



FACULTAT DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA

Programa de doctorado: Patología de los tumores humanos



**“ADENOCARCINOMA PULMONAR T1-2N0M0.
FACTORES PRONÓSTICOS MORFOPATOLÓGICOS”**

PRESENTADA POR:

Nuria Mancheño Franch

Licenciada en Medicina y Cirugía

Médico especialista en Anatomía Patológica

DIRIGIDA POR:

Prof. Dr. Francisco J. Vera Sempere

Dr. José D. Padilla Alarcón

Dr. Juan Carlos Peñalver Cuesta

Valencia, 2014

TESIS DOCTORAL

“ADENOCARCINOMA PULMONAR T1-2N0M0. FACTORES PRONÓSTICOS MORFOPATOLÓGICOS”

PRESENTADA POR:

Nuria Mancheño Franch, Licenciada en Medicina y Cirugía y facultativo especialista de Anatomía Patológica, Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

DIRIGIDA POR:

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

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

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

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

CERTIFICAN:

Que la tesis doctoral titulada **“Adenocarcinoma pulmonar T1-2N0M0. Factores pronósticos morfológicos”**, elaborada por D^a. Nuria Mancheño Franch, ha sido realizada bajo nuestra dirección, reuniendo las condiciones y requerimientos académicos necesarios para ser presentada y defendida ante el tribunal correspondiente, para optar al grado de Doctor.

Valencia, 8 de mