Hombres. Tomado de Cabanes Doménech A. y cols.⁵⁷

Tabla 4.5. Número de defunciones registradas para los 15 tumores malignos más frecuentes edad y sexo, para el conjunto de España. Mujeres, 2006.

Todas las edades		De 1 a 19 años		De 20 a 39 años		De 40 a 59 años		De 60 a 79 años		De 80 y más años		
1º	Mama	5939	Leucemias	35	Mama	200	Mama	1504	Mama	2478	Colorrectal	2568
2º	Colorrectal	5490	Encéfalo	19	Encéfalo	73	Pulmón	794	Colorrectal	2329	Mama	1757
3º	Tum. mal definidos	2721	Huesos	14	Leucemias	59	Colorrectal	541	Páncreas	1205	Tum. mal definidos	1252
4º	Pulmón	2624	LNH	7	Útero	55	Ovario	439	Pulmón	1172	Estomago	996
5º	Páncreas	2315	T. Conjuntivo	3	Colorrectal	52	Útero	374	Tum. mal definidos	1153	Páncreas	845
6º	Estomago	2170	Ovario	3	Pulmón	42	Tum. mal definidos	273	Ovario	944	Pulmón	616
7º	Útero	1931	Tum. mal definidos	2	Estomago	42	Páncreas	252	Útero	924	Útero	578
8º	Ovario	1908	Hodgkin	2	Tum. mal definidos	41	Estomago	245	Estomago	886	Leucemias	549
9º	Leucemias	1353	Melanoma	2	Ovario	39	Encéfalo	238	Leucemias	597	Ovario	483
10º	Encéfalo	1120	Estomago	1	Melanoma	29	LNH	113	Encéfalo	578	Vejiga	460
11º	LNH	1092	C. Bucal y faringe	1	LNH	26	Leucemias	112	LNH	543	LNH	403
12º	Vesícula	805	Fosas nasales	1	Huesos	21	Melanoma	104	Mieloma	404	Vesícula	365
13º	Vejiga	781	Pulmón	0	Hodgkin	16	Riñón	90	Vesícula	390	Mieloma	307
14º	Mieloma	762	Vejiga	0	T. Conjuntivo	15	C. Bucal y faringe	88	Hígado primario	367	Riñón	267
15º	Riñón	711	Riñón	0	Páncreas	13	Esófago	56	Riñón	345	Hígado primario	226

Tabla 2. Nº de defunciones en 2006 por tumores malignos. Mujeres. Tomado de Cabanes Doménech A. y cols.⁵⁷

Sin embargo, la tendencia, en cuanto a la mortalidad por CP, es distinta según el género, en clara relación con cambios en el hábito tabáquico. Para el hombre, las tasas de mortalidad por CP detectó tres periodos estadísticamente significativos: de 1975 a 1988 la mortalidad aumentó 3,5% anualmente, de 1988 a 1994 siguió creciendo, aunque a un ritmo más lento, 1,7%, y finalmente de 1994 a 2006 empezó su descenso, 0,7% por año. Es importante señalar que, en la última década, la mortalidad global por cáncer en los hombres españoles sufrió un descenso medio anual de un 1,3%, mostrando signos de estabilización⁵⁷.

En la mujer, durante el período comprendido entre los años 1997 y 2006, la mortalidad por cáncer disminuyó, así mismo, significativamente un promedio de 1% al año.

El descenso se hace patente en la mayoría de los tumores malignos, pero destaca por su importancia el cáncer de mama. Sin embargo, y a diferencia de lo comentado en el hombre, la mortalidad por CP y por otros tipos de cáncer vinculados al consumo de tabaco aumentó significativamente. En el caso de CP el aumento anual fue de 3,12%⁵⁷.

Los indicadores relativos a la mortalidad por CP en la mujer registraron incrementos importantes en el periodo 2000-2008, que se reflejan sobre todo en la mortalidad prematura, que ha aumentado un 45,8%, y menos en la tasa global de mortalidad que ha aumentado un 18,6%. Ello traduce que el exceso de mortalidad por este cáncer sólo afecta a las mujeres jóvenes y no a las mayores, que prácticamente no han fumado. Las estadísticas de las mujeres jóvenes señalan el comienzo de la epidemia de CP entre las mujeres de España⁵⁷. También, y a diferencia de lo observado en EEUU, la pendiente continúa en ascenso, no habiendo alcanzado la meseta de mortalidad^{32,57}. En este sentido, es importante señalar que, junto con Francia, las perspectivas son pesimistas ya que se estima que en las próximas dos o tres décadas la incidencia de CP aumente en la mujer, pasando de 5/100.000 a 20/100.000 habitantes, en clara consonancia con el incremento del hábito tabáquico en la mujer³⁷. Fig. 2.

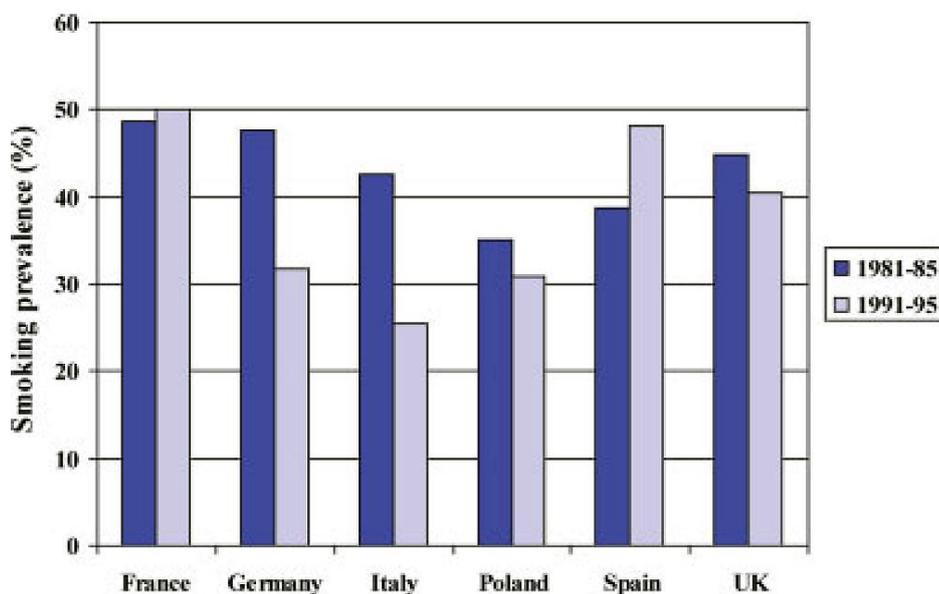


Figura 2. Prevalencia de tabaquismo en mujeres jóvenes en Europa. Tomado de Levi F. y cols.³⁷

En nuestro país, la relación hombre/mujer ha descendido significativamente. Así, en el periodo 1988-1992, la proporción de hombres que desarrollaron CP fue 15 veces

superior. Diez años más tarde, la razón era de 10/1. Lo mismo ocurre con la mortalidad, la razón hombre/mujer fue de 12 en el año 1996 y de 7,5 en el 2006. Este dato refleja el paulatino abandono de este hábito en los hombres y la incorporación de las mujeres al mismo. Entre 1987 y 2003, el número de mujeres fumadoras aumento en un 7,9%. Esta tendencia se observa asimismo en otros cánceres relacionados con el tabaco, como es el caso del cáncer laríngeo⁵⁷.

En la Comunidad Valenciana la principal causa de muerte oncológica es el CP con 1.826 casos recogidos en 2007, siendo la tercera causa de muerte en la mujer con 320 casos, tras el carcinoma de mama y colorrectal. En cuanto en la tendencia temporal, se observa que mientras en el hombre existe una cierta estabilización en el número de defunciones a partir del 2004, en la mujer sigue incrementándose, habiéndose duplicado en la última década⁵⁸. Tablas 3 y 4.

Figura 1.1.2.1 Número de defunciones por localización tumoral. Hombres. CV 1995-2007

CIE 9	CIE 10	Localiz. Tumoral	DEF95	DEF96	DEF97	DEF98	DEF99	DEF00	DEF01	DEF02	DEF03	DEF04	DEF05	DEF06	DEF07
140-149	C00-14	Cav. Bucal	153	161	190	145	167	157	173	163	166	194	174	142	165
150	C15	Esófago	115	131	126	122	140	139	115	142	145	158	161	143	120
151	C16	Estómago	367	376	370	324	372	368	328	341	317	312	342	327	323
153	C18	Colon	380	389	404	498	444	437	513	522	563	546	536	575	525
154	C19-21	Recto	156	146	145	148	180	154	186	178	175	195	166	214	195
153-154	C18-21	Colon-Recto	536	535	549	646	624	591	699	700	738	741	702	789	720
155	C22	Hígado	269	265	288	287	269	271	269	288	268	263	265	246	264
156	C23-24	Vesic. Biliar	41	35	35	45	36	50	57	36	44	47	58	41	39
157	C25	Páncreas	181	175	181	184	201	230	223	217	209	234	235	235	258
161	C32	Laríngeo	148	184	175	156	167	174	159	147	143	138	134	137	134
162	C33-34	Bronq/Pulmón	1.456	1.556	1.579	1.526	1.625	1.663	1.720	1.609	1.761	1.773	1.792	1.828	1.826
172	C43	Melanoma	49	42	44	53	45	51	44	46	43	51	54	52	58
185	C61	Próstata	503	581	585	569	568	512	642	578	577	571	565	572	579
186	C62	Testículo	10	6	5	2	4	4	6	5	7	10	4	5	8
188	C67	Vejiga	307	327	329	313	344	374	335	389	382	393	419	432	428
189	C64-66; C68	Riñón, etc	90	96	104	103	99	101	107	101	117	94	120	139	123
191-192	C70-72	Encéfalo/SNC	95	121	120	134	130	156	128	142	148	133	117	144	165
193	C73	Tiroides	5	10	7	8	4	13	12	12	14	9	12	10	9
200-202	C82-85; C96	Linf. No Hodgkin	108	106	111	90	116	105	119	112	133	106	104	106	134
201	C81	Linf. de Hodgkin	11	10	11	9	9	10	10	11	9	10	19	9	17
203	C90	Mieloma	64	51	67	72	91	79	74	82	67	88	97	70	72
200-203	C81-90; C96	Sist.Linfático	183	167	189	171	222	197	206	210	214	207	224	189	227
204-208	C91-95	Leucemia	133	151	147	159	151	174	167	168	161	173	172	199	175
140-208	C00-97	Total Tum. Malign.	5.179	5.417	5.571	5.420	5.736	5.814	5.975	5.880	6.055	6.081	6.139	6.238	6.258

Fuente: Registro de Mortalidad de la CV
Elaboración: Servicio de Estudios Epidemiológicos y Estadísticas Sanitarias. DGSP

Tabla 3. Nº de defunciones por localización tumoral en la Comunidad Valenciana. 1995-2007. Hombres⁵⁸.

En cuanto a la edad, en nuestro país se ha comprobado que está en torno a los 70 años⁵⁹. Este incremento en la edad del diagnóstico, hecho también observado en los países desarrollados, se relaciona con el aumento en la expectativa de vida, lo que conlleva una mayor comorbilidad asociada cuando el CP es diagnosticado.

Se han descrito numerosas formas o tipos histológicos de neoplasias pulmonares. La clasificación histopatológica más aceptada de CP es la de la OMS, cuya última actualización se llevó a cabo en 2004⁶⁰. Se distinguen principalmente cuatro tipos histológicos: carcinoma epidermoide o escamoso, adenocarcinoma, carcinoma indiferenciado de células grandes y carcinoma indiferenciado de células pequeñas, aunque con frecuencia el CP manifiesta dos o más patrones histológicos. Debido a que el CP de células pequeñas o microcítico (CPM) se comporta biológicamente de manera diferente, los otros tres se agrupan bajo el término de CPNM, constituyendo el 80-85% de todos los casos.

Figura 1.1.2.2 Número de defunciones por localización tumoral. Mujeres. CV 1995-2007

CIE 9	CIE 10	Localiz. Tumoral	DEF95	DEF96	DEF97	DEF98	DEF99	DEF00	DEF01	DEF02	DEF03	DEF04	DEF05	DEF06	DEF07
140-149	C00-14	Cav. Bucal	31	37	37	36	30	33	35	52	46	56	44	47	48
150	C15	Esófago	15	22	14	25	18	23	18	21	10	17	24	23	21
151	C16	Estómago	252	206	234	208	216	197	191	205	228	220	193	189	222
153	C18	Colon	357	400	391	362	415	413	419	448	477	455	460	452	473
154	C19-21	Recto	113	105	116	123	127	114	106	115	134	118	138	125	128
153-154	C18-21	Colon-Recto	470	505	507	485	542	527	525	563	611	573	598	577	601
155	C22	Hígado	184	143	151	159	150	159	146	130	151	161	137	171	156
156	C23-24	Vesíc. Biliar	110	83	107	90	93	88	88	91	86	80	90	77	61
157	C25	Páncreas	139	144	168	173	169	184	187	169	207	195	224	222	219
161	C32	Laringe	4	7	3	3	3	4	4	8	7	8	2	9	11
162	C33-34	Bronq/Pulmón	150	174	161	177	196	190	208	198	241	249	265	270	320
172	C43	Melanoma	24	27	32	35	31	26	36	38	44	40	29	43	33
174	C50	Mama Fem.	591	609	597	552	592	553	605	594	635	601	604	649	602
180	C53	Cuello del Útero	64	53	59	59	52	74	54	54	62	57	77	65	74
182	C54	Cuerpo del Útero	63	78	80	62	78	77	96	79	89	100	91	59	98
179-180;182	C53-55	Útero	182	194	197	186	190	199	206	179	189	209	217	173	218
183	C56-57	Ovario	147	147	144	177	196	184	193	183	185	214	215	197	218
183-184	C51-52; C56-57	Ovario, etc	191	189	181	226	229	211	217	207	222	232	249	227	237
188	C67	Vejiga	50	41	72	48	60	80	66	51	80	66	84	92	93
189	C64-66; C68	Riñón, etc	43	46	53	33	49	63	44	42	48	64	41	53	51
191-192	C70-72	Encéfalo/SNC	74	92	93	89	107	93	102	104	81	95	143	103	110
193	C73	Tiroides	14	20	15	18	18	20	20	14	14	11	12	11	20
200;202	C82-85; C96	Linf. No Hodgkin	99	89	93	91	102	91	119	100	94	89	107	99	95
201	C81	Linf. de Hodgkin	7	10	6	6	11	6	11	10	15	9	4	10	11
203	C90	Mieloma	71	69	62	76	83	75	73	76	101	82	92	74	78
200-203	C81-90;C96	Sist.Linfático	177	168	161	173	198	174	207	189	212	183	206	186	188
204-208	C91-95	Leucemia	104	111	114	116	112	120	130	103	121	128	134	134	127
140-208	C00-97	Total Tum. Malig.	3.201	3.154	3.266	3.220	3.384	3.352	3.467	3.401	3.664	3.600	3.726	3.679	3.766

Fuente: Registro de Mortalidad de la CV

Elaboración: Servicio de Estudios Epidemiológicos y Estadísticas Sanitarias. DGSP

Tabla 4. Nº de defunciones por localización tumoral en la Comunidad Valenciana. 1995-2007. Mujeres⁵⁸.

Aunque con diferencias temporales según las zonas geográficas estudiadas, durante las últimas tres décadas se ha observado un incremento en la incidencia de adenocarcinoma comparado con otros tipos histológicos en los países occidentales⁶¹⁻⁶⁵ hasta el punto de ser la estirpe histológica más frecuente en países como Holanda⁶⁶ o EE.UU.^{2,32}

Este cambio en la morfología de las neoplasias pulmonares no puede ser atribuido simplemente a variaciones en la clasificación o en los métodos diagnósticos. Una explicación para este hecho habría que buscarla en estudios sobre la historia de tabaquismo activo o pasivo, la exposición ocupacional, la dieta, la contaminación y otros factores ambientales⁶⁷.

Doll y cols.⁶⁸ establecieron por primera vez una estrecha relación entre el hábito de fumar y el riesgo de padecer un CP. En un trabajo posterior, estos autores comprobaron que existía una estrecha relación entre tabaco y estirpe histológica, por cuanto que el carcinoma epidermoide y el CPM eran más frecuentes entre los fumadores, mientras el adenocarcinoma lo era entre los no fumadores⁶⁹.

Ciertamente, el adenocarcinoma es el tumor más frecuente entre la población no fumadora⁷⁰⁻⁷³, con una incidencia que varía entre el 40% y el 76% según distintos países^{64,71-73}, pero como hemos comentado anteriormente, se ha observado un fuerte incremento en la incidencia del adenocarcinoma en la población fumadora, sobre todo en el sexo femenino⁶¹⁻⁶⁵.

Este incremento en la frecuencia se ha atribuido a la introducción en el mercado de cigarrillos con filtro y bajos en nicotina y alquitrán, lo que condicionaría que las inhalaciones de humo fueran más intensas, penetrando más profundamente los agentes carcinogénicos en zonas pulmonares periféricas^{61,74}. Este hecho induciría a mutaciones K-ras que se asocian especialmente al desarrollo de adenocarcinoma y que se relacionan con un peor pronóstico⁷⁵.

En cuanto al CPM se ha comprobado un descenso en su incidencia. En EE.UU., ha disminuido desde el 17,3% en 1986 hasta el 12,9% en 2002⁷⁶. Este cambio se ha atribui-

do principalmente al menor consumo de tabaco en dicho país, aunque no se puede descartar algún otro condicionante, como los cambios en los criterios clasificatorios, de modo que algunos tumores con diferenciación neuroendocrina, anteriormente clasificados como variedades del carcinoma microcítico, hoy se considerarían de estirpe no microcítica⁷⁷.

Sin embargo, y a pesar de haber experimentado un declive porcentual en la incidencia de la estirpe epidermoide en los últimos 20-30 años, todavía en España es el más frecuente, con una incidencia del 37,7% en el estudio EpicliCP-2003⁵⁹. Por otro lado, el CPM todavía representa alrededor del 20% en el citado estudio.

1.3. Factores de Riesgo

A pesar de que la epidemiología del CP ha sido ampliamente estudiada durante más de 50 años, todavía existen bastantes áreas activas de investigación de los innumerables factores que favorecen la aparición y desarrollo de este tumor², por lo que hacer una descripción detallada de los mismo escapa al objetivo de este trabajo.

Tabaco. Es el principal factor etiológico y, dado que su consumo y extensión es tan importante, sitúa a esta enfermedad como uno de los mayores problemas de salud en el mundo. Resulta evidente, desde el clásico trabajo de Doll y Hill⁶⁸, que existe una relación estrecha entre el hábito de fumar y el riesgo de padecer CP^{2,78}. El riesgo se incrementa con el número de cigarrillos fumados, los años de duración del hábito, la edad de comienzo, el uso de cigarrillos sin filtro, el contenido de alquitrán y distintos aditivos añadidos para que la nicotina resulte más agradable⁷⁰.

Existen una gran cantidad de agentes carcinogénicos en el humo del tabaco que incluyen hidrocarburos policíclicos aromáticos, N-nitrosaminas, aminas aromáticas, etc. Estos agentes son metabolizados y detoxificados a nivel pulmonar mediante dos vías enzimáticas. En la fase I son oxidados produciendo reactivos intermedios y radicales libres de oxígeno, y en la fase II los reactivos intermedios son transformados en conjugados solubles en agua para favorecer su eliminación. Cuando estos reactivos intermedios

no son detoxificados por las enzimas de fase II, pueden unirse al ADN formando aductos de ADN. Niveles elevados de aductos de ADN estables a nivel pulmonar parecen jugar un papel clave en el desarrollo del CP⁷⁹.

El citocromo P-4501A1 (CYP1A1) está estrechamente ligado a la actividad enzimática en fase I⁸⁰ y se ha comprobado que el humo del tabaco induce la expresión genética del CYP1A1⁸¹. Mollerup y cols. han podido comprobar que niveles elevados de CYP1A1 se correlacionan con niveles elevados de aductos de ADN⁸²

Como hemos comentado, las enzimas en fase II compiten con la fase I para inhibir radicales libres de oxígeno y catalizar la conversión de estos intermediarios muy reactivos en conjugados inactivos y favorecer su eliminación. En esta fase juega un papel clave la glutatión S-transferasa M1 (GTSM1)⁸³, habiéndose comprobado que un déficit en la expresión de GTSM1 se correlaciona con el riesgo de padecer un CP⁸⁴. Fig. 3.

Los efectos nocivos del tabaco se trasladan también a los fumadores pasivos, en los cuales el riesgo de padecer CP se incrementa hasta un 25-30%⁷⁸. El riesgo de padecer CP disminuye en proporción al número de años después de abandonar el hábito tabáquico⁸⁵.

Pero no todo es tabaco. Un problema sanitario de primer orden es el CP en pacientes que nunca han fumado^{72,73}. Recientemente, se ha estimado a nivel mundial que la incidencia de CP en pacientes no fumadores es del 15% en el hombre y del 53% en la mujer¹. Múltiples factores como el tabaquismo pasivo, la exposición ocupacional y medioambiental, la susceptibilidad genética heredada, etc., han sido estudiados en relación con el CP⁷².

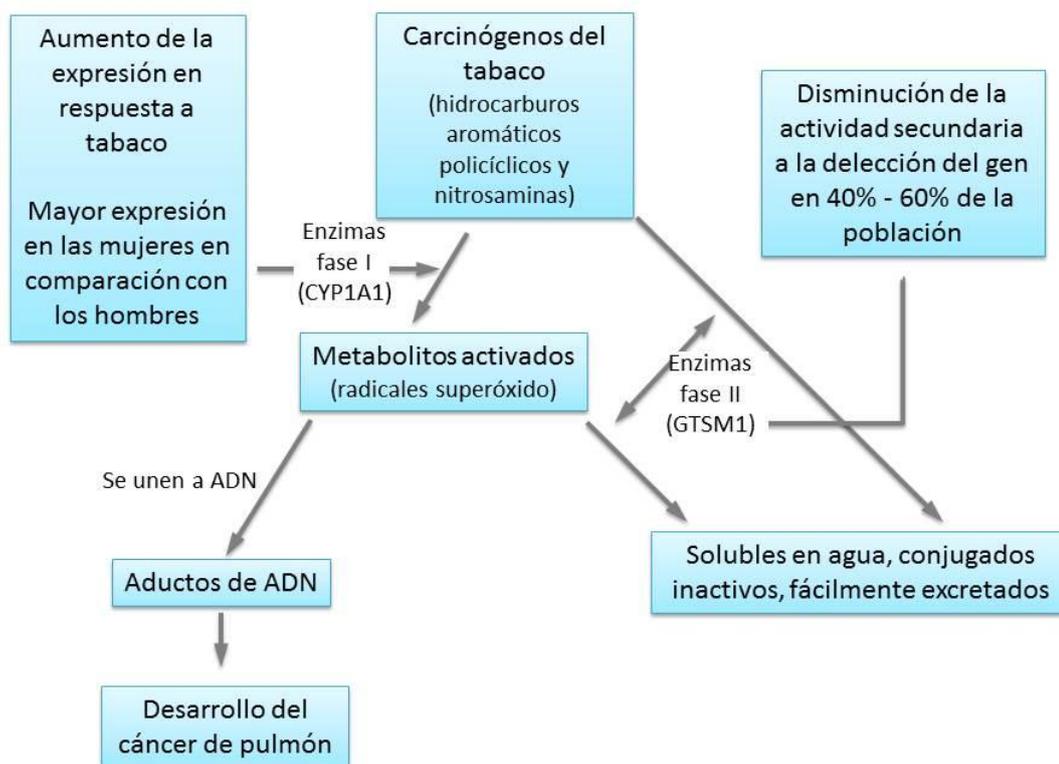


Figura 3. Esquema de la activación enzimática que incrementa el riesgo de desarrollo de CP. Tomado y traducido de Donington JS y cols.³⁶

Es bien conocido que la inhalación de partículas y gases tóxicos, especialmente los del humo del tabaco, producen EPOC, por lo que la asociación de ambas enfermedades es un hecho frecuente. Sin embargo, la EPOC ha sido reconocida como un factor de riesgo independientemente del hábito tabáquico^{86,87}, así el *Multiple Risk Factor Intervention Trial* comprobó que pacientes con limitación al flujo aéreo mostraron una significativa mayor prevalencia de CP que los pacientes sin limitación al flujo aéreo, ajustados por hábito tabáquico⁸⁸. Esta observación ha sido confirmada por innumerables trabajos. Este hecho sugiere que los pacientes con EPOC son más propensos a desarrollar CP comparados con fumadores con función pulmonar normal, habiéndose estimado que la incidencia anual de CP en la EPOC está en torno al 1% lo que podría estar asociado con una susceptibilidad genética al humo del tabaco. En la actualidad existe un renovado interés en el estudio de la EPOC como causa *per se* del desarrollo de un CP, por cuanto que el estado inflamatorio presente en esta enfermedad podría promover el crecimiento de células madre bronquioalveolares, activación del factor de transcripción nuclear kB y de transcripción 3, que juegan un papel crucial en el desarrollo del CP⁸⁹.

Predisposición genética. Sólo el 20% de los fumadores desarrollan CP, por lo que parece evidente que existe una susceptibilidad genética relacionada con en este proceso⁹⁰. Existen varios estudios llevados a cabo en los que se trata de asociar el CP con la historia familiar del mismo^{91,92}. También se ha encontrado asociación entre la mayor incidencia de padecer CP y la presencia de ciertos polimorfismos en las enzimas involucradas en la detoxificación y metabolismo del tabaco⁹³.

Sexo. Como se ha comentado anteriormente, el CP, con una incidencia muy escasa en la mujer antes de los años ochenta del pasado siglo, ha adquirido proporciones que podrían clasificarse de epidémicas, siendo en la actualidad un serio problema de salud y está en relación directa con el aumento del consumo de tabaco en la mujer³⁵⁻³⁷.

Un punto controvertido es si la mujer es más o menos susceptible que el hombre a los efectos carcinogénicos del tabaco. Algunos estudios llevados a cabo en los años noventa concluyeron que la mujer tiene mayor susceptibilidad para desarrollar un CP con el mismo nivel de exposición al tabaco⁹⁴. Por el contrario, otros estudios no han objetivado un mayor riesgo en la mujer fumadora^{95,96}. Recientemente, el programa de diagnóstico precoz de CP, realizado por el *International Early Lung Cancer Action Project* (IELCAP), han comprobado un riesgo de desarrollar un CP de 2,7 en la mujer con respecto al hombre⁹⁷.

Al margen de la mayor susceptibilidad o no, lo que si se ha comprobado es que existen diferencias entre el hombre y la mujer en la expresión y mutación de múltiples genes como CYP1A1⁸², GSTM1⁹⁸, EGFR⁹⁹, K-ras¹⁰⁰, p53¹⁰¹, etc., así como en la capacidad de reparación del ADN¹⁰² y, por supuesto, factores hormonales, como es el caso de los estrógenos, lo que podría explicar las diferencias en cuanto a la historia natural del CP, el patrón histológico, la respuesta al tratamiento y las tasas de supervivencia entre la mujer y el hombre^{35,36}

Ambiente. Un mayor riesgo de CP acompaña a la exposición a ciertos agentes carcinogénicos, como son el asbesto, el radón, los hidrocarburos aromáticos policíclicos, el cromo, el níquel y los compuestos inorgánicos del arsénico¹⁰³. La asociación con la

exposición laboral a estos agentes parecer ser independiente del consumo de cigarrillos¹⁰⁴.

Dieta. Parece ser que los micronutrientes antioxidantes de la dieta, como son los carotenos, las vitaminas C y E, y el selenio, juegan un importante papel en la eliminación de radicales libres producidos de manera endógena o exógena (tabaco, disolventes, etc.), evitando así que se produzcan daños en el ADN^{105,106}. Algo similar ocurre con los niveles bajos de ácido fólico, relacionados con una menor capacidad reparadora y por tanto con una mayor susceptibilidad a padecer CP¹⁰⁷. Feskanich y cols.¹⁰⁸ han comprobado un papel protector de la dieta rica en frutas y verduras en las mujeres fumadoras.

1.4. Sistema de estadificación TNM. Concepto de Estadio IA

El sistema de estadificación TNM para todos los tumores sólidos fue ideado en 1946 por Pierre Denoix, utilizando el tamaño y la extensión del tumor primario (T), la afectación linfática (N) y la presencia de metástasis (M) con el fin de agrupar grupos homogéneos de pacientes⁴.

En 1974, el AJCC publica una revisión del TNM en el CPNM con un gran impacto en las distintas especialidades que manejan esta patología⁵, siendo recogida por la UICC en su 2ª edición. El estadio I estaba configurado por tres grupos, T1N0M0, T2N0M0 y T1N1M0, considerando los descriptores TNM como sigue:

- T1: tumor con un diámetro máximo de 3 cm, rodeado de pulmón o pleura visceral y sin invasión evidente proximal a un bronquio lobar en la broncoscopia.
- T2: tumor con un diámetro mayor de 3 cm, o de cualquier tamaño que se asocia con atelectasia o neumonitis, extendida desde la región hilar o que, en la broncoscopia, exista invasión proximal a un bronquio lobar, pero a más de 2 cm de carina. En caso de atelectasia o neumonitis no debe afectar a todo el pulmón y no debe existir derrame pleural.
- N0: ausencia de afectación ganglionar.

- N1: metástasis ganglionar linfática en la región hiliar ipsilateral (incluida la extensión directa).
- M0: ausencia de metástasis a distancia.

En 1986 aparece una nueva revisión y muestra, como novedad en el estadio I, que los tumores clasificados como T1N1M0 abandonan este estadio y pasan a engrosar el estadio II, quedando por tanto configurado por los grupos T1N0M0 y T2N0M0¹⁰⁹. Sin embargo, se modifica el descriptor T, introduciéndose la invasión de la pleura visceral como factor pronóstico.

- T1: tumor con un diámetro máximo de 3 cm, rodeado de pulmón o pleura visceral y sin evidencia de invasión proximal a un bronquio lobar en la broncoscopia.
- T2: tumor con un diámetro mayor de 3 cm, o un tumor de cualquier tamaño que invade la pleura visceral o que se asocia con atelectasia o neumonitis, extendida desde la región hiliar o que, en la broncoscopia, exista invasión proximal a un bronquio lobar, pero a más de 2 cm de carina. En caso de atelectasia o neumonitis no debe afectar a todo el pulmón.

En la revisión de 1997 no se produjo cambio alguno con respecto al descriptor T, pero el estadio I fue subdividido en dos grupos, el estadio IA, configurado por los tumores clasificados como T1N0M0, y el estadio IB, por los T2N0M0¹¹⁰.

La UICC, junto al AJCC, han liderado las revisiones periódicas del sistema de estadificación. No obstante, la 6ª edición revisada en 1997 continuaba adoleciendo de una serie de limitaciones importantes. Es decir, se seguía basando en una casuística relativamente pequeña, 5.319 pacientes, procedentes de una población, mayoritariamente quirúrgica, de una región geográfica concreta, EEUU, y de una sola institución, el *Anderson Cancer Center*, y además, sin validación externa.

Sin duda, un mejor conocimiento de la enfermedad, una mejora en los procedimientos diagnósticos y en las distintas opciones terapéuticas, determinan, como hemos podido comprobar, que el sistema de estadificación TNM sea un sistema dinámico y que se revise periódicamente. Sin embargo, la modificación de un factor pronóstico debe ser

considerado cuando tiene la capacidad de cambiar la predicción y exactitud en una correcta clasificación en el sistema TNM¹¹¹.

Ante las limitaciones anteriormente citadas, la IASLC propuso, en 1996, la necesidad de reclutar una importante masa crítica de pacientes con el fin de preparar la siguiente revisión¹¹². En el año 2006 se recogieron alrededor de 100.000 pacientes procedentes de una veintena de países de Asia, América del Norte, Europa y Oceanía. Aproximadamente, unos 68.000 fueron CPNM, siendo sometidos a un análisis y validación exhaustiva, tanto interna como externa¹¹³. Este esfuerzo se ha visto reflejado en una serie de recomendaciones para modificar la 6ª versión del TNM, basadas en una gran base de datos internacional y respaldadas en una cuidadosa validación y análisis estadístico^{9,10,12-15}, que ha servido de fundamentación de la 7ª y última edición, publicada en 2009^{7,8}.

En esta última edición ha habido una importante revisión en el descriptor T. Se han establecido nuevos puntos de corte en cuanto al tamaño tumoral, permaneciendo sin cambios la IPV, la localización bronquial o la manifestación radiológica del tumor.

En este sentido, el estadio IA continúa reservado para tumores con un tamaño \leq de 3 cm, pero se ha establecido un nuevo punto de corte, 2 cm, que configura dos grupos: T1aN0M0 para tumores con un diámetro \leq de 2 cm, y T1bN0M0 para tumores con un diámetro comprendido entre 2,1 y 3 cm. El estadio IB también ha variado, estableciéndose tres puntos de corte respecto al tamaño tumoral. Así, los tumores con un diámetro comprendido entre 3,1 y 5 cm son clasificados como T2aN0M0, los comprendidos entre 5,1 y 7 cm como T2bN0M0 y los tumores $>$ 7 cm como T3N0M0, pasando a engrosar el estadio IIB.

ESTADIO IA	T1a	N0	M0
	T1b		
ESTADIO IB	T2a	N0	M0

Tabla 5. 7ª edición TNM cáncer de pulmón

A pesar de la reciente entrada en vigor del nuevo sistema TNM, éste ya ha sido validado. Salvo alguna excepción¹¹⁴, la mayoría de los autores han validado la mayoría de los cambios propuestos en la nueva edición tras el análisis de su propia experiencia¹¹⁵⁻¹²⁰.

En cuanto al estadio I, Ye y cols.¹²¹ en una serie de 291 tumores clasificados en estadio IA, 192 en T1a y 98 en T1b, observaron que la supervivencia a los 5 años fue significativamente mejor en el primer grupo, 73% versus 57%, así como la supervivencia libre de enfermedad, 65% versus 47%. Por el contrario, Li y cols.¹²² no encuentran diferencia en la supervivencia a los cinco años de los tumores clasificados como T1aNOMO, 78,57%, frente a los T1bNOMO, 73,33%, probablemente, como afirman los autores, debido al escaso número de pacientes reclutados en ambos grupos, 28 y 15, respectivamente. Sin embargo, llama la atención que la supervivencia observada por estos autores en los 40 pacientes clasificados como T2, con tumores de un diámetro ≤ 2 cm, o en los 80 con un tamaño comprendido entre 2,1 y 3 cm, sea del 72,98 y 74,68%, respectivamente, más próxima a tumores clasificados como T1 que a T2 con un tamaño comprendido entre 3,1 y 5 cm, que fue del 60,87%. Maeda y cols.²⁷, en una serie de 713 sometidos a un análisis multivariante, observan que el tamaño tumoral no tiene impacto alguno en la supervivencia; por el contrario, el pronóstico vino condicionado por el grado de diferenciación tumoral, la invasión vascular y la IPV. En nuestro medio, León Atance y cols.¹²⁰, en una serie de 402 pacientes clasificados en estadio I patológico, han validado la existencia de una diferencia pronóstica entre el estadio IA y IB. Sin embargo, no encontraron diferencias significativas cuando compararon los tumores clasificados como T1a y T1b, si bien fueron clasificados exclusivamente por el tamaño tumoral ≤ 3 cm, sin tener en cuenta otros condicionantes como la IPV o la localización endobronquial.

1.5. Factores pronósticos clínicos

Se ha convertido en práctica habitual dividir las variables que inciden en el pronóstico de las enfermedades malignas dentro de tres grupos, para una mejor interpretación de las mismas:

- Factores dependientes del paciente.
- Factores dependientes del tumor.
- Factores dependientes del tratamiento.

1.5.1. Factores pronósticos dependientes del paciente

1.5.1.1. Sexo

Como se ha comentado, el aumento en la incidencia del CP en la mujer ha determinado la publicación de innumerable trabajos dedicados al estudio del CP en la mujer, y parece confirmado que el comportamiento biológico y la historia natural es distinta a la del hombre, lo que condiciona su pronóstico^{35,36}. El estudio de amplias series ha puesto de manifiesto que la mujer goza de un pronóstico favorable con respecto al hombre, independientemente de la edad, de la estirpe histológica y del estadio¹²³⁻¹²⁶.

Sin embargo, otros autores condicionan este mejor pronóstico a otros factores. Chang y cols.¹²⁷, en una serie de 2.770 pacientes operados, han comprobado que la supervivencia en la mujer fue significativamente mejor que en el hombre, 81% *versus* 70%. Sin embargo, esta observación se producía en los adenocarcinomas, pero no en los carcinomas epidermoides, concluyendo que la patobiología del adenocarcinoma en la mujer puede ser diferente. En este sentido, Sterlacci y cols.¹²⁸ también han comprobado que el sexo no es un factor pronóstico independiente *per se*, sino que está ligado a otros factores como son la edad mayor de 64 años, el estadio I, los tumores bien o moderadamente diferenciados, el adenocarcinoma y con un índice de proliferación Ki-67 < del 3%.

En cuanto al estadio IA los resultados son contradictorios. Determinados autores han comprobado que el sexo no condiciona la supervivencia^{41,129}. Por el contrario, otros han comprobado que la mujer presentan un menor riesgo relativo de mortalidad en este estadio^{123,130,131}.

1.5.1.2. Edad

La edad ha representado a lo largo de la historia de la cirugía en general, y de la cirugía torácica en particular, uno de los mayores condicionantes a la hora de tomar una decisión quirúrgica, por cuanto que está estrechamente relacionada con la morbimortalidad perioperatoria¹³²⁻¹³⁵. Tal es así, que uno de los puntos considerados a debate en la *Coventry Conference* de 1981 fue la edad de 70 años como límite aproximado para someter a un paciente a una exéresis por CP¹³⁶.

Este debate no era sino la consecuencia de dos observaciones, la franca progresión de la incidencia de este tumor y el aumento de la expectativa de vida de la población en el mundo occidental, lo que determinaba un incremento en la demanda de un sector cada vez mayor de pacientes de edad avanzada que podrían ser candidatos a la cirugía. Como ejemplo, en nuestro medio, la esperanza de vida, en el año 2010, para la población de 80 años era de 8,3 años para el hombre y de 10,1 para la mujer¹³⁷.

La comorbilidad asociada al CP, directamente relacionada con la edad del paciente¹³⁸⁻¹⁴⁰, junto a la agresión que supone el propio procedimiento quirúrgico, clasifican a estos pacientes como de alto riesgo^{132,133}. Los progresivos avances en los métodos de diagnóstico y valoración del riesgo perioperatorio, el gran progreso en las técnicas de anestesia y reanimación y la posibilidad de practicar exéresis pulmonares más económicas, han permitido unas buenas expectativas de supervivencia y una baja tasa de morbimortalidad perioperatoria en pacientes de edad avanzada.

En 1996, Harpole y cols.¹⁴¹ establecieron los 75 años como edad límite para la cirugía. Sin embargo, los condicionantes antes apuntados han determinado que cada vez se operen pacientes de mayor edad, incluso nonagenarios¹⁴², por lo que las recomendaciones para la toma de decisión terapéutica debe de estar basada en el *performance status* del paciente y no por fijar una edad límite¹⁴³.

Aunque la comorbilidad asociada condiciona en ocasiones realizar un tratamiento quirúrgico subóptimo, resecciones en cuña en vez de resecciones anatómicas, durante la última década, un buen número de trabajos han demostrado la rentabilidad de la

resección pulmonar en el tratamiento del CP en pacientes de edad avanzada^{144,145}, incluidos octogenarios¹⁴⁶⁻¹⁴⁹, en ocasiones sometidos a neumonectomía¹⁵⁰, por lo que la edad *per se* no debe ser motivo de inoperabilidad¹⁵¹. Estos resultados no hacen sino confirmar los trabajos publicados por la escuela japonesa en los inicios de los noventa, en los que la supervivencia de pacientes operados con 70 u 80 años eran equiparables a los de menor edad, concluyendo que el estado cardiorrespiratorio es el que limitaría la cirugía y no la edad del paciente, por lo que es necesario una detenida valoración preoperatoria en éstos¹⁵².

Aproximadamente, entre un 5% y un 10% de CP afectan a pacientes con una edad menor de 50 años. Otro punto sometido a debate es el pronóstico del CP en adultos jóvenes, por cuanto que, desde una perspectiva general, algunos autores han comprobado que las tasas de supervivencia son peores, mientras que otros no encuentran diferencias. Con respecto a los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico en estadio I, revisiones recientes han comprobado que la supervivencia es significativamente mejor en estos pacientes que en los de mayor edad¹⁵³⁻¹⁵⁵.

1.5.1.3. Sintomatología

La presencia de síntomas dependientes del CP como hemoptisis, dolor, tos, etc., se asocia con un pronóstico peor que la detección incidental de la enfermedad^{156,157}. En el estadio I patológico, también los paciente sintomáticos tienen peor supervivencia^{158,159}, de aquí el interés en el establecimiento de un diagnóstico precoz en el CP. Todos los proyectos diseñados a tal fin, y a diferencia de otros tumores como mama, colon, cuello uterino, etc., no han conseguido resultados que justificaran su implantación. Sin embargo, el proyecto llevado a cabo por el IELCAP ha arrojado unos resultados alentadores en una población de 31.567 individuos fumadores y asintomáticos, diagnosticando 484 CP, el 85% en estadio I y con una supervivencia del 88% a los 10 años¹⁶⁰.

La evaluación de los pacientes diagnosticados de una neoplasia pulmonar pasa por determinar el riesgo terapéutico, siendo la valoración del estado general del enfermo uno de los factores a tener en cuenta. Igualmente, el estado general o *performance*

status, además de ser una herramienta útil para la toma de decisión terapéutica, se correlaciona directamente con el pronóstico. Se han confeccionado diversas escalas semi-cuantitativa como la de Karnofsky¹⁶¹ o la elaborada por la *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)¹⁶² para evaluar el estado general del paciente, siendo esta última la recomendada por la OMS. Los pacientes candidatos a resección quirúrgica deben poseer un índice de Karnofsky $\geq 80\%$ o un ECOG de 0 – 1. Tabla 6.

ESTADO CLÍNICO DEL PACIENTE. ESCALAS DE ZUBROD Y KARNOSKY		
ECOG*	KARNOSKY	DEFINICIÓN
0	100	Asintomático.
1	80-90	Con síntomas. Ambulatorio.
2	60-70	Con síntomas. En cama menos del 50% del día.
3	40-50	Con síntomas. En cama más del 50% del día.
4	20-30	Postrado en cama

* ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*

Tabla 6. Estado clínico del paciente. Correlación entre los distintos niveles de las escalas de Zubrod (ECOG)* y de Karnosky.

1.5.1.4. Tabaquismo

Desde un punto de vista general, el papel del tabaquismo como factor pronóstico en el CP no está bien definido ya que la literatura actual es ambigua al respecto. Mientras que varios estudios informan que el antecedente de tabaquismo es un factor de mal pronóstico, otros no han encontrado tal asociación^{72,163}.

Ciertamente, el tabaquismo está asociado a muchos factores que pueden condicionar la supervivencia debido, principalmente, a la elevada comorbilidad asociada, la cual *per se* puede determinar la muerte del paciente, por lo que no es fácil conocer el impacto del tabaco como factor pronóstico independiente. En este sentido, determinados autores ha estudiado este factor ajustado según edad, comorbilidad, estado nutricional, etc., con resultados contradictorios por cuanto para algunos es un factor independiente¹⁶⁴, mientras otros no encuentran impacto alguno en la supervivencia¹⁶³.

En los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico, Kawai y cols.¹⁶⁵ comprobaron en un estudio multicéntrico de tumores clasificados como T1a que el tabaquismo tenía un impacto negativo en la supervivencia de los varones. Zhou y cols.¹⁶⁶, han comunicado que el cese en el hábito tabáquico antes del diagnóstico condicionó favorable-

mente la supervivencia, siendo ésta mejor cuanto mayor fue el tiempo del abandono del tabaco. Igualmente, los pacientes no fumadores gozaron de mejor pronóstico. Por su parte, Yoshino y cols.¹⁶⁷ concluyeron que el pronóstico fue mejor en los adenocarcinomas en estadio I en pacientes no fumadores, siendo peor en aquellos con una historia de tabaquismos de más de 20 años/paquete. Sin embargo, esta observación no se comprobó en los carcinomas escamosos.

1.5.1.5. Comorbilidad

El CP está asociado a la edad y al hábito tabáquico, y ambas circunstancias están fuertemente relacionadas con la comorbilidad. La EPOC, las enfermedades cardiovasculares, los antecedentes de otros tumores, etc., no son infrecuentes en pacientes diagnosticados de CP. La incidencia de estas otras patologías en pacientes operados de CP varía entre el 53% y el 80%^{138,168,169}. Este hecho, también presente en pacientes candidatos a cirugía en estadio I, puede condicionar no sólo la morbimortalidad perioperatoria sino además la supervivencia a largo plazo.

Algunos estudios han comprobado que antecedentes de diabetes mellitus, arteriopatía periférica o cardiopatía isquémica condicionan la mortalidad perioperatoria^{138,170}. Además, y dado que los pacientes resecados en estadio I presentan una mayor expectativa de vida a largo plazo, no es infrecuente que estos pacientes fallezcan de una causa distinta del cáncer del que fueron operados. Determinados autores han podido comprobar que un número importante de paciente, entre el 39,7 % y el 47%, no fallecen por recidiva tumoral^{42,169,171}, de aquí que la comorbilidad asociada ha sido motivo reciente de estudio como factor pronóstico. Incluso, algún autor ha comprobado que la incidencia y mortalidad por un segundo CP es mayor en estos pacientes¹⁷². Tampoco es infrecuente la mortalidad por otros tumores, por lo que la comorbilidad podría tener un doble impacto negativo en la expectativa de vida, uno directo *per se* y otro indirecto, provocando una disminución en los mecanismos de reconocimiento y destrucción de células tumorales¹⁷³.

Como hemos comentado, han sido múltiples los factores pronósticos estudiados en el CP¹⁷⁴. Sin embargo, han sido escasos los trabajos dedicados a la implicación pronóstica de la comorbilidad, sobre todo en pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico.

En estadio I patológico distintos *scores* de morbilidad han sido utilizados con resultados diversos y, a veces, contradictorios. Battafarano y cols.¹⁶⁹, en una serie de 451 pacientes clasificados en estadio I patológico, utilizan el índice de Kaplan-Feinstein para estimar el grado de severidad de la comorbilidad¹⁷⁵ y comprueban una tendencia significativa cuando comparan grado de severidad y supervivencia a los tres años. El riesgo relativo de muerte, ajustados los pacientes por edad, sexo, T y estirpe histológica fue 1,44 cuando la morbilidad fue moderada y de 1,94 para la morbilidad severa.

El índice o escala de comorbilidad de Charlson¹⁷⁶, además de su interés como condicionante de morbimortalidad perioperatoria¹⁷⁷, ha sido también utilizado como factor pronóstico a largo plazo en pacientes operados de CP en estadio I. Moro-Sibilot y cols.¹⁶⁸, en una serie de 588 pacientes, confirman que la comorbilidad tiene un impacto negativo en la supervivencia a largo plazo, objetivando como factores de mal pronóstico un índice de Charlson > 2, enfermedad hepática moderada-severa, tumor previo y enfermedad cerebro-vascular. Más recientemente, Wang y cols.¹⁷⁸ también ha comprobado que un índice de Charlson > 2 entraña un peor pronóstico en una serie de 426 pacientes. Sin embargo, el índice pronóstico de Kaplan-Feinstein no condicionó la supervivencia, contrariamente a lo comunicado por Battafarano y cols.¹⁶⁹

Como hemos comentado, la comorbilidad asociada puede tener un impacto significativo en la supervivencia, pero no es menos cierto que los pacientes operados de un CP también fallecen por esta enfermedad. Normalmente, los cinco años ha sido el punto de corte para considerar la enfermedad como curada^{160,179}, sin embargo, otros autores han comprobado que tras cinco años de seguimiento existe la posibilidad de muerte por recidiva del CP¹⁸⁰ y en el caso del estadio I patológico llega a ser del 8,8%¹⁸¹, por lo que cinco años libre de enfermedad no equivale a curación.

1.5.1.6. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Como hemos comentado anteriormente, existe un renovado interés en el estudio de la estrecha relación entre CP y EPOC, por lo que un buen número de pacientes diagnosticados de CP presentan una EPOC asociada, con un patrón espirométrico patológico en mayor o menor grado⁸⁹. La incidencia de la asociación de ambas entidades clínicas varía entre un 15,3% y un 70%^{55,56,138,168}, aunque esta variabilidad puede estar motivada por criterios diagnósticos, edad, sexo y exposición tabáquica¹⁸².

Son innumerables los estudios que han comprobado el papel que el volumen espirado forzado máximo en un segundo (FEV1) tiene en la morbimortalidad perioperatoria. Sin embargo, y aunque son escasos los trabajos, existe también en la actualidad un interés en el impacto del FEV1 en la supervivencia a largo plazo en pacientes resecaos en estadio I, ya que, como antes hemos comentado, un número no despreciable de estos enfermos fallecen de causas distintas al cáncer del que fueron operados, siendo en muchas ocasiones de origen respiratorio.

lizasa y cols.¹⁷¹, en un grupo de 402 pacientes clasificados en estadio I patológico y sometidos a lobectomía, comprobaron que el FEV1 < de 70% estuvo relacionado con la mortalidad a largo plazo por causa distinta a CP. Igualmente, López Encuentra y cols.¹⁸³ han comprobado que el diagnóstico de EPOC tiene un valor pronóstico en el estadio I patológico cuando condicionaron la supervivencia a partir del segundo año de la resección quirúrgica. Sekine y cols.¹⁸⁴ también han comprobado que la supervivencia fue significativamente peor en pacientes en estadio I patológico y diagnosticados de EPOC y observaron, además, una mayor incidencia de recidiva tumoral. Contrariamente a lo anteriormente apuntado, Moro-Sibilot y cols.¹⁶⁸ no refieren relación alguna entre la EPOC y la supervivencia a largo plazo.

1.5.2. Factores pronósticos dependientes del tratamiento

1.5.2.1. Amplitud de exéresis

Como se ha comentado anteriormente, la cirugía es el tratamiento de elección en los estadios precoces del CPNM. Aunque no existen estudios aleatorios que compa-

ren la cirugía con otras alternativas terapéuticas, la supervivencia a los cinco años de los pacientes operados está en torno al 73% en el estadio IA y del 58% en el estadio IB⁷. Por el contrario, aquellos pacientes que por diversos motivos no pueden ser operados tienen una menor expectativa de vida⁴⁴, recomendándose la radioterapia como tratamiento alternativo, siempre que sea posible⁴⁵.

La lobectomía es el procedimiento de elección en el tratamiento quirúrgico del CPNM en estadio I. La neumonectomía está indicada en aquellos tumores en los que una exéresis más económica no garantiza la resección completa, sobre todo en aquellos que se localizan en la encrucijada cisural. Sin embargo, comporta una mayor incidencia de morbilidad perioperatoria^{134,135}, y tiene un impacto negativo en la supervivencia a largo plazo¹⁸⁵, así como en la calidad de vida^{186,187}.

En ocasiones, la presencia de un tumor que invade el eje broncovascular puede condicionar la realización de resecciones angiobroncoplásticas que eviten la neumonectomía. Salvo alguna excepción¹⁸⁸, existe unanimidad en que la resección angiobroncoplástica conlleva una mortalidad perioperatoria significativamente menor que la neumonectomía, entre un 1,4% y 4,5% para la primera, y entre un 5,3% y 12,6% para la segunda¹⁸⁹⁻¹⁹¹. Sin embargo, es necesario valorar con rigor la toma de decisión de realizar este tipo de intervenciones por las posibilidades de recidiva local.

En tumores periféricos que invaden la cisura, se puede realizar una lobectomía ampliada a un segmento pulmonar vecino o una bilobectomía, evitando así la neumonectomía. Es escasa la información en cuanto al pronóstico de este tipo de cirugía, y con resultados contradictorios. Okada y cols.¹⁹² han comprobado que cuando existe invasión de la cisura el pronóstico es peor que los T1 o T2, por lo que concluyen que estos tumores deberían ser clasificados como T3, hecho en el que coinciden trabajos posteriores^{18,193,194}. Sin embargo, otros autores consideran que no implican un peor pronóstico^{195,196}, mientras que para Joshi y cols.¹⁹⁷ tienen un pronóstico intermedio entre T2 y T3.

Como se ha comentado anteriormente, la lobectomía es el tratamiento de elección, sin embargo, en pacientes de edad avanzada o con mala reserva respiratoria las

resecciones sublobares, segmentectomía o resección en cuña, pueden ser una opción quirúrgica. A pesar de los relativos buenos resultados, este tipo de resecciones continúan sometidas a debate por la incidencia de recidivas locales cuando se comparan con la lobectomía. El *Lung Cancer Study Group* llevó a cabo un estudio aleatorio en el que comparaba lobectomía *versus* resecciones sublobares en tumores clasificados como T1N0M0 y comprobaron un aumento de recidivas locales cuando se realizó una resección sublobar, si bien la tasa de mortalidad general o por cáncer fue equiparable en ambos grupos de pacientes¹⁹⁸. Debido al aumento del riesgo de recurrencia en las resecciones sublobares, la lobectomía continuaba siendo la resección mínima aceptable para el CP, mientras que las primeras se consideran una solución para aquellos pacientes que no pueden someterse a una lobectomía.

Sin embargo, la implantación de programas de diagnóstico precoz y el diagnóstico histológico de carcinoma bronquioloalveolar puro, con muy buen pronóstico, condicionó que determinados autores, sobre todo de la escuela japonesa, optaran por resecciones sublobares por la elevada probabilidad de que estos pacientes desarrollaran un segundo CP. En un metaanálisis llevado a cabo por Nakamura y cols.¹⁹⁹ llegaron a la conclusión de que los resultados de las resecciones sublobares son comparables a los obtenidos con la lobectomía. Sin embargo, y dada la heterogeneidad de las series analizadas, los resultados deben de ser realizados con cautela. Dos metaanálisis más recientes^{200,201} concluyen que, en general, la lobectomía y las resecciones sublobares tienen la misma supervivencia a los 5 años, pero la recidiva local es mayor cuando se realiza una resección en cuña. Sin embargo, en los pacientes con una edad superior a 70 años, la resección en cuña y la lobectomía arrojaron la misma supervivencia. Por otro lado, en tumores con un tamaño \leq de 2 cm, la segmentectomía es equivalente a la lobectomía. En el carcinoma bronquioloalveolar puro, con diagnóstico de certeza intraoperatorio y con un tamaño \leq de 2 cm, la resección sublobar es equivalente a la lobectomía. No obstante, los citados metaanálisis concluyen que son necesarios estudios aleatorios que confirmen estos resultados. En la actualidad están en marcha dos ensayos, uno liderado por el *American College of Surgeons Oncology Group*, protocolo Z4032, y un segundo llevado a cabo por el *Cancer and Leukemia Group B*, protocolo 140503.

Igualmente, en tumores de pequeño diámetro y de localización periférica, en estadio I clínico, la cirugía torácica videoasistida (VATS) puede ser una alternativa a la cirugía abierta^{202,203}. Uno de los puntos críticos de la VATS sería la limitación que podría plantear esta técnica a la hora de realizar una disección ganglionar sistemática. Este problema parece superado en la actualidad, ya sea en el número de ganglios reseca- dos como en el número de estaciones ganglionares analizadas²⁰⁴.

1.5.2.2. Linfadenectomía

Los principios de la cirugía oncológica requieren, no sólo la exéresis tumoral con unos límites de resección límites libres de tumor, sino también la extirpación de los ganglios locorre-gionales tributarios del drenaje linfático pulmonar, es decir, una linfadenectomía reglada. Ello permite evaluar el pronóstico del paciente y la necesidad o no de tratamiento adyuvante a la cirugía. En la actualidad, parece universalmente aceptado que la resección pulmonar junto a una linfadenectomía es el tratamiento quirúrgico de elección en el CPNM^{38,205}.

En cuanto a la linfadenectomía, existen distintos procedimientos quirúrgicos que varían desde no hacer ningún tipo de muestreo hasta la disección ganglionar extendida que incluye ganglios del hemitórax contralateral situados en territorio N3, pasando por las dos técnicas más aceptadas actualmente: el muestreo ganglionar (MG) y la linfadenectomía sistemática (LS). En el primer caso, se realizaría la exéresis de los ganglios presentes en determinadas regiones mediastínicas en función de la localización lobar del CP. En la LS se resecarían todos los ganglios de todos los espacios mediastínicos homolaterales al tumor incluyendo, en bloque, la grasa periganglionar^{206,207}.

Sin embargo, el papel de la linfadenectomía en la cirugía oncológica continúa siendo un tema a debate del que no puede sustraerse el CP²⁰⁸. Evaluar el papel de ésta en el CP exige realizarlo desde la perspectiva del riesgo-beneficio, tarea harto difícil dado las innumerables limitaciones derivadas de la diversidad de técnicas, ya citadas, para la estadificación ganglionar^{206,207} y por la persistencia de varios mapas ganglionares^{209,210}. Este último punto, determinan cierta dificultad para la clasificación anatómica precisa de determinadas estaciones ganglionares y, por ello, una considera-

ble discordancia interobservador, 21,5%, lo que provoca que un porcentaje de pacientes clasificados como N1, 34,1%, sean categorizados como N2 por otro²¹¹. Con el fin de reconciliar las discrepancias entre los mapas antes citados, la IASLC ha propuesto un nuevo mapa. No obstante, preguntas clásicas como dónde empieza el mediastino y termina el hilio pulmonar tienen difícil respuesta²¹².

La realización de una linfadenectomía puede producir un incremento en la morbimortalidad perioperatoria. En la bibliografía consultada al respecto, los resultados son contradictorios. Okada y cols.²¹³ comparan la morbilidad en 377 pacientes sometidos a MG con una serie histórica de 358 sometidos a LS, y observan una morbilidad significativamente menor con la primera técnica con respecto a la segunda, 10,1% y 17,3%, respectivamente. Resultados similares reportan los estudios de Izbicki y cols.²¹⁴ y Sugi y cols.²¹⁵, ambos estudios con carácter aleatorio y donde se comparan ambas técnicas, objetivándose una prolongación en el tiempo quirúrgico, mayor necesidad de transfusiones sanguíneas, mayor duración de la fuga aérea, mayor necesidad de broncoaspiraciones y lesiones en estructuras anatómicas como el conducto torácico y nervio recurrente cuando se realiza una LS²¹⁵. Aoki y cols.²¹⁶ contraindican la LS en pacientes octogenarios al observar una mayor tasa de morbimortalidad perioperatoria.

Por el contrario, otros autores no han comprobado una mayor morbimortalidad perioperatoria en la LS^{217,218}. En dos estudios aleatorios, la LS no comportó una mayor tasa de morbilidad perioperatoria que el MG^{139,219,220}. Cabe destacar este último estudio de Darling y cols., llevado a cabo por el *American College of Surgeons Oncology Group* (ACOSOG Z0030), donde se analizaron 1023 pacientes, siendo la morbilidad de un 38% en ambos grupos y existiendo únicamente diferencias significativas en el tiempo quirúrgico, mayor en el caso de la LS.

El beneficio que puede comportar el tipo de linfadenectomía realizada exige analizarlo desde la perspectiva de la correcta estadificación del paciente y del impacto que pueda tener en la supervivencia.

Parece obvio que cuanto más amplia sea la linfadenectomía practicada mayor será la probabilidad de certeza de la estadificación patológica. Sin embargo, este punto es

conflictivo ya que determinados autores no encuentran que el porcentaje de N1 o N2 hallados mediante la LS sistemática sea significativamente diferente del obtenido mediante MG de determinadas estaciones ganglionares²¹⁵. Por el contrario, otros autores si demuestran una mejor estadificación de los pacientes cuando se realiza una LS, dada la presencia de un porcentaje de casos, que oscila alrededor del 5%, donde se observan N2 ocultos cuando se practica un MG^{220,221}.

La LS, impulsada por el *National Cancer Central Hospital* de Japón, es la que ha obtenido un mayor grado de aceptación e incluye, junto a la extirpación de todos los ganglios pulmonares, la exéresis en bloque de las adenopatías mediastínicas homolaterales y la grasa mediastínica que las rodea²⁰⁹. Determinados autores, sobre todo de la escuela japonesa, han revisado retrospectivamente sus resultados, concluyendo que la práctica de una LS debe de estar en función del tamaño tumoral, de la estirpe histológica o de la localización tumoral, siempre que el muestreo intraoperatorio de los ganglios hiliares sea negativo^{215,222,223}. Por el contrario, otros autores opinan que la LS debe ser realizada en todos los pacientes ya que la ausencia de afectación ganglionar hilar no garantiza que no exista afectación ganglionar mediastínica²²⁴⁻²²⁶.

El impacto de la linfadenectomía en la supervivencia es también incierto. Existen, en la actualidad, cuatro estudios realizados con carácter aleatorio y sólo en uno de ellos, el realizado por Wu y cols.²¹⁹, se encuentran diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia y el periodo libre de enfermedad, siendo estos dos aspectos más favorables en el caso de la LS. Por el contrario, los otros tres ensayos, no encuentran diferencias significativas entre el MG y la LS en el conjunto del estudio^{215,220,221}, y sólo se aprecian diferencias en determinados subgrupos de pacientes, como es el caso de los tumores con afectación ganglionar N1 hilar o N2 en un solo nivel, que muestran una menor recurrencia cuando son sometido a una LS²²¹.

Por último, sólo existe un metaanálisis realizado por Wright y cols.³⁸ que, basándose en los estudios anteriores, concluye que existe una mejoría significativa en la supervivencia cuando la resección del CP se asocia a una LS.

1.5.2.3. Número de ganglios resecaados

Más allá de la importancia de la extensión de la linfadenectomía, algunos autores han comprobado que el número de ganglios extirpados, independientemente de su localización, condicionan significativamente la supervivencia²²⁷.

Ludwig y cols.²²⁸ han valorado el impacto del número de ganglios analizados en la supervivencia de 16.800 pacientes sin invasión tumoral ganglionar, N0. Incluyen en el estudio tumores clasificados como T1, T2 y T3, y establecen distintos grupos de pacientes según el número de adenopatías analizadas: 1-4, 5-8, 9-12, 13- 16 y más de 16, concluyendo que la supervivencia depende del número de ganglios analizados. Este hecho es, probablemente, debido a una mejor clasificación del grado de afectación tumoral ganglionar. Aunque los autores se muestran reacios a recomendar un número óptimo de ganglios analizados, se estimó que éste debe de estar entre 11 y 16 adenopatías.

En estadio I patológico, Wu y cols.²²⁹ han comprobado, en una serie de 321 pacientes, que el número de adenopatías resecaadas condiciona la supervivencia, y establecen el punto de corte en 15 ganglios, considerando que el número de adenopatías analizadas es una referencia en la calidad de la linfadenectomía. Gajra y cols.²³⁰, en una serie de 442 pacientes en estadio I, establecen cuatro grupos según el número de ganglios analizados, < 4, entre 4-6, entre 7-9 y > 9, y comprueban que esta división tiene un impacto significativo en la supervivencia, estableciendo el punto de corte óptimo en 6 adenopatías.

En estadio IB, Cerón y cols.²³¹, en una serie de 300 pacientes, comprobaron mediante análisis multivariante que el número de ganglios, junto al tamaño tumoral condicionan la supervivencia, por lo que concluyeron que se deben de extirpar el mayor número de ganglios posibles.

Por el contrario, y con respecto al estadio IA, otros autores no han comprobado relación alguna entre el número de ganglios extirpados y la supervivencia⁴². Sin embargo, Ou y cols.²³², en una serie de 2545 pacientes clasificados en estadio IA, concluyen que el número de ganglios analizados es un factor pronóstico independiente tanto en la

supervivencia en general como en la supervivencia específica por CB, estableciendo el número óptimo de ganglios resecaos entre 11 y 15 adenopatías.

1.5.3. Factores pronósticos dependientes del tumor

1.5.3.1. Estirpe histológica

Como ya hemos señalado, la clasificación histopatológica publicada por la OMS distingue, fundamentalmente, cuatro tipos morfológicos: el carcinoma escamoso, el adenocarcinoma, el carcinoma de células grandes, agrupados bajo la denominación de CPNM, constituyendo el 80-85% de todos los casos, y el CPM⁶⁰.

Desde una perspectiva general, no está definido cuál es el impacto pronóstico de las distintas estirpes histológica que configuran el CPNM. Determinados autores refieren un mejor pronóstico del adenocarcinoma con respecto al carcinoma escamoso^{43,233}. Sin embargo, otros autores observan un mejor pronóstico en el carcinoma escamoso^{123,234,235} y otros no refieren diferencias en la supervivencia entre ambas estirpes^{131,236}.

En cuanto a pacientes operados por un CPNP en estadio I, también los resultados son contradictorios. Algunos autores refieren un mejor pronóstico para los pacientes operados de un carcinoma escamoso, mientras otros refieren mejores resultados en los adenocarcinomas²³⁷⁻²³⁹.

Estas diferencias pronósticas podrían estar relacionadas con otros condicionantes. Como es bien conocido, el tabaquismo está asociado con todos los tipos histológicos de CP, pero hasta no hace muchos años la mayoría de estudios sugerían que el desarrollo de un carcinoma epidermoide era más frecuente entre la población fumadora, por lo que una de las posibles razones por las que éste pudiera tener un peor pronóstico podría ser por factores asociados al tabaquismo como la comorbilidad, la malnutrición, el bajo nivel socioeconómico o un estado inmune deficiente²⁴⁰. Sin embargo, y como ya se ha comentado en el capítulo dedicado a la epidemiología del CP, ha existido un cambio en el patrón histológico del mismo por cuanto que el adenocarcinoma es la estirpe histológica más frecuente debido, principalmente, al consumo de tabaco. En este sentido,

determinados autores han comunicado que el comportamiento del adenocarcinoma causado por el tabaco expresan un peor pronóstico que aquellos no relacionados con el mismo⁶⁶.

En un intento de aclarar este punto, Maeda y cols.²⁴¹ han comprobado en tumores en estadio IA que el carcinoma epidermoide condicionó una peor supervivencia que el adenocarcinoma, si bien el primer grupo se relacionó significativamente con varones fumadores y de mayor edad, y que un número importante de pacientes falleció de otra causa no relacionada con el CP. Sin embargo, cuando estudiaron el intervalo libre de enfermedad, de nuevo el carcinoma escamoso tuvo un impacto negativo en la supervivencia, que los autores relacionan con una mayor frecuencia de invasión vascular y linfática en esta estirpe. Por el contrario, tales diferencias no fueron objetivadas cuando fue estudiado el estadio IB, que los autores relacionan con que el carcinoma bronquioloalveolar fue el subtipo predominante entre los adenocarcinomas en estadio IA, hecho no observado en el estadio IB.

Este último punto también podría explicar, en cierta medida, las diferencias encontradas en la literatura en cuanto a la estirpe histológica como factor pronóstico. Las divergencias, en cuanto al mejor pronóstico de los adenocarcinomas, puede estar condicionado por los distingos subgrupos que configuran las series consultadas, ya que el pronóstico de un carcinoma bronquioloalveolar es totalmente distinto que el de un adenocarcinoma invasor, por lo que hay que interpretar con cautela los resultados publicados con anterioridad al año 2000²⁴², es decir, con anterioridad a la última revisión de la OMS ya que, históricamente, el concepto de adenocarcinoma es el que más cambios ha sufrido, a pesar de lo cual engloba un grupo de tumores no homogéneo⁶⁰. Tabla 7.

En 1995 Noguchi y cols.²⁴³ publicaron un estudio realizado en adenocarcinomas periféricos, de menos de 2 cm de diámetro, clasificados histopatológicamente en seis grupos distintos, en el que comprobaron que los carcinomas bronquioloalveolares puros (tipo A), o con un área de colapso alveolar (tipo B), mostraron una supervivencia a los 5 años del 100%, significativamente mejor que aquellos con fibrosis central (tipo C), que fue del 74,8%, y a su vez mejor que los clasificados como adenocarcinomas pobremente diferenciados (tipo D), con una supervivencia del 52,4%, no estimando la supervivencia

de los adenocarcinomas tubulares (tipo E) o los papilares (tipo F) dado el escaso número de pacientes.

Subclasificación histórica del adenocarcinoma (ADC) de pulmón según OMS			
1967	1981	1999	2004
Broncogénico Acinar Papilar Bronquioloalveolar	ADC acinar ADC papilar Ca. Bronquioloalveolar Ca. sólido productor de mucina	Acinar Papilar Ca. bronquioloalveolar No mucinoso Mucinoso Mixto ADC sólido productor de mucina ADC con subtipos mixtos Variantes ADC fetal bien diferenciado Mucinoso (colide) Cistoadenocarcinoma mucinoso ADC en anillo de sello ADC de células claras	ADC subtipos mixtos ADC acinar ADC papilar Ca. bronquioloalveolar No mucinoso Mucinoso Mixto o indeterminado ADC sólido productor de mucina ADC fetal ADC mucinoso (coloide) Cistoadenocarcinoma mucinoso ADC en anillo de sello ADC de células claras

Tabla 7. Evolución histórica en la clasificación del adenocarcinoma pulmonar.

Posteriormente esta clasificación se correlacionó con los hallazgos en TAC viendo que el tipo A pertenece a nódulos en vidrio deslustrado (*ground glass*), el B y C a *ground glass* con área sólida central pequeña y el resto a nódulos sólidos en su totalidad o casi totalidad²⁴⁴.

Estos hechos pusieron de manifiesto que era necesario reconsiderar el concepto de adenocarcinoma pulmonar, siendo innumerable los trabajos realizados al respecto^{242,245,246}.

Sin duda, estamos inmersos en un momento clave dentro del estudio del adenocarcinoma de pulmón, con importantes avances que acontecen en todos los niveles, incluyendo el estudio morfológico, la biología molecular, el diagnóstico radiológico, la clínica, el pronóstico y el tratamiento²⁴⁷. Desde esta perspectiva, se ha creado un panel de expertos configurado por la IASLC, la *American Thoracic Society* y la *European Respiratory Society*, siendo uno de los principales objetivos el reconocimiento de que el diagnóstico de adenocarcinoma pulmonar requiere un enfoque multidisciplinar y proponen, desde un punto de vista morfológico, una nueva clasificación histológica²⁸. Tabla 8.

IASLC / ATS / ERC INTERNATIONAL MULTIDISCIPLINARY CLASSIFICATION OF LUNG ADENOCARCINOMA	
1.	Lesiones preinvasivas <ul style="list-style-type: none"> • Hiperplasia adenomatosa atípica • Adenocarcinoma in situ (anteriormente BAC) <ul style="list-style-type: none"> ○ No mucinoso ○ Mucinoso ○ Mixto mucinoso / no mucinoso
2.	Adenocarcinoma mínimamente invasivo (tumor de crecimiento lipídico predominante con ≤5 mm de invasión) <ul style="list-style-type: none"> • No mucinoso • Mucinoso • Mixto mucinoso / no mucinoso
3.	Adenocarcinoma invasor <ul style="list-style-type: none"> • Predominantemente de crecimiento “lepídico” • Predominantemente acinar • Predominantemente papilar • Predominantemente micropapilar • Predominantemente sólido
4.	Variantes <ul style="list-style-type: none"> • Adenocarcinoma mucinoso con patrón de crecimiento “lepídico” (anteriormente BAC mucinoso) • Cistoadenocarcinoma mucinoso • Coloide • Fetal (baja y alto grado) • Entérico

Tabla 8. Nueva clasificación histológica del adenocarcinoma pulmonar.

Desde el punto de vista pronóstico, esta nueva clasificación ha sido validada recientemente en una serie de 514 pacientes en estadio I patológico por Yoshizawa y cols.³³, ya que concluyen que identifica categorías histológicas con un claro impacto en la supervivencia, y que podría ser de utilidad en la identificación de candidatos que podrían beneficiarse de tratamiento adyuvante a la cirugía. En este sentido identifican tres grupos de riesgo. Los de bajo riesgo configurado por el adenocarcinoma in situ y el mínimamente invasivo, con una supervivencia del 100% a los 5 años, los de riesgo intermedio, definido por el predominantemente lipídico no mucinoso, predominantemente papilar o acinar, con una supervivencia del 90, 83 y 84% , respectivamente, y los del riesgo elevado configurado por el adenocarcinoma invasor mucinoso, el predominantemente coloide, el predominantemente sólido y el predominantemente micropapilar, con una supervivencia del 75, 71, 70 y 67%, respectivamente.

Rusell y cols.³⁴ posteriormente también han validado estos grupos de riesgo en una serie de 210 adenocarcinomas pulmonares.

1.5.3.2. Tamaño

El estudio del tamaño tumoral es un factor pronóstico clásico por cuanto que ha sido, y sigue siendo, motivo de interés en el pronóstico del CP, sobre todo, en ausencia de invasión de estructuras adyacentes al tumor o de afectación ganglionar o a distancia, es decir, en tumores clasificados en estadio I.

Como se ha comentado anteriormente en el apartado dedicado al sistema de estadificación TNM, el tamaño tumoral es uno de los parámetros clave en la estadificación de los pacientes en Estadio I, por cuanto que los 3 cm han sido el punto de corte para clasificar un tumor como T1 o T2.

Este punto de corte se ha mantenido desde la publicación de la primera edición del sistema de estadificación propuesta por el AJC en 1974⁵, hasta la actualidad, habiendo permanecido, por tanto, este criterio inalterable durante más de un cuarto de siglo. Aunque en la actual clasificación, persisten los 3 cm como límite para encuadrar un tumor como T1 o T2, los tumores clasificados T1 se han visto subclasificados como T1a o T1b, estableciendo como punto de corte los 2 cm. Los tumores con un diámetro superior a los 3 cm también se han modificado, creando tres categorías. Los tumores con un tamaño comprendido entre 3,1 y 5 cm han sido clasificados como T2a, los comprendidos entre 5,1 y 7 cm como T2b y aquellos con un diámetro superior a 7 cm han pasado a engrosar el grupo clasificado como T3^{7,8}.

Ciertamente, la modificación de un factor pronóstico debe ser considerado si tiene capacidad de modificar la predicción y exactitud en una correcta clasificación en el sistema TNM¹¹¹. En este sentido, sobre todo en la última década, han aparecido algunos trabajos en los que se concluía que el tamaño tumoral debería ser reconsiderado en el Estadio I, tanto en tumores \leq de 3 cm^{22,23,41,248,249} como en tumores de mayor tamaño^{31,40,250-255}.

Nesbitt y cols.²⁵⁶, en una revisión de los resultados obtenidos con cirugía en estadios precoces, comprobaron una vez más que la supervivencia de los pacientes a los que se les reseca un tumor clasificado como T1N0M0 era significativamente mejor que

los T2N0N0. Sin embargo, la supervivencia a los 5 años del estadio IA osciló entre el 68,5 y el 83% según las series consultadas, por lo que algunos autores creyeron que el estadio IA no estaba configurado por un grupo homogéneo de pacientes.

En este sentido, Padilla y cols.^{22,41} pudieron comprobar que el diámetro tumoral, considerado tanto de forma continua como categórica, condicionaba la supervivencia en una serie de 158 pacientes operados de un CP y clasificados en estadio I según la edición del TNM de 1986¹⁰⁹ y con diámetro tumoral \leq de 3 cm, por lo que concluyeron que, retomando una anterior observación de Read y cols.^{257,258}, sería necesario revisar el estadio IA, y configurar dos grupos de pacientes, estableciendo como punto de corte los 2 cm. Estos autores siguieron comprobando que la edición de 1997, en la que el estadio I fue subdividido en estadio IA y IB, el tamaño tumoral seguía condicionando la supervivencia en ambos grupos de pacientes^{31,41,251}.

Estudios posteriores, salvo excepciones^{120,259,260}, alguno de ellos cuestionados por el número de casos o por el diseño de estudio²⁶¹, comprobaron que el tamaño es una variable pronóstica clave y que debería modificarse la 7ª edición del TNM, estableciendo el corte el 2 cm^{40,248,254,262-266} o en 1,5 cm²⁶⁷.

La *Japan Lung Cancer Society* junto con la *Japanese Association for Chest Surgery* y la *Japanese Respiratory Society*, crearon el *Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry*⁴³ con el fin de aclarar puntos conflictivos de la 6ª edición del TNM²⁶⁸. Asamura y cols.⁴³, en una serie de 1.951 tumores clasificados en estadio IA, 1.065 \leq 2cm y 886 entre 2,1 y 3 cm, comprobaron que la supervivencia de los primeros era significativamente mejor, por lo que sugirieron que la próxima edición del TNM debería considerar dos grupos en el estadio IA, los T1a y T1b, estableciendo como punto de corte los 2 cm.

Como ya se ha citado anteriormente, en 1999, la IASLC puso en marcha un proyecto con el fin de reunir la suficiente masa crítica que le permitiera validar o no las consideraciones anteriormente apuntadas. En una serie de 1.074 pacientes, 492 con tumores \leq 2cm y 582 con tumores de 2,1-3 cm, la supervivencia a los 5 años fue significativamente mejor en el primer grupo, 77% versus 71%, por lo que recomendaban que en la

7ª edición de la clasificación TNM los tumores clasificados como T1 deberían de ser subclasificados como T1a y T1b, estableciendo los 2 cm como punto de corte¹³.

Ante esta evidencia, la actual edición recoge esta modificación, clasificando los tumores encuadrados en este estadio en dos subgrupos, T1a y T1b, estableciendo como punto de corte los 2 cm^{7,8}. Fig. 4.

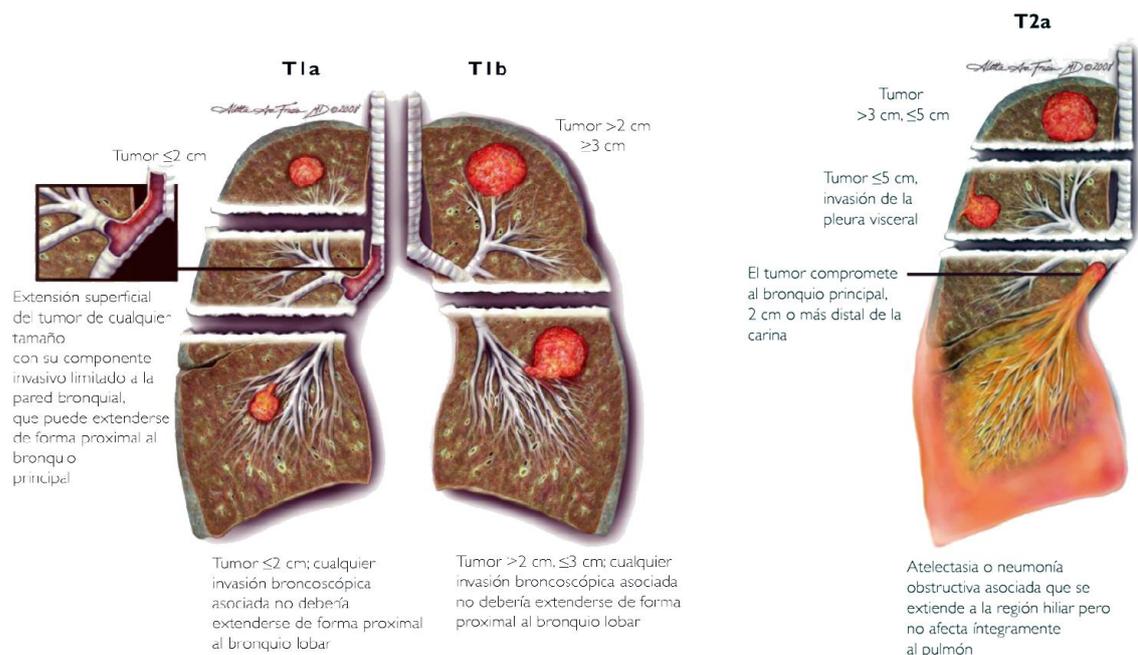


Figura 4. TNM

Copyright 2008 Aletta Ann Fraizer, MD

1.5.3.3. Localización

La localización central o periférica de un CP es un concepto radiológico y/o endoscópico que, si bien fue un factor pronóstico estudiado en la década de los años cincuenta y sesenta, con el advenimiento de los códigos TNM y la clasificación por estadios ha quedado postergada su inclusión como variable pronóstica.

Como ya se ha comentado, la revisión del TNM publicada en 1997 dividió el estadio I en dos subgrupos, el estadio 1A (T1N0M0) y estadio 1B (T2N0M0), dado la diferen-

cia significativa objetivada en ambos grupos, por ejemplo, y como ya hemos tratado anteriormente, en los tumores con un tamaño ≤ 3 cm y los de mayor tamaño¹¹⁰.

Sin embargo, el descriptor T define un tumor primario no sólo por el tamaño, sino que también viene definido por su localización en la vía aérea y por el grado de extensión tumoral. Por ejemplo, un tumor con un tamaño ≤ 3 cm pero con IPV o que esté localizado a más de 2 cm de carina y proximalmente a la entrada de un bronquio lobar o que se manifieste radiológicamente como una atelectasia o neumonitis desde el hilio pulmonar, pero sin afectar a todo el pulmón, el tumor es clasificado como T2.

El descriptor T2 ha permanecido inalterable desde 1974⁵, sin embargo, en la edición actual ha sido modificado, por cuanto que los tumores con un tamaño > 7 cm ha pasado de T2 a T3. No obstante, no se ha creído oportuno evaluar el impacto de otros criterios como la localización bronquial o la expresión radiológica del tumor ya sea por el reducido número de pacientes, por la inconsistencia de los resultados o por la falta de validación¹³.

Ciertamente, es muy escasa la literatura dedica al valor pronóstico de la localización bronquial donde asienta el tumor o de la expresión radiológica del mismo. Recientemente, Ou y cols.²⁶⁹ recogen la experiencia del *California Cancer Registry*, identificando 10.545 pacientes resecaos por un CB clasificados en estadio IB clínico, valorando la supervivencia de 223 pacientes con un tumor \leq de 3 cm y clasificados como T2 por estar localizados en el eje del bronquio principal a más de 2 cm de carina, no encontrando diferencias significativas en cuanto a la supervivencia con respecto a los pacientes clasificados como T1N0M0.

Igualmente, es muy escasa la bibliografía dedicada desde el punto de vista quirúrgico. Naruke y cols.²⁷⁰ y Watanabe y cols.²⁷¹ identificaron un escaso grupo de pacientes con un tumor confinado en bronquio principal y a menos de 2 cm de carina y con una supervivencia a los 5 años del 80% y del 100%, respectivamente.

Padilla y cols.²², en una serie 143 pacientes con tumores ≤ 3 cm, 26 fueron clasificados como T2N0M0 por su localización bronquial, no objetivando diferencia significativa en la supervivencia a los 5 años cuando fueron comparados con tumores T1N0M0.

1.5.3.4. Invasión pleural

Como ya se ha comentado en apartados previos, es en 1986 cuando el AJC revisa la estadificación TNM vigente hasta ese momento, y modifica el estadio I. Éste queda así definido por los tumores T1N0M0 y T2N0M0, pasando a engrosar los T1N1M0 el estadio II¹⁰⁹. Igualmente, es en este momento cuando se considera por primera vez la IPV como un factor de mal pronóstico. De tal forma, los tumores con un tamaño \leq de 3 cm pero con IPV pasan a ser clasificados como T2. Esta modificación ha permanecido constante en las distintas revisiones de la clasificación TNM hasta la actualidad. Sin embargo, el valor pronóstico de la IPV ha sido motivo de polémica por cuanto que los resultados publicados han sido controvertidos, hecho, probablemente debido, a que no ha existido un criterio morfológico consensuado y homogéneo para clasificar el grado de invasión pleural, lo que ha condicionado una importante variabilidad interobservador²⁷².

Para abordar la afectación tumoral de la pleura visceral, es necesario recordar la descripción microscópica de sus capas. Así, ésta estaría constituida por cuatro capas: (1) una capa única de células mesoteliales que descansan sobre una lámina basal, (2) una capa de tejido conectivo submesotelial, (3) fibras elásticas que se disponen formando una sola capa prominente, pero que también pueden formar una capa discontinua, con cantidades variables de tejido conectivo fibroso entre dos capas elásticas (en ocasiones descrita como una quinta capa independiente), y por último (4) una capa de tejido conectivo de espesor variable que separa la capa elástica del parénquima pulmonar, delimitado éste por una capa de neumocitos que descansa sobre una delgada membrana basal.

Actualmente, en un intento de consensuar los criterios que definan la IPV, la IASLC¹⁷ estableció en 2008 una serie de recomendaciones en cuanto a las técnicas histológicas, los límites morfológicos y la clasificación de los niveles de afectación de la pleura visceral.

Dichas recomendaciones se basan en los estudios previos de Hammar y cols.²⁷³ publicados en 1988, ratificados y asumidos por la *Japan Lung Cancer Society* en el 2000²⁷⁴. En este trabajo, Hammar y cols.²⁷³, proponen los siguientes niveles de afectación de la pleura visceral. Fig. 4:

- p10: Cuando la afectación tumoral se queda por debajo de la capa elástica de la pleura visceral.
- pl1: Cuando la afectación sobrepasa la capa elástica, pero no alcanza la superficie de la pleura.
- pl2: Cuando la lesión alcanza la superficie de la pleura visceral sin afectar a la pleura parietal.
- pl3: Cuando la extensión tumoral llega a la pleura parietal.

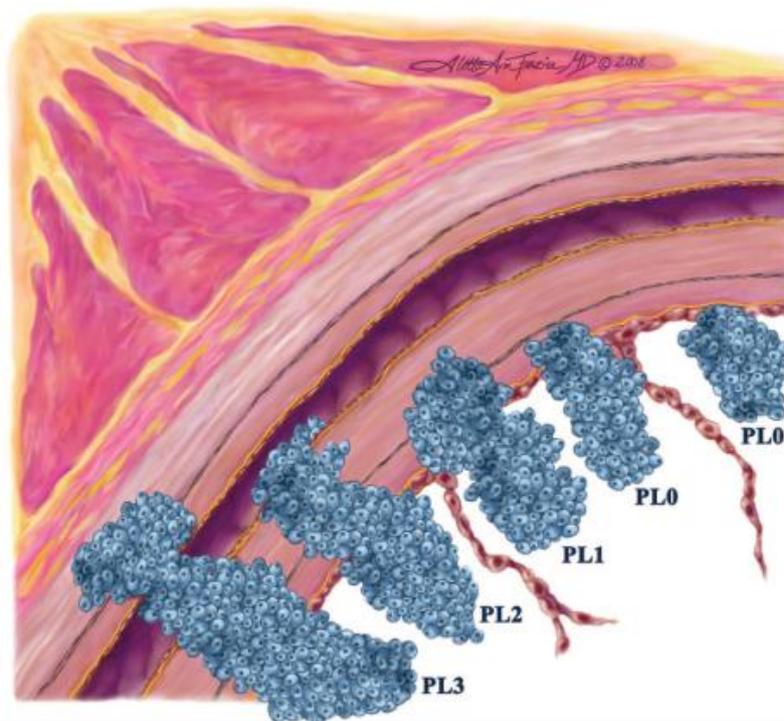


Figura 5. Niveles de afectación de la pleura visceral.

Copyright 2008 Aletta Ann Fraizer, MD

Esta división se trasladaría, dentro del actual sistema TNM, de la siguiente forma:

- Un tumor con afectación pI0 mantendría su clasificación en función únicamente del tamaño.
- Un tumor pI1 o pI2, con un tamaño ≤ 5 cm., se clasificaría como T2a.
- Un tumor pI1 o pI2, con un tamaño comprendido entre 5.1 y 7 cm., se clasificaría como T2b.
- Un tumor pI1 o pI2, con un tamaño > 7 cm., o pI3, se clasificaría como T3.

Como vemos, en ausencia de afectación ganglionar, existiría una migración pronóstica a estadios superiores: los tumores ≤ 3 cm pasarían de un estadio IA a un IB, los tumores ≤ 5 cm pasarían a un estadio IB, los comprendidos entre 5.1 y 7 cm. a un IIA y los > 7 cm o pI3 a un IIB.

De la misma manera, se recomienda el estudio inicial de la pleura visceral con una técnica estándar de hematoxilina-eosina, reservando el uso de las distintas técnicas de tinción de las fibras elásticas para casos donde existan dudas sobre un nivel de afectación pI0 o pI1, o cuando la pleura visceral y parietal están tan adheridas que es difícil definir la capa superficial de la pleura visceral.

Estas técnicas permiten, según distintos autores, un cambio en la estadificación pulmonar, ya que entre un 19 y un 45 % de casos con dudas del nivel de afectación de la pleura visceral, aumentan la clasificación del tumor a T2^{275,276}, aunque desde el punto de vista general en la clasificación de los tumores pulmonares sólo supondría un 10 %²⁷⁶.

Aunque el proyecto de la 7ª edición de la clasificación TNM ha sido muy ambicioso, presenta una serie de limitaciones dentro del estudio de acrónimo T, no habiéndose podido validar diversos descriptores, como la IPV, la localización bronquial y la atelectasia/neumonitis obstructiva para clasificar un tumor como T1 o T2, independientemente del tamaño, dejando pendiente el estudio del impacto de la IPV para la próxima revisión prevista para el año 2016¹⁶.

El papel de la IPV como factor pronóstico en la supervivencia del CP es, como ya hemos comentado, controvertido. Distintos autores publican resultados diversos. Padilla y cols. en una serie de 158 pacientes clasificados en estadio I y con un diámetro \leq de 3 cm, la IPV no tuvo impacto alguno en la supervivencia a 5 años²². Martini y cols. refieren diferencias marginales, $p = 0,06$, sobre un grupo de 598 enfermos en estadio I²⁷⁷. Ninguno de los dos trabajos utilizaron el enfoque de Hammar y cols.²⁷³ en su estudio.

Sin embargo, los trabajos publicados siguiendo el esquema histológico recomendado por Hammar y cols.²⁷³, muestran a la IPV como un factor independiente de mal pronóstico en el CP. Osaki y cols.²⁷⁸, dentro de un estudio de 474 de tumores T1-T2, distinguen un grupo 332 clasificados como N0 donde se aprecian diferencias significativas en la supervivencia entre tumores ≤ 3 cm pI0 y pI1, y entre > 3 cm pI0 y pI1, no existiendo diferencias entre > 3 cm pI0 y ≤ 3 cm pI1, mostrándose además la IPV como un factor independiente en el análisis multivariado. Resultados similares comunican Shimizu y cols.²⁷⁹ donde, para el estadio I, la IPV es estadísticamente significativa en el análisis multivariado junto con la edad > 65 años, el sexo, la invasión vascular y linfática. Recientemente, Maeda y cols., en un estudio de 1204 pacientes en estadio I, también informan de dos factores independiente de mal pronóstico, la IPV y la invasión vascular intratumoral²⁶.

1.5.3.5. Grado de diferenciación

Los tumores bien diferenciados han mostrado, desde una perspectiva general, mejor pronóstico que los moderadamente diferenciados y estos a su vez mejor que los pobremente diferenciados. Es escasa la literatura que hace referencia a esta variable en el CPNM. Desde una perspectiva general, Sun y cols.²⁸⁰ concluyen que el grado de diferenciación histológica es una variable pronóstica independiente, ajustada a la edad, sexo, historia de tabaquismo, estadio, estirpe histológica y modalidad de tratamiento. También se ha mostrado como factor pronóstico mediante análisis multivariante tanto en estadio I patológico²⁸¹, como en tumores con un diámetro máximo de 3 cm²⁷ o de 2 cm²⁸².

1.5.3.6. Invasión vascular y linfática

Dentro de los muchos factores pronósticos no contemplados por la clasificación TNM, se encuentran las características histológicas del tumor desde el punto de vista de la invasión microscópica de estructuras vasculares y nerviosas. En el primer aspecto, consideraríamos la invasión por parte de la lesión tumoral de vasos sanguíneos, arteriales o venosos, y los vasos linfáticos, definiéndose como tal la presencia de células tumorales en el interior de sus luces.

Los primeros estudios realizados por Shields y cols.²⁸³, Roberts y cols.²⁸⁴ y Brechot y cols.²⁸⁵ mostraban que sólo la invasión de los vasos linfáticos determinaban un mal pronóstico y no la invasión de los vasos sanguíneos. Sin embargo, y pesar de que estudios recientes como el de Poncelet y cols.²⁸⁶ no refieren diferencias en la supervivencia al analizar la invasión vascular como factor pronóstico de fases iniciales de CP, son muchos los trabajos que demuestran que ambos sistemas vasculares juegan un papel importante en el pronóstico de estos pacientes, siendo, en la mayoría de los estudios publicados, un factor con carácter independiente a la hora de calcular la supervivencia.

En este último sentido y centrando la atención en el estadio I, destacan el trabajo de Pechet y cols.²⁸⁷; su estudio de 100 pacientes en esta estadificación patológica muestra diferencias significativas en la supervivencia cuando se presenta o no una invasión arterial, 73 % frente a un 38 % respectivamente, siendo un factor pronóstico independiente en el análisis multivariante. Resultados similares en estadio I son comunicados por otros autores, tanto para la invasión de vasos sanguíneos como para los vasos linfáticos²⁸⁸⁻²⁹¹.

Shimada y cols.²⁹² van un paso más allá en su estudio y comparan, en una serie de 1000 pacientes consecutivos sometidos a una resección completa, la ausencia de invasión, la invasión vascular intra y extratumoral, observando diferencias significativas en la supervivencia entre los tres grupos y mostrando el peor pronóstico la invasión vascular extratumoral. Asimismo, la tendencia a la presencia de metástasis a distancia es significativamente mayor en este último grupo.

Kawachi y cols.²⁹³, en un estudio sobre 402 pacientes en estadio I, concluyen que la invasión de vasos linfáticos y sanguíneos junto con la invasión pleural y los niveles preoperatorios de CEA son factores independientes que determinan una tendencia a la recidiva tumoral en el primer año tras la resección tumoral. Similares resultados presentan Maeda y cols.^{26,27,294} y Turhan y cols.²⁸⁹, concluyendo que la invasión vascular es un factor en el periodo libre de enfermedad en la supervivencia del CP en estadio I.

Como conclusión, muchos de estos autores, basándose en estas diferencias en la supervivencia y en la mayor frecuencia de recidiva, se plantean si los pacientes que presentan una invasión tumoral de vasos sanguíneos o linfáticos, serían los casos que podrían beneficiarse de un tratamiento quimioterápico adyuvante, que, hasta ahora, no han mostrado un claro beneficio en el estadio I analizado en conjunto.

1.5.3.7. Invasión perineural

Entre otros factores que determinan el comportamiento tumoral, son las características histológicas las que parecen condicionar la agresividad del tumor. Dentro de los estos últimos factores pronóstico se sitúa la invasión perineural, definida por la invasión neurológica intratumoral de al menos el epineuro.

Son relativamente recientes los autores que ponen de manifiesto su importancia como factor que condiciona, de manera independiente, la supervivencia. Sayar y cols.²⁹⁵ y Demir y cols.²⁹⁶, aunque basándose en estudios retrospectivos y sobre estadios patológicos múltiples, demuestran que la invasión perineural es uno de los factores pronóstico independiente en el análisis multivariado.

Por el contrario, Poncelet y cols.²⁸⁶, en su estudio retrospectivo de supervivencia y recaída en estadios I y II sobre 334 pacientes con resección tumoral completa, no aprecia diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la permeación tumoral como factor pronóstico, tomando como tal y al unísono la invasión vascular (arterial, venosa y linfática) y la perineural. Reseñar que en este estudio menos de un 3% de los casos mostraban invasión perineural. Igualmente, Yilmaz y cols.²⁹⁷, con un porcentaje de invasión perineural de un 28.2 %, similar al de Sayar y cols.²⁹⁵, tampoco refiere resulta-

dos estadísticamente significativos pero apunta al impacto clínico que suponen diferencias en la mediana de supervivencia de 20 semanas.

No hemos encontrado en la literatura ningún estudio donde este factor pronóstico haya sido tratado en estadio I y tumores con diámetro ≤ 3 cm. Únicamente, Poncelet y cols. refieren una diferencia significativa, con un menor nivel de permeación tumoral en aquellos tumores ≤ 3 cm²⁸⁶.

1.5.3.8. Necrosis

Dentro de los factores pronóstico histológicos, la necrosis tumoral se ha propuesto, junto a los analizados en los apartados anteriores, como un determinante de la mala evolución en pacientes sometidos a resección quirúrgica en estadio I del CP.

Varios estudios demuestran que la cantidad de necrosis presente en el tumor es un factor con carácter independiente, condicionando una peor supervivencia cuanto mayor sea esta cantidad.

Swinson y cols.²⁹⁸, sobre una serie de 178 pacientes con estadios I a IIIA, concluyen que la necrosis tumoral es un factor de mal pronóstico. Shahab y cols.²⁹⁹ informan de resultados similares en un estudio sobre 28 pacientes en estadio IA. Kilicgun y cols.³⁰⁰, en un estudio de 152 pacientes intervenidos de CP, presenta a la necrosis tumoral, junto a otros factores como la invasión perineural, como un factor estadísticamente significativo en el análisis multivariante. Incluso muestra una peor supervivencia para pacientes en estadio I con invasión perineural y necrosis tumoral que en los clasificados en estadio III (N2) que no mostraban estas dos afectaciones, recomendando la valoración de tratamientos adyuvantes en los primeros casos.

Recientemente, Park y cols.³⁰¹ han publicado un estudio sobre la necrosis tumoral como factor pronóstico en el CP, en la serie más amplia hasta este momento en estadio IA, 131 pacientes, concluyendo que la necrosis tumoral condiciona tanto el tiempo libre de enfermedad como la supervivencia. La necrosis tumoral podría ser un de los factores, hasta ahora no considerados en las clasificaciones tradicionales, que ayudarían a individualizar el tratamiento en las fases iniciales del CP. Al igual que los anteriores

autores, recomiendan la consideración de terapias adicionales tras la cirugía para estos pacientes.

HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS

La cirugía continúa siendo el tratamiento de elección en CPNM en estadio I. Una vez ha sido demostrada la capacidad curativa de este procedimiento terapéutico, planteamos la hipótesis de que determinadas variables ligadas al paciente, a su enfermedad y al propio procedimiento, algunas potencialmente modificables, podrían tener un impacto en los resultados terapéuticos y, por tanto, su identificación podrían ser de ayuda en la implementación de las medidas apropiadas para mejorar dichos resultados.

Por todo ello, nos planteamos las siguientes hipótesis:

1. El CPNM clasificado según la normativa actual del TNM en estadio I, distingue a dos subgrupos de pacientes, T1a y T1b, con un pronóstico significativamente distinto, estableciendo el punto de corte del diámetro tumoral en 2 cm.
2. Los tumores con un diámetro máximo de 3 cm, y clasificados como T2a es un grupo con un pronóstico homogéneo y peor que los clasificados como T1.
3. La estirpe tumoral, así como otros factores morfológicos tales como la invasión vascular, linfática o perineural, y el grado de necrosis o de diferenciación tumoral pueden condicionar la supervivencia.
4. Determinados factores clínicos o dependientes del tratamiento realizado pueden condicionar la supervivencia.
5. Determinados factores no tumorales pueden competir y condicionar la supervivencia del paciente.

6. El adenocarcinoma es el tipo histológico más frecuente en la actualidad, así como el CP es cada vez más frecuente en la mujer.
7. La confección de grupos de pacientes en base a distintas variables clínico-patológicas analizadas desde un punto de vista multivariante ofrecen una estimación del pronóstico más real que el TNM.

*PACIENTES, MATERIAL
Y MÉTODOS*

3. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Población de estudio

Se han incluido en el estudio todos los pacientes sometidos a una resección pulmonar anatómica, en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 1990 y 31 de diciembre de 2009, de un CPNM y clasificados en Estadio I patológico, y con un diámetro máximo de 3 cm. Fueron excluidos los pacientes que fallecieron en el período perioperatorio, ya que el objetivo del estudio es la valoración de factores pronósticos que pueden condicionar la supervivencia a largo plazo.

Todos los pacientes fueron seguidos evolutivamente durante un período mínimo de 12 meses para poder calcular la supervivencia posterior a la intervención quirúrgica. El seguimiento finalizó el 31 de diciembre de 2010, quedando establecido el censor el 1 de enero de 2011.

3.2. Recogida de datos

El Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia dispone de una base de datos donde quedan recogidas una serie de variables demográficas, clínicas, quirúrgicas, morfológicas y de seguimiento. Dicha base de datos está almacenada en soporte magnético para facilitar su posterior procesamiento estadístico, cumpliendo, en todo momento, con la Ley de Protección de Datos.

3.3. Variables seleccionadas

3.3.1. Variables demográficas

- **Década:** periodo anual en que el paciente fue operado.
- **Sexo:** variable dicotómica (hombre/mujer).
- **Edad:** variable continua, expresada en años.

3.3.2. Variables clínicas

- **Sintomatología:**
 - Asintomático: definido como ausencia de síntomas (hallazgo casual del CP).
 - Sintomático: definido por la presencia de síntomas relacionados con el CP como:
 - Síndrome gripal o catarral.
 - Dolor.
 - Hemoptisis.
 - Síndrome local, entendiendo por tal la coincidencia de varios de los síntomas antes descritos.
 - Síndrome constitucional, definido como astenia, anorexia y/o pérdida de peso.
 - Dolor + Síndrome constitucional.
 - Hemoptisis + Síndrome constitucional.
 - Síndrome local + Síndrome constitucional.
- **Comorbilidad:** definido por la ausencia o presencia de :
 - Diabetes mellitus.
 - HTA.
 - Cardiopatía isquémica.
 - Arritmia cardíaca.
 - Arteriopatía periférica: ACV, claudicación intermitente, etc.

- EPOC: definida cuando el cociente capacidad vital forzada FVC / FEV1 fue $< 0,7$ ³⁰².
 - Antecedentes neoplásicos.
 - Insuficiencia renal crónica.
 - Enfermedad hepática: hepatitis vírica, cirrosis, etc.
- **Índice de Charlson**¹⁷⁶, definido por la siguiente tabla:

Escala de Comorbilidad de Charlson	
Infarto de miocardio (se excluye cambios ECG sin antecedentes médicos)	1
Enfermedad coronaria	1
Insuficiencia cardiaca congestiva	1
Enfermedad vascular periférica (incluye aneurisma de aorta 6 cm)	1
Enfermedad cerebrovascular	1
Hipertensión arterial	1
Alcoholismo	1
Enfermedad tromboembólica	1
Arritmia	1
Demencia	1
EPOC	1
Enfermedad del tejido conectivo	1
Úlcus péptico	1
Hepatopatía leve (sin hipertensión portal incluye hepatitis crónica)	1
Diabetes mellitus sin evidencia de afectación de órganos diana	1
Hemiplejia	2
Enfermedad renal moderada-severa	2
Diabetes con afectación de órganos dianas (retinopatía, nefropatía, etc.)	2
Tumor sin metástasis (excluir si > 5 años desde el diagnostico)	2
Leucemia (aguda o crónica)	2
Linfoma	2
Enfermedad hepática moderada o severa	3
Tumor sólido con metástasis	6
SIDA (no únicamente HIV positivo)	6

Tabla 9. Escala de Charlson

3.3.3. Variables de valoración preoperatoria

- **Valoración funcional respiratoria:** A todos los pacientes se les realizó una espirometría que se ajustó a la normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)³⁰³. En ella se obtuvieron distintos valores que se citan a continuación:
 - FVC (%): Es el volumen de aire que se puede expulsar a lo largo de una espiración forzada. Se mide en litros. En el paréntesis se indica el por-

centaje de FVC en relación con el valor teórico que correspondería al paciente en función de sexo, talla y edad.

- FEV1 (%): Indica el volumen de aire máximo que el paciente puede expulsar durante el primer segundo de una espiración máxima. Se mide en litros. En el paréntesis se indica el porcentaje del FEV1 en relación con el valor teórico que correspondería al paciente en función de sexo, talla y edad.
- Cociente FEV1/FVC.
- **ECG preoperatorio:** definido como normal o patológico, entendiendo como ECG normal cuando se comprobó un ritmo sinusal normal, con frecuencia cardíaca comprendida entre 60 – 120 latidos/minuto, y sin alteraciones en la conducción aurículo-ventricular o en la repolarización.
- **Valoración radiológica:** Se valoró:
 - Localización periférica/central del tumor.
 - Localización pulmón izquierdo/derecho.
 - Localización lobar.
- **Valoración fibrobronoscópica:** Se valoró:
 - No visible.
 - Visible:
 - Localización endobronquial.
 - Localización en eje bronquial principal.

3.3.4. Variables quirúrgicas

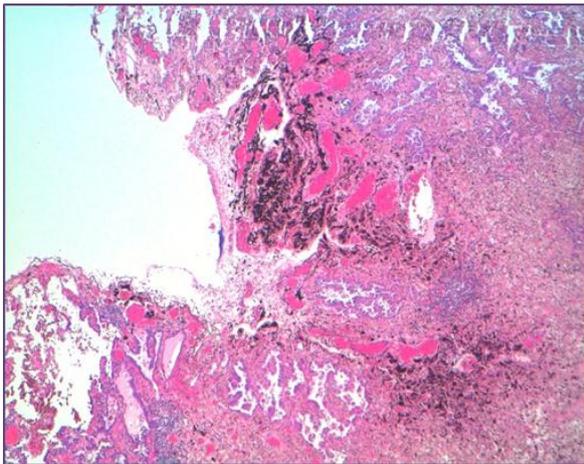
- **Fecha de intervención quirúrgica:** Este dato permite posteriormente el cálculo de la supervivencia.
- **Amplitud de la exéresis:**
 - Lobectomía.
 - Bilobectomía.
 - Neumonectomía.
- **Típica vs atípica:**
 - Típica.

- Ampliada a parénquima vecino.
- Ampliada a bronquio (broncoplastia).
- Ampliada a vasos (angioplastia).
- **Número de ganglios extirpados:** Variable continua, expresada en número de ganglios extirpados y analizados.

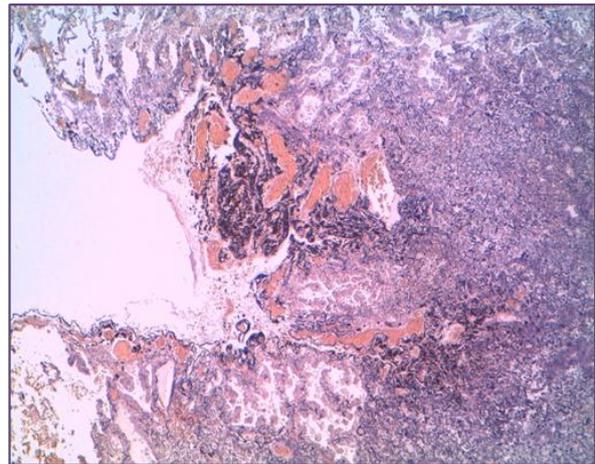
3.3.5. Variables anatomopatológicas

- **Tamaño:** Definido por la longitud del diámetro mayor de la tumoración, expresado en cm.
- **Estirpe histológica:** Definida según los criterios de la clasificación de la OMS de 2004 como⁶⁰ :
 - Carcinoma epidermoide.
 - Adenocarcinoma.
 - Carcinoma anaplásico de células grandes.
- **Adenocarcinoma según la propuesta de la IASLC²⁸:**
 - Lesiones preinvasivas:
 - Hiperplasia adenomatosa atípica
 - ADC *in situ*
 - ADC mínimamente invasivo
 - ADC invasivo predominantemente:
 - Lepídico
 - Acinar
 - Papilar
 - Micropapilar
 - Sólido
 - Mucinoso
 - Fetal
 - Coloide
 - Entérico
- **Adenocarcinoma según grupos de riesgo propuestos por Yoshizawa³³:**
 - Grupo 1 (ADC de buen pronóstico): ADC *in situ* o mínimamente invasivo.

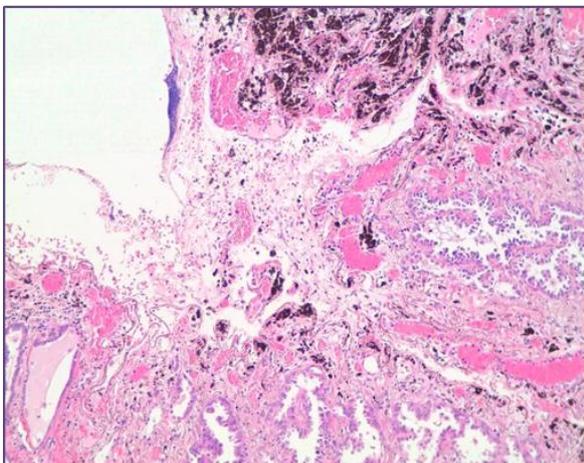
- Grupo 2 (ADC de pronóstico intermedio): ADC invasivo predominantemente lepidico no mucinoso, papilar o acinar.
- Grupo 3 (ADC de mal pronóstico): ADC invasivo predominantemente mucinoso, coloide, sólido o micropapilar.
- **Grado de diferenciación:**
 - Bien diferenciado (G1).
 - Moderadamente diferenciado (G2).
 - Pobremente diferenciado (G3).
- **Invasión pleural:** Se estableció en grado de IPV según los criterios de Hammar y cols.²⁷³ en:
 - pI0: representa cualquier tumor subpleural o afectación del tejido conectivo de la pleura visceral sin sobre pasar la lámina elástica.



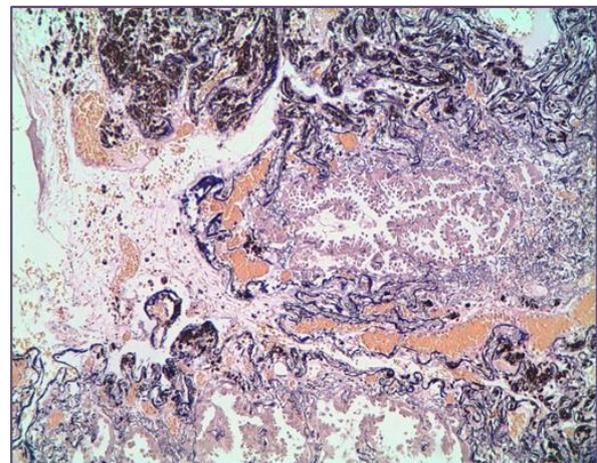
Invasión pleural, PLO (H-E 10X)



Invasión pleural, PLO (Tinción de Van Gieson 10X)

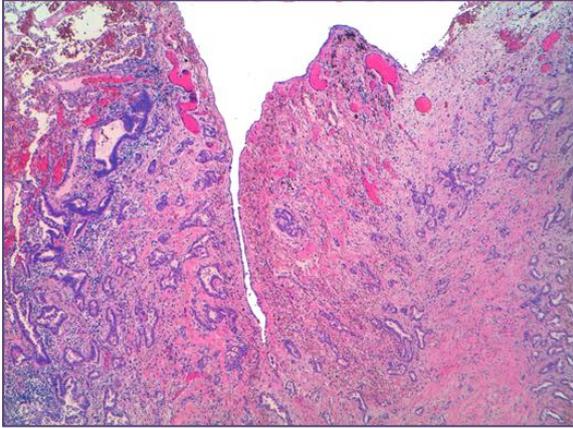


Invasión pleural, PLO (H-E 20X)

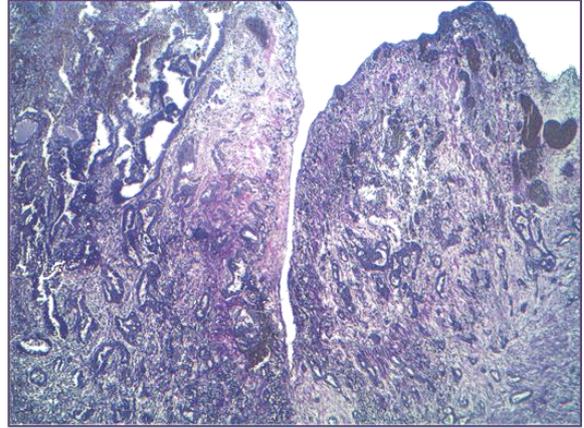


Invasión pleural, PLO (Tinción de Van Gieson 20X)

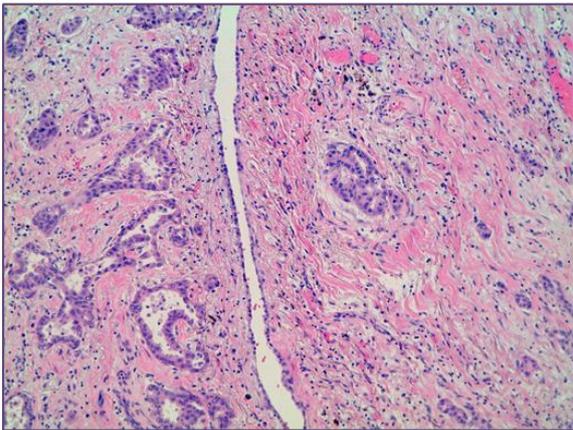
- pl1: si invade la elástica de la pleura visceral sin llegar a la superficie pleural visceral.



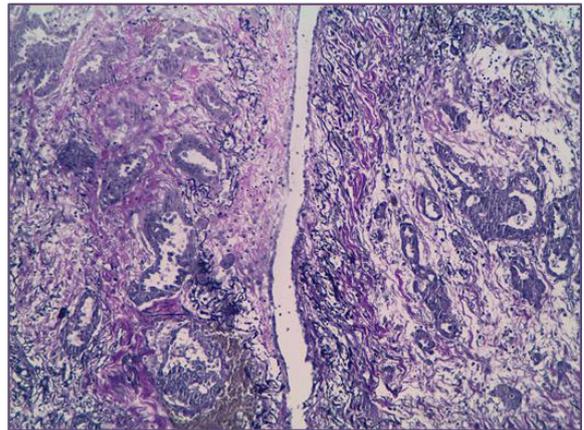
Invasión pleural, PL1 (H-E 4X)



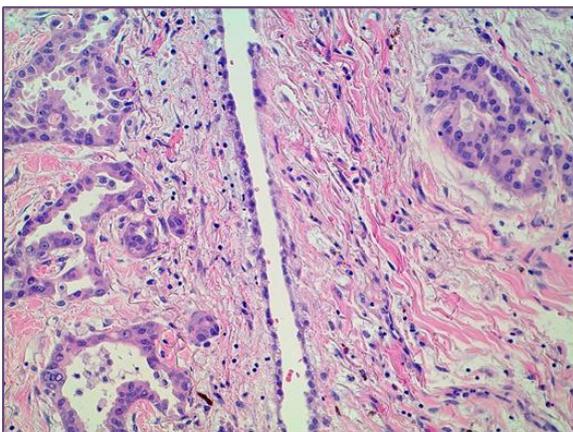
Invasión pleural, PL1 (Tinción de Van Gieson 10X)



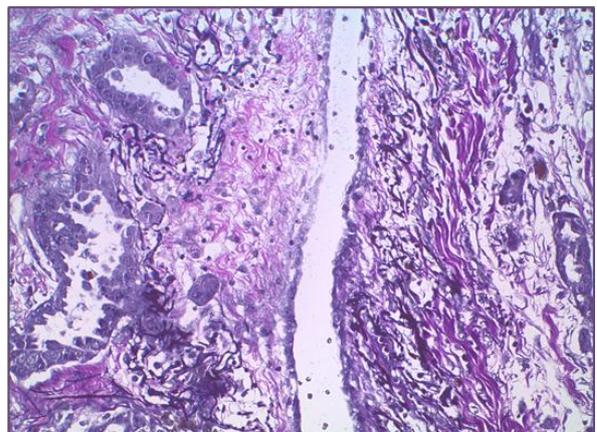
Invasión pleural, PL1 (H-E 20X)



Invasión pleural, PL1 (Tinción de Van Gieson 20X)

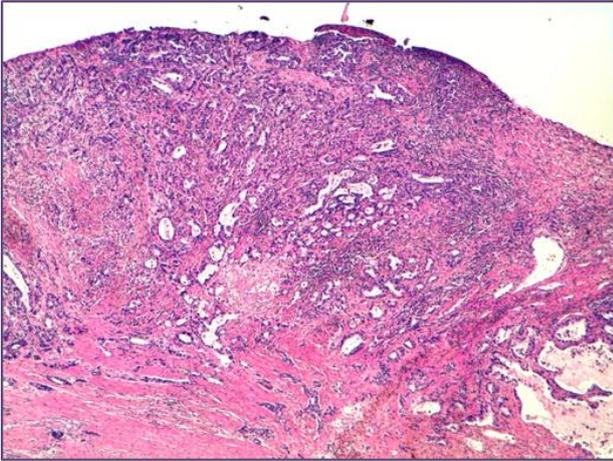


Invasión pleural, PL1 (H-E 40X)

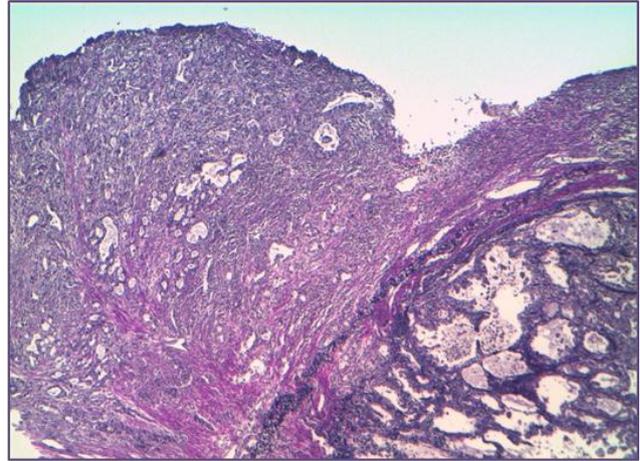


Invasión pleural, PL1 (Tinción de Van Gieson 40X)

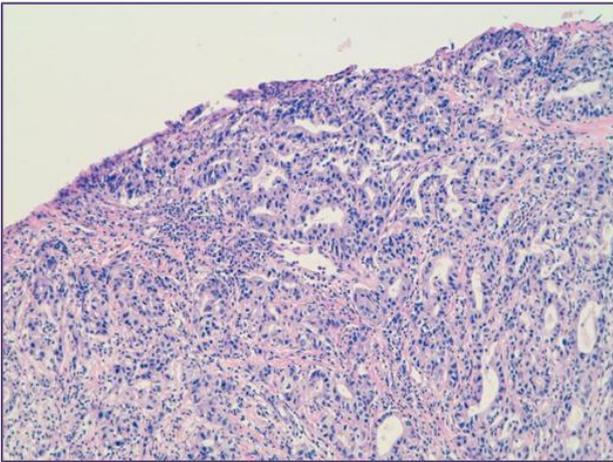
- pl2: si invade la superficie pleural visceral.



Invasión pleural, PL2 (H-E 20X)



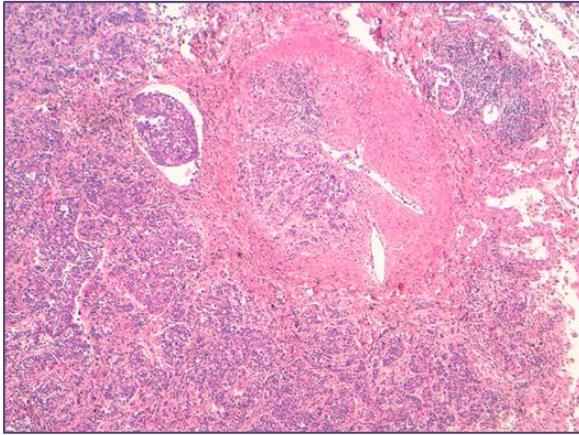
Invasión pleural, PL2 (Tinción de Van Gieson 20X)



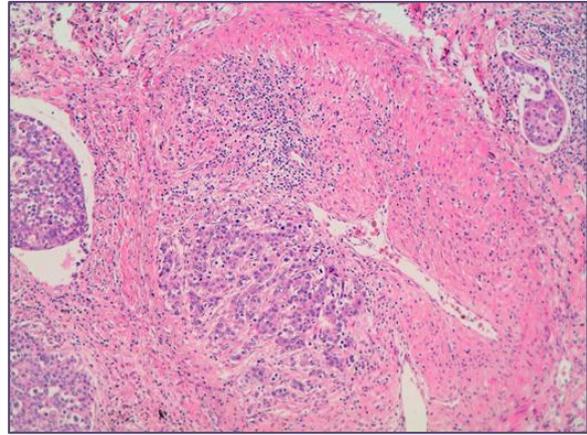
Invasión pleural, PL2 (H-E 40X)

- **Invasión vascular:** Definida como :
 - Ausencia de invasión vascular.
 - Presencia de invasión vascular.
- **Invasión linfática:** Definida como:
 - Ausencia de invasión linfática.
 - Presencia de invasión linfática.
- **Invasión perineural:** Definida como:
 - Ausencia de invasión neural.
 - Presencia de invasión neural.

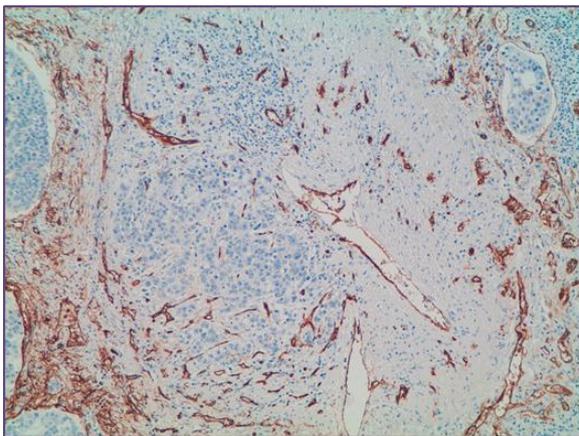
- **Necrosis tumoral:** Definida como:
 - Ausencia de necrosis tumoral.
 - Presencia de necrosis tumoral.



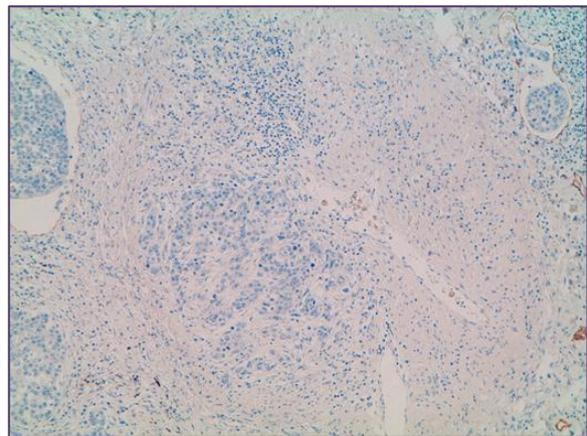
Invasión vascular y linfática (H-E 10X)



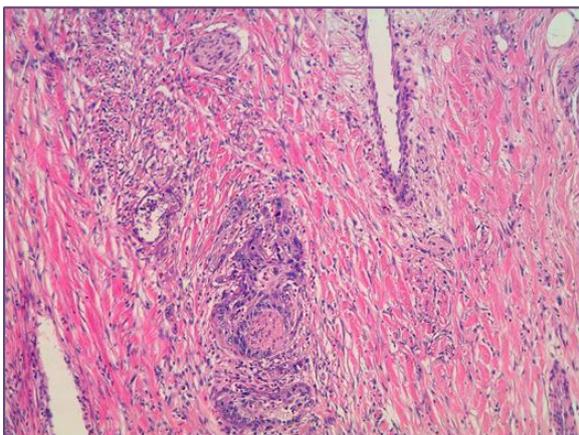
Invasión vascular y linfática (H-E 20X)



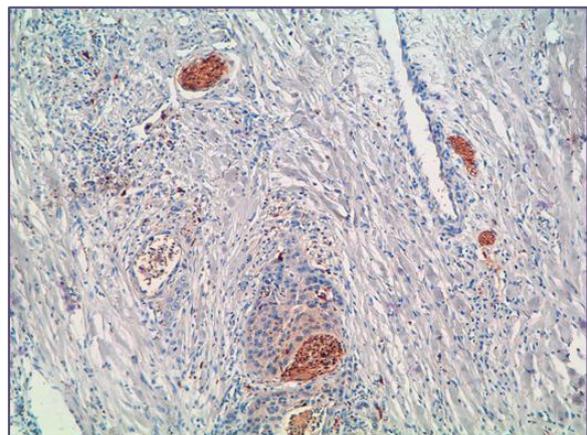
Invasión vascular (CD34 20X)



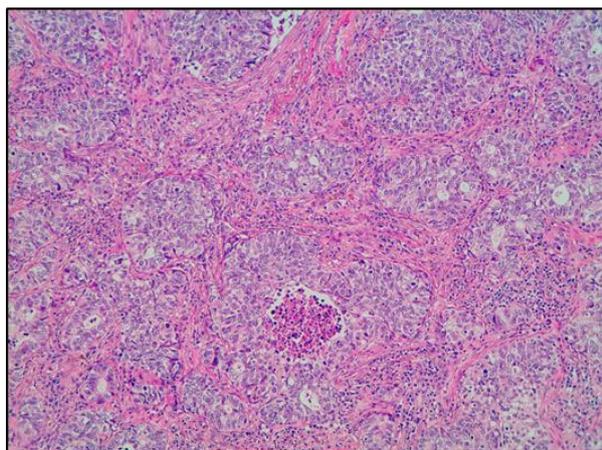
Invasión linfática (D2-40 20X)



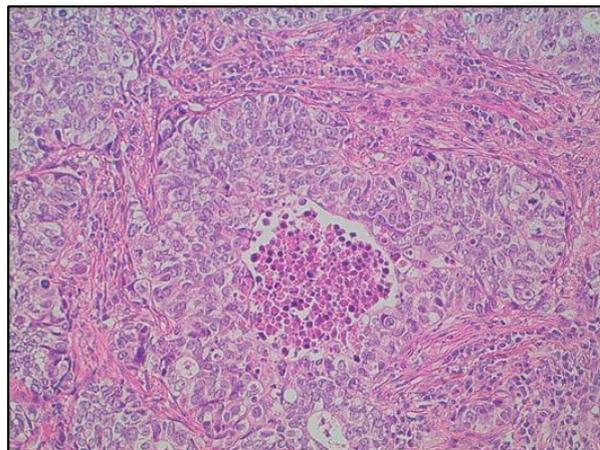
Invasión perineural (H-E 20X)



Invasión perineural (pS-100 20X)



Necrosis tumoral (H-E 20X)



Necrosis tumoral (H-E 40X)

- **Tumor:** Definido según la última normativa TNM^{7,8}:
 - T1a: tumor con diámetro máximo de 2 cm, rodeado de pulmón y no proximal a un bronquio lobar.
 - T1b: tumor con diámetro comprendido entre 2,1 – 3 cm, rodeado de pulmón y sin afectación proximal a un bronquio lobar.
 - T2a: tumor de cualquier diámetro máximo, en nuestro caso siempre ≤ 3 cm, que presente IPV, lesión de bronquio principal a más de 2 cm de carina o proximal a un bronquio lobar, atelectasia o neumonía obstructiva que se extiende desde el hilio pulmonar pero que no afecta al pulmón en su totalidad, o invasión directa del lóbulo adyacente a través de la cisura.

3.3.6. Variables de seguimiento

- **Fecha de observación.**
- **Estado del paciente:** Definido por:
 - Vivo.
 - Éxito por CP.
 - Éxito por causa desconocida (se asumió como muerte por CP).
 - Éxito por causa distinta de CP.
 - Pérdida de seguimiento.

3.4. ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO DE LAS PIEZAS DE RESECCIÓN PULMONAR Y GANGLIOS. METODOLOGÍA

Se analizaron un total de 263 muestras correspondientes a piezas de resecciones pulmonares anatómicas, cuyo estudio y análisis fue llevado a cabo en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario La Fe en el período cronológico anteriormente apuntado.

Todas las muestras fueron fijadas en formaldehído tamponado al 10% e incluidas en bloques de parafina, mediante un procesador automático de tejidos Leica®. Se realizaron secciones con un espesor de 3-5 micras y se tiñeron de manera rutinaria con Hematoxilina-Eosina. Se estudiaron un total de 3.024 secciones, con un promedio de $11,5 \pm 4,7$ secciones por caso, 1.148 de ellas correspondientes a secciones que incluían representación tumoral, con un promedio de $4,37 \pm 1,6$ secciones por caso.

De todas ellas, se hizo una valoración morfológica del tipo histológico tumoral siguiendo los criterios de la OMS de 2004 para clasificación de carcinomas de pulmón⁶⁰. De manera adicional, los casos con diagnóstico de adenocarcinoma se categorizaron según la propuesta de la IASLC de 2011²⁸. Se consideró patrón predominante aquel con mayor porcentaje cuantificado, no necesariamente el 50% o más³³.

En aquellos casos en los que la valoración meramente morfológica resultaba equívoca y poco definitiva por la ausencia de claros signos de diferenciación escamosa (queratinización, formación de puentes intercelulares) o glandular (formación de glándulas, mucosecreción), se valoraron con técnicas inmunohistoquímicas adicionales que quedar recogidas en la Tabla 10.

Además, en cada uno de los casos se valoraron los siguientes parámetros morfológicos:

- **Grado de diferenciación estimado de modo cuantitativo (bien, moderadamente y pobremente diferenciado), según criterios de la OMS de 2004²⁸.**
 - En el caso de los carcinomas escamosos se valoró queratinización evaluada por la formación de perlas córneas y/o presencia de puentes intercelulares; prominentes en los casos bien diferenciados; focales en los casos pobremente diferenciados. En aquéllos casos donde los hallazgos eran más que focales y menos que predominantes se los consideró como moderadamente diferenciados.
 - El grado de los adenocarcinomas de pulmón se basó también en criterios histológicos convencionales, que incluyen la valoración y cuantificación en la medida en que el patrón arquitectural del tumor se asemeja a tejido pulmonar normal así como la atipia citológica. En los subtipos acinar y papilar se valoró la existencia de tres grados: bien (grado 1), moderadamente (grado 2) y escasamente diferenciado (grado 3); el patrón bronquioloalveolar se consideró siempre bien o moderadamente diferenciado y los casos de adenocarcinoma sólido se consideraron pobremente diferenciados. En los casos en los que existiera más de un grado de diferenciación en el mismo tumor, se adscribió el grado al componente menos diferenciado.
- **Presencia/ausencia de invasión vascular y/o linfática;** considerándose como positivos aquellos casos en los que se evidenció celularidad tumoral en el interior de luces de vasos sanguíneos y/o linfáticos.
- **Presencia/ausencia de invasión perineural;** considerándose como positiva en aquéllos casos con celularidad tumoral dispuesta alrededor de filetes nerviosos.
- **Presencia/ausencia de necrosis tumoral.**
- **Grado de invasión de pleura visceral (pI0, pI1 y pI2)** en función de la propuesta de la IASLC¹⁷, basada en los estudios de Hammar²⁷³. Así se consideraron pI0 aquellos tumores localizados en el parénquima pulmonar subpleural o con invasión superficial del tejido conectivo subpleural por debajo

de la elástica; p1 cuando el tumor invadía la elástica y p2 cuando existía invasión de superficie pleural.

La valoración se realizó de modo cualitativo en los cinco últimos parámetros referidos, estudiándose inicialmente cada uno de los casos con tinción de Hematoxilina-Eosina y complementada con tinciones adicionales, con la finalidad de confirmar los hallazgos morfológicos previos o bien en aquellos casos en los que la mera interpretación morfológica resultaba equívoca. Las técnicas utilizadas fueron CD34 para valoración de endotelios vasculares, D2-40 para definir endotelios de vasos linfáticos, pS-100 para marcaje de filetes nerviosos y la tinción para fibras elásticas de Van-Gieson para valoración de las elásticas de la pleura y relación de la celularidad tumoral con éstas. Para llevar a cabo las tinciones de inmunohistoquímica se utilizó un inmunoteñidor automático AutoStainer Ink-48 Dakoppatts®.

ANTICUERPO	FUENTE	TIPO AC	CLON	ISOTIPO	IMUNÓGENO	PATRÓN DE TINCIÓN	DILUCIÓN DE TRABAJO
TTF1	DAKO Glostrup, DK	MONO	8G7G3/1	Cadena Kappa de la IgG1	TTF-1 recombinante de rata	Nuclear	RtU
P63	Abcam® Cambridge, UK	MONO	BC4-A4	IgG2a	Proteína recombinante aminoácidos 1-205 de la p63 humana	Nuclear	1:50
CK5/6	DAKO Glostrup, DK	MONO	D5/16 B4	Cadena Kappa de la IgG1	Citoqueratina 5 aislada	Citoplasmático	RtU
Cromogranina	DAKO Glostrup, DK	POLI	-----	-----	Cromogranina A aislada de orina de pacientes con Sdr. Carcinóide	Citoplasmático (granular)	RtU
Sinaptofisina	DAKO Glostrup, DK	MONO	SY38	Cadena Kappa de la IgG1	Fraciones brutas de vesículas recubiertas de cerebro bovino	Citoplasmático (granular)	RtU
CD34	DAKO Glostrup, DK	MONO	QBEnd 10	Cadena Kappa de la IgG1	Membranas de células endoteliales obtenidas como vesículas de placenta humana	Membranoso	RtU
D2-40	DAKO Glostrup, DK	MONO	D2-40	Cadena Kappa de la IgG1	Tejido con disgerminoma	Citoplasmático y membranoso	RtU
ps-100	DAKO Glostrup, DK	POLI	-----	-----	S100 aislada a partir de cerebro bovino	Citoplasmático	RtU

RtU: Ready to Use

Tabla 10. Características de los anticuerpos empleados y patrón de tinción

3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para facilitar el análisis de los datos y aplicar los métodos estadísticos que a continuación se describen, la información recogida fue trasladada a soporte magnético y analizada mediante el paquete estadístico para Windows® SPSS® versión 17.

Con la información obtenida, definida por las variables anteriormente descritas, se realizó un análisis estadístico descriptivo, incluyendo el cálculo de diferentes medidas de distribución (media, mediana, rango, desviación estándar, distribución de frecuencias...). Para el análisis y comparación de las variables cualitativas se utilizó el método de Chi2 o el test exacto de Fisher cuando no se cumplieron los condicionantes de validez de Chi2. Los datos fueron considerados estadísticamente significativos cuando el valor de p no excedía de 0,05 ($p < 0,05$).

Para el cálculo de la supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier⁵¹ y el test de *log-rank*³⁰⁴ para la comparación de las curvas de supervivencia según los distintos factores pronósticos estudiados y el test de tendencia cuando fue necesario³⁰⁵. Las variables continuas fueron categorizadas estableciendo el mejor punto de corte con el método *Maximally Selected Rank Statistics* de Hothorn³⁰⁶. Los datos fueron considerados estadísticamente significativos cuando el valor de p no excedía de 0,05 ($p < 0,05$). Las variables con un valor de $p < 0.10$ para cada *end point* fueron incluidas en el análisis multivariante usando el método de riesgo proporcional de Cox para eventos temporales (observaciones incompletas)³⁰⁷.

Utilizando los coeficientes de regresión de las variables seleccionadas en el análisis multivariante, se calculó el riesgo de cada uno de los pacientes y se establecieron 3 grupos de riesgo, bajo, medio y alto, en función de la presencia o ausencia de ninguna, una o varias de estas variables. Las curvas actuariales de los grupos de riesgo fueron construidas con el método de Kaplan-Meier⁵¹ y comparadas mediante el test de tendencia³⁰⁵. En el caso de que éste fuera significativo se estimó la significación esta-

dística de las distintas curvas de forma pareada con los test de *Log-Rank*³⁰⁴, *Breslow*³⁰⁸ y *Tarone*³⁰⁹.

El estimador de Kaplan-Meier⁵¹ es el método no paramétrico utilizado habitualmente para calcular la supervivencia sin necesidad de que el evento analizado haya sucedido en todos los casos (observación incompleta). Sin embargo, la utilización de modelos que tienen en cuenta la presencia de riesgos que compiten con el evento a analizar, en nuestro caso mortalidad por causas no debidas a CP, permite estimaciones más precisas de la supervivencia y, además, estimar el riesgo de muerte por otras causas. El método de incidencia acumulativa (riesgo competitivo) satisface estas expectativas^{52,53} y ha sido por ello también elegido para el análisis de la supervivencia.

Para el análisis de la incidencia acumulativa, se consideraron eventos competitivos la mortalidad por otra causa, incluida la mortalidad por un segundo CP. Los datos fueron considerados estadísticamente significativos cuando el valor de p no excedía de 0,05 ($p < 0,05$). Igualmente, las variables continuas fueron categorizadas de acuerdo al punto de corte más discriminante, siendo en este caso el primer cuartil, la mediana y el tercer cuartil de cada variable continua. Las variables con un valor de $p < 0.10$ para cada 'end point' fueron incluidas en el análisis multivariante usando el método de Fine y Gray⁵³ para la incidencia acumulativa.

El análisis estadístico se realizó usando el lenguaje y entorno de programación R versión 2.13.2.³¹⁰ usando los paquetes maxstat v0.7-14, survival v2.36-10, Design 2.3-0, prodlim v1.2.1 y cmprsk v2.2-2.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. Población de estudio

En el período comprendido entre el 1 de Enero de 1990 y el 31 de Diciembre de 2009, fueron intervenidos en el Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Universitario y Politécnico “La Fe” de Valencia 268 pacientes con CPNM clasificados, patológicamente, en el Estadio I, y con un diámetro máximo de 3 cm. Cinco pacientes (1,8%) fallecieron en el período perioperatorio, por lo que fueron eliminados ya que el objetivo del estudio es la valoración de factores pronósticos que influyen en la supervivencia a largo plazo. La población definitiva sometida a estudio quedó establecida en 263 pacientes.

4.2. Factores dependientes del paciente

4.2.1. Variables demográficas

Ciento veintinueve pacientes fueron operados entre 1990-9 (48,7%) y 134 entre 2000-9 (51,3%). En cuanto al sexo, 226 pacientes (85,9%) fueron hombres y sólo 37 (14,1%) mujeres. La media de edad en el momento de la resección pulmonar fue de $62,5 \pm 8,8$ años (rango, 28–84 años). Tabla 11. La distribución por edad mostró la mayor incidencia entre los 50 y 80 años, agrupándose en este intervalo 234 pacientes (84,1%). Fig. 5.

VARIABLE	PUNTO DE CORTE	Nº	%	×	δ
<i>Década</i>	1990-9	128	48,7		
	2000-9	135	51,3		
<i>Sexo</i>	Hombre	226	85,9		
	Mujer	37	14,1		
<i>Edad (años)</i>	< 40	1	0,4	62,5	8,8
	41-50	24	9,1		
	51-60	81	30,8		
	61-70	100	38,0		
	71-80	53	20,2		
	>80	4	1,5		

Tabla 11 . Variables demográficas

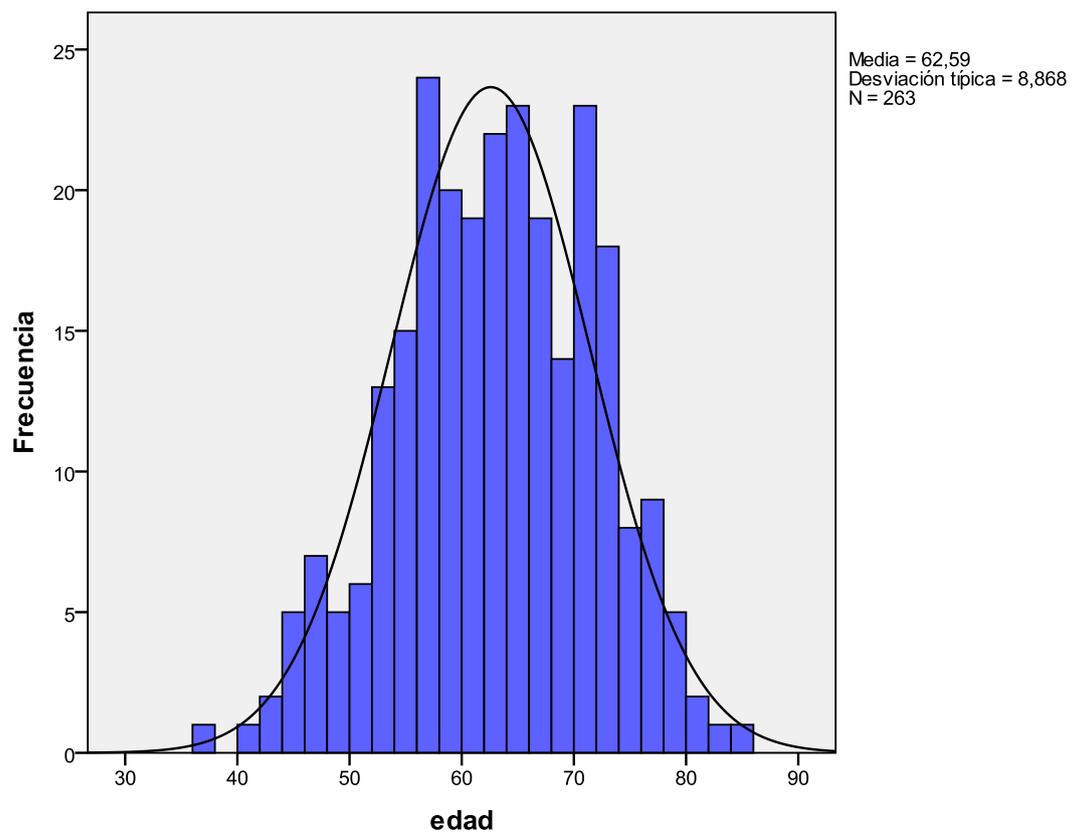


Figura 6 . Edad

4.2.2. Variables clínicas

Se presentaron como hallazgo casual en las exploraciones radiológicas efectuadas a consecuencia de estudios de otras enfermedades o chequeos médicos, es decir, sin síntomas pulmonares previos 151 pacientes (57,4%). Dentro del grupo que presentó clínica previa a la intervención, los síntomas más frecuentes fueron locales, siendo dentro de estos la expectoración hemoptoica el más frecuente, 15,6%. El resto de los síntomas de presentación se repartieron de la siguiente forma: cuadro catarral en 38 pacientes (14,4%), dolor en 7 (2,7%), síndrome local en 3 (1,1%), síndrome constitucional en 15 (5,7%), síndrome constitucional junto con hemoptisis en 5 (1,9%) y síndrome constitucional y síndrome local en 3 (1,1%). Tabla 12.

4.2.3. Comorbilidad

Sólo 34 pacientes (12,9%) de la población estudiada no tenía antecedentes de tabaquismo. Por el contrario, 108 (41,1%) eran exfumadores y 121 (46%) eran fumadores activos en el momento del diagnóstico. En cuanto a la comorbilidad asociada al diagnóstico de CP, un total de 207 (78,7%) pacientes presentaron algún tipo de comorbilidad. En orden decreciente las enfermedades concomitantes fueron hipertensión arterial (HTA) (30%), antecedente de neoplasia previa (17,9%), patología vascular periférica (14,1%) y EPOC (12,5%). El índice de Charlson quedó establecido como 0 en 90 pacientes (34,2%), seguido de la puntuación 1 y 2, con 71 (27%) y 63 (24%), respectivamente. Treinta y nueve (14,9%) mostraron un índice ≥ 3 . Tabla 12.

4.2.4. Valoración preoperatoria

A todos los pacientes se les realizó, preoperatoriamente, una espirometría forzada. El cuanto a la FVC%, la media de los valores obtenidos fue de $98 \pm 17,3\%$ (rango, 47 - 164) y, con respecto al FEV1% de $85,3 \pm 19,4\%$ (rango, 32 - 159). Tabla 13.

Treinta y tres pacientes (12,5%) fueron clasificados como EPOC por presentar una relación FVC/ FEV1 < 0,7, y de ellos 27 (81,8%) como EPOC moderada por FEV1 < 60%.

VARIABLE	PUNTO DE CORTE	Nº	%
<i>Sintomatología</i>	Asintomático	151	57,4
	Sdr. Gripal	38	14,4
	Dolor	7	2,7
	Hemoptisis	41	15,6
	Sdr. Local	3	1,1
	Sdr. Constitucional	15	5,7
	Sdr. Const + Hemoptisis	5	1,9
	Sdr. Const + Sdr. Local	3	1,1
<i>Tabaquismo</i>	Fumador activo	121	46,0
	Exfumador	108	41,1
	No fumador	34	12,9
<i>Comorbilidad</i>	Diabetes mellitus	20	10,6
	Hipertensión arterial	79	30,0
	Cardiopatía	33	16,7
	Arteriopatía periférica	37	14,1
	EPOC	33	12,5
	Neoplasias	47	17,9
	I. Renal Crónica	4	1,5
	Hepatopatía	19	7,2
<i>Índice de Charlson</i>	0	90	34,2
	1	71	27,0
	2	63	24,0
	3	20	7,6
	4	12	4,6
	5	5	1,9
	6	2	0,8

Tabla 12 . Variables clínicas, tabaquismo y comorbilidad

Doscientos treinta y tres pacientes (88,6%) presentaron un ECG dentro de la normalidad, mientras que 30 (11,4%) mostraron un trazado patológico. Tabla 13.

Según el estudio mediante técnicas de imagen, 144 tumores (54,7%) asentaron en el pulmón derecho y 119 (45,3%) en el izquierdo. Doscientos veintidós pacientes (84,4%) presentaron un tumor de localización periférica, mientras 41 (15,6%) fueron considerados centrales. La localización tumoral fue mayor en los lóbulos superiores: 89 casos en el derecho (33,8%) y 79 casos el izquierdo (30,1%). Tabla 14.

En cuanto a la exploración endobronquial, el tumor no fue visible por fibrobroncoscopia en 194 ocasiones (73,8%), mientras que en 69 (26,2%) fue visible de los que 38 tumores (14,4%) afectaron del eje central bronquial. Tabla 15.

VARIABLE	PUNTO DE CORTE	Nº	%
<i>Espirometría</i>	FEV1/FVC < 0,7	33	12,5
	FEV1 < 0,6	27	10,2
<i>ECG</i>	Normal	233	88,6
	Patológico	30	11,4

Tabla 13. Variables funcional preoperatoria

VARIABLE	PUNTO DE CORTE	Nº	%
<i>Periférico/central</i>	Periférico	222	84,4
	Central	41	15,6
<i>Pulmón</i>	Derecho	144	54,7
	Izquierdo	119	45,3
<i>Lóbulo</i>	B.P. derecho	2	0,8
	L.S. derecho	89	33,8
	B. intermediario	4	1,5
	L. medio	13	4,9
	L. I. derecho	36	13,7
	B.P. izquierdo	10	3,8
	L.S. izquierdo	79	30,1
	L.I. izquierdo	30	11,4

Tabla 14. Localización mediante técnicas de imagen

VARIABLE	PUNTO DE CORTE	Nº	%
<i>Fibrobroncoscopia</i>	No visible	194	73,8
	B.P. derecho	2	0,8
	B.L.S. derecho	13	4,9
	B. intermediario	4	1,5
	B.L.medio	2	0,8
	B.L.I.derecho	11	4,2
	B.P. izquierdo	10	3,8
	B.L.S. izquierdo	20	7,6
	B.L.I. izquierdo	7	2,7

Tabla 15. Valoración fibrobronoscópica

4.3. Variables dependientes del tratamiento quirúrgico

4.3.1. Amplitud de exéresis

Ciento cuarenta y cuatro pacientes (54,8%) fueron sometidos a una toracotomía derecha y 119 (45,2%) a una toracotomía izquierda.

Se realizaron 24 neumonectomías (9,1%) y 239 pacientes (90,9%) fueron sometidos a una resección pulmonar parcial anatómica. En este último caso, se realizaron 228 lobectomías (86,7%) y 11 bilobectomías (4,2%). Igualmente, y en el caso de los pacientes sometidos a cirugía parcial, en tres ocasiones la resección fue ampliada a un segmento de un lóbulo vecino por afectación de la cisura (1,1%), igualmente, se realizaron 3 broncoplastias (1,1%) y una angioplastia (0,4%). Tabla 16.

VARIABLE	PUNTO DE CORTE	Nº	%
<i>Toracotomía</i>	Derecha	144	54,8
	Izquierda	119	45,2
<i>Amplitud de exéresis</i>	Lobectomía	228	86,7
	Bilobectomía	11	4,2
	Neumonectomía	24	9,1
<i>Típica/atípica</i>	Típica	256	97,3
	Ampliada segmento lobar	3	1,1
	Broncoplastia	3	1,1
	Angioplastia	1	0,4

Tabla 16. *Amplitud de exéresis*

4.3.2. Número de ganglios extirpados

La media del número de ganglios extirpados y analizados fue de $4,7 \pm 4,2$ ganglios (rango, 0–26 ganglios). Fig. 6.

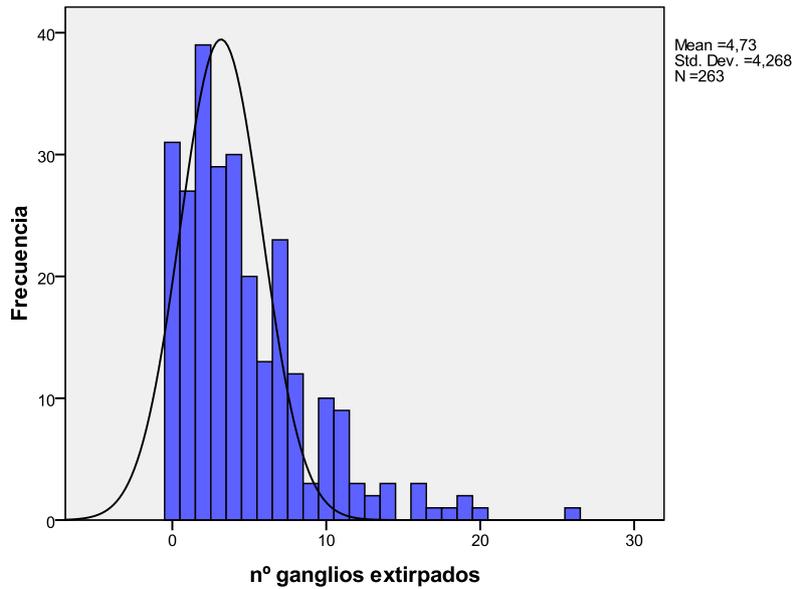


Figura 7. Ganglios extirpados

4.4. Variables del tumor

4.4.1. Tamaño tumoral

La media del diámetro tumoral fue de $2,2 \pm 0,7$ cm (rango, 0,1 – 3 cm). Veintitrés tumores (8,7%) mostraron un tamaño comprendido entre 0,1 y 1 cm, 86 (32,7%) entre 1,1 y 2 cm y 154 (58,6%) entre 2,1 y 3 cm. Ciento nueve tumores tuvieron un diámetro ≤ 2 cm (41,4%). Fig. 7.

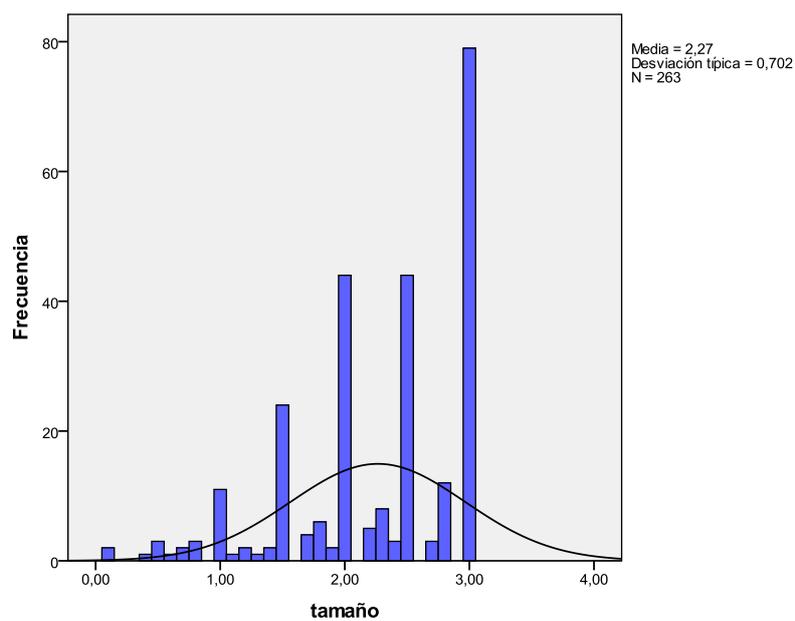


Figura 8. Tamaño

4.4.2. Estirpe histológica

De acuerdo con los tres grandes grupos que configuran la estirpe histológica, 115 (43,7%) de los tumores fueron clasificados como epidermoides, 134 (50,9%) como adenocarcinomas y 14 (5,3%) como carcinoma anaplásico de células grandes. Tabla 17. En la misma tabla quedan recogidas la distribución según los subtipos de adenocarcinoma propuestos por Travis y cols.²⁸. En la Tabla 18 se recoge la distribución de los adenocarcinomas por grupos pronóstico propuesta por Yoshizawa y cols.³³

VARIABLE	PUNTO DE CORTE	Nº	%
<i>Epidermoide</i>		115	43,7
<i>Adenocarcinoma (ADC)</i>		134	50,9
<i>Lesiones preinvasivas</i>	Hiperplasia adenomatosa atípica	0	0
	ADC in situ	6	4,4
<i>Adenocarcinoma mínimamente invasivo</i>		5	3,7
<i>Adenocarcinoma invasivo predominantemente</i>	Lepídico	15	11,2
	Acinar	61	45,5
	Papilar	5	3,7
	Micropapilar	2	1,5
	Sólido	32	23,9
	Mucinoso	6	4,5
	Fetal	2	1,5
	Coloide	0	0
	Entérico	0	0
<i>Carcinoma anaplásico de células grandes</i>		14	5,3

Tabla 17. Estirpe histológica

GRUPO PRONOSTICO ADC	PUNTO DE CORTE	Nº	%
<i>Grupo de Riesgo</i>	Bajo	11	8,2
	Intermedio	81	60,4
	Alto	42	31,3

Tabla 18. ADC según grupo pronóstico (Yoshizawa y cols.³³)

4.4.3. Grado de diferenciación tumoral

Se clasificaron como tumores G1 123 (46,8%), G2 92 (35%) y G3 48 (18,2%). Tabla 19.

4.4.4. Invasión de pleura visceral

En 34 pacientes (12,9%) se objetivó la IPV. En 32 se clasificaron como pl1 y 2 como pl2. Tabla 19.

4.4.5. Invasión cisural

Sólo en 10 ocasiones se constató la invasión cisural (3,8%), lo que obligó a la realización de una resección más allá del lóbulo correspondiente en que asentaba el tumor.

4.4.6. Invasión vascular

No se apreció invasión vascular en 203 tumores (77,2%) y si la hubo en 60 (21,3%). Tabla 19.

4.4.7. Invasión linfática

En cuanto al grado de invasión linfática, ésta fue negativa en 207 casos (78,7%) y positiva en 56 (21,3%). Tabla 19.

4.4.8. Invasión perineural

La invasión perineural estuvo ausente en 230 tumores (87,5 %), y se evidenció en 33 (12,5%). Tabla 19.

4.4.9. Necrosis tumoral

No se objetivó necrosis tumoral en 81 casos (30,8%) y presencia de la misma en 182 (69,2%). Tabla 19.

VARIABLE	PUNTO DE CORTE	Nº	%
<i>Diferenciación tumoral</i>	G1	123	46,8
	G2	92	35,0
	G3	48	18,2
<i>Invasión pleural</i>	p10	229	87,1
	p11	32	12,1
	p12	2	0,8
<i>Invasión vascular</i>	Sí	60	22,8
	No	203	77,2
<i>Invasión linfática</i>	Sí	56	21,3
	No	207	78,7
<i>Invasión perineural</i>	Sí	33	12,5
	No	230	87,5
<i>Necrosis</i>	Sí	182	69,2
	No	81	30,8

Tabla 19. *Características histológicas*

4.4.10. Clasificación tumoral (T)

Ciento setenta y siete tumores fueron clasificados como T1 (67,3%) y 86 como T2a (32,7%). En cuanto a los primeros, 72 fueron clasificados como T1a (27,4%) por tener un diámetro comprendido entre 0,1 y 2 cm, y 105 como T1b (39,9%) por un diámetro comprendido entre 2,1 y 3 cm. En cuanto a los tumores T2a, 42 (16%) fueron por localización en el eje bronquial o determinar atelectasia o neumonitis y 34 (12,9%) por IPV y 10 (3,8) por invasión de cisura. Tabla 20.

VARIABLE	PUNTO DE CORTE	Nº	%
<i>T1</i>	T1a	72	27,4
	T1b	105	39,9
<i>T2a</i>	Bronquial	42	16
	IPV	34	12,9
	Cisura	10	3,8

Tabla 20. *Clasificación tumoral.*

4.5. Variables de seguimiento

Al cierre del estudio 115 (43,7%) pacientes seguían vivos, 49 (18,6%) había fallecido a causa del CP del que habían sido operados, y seis (2,3%) de causa desconocida. Noventa y tres fallecieron por otra causa distinta del CP (35,3%), entre los que se incluyen 23 pacientes (8,7%) que fallecieron de un segundo CP metacrónico. No hubo pérdida de seguimiento en la serie. Tabla 21.

En cuanto a los pacientes que fallecieron por recidiva del CB, predominó la metástasis a distancia, 13,6%, sobre la recidiva locorregional, 4,9%. La metástasis a nivel del sistema nervioso central fue la localización más frecuente.

CAUSA DE MUERTE	Nº	%
<i>Recaída local</i>	5	1,9
<i>Recaída locorregional</i>	8	3
<i>Recaída a distancia</i>	36	13,6
<i>Sistema nervioso central</i>	12	4,5
<i>Varios niveles</i>	11	4,1
<i>Hueso</i>	7	2,6
<i>Pulmón</i>	4	1,5
<i>Hígado</i>	1	0,3
<i>Suprarrenal</i>	1	0,3
<i>Desconocida</i>	6	2,3

Tabla 21. Mortalidad por carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) y localización de la recidiva.

En cuanto a los pacientes que fallecieron por causa distinta del CP del que fueron operados, 30 pacientes fallecieron por procesos cardiovasculares (11,4 %), 20 por procesos neoplásicos localizados en otros órganos (7,6%), 16 por procesos respiratorios (6%) y 4 por otras causas (1,5%). Tabla 22.

CAUSA DE MUERTE	Nº	%
<i>Cardiovasculares</i>		
Infarto agudo de miocardio	13	5,3
Accidente vascular cerebral	7	2,6
Aneurisma aorta	3	1,1
Insuficiencia cardíaca	3	1,1
Cor pulmonale	1	0,3
Tromboembolismo pulmonar	1	0,3
Isquemia intestinal	1	0,3
<i>Respiratorias</i>		
Neumonía	10	3,8
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	6	2,2
<i>Otras</i>		
Accidente de tráfico	2	0,7
Sepsis urinaria	1	0,3
Insuficiencia renal terminal	1	0,3
<i>Neoplásicas</i>		
Vejiga	5	1,9
Recto	2	0,7
Laringe	2	0,7
Próstata	2	0,7
Amígdala	1	0,3
Hipofaringe	1	0,3
Esófago	1	0,3
Gástrica	1	0,3
Tráquea	1	0,3
Hepatocarcinoma	1	0,3
Melanoma	1	0,3
Hematológicas	2	0,7
<i>Segundo CP metacrónico</i>	23	8,7

Tabla 22. Mortalidad por causa distinta del CB no microcítico

4.6. Análisis comparativo de los factores pronósticos

En la tablas siguientes quedan recogidos los niveles de significación cuando, mediante el test de χ^2 , se relacionaron entre si los distintos factores seleccionados.

	Década	Sexo	Edad 50	Edad 60	Edad 70	Síntomas	Tabaco	Charlson 0	Charlson 2	EPOC	FEV1 < 60	ECG	Localización Rx
Década	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sexo	0,001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Edad 50 años	0,067	0,155	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Edad 60 años	0,163	0,307	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Edad 70 años	0,102	0,004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Síntomas	0,000	0,000	0,256	0,339	0,073	-	-	-	-	-	-	-	-
Tabaco	0,131	0,000	0,529	0,206	0,005	0,001	-	-	-	-	-	-	-
I. Charlson 0	0,000	0,518	0,002	0,132	0,102	0,002	0,485	-	-	-	-	-	-
I. Charlson > 2	0,004	0,324	0,030	0,127	0,048	0,000	0,390	-	-	-	-	-	-
EPOC	0,281	0,034	0,228	0,322	0,396	0,003	0,007	-	-	-	-	-	-
FEV1 < 60	0,141	0,079	0,338	0,286	0,446	0,205	0,019	-	-	-	-	-	-
ECG	0,208	0,582	0,562	0,267	0,553	0,460	0,565	-	-	0,082	0,379	-	-
Localización Rx	0,005	0,010	0,420	0,500	0,553	0,000	0,183	0,001	0,405	0,589	0,416	0,518	-
Exéresis	0,000	0,118	0,110	0,172	0,191	0,000	0,373	0,001	0,017	0,034	0,264	0,534	0,000
Ganglios 7	0,024	0,429	0,201	0,371	0,575	0,190	0,497	0,158	0,184	0,080	0,430	0,356	0,565
Tamaño 1, 2, 3 cm	0,352	0,119	0,326	0,112	0,742	0,005	0,415	0,466	0,888	0,876	0,038	0,264	0,005
Tamaño 2 cm	0,114	0,123	0,539	0,175	0,321	0,107	0,499	0,758	0,341	0,301	0,070	0,279	0,443
Histología	0,000	0,000	0,383	0,293	0,640	0,000	0,002	0,197	0,790	0,248	0,322	0,878	0,000
Adenocarcinoma	0,000	0,000	0,207	0,354	0,223	0,000	0,000	0,049	0,317	0,084	0,542	0,467	0,000
Invasión pleural	0,068	0,460	0,280	0,473	0,360	0,068	0,457	0,233	0,407	0,572	0,473	0,219	0,017
G. de diferenciación	0,531	0,409	0,720	0,659	0,514	0,110	0,009	0,920	0,888	0,609	0,162	0,959	0,016
Invasión vascular	0,024	0,355	0,250	0,043	0,057	0,066	0,162	0,029	0,455	0,189	0,130	0,370	0,019
Invasión linfática	0,129	0,237	0,274	0,276	0,192	0,092	0,559	0,546	0,544	0,579	0,466	0,348	0,010
Invasión perineural	0,008	0,121	0,507	0,201	0,396	0,000	0,352	0,009	0,563	0,097	0,237	0,082	0,000
Necrosis	0,387	0,000	0,483	0,129	0,102	0,293	0,000	0,090	0,005	0,439	0,215	0,293	0,243
Tumor (T1 vs. T2)	0,011	0,037	0,212	0,379	0,249	0,000	0,411	0,000	0,055	0,093	0,288	0,170	0,000
Nuevo T (T1a, T1b, T2a)	0,033	0,028	0,517	0,487	0,622	0,000	0,411	0,000	0,178	0,260	0,379	0,485	0,000
T2 categórico*	0,000	0,114	0,513	0,994	0,981	0,000	0,403	0,057	0,786	0,463	0,463	0,384	0,000

	Exéresis	Ganglios 7	Tamaño 1, 2, 3	Tamaño 2 cm	Histología	Adenocarcinoma	I Pleural	Diferenciación	I Vascular	I Linfática	I Perineural	Necrosis
Década	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sexo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Edad 50 años	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Edad 60 años	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Edad 70 años	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Síntomas	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tabaco	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
I. Charlson 0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
I. Charlson > 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
EPOC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
FEV1 < 60	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ECG	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Localización Rx	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Exéresis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ganglios 7	0,007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tamaño 1, 2, 3	0,305	0,190	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tamaño 2 cm	0,444	0,117	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Histología	0,000	0,109	0,006	0,461	-	-	-	-	-	-	-	-
Adenocarcinoma	0,000	0,043	0,012	0,392	-	-	-	-	-	-	-	-
Invasión pleural	0,031	0,316	0,438	0,501	0,112	0,028	-	-	-	-	-	-
G. de Diferenciación	0,333	0,100	0,633	0,939	0,000	0,014	0,780	-	-	-	-	-
I vascular	0,156	0,488	0,087	0,548	0,051	0,020	0,055	0,484	-	-	-	-
I linfática	0,024	0,262	0,613	0,252	0,235	0,067	0,155	0,091	0,164	-	-	-
I perineural	0,019	0,467	0,451	0,555	0,001	0,003	0,050	0,613	0,325	0,403	-	-
Necrosis	0,298	0,075	0,094	0,233	0,000	0,000	0,356	0,000	0,011	0,287	0,255	-
Tumor (T1. T2)	0,000	0,270	-	-	0,000	0,000	-	0,075	0,366	0,283	0,005	0,384
Nuevo T (T1a, T1b, T2a)	0,000	0,226	-	-	0,000	0,000	-	0,227	0,879	0,678	0,015	0,813
T2 categórico*	0,000	0,060	-	-	0,000	0,000	-	0,074	0,030	0,113	0,002	0,373

Década

Con respecto a la década en que el paciente fue operado, se pudo comprobar que la frecuencia observada de hombres fue mayor que la esperada durante la década de 1990-9, contrariamente a lo observado en la siguiente ($p=0,001$), donde observamos un incremento mayor del 50% en la frecuencia esperada en la mujer.

Tabla de contingencia. Década y Sexo		Sexo		
		hombre	mujer	
Década	1990-9	Recuento	119	9
		Frecuencia esperada	110,0	18,0
	2000-9	Recuento	107	28
		Frecuencia esperada	116,0	19,0

Igualmente, los tumores diagnosticados por un hallazgo casual fueron más frecuentes en la segunda década, contrariamente a los sintomáticos ($p=0,000$).

Tabla de contingencia. Década y Síntomas		Síntomatología		
		asintomático	sintomático	
Década	1990-9	Recuento	57	71
		Frecuencia esperada	73,5	54,5
	2000-9	Recuento	94	41
		Frecuencia esperada	77,5	57,5

La relación con el índice de comorbilidad de Charlson se mostró significativo a nivel estadístico, por cuanto que durante la segunda década, los pacientes operados, mostraron más comorbilidad asociada, ($p=0,000$) y ($p=0,004$).

Tabla de contingencia. Década e I. de Charlson = 0		Índice Charlson		
		0	>0	
Década	1990-9	Recuento	61	67
		Frecuencia esperada	43,8	84,2
	2000-9	Recuento	29	106
		Frecuencia esperada	46,2	88,8

Tabla de contingencia. Década e I. de Charlson > 2		Índice Charlson		
		≤ 2	> 2	
Década	1990-9	Recuento	117	11
		Frecuencia esperada	109,0	19,0
	2000-9	Recuento	107	28
		Frecuencia esperada	115,0	20,0

Desde un punto de vista radiológico, los tumores de localización periférica fueron más frecuentes en la década 2000-9, ($p=0,005$).

Tabla de contingencia. Década y Localización radiológica		Localización radiológica		
		periférico	central	
Década	1990-9	Recuento	100	28
		Frecuencia esperada	108,0	20,0
	2000-9	Recuento	122	13
		Frecuencia esperada	114,0	21,0

Igualmente, mientras la frecuencia observada de cirugía parcial fue significativamente menor que la esperada en la primera década, ésta fue mayor en la segunda, ($p=0,000$). Igualmente, en la segunda década fue más frecuente extirpar un mayor número de ganglios ($p=0,024$).

Tabla de contingencia. Década y Amplitud de exéresis		Exéresis		
		cirugía parcial	neumonectomía	
década	1990-9	Recuento	108	20
		Frecuencia esperada	116,3	11,7
	2000-9	Recuento	131	4
		Frecuencia esperada	122,7	12,3

Tabla de contingencia. Década y Ganglios 7		Ganglios		
		≤ 7	> 7	
Década	1990-9	Recuento	110	18
		Frecuencia esperada	103,2	24,8
	2000-9	Recuento	102	33
		Frecuencia esperada	108,8	26,2

La estirpe tumoral mostró significación estadística según la década en que el paciente fue operado ($p=0,000$), condicionado por la mayor incidencia de adenocarcinomas en la segunda década ($p=0,000$).

La presencia observada de invasión vascular fue, significativamente, más frecuente en la segunda década ($p=0,024$).

Tabla de contingencia. Década e Histología		Histología			
		escamoso	adenocarcinoma	c. grandes	
Década	1990-9	Recuento	74	49	5
		Frecuencia esperada	56,0	65,2	6,8
Década	2000-9	Recuento	41	85	9
		Frecuencia esperada	59,0	68,8	7,2

Tabla de contingencia. Década y Adenocarcinoma			Adenocarcinoma	
			si	no
Década	1990-9	Recuento	49	79
		Frecuencia esperada	65,2	62,8
Década	2000-9	Recuento	85	50
		Frecuencia esperada	68,8	66,2

Tabla de contingencia. Década e Invasión vascular			Invasión vascular	
			no	si
Década	1990-9	Recuento	106	22
		Frecuencia esperada	98,8	29,2
Década	2000-9	Recuento	97	38
		Frecuencia esperada	104,2	30,8

Por el contrario, la invasión perineural fue observada con mayor frecuencia en los tumores resecados en la primera década ($p=0,008$).

Tabla de contingencia. Década e Invasión perineural			Invasión perineural	
			no	si
Década	1990-9	Recuento	105	23
		Frecuencia esperada	111,9	16,1
Década	2000-9	Recuento	125	10
		Frecuencia esperada	118,1	16,9

Los tumores clasificados como T1 fueron más frecuentes en la segunda década y, contrariamente, los T2 en la primera ($p=0,011$).

Según la nueva clasificación tumoral, cuando se aplicó el test de Chi², se comprobó significación estadística, sobre todo porque durante la primera década la fre-

cuencia observada de tumores clasificados como T2a fue mayor, siendo, por el contrario más frecuentes los tumores clasificados como T1a y T1b en la segunda ($p=0,033$).

Tabla de contingencia. Década y Tumor		Tumor	
		T1	T2
1990-9	Recuento	77	51
	Frecuencia esperada	86,1	41,9
2000-9	Recuento	100	35
	Frecuencia esperada	90	44

Tabla de contingencia. Década y Nueva clasificación de Tumor		Tumor		
		T1a	T1b	T2a
1990-9	Recuento	28	49	51
	Frecuencia esperada	35,0	51,1	41,9
2000-9	Recuento	44	56	35
	Frecuencia esperada	37,0	53,9	44,1

Cuando se estimó el valor de T categorizado, se comprobó un nivel de significación de $p=0,000$, por cuanto que la IPV fue observada con mayor frecuencia de lo esperado en la segunda década, mientras que la clasificación T2 por localización en el eje bronquial lo fue en la primera.

Tabla de contingencia. Década y T2 categorizado		T2 categorizado		
		pleura	eje bronquial atelectasia	cisura
1990-9	Recuento	12	35	4
	Frecuencia esperada	20,2	24,9	5,9
2000-9	Recuento	22	7	6
	Frecuencia esperada	13,8	17,1	4,1

Sexo

En cuanto al sexo, con anterioridad hemos podido comprobar que la frecuencia observada de hombres fue mayor que la esperada durante la década de 1990-9, contrariamente a lo observado en la siguiente, en que la incidencia fue mayor en la mujer ($p=0,001$).

La frecuencia observada en los pacientes mayores de 70 años fue mayor en la mujer, $p=0,004$. Los hallazgos casuales también fueron más frecuentes en la mujer, $p=0,000$.

Tabla de contingencia. Sexo y Edad ≤ 70 años		Edad		
		≤ 70	> 70	
Sexo	Hombre	Recuento	184	42
		Frecuencia esperada	177,0	49,0
	Mujer	Recuento	22	15
		Frecuencia esperada	29,0	8,0

Tabla de contingencia. Sexo y Síntomas		Síntomas		
		asintomático	sintomático	
Sexo	Hombre	Recuento	119	107
		Frecuencia esperada	129,8	96,2
	Mujer	Recuento	32	5
		Frecuencia esperada	21,2	15,8

En cuanto a los antecedentes de tabaquismo, el nivel de significación fue de $p=0,000$, ya que el hábito de fumar está, en nuestro medio, en clara relación con el sexo masculino.

Tabla de contingencia. Sexo y Tabaquismo		Tabaco		
		no	si	
Sexo	Hombre	Recuento	7	219
		Frecuencia esperada	29,2	196,8
	Mujer	Recuento	27	10
		Frecuencia esperada	4,8	32,2

Igualmente, la frecuencia observada de EPOC fue mayor que la esperada en el hombre, $p=0,034$, hecho, por otro lado, en consonancia con los antecedentes de tabaquismo.

Los tumores de localización central fueron observados con mayor frecuencia en el hombre, mientras que en la mujer predominaron los tumores periféricos ($p=0,010$).

Tabla de contingencia. Sexo y EPOC		EPOC		
		si	no	
Sexo	Hombre	Recuento	32	194
		Frecuencia esperada	28,4	197,6
Mujer		Recuento	1	36
		Frecuencia esperada	4,6	32,4

Tabla de contingencia. Sexo y Localización radiológica		Localización radiológica		
		periférico	central	
Sexo	Hombre	Recuento	186	40
		Frecuencia esperada	190,8	35,2
Mujer		Recuento	36	1
		Frecuencia esperada	31,2	5,8

Los carcinomas escamosos fueron más frecuentemente observados en el hombre, mientras que el adenocarcinoma lo fue en la mujer, $p=0,000$.

Tabla de contingencia. Sexo e Histología		Histología			
		escamoso	adenocarc.	c. grandes	
Sexo	Hombre	Recuento	113	100	13
		Frecuencia esperada	98,8	115,1	12,0
Mujer		Recuento	2	34	1
		Frecuencia esperada	16,2	18,9	2,0

Tabla de contingencia. Sexo y Adenocarcinoma		Adenocarcinoma		
		si	no	
Sexo	Hombre	Recuento	100	126
		Frecuencia esperada	115,1	110,9
Mujer		Recuento	34	3
		Frecuencia esperada	18,9	18,1

Igualmente, la necrosis tumoral se observó con mayor frecuencia en el hombre ($p=0,000$).

Los tumores clasificados como T1 fueron más frecuentemente observados en la mujer ($p=0,037$), sobre todo los T1b ($p=0,028$).

Tabla de contingencia. Sexo y Necrosis tumoral		Necrosis		
		no	si	
Sexo	Hombre	Recuento	57	169
		Frecuencia esperada	69,6	156,4
	Mujer	Recuento	24	13
		Frecuencia esperada	11,4	25,6

Tabla de contingencia. Sexo y Tumor		Tumor		
		T1	T2	
Sexo	Hombre	Recuento	147	79
		Frecuencia esperada	152,1	73,9
	Mujer	Recuento	30	7
		Frecuencia esperada	24,9	12,1

Tabla de contingencia. Sexo y Nueva clasificación de Tumor		Tumor			
		1a	1b	2a	
Sexo	Hombre	Recuento	64	83	79
		Frecuencia esperada	61,9	90,2	73,9
	Mujer	Recuento	8	22	7
		Frecuencia esperada	10,1	14,8	12,1

Edad 50 años

Cuando se estableció el punto de corte de la edad del paciente en 50 años, los pacientes mayores presentaron una mayor comorbilidad asociada, ($p=0,002$) y ($p=0,030$).

Tabla de contingencia. Edad ≤ 50 años e I. Charlson = 0		Charlson		
		0	> 0	
Edad	≤ 50	Recuento	14	7
		Frecuencia esperada	7,2	13,8
	> 50	Recuento	76	166
		Frecuencia esperada	82,8	159,2

Tabla de contingencia. Edad ≤ 50 años e I. Charlson ≥ 2			Charlson	
			< 2	≥ 2
Edad	≤ 50	Recuento	21	0
		Frecuencia esperada	17,9	3,1
	> 50	Recuento	203	39
		Frecuencia esperada	206,1	35,9

Edad 60 años

Cuando el punto de corte quedó establecido en los 60 años, en los pacientes con una edad superior fue más frecuente la invasión tumoral vascular ($p=0,043$).

Tabla de contingencia. Edad ≤ 60 años e Invasión vascular			Invasión vascular	
			no	si
Edad	≤ 60	Recuento	88	18
		Frecuencia esperada	81,8	24,2
	> 60	Recuento	115	42
		Frecuencia esperada	121,2	35,8

Edad 70 años

Como hemos comentado anteriormente, cuando el punto de corte quedó establecido en los 70 años, la frecuencia observada en la mujer fue mayor que la esperada ($p=0,004$).

La asociación de tabaquismo fue observada con mayor frecuencia en los pacientes operados con una edad ≤ 70 años ($p=0,005$).

Por el contrario, la comorbilidad asociada, índice de Charlson ≥ 2 se asoció significativamente, $p=0,048$, con los pacientes mayores de 70 años.

Tabla de contingencia. Edad \leq 70 años y Tabaquismo		Tabaco		
		no	si	
Edad	\leq 70	Recuento	20	186
		Frecuencia esperada	26,6	179,4
	$>$ 70	Recuento	14	43
		Frecuencia esperada	7,4	49,6

Tabla de contingencia. Edad \leq 70 años e I Charlson \geq 2		Charlson		
		$<$ 2	\geq 2	
Edad	\leq 70	Recuento	180	26
		Frecuencia esperada	175,5	30,5
	$>$ 70	Recuento	44	13
		Frecuencia esperada	48,5	8,5

Síntomas

Como hemos comentado anteriormente, la presencia o ausencia de síntomas se relacionó significativamente con la década en el que paciente fue operado ($p=0,000$) y la edad \leq 50 años ($p=0,000$).

Igualmente, los pacientes sintomáticos se relacionaron significativamente con historia previa de tabaquismo ($p=0,001$).

Tabla de contingencia. Síntomas y Tabaquismo		Tabaco		
		no	si	
Síntomas	No	Recuento	28	123
		Frecuencia esperada	19,5	131,5
	Si	Recuento	6	106
		Frecuencia esperada	14,5	97,5

También la comorbilidad asociada, Í. Charlson = 0 e Í. Charlson \geq 2, estuvo en clara relación con los pacientes sintomáticos ($p=0,002$) y ($p=0,000$).

La asociación de síntomas y pacientes diagnosticados de EPOC fue significativa, $p=0,003$.

Tabla de contingencia. Síntomas e Índice de Charlson = 0			Charlson	
			0	> 0
Síntomas	No	Recuento	40	111
		Frecuencia esperada	51,7	99,3
	Si	Recuento	50	62
		Frecuencia esperada	38,3	73,7

Tabla de contingencia. Síntomas e Índice de Charlson ≥ 2			Charlson	
			< 2	≥ 2
Síntomas	No	Recuento	118	33
		Frecuencia esperada	128,6	22,4
	Si	Recuento	106	6
		Frecuencia esperada	95,4	16,6

Tabla de contingencia. Síntomas y EPOC			EPOC	
			si	no
Síntomas	No	Recuento	11	140
		Frecuencia esperada	18,9	132,1
	Si	Recuento	22	90
		Frecuencia esperada	14,1	97,9

Los tumores de localización central condicionaron la presencia de sintomatología, mientras que los periféricos fueron, fundamentalmente, hallazgos casuales, $p=0,000$.

Tabla de contingencia. Síntomas y Localización radiológica			Localización radiológica	
			periférico	central
Síntomas	No	Recuento	146	5
		Frecuencia esperada	127,5	23,5
	Si	Recuento	76	36
		Frecuencia esperada	94,5	17,5

La necesidad de realizar una neumonectomía en pacientes asintomáticos fue significativamente menor que en aquellos que presentaron síntomas, $p=0,000$.

Tabla de contingencia. Síntomas y Amplitud de exéresis		Exéresis		
		cirugía parcial	neumonectomía	
Síntomas	No	Recuento	150	1
		Frecuencia esperada	137,2	13,8
	Si	Recuento	89	23
		Frecuencia esperada	101,8	10,2

En cuanto a la estirpe histológica, el diagnóstico de adenocarcinoma y de células grandes fue mayor en los pacientes asintomáticos ($p=0,000$) y ($p=0,000$).

Tabla de contingencia. Síntomas e Histología		Histología			
		escamoso	adenocarc. c. grandes		
Síntomas	No	Recuento	45	95	11
		Frecuencia esperada	66,0	76,9	8,0
	Si	Recuento	70	39	3
		Frecuencia esperada	49,0	57,1	6,0

Tabla de contingencia. Síntomas y Adenocarcinoma		Adenocarcinoma		
		si	no	
Síntomas	No	Recuento	95	56
		Frecuencia esperada	76,9	74,1
	Si	Recuento	39	73
		Frecuencia esperada	57,1	54,9

La invasión perineural se observó más frecuentemente en tumores resecados a pacientes sintomáticos ($p=0,000$).

Tabla de contingencia. Síntomas e Invasión perineural		Invasión perineural		
		no	si	
Síntomas	No	Recuento	142	9
		Frecuencia esperada	132,1	18,9
	Si	Recuento	88	24
		Frecuencia esperada	97,9	14,1

Los tumores clasificados como T1 se observaron con una frecuencia significativamente mayor en los pacientes asintomáticos ($p=0,000$) y ($p=0,000$).

Tabla de contingencia. Síntomas y Tumor		Tumor		
		1	2	
Síntomas	No	Recuento	119	32
		Frecuencia esperada	101,6	49,4
	Si	Recuento	58	54
		Frecuencia esperada	75,4	36,6

Tabla de contingencia. Síntomas y Nueva clasificación de Tumor		Tumor			
		1a	1b	2a	
Síntomas	No	Recuento	50	69	32
		Frecuencia esperada	41,3	60,3	49,4
	Si	Recuento	22	36	54
		Frecuencia esperada	30,7	44,7	36,6

Tabaquismo

Como ya se ha comentado, el antecedente de tabaquismo estuvo ligado al sexo del paciente, por cuanto fue un hallazgo más frecuente en el hombre ($p=0,000$), a los pacientes mayores de 70 años ($p=0,005$) y a los pacientes sintomáticos ($p=0,001$).

Lógicamente, el tabaco estuvo estrechamente ligado al diagnóstico de EPOC ($p=0,007$) y cuando ésta fue considerada como moderada, $FEV1 < 60\%$, ($p=0,019$).

Tabla de contingencia. Tabaquismo y EPOC		EPOC		
		si	no	
Tabaco	No	Recuento	0	34
		Frecuencia esperada	4,3	29,7
	Si	Recuento	33	196
		Frecuencia esperada	28,7	200,3

En cuanto a la estirpe histológica, se objetivó una relación significativa por cuanto que los carcinomas epidermoides fueron más frecuentes en pacientes fumadores ($p=0,002$), mientras que en los pacientes no fumadores el diagnóstico de adenocarcinoma fue observado más frecuentemente de lo esperado ($p=0,000$).

Tabla de contingencia. Tabaquismo y FEV1 < 60%		FEV1		
		< 60	≥ 60	
Tabaco	No	Recuento	0	34
		Frecuencia esperada	3,5	30,5
	Si	Recuento	27	202
		Frecuencia esperada	23,5	205,5

Tabla de contingencia. Tabaquismo e Histología		Histología			
		escamoso adenocarcinoma c. grandes			
Tabaco	No	Recuento	6	27	1
		Frecuencia esperada	14,9	17,3	1,8
	Si	Recuento	109	107	13
		Frecuencia esperada	100,1	116,7	12,2

Tabla de contingencia. Tabaquismo y Adenocarcinoma		Adenocarcinoma		
		si	no	
Tabaco	No	Recuento	27	7
		Frecuencia esperada	17,3	16,7
	Si	Recuento	107	122
		Frecuencia esperada	116,7	112,3

Igualmente, los tumores bien diferenciados se observaron con mayor frecuencia en los pacientes no fumadores ($p=0,009$). Por el contrario, la necrosis tumoral se observó más frecuentemente en tumores resecaados a pacientes fumadores ($p=0,000$).

Tabla de contingencia. Tabaquismo y Grado de diferenciación		Grado diferenciación			
		bien	moderado	pobre	
Tabaco	No	Recuento	24	8	2
		Frecuencia esperada	15,9	11,9	6,2
	Si	Recuento	99	84	46
		Frecuencia esperada	107,1	80,1	41,8

Tabla de contingencia. Tabaquismo y Necrosis tumoral		Necrosis		
		no	si	
Tabaco	No	Recuento	24	10
		Frecuencia esperada	10,5	23,5
	Si	Recuento	57	172
		Frecuencia esperada	70,5	158,5

Comorbilidad

Los pacientes sin comorbilidad asociada, índice de Charlson = 0, se observaron con mayor frecuencia durante la primera década del estudio ($p=0,000$), en los pacientes con edad ≤ 50 años ($p=0,002$) y en los asintomáticos ($p=0,002$).

En el estudio Rx de tórax, los tumores centrales se asociaron con pacientes sin comorbilidad asociada ($p=0,001$).

Tabla de contingencia. Í. Charlson = 0 y Localización Rx		Localización Rx		
		periférico	central	
I. Charlson	0	Recuento	67	23
		Frecuencia esperada	76,0	14,0
	> 0	Recuento	155	18
		Frecuencia esperada	146,0	27,0

Igualmente, la realización de una neumonectomía se relacionó significativamente con ausencia de comorbilidad ($p=0,001$).

Tabla de contingencia. Í. Charlson = 0 y Amplitud de exéresis		Exéresis		
		cirugía parcial	neumonectomía	
I. Charlson	0	Recuento	74	16
		Frecuencia esperada	81,8	8,2
	> 0	Recuento	165	8
		Frecuencia esperada	157,2	15,8

Los pacientes con comorbilidad asociada se observaron más frecuentemente en los adenocarcinomas ($p=0,049$).

Tabla de contingencia. Í. Charlson = 0 y Adenocarcinoma		Adenocarcinoma		
		si	no	
I. Charlson	0	Recuento	39	51
		Frecuencia esperada	45,9	44,1
	> 0	Recuento	95	78
		Frecuencia esperada	88,1	84,9

La invasión vascular se observó más frecuentemente en los pacientes con un índice de Charlson > 0 ($p=0,029$), contrariamente a lo observado en la invasión perineural ($p=0,009$). Por último, los pacientes sin comorbilidad se relacionaron significativamente con tumores clasificados como T2 ($p=0,000$) y ($p=0,000$).

Tabla de contingencia. Í. Charlson = 0 e Invasión vascular		Invasión vascular		
		no	si	
I. Charlson	0	Recuento	76	14
		Frecuencia esperada	69,5	20,5
	> 0	Recuento	127	46
		Frecuencia esperada	133,5	39,5

Tabla de contingencia. .Í. Charlson = 0 e Invasión perineural		Invasión perineural		
		no	si	
I. Charlson	0	Recuento	72	18
		Frecuencia esperada	78,7	11,3
	> 0	Recuento	158	15
		Frecuencia esperada	151,3	21,7

Tabla de contingencia. Í. Charlson = 0 y Tumor		Tumor		
		T1	T2	
I. Charlson	0	Recuento	44	46
		Frecuencia esperada	60,6	29,4
	> 0	Recuento	133	40
		Frecuencia esperada	116,4	56,6

Tabla de contingencia. Í. Charlson = 0 y Nueva clasificación de Tumor		Tumor			
		T1a	T1b	T2a	
I. Charlson	0	Recuento	19	25	46
		Frecuencia esperada	24,6	35,9	29,4
	> 0	Recuento	53	80	40
		Frecuencia esperada	47,4	69,1	56,6

Cuando el punto de corte del índice de Charlson quedó establecido en 2, y como ya se ha comentado, un índice < 2 se observó con mayor frecuencia en la primera década del estudio ($p=0,004$), en los pacientes con edad ≤ 50 años ($p=0,030$) y en los asintomáticos ($p=0,000$).

Igualmente, la práctica de una neumonectomía fue más frecuente en pacientes con un índice < 2 ($p=0,017$).

Tabla de contingencia. Í. Charlson ≥ 2 y Amplitud de exéresis		Exéresis		
		cirugía parcial	neumonectomía	
I. Charlson	< 2	Recuento	200	24
		Frecuencia esperada	203,6	20,4
	≥ 2	Recuento	39	0
		Frecuencia esperada	35,4	3,6

La presencia de necrosis también se observó con mayor frecuencia en pacientes con un índice de Charlson ≥ 2 ($p=0,005$).

Tabla de contingencia. Í. Charlson ≥ 2 y Necrosis tumoral		Necrosis		
		no	si	
I. Charlson	< 2	Recuento	76	148
		Frecuencia esperada	69,0	155,0
	≥ 2	Recuento	5	34
		Frecuencia esperada	12,0	27,0

EPOC

Como ya se ha comentado, la EPOC se relacionó significativamente con los pacientes que presentaron síntomas ($p=0,003$) y en estrecha relación con el hábito tabáquico ($p=0,007$).

Ningún paciente diagnosticado de EPOC fue sometido a neumonectomía ($p=0,034$).

Tabla de contingencia. EPOC y Amplitud de exéresis			Exéresis	
			cirugía parcial	neumonectomía
EPOC	Si	Recuento	33	0
		Frecuencia esperada	30,0	3,0
	No	Recuento	206	24
		Frecuencia esperada	209,0	21,0

FEV1

Un FEV1 < 60% sólo se relacionó significativamente con el tabaquismo, como ya hemos apuntado ($p=0,019$).

ECG

El estudio de valoración ECG no mostró relación alguna con el resto de variables analizadas.

Localización radiológica

Los tumores periféricos fueron más frecuentes en los pacientes operados en la década 2000-9 ($p=0,005$). Igualmente, fueron más frecuentes en la mujer ($p=0,010$), en pacientes asintomáticos ($p=0,000$) y con comorbilidad asociada ($p=0,000$).

Lógicamente, los tumores de localización central condicionaron un mayor número de neumonectomías que los periféricos ($p=0,000$).

Tabla de contingencia. Localización Rx y Amplitud de exéresis		Exéresis		
		cirugía parcial	neumonectomía	
Localización Rx	Periférico	Recuento	219	3
		Frecuencia esperada	201,7	20,3
	Central	Recuento	20	21
		Frecuencia esperada	37,3	3,7

En nuestra experiencia, la frecuencia observada de tumores con un diámetro máximo de 1cm y de localización central fue mayor de lo esperado ($p=0,005$).

Tabla de contingencia. Localización Rx y Tamaño tumoral 1, 2, 3 cm		Tamaño			
		1	2	3	
Localización Rx	Periférico	Recuento	14	74	134
		Frecuencia esperada	19,4	72,6	130,0
	Central	Recuento	9	12	20
		Frecuencia esperada	3,6	13,4	24,0

En cuanto a la histología, la estirpe histológica condicionó significativamente la localización tumoral ($p=0,000$), sobre todo por la tendencia de los adenocarcinomas de asentar periféricamente ($p=0,000$).

Tabla de contingencia. Localización Rx e Histología		Histología			
		escamoso	adenocarc. c. grandes		
Localización Rx	Periférico	Recuento	77	131	14
		Frecuencia esperada	97,1	113,1	11,8
	Central	Recuento	38	3	0
		Frecuencia esperada	17,9	20,9	2,2

Tabla de contingencia. Localización Rx y Adenocarcinoma		Adenocarcinoma		
		si	no	
Localización Rx	Periférico	Recuento	131	91
		Frecuencia esperada	113,1	108,9
	Central	Recuento	3	38
		Frecuencia esperada	20,9	20,1

Lógicamente, la IPV fue más frecuente en los tumores periféricos ($p=0,017$).

Tabla de contingencia. Localización Rx e Invasión pleural			Invasión pleural	
			no	si
Localización Rx	Periférico	Recuento	189	33
		Frecuencia esperada	193,3	28,7
	Central	Recuento	40	1
		Frecuencia esperada	35,7	5,3

Los tumores bien diferenciados se localizaron preferentemente a nivel central, mientras que los pobremente diferenciados lo hicieron periféricamente ($p=0,016$).

Tabla de contingencia. Localización Rx y Diferenciación tumoral			Grado diferenciación		
			bien	moderado	pobre
Localización Rx	Periférico	Recuento	99	76	47
		Frecuencia esperada	103,8	77,7	40,5
	Central	Recuento	24	16	1
		Frecuencia esperada	19,2	14,3	7,5

Los tumores de localización periférica mostraron una mayor tendencia a la invasión vascular ($p=0,019$) y linfática ($p=0,010$), mientras que la invasión perineural fue más frecuentemente observada en los tumores centrales ($p=0,000$).

Tabla de contingencia. Localización Rx e Invasión vascular			Invasión vascular	
			no	si
Localización Rx	Periférico	Recuento	166	56
		Frecuencia esperada	171,4	50,6
	Central	Recuento	37	4
		Frecuencia esperada	31,6	9,4

Tabla de contingencia. Localización Rx e Invasión linfática			Invasión linfática	
			no	si
Localización Rx	Periférico	Recuento	169	53
		Frecuencia esperada	174,7	47,3
	Central	Recuento	38	3
		Frecuencia esperada	32,3	8,7

Tabla de contingencia. Localización Rx e Invasión perineural		Invasión perineural		
		no	si	
Localización Rx	Periférico	Recuento	203	19
		Frecuencia esperada	194,1	27,9
	Central	Recuento	27	14
		Frecuencia esperada	35,9	5,1

Como hemos comentado anteriormente, la IPV que se observó fundamentalmente en los tumores periféricos, condicionó la clasificación tumoral ($p=0,000$), ($p=0,000$) y ($p=0,000$).

Tabla de contingencia. Localización Rx y Tumor		Tumor		
		T1	T2	
Localización Rx	Periférico	Recuento	169	53
		Frecuencia esperada	149,4	72,6
	Central	Recuento	8	33
		Frecuencia esperada	27,6	13,4

Tabla de contingencia. Localización Rx y Nueva clasificación de Tumor		T			
		T1a	T1b	T2a	
Localización Rx	Periférico	Recuento	67	102	53
		Frecuencia esperada	60,8	88,6	72,6
	Central	Recuento	5	3	33
		Frecuencia esperada	11,2	16,4	13,4

Tabla de contingencia. Localización Rx y T2 categorizado		T2 categorizado			
		pleura	eje bronquial atelectasia	cisura	
Localización Rx	Periférico	Recuento	33	10	10
		Frecuencia esperada	21,0	25,9	6,2
	Central	Recuento	1	32	0
		Frecuencia esperada	13,0	16,1	3,8

Exéresis

Además de estar relacionada la amplitud de exéresis con la década en que el paciente fue operado ($p=0,000$), con la presencia o ausencia de síntomas ($p=0,000$), con la comorbilidad asociada ($p=0,001$), incluida la EPOC ($p=0,034$) y la localización ($p=0,000$), se comprobó significación estadística con el número de ganglios extirpados por cuanto que fue mayor en la neumonectomía ($p=0,007$).

Tabla de contingencia. Amplitud de exéresis y Ganglios 7		Ganglios		
		≤ 7	> 7	
Exéresis	Cirugía parcial	Recuento	198	41
		Frecuencia esperada	192,7	46,3
	Neumonectomía	Recuento	14	10
		Frecuencia esperada	19,3	4,7

En cuanto a la estirpe histológica, la frecuencia observada en neumonectomía fue significativamente mayor que la esperada en el carcinoma epidermoide, al contrario que los adenocarcinomas o los de células grandes, en los que la cirugía parcial observada fue mayor ($p=0,000$), ($p=0,000$). La IPV, por el contrario, fue observada con mayor frecuencia en las exéresis parciales ($p=0,031$).

Tabla de contingencia. Amplitud de exéresis e Histología		Histología			
		escamoso	adenocarc. c.grandes		
Exéresis	Cirugía parcial	Recuento	93	132	14
		Frecuencia esperada	104,5	121,8	12,7
	Neumonectomía	Recuento	22	2	0
		Frecuencia esperada	10,5	12,2	1,3

Tabla de contingencia. Amplitud de exéresis y adenocarcinoma		Adenocarcinoma		
		si	no	
Exéresis	Cirugía parcial	Recuento	132	107
		Frecuencia esperada	121,8	117,2
	Neumonectomía	Recuento	2	22
		Frecuencia esperada	12,2	11,8

Tabla de contingencia. Exéresis e Invasión pleural		Invasión pleural		
		no	si	
Exéresis	Cirugía parcial	Recuento	205	34
		Frecuencia esperada	208,1	30,9
	Neumonectomía	Recuento	24	0
		Frecuencia esperada	20,9	3,1

La invasión perineural se observó más frecuentemente en la neumonectomía (p=0,019).

Tabla de contingencia. Amplitud de exéresis e Invasión perineural		Invasión perineural		
		no	si	
Exéresis	Cirugía parcial	Recuento	213	26
		Frecuencia esperada	209,0	30,0
	Neumonectomía	Recuento	17	7
		Frecuencia esperada	21,0	3,0

La frecuencia observada de neumonectomías en tumores clasificados como T2 fue significativamente mayor que los T1 (p=0,000), condicionado, sobre todo, por aquellos tumores localizados en el eje bronquial principal.

Tabla de contingencia. Amplitud de exéresis y Tumor		Tumor		
		T1	T2	
Exéresis	Cirugía parcial	Recuento	176	63
		Frecuencia esperada	160,8	78,2
	Neumonectomía	Recuento	1	23
		Frecuencia esperada	16,2	7,8

Tabla de contingencia. Nueva clasificación de Tumor		Tumor			
		T1a	T1b	T2a	
Exéresis	Cirugía parcial	Recuento	71	105	63
		Frecuencia esperada	65,4	95,4	78,2
	Neumonectomía	Recuento	1	0	23
		Frecuencia esperada	6,6	9,6	7,8

Tabla de contingencia. Amplitud de exéresis y T2 categorizado		T2 categorizado			
		pleura	eje bronquial atelectasia	cisura	
Exéresis	Cirugía parcial	Recuento	34	21	8
		Frecuencia esperada	24,9	30,8	7,3
	Neumonectomía	Recuento	0	21	2
		Frecuencia esperada	9,1	11,2	2,7

Ganglios

Cuando se evaluó el número de ganglios extirpados, tomando como punto de corte en 7, se relacionó significativamente con la década en que el paciente fue operado ($p=0,024$) y con la amplitud de exéresis ($p=0,007$).

En relación al tipo histológico, se comprobó que se analizaron un menor número de ganglios en los adenocarcinomas que en las otras estirpes tumorales ($p=0,043$).

Tabla de contingencia. Ganglios analizados 7 y Adenocarcinoma		Adenocarcinoma		
		si	no	
Ganglios	≤ 7	Recuento	114	98
		Frecuencia esperada	108,0	104,0
	> 7	Recuento	20	31
		Frecuencia esperada	26,0	25,0

Tamaño 1, 2, 3 cm

El tamaño tumoral, cuando se estableció el punto de corte en 1, 2, 3 cm, se correlacionó significativamente con la presencia o ausencia de síntomas ($p=0,005$), con la EPOC moderada ($p=0,038$) y la localización radiológica ($p=0,005$).

También mostró significación con la estirpe histológica ($p=0,006$), ya que los escamosos fueron observados con mayor frecuencia en los tumores con un diámetro menor de 1 cm ($p=0,012$).

Tabla de contingencia. Tamaño 1, 2, 3 cm e Histología		Histología			
		escamoso	adenocarcinoma	c. grandes	
Tamaño	1	Recuento	18	5	0
		Frecuencia esperada	10,1	11,7	1,2
	2	Recuento	31	48	7
		Frecuencia esperada	37,6	43,8	4,6
	3	Recuento	66	81	7
		Frecuencia esperada	67,3	78,5	8,2

Tabla de contingencia. Tamaño 1, 2, 3 cm y Adenocarcinoma		Adenocarcinoma		
		si	no	
Tamaño	1	Recuento	5	18
		Frecuencia esperada	11,7	11,3
	2	Recuento	48	38
		Frecuencia esperada	43,8	42,2
	3	Recuento	81	73
		Frecuencia esperada	78,5	75,5

Tamaño 2 cm

Cuando se estableció el punto de corte en 2 cm no se encontró significación alguna cuando se comparó con el resto de variables.

Histología

Como ya se ha descrito, la estirpe histológica se relacionó con la década en que el paciente fue operado ($p=0,000$), el sexo ($p=0,000$), la sintomatología ($p=0,000$), el tabaquismo ($p=0,000$), la localización radiológica ($p=0,000$), la amplitud de exéresis ($p=0,000$) y el tamaño tumoral ($p=0,006$).

Igualmente, la frecuencia observada de tumores bien diferenciados fue mayor en los adenocarcinomas, mientras que la observada en los carcinomas de células gran-

des preponderaron los pobremente diferenciados. Un grado de diferenciación moderado se observó con mayor frecuencia en los epidermoides ($p=0,000$).

Tabla de contingencia. Histología y Diferenciación tumoral		Grado diferenciación			
		bien	moderado	pobre	
Histología	Escamoso	Recuento	49	55	11
		Frecuencia esperada	53,8	40,2	21,0
	Adenocarcinoma	Recuento	74	37	23
		Frecuencia esperada	62,7	46,9	24,5
	C. grandes	Recuento	0	0	14
		Frecuencia esperada	6,5	4,9	2,6

La invasión vascular limitó significativamente su relación con los tipos histológicos ($p=0,051$), por cuanto que fue observada más frecuentemente en los adenocarcinomas. Por el contrario, la invasión perineural lo fue en los epidermoides ($p=0,001$), al igual que la presencia de necrosis ($p=0,000$).

Tabla de contingencia. Histología e Invasión vascular		Invasión vascular		
		no	si	
Histología	Escamoso	Recuento	97	18
		Frecuencia esperada	88,8	26,2
	Adenocarcinoma	Recuento	96	38
		Frecuencia esperada	103,4	30,6
	C. grandes	Recuento	10	4
		Frecuencia esperada	10,8	3,2

Tabla de contingencia. Histología e Invasión perineural		Invasión perineural		
		no	si	
Histología	Escamoso	Recuento	91	24
		Frecuencia esperada	100,6	14,4
	Adenocarcinoma	Recuento	125	9
		Frecuencia esperada	117,2	16,8
	C. grandes	Recuento	14	0
		Frecuencia esperada	12,2	1,8

Tabla de contingencia. Histología y Necrosis tumoral		Necrosis		
		no	si	
Histología	Escamoso	Recuento	20	95
		Frecuencia esperada	35,4	79,6
	Adenocarcinoma	Recuento	60	74
		Frecuencia esperada	41,3	92,7
	C. grandes	Recuento	1	13
		Frecuencia esperada	4,3	9,7

En cuanto a la clasificación tumoral la frecuencia observada de T1 fue mayor en el adenocarcinoma y en el de células grandes, mientras que el epidermoide fue más clasificado como T2 ($p=0,000$),

Tabla de contingencia. Histología y Tumor		Tumor		
		T1	T2	
Histología	Escamoso	Recuento	60	55
		Frecuencia esperada	77,4	37,6
	Adenocarcinoma	Recuento	104	30
		Frecuencia esperada	90,2	43,8
	C. grandes	Recuento	13	1
		Frecuencia esperada	9,4	4,6

Tabla de contingencia. Histología y nueva clasificación de Tumor		Tumor			
		T1a	T1b	T2a	
Histología	Escamoso	Recuento	25	35	55
		Frecuencia esperada	31,5	45,9	37,6
	Adenocarcinoma	Recuento	40	64	30
		Frecuencia esperada	36,7	53,5	43,8
	C. grandes	Recuento	7	6	1
		Frecuencia esperada	3,8	5,6	4,6

Tabla de contingencia. Histología y T2 categorizado		T2 categorizado			
		pleura	eje bronquial atelectasia	cisura	
Histología	Escamoso	Recuento	10	41	4
		Frecuencia esperada	21,7	26,9	6,4
	Adenocarcinoma	Recuento	23	1	6
		Frecuencia esperada	11,9	14,7	3,5
	C. grandes	Recuento	1	0	0
		Frecuencia esperada	0,4	0,5	0,1

Adenocarcinoma

Esta estirpe histológica se relacionó significativamente con la década de intervención ($p=0,000$), sexo ($p=0,000$), sintomatología ($p=0,000$), tabaquismo ($p=0,000$), índice de Charlson/0 ($p=0,049$), localización radiológica ($p=0,000$), exéresis ($p=0,000$), número de ganglios extirpados ($p=0,043$) y tamaño 1/2/3 ($p=0,012$).

La frecuencia observada de tumor bien diferenciado fue mayor de la esperada en los adenocarcinomas ($p=0,014$), así como la invasión vascular ($p=0,020$). Por el contrario, la invasión perineural ($p=0,003$) y la necrosis tumoral fue observada menos frecuentemente ($p=0,000$).

Tabla de contingencia. Adenocarcinoma y Diferenciación tumoral		Grado diferenciación			
		G1	G2	G3	
Adenocarcinoma	Si	Recuento	74	37	23
		Frecuencia esperada	62,7	46,9	24,5
	No	Recuento	49	55	25
		Frecuencia esperada	60,3	45,1	23,5

Tabla de contingencia. Adenocarcinoma e Invasión vascular		Invasión vascular		
		no	si	
Adenocarcinoma	Si	Recuento	96	38
		Frecuencia esperada	103,4	30,6
	No	Recuento	107	22
		Frecuencia esperada	99,6	29,4

Tabla de contingencia. Adenocarcinoma e Invasión perineural		Invasión perineural		
		0	1	
Adenocarcinoma	Si	Recuento	125	9
		Frecuencia esperada	117,2	16,8
	No	Recuento	105	24
		Frecuencia esperada	112,8	16,2

Tabla de contingencia. Adenocarcinoma y Necrosis tumoral		Necrosis		
		no	si	
Adenocarcinoma	Si	Recuento	60	74
		Frecuencia esperada	41,3	92,7
	No	Recuento	21	108
		Frecuencia esperada	39,7	89,3

La invasión pleural también fue más frecuentemente observada en el adenocarcinoma ($p=0,028$).

Tabla de contingencia. Adenocarcinoma e Invasión pleural		Pleura		
		no	si	
Adenocarcinoma	Si	Recuento	111	23
		Frecuencia esperada	116,7	17,3
	No	Recuento	118	11
		Frecuencia esperada	112,3	16,7

Igualmente, se relacionó significativamente con el grado de invasión tumoral, ya que el adenocarcinoma fue más frecuentemente observado en los T1 ($p=0,000$), así como cuando este se dividió en T1a y T1b ($p=0,001$).

Tabla de contingencia. Adenocarcinoma y Tumor		Tumor		
		T1	T2	
Adenocarcinoma	Si	Recuento	104	30
		Frecuencia esperada	90,2	43,8
	No	Recuento	73	56
		Frecuencia esperada	86,8	42,2

Tabla de contingencia. Adenocarcinoma y Nueva clasificación de Tumor		Tumor			
		T1a	T1b	T2a	
Adenocarcinoma	Si	Recuento	40	64	30
		Frecuencia esperada	36,7	53,5	43,8
	No	Recuento	32	41	56
		Frecuencia esperada	35,3	51,5	42,2

Cuando se categorizaron los tumores clasificados como T2, también se comprobó significación estadística por una mayor frecuencia observada en IPV y cisural ($p=0,000$).

Tabla de contingencia. Adenocarcinoma y T2 categorizado		T2 categorizado			
		pleura	eje bronquial atelectasia	cisura	
Adenocarcinoma	Si	Recuento	23	1	6
		Frecuencia esperada	11,9	14,7	3,5
	No	Recuento	11	41	4
		Frecuencia esperada	22,1	27,3	6,5

Grado de diferenciación

Como ya se ha comentado, el grado de diferenciación tumoral se relacionó con el tabaquismo ($p=0,009$), la localización radiológica ($p=0,016$), la estirpe histológica ($p=0,000$) y cuando éste se evaluó desde la perspectiva del adenocarcinoma ($p=0,014$).

Igualmente, se relacionó con la necrosis tumoral por cuanto ésta se asoció más frecuentemente con los tumores moderado y pobremente diferenciados ($p=0,000$).

Tabla de contingencia. Diferenciación tumoral y Necrosis tumoral		Necrosis		
		no	si	
Grado diferenciación	G1	Recuento	58	65
		Frecuencia esperada	37,9	85,1
	G2	Recuento	16	76
		Frecuencia esperada	28,3	63,7
	G3	Recuento	7	41
		Frecuencia esperada	14,8	33,2

Invasión vascular

La invasión vascular estuvo relacionada con la década en que el paciente fue operado ($p=0,024$), la edad/60 años ($p=0,043$), el índice de Charlson = 0 ($p=0,029$), la localización radiológica ($p=0,019$), la histología ($p=0,051$), y cuando esta se evaluó desde la perspectiva del adenocarcinoma ($p=0,020$).

La invasión vascular fue observada más frecuentemente en aquellos tumores que presentaban necrosis ($p=0,011$), y con la IPV ($p=0,030$).

Tabla de contingencia. Invasión vascular y Necrosis tumoral		Necrosis		
		no	si	
Invasión vascular	No	Recuento	70	133
		Frecuencia esperada	62,5	140,5
	Si	Recuento	11	49
		Frecuencia esperada	18,5	41,5

Tabla de contingencia. Invasión vascular y T2 categorizado		T2 categorizado			
		pleura	eje bronquial atelectasia	cisura	
Invasión vascular	No	Recuento	22	37	9
		Frecuencia esperada	26,9	33,2	7,9
	Si	Recuento	12	5	1
		Frecuencia esperada	7,1	8,8	2,1

Invasión linfática

La invasión linfática sólo se relacionó con la localización radiológica del tumor ($p=0,010$).

Invasión perineural

La invasión perineural se asoció con la década de la intervención ($p=0,008$), la sintomatología ($p=0,000$), el índice de Charlson = 0 ($p=0,009$), la localización radiológica ($p=0,000$), la amplitud de exéresis ($p=0,019$), la estirpe histológica ($p=0,001$) y el adenocarcinoma ($p=0,003$).

Se observó con mayor frecuencia invasión perineural en aquellos tumores que no invadían la pleura visceral ($p=0,050$), lo que condicionó significativamente la clasificación tumoral, T1 o T2 ($p=0,005$), T1a, T1b, T2 ($p=0,015$) y T2 categorizado ($p=0,002$).

Tabla de contingencia. Invasión perineural e Invasión pleural		Pleura		
		no	si	
Invasión perineural	No	Recuento	197	33
		Frecuencia esperada	200,3	29,7
	Si	Recuento	32	1
		Frecuencia esperada	28,7	4,3

Tabla de contingencia. Invasión perineural y Tumor		Tumor		
		T1	T2	
Invasión perineural	No	Recuento	162	68
		Frecuencia esperada	154,8	75,2
	Si	Recuento	15	18
		Frecuencia esperada	22,2	10,8

Tabla de contingencia. Invasión perineural y Nueva clasificación de Tumor		Tumor			
		T1a	T1b	T2a	
Invasión perineural	No	Recuento	67	95	68
		Frecuencia esperada	63,0	91,8	75,2
	Si	Recuento	5	10	18
		Frecuencia esperada	9,0	13,2	10,8

Tabla de contingencia. Invasión perineural y T2 categorizado		T2			
		pleura	eje bronquial atelectasia	cisura	
Invasión perineural	No	Recuento	33	27	8
		Frecuencia esperada	26,9	33,2	7,9
	Si	Recuento	1	15	2
		Frecuencia esperada	7,1	8,8	2,1

Necrosis tumoral

Se relacionó significativamente, como ya se ha comentado, con el sexo ($p=0,000$), tabaquismo ($p=0,000$), índice de Charlson ≥ 2 ($p=0,005$), histología ($p=0,000$), adenocarcinoma ($p=0,000$), diferenciación tumoral ($p=0,000$) e invasión vascular ($p=0,011$).

Invasión pleural

La IPV se relacionó con la localización radiológica del tumor ($p=0,017$), exéresis realizada ($p=0,031$), el tipo histológico ($p=0,028$) y la invasión perineural ($p=0,050$).

Tumor

Cuando se analizó el grado de invasión tumoral categorizado como T1, T2, se comprobó significación estadística con la década de la intervención ($p=0,011$), sexo ($p=0,037$), sintomatología ($p=0,000$), índice de Charlson = 0 ($p=0,000$), localización radiológica ($p=0,000$), exéresis ($p=0,000$), histología ($p=0,000$), adenocarcinoma ($p=0,000$) e invasión perineural ($p=0,005$).

Cuando se analizó como T1a, T1b y T2a se relacionó con la década ($p=0,033$), sexo ($p=0,028$), síntomas ($p=0,000$), índice de Charlson = 0 ($p=0,000$), localización radiológica ($p=0,000$), exéresis ($p=0,000$), estirpe histológica ($p=0,000$), adenocarcinoma ($p=0,001$), e invasión perineural ($p=0,000$).

Cuando se analizó como T2a categorizado según invasión pleural, eje bronquio principal o cisura, se relacionó con década ($p=0,033$), síntomas ($p=0,000$), índice de Charlson = 0 ($p=0,000$) localización radiológica ($p=0,000$), exéresis ($p=0,000$), histología

($p=0,000$), adenocarcinoma ($p=0,000$), invasión vascular (0,030) e invasión perineural ($p=0,002$).

4.7. Supervivencia. Análisis de la incidencia acumulativa (eventos competitivos)

Cuando se estimó la supervivencia mediante el análisis de la incidencia acumulativa (eventos competitivos) la probabilidad de muerte por CP a los 5 años fue del 19,4% y del 23,3% a los 10 años.

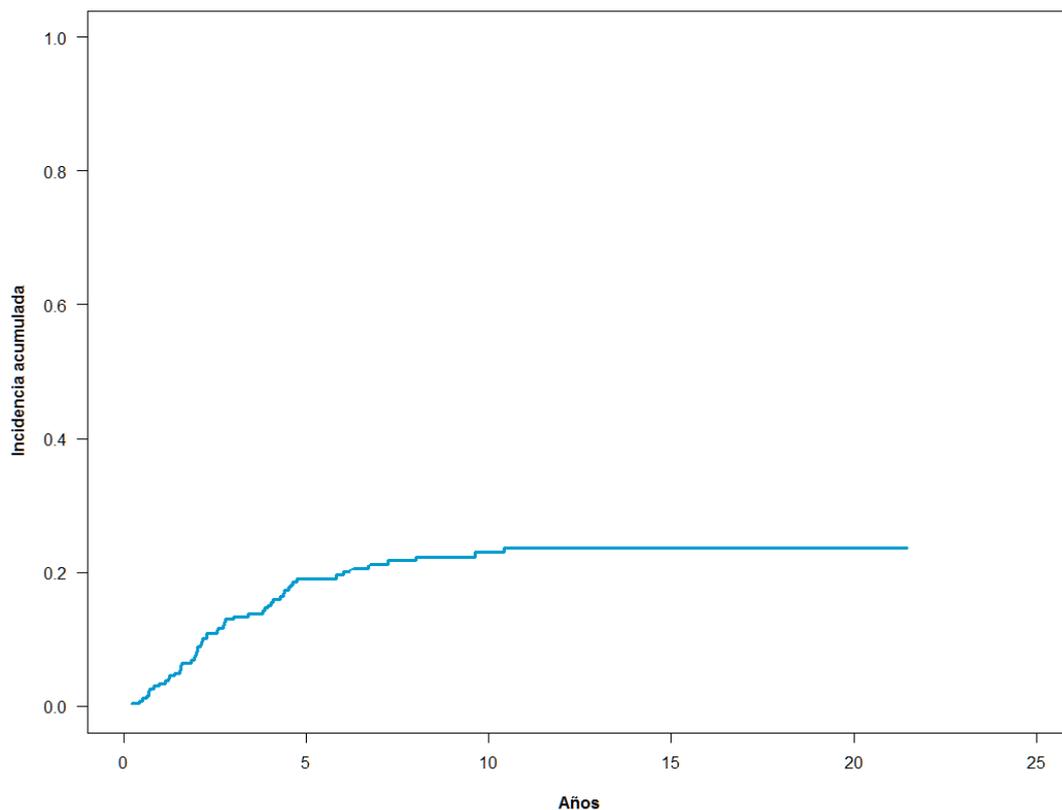


Figura 9. Curva de Incidencia Acumulativa - Serie Global

La relación existente entre las distintas características analizadas y la supervivencia se muestran en las tablas que aparecen al final de cada apartado. En éstas se especifica el nivel de corte escogido para cada variable, el número de pacientes que componen cada nivel, el valor del riesgo de muerte por cáncer a los 5 y 10 años y la significación estadística. Igualmente, se recoge las variables que entraron en regresión de forma significativa cuando se realizó el análisis multivariante de Fine-Gray, expresada en el coeficiente β , la significación estadística y la *hazard ratio* con el intervalo de confianza al 95%.

A continuación, se muestran las curvas de estimación de riesgo de aquellas variables significativas en el análisis multivariante.

4.7.1. Factores pronósticos dependientes del paciente

Los valores del análisis de la incidencia acumulativa de los factores dependientes del paciente quedan recogidos en la Tabla 23.

Los pacientes operados entre 1990-9 mostraron un riesgo de muerte por cáncer a los 5 y 10 años significativamente menor que los operados en la siguiente década, 13,28% versus 25,76%, y 16,40% versus 34,81%, respectivamente ($p=0,009$). No se observó ninguna diferencia significativa en la supervivencia entre hombres y mujeres ($p=0,256$). Igualmente, la edad del paciente no condicionó la supervivencia cuando se estableció el punto de corte en 50 años ($p=0,188$), 60 ($p=0,977$) y 70 años ($p=0,795$).

Los pacientes en los que se detectó casualmente el CP, es decir, los asintomáticos, mostraron, paradójicamente, un pronóstico significativamente peor que aquellos que presentaron síntomas ($p=0,038$). El riesgo a los 5 y 10 años de los pacientes asintomáticos fue de 21,56% y 29,12%, respectivamente, y en los que presentaron síntomas de 15,83% y 15,83%, respectivamente.

En nuestra experiencia, los pacientes no fumadores mostraron una supervivencia peor que los que tenían antecedentes de tabaquismo activo ($p=0,034$). Los pacientes exfumadores mostraron un pronóstico significativamente mejor que los fumadores activos en el momento del diagnóstico y que los no fumadores ($p=0,021$).

La comorbilidad asociada no demostró tener impacto alguno en la supervivencia, tanto cuando se estableció el punto de corte del índice de Charlson en 0 ($p=0,788$) como en ≥ 2 ($p=0,929$).

Los pacientes que cumplieron criterios espirométricos de EPOC, no tuvieron un pronóstico significativamente peor que resto de pacientes ($p=0,692$). Un valor de FEV1 $< 60\%$ tampoco aumentó el riesgo de muerte por cáncer, aunque limitó la significación estadística ($p=0,069$) al ser algo mayor en los pacientes con un FEV1 $< 60\%$.

Las alteraciones objetivadas en el ECG practicado en la valoración preoperatorio no mostró impacto alguno en la supervivencia ($p=0,771$).

En cuanto a la localización radiológica, no se comprobó diferencia en la supervivencia entre los tumores periféricos o centrales ($p=0,451$).

FACTOR	NIVEL DE CORTE	UNIVARIANTE				MULTIVARIANTE		
		n	5a	10a	p	β	P	HR (95% CI)
DÉCADA	1990-1999	128	13,28	16,40	0,009			
	2000-2009	135	25,76	34,81				
SEXO	Hombre	226	18,17	21,89	0,256			
	Mujer	37	25,84	30,58				
EDAD (años)	< 50	21	5,26	5,26	0,118			
	≥ 50	242	20,32	24,67				
	< 60	106	18,99	23,05	0,977			
	≥ 60	157	19,01	22,82				
	< 70	206	19,14	22,58	0,795			
	≥ 70	57	18,76	24,72				
SINTOMATOLOGÍA	Asintomático	151	21,56	29,12	0,038			
	Sintomático	112	15,83	15,83				
TABACO	No Fumador	34	24,86	39,62	0,034			
	Fumador	229	18,18	20,67				
	No fumador	34	24,86	39,62	0,021			
	Fumador	121	12,93	14,32				
	Exfumador	108	22,53	25,97				

FACTOR	NIVEL DE CORTE	UNIVARIANTE				MULTIVARIANTE		
		n	5a	10a	p	β	P	HR (95% CI)
CHARLSON	0	90	18,53	21,27	0,788			
	> 0	173	19,35	24,14				
	≤ 2	224	20,11	22,62	0,929			
	> 2	39	13,23	25,89				
EPOC	Si	33	24,86	24,86	0,692			
	No	230	18,16	22,63				
FEV1 < 60	Si	27	36,06	36,06	0,069			
	No	236	17,01	21,42				
ECG	No Patológico	233	18,45	22,88	0,771			
	Patológico	30	23,84	23,84				
LOCALIZACIÓN RADIOLÓGICA	Periférico	222	19,31	24,13	0,451			
	Central	41	17,73	17,73				

Tabla 23. Análisis de incidencia acumulativa. Factores dependientes del paciente

4.7.2. Factores pronósticos dependientes del tratamiento

Los valores del análisis de la incidencia acumulativa de los factores dependientes del tratamiento quedan recogidos en la Tabla 24.

El tipo de exéresis practicada, neumonectomía versus no neumonectomía, no condicionó la supervivencia ($p=0,083$). Igualmente, tampoco se objetivó significación estadística cuando se analizó como lobectomía, bilobectomía y neumonectomía ($p=0,119$).

El número de ganglios analizados, estableciendo como mejor punto de corte 7 ganglios, condicionó el riesgo de muerte por cáncer, por cuanto que a mayor número de ganglios analizados, éste fue menor ($p=0,033$).

FACTOR	NIVEL DE CORTE	UNIVARIANTE				MULTIVARIANTE		
		n	5a	10a	p	β	P	HR (95% CI)
TIPO DE RESECCIÓN	Parcial	239	20,17	24,60	0,083			
	Neumonectomía	24	8,52	8,52				
	Lobectomía	228	20,61	25,29				
	Bilobectomía	11	11,11	11,11	0,119			
	Neumonectomía	24	8,52	8,52				
Nº GANGLIOS EXTIRPADOS	≤ 7	212	31,30	25,77	0,033			
	> 7	51	8,02	8,02				

Tabla 24. Análisis de incidencia acumulativa. Factores dependientes del tratamiento

4.7.3. Factores pronósticos dependientes del tumor

Los valores del análisis de la incidencia acumulativa de los factores dependientes del tumor quedan recogidos en la Tabla 25.

El estudio de los distintos tipos histológicos que conforman el CPNM no mostró ninguna diferencia estadística en la supervivencia cuando se consideraron individualmente los tres grandes grupos que lo constituyen ($p=0,103$). El riesgo de muerte por cáncer en los carcinomas epidermoides fue de 14,53% y 15,71% a los 5 y 10 años, respectivamente, la de los adenocarcinomas del 22,55% y 25,54% y la de los anaplásicos de células grandes de 22,14%.

Por el contrario, si se apreció valor pronóstico al reagrupar las estirpes histológicas en dos grupos, comparando el carcinoma epidermoide frente al resto, con un pronóstico más favorable para éste ($p=0,037$). Este hecho se repitió unificando el adenocarcinoma frente al resto, determinando éste un peor pronóstico ($p=0,040$).

El estudio del tamaño tumoral, definido como el diámetro máximo, no mostró impacto alguno en la supervivencia tanto cuando se estableció el punto de corte en 2 cm ($p=0,381$), como cuando se estableció en 1, 2, y 3 cm ($p=0,767$).

Igualmente, no condicionaron el pronóstico el grado de diferenciación tumoral ($p=0,980$), la invasión linfática ($p=0,114$), la invasión perineural ($p=0,688$), la necrosis tumoral ($p=0,596$) o la invasión cisural ($p=0,427$). Por el contrario, la invasión vascular ($p=0,007$) y IPV ($p=0,000$) mostraron un impacto negativo en la supervivencia.

Según el grado de invasión tumoral la supervivencia de los tumores definidos como T1 determinaron un riesgo de muerte por cáncer a los 5 y 10 años de 16,97% y 21,29%, respectivamente, no significativamente distinta ($p=0,296$) que los clasificados como T2, que fue de 23,44% y 26,59, respectivamente.

Cuando el grado de invasión tumoral vino definido según los tres subgrupos T1a, T1b y T2a tampoco se objetivó impacto alguno en el pronóstico ($p=0,402$). Sin embargo, cuando se categorizó el subgrupo T2 según los distintos condicionantes que los definen, se confirmó que la IPV tuvo un impacto negativo en el riesgo ($p=0,002$), que fue de 42,36% y 48,23% a los 5 y 10 años, respectivamente, mientras que los tumores clasificados como T2 por estar localizados en el eje central o condicionar una atelectasia o por invasión de la cisura mostraron un riesgo del 14,19%, más próximo a los tumores clasificados como T1.

FACTOR	NIVEL DE CORTE	UNIVARIANTE			MULTIVARIANTE			
		n	5a (%)	10a (%)	p	β	p	HR (95% CI)
HISTOLOGÍA	Epidermoide	115	14,53	15,71	0,103			
	Adenocarcinoma	134	22,55	29,54				
	Células Grandes	14	22,14	22,14				
	Epidermoide	115	14,53	15,71	0,037			
	No Epidermoide	148	22,49	28,96	0,040			
	Adenocarcinoma	134	22,55	29,54				
TAMAÑO (cm)	No Adenocarcinoma	129	15,42	16,51	0,381			
	≤ 2	109	20,74	27,64				
	> 2	154	18,09	20,53				
	≤ 1	23	17,64	17,64	0,767			
	1 - 2	86	19,87	27,66				
> 2	154	18,88	21,58	0,980				
GRADO DE DIFERENCIACIÓN	G1	123	16,73		23,23			
	G2	92	21,66		23,27			
	G3	48	20,54	20,54				
INVASIÓN LINFÁTICA	No	207	17,02	21,27	0,114			
	Si	56	26,71	29,20				

FACTOR	NIVEL DE CORTE	UNIVARIANTE			MULTIVARIANTE						
		n	5a (%)	10a (%)	p	β	p	HR (95% CI)			
INVASIÓN PERINEURAL	No	230	18,19	22,75	0,688						
	Si	33	24,90	24,90							
NECROSIS TUMORAL	No	81	17,04	20,70	0,596						
	Si	182	19,96	24,05							
INVASIÓN CISURAL	No	253	19,76	23,22	0,427						
	Si	10	0,00	20,00							
INVASIÓN VASCULAR	No	203	16,42	18,59	0,007				0,628	0,020	2,33 (1,10 - 3,18)
	Si	60	27,76	38,13							
IPV	No	229	15,80	19,50	0,000				0,962	0,001	3,24 (1,46 - 4,68)
	Si	34	42,36	48,23							
FACTOR T	T1	177	16,97	21,29	0,296						
	T2	86	23,44	26,59							
	T1a	72	17,87	27,80							
	T1b	105	16,37	17,58	0,402						
	T2a	86	23,44	26,59							
	T2 PLEURAL	34	42,36	48,23							
	T2 BRONQUIAL	42	14,49	14,49		0,002					

Tabla 25. Análisis de incidencia acumulativa. Factores dependientes del tumor

Cuando se estimó el riesgo mediante el análisis multivariante de Fine Gray, únicamente dos variables entraron en regresión con un impacto significativo, la IPV y la invasión vascular.

Las siguientes figuras muestran la incidencia acumulativa de las variables con significación en el análisis univariante y que entraron en regresión en el multivariante.

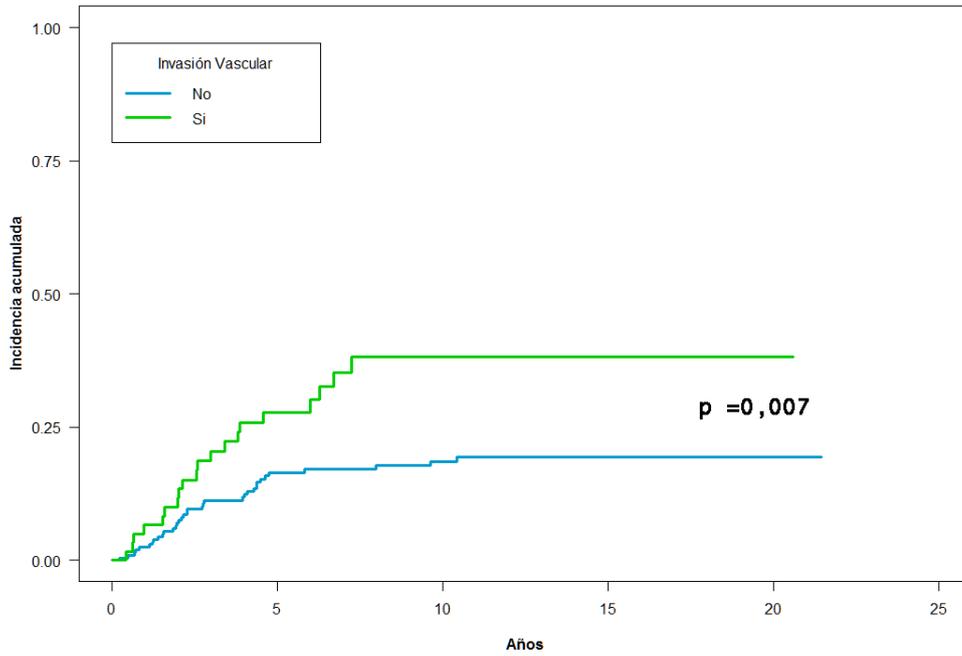


Figura 10. Incidencia acumulativa - Invasión vascular

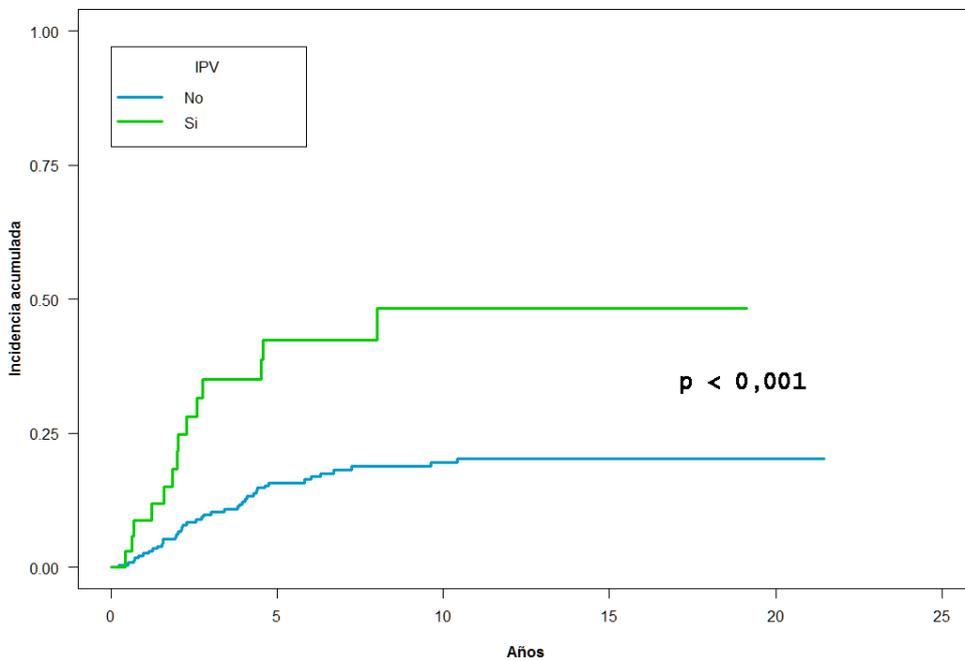


Figura 11. Incidencia acumulativa – IPV

Cuando se analizó la probabilidad de muerte por otra causa (eventos competitivos), el riesgo fue de un 14,3% a los 5 años y de un 35,1% a los 10. Es importante señalar que la probabilidad de muerte por cáncer o por otra causa se iguala a partir de los 6,3 años, por lo que a partir de aquí la probabilidad de morir por cáncer es menor que la de morir por otra causa. Fig. 12.

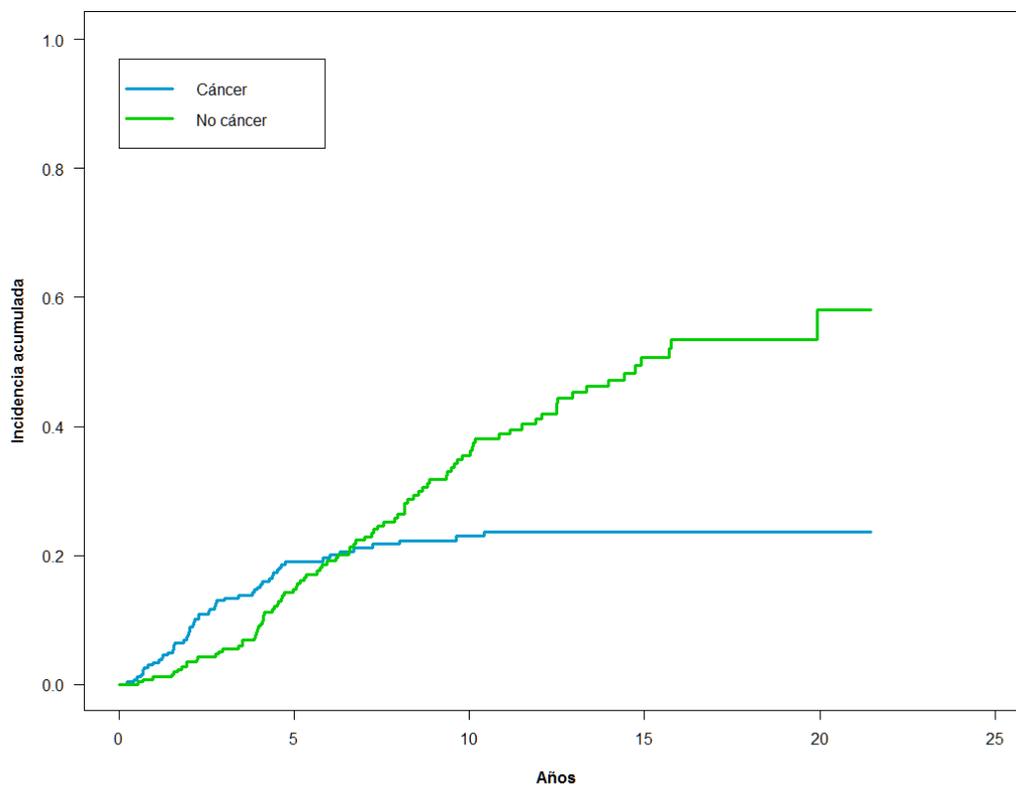


Figura 12. Curva de Incidencia Acumulativa - Serie Global. Muerte por cáncer y evento competitivo

Las variables que condicionaron la mortalidad por otra causa fueron el sexo, la edad, el tabaquismo, la comorbilidad, el tamaño tumoral, la IPV y el factor T en cuanto a su división por afectación pleural o del eje bronquial. Tabla 26.

FACTOR	NIVEL DE CORTE	NO CANCER		
		5a	10a	p
DÉCADA	90-99	15,62	37,50	0,602
	00-09	13,94	32,31	
SEXO	Hombre	16,40	38,72	0,031
	Mujer	3,15	8,25	
EDAD (años)	< 50	5,26	11,22	0,002
	≥ 50	15,60	38,14	
	< 60	9,06	25,06	0,004
	≥ 60	18,77	43,42	
	< 70	13,29	32,31	0,020
	≥ 70	20,16	51,18	
SINTOMATOLOGÍA	Asintomático	12,71	35,03	0,483
	Sintomático	17,29	36,24	
TABACO	No Fumador	3,27	7,51	0,018
	Fumador	16,40	39,44	
	No fumador	3,27	7,51	0,044
	Fumador	17,93	42,08	
	Exfumador	15,05	37,12	
CHARLSON	0	12,95	21,56	0,006
	> 0	15,70	45,12	
	2	11,43	32,09	0,000
	> 2	33,03	54,78	
EPOC	Si	21,83	48,77	0,162
	No	13,59	33,59	
FEV1 < 60	Si	19,84	34,53	0,922
	No	14,13	35,70	
ECG	No Patológico	13,86	32,93	0,013
	Patológico	20,81	54,87	
LOCALIZACIÓN RADIOLÓGICA	Periférico	14,03	36,43	0,986
	Central	18,21	32,67	
TIPO DE RESECCIÓN	Parcial	14,00	35,87	0,620
	Neumonectomía	21,78	35,71	
	Lobectomía	14,13	36,45	0,873
	Bilobectomía	11,11	24,07	
	Neumonectomía	21,78	35,71	
Nº GANGLIOS EXTIRPADOS	≤ 7	15,16	35,44	0,553
	> 7	12,42	35,61	

FACTOR	NIVEL DE CORTE	NO CANCER		
		5a	10a	p
<i>HISTOLOGÍA</i>	Epidermoide	17,41	39,47	
	Adenocarcinoma	13,16	30,57	0,322
	Células Grandes	7,14	59,00	
	Epidermoide	17,49	39,47	
	No Epidermoide	12,58	32,38	0,208
	Adenocarcinoma	13,16	30,57	
	No Adenocarcinoma	16,32	40,00	0,149
<i>TAMAÑO (cm)</i>	≤ 2	16,92	37,62	
	> 2	13,41	34,54	0,631
	≤ 1	31,71	57,03	
	1 - 2	15,33	35,00	0,018
	> 2	11,58	32,18	
<i>GRADO DE DIFERENCIACIÓN</i>	G1	13,72	32,92	
	G2	14,13	37,93	0,986
	G3	18,58	40,07	
<i>INVASIÓN LINFÁTICA</i>	No	15,49	36,91	
	Si	11,88	30,47	0,114
<i>INVASIÓN PERINEURAL</i>	No	15,00	38,07	
	Si	12,94	20,71	0,410
<i>NECROSIS TUMORAL</i>	No	12,06	31,05	
	Si	15,95	37,63	0,438
<i>INVASIÓN CISURAL</i>	No	15,20	35,99	
	Si	0,00	20,00	0,923
<i>INVASIÓN VASCULAR</i>	No	16,47	37,25	
	Si	9,03	30,33	0,171
<i>IPV</i>	No	15,84	38,66	
	Si	6,38	10,65	0,006
<i>FACTOR T</i>	T1	16,31	41,97	
	T2	11,36	23,93	0,045
	T1a	20,18	50,41	
	T1b	13,65	37,25	0,127
	T2a	11,36	23,93	
	T2 PLEURAL	6,38	10,65	
	T2 BRONQUIAL	17,20	32,37	0,048

Tabla 26. Análisis de incidencia acumulativa. Muerte por otra causa

4.8. Supervivencia. Análisis univariante (Kaplan-Meier)

La probabilidad de supervivencia de toda la serie fue del 79,8 % y del 74,3 % a los 5 y 10 años, respectivamente.

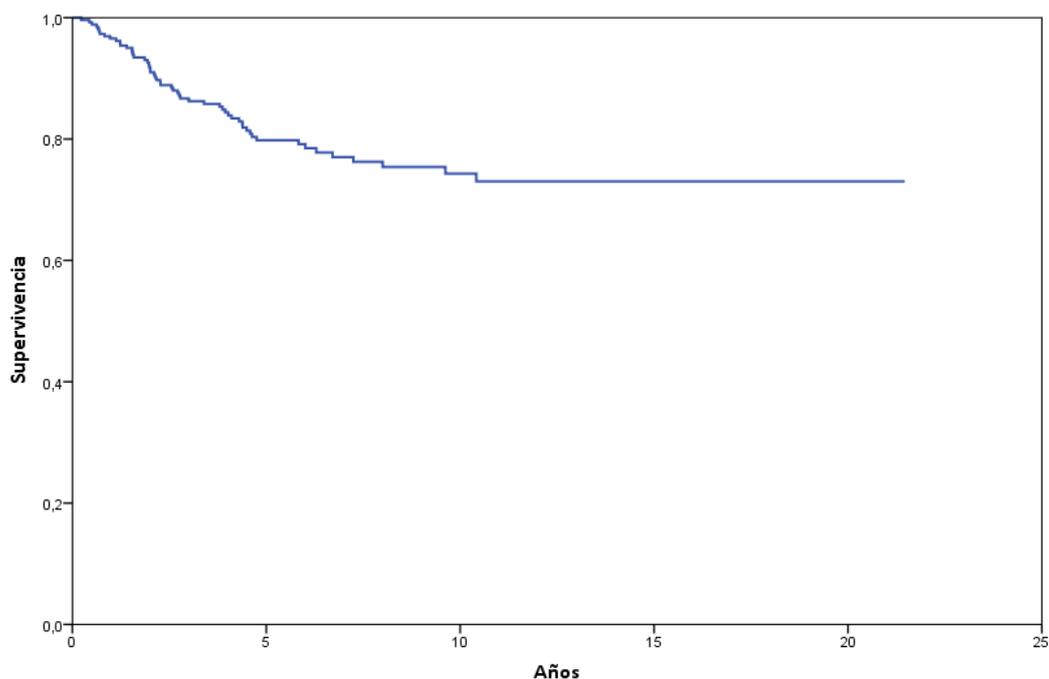


Figura 13. Supervivencia Serie General

La relación existente entre las distintas características analizadas y la supervivencia se muestran en las tablas que aparecen al final de cada apartado. En éstas se especifica el nivel de corte escogido para cada variable, el número de pacientes que componen cada nivel, la media de supervivencia junto con el intervalo de confianza al 95%, la supervivencia a los 5 y 10 años y la significación estadística. . Igualmente, se recoge las variables que entraron en regresión de forma significativa cuando se realizó el análisis multivariante de estimación del riesgo proporcional de Cox, expresada en el coeficiente β , la significación estadística y la *hazard ratio* con el intervalo de confianza al 95%.

4.8.1. Factores pronósticos dependientes del paciente

Las variables que mostraron significación estadística cuando la supervivencia se analizó mediante el método de Kaplan-Meier fueron: la década de la intervención

($p=0,009$), la edad del paciente cuando se estableció el punto de corte en los 50 años ($p=0,050$), la presencia o ausencia de síntomas ($p=0,040$), la historia de tabaquismo previo ($p=0,020$) y el FEV1 < 60 % ($p=0,032$). En la Tabla 27 quedan recogidos los distintos valores de supervivencia a 5 y 10 años y la significación estadística de las distintas variables estudiadas.

FACTOR	NIVEL DE CORTE	UNIVARIANTE				MULTIVARIANTE		
		n	5a (%)	10a (%)	p	β	p	HR (95% CI)
DÉCADA	1990-1999	128	85,9	81,8	0,009			
	2000-2009	135	72,8	58,1				
SEXO	Hombre	226	80,8	75,2	0,370			
	Mujer	37	73,5	68,6				
EDAD	≤ 50	21	94,4	86,6	0,050			
	> 50	242	78,4	72,0				
	≤ 60	106	80,1	74,9	0,754			
	> 60	157	79,9	74,2				
	≤ 70	206	79,7	74,9	0,703			
	> 70	57	80,2	71,7				
SINTOMATOLOGÍA	Asintomático	151	77,4	66,4	0,040			
	Sintomático	112	83,0	83,0				
TABAQUISMO	No fumador	34	74,7	58,6	0,064			
	Fumador	229	80,6	77,2				
	No fumador	34	74,7	58,6	0,037			
	Fumador	121	74,9	71,0				
CHARLSON	Exfumador	108	86,3	84,4				
	0	90	80,4	77,1	0,641			
	> 0	173	79,5	71,6				
EPOC	≤ 2	224	79,0	75,9	0,723			
	> 2	39	85,7	54,0				
	FEV1/FVC < 70%	33	72,0	72,02	0,564			
	FEV1/FVC ≥ 70%	230	80,9	74,8				
ECG	FEV1 < 60%	27	58,0	58,0	0,032			
	FEV1 ≥ 60%	236	82,0	76,0				
LOCALIZACIÓN RA-DIOLÓGICA	Normal	233	80,5	74,4	0,640			
	Patológico	30	74,5	74,5				
LOCALIZACIÓN RA-DIOLÓGICA	Periférico	222	79,6	72,7	0,455			
	Central	41	81,0	81,0				

Tabla 27. Análisis Kaplan-Meier. Factores dependientes del paciente

4.8.2. Factores pronósticos dependientes del tratamiento

El tipo de exéresis practicada, neumonectomía versus no neumonectomía, no condicionó la supervivencia ($p=0,100$). Igualmente, tampoco se objetivó significación estadística ($p=0,126$) cuando se analizó como lobectomía, bilobectomía y neumonectomía.

El número de ganglios analizados, estableciendo como mejor punto de corte 7 ganglios, condicionó la supervivencia, por cuanto que a mayor número de ganglios analizados, el pronóstico fue mejor ($p=0,035$).

FACTOR	NIVEL DE CORTE	UNIVARIANTE				MULTIVARIANTE		
		n	5a (%)	10a (%)	p	β	p	HR (95% CI)
AMPLITUD QUIRÚRGICA	Exéresis Parcial	239	78,7	72,4	0,100			
	Neumonectomía	24	90,8	90,8				
	Lobectomía	228	78,2	71,5	0,126			
	Bilobectomía	11	88,9	88,9				
GANGLIOS	Neumonectomía	24	90,8	90,8	0,035			
	≤ 7	212	77,3	71,0				
	> 7	51	91,9	91,9				

Tabla 28. Análisis Kaplan-Meier. Factores dependientes del paciente

4.8.3. Factores pronósticos dependientes del tumor

En cuanto las variables dependientes del tumor, el adenocarcinoma condicionó un pronóstico significativamente peor ($p=0,042$).

El estudio de los grupos pronósticos propuestos para los adenocarcinoma por Yoshizawa y col.³³ mostró unas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,036$), con una supervivencia del 100% a los 5 y 10 años en el grupo de bajo riesgo, que descendían a un 60,4% en los de alto riesgo.

El estudio del tamaño tumoral, definido como el diámetro máximo, no mostró impacto alguno en la supervivencia.

En cuanto al resto de las variables morfológicas estudiadas, sólo la IPV ($p=0,000$) y la invasión vascular ($p=0,008$) condicionaron la supervivencia.

Según el grado de invasión tumoral la supervivencia de los tumores definidos como T1 determinaron una supervivencia a los 5 y 10 años de 82% y 75,3%, respectivamente, no significativamente distinta ($p=0,332$) que los clasificados como T2, que fue de 75,4% y 71,4, respectivamente.

Cuando el grado de invasión tumoral vino definido según los tres subgrupos T1a, T1b y T2a tampoco se objetivó impacto alguno en la supervivencia ($p=0,400$). Sin embargo, cuando se categorizó el subgrupo T2 según los distintos condicionantes que los definen, se confirmó que la IPV tuvo un impacto negativo en la supervivencia ($p=0,002$), que fue de 56% y 49% a los 5 y 10 años, respectivamente, mientras que los tumores clasificados como T2 por estar localizados en el eje central o condicionar una atelectasia o por invasión de la cisura arrojaron una supervivencia superponible a los tumores clasificados como T1.

A continuación, en la Tabla 29, se muestran los distintos valores en cuanto a la supervivencia del resto de variables estudiadas. Igualmente se muestran las curvas de supervivencia de las variables que fueron estadísticamente significativas en el análisis univariante y en el multivariante de Cox.

FACTOR	NIVEL DE CORTE	UNIVARIANTE				MULTIVARIANTE		
		N	5a (%)	10a (%)	p	β	p	HR (95% CI)
HISTOLOGÍA	Epidermoide	115	84,9	83,1	0,113			
	Adenocarcinoma	134	75,9	66,3				
	Células Grandes	14	77,1	77,1				
	Epidermoide	115	84,9	83,1	0,042			
	No Epidermoide	148	76,1	67,2				
	Adenocarcinoma	134	75,9	66,3	0,042			
	No Adenocarcinoma	129	83,9	82,3				
	ADC Grupo Riesgo 1	11	100	100	0,036			
	ADC Grupo Riesgo 2	81	80,6	62,7				
ADC Grupo Riesgo 3	42	60,4	60,4					
TAMAÑO	≤ 2 cm	109	77,4	66,9	0,330			
	> 2 cm	154	81,1	77,8				
	≤ 1 cm	23	80,7	80,7	0,827			
	> 1cm - ≤ 2cm	86	78,4	67,1				
	> 2 cm	154	80,3	76,8				
GRADO DE DIFERENCIACIÓN	G1	123	82,4	73,3	0,986			
	G2	92	77,3	75,1				
	G3	48	77,4	77,4				
INVASIÓN LINFÁTICA	No	207	82,0	75,8	0,115			
	Si	56	71,9	68,6				
INVASIÓN PERINEURAL	No	230	80,7	74,1	0,763			
	Si	33	74,0	74,0				
NECROSIS TUMORAL	No	81	81,8	76,6	0,526			
	Si	182	79,0	73,2				
INVASIÓN CISURAL	No	253	79,0	74,0	0,395			
	Si	10	80,0	80,0				
INVASIÓN VASCULAR	No	203	82,4	79,1	0,008	0,644	0,023	1,904 (1,093 – 3,318)
	Si	60	71,3	58,1				
IPV	No	229	83,2	77,9	0,000	1,022	0,001	2,777 (1,504 – 5,129)
	Si	34	56,0	49,0				
FACTOR T	T1	177	82,0	75,3	0,332			
	T2	86	75,4	71,4				
	T1a	72	80,4	61,9	0,400			
	T1b	105	82,8	81,3				
	T2a	86	75,4	71,4				
	T1	177	82,0	75,3	0,002			
	T2 pleura visceral	34	56,0	49,0				
	T2 eje bronquial	42	84,6	84,6				
T2 invasión cisural	10	80,0	80,0					

Tabla 29. Análisis de Kaplan-Meier. Factores dependientes del tumor

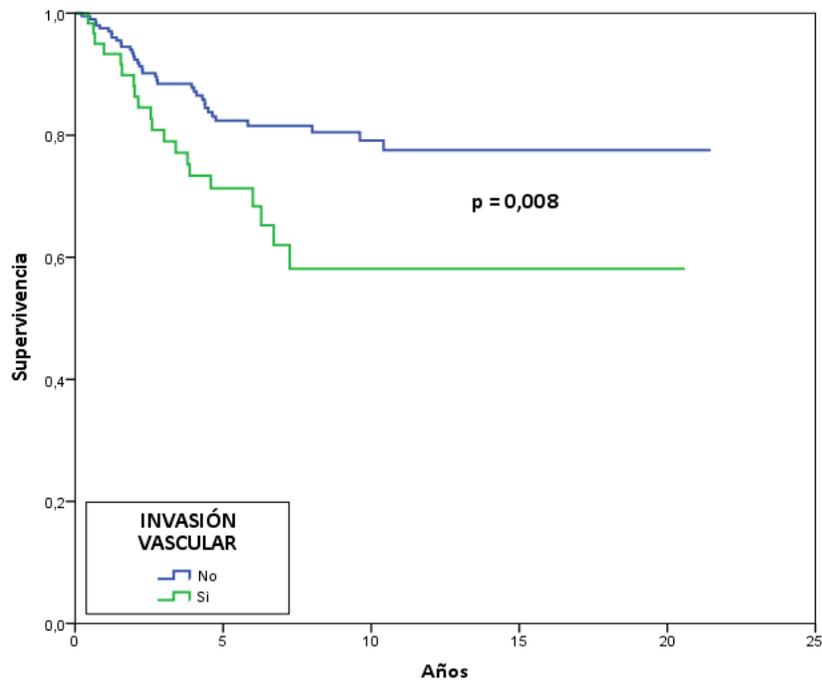


Figura 14. Análisis de Kaplan-Meier – Invasión vascular

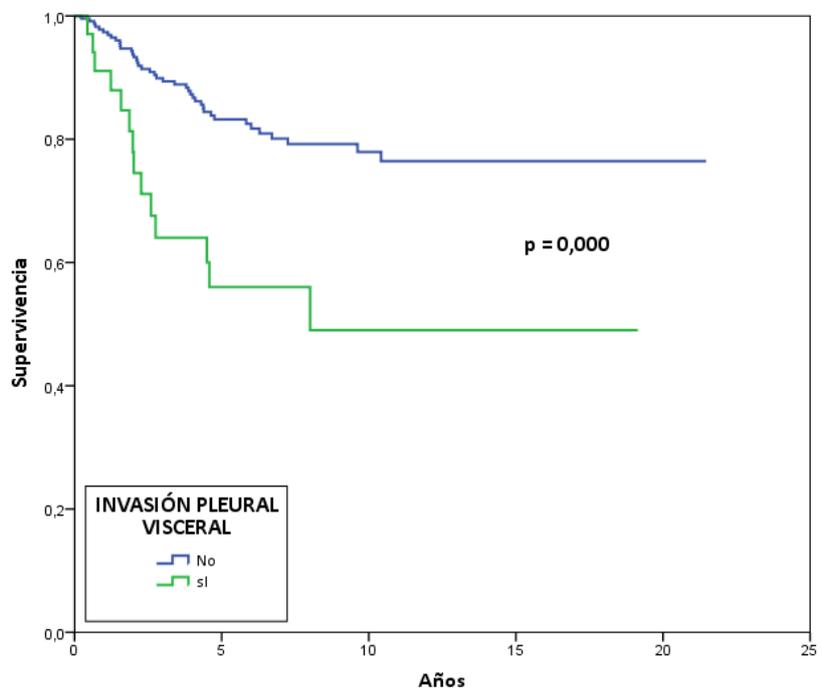


Figura 15. Análisis de Kaplan-Meier – IPV

4.9. Supervivencia. Análisis multivariante. Modelo de riesgo.

Para la aplicación del análisis del riesgo proporcional de Cox se incluyeron todas aquellas variables que fueron significativas en el análisis univariante, así como otras variables que han mostrado impacto en la supervivencia descritas en la literatura consultada.

En la Tabla 30 se muestra la mejor combinación de características seleccionadas por medio del análisis de Cox en el total de pacientes, con el orden de entrada de las variables en el modelo de regresión, el logaritmo de máxima verosimilitud, el coeficiente de regresión, el nivel de significación y los valores favorables. Sólo dos variables entraron en regresión, siendo la IPV el primer factor pronóstico que entró en el modelo de regresión, seguido de la invasión vascular. Las características favorables fueron la ausencia de IPV y la ausencia de invasión vascular.

El modelo de regresión quedó establecido como:

$$\ln [h(t) / h_0(t)] = 1,022 (\text{IPV}) + 0,644 (\text{invasión vascular})$$

Dónde IPV no = 0, si = 1; invasión vascular no = 0, si = 1

Variables en la ecuación	β	Sig.	HR	IC 95 %	
				Inferior	Superior
IPV	1,022	0,001	2,777	1,504	5,129
Invasión vascular	0,644	0,023	1,904	1,093	3,318

Tabla 30. Análisis multivariante. Estimación del riesgo proporcional de Cox

Una vez obtenido el modelo de regresión, se aplicó dicha estimación a cada uno de los pacientes del estudio para calcular su riesgo individualizado.

Se establecieron tres grupos de riesgo: 1.- No IPV ni invasión vascular; 2.- Presencia de IPV o de invasión vascular; 3.- Invasión de IPV más invasión vascular.

Tras aplicar el método de Kaplan-Meier, la supervivencia para el grupo 1 fue del 84% y 81% a los 5 y 10 años, respectivamente. Del 75% y 59% para el grupo 2 y del 38% para el grupo 3, siendo el test de tendencia estadísticamente significativo ($p < 0,000$). Fig. 15.

La comparación por pares de las curvas de supervivencia fue estadísticamente significativa entre las distintas curvas. Tabla 31.

FACTOR	RIESGO	1	2	3
LOG RANK (MANTEL-COX)	1		0,013	0,000
	2	0,013		0,014
	3	0,000	0,014	
BRESLOW (GENERALIZED WILCOXON)	1		0,035	0,000
	2	0,035		0,005
	3	0,000	0,005	
TARONE-WARE	1		0,022	0,000
	2	0,022		0,007
	3	0,000	0,007	

Tabla 31. Análisis multivariante. Comparación por pares

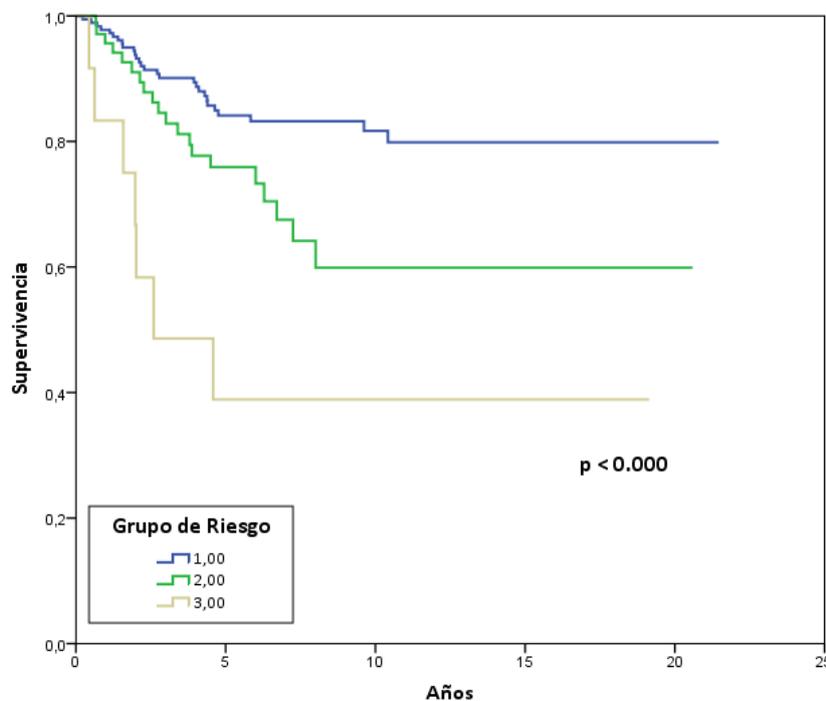


Figura 16. Supervivencia en función del Grupo de Riesgo

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

El CP es un serio problema de salud, y la gran complejidad y cantidad de factores implicados en su patogénesis, desarrollo y pronóstico, hacen que continúe siendo un reto tanto desde el punto de vista sanitario como socio-económico.

Ciertamente, es una enfermedad de mal pronóstico y unos resultados terapéuticos muy pobres, con unas expectativas de supervivencia muy bajas. La cirugía es el tratamiento de elección en los estadios precoces de la enfermedad y es, en buena medida, la responsable de casi la totalidad de los pacientes que sobreviven a los 5 años.

Hemos realizado un estudio que incluye distintos factores pronósticos dependientes del paciente, del tratamiento quirúrgico y del propio tumor en una serie de 263 pacientes diagnosticados de un CPNM localizado exclusivamente en el pulmón, con un diámetro máximo de 3 cm y en ausencia de afectación ganglionar y metastásica (T1-2aN0M0).

La valoración pronóstica de estos pacientes se ha realizado mediante el análisis de incidencia acumulativa (riesgo competitivo), lo que nos ha permitido identificar que factores condicionan el riesgo de muerte por CP y, además, que factores compiten con el CP en el pronóstico. Igualmente, hemos estimado la supervivencia mediante el análisis univariante de Kaplan-Meier lo que nos ha facilitado poder comparar nuestros resultados con los obtenidos con otros grupos de trabajo, e identificar mediante el análisis multivariante del riesgo proporcional de Cox que variables condicionan la supervivencia de forma independiente y poder confeccionar grupos de riesgo.

La supervivencia de los pacientes incluidos en nuestro estudio fue de 79,8% y del 74,3% a los 5 y 10 años, respectivamente, cifras equiparables a la comunicada por otros autores consultados^{13,27,40-43}.

En la actualidad la estadificación tumoral, basada en el sistema TNM, es la norma aceptada universalmente para determinar un tratamiento reglado, estimar el pronóstico, asistir a la evaluación de los resultados, facilitar el intercambio de información entre los distintos grupos de trabajo y contribuir a la investigación en el CPNM. Sin embargo, un mejor conocimiento de la enfermedad, una mejora en los procedimientos diagnósticos y en las distintas opciones terapéuticas, determinan que el sistema de estadificación TNM sea un sistema dinámico y que se revise periódicamente.

En la última edición publicada^{7,8} ha habido una importante modificación en el descriptor T. Se han establecido nuevos puntos de corte en cuanto al tamaño tumoral, permaneciendo sin cambios la IPV, la localización bronquial o la manifestación radiológica del tumor.

En este sentido, el estadio IA continúa reservado para tumores con un tamaño \leq de 3 cm, pero se ha establecido un nuevo punto de corte, 2 cm, que configura dos grupos: T1aN0M0 para tumores con un diámetro \leq de 2 cm, y T1bN0M0 para tumores con un diámetro comprendido entre 2,1 y 3 cm. El estadio IB también ha variado, estableciéndose tres puntos de corte respecto al tamaño tumoral. Así, los tumores con un diámetro comprendido entre 3,1 y 5 cm son clasificados como T2aN0M0, los comprendidos entre 5,1 y 7 cm como T2bN0M0 y los tumores $>$ 7 cm como T3N0M0, pasando a engrosar el estadio IIB. Sin embargo, los tumores con un diámetro \leq 3 cm localizados en el eje bronquial o que producen IPV permanecen clasificados como T2aN0M0, y por tanto incluidos dentro del estadio IB.

Desde un punto de vista global, y salvo excepciones¹¹⁴, la nueva clasificación ha sido validada en su conjunto^{116-118,120}. Sin embargo es escasa la literatura disponible en cuanto a tumores con un diámetro máximo de 3 cm N0M0 y con resultados contradictorios. Ye y cols.¹²¹ y Suzuki y cols.¹¹⁵, comprueban que los tumores clasificados como T1aN0M0 gozaron de mejor pronóstico que los T1bN0M0. Por el contrario, Li y cols.¹²²

no encuentran diferencia entre ambos grupos, e igualmente, los tumores clasificados como T2aN0M0, y por tanto clasificados en el estadio IB tuvieron un pronóstico superponible al estadio IA. Nuestros resultados coinciden plenamente con este último trabajo, es decir, no hemos validado la nueva clasificación TNM. Hemos de recordar que, en nuestra experiencia, 34 tumores que invadían la pleura visceral, y por tanto clasificados como T2a, presentaron un pronóstico significativamente peor que 42 tumores también clasificados como T2a por su localización en el eje bronquial, siendo la supervivencia de estos últimos superponibles a los clasificados como T1a y T1b.

Ciertamente, el sistema TNM no logra satisfacer todos sus objetivos, máxime si se tiene en cuenta que desde que fue descrito por primera vez en 1959⁴, han pasado más de 60 años y, afortunadamente, el conocimiento que en la actualidad tenemos de la enfermedad neoplásica ha evolucionado extraordinariamente, pasando de un modelo conceptual anatómico a un modelo biológico, por lo que sigue subyaciendo la polémica sobre su utilidad y precisión en la categorización tumoral, a pesar de las sucesivas revisiones. Un ejemplo paradigmático sobre esta controversia lo tenemos en el cáncer de mama en el que está siendo cuestionado desde principios de los años noventa del pasado siglo¹⁹⁻²¹.

En primer lugar, la planificación del tratamiento ya no sigue el mismo criterio que se utilizaba cuando se introdujo la clasificación TNM. La conservación de la mama es el procedimiento quirúrgico de elección frente a la mastectomía para el tratamiento en estadios precoces. Sin embargo, para que este procedimiento esté indicado es necesario tener en cuenta el tamaño del tumor con respecto a la mama, la localización del mismo con respecto al pezón, la invasión o no de la piel, la multicentricidad y la presencia de una enfermedad in situ extensa. Ninguna de estas características están incluidas en la clasificación TNM, por lo que es poco útil a la hora de la planificación del tratamiento quirúrgico. El sistema también es deficiente para la planificación de una terapia sistémica adyuvante. Por ejemplo, el tamoxifeno es muy utilizado como agente antineoplásico en el cáncer de mama, pero sólo es eficaz en tumores que expresan receptores de estrógenos positivos. Sin embargo, el sistema TNM no tiene en cuenta la expresión de este receptor, incluso en su versión más reciente. Igualmente sucede con

la introducción de nuevos factores predictivos biológicos para la planificación del tratamiento; por ejemplo, la sobreexpresión del receptor c-erbB2 que indica la capacidad de respuesta a la antraciclina. Además, la edad de la paciente y su estado de fertilidad es un factor determinante en la eficacia del tratamiento sistémico. Esta característica es especialmente relevante en la planificación del tratamiento en mujeres de edad avanzada o posmenopáusicas que tienen bajo riesgo de cáncer de mama y en los que la quimioterapia podría evitarse.

La clasificación T (T1, T2, T3) es actualmente demasiado amplia para dar una buena indicación de pronóstico, en particular porque es conocido que el aumento del tamaño del tumor condiciona una peor supervivencia. Así, en los tumores clasificados como T2, que agrupa a aquellos tumores con un diámetro comprendido entre los 2 y 5 cm, se ha podido comprobar una diferencia del 25% en la incidencia de metástasis a los 10 años entre los límites inferior y superior del tamaño. Por lo tanto, es probable que esta categoría incluya pacientes con una supervivencia muy diferente y la estimación del pronóstico, incluso dentro de la misma categoría T, puede ser poco fiable.

La clasificación histológica del cáncer de mama está ahora estandarizada. Pero, a pesar de que en la última edición de la TNM se incorpora una "G" para la clasificación histológica, cómo debe incorporarse esta característica a la agrupación en estadios del TNM no está claro. Sin embargo, la clasificación "G" si podría ayudar a guiar las decisiones de tratamiento para aquellos pacientes en los que es desconocido el estado de los receptores, debido a la fuerte correlación inversa entre el grado histológico y el estado del receptor de estrógenos.

Debido a las variaciones en la supervivencia dentro de la misma categoría T, es probable que existan grandes diferencias entre las instituciones. De hecho, en países no desarrollados, en los que además no se han introducido programas de diagnóstico precoz, el tamaño del tumoral, por ejemplo en el T2, está más cerca del límite superior que los tumores observados en las instituciones del mundo desarrollado. La diferencia en la supervivencia puede ser del orden de 10 a 30%, por lo tanto dificulta el intercambio de datos entre diferentes centros.

Por último, el futuro en cuanto a la investigación en el cáncer de mama es poco probable que se centre en variables del sistema TNM, debido al amplio número de factores biológicos emergentes. Es por tanto cuestionable que la estadificación TNM pueda contribuir a la investigación del cáncer humano, siendo más probable que las futuras mejoras en la supervivencia provengan de terapias biológicas o dirigidas molecularmente.

En conclusión, el sistema de estadificación TNM en el carcinoma de mama no logra cumplir los cinco objetivos establecidos en sus inicios, por lo que en la práctica clínica diaria juega un papel cada vez menor en el manejo del carcinoma de mama.

Trasladados ahora al CPNM, aunque en menor medida, tampoco ha sido ajeno a esta polémica acerca del TNM. En cuanto a la toma de decisión terapéutica está universalmente aceptado que la cirugía es el tratamiento de elección en los estadios precoces y en este sentido el TNM sigue mostrando su utilidad. Sin embargo, en cuanto al pronóstico han existido múltiples controversias ya que no logra configurar grupos homogéneos de pacientes^{22-26,159}. Existen otros factores de índole morfológica como la estirpe histológica, el grado de diferenciación tumoral, la invasión vascular tumoral, la presencia de necrosis, etc.^{27,28} o de rasgos biológicos y moleculares^{29,30} que condicionan el pronóstico y no son tenidos en cuenta en el TNM.

Este hecho puede condicionar supervivencias distintas según las series consultadas²⁵⁶, máxime en la actualidad en que el adenocarcinoma es el tumor más frecuente y que, además, esta estirpe histológica reúne a distintos subtipos histológicos con un pronóstico distinto^{33,34}, lo que puede dificultar el intercambio de información entre los grupos de trabajo. Por último, creemos que la investigación no se soporta en una estructura tumoral anatómica sino biológica y molecular.

El hecho de no poder validar la nueva clasificación tumoral nos motivó a evaluar por separado los distintos condicionantes que definen el descriptor T.

El tamaño tumoral es un parámetro clásico en la estadificación de los pacientes en Estadio I, por cuanto que los 3 cm ha sido criterio inalterable durante más de un

cuarto de siglo, permanecido como punto de corte para clasificar un tumor como T1 o T2. Igualmente, el tamaño tumoral como tal ha sido objeto de innumerables trabajos encaminados a valorar su implicación en el pronóstico.

Desde la revisión de Nesbitt y cols.²⁵⁶ que ponía de manifiesto que los tumores clasificados en estadio I y con diámetro máximo de 3 cm no tenían un pronóstico homogéneo, múltiples trabajos comprobaron que el tamaño tumoral condicionaba el pronóstico^{22,23,41,248,249}, por lo que determinados autores sugirieron que el tamaño es una variable pronóstica clave y que debería modificarse la 7ª edición del TNM, estableciendo el punto de corte en 2 cm^{22,40,41,248,254,262-266} o en 1,5 cm^{27,267}.

Sin embargo algún trabajo ha puesto de manifiesto que el tamaño tumoral no tiene impacto alguno en el pronóstico^{259,260}. Nosotros coincidimos con estos últimos autores ya que el tamaño tumoral no condicionó la supervivencia. Sin embargo, sí que comprobamos que juega un papel en el riesgo competitivo, ya que a menor tamaño tumoral es mayor la probabilidad de muerte por otra causa distinta al CP.

La localización endobronquial de un tumor permanece como criterio para clasificar el descriptor T. Un carcinoma que esté localizado en el eje bronquial, a más de 2 cm de carina y proximalmente a la entrada de un bronquio lobar, o que se asocia con atelectasia o neumonitis es considerado como T2, independientemente del tamaño tumoral, siempre que el tamaño sea menor de 5 cm.

Es muy escasa la bibliografía que trate el valor pronóstico de la localización endobronquial, y la existente, bien desde el punto de vista clínico²⁶⁹ o bien desde el punto de vista patológico^{22,270,271}, no ha demostrado impacto alguno en la supervivencia, como sucede en nuestra experiencia.

El valor pronóstico de la IPV ha sido motivo de polémica por cuanto que los resultados publicados han sido controvertidos, hecho, probablemente debido, a que no ha existido un criterio morfológico consensuado para clasificar el grado de invasión pleural, lo que ha condicionado una importante variabilidad interobservador²⁷². Actualmente, en un intento de consensuar los criterios que definan la IPV, la IASLC¹⁷ es-

tableció en 2008 una serie de recomendaciones en cuanto a las técnicas histológicas, los límites morfológicos y la clasificación de los niveles de afectación de la pleura visceral. Dichas recomendaciones se basan en los estudios previos de Hammar y cols.²⁷³ publicados en 1988, y ratificados y asumidos por la *Japan Lung Cancer Society* en el 2000²⁷⁴. Estas técnicas permiten, según distintos autores, un cambio en la estadificación pulmonar, ya que entre un 19% y un 45 % de casos con dudas del nivel de afectación de la pleura visceral, aumentan la clasificación del tumor a T2^{275,276}.

En este sentido, los trabajos publicados siguiendo el esquema histológico recomendado por Hammar y cols.²⁷³, muestran a la IPV como un factor independiente de mal pronóstico en el CP^{26,278,279}, coincidiendo con nuestros resultados.

En nuestra experiencia, la IPV fue un factor pronóstico determinante, siendo la primera variable que entró en regresión cuando la supervivencia se estimó aplicando el análisis multivariante, tanto cuando se estimó según el modelo de Fine-Gray como cuando se utilizó el cálculo del riesgo proporcional de Cox. También la IPV fue un factor competitivo por cuanto que los pacientes operados de un tumor sin IPV tuvieron una mayor probabilidad de muerte por otra causa.

El valor pronóstico de la invasión cisural no está definido, por lo que existen dudas a la hora de clasificar esta situación como T2 o T3^{18,192-197}. En nuestra experiencia estos tumores fueron clasificados como T2, si bien la supervivencia fue similar a los T1, aunque sólo se observó invasión cisural en 10 ocasiones.

En resumen, en nuestro estudio el establecimiento del punto de corte en 2 cm no condicionó la supervivencia de los dos grupos que configuran el estadio IA. En cuanto a los tumores clasificados como T2aN0M0 existe un grupo con un pronóstico significativamente peor, aquellos con IPV, con una supervivencia a los 5 años del 56%, mientras que aquellos que estaban localizados en el eje bronquial principal o invadían la cisura la supervivencia fue del 84,6% y 80%, respectivamente, equiparable a los T1aN0M0. No obstante, con la estimación del riesgo competitivo se comprobó que el riesgo de mortalidad por una causa no tumoral fue mayor en los pacientes clasificados como T1 y en los T2 por afectación bronquial.

Como se ha comentado anteriormente, el sistema TNM se basa exclusivamente en criterios anatómicos de extensión de la enfermedad tumoral. Sin embargo, el citado sistema necesita de revisiones periódicas ya que no llega a definir con exactitud el pronóstico y no tiene en cuenta otros factores que podrían condicionar el pronóstico^{19,21,31}. Ello nos hace plantear la posible existencia de otros factores que, junto con los referidos en esta clasificación, nos podrían aportar un mejor conocimiento de esta enfermedad.

Las características clínicas de los pacientes reclutados en esta serie fueron, en buena medida, similares a las encontradas en otros trabajos. En cuanto al sexo, hemos podido confirmar lo descrito a nivel general de que la incidencia del CP en la mujer ha sufrido un incremento importante en los últimos años^{3,32,57,58}. Sin embargo, en nuestra experiencia, la incidencia del CP en la mujer, 14,1%, está lejos de la comunicada por otros autores, que varía entre 30,2% y el 48,8%^{27,123,130,131}.

Igualmente, y contrariamente a lo observado en el hombre, no hemos encontrado relación entre hábito tabáquico y sexo femenino, a diferencia de lo hallado en otros estudios^{3,32,35,36,57,97}, lo que también podría explicar que la frecuencia observada en la mujer fue significativamente mayor que la esperada a partir de los 70 años, hecho que no coincide con lo expresado por Cabanes y cols.⁵⁷ quienes comprueban que el aumento de la mortalidad en el CP es a expensas de la mortalidad en mujeres jóvenes y no en las de mayor edad, que prácticamente no han fumado, por lo que en nuestro medio otros factores como el tabaquismo pasivo, la exposición ocupacional y medio-ambiental, la susceptibilidad genética heredada, etc., podrían determinar la aparición de un CP en la mujer⁷². Por último, en la mujer fueron más frecuentes los tumores periféricos, asintomáticos y adenocarcinomas.

Como factor pronóstico, coincidimos con determinados autores en que el sexo del paciente no condicionó la supervivencia^{41,129}, contrariamente a lo comunicado por otros para los que la mujer gozó de un mejor pronóstico^{27,123,130,131}. Sin embargo, el análisis de incidencia acumulativa demostró que la mortalidad por otra causa fue significativamente mayor en el hombre.

La edad media de nuestra serie está en el rango de lo apuntado en otros trabajos consultados^{27,41,123,129-131}. La comorbilidad asociada fue más frecuente en los pacientes de edad avanzada¹³⁸⁻¹⁴⁰, en los que, además, la historia de tabaquismo también se observó con mayor frecuencia.

En cuanto a la edad como factor pronóstico, coincidimos en que los pacientes con edad avanzada no mostraron peor supervivencia¹⁴⁴⁻¹⁵⁰, por lo que la edad *per se* no debe ser motivo de inoperabilidad¹⁵¹. Cuando el punto de corte se estableció en 50 años, los pacientes más jóvenes tuvieron un pronóstico significativamente mejor como se ha comprobado en otros estudios¹⁵³⁻¹⁵⁵, aunque el número de pacientes incluidos en este grupo fue escaso. También la edad como evento competitivo condicionó significativamente la supervivencia, ya que a mayor edad del paciente mayor fue la probabilidad de morir por otra causa.

Los pacientes asintomáticos fueron más frecuentemente observados en el período comprendido entre 2000-2009, así como en la mujer, sin historia de tabaquismos, sin comorbilidad asociada y sin EPOC, en los tumores de localización periférica, en los sometidos a cirugía parcial, en los adenocarcinomas, en aquellos con diámetro pequeño y, por tanto, clasificados como T1. Paradójicamente, en cuanto al pronóstico los pacientes sintomáticos tuvieron una supervivencia significativamente mejor que aquellos en los que el CP se descubrió casualmente. Esta observación, contraria a lo comunicado por diversos autores¹⁵⁶⁻¹⁶⁰, podría ser debida a que el adenocarcinoma fue el tumor más frecuente en los pacientes asintomáticos y, como hemos observado en nuestra serie, éstos tienen un pronóstico significativamente peor que el resto de estirpes histológicas.

El papel del tabaquismo como factor pronóstico en el CP no está claro ya que la literatura actual es ambigua^{72,163,164}. En nuestra serie, los pacientes varones, con edad mayor de 70 años y EPOC, operados de un carcinoma epidermoide, pobremente diferenciado y con necrosis tumoral se asociaron a historia previa de tabaquismo. Desde el punto de vista pronóstico, los pacientes no fumadores tuvieron una supervivencia significativamente peor, contrariamente a lo referido por otros autores^{165,167}. Este hecho podría venir explicado porque el adenocarcinoma fue la estirpe histológica más fre-

cuenta entre los no fumadores. Cuando la historia de tabaquismo fue categorizada comprobamos que la supervivencia fue similar entre los no fumadores y los fumadores activos en el momento del diagnóstico. Por el contrario, y coincidiendo con otros autores¹⁶⁷, el abandono previo del tabaco, exfumadores, tuvo un impacto significativo en cuanto a una mejor supervivencia. Por otro lado, la probabilidad de morir por otra causa distinta al CP fue mayor en los pacientes con historia de tabaquismo.

El CP está asociado a la edad y al hábito tabáquico, y ambas circunstancias están fuertemente relacionadas con la comorbilidad. Este hecho, también está presente en pacientes candidatos a cirugía en estadio I. En nuestra serie, el 78,7% de los pacientes presentaron comorbilidad asociada, en rango con lo comunicado en otros trabajos^{138,168,169}.

La comorbilidad puede condicionar no sólo la morbimortalidad perioperatoria sino además la supervivencia a largo plazo ya que un número importante de pacientes, entre el 39,7 % y el 47%, no fallecen por recidiva tumoral^{42,169,171}. En nuestra serie un 35% fallecieron por una causa distinta del CP del que fueron operados.

Distintos *scores* de comorbilidad, como el índice de Kaplan-Feinstein¹⁷⁵ o el de Charlson¹⁷⁶, han sido utilizados en el estadio I patológico con resultados diversos y, a veces, contradictorios. En nuestro estudio, y a diferencia de Battafarano y cols.¹⁶⁹ y de Wang y cols.¹⁷⁸ la comorbilidad asociada estimada según el índice de Charlson¹⁷⁶ no condicionó la supervivencia. No obstante, cuando la supervivencia se analizó mediante el modelo de riesgos competitivos, la probabilidad de muerte por otra causa a los 10 años prácticamente duplicó a la mortalidad por cáncer.

Como hemos comentado, la comorbilidad asociada puede tener un impacto significativo en la supervivencia, pero no es menos cierto que los pacientes operados de un CP también fallecen por esta enfermedad. Normalmente, los cinco años ha sido el punto de corte para considerar la enfermedad como curada^{160,179}, sin embargo, otros autores han comprobado que tras cinco años de seguimiento existe la posibilidad de muerte por recidiva del CP¹⁸⁰ y en el caso del estadio I patológico llega a ser del 8,8%¹⁸¹, por lo que cinco años libre de enfermedad no equivale a curación. En nuestro

estudio la incidencia de muerte por CP por encima de 5 años es del 3,9 %, igualándose la probabilidad de muerte por CP o por otra causa a los 6,8 años, siendo a partir de esta fecha menor la probabilidad de morir por CP.

Existe un especial interés en el estudio de la estrecha relación existente entre EPOC y CP⁸⁹. La incidencia de la asociación de ambas entidades clínicas es muy variable, entre un 15,3% y un 70%^{55,56,138,168}, motivada, fundamentalmente, por criterios diagnósticos¹⁸². En nuestro estudio, la incidencia fue del 12,5%, quedando definida la EPOC cuando FEV1/FVC fue < 7, y de ellos 27 (81,8%) como EPOC moderada por FEV1 < 60%.

Igualmente, determinados autores han comprobado que un FEV1 < 70% determinó una mayor mortalidad tanto por otra causa^{171,183} como por CP¹⁸⁴. En nuestra experiencia, también hemos comprobado que un FEV1 < 60% condicionó la supervivencia. Sin embargo, no comprobamos significación alguna de ambos parámetros cuando se utilizó el modelo de riesgo competitivo.

En nuestro caso, como es lo habitual, la lobectomía fue la intervención realizada con mayor frecuencia. Sólo un 9,1% de los tumores precisaron de una neumonectomía para ser resecaados, relacionándose significativamente con tumores localizados en el eje bronquial, de estirpe epidermoide y sintomáticos, no condicionando la supervivencia ni mostrando impacto alguno en la mortalidad por otra causa, a diferencia de lo expresado por otros autores¹⁸⁵⁻¹⁸⁷.

El número de ganglios extirpados y analizados, independientemente de su localización, es un factor pronóstico que cada día cobra mayor importancia²²⁷. Sin embargo, uno de los puntos críticos reside en conocer el número óptimo de ganglios extirpados ya que según la literatura consultada éste varía entre 6 y 16²²⁸⁻²³². En nuestra experiencia el mejor punto de corte quedó establecido en 7 ganglios, condicionando significativamente la supervivencia, siendo ésta mejor cuando se extirparon y analizaron más de 7 ganglios.

En la actualidad son innumerables los trabajos que ponen de manifiesto el cambio en el patrón histológico del CPNM, habiendo desplazado el adenocarcinoma al carcinoma epidermoide como la estirpe más frecuente, en clara relación con la introducción de los cigarrillos con filtro y bajos en nicotina^{2,32 61-65}. Aunque en nuestro país la bibliografía es escasa, el carcinoma epidermoide es la estirpe más frecuente^{59,138}.

Uno de los objetivos de nuestro trabajo era comprobar si se había experimentado o no el citado cambio en la estirpe histológica. Ciertamente, el adenocarcinoma es el tumor más frecuente en nuestra serie con una incidencia del 50,9%, habiendo desplazado al carcinoma epidermoide como estirpe más frecuente con un 43,7%. Esta observación se hizo evidente en los pacientes operados a partir del año 2000.

El adenocarcinoma fue el tumor más frecuente en la mujer, de localización periférica y diagnosticado casualmente. Aunque la historia de tabaquismo se asoció con el carcinoma epidermoide, 107 pacientes (40,6%) operados de un adenocarcinoma habían sido fumadores. Igualmente, la IPV y la invasión vascular se relacionaron significativamente con esta estirpe tumoral, variables, que como hemos comprobado, tienen un impacto negativo en la supervivencia.

El papel pronóstico de la estirpe histológica en general no está definida^{43,123,131,233-236}. En los pacientes operados por un CPNP en estadio I, también los resultados son contradictorios. Algunos autores refieren un mejor pronóstico para los pacientes operados de un carcinoma escamoso, mientras otros refieren mejores resultados en los adenocarcinomas^{237-239,241}.

En nuestra experiencia, y contrariamente a lo comunicado por otros autores^{237-239,241}, el diagnóstico histológico de adenocarcinoma comportó un peor pronóstico que el escamoso.

Una explicación a este hecho podría estar en la relación existente entre adenocarcinoma y la IPV, así como la invasión vascular, que como hemos comprobado son variables pronósticas significativas. Por otro lado, determinados autores han comunicado que el comportamiento del adenocarcinoma causado por el tabaco expresan un

peor pronóstico que aquellos no relacionados con el mismo⁶⁶, y en nuestra serie un alto porcentaje de adenocarcinomas se observaron en pacientes fumadores. Por último, no hemos de olvidar que el concepto de adenocarcinoma engloba un grupo de tumores con un comportamiento no homogéneo ya que el pronóstico de un adenocarcinoma mínimamente incasivo es totalmente distinto que el de un adenocarcinoma invasor^{28,33,34} por lo que hay que interpretar con cautela los resultados publicados con anterioridad al año 2000²⁴². En nuestra serie de adenocarcinomas hemos comprobado que la supervivencia no es homogénea coincidiendo con lo observado por Yozhizawa y cols.³³ y Rusell y cols.³⁴

Como ya se ha comentado, en 1986 en AJCC revisa la estadificación TNM vigente hasta ese momento y modifica el estadio I, considerando por primera vez la IPV como un factor de mal pronóstico⁵. Sin embargo, el valor pronóstico de la IPV ha sido motivo de polémica por cuanto que los resultados publicados han sido controvertidos debido a que no ha existido un criterio para definir la IPV.

Actualmente, en un intento de consensuar los criterios que definan la IPV, la IASLC¹⁷ estableció en 2008 una serie de recomendaciones en cuanto a las técnicas histológicas, los límites morfológicos y la clasificaciones de los niveles de afectación de la pleura basadas en los trabajos de Hammar y cols.²⁷³.

Distintos autores, fundamentalmente de la escuela japonesa^{26,278,279}, siguiendo las recomendaciones anteriormente apuntada, han demostrado que la IPV es un factor independiente de mal pronóstico. Nuestros resultados, como ya hemos comentado anteriormente, coinciden plenamente con estos autores siendo la primera variable que entró en regresión cuando la supervivencia se estimó aplicando el análisis multivariante. Hemos de recordar que la IPV se relacionó, fundamentalmente con adenocarcinomas, periféricos y hallados casualmente. Por último, la ausencia de invasión de la IPV condicionó una mayor probabilidad de mortalidad por otra causa.

Uno de los objetivos marcados en este trabajo era comprobar si el estudio de determinados factores anatomopatológicos, no contemplados en la clasificación TNM, influían en el pronóstico de estos pacientes.

El único de estos factores que ha demostrado en este estudio una influencia estadísticamente significativa en la supervivencia es la existencia de una permeación tumoral microscópica de la pared de los vasos sanguíneos. Dicha significación estuvo presente tanto en el análisis univariante como en el multivariante, siendo el segundo factor que entró en regresión en dicho análisis como factor pronóstico independiente, tanto cuando se estimó según el análisis de Fine-Gray como cuando se utilizó el cálculo de riesgo proporcional de Cox.

Aunque a pesar de que los primeros estudios realizados sobre factores histológicos hablaban de la influencia de la invasión de los vasos linfáticos en la supervivencia y no de la invasión vascular²⁸³⁻²⁸⁵, trabajos publicados más recientemente como el de Pechet y cols.²⁸⁷ coinciden con nuestros resultados en considerar la invasión vascular como un factor que determina, de manera independiente, la supervivencia en los pacientes afectados de CP en estadio I. Resultados similares reportan diversos trabajos, aunque muestran también como factor determinante de la supervivencia la invasión linfática, hecho que no aconteció en nuestra serie²⁸⁸⁻²⁹¹.

La afectación microscópica vascular podría incluso, junto a la IPV y la afectación linfática, determinar el periodo libre de enfermedad en este estadio I. Este último aspecto no ha sido objeto de nuestro estudio^{289,293,294}.

El grado de diferenciación tumoral no condicionó la supervivencia en nuestra serie, contrariamente a lo comunicado por otros autores^{27,280-282}. Tampoco la necrosis tumoral²⁹⁸⁻³⁰¹ fue un factor pronóstico en nuestra experiencia.

Como hemos podido comprobar la estimación de la supervivencia depende de múltiples factores y si bien el TNM se sigue mostrando útil como herramienta en cuanto a la toma de decisión terapéutica en el CPNM en estadios precoces, éste no logra configurar un grupo de pacientes con un pronóstico homogéneo, por ello creemos de interés abordar el problema desde una perspectiva multivariante. Si bien puede resultar complicado elaborar modelos de riesgo de tipo molecular^{29,30}, por cuanto que no todos los grupos pueden disponer de una tecnología más o menos compleja, si es cierto que el problema puede ser abordado desde una perspectiva clínico-

patológica^{26,27,31}. En nuestra experiencia, la estimación del riesgo a partir del grado de IPV y de la permeación vascular, logra diferenciar tres grupos con un pronóstico significativamente distinto. Nuestros resultados coinciden, en buena medida, con los publicados con Maeda y cols.²⁷. Estos autores comprobaron mediante análisis multivariante que, en tumores en estadio I y con un diámetro máximo de 3 cm, la IPV y la invasión vascular junto con el grado de diferenciación tumoral fueron las variables que determinaron la supervivencia.

El análisis de estos factores pronósticos, al margen de determinar o no cambios en las próximas clasificaciones TNM, podrían tener, en nuestra opinión, un efecto de aplicación más inmediato. Su presencia podría condicionar el inicio de nuevas líneas de investigación en cuanto a la necesidad de aplicar tratamientos complementarios a la cirugía en estos estadio iniciales del CP, incluso aun cuando el tamaño tumoral sea pequeño y no hayan signos de afectación más allá del propio parénquima pulmonar.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. En el CPNM clasificado en el Estadio I, el establecimiento de dos subgrupos, T1a y T1b según el diámetro tumoral, no configuró dos grupos de pacientes con un pronóstico significativamente distinto.
2. Los tumores con un diámetro máximo de 3 cm clasificados como T2a, no mostraron una supervivencia significativamente peor que los clasificados en el estadio IA. Sin embargo, no es un grupo con un pronóstico homogéneo.
3. La infiltración de la pleura visceral tuvo un impacto negativo en el pronóstico, tanto en el análisis univariante como multivariante. Por el contrario, los tumores clasificados como T2a por estar localizados en el eje bronquial o en la cisura mostraron un pronóstico mejor, superponible a los clasificados en el estadio IA.
4. El adenocarcinoma mostró un pronóstico significativamente peor. Igualmente, la invasión vascular tuvo un impacto negativo en la supervivencia, a diferencia de la invasión linfática, perineural, grado de diferenciación o la necrosis tumoral, que no mostró ninguno.
5. En nuestra experiencia la edad ≤ 50 años, historia de exfumador y FEV1 $> 60\%$ fueron factores favorables en cuanto al pronóstico. Paradójicamente los pacientes asintomáticos mostraron una peor supervivencia que los sintomáticos.

6. El número de ganglios extirpados condicionó la supervivencia cuando el número resecado fue > 7 .

7. Existe una mayor probabilidad de fallecer por CPNM en los primeros cinco años tras la cirugía del CPNM ≤ 3 cm, produciéndose después un cruce en las curvas de causa de mortalidad, falleciendo con mayor probabilidad por causas distintas al mismo. Los factores que determinaron la muerte por otra causa son el sexo, la edad, el tabaquismo, la comorbilidad, el tamaño tumoral, la IPV y el factor T en cuanto a su división por afectación pleural o del eje bronquial.

8. En la última década asistimos a un cambio en el patrón histológico haciéndose más prevalente el adenocarcinoma, así como observamos una progresión de las mujeres sometidas a cirugía por CPNM.

9. La agrupación de distintas variables clínico-patológicas, cuando son analizadas desde un punto de vista multivariante, ofrecen una mejor estimación del pronóstico que el TNM.

BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
2. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:29S-55S.
3. Siegel R, Naishadham MA, Jemal A. Cancer statistic, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62:10-29.
4. Denoix PF. Enquête permanent dans les centres anticancereaux. *Bull Inst Nat Hyg* 1946;1:70-5.
5. Mountain CF, Carr Dt, Anderson WAD. A system for the clinical staging of lung cancer. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1974;120:130-8.
6. Union International Contre le Cancer. TNM Classification of Malignant Tumours. Second Edition. Geneva, UICC. 1975.
7. Goldstraw P. The 7th edition of TNM in lung cancer: what now? *J Thorac Oncol* 2009;4:671-3.
8. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest* 2009;136:260-71.
9. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, 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 of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007;2:706-14.

10. Groome PA, Bolejack V, Crowley J, Kennedy C, Krasnik M, Sobin LH, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007;2:694-705.

11. Pisters KM, Darling G. The IASLC Lung Cancer Staging Project: "the nodal zone". *J Thorac Oncol* 2007;2:583-4.

12. Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Patz EF, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2:686-93.

13. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, Giroux DJ, Jett J, Travis WD, 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.

14. Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, Goldstraw P, Im JG, Tsuboi M, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2:603-12.

15. Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, Chansky K, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2:1067-77.

16. Giroux DJ, Rami-Porta R, Chansky K, Crowley JJ, Groome PA, Postmus PE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: data elements for the prospective project. *J Thorac Oncol* 2009;4:679-83.
17. Travis WD, Brambilla E, Rami-Porta R, Vallieres E, Tsuboi M, Rusch V, et al. Visceral pleural invasion: pathologic criteria and use of elastic stains: proposal for the 7th edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3:1384-90.
18. Kanzaki R, Ikeda R, Okura E, Kitahara N, Shintani Y, Okimura A, et al. Surgical results and staging of non-small cell lung cancer with interlobar pleural invasion. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012:739-42.
19. Barr LC, Baum M. Time to abandon TNM staging of breast cancer?. *Lancet* 1992;339:915-7.
20. Burke H, Henson DE. Criteria for prognostic factors and for an enhanced prognosis system. *Cancer* 1993;72:3131-35.
21. Mitra I. Failure of the TNM system. *Lancet Oncol* 2003;4:59.
22. Padilla J, Calvo V, Peñalver JC, Sales G, Morcillo A. Surgical results and prognostic factors in early non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1997;63:324-6.
23. Asamura H, Goya T, Koshiishi Y, Sohara Y, Tsuchiya R, Miyaoka E. How should the TNM staging system for lung cancer be revised?. A simulation based on the Japanese Lung Cancer Registry populations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:316-9.
24. Jones DR, Daniel TM, Denlinger CE, Rundall BK, Smolking ME, Wick MR. Stage IB nonsmall cell lung cancers: are they all the same? *Ann Thorac Surg* 2006;81:1958-62.
25. Hsu CP, Hsia JY, Chang GC, Chuang CY, Shai SE, Yang SS, et al. Surgical-pathologic factors affect long-term outcomes in stage IB (pT2 N0 M0) non-small cell lung cancer: a heterogeneous disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:426-33.

26. Maeda R, Yoshida J, Ishii G, Hishida T, Nishimura M, Nagai K. Poor prognostic factors in patients with stage IB non-small cell lung cancer according to the seventh edition TNM classification. *Chest* 2011;139:855-61.
27. Maeda R, Yoshida J, Ishii G, Hishida T, Aokage K, Nishimura M, et al. Long-term survival and risk factors for recurrence in stage I non-small cell lung cancer patients with tumors up to 3 cm in maximum dimension. *Chest* 2010;138:357-62.
28. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe T, 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.
29. D'Amico TA, Massey M, Herndon JE, Moore MB, Harpole DH. A biologic risk model for stage I lung cancer: immunohistochemical analysis of 480 patients with the use of ten molecular markers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:736-43.
30. Kratz JR, He J, Van Den Eeden SK, Zhu ZH, Gao W, Pham PT, 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;379:823-32.
31. Padilla J, Calvo V, Peñalver JC, García Zarza A, Pastor J, Blasco E, et al. Survival and risk model for stage IB non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002;36:43-8.
32. Devesa SS, Bray F, Vizcaino P, Parkin M. International lung cancer trends by histologic type: male:female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer* 2005;117:294-9.
33. Yoshizawa A, Motoi N, Riely GJ, Sima CS, Gerald WL, Kris MG, et al. Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases. *Mod Pathol* 2011;24:653-64.

-
34. Russell PA, Wainer Z, Wright GM, Daniels M, Conron M, Williams RA. Does lung adenocarcinoma subtype predict patient survival?: a clinicopathologic study based on the New International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society. International Multidisciplinary Lung Adenocarcinoma Classification. *J Thorac Oncol* 2011;6:1496-504.
35. Patel JD. Lung cancer in women. *J Clin Oncol* 2005;23:3212-8.
36. Donington JS, Le QT, Wakelee HA. Lung cancer in women: exploring sex differences in susceptibility, biology, and therapeutic response. *Clin Lung Cancer* 2006;8:22-9.
37. Levi F, Bosseti C, Fernandez E, Hill C, Lucchini F, Negri E, et al. Trends in lung cancer among young European women: the rising epidemic in France and Spain. *Int J Cancer* 2007;121:462-5.
38. Wright G, Manser RL, Byrnes G, Hart D, Campbell DA. Surgery for non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Thorax* 2006;61:597-603.
39. Treasure T, Utlely M. Survival after resection for primary lung cancer. *Thorax* 2006;61:649-50.
40. López-Encuentra A, Duque-Medina JL, Rami-Porta R, Gómez de la Cámara A, Ferrando P. Staging in lung cancer: is 3 cm a prognostic threshold in pathologic stage I non-small cell lung cancer?. A multicenter study of 1.020 patients. *Chest* 2002;121:1515-20.
41. Padilla J, Calvo V, Peñalver JC, Jordá C, Escrivá J, García Zarza A, et al. Carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas. Estadio I y diámetro máximo de 3 cm. Factores pronósticos. *Arch Bronconeumol* 2004;43:110-3.

42. Padilla J, Peñalver JC, Jordá C, Calvo V, Escrivá J, Cerón J, et al. Carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas en estadio IA. Cirugía y patrones de mortalidad. Arch Bronconeumol 2005;41:180-4.
43. Asamura H, Goya T, Koshiishi Y, Sohara Y, Eguchi K, Mori M, et al. A Japanese Lung Cancer Registry Study: prognosis of 13.010 resected lung cancers. J Thorac Oncol 2008;3:46-52.
44. Motohiro A, Ueda H, Komatsu H, Yanai N, Mori T. Prognosis of non-surgically treated, clinical stage I lung cancer patients in Japan. Lung Cancer 2002;36:65-9.
45. Asamura H. Treatment of choice for stage I non-small cell lung cancer: surgery or radiotherapy?. J Thorac Oncol 2006;1:766-7.
46. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2004;350:351-60.
47. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2005;352:2589-97.
48. Felip E, Rosell R, Maestre J, Rodríguez-Paniagua JA, Morán T, Astudillo J, et al. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2010;28:3138-45.
49. Wheatley-Price P, Shepherd FA. Epidermal growth factor inhibitors in the treatment of lung cancer: reality and hopes. Curr Opin Oncol 2008;20:162-75.
50. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin–paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Eng J Med 2009;361:947-57.
51. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc 1958;53:457-81.

-
52. Gooley TA, Leisenring W, Crowley JA, Storer BE. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. *Stat Med* 1999;18:665-706.
53. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc* 1999;94:496-509.
54. Pintilie M. Análisis de riesgos competitivos. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:599-605.
55. Loganathan RS, Stover DE, Shi W, Venkatraman E. Prevalence of COPD in women compared to men around the time of diagnosis of primary lung cancer. *Chest* 2006;129:1305-12.
56. Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, Black PN, Metcalf P, Gamble GD. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur Respir J* 2009;34:380-6.
57. Cabanes Domenech A, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M, López-Abente G. La situación del cáncer en España, 1975-2006. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2009.
58. Datos epidemiológicos sobre cáncer de pulmón en la Comunidad Valenciana 2005 y 2007. Plan Oncológico de la Comunidad Valenciana. Consellería de Sanitat.
59. Sánchez de Cos Escuin J, Miravet L, Abal J, Núñez A, Hernández J, Castañar AM, et al. Estudio multicéntrico epidemiológico-clínico de cáncer de pulmón en España (estudio EpicliCP-2003). *Arch Bronconeumol* 2006;42:446-52.
60. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Curtis C. World Health Organization classification of tumors: pathology and genetics of tumors of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC Press; 2004.
61. Thun MJ, Lally CA, Flannery JT, Calle EE, Flanders WD, Heath CW. Cigarette smoking and changes in the histopathology. *J Nat Cancer Inst* 1977;89:1580-6.

62. Simonato L, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffeta P, et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimated and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int J Cancer* 2001;91:876-87.
63. Yang P, Cerhan JR, Vierkan RA, Olson JE, Vacho CM, Limburg PJ, et al. Adenocarcinoma of the lung is strongly associated with cigarette smoking: further evidence from a prospective study of women. *Am J Epidemiol* 2002;156:1114-22.
64. Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. *Lung Cancer* 2003;41:245-58.
65. Brooks DR, Klint A, Dickman PW, Stahle E, Lambe M. Temporal trends in non-small cell lung cancer in Sweden. *Br J Cancer* 2007;96:519-22.
66. Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW, Klinkhamer PJ, Schipper RM, Splinter TA, Mooi WJ. Is there a common etiology for the rising incidence of an decrease survival with adenocarcinoma of the lung?. *Epidemiology* 2001;12:256-8.
67. Charloux A, Quoix E, Wolkove N, Small D, Pauli G, Kreisman H. The increasing incidence of lung adenocarcinoma: reality or artefact?. A review of the epidemiology of lung adenocarcinoma. *Int J Epidemiol* 1997;26:14-23.
68. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung: preliminary report. *Br Med J* 1952;2:739-48.
69. Doll R, Hill AB, Kreiberg L. The significance of cell type relation to the aetiology of lung cancer. *Br J Cancer* 1957;2:43-8.
70. Sobue T, Yamamoto S, Hara M, Sasazuki S, Sasaki S, Tsugane S. Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer by histologic type in middle-age Japanese men and women: the JPHC study. *Int J Cancer* 2002;99:245-51.
71. Toh CK, Gao F, Lim WT, Leong SS, Fong KW, Yap SP, et al. Never-smokers with lung cancer: epidemiologic evidence of a distinct disease entity. *J Clin Oncol* 2006;24:2245-51.

-
72. Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review. *J Clin Oncol* 2007;25:561-70.
73. Wakelee HA, Chang ET, Gomez SL, Keegan TH, Feskanich D, Clarke CA, et al. Lung cancer incidence in never smokers. *J Clin Oncol* 2007;25:472-8.
74. Stellman SD, Muscat JE, Thompson S, Hoffman D, Wynder DL. Risk of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung in relation to lifetime filter cigarette smoking. *Cancer* 1997;80:382-8.
75. Westra WH, Slebos RJ, Offerhaus GJ, Goodman SN, Evers SG, Kensler SG, et al. K-ras oncogene activation in lung adenocarcinomas from former smoker. Evidence that K-ras mutation are an early and irreversible event in the development of adenocarcinoma of the lung. *Cancer Res* 1993;72:432-8.
76. Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol* 2006;24:4539-44.
77. Ettinger DS, Aisner J. Changing face of small-cell lung cancer: real and artifact. *J Clin Oncol* 2006;24:4526-7.
78. Hecht SS. Cigarette smoking: cancer risks, carcinogens, and mechanisms. *Langenbecks Arch Surg* 2006;391:603-13.
79. Hirao T, Nelson HH, Ashok TD, Wain JC, Mark EJ, Christiani DC, et al. Tobacco smoke-induced DNA damage and an early age of smoking initiation induce chromosome loss at 3p21 in lung cancer. *Cancer Res* 2001;61:612-5.
80. McLemore TL, Adelberg S, Liu MC, McMahon NA, Yu SJ, Hubbard WC, et al. Expression of CYP1A1 gene in patients with lung cancer: evidence for cigarette smoke-induced gene expression in normal lung tissue and for altered gene regulation in primary pulmonary carcinomas. *J Nat Cancer Inst* 1990;82:1333-9.

81. Kawajiri K, Nakachi K, Imai K, Watanabe J, Hayashi S. The CYP1A1 gene and cancer susceptibility. *Crit Rev Oncol Hematol* 1993;14:77-87.
82. Mollerup S, Berge G, Baera R, Skaub V, Hewer A, Phillips DH, et al. Sex differences in risk of lung cancer: expression of genes in the PAH bioactivation pathway in relation to smoking and bulky DNA adducts. *Int J Cancer* 2006;119:741-4.
83. Daniel V. Glutathione S-transferases: gene structure and regulation of expression. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 1993;28:173-207.
84. Seidegard J, Pero RW, Markowitz MM, Roush G, Miller DG, Beattie EJ. Isoenzyme(s) of glutathione transferase (class Mu) as a marker for the susceptibility to lung cancer: a follow up study. *Carcinogenesis* 1990;11:33-6.
85. Merikallio H, Kaarteenaho R, Paakko P, Lehtonen S, Hirvikoski P, Makitaro R, et al. Impact of smoking on the expression of claudins in lung carcinoma. *Eur J Cancer* 2011;47:620-30.
86. Turner MC, Chen Y, Krewski D, Calle EE, Thun MJ. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with lung cancer mortality in a prospective study of never smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:285-90.
87. Yang P, Sun Z, Krowka MJ, Aubry MC, Bamlet WR, Wampfler JA, et al. Alpha1-antitrypsin deficiency carriers, tobacco smoke, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer risk. *Arch Intern Med* 2008;168:1097-103.
88. Kuller LH, Ockene J, Meilahn E, Svendsen KH. Relation of forced expiratory volume in one second (FEV1) to lung cancer mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Am J Epidemiol* 1990;132:265-74.
89. Sekine Y, Katsura H, Koh E, Hiroshima K, Fujisawa T. Early detection of COPD is important for lung cancer surveillance. *Eur Resp J* 2012;39:1230-40.

-
90. Spitz MR, Wei Q, Dong Q, Amos CI, Wu X. Genetic susceptibility to lung cancer: the role of DNA damage and repair. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:689-98.
 91. Li X, Hemminki K. Inherited predisposition to early onset lung cancer according to histological type. *Int J Cancer* 2004;112:451-7.
 92. Schwartz AG. Lung cancer: family history matters. *Chest* 2006;130:936-7.
 93. Kiyohara C, Otsu A, Shirakawa T, Fukuda S, Hopkin JM. Genetic polymorphisms and lung cancer susceptibility: a review. *Lung Cancer* 2002;37:241-56.
 94. Risch HA, Howe GR, Jain M, Burch JD, Holowaty EJ, Miller AB. Are female smokers at high risk for lung cancer that male smokers?: a case-control analysis by histologic type. *Am J Epidemiol* 1993;138:281-93.
 95. Bach PB, Kattan MW, Tornquist MD, Kris MG, Tate RC, Barnet MJ, et al. Variation in lung cancer risk among smoker. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:470-8.
 96. Bain C, Feskanich D, Speizer FE, Thun M, Hertzmark E, Rosner BA, et al. Lung cancer rates in men and women with comparable histories of smoking. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:826-34.
 97. Henschke CI, Miettinen OS. Women's susceptibility to tobacco carcinogens. *Lung Cancer* 2004;43:1-5.
 98. Dresler CM, Fratelli C, Babb J, Everley L, Evans AA, Clapper ML. Gender differences in genetic susceptibility for lung cancer. *Lung Cancer* 2000;30:153-60.
 99. Tsao MS, Sakurada A, Cutz J, Zhu C, Kamel-Reid S, Squire J. Erlotinib in lung cancer—molecular and clinical predictors of outcome. *N Eng J Med* 2005;353:133-44.
 100. Nelson HH, Christiani DC, Mark EJ, Wiencke JK, Wain JC, Kelsey KT. Implication of prognostic value of K-ras mutation for early-stage lung cancer in women. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:2032-8.

101. Kure EH, Ryberg D, Hewer A, Phillips DH, Skaub V, Baera R. p53 mutations in lung tumours: relationship to gender and lung DNA adduct levels. *Carcinogenesis* 1996;17:2201-5.
102. Wei Q, Cheng LC, Amos CL, Wang L, Cuo Z, Hong WK, et al. Repair of tobacco carcinogen-induced DNA adducts and lung cancer risk: a molecular epidemiologic study. *J Nat Cancer Inst* 2000;92:1764-72.
103. Vineis P, Husgafvel-Pursiainen K. Air pollution and cancer: biomarker studies in human populations. *Carcinogenesis* 2005;26:1846-55.
104. Boffetta P. Human cancer from environmental pollutants: the epidemiological evidence. *Mutat Res* 2006;608:157-62.
105. Key TJ, Schatzkin A, Willett WC, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. Diet, nutrition and the prevention of cancer. *Public Health Nutr* 2004;7:187-200.
106. Krinsky NI, Johnson EJ. Carotenoid actions and their relation to health and disease. *Mol Aspects Med* 2005;26:459-516.
107. Wei Q, Shen H, Wang LE, Duphorne CM, Pillow PC, Guo Z, et al. Association between low dietary folate intake and suboptimal cellular DNA repair capacity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:963-9.
108. Feskanich D, Ziegler RG, Michaud DS, Giovannucci EL, Speizer FE, Willett WC, et al. Prospective study of fruit and vegetable consumption and risk of lung cancer among men and women. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1812-23.
109. Mountain CF. A new international staging system of lung cancer. *Chest* 1986;89:225S-33S.
110. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997;111:1710-7.

-
111. Gospodarowicz MK, Henson DE, Hutter RV, O'Sullivan B, Sobin LH, Wittekind C, et al. International Union Against Cancer. (UICC). Prognostic factors in cancer. New York: Wiley-Liss; 2001.
112. Goldstraw P. Report on the international workshop on intrathoracic staging. London, October 1996. *Lung Cancer* 1997;18:107-11.
113. Goldstraw P, Crowley J. The International Association for the Study of Lung Cancer - International Staging Project on Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2006;1:281-6.
114. Strand TE, Rostad H, Wentzel-Larsen T, von Plessen C. A population-based evaluation of the seventh edition of the TNM system for lung cancer. *Eur Resp J* 2010;36:401-7.
115. Suzuki M, Yoshida S, Tamura H, Wada H, Moriya Y, Hoshino H, et al. Applicability of the revised International Association for the Study of Lung Cancer staging system to operable non-small-cell lung cancers. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36:1031-6.
116. Ruffini E, Filosso PL, Bruna MC, Coni F, Cristofori RC, Mossetti C, et al. Recommended changes for T and N descriptors proposed by the International Association for the Study of Lung Cancer - Lung Cancer Staging Project: a validation study from a single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36:1037-44.
117. Kameyama K, Takahashi M, Ohata K, Igai H, Yamashina A, Matsuoka T, et al. Evaluation of the new TNM staging system proposed by the International Association for the Study of Lung Cancer at a single institution *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:1180-4.
118. Yano T, Morodomi Y, Ito K, Yoshida T, Haro A, Shoji F, et al. Verification of the newly proposed T category (seventh edition of the tumor, node, and metastasis classification) from a clinicopathological viewpoint in non-small cell lung cancer-special reference to tumor size. *J Thorac Oncol* 2010;5:45-8.

119. Varela G, Molins L, Astudillo J, Borro JM, Canalis E, Freixinet J, et al. Experiencia piloto de benchmarking en cirugía torácica: comparación de la casuística e indicadores de calidad en resección pulmonar. *Arch Bronconeumol* 2006;42:267-72.
120. León-Atance P, Moreno-Mata N, González-Aragoneses F, Cañizares-Carretero MA, García-Jimenez MD, Genovés-Crespo M, et al. Análisis multicéntrico de supervivencia y factores pronósticos en el carcinoma no microcítico de pulmón en estadio I patológico según la nueva clasificación TNM de 2009. *Arch Bronconeumol* 2011;47:441-6.
121. Ye C, Masterman JR, Huberman MS, Gandadharan SP, McDonald DC, Kent MS, et al. Subdivision of the T1 size descriptor for stage I non-small cell lung cancer has prognostic value. A single institution experience. *Chest* 2009;136:710-5.
122. Li Z, Yu L, Lu J, Luo Q, Wu C, Liao M, et al. Analysis of the T descriptors and other prognosis factors in pathologic stage I non-small cell lung cancer in China. *J Thorac Oncol* 2009;4:702-9.
123. Alexiou C, Onyeaka CV, Beggs D. Do women live longer following lung resection for carcinoma? . *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:319-25.
124. Cerfolio RJ, Bryant AS, Scott E, Sharma M, Robert F, Spencer SA, et al. Women with pathologic stage I, II, and III non-small cell lung cancer have better survival than men. *Chest* 2006;130:1796-802.
125. Wisnivesky JP, Halm EA. Sex differences in lung cancer survival: do tumors behave differently in elderly women?. *J Clin Oncol* 2007;25:1705-12.
126. Sagerup CM, Smastuen M, Johannensen TB, Helland A, Brustugun OT. Sex-specific trends in lung cancer incidence and survival: a population study of 40.118 cases. *Thorax* 2011;66:301-7.

-
127. Chang JW, Asamura H, Kawachi R, Watanabe S. Gender difference in survival of resected non-small cell lung cancer: histology-related phenomenon?. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:807-12.
128. Sterlacci W, Tzankov A, Veits L, Oberaigner W, Schmid T, Hilbe W, et al. The prognostic impact of sex on surgically resected non-small cell lung cancer depends on clinicopathologic characteristics. *Am J Clin Pathol* 2011;135:611-8.
129. Sakao Y, Sakuragi T, Natsuaki M, Itoh T. Clinicopathological analysis of prognostic factors in clinical IA peripheral adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1113-7.
130. Campione A, Ligabue T, Luzzi L, Ghiribelli C, Paladini P, Voltolini L, et al. Impact of size, histology, and gender on stage IA non-small cell lung cancer. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2004;12:149-3.
131. Ou SH, Zell JA, Ziogas A, Anton-Culver H. Prognostic factors for survival of stage I nonsmall cell lung cancer patients : a population-based analysis of 19,702 stage I patients in the California Cancer Registry from 1989 to 2003. *Cancer* 2007;110:1532-41.
132. Strand TE, Rostad H, Damhuis RA, Norstein J. Risk factors for 30-day mortality after resection of lung cancer and prediction of their magnitude. *Thorax* 2007;62:991-7
133. Kates M, Perez X, Gribetz J, Swanson SJ, McGinn T, Wisnivesky JP. Validation of a model to predict perioperative mortality from lung cancer resection in the elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:390-5.
134. Kozower BD, Sheng S, O'Brien SM, Liptay MJ, Lau CL, Jones DR, et al. STS database risk models: predictors of mortality and major morbidity for lung cancer resection. *Ann Thorac Surg* 2010;90:875-81.
135. Shapiro M, Swanson SJ, Wright CD, Chin C, Sheng S, Wisnivesky J, et al. Predictors of major morbidity and mortality after pneumonectomy utilizing the Society

for Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database. *Ann Thoracic Surg* 2010;90:927-34.

136. McCormarck RJ. Bronchial carcinoma. The selection of patients for operative treatment. In: Dyde JA, Smith RE, eds. *The present state of thoracic surgery*. London; Pitman Press; 1981. p.7-12.

137. (INE). INE. Esperanza de vida a distintas edades. Brecha de género. 2013. (Accessed at <http://www.ine.es>.)

138. López-Encuentra A. Comorbidity in operable lung cancer: a multicenter descriptive study on 2.992 patients. *Lung Cancer* 2002;35:263-9.

139. Allen MS, Darling GE, Pechet TT, Mitchell JD, Herndon JE, Landreneau RJ, et al. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1013-9.

140. Okami J, Higashiyama M, Asamura H, Goya T, Koshiishi Y, Sohara Y, et al. Pulmonary resection in patients aged 80 years or over with clinical stage I non-small cell lung cancer. Prognostic factors for overall survival and risk factors for postoperative complications. *J Thorac Oncol* 2009;4:1247-53.

141. Harpole DH, Liptay MJ, DeCamp MM, Mentzer SJ, Swanson SJ, Sugarbaker DJ. Prospective analysis of pneumonectomy: risk factors for major morbidity and cardiac dysrhythmias. *Ann Thorac Surg* 1996;61:977-82.

142. Iwata T, Inoue K, Nishiyama N, Nagano K, Izumi N, Mizuguchi S. Lung cancer surgery in nonagenarians. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2008;14:314-8.

143. Brokx HA, Visser O, Postmus PE, Paul M. Surgical treatment for octogenarians with lung cancer: results from a population-based series of 124 patients. *J Thorac Oncol* 2007;2:1013-7.

-
144. Yamamoto K, Padilla Alarcón J, Calvo Medina V, García-Zarza A, Pastor Guillem J, Blasco Armengod E, et al. Surgical results of stage I non-small cell lung cancer: comparison between elderly and younger patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23:21-5.
145. Sawada S, Komori E, Nogami N, Bessho A, Segawa Y, Shinkai T, et al. Advanced age is not correlated with either short-term or long-term postoperative results in lung cancer patients in good clinical condition. *Chest* 2005;128:1557-63.
146. Dillman RO, Zusman DR, McClure SE. Surgical resection and long-term survival for octogenarians who undergo surgery for non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2009;10:130-4.
147. Goodgame B, Viswanathan A, Zoole J, Gao F, Miller CR, Subramanian J, et al. Risk of recurrence of resected stage I non-small cell lung cancer in elderly patients as compared with younger patients. *J Thorac Oncol* 2009;4:1370-4.
148. Palma DA, Tyldesley S, Sheehan F, Mohamed IG, Smith S, Wai E, et al. Stage I non-small cell lung cancer (NSCLC) in patients aged 75 years and older: does age determine survival after radical treatment?. *J Thorac Oncol* 2010;5:818-24.
149. Takamochi K, Oh S, Matsuoka J, Suzuki B. Risk factors for morbidity after pulmonary resection for lung cancer in younger and elderly patients. *Interact CardioVasc and Thorac Surg* 2011;12:739-43.
150. Padilla J, Peñalver JC, Jordá C, Escrivá J, Cerón J, Blasco E. Neumonectomía en pacientes octogenarios. *Arch Bronconeumol* 2006;42:663-5.
151. Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, Keenan R, Bolliger CT. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:161S-77S.

152. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009;34:17-41.
153. Minami H, Yoshimura M, Matsuoka H, Toshihiko S, Tsubota N. Lung cancer treated surgically in patients <50 years of age. *Chest* 2001;120:32-6.
154. Tian DL, Liu HX, Zhang L, Yin HN, Hu YX, Zhao HR, et al. Surgery for young patients with lung cancer. *Lung Cancer* 2003;42:215-20.
155. Funakoshi Y, Takeda S, Kadota Y, Kusu T, Maeda H. Clinical characteristics and surgery of primary lung cancer in younger patients. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2008;16:387-91.
156. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. The physiologic evaluation of patients with lung cancer being considered for resectional surgery. *Chest* 2003;123:105S-14S.
157. Hanagiri T, Sugio K, Mizukami M, Ichiki Y, Sugaya M, Ono K, et al. Postoperative prognosis in patients with non-small cell lung cancer according to the method of initial detection. *J Thorac Oncol* 2007;2:907-11.
158. Harpole DH, Herndon JE, Wolfe WG, Iglehart JD, Marks JR. A prognostic model of recurrence and death in stage I non-small cell lung cancer utilizing presentation, histopathology, and oncoprotein expression. *Cancer Res* 1995;55:51-6.
159. Padilla J, Peñalver J, Calvo V, García Zarza A, Pastor J, Blasco E, et al. Carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas. El nuevo estadio I. *Arch Bronconeumol* 2000;36:68-72.
160. Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP, Miettinen OS. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006;355:1763-71.

-
161. Karnosfky DA, Golsby RB, Pool JL. Preliminary studies on the natural history of lung cancer. *Radiology* 1975;69:477-87.
162. Zubrod CG, Scheiderman A. Appraisal of methods for study of chemotherapy of cancer in man: comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and trethylene thiophosphamide. *J Chronic Dis* 1960;117:7-33.
163. Meguid RA, Hooker CM, Harris J, Xu L, Westra WH, Sherwood JT, et al. Long-term survival outcomes by smoking status in surgical and nonsurgical patients with non-small cell lung cancer: comparing never smokers and current smokers. *Chest* 2010;138:500-9.
164. Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, Kvale P. Smoking and lung cancer survival. The role of comorbidity and treatment. *Chest* 2004;125:27-37.
165. Kawai H, Tada A, Kawahara M, Nakai K, Maeda H, Saitou R, et al. Smoking history before surgery and prognosis in patients with stage IA non-small-cell lung cancer--a multicenter study. *Lung Cancer* 2005;49:63-70.
166. Zhou W, Heist RS, Liu G, Park S, Neuberg DS, Asomaning K, et al. Smoking cessation before diagnosis and survival in early stage non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 2006;53:375-80.
167. Yoshino I, Kawano D, Oba T, Yamazaki K, Kometani T, Maehara Y. Smoking status as a prognostic factor in patients with stage I pulmonary adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1189-93.
168. Moro-Sibilot D, Aubert A, Diab S, Lantuejoul S, Fournere P, Brambilla E, et al. Comorbidities and Charlson score in resected stage I nonsmall cell lung cancer. *Eur Resp J* 2005;26:480-6.
169. Battafarano RJ, Piccirillo JF, Meyers BF, Hsu H-S, Guthrie TJ, Cooper JD, 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;123:280-7.

170. Duque JL, Rami-Porta R, Almaraz A, Castanedo M, Freixinet J, Fernández de Rota A, et al. Parámetros de riesgo en la cirugía del carcinoma broncogénico Arch Bronconeumol 2007;43:143-9.
171. Iizasa T, Suzuki M, Yasufuku K, Iyoda A, Otsuji M, Yoshida S, et al. Preoperative pulmonary function as a prognostic factor for stage I non-small cell lung carcinoma. Ann Thorac Surg 2004;77:1896-902.
172. Pasini F, Verlato G, Durante E, de Manzoni G, Valduga F, Accordini S, et al. Persistent excess mortality from lung cancer in patients with stage I non-small-cell lung cancer, disease-free after 5 years. Br J Cancer 2003;88:1666-8.
173. Extermann M. Measuring comorbidity in older cancer patients. Eur J Cancer 2000;36:453-71.
174. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer. A decade of progress. Chest 2002;122:1037-57.
175. Kaplan MH, Feinstein AR. The importance of classifying initial comorbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. J Chronic Dis 1974;27:387-404.
176. Charlson ME, Pompei P, Ales K, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis 1987;40:372-83.
177. Birim Ö, Maat AP, Kappetein AP, van Meerbeeck JP, Damhuis RA, Bogers AJ. Validation of the Charlson comorbidity index in patients with operated primary non-small cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 2003;23:30-4.
178. Wang CY, Lin YS, Tzao C, Lee HC, Huang MH, Hsu WH, et al. Comparison of Charlson comorbidity index and Kaplan—Feinstein index in patients with stage I lung cancer after surgical resection. Eur J Cardiothorac Surg 2007;32:877-81.

-
179. Okada M, Nishio W, Sakamoto T, Harada H, Uchino K, Tsubota N. Long-term survival and prognostic factors of five-year survivors with complete resection of non-small cell lung carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:558-62.
180. Hubbard MO, Fu P, Margevicius S, Dowlati A, Linden PA. Five-year survival does not equal cure in non-small cell lung cancer: a surveillance, epidemiology, and end results-based analysis of variables affecting 10- to 18-year survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:1307-13.
181. Maeda R, Yoshida J, Hishida T, Aokage K, Nishimura M, Nishiwaki Y, et al. Late recurrence of non-small cell lung cancer more than 5 years after complete resection. Incidence and clinical implications in patient follow-up. *Chest* 2010;138:145-50.
182. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespi S, Burney P, Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007;370:741-50.
183. López Encuentra A, Astudillo J, Cerezal J, González Aragonese F, Novoa J, Sánchez Palencia A, et al. Prognostic value of chronic obstructive pulmonary disease in 2.994 cases of lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:8-13.
184. Sekine Y, Yamada Y, Chiyo M, Iwata T, Nakajima T, Yusufuku K, et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease and tumor recurrence in patients with stage IA lung cancer after complete resection. *Ann Thorac Surg* 2007;84:946-51.
185. Alexiou C, Beggs D, Onyekaya P, Kotidis K, Ghosh S, Beggs L, et al. Pneumonectomy for stage I (T1N0 and T2N0) nonsmall cell lung cancer has potent, adverse impact on survival. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1023-8.
186. Schulte T, Schniewind B, Dohrmann P, Kuchler T, Kurdow R. The extent of lung parenchyma resection significantly impacts long-term quality of life in patients with non-small cell lung cancer. *Chest* 2009;135:322-9.

187. Sartipy U. Prospective population-based study comparing quality of life after pneumonectomy and lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36:1069-74.
188. Takeda S, Maeda H, Koma M, Matsubara Y, Sawabata N, Inoue M, et al. Comparison of surgical results after pneumonectomy and sleeve lobectomy for non-small cell lung cancer. Trends over time and 20-year institutional experience *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:276-80.
189. Parissis H, Leotsinidis M, Hughes A, McGovern E, Luke D, Young V. Comparative analysis and outcomes of sleeve resection versus pneumonectomy. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2009;17:175-82.
190. Park JS, Yang HC, Kim HK, Kim KD, Shim YM, Choi YS, et al. Sleeve lobectomy as an alternative procedure to pneumonectomy for non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5:517-20.
191. Stallard J, Loberg A, Dunning J, Dark J. Is a sleeve lobectomy significantly better than a pneumonectomy?. *Interact Cardiovasc Thoracic Surg* 2010;11:660-6.
192. Okada M, Tsubota N, Yoshimatsu M, Miyamoto Y, Matsuoka H. How should interlobar pleural invasion be classified?. Prognosis of resected T3 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1999;68:2049-52.
193. Demir A, Gunluoglu MZ, Sansar D, Melek H, Dincer SI. Staging and resection of lung cancer with minimal invasion of the adjacent lobe. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:855-8.
194. Yang HX, Hou X, Lin P, Yang H, Zeng CG, Ron TH, et al. Peripheral direct adjacent lobe invasion non-small cell lung cancer has a similar survival to that of parietal pleural invasion T3 disease. *J Thorac Oncol* 2009;4:1342-6.
195. Nonaka M, Kataoka D, Yamamoto S, Horichi N, Ohgiya Y, Kushima M, et al. Outcome following surgery for primary lung cancer with interlobar pleural invasion. *Surg Today* 2005;35:22-7.

-
196. Kim AW, Faber LP, Warren WH, Shah ND, Basu S, Liptay MJ. Bilobectomy for non-small cell lung cancer: a search for clinical factors that may affect perioperative morbidity and long-term survival. *Ann Thorac Surg* 2010;139:606-11.
197. Joshi V, McShane J, Page R, Carr M, Mediratta N, Shackcloth M, et al. Clinical upstaging of non-small cell lung cancer that extends across the fissure: implications for non-small cell lung cancer staging. *Ann Thorac Surg* 2011;91:350-3.
198. Lung Cancer Study Group, Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995;60:615-23.
199. Nakamura H, Kazuyuki S, Kawasaki N, Taguchi M, Kato H. History of limited resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2005;11:356-62.
200. Rami Porta R, Tsuboi M. Sublobar resection for lung cancer. *Eur Resp J* 2009;33:425-35.
201. Schuchert MJ, Abbas G, Pennathur A, Nason KS, Wilson DO, Luketich JD, et al. Sublobar resection for early-stage lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2010;22:22-31.
202. Swanson SJ, Herdon JE, D'Amico TA, Demmy TL, McKenna RJ, Green MR, et al. Video-assisted thoracic surgery lobectomy: report of CALGB 39802 - a prospective, multi-institution feasibility study. *J Clin Oncol* 2007;24:4993-7.
203. Nicastrì DG, Wisnivesky JP, Litle VR, Yun J, Chin C, Dembitzer FR, et al. Thoracoscopic lobectomy: report on safety, discharge independence, pain, and chemotherapy tolerance. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:642-7.
204. Sagawa M, Sato M, Sakurada A, Matsumura Y, Endo C, Handa M, et al. A prospective trial of systematic nodal dissection for lung cancer by video-assisted thoracic surgery: can it be perfect?. *Ann Thorac Surg* 2002;73:900-4.

205. Whitson BA, Groth SS, Maddaus MA. Surgical assessment and intraoperative management of mediastinal lymph nodes in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1059-65.
206. Grupo Cooperativo del Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (GCCB-S). Estadificación ganglionar intraoperatoria en la cirugía del carcinoma broncogénico. Documento de consenso. *Arch Bronconeumol* 2001;37:495-503.
207. Keller SM. Complete mediastinal lymph node dissection - does it make a difference?. *Lung Cancer* 2002;36:7-8.
208. Sigurdson ER. Lymph node dissection: is it diagnostic or therapeutic?. *J Clin Oncol* 2003;21:965-7.
209. Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S. Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978;76:832-9.
210. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 1977;111:1718-23.
211. Watanabe S, Ladas G, Goldstraw P. Inter-observed variability in sistematic nodal dissection: a comparison of european and japanese nodal designation. *Ann Thorac Surg* 2002;73:245-8.
212. Asamura H, Suzuki K, Kondo H, Tsuchiya R. Where is the boundary between N1 and N2 stations in lung cancer?. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1839-42.
213. Okada M, Sakamoto T, Yuki T, Mimura T, Miyoshi K, Tsubota N. Selective mediastinal lymphadenectomy for clinico-surgical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1028-32.

-
214. Izbicki JR, Thetter O, Habekost M, Karg O, Passlick B, Kubuschok B, et al. Radical systematic mediastinal lymphadenectomy in non-small cell lung cancer: a randomized controlled trial. *Br J Surg* 1994;81:229-35.
215. Sugi K, Nawata K, Fujita N, Ueda K, Tanaka T, Matsuoka T, et al. Systematic lymph node dissection for clinically diagnosed peripheral non-small-cell lung cancer less than 2 cm in diameter. *World J Surg* 1998;22:290-4.
216. Aoki T, Tsuchida M, Watanabe T, Hashimoto T, Koike T, Hirono T, et al. Surgical strategy for clinical stage I non-small cell lung cancer in octogenarians. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23:446-50.
217. Doddoli C, Aragon A, Barlesi F, Chetaille B, Robitail S, Giudicelli R, et al. Does the extent of lymph node dissection influence outcome in patients with stage I non-small-cell lung cancer?. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:680-5.
218. Lardinois D, Suter H, Hakki H, Rousson V, Betticher D, Ris HB. Morbidity, survival, and site of recurrence after mediastinal lymph-node dissection versus systematic sampling after complete resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2005;80:268-74.
219. Wu Y, Huang ZF, Wang SY, Yang XN, Ou W. A randomized trial of systematic nodal dissection in resectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002;36:1-6.
220. Darling GE, Allen MS, Decker PA, Ballman K, Malthaner RA, Inculet RI, et al. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:662-70.
221. Izbicki JR, Passlick B, Pantel K, Pichlmeier U, Hosch SB, Karg O, et al. Effectiveness of radical systematic mediastinal lymphadenectomy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of a prospective randomized trial. *Ann Surg* 1998;227:138-44.

222. Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, Miyamoto Y. Proposal for reasonable mediastinal lymphadenectomy in bronchogenic carcinomas: role of subcarinal nodes in selective dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:949-53.
223. Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, Nakayama H, Asamura H. Lymph node sampling in lung cancer: how should it be done?. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16 Suppl 1:S17-24.
224. Takizawa T, Terashima M, Koike T, Watanabe T, Kurita Y, Yokoyama A, et al. Lymph node metastasis in small peripheral adenocarcinomas of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:276-80.
225. Graham AN, Chan KJ, Pastorino U, Goldstraw P. Systematic nodal dissection in the intrathoracic staging of patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:246-51.
226. Nishiumi N, Maitani F, Kaga K, Iwasaki M, Nakamura M, Osamura Y, et al. Is it permissible to omit mediastinal dissection for peripheral non-small-cell lung cancers with tumor diameters less than 1.5 cm?. *Tokai J Exp Clin Med* 2000;25:33-7.
227. Wei S, Asamura H, Kawachi R, Sakurai H, Watanabe S. Which is the better prognostic factor for resected non-small cell lung cancer: the number of metastatic lymph nodes or the currently used nodal stage classification?. *J Thorac Oncol* 2011;6:310-8
228. Ludwig MS, Goodman M, Miller DL, Johnstone PAS. Postoperative survival and the number of lymph nodes sampled during resection of node-negative non-small cell lung cancer. *Chest* 2005;128:1545-50.
229. Wu YC, Lin CF, Hsu WH, Huang BS, Huang MH, Wang LS. Long-term results of pathological stage I non-small cell lung cancer: validation of using the number of totally removed lymph nodes as a staging control. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24:994-1001.

-
230. Gajra A, Newman N, Gamble GP, Kohman LJ, Graziano SL. Effect of number of lymph nodes sampled on outcome in patients with stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1029-34.
231. Cerón J, Peñalver JC, Jordá C, Padilla J. Carcinoma broncogénico no microcítico en estadio IB. Impacto del número de adenopatías analizadas en la supervivencia. *Arch Bronconeumol* 2009;45:87-91.
232. Ou SH, Zell JA. Prognostic significance of the number of lymph nodes removed at lobectomy in stage IA non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3:880-6.
233. Foegle J, Hedelin G, Lebitasy M, Purohit A, Velten M, Quoix E. Specific features of non-small cell lung cancer in women: a retrospective study of 1.738 cases diagnosed in Bas-Rhin between 1982 and 1997. *J Thorac Oncol* 2007;2:466-74.
234. Pfannschmidt J, Muley T, Bulzebruck H, Hoffmann H, Dienemann H. Prognostic assessment after surgical resection for non-small cell lung cancer: experiences in 2.083 patients. *Lung Cancer* 2007;55:371-7.
235. Chansky K, Sculier JP, Crowley J, Giroux DJ, Van Meerbeeck J, Goldstraw P, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project. Prognostic factors and pathologic TNM stage in surgically managed non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4:792-801.
236. Riquet M, Foucalt C, Berna P, Assouad J, Dujon A, Danel C. Prognostic value of histology in resected lung cancer with emphasis on the relevance of the adenocarcinoma subtyping. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1988-95.
237. Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, Asamura H. Prognosis and survival after resection for bronchogenic carcinoma based on the 1997 TNM-staging classification: the japanese experience. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1759-64.

238. Okamoto T, Maruyama R, Suemitsu R, Aoki Y, Wataya H, Kojo M, et al. Prognostic value of the histological subtype in completely resected non-small cell lung cancer. *Interact CardioVasc Thoracic Surg* 2006;5:362-6.
239. Rena O, Oliaro A, Cavallo A, Filosso P, Donati G, Di Marzio P, et al. Stage I non-small cell lung carcinoma: really an early stage?. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:214-9.
240. Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer* 2001;31:139-48.
241. Maeda R, Yoshida J, Ishii G, Hishida T, Nishimura M, Nagai K. Prognostic impact of histology on early-stage non-small cell lung cancer. *Chest* 2011;140:135-45.
242. Garfield DH, Cadranel JL, Wislez M, Franklin WA, Hirsch FR. The bronchioloalveolar carcinoma and peripheral adenocarcinoma spectrum of diseases. *J Thorac Oncol* 2006;6:344-59.
243. Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki, Matsumno Y, Yamada T, Hirohashi S, et al. Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. *Cancer* 1995;5:2844-52.
244. Suzuki K, Asamura H, Kusumoto M, Kondo H, Tsuchiya R. "Early" peripheral lung cancer: prognostic significance of ground glass opacity on thin-section computed tomographic scan. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1635-9.
245. Arenberg D. Bronchioloalveolar lung cancer. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007;132:306S-20S.
246. Fukui T, Mitsudomi Y. Small peripheral lung adenocarcinoma: clinicopathological features and surgical treatment. *Surg Today* 2010;40:191-8.
247. Travis WD, Garg K, Franklin WA, Wistuba WA, Sabloff B, Noguchi M. Evolving concepts in the pathology and computed tomography imaging of lung adenocarcinoma and bronchioloalveolar carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:3279-87.

-
248. Flieder DB, Port JL, Korst RJ, Christos PJ, Levin MA, Becker DE, et al. Tumor size is a determinant of stage distribution in T1 non-small cell lung cancer. *Chest* 2005;128:2304-8.
249. Mulligan CR, Meram AD, Proctor CD, Wu H, Zhu K, Marrogi AJ. Lung cancer staging: a case for a new T definition. *Ann Thorac Surg* 2006;82:220-6.
250. Carbone E, Asamura H, Takei H, Kondo H, Suzuki K, Miyaoka E, et al. T2 tumors larger than five centimeters in diameter can be upgraded to T3 in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:907-12.
251. Padilla J, Peñalver JC, Calvo V, García Zarza A, Pastor J, Blasco E, et al. Modelos de riesgo de mortalidad en el carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas en estadio I. *Arch Bronconeumol* 2001;37:287-91.
252. Cangir AK, Kutlay H, Akal M, Güngör A, Özdemir N, Akay H. Prognostic value of tumor size in non-small cell lung cancer larger than five centimeters in diameter. *Lung Cancer* 2004;46:325-31.
253. Takeda S, Fukai S, Komatsu H, Nemoto E, Nakamura K, Murakamy M, et al. Impact of large tumor size on survival after resection of pathologically node negative (pNO) non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2005;79:1142-6.
254. Casali C, Erica S, Morandi U. The prognostic impact of tumor size in resected stage 1 non-small cell lung cancer: evidence for a two thresholds tumor diameters classification. *Lung Cancer* 2006;54:185-91.
255. Ohta Y, Waseda R, Minato H, Endo N, Shimizu Y, Matsumoto I, et al. Surgical results in T2N0M0 nonsmall cell lung cancer patients with large tumor 5 cm o greater in diameter: what regulates outcome?. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1180-4.
256. Nesbitt JC, Putnam JB, Walsh GL, Roth JA, Mountain CF. Survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995;60:466-72.

257. Read RC, Schaefer R, North N, Walls R. Diameter, cell type, and survival in stage I primary non-small-cell lung cancer. *Arch Surg* 1988;123:446-9.
258. Read RC, Yoder G, Schaeffer RC. Survival after conservative resection for T1 N0 M0 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1990;49:391-8.
259. Yanagi S, Sugiura H, Morikawa T, Kaji M, Okushiba M, Kondo S, et al. Tumor size does not have prognostic significance in stage IA NSCLC. *Anticancer Res* 2000;20:115-8.
260. Patz E, Rossi S, Harpole D, Herndon J, Goodman P. Correlation of tumor size and survival in patients with stage IA non-small cell lung cancer. *Chest* 2000;117:1568-71.
261. Black WC. Unexpected observations on tumor size and survival in stage IA non-small cell lung cancer. *Chest* 2000;117:1532-4.
262. Port JL, Kent MS, Korst RJ, Libby D, Pasmantier M, Altorki NK. Tumor size predicts survival within stage IA non-small cell lung cancer. *Chest* 2003;124:1828-33.
263. Wisnivesky JP, Yankelevitz D, Henschke CI. The effect of tumor size on curability of stage I non-small cell lung cancers. *Chest* 2004;126:761-5.
264. Birim O, Kappetein AP, Takkenberg JJ, van Klaveren RJ, Bogers AJ. Survival after pathologic stage IA nonsmall cell lung cancer: tumor size matters. *Ann Thorac Surg* 2005;79:1137-41.
265. Mery CM, Pappas AN, Burt BM, Bueno R, Linden PA, Sugarbaker DJ, et al. Diameter of non-small cell lung cancer correlates with long-term survival: implications for T stage. *Chest* 2005;128:3255-60.
266. Chang M, Mentzer S, Colson Y, Linden PA, Jaklitsch MT, Lipsitz SR, et al. Factors predicting poor survival after resection of stage IA non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:850-6.

-
267. Gajra A, Newman N, Gamble GP, Abraham NZ, Kohman LJ, Graziano SL. Impact of tumor size on survival in stage IA non-small cell lung cancer: a case for subdividing stage IA disease. *Lung Cancer* 2003;42:51-7.
268. Sobin LH, Wittekind CH, editors. *TNM classification of malignant tumours*. 6th ed. New York: Wiley-Liss; 2002.
269. Ou SH, Zell JA, Ziogas A, Anton-Culver H. Prognostic significance of the non-size-based AJCC T2 descriptors: visceral pleura invasion, hilar atelectasis, or obstructive pneumonitis in stage IB non-small cell lung cancer is dependent on tumor size. *Chest* 2008;133:662-9.
270. Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, Suemasu K. Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;96:440-7.
271. Watanabe Y, Shimizu J, Oda M, Iwa T, Takashima T, Kamimura R, et al. Early hilar lung cancer: its clinical aspect. *J Surg Oncol* 1991;48:75-80.
272. Butnor KJ, Vollmer RT, Blaszyk H, Glatz K. Interobserver agreement on what constitutes visceral pleural invasion by non-small cell lung carcinoma: an internet-based assessment of international current practices. *Am J Clin Pathol* 2007;128:638-47.
273. Hammar SP. Common Tumors. In Dail DH, Hammar SP, (Eds), *Pulmonary Pathology*, 1st Ed New York: Springer-Verlag; 1988. p.727-845.
274. Japan Lung Cancer Society. *Classification of Lung Cancer*. First English Ed Tokyo: Kanehara Publishing; 2000.
275. Taube JM, Askin FB, Brock MV, Westra W. Impact of elastic staining on the staging of peripheral lung cancers. *Am J Surg Pathol* 2007;31:953-6.
276. Bunker ML, Raab SS, Landreneau RJ, Silverman JF. The diagnosis and significance of visceral pleural invasion in lung carcinoma. Histologic predictors and the role of elastic stains. *Am J Clin Pathol* 1999;112:777-83.

277. Martini N, Bains MS, Burt ME, Zakowski MF, McCormack P, Rusch VW, et al. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:120-9.
278. Osaki T, Nagashima A, Yoshimatsu T, Yamada S, Yasumoto K. Visceral pleural involvement in nonsmall cell lung cancer: prognostic significance. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1769-73.
279. Shimizu K, Yoshida J, Nagai K, Nishimura M, Ishii G, Morishita Y, et al. Visceral pleural invasion is an invasive and aggressive indicator of non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:160-5.
280. Sun Z, Aubry MC, Deschamps L, Marks RS, Okuno SH, Williams BA, et al. Histologic grade is an independent prognostic factor for survival in non-small cell lung cancer: an analysis of 5,018 hospital- and 712 population-based cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:1014-20.
281. Ichinose Y, Yano T, Asoh H, Yokoyama H, Yoshino I, Katsuda Y. Prognostic factors obtained by a pathologic examination in completely resected non-small-cell lung cancer. An analysis in each pathologic stage. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:601-5.
282. Kobayashi N, Toyooka S, Soh J, Ichimura K, Yanai H, Suehisa H, et al. Risk factors for recurrence and unfavorable prognosis in patients with stage I non-small cell lung cancer and a tumor diameter of 20 mm or less. *J Thorac Oncol* 2007;2:808-12.
283. Shields T. The location of station 11 pulmonary lymph nodes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:402-3.
284. Roberts TE, Hasleton PS, Musgrove C, Swindell R, Lawson RA. Vascular invasion in non-small cell lung carcinoma. *J Clin Pathol* 1992;45:591-3.
285. Brechot JM, Chevret S, Charpentier MC, Appere de Vecchi C, Capron F, Prudent J, et al. Blood vessel and lymphatic vessel invasion in resected nonsmall cell lung

carcinoma. Correlation with TNM stage and disease free and overall survival. *Cancer* 1996;78:2111-8.

286. Poncelet AJ, Cornet J, Coulon C, Collard P, Noirhomme P, Weynand B. Intratumoral vascular or perineural invasion as prognostic factors for long-term survival in early stage non-small cell lung carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:799-804.

287. Pechet TT, Carr SR, Collins JE, Cohn HE, Farber JL. Arterial invasion predicts early mortality in stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1748-54.

288. Miyoshi K, Moriyama S, Kunitomo T, Nawa S. Prognostic impact of intratumoral vessel invasion in completely resected pathologic stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:429-34.

289. Turhan K, Samancilar O, Cagirici U, Goksel T, Nart D, Cakan A, et al. The effect of blood vessel invasion on prognosis of operated stage I non-small cell lung cancer patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 2010;58:28-31.

290. Naito Y, Goto K, Nagai K, Ishii G, Nishimura M, Yoshida J, et al. Vascular invasion is a strong prognostic factor after complete resection of node-negative non-small cell lung cancer. *Chest* 2010;138:1411-7.

291. Ruffini E, Asioli S, Filosso PL, Buffoni L, Bruna MC, Mossetti C, et al. Significance of the presence of microscopic vascular invasion after complete resection of Stage I-II pT1-T2N0 non-small cell lung cancer and its relation with T-Size categories: did the 2009 7th edition of the TNM staging system miss something?. *J Thorac Oncol* 2011;6:319-26.

292. Shimada Y, Ishii G, Hishida T, Yoshida J, Nishimura M, Nagai K. Extratumoral vascular invasion is a significant prognostic indicator and a predicting factor of distant metastasis in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5:970-5.

293. Kawachi R, Tsukada H, Nakazato Y, Takei H, Furuyashiki G, Koshi-ishi Y, et al. Early recurrence after surgical resection in patients with pathological stage I non-small cell lung cancer. *Thorac Cardiovasc Surg* 2009;57:472-5.
294. Maeda R, Yoshida J, Ishii G, Aokage K, Hishida T, Nishimura M, et al. Long-term outcome and late recurrence in patients with completely resected stage IA non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5:1246-50.
295. Sayar A, Turna A, Solak O, Kiliçgun A, Urer N, Gurses A. Nonanatomic prognostic factors in resected nonsmall cell lung carcinoma: the importance of perineural invasion as a new prognostic marker. *Ann Thorac Surg* 2004;77:421-5.
296. Demir A, Gunluoglu MZ, Kara HV, Buyukpinarbasili N, Dincer SI. Prognostic factors in resected T3 non-small cell lung carcinoma: perineural invasion as a new prognostic factor. *Thorac Cardiovasc Surg* 2008;56:93-8.
297. Yilmaz A, Duyar SS, Cakir E, Aydin E, Demirag F, Karakaya J, et al. Clinical impact of visceral pleural, lymphovascular and perineural invasion in completely resected non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:664-70.
298. Swinson DE, Jones JL, Richardson D, Cox G, Edwards JG, O'Byrne KJ. Tumour necrosis is an independent prognostic marker in non-small cell lung cancer: correlation with biological variables. *Lung Cancer* 2002;37:235-40.
299. Shahab I, Fraire AE, Greenberg SD, Johnson EH, Langston C, Roggli VL. Morphometric quantitation of tumor necrosis in stage 1 non-small cell carcinoma of lung: prognostic implications. *Mod Pathol* 1992;5:521-4.
300. Kiliçgun A, Turna A, Sayar A, Solak O, Urer N, Gurses A. Very important histopathological factors in patients with resected non-small cell lung cancer: necrosis and perineural invasion. *Thorac Cardiovasc Surg* 2010;58:93-7.

-
301. Park SY, Lee HS, Jang HJ, Lee GK, Chung KY, Zo JI. Tumor necrosis as a prognostic factor for stage IA non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2011;91:1668-73.
302. Johannensen A, Lehman S, Omenaas ER, Eide G, Bakke PS, Gulsvik A. Post-bronchodilatador spirometry reference values in adults and implications for disease management. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1316-25.
303. Sanchis Aldás J, Casan Clará P, Castillo Gómez J, González Mangado N, Palenciano Ballesteros L, Roca Torrent J. Normativa para la práctica de la espirometría forzada. Disponible en: www.separ.es/publicaciones/normativas.html.
304. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistic arising in its considerations. *Cancer Chemother Rep* 1966;50:163-70.
305. Peto R, Pike M, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observations of each patient. *Br J Cancer* 1997;35:1-39.
306. Torsten Hothorn. Torsten Hothorn (2011). maxstat: Maximally Selected Rank Statistics. R package version 0.7-14. <http://CRAN.R-project.org/package=maxstat>. 2011.
307. Cox DR. Regression model and life tables. *J R Stat Soc* 1972;34:187-220.
308. Breslow N. A generalized Kruskal-Wallis test for comparing k samples subject to unequal censorship. *Biometrika* 1970;57:579-94.
309. Tarone R, Ware J. On distribution-free tests for equality of survival distributions. *Biometrika* 1977;1977:156-60.
310. 1. R Development Core Team (2011). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing V, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>.

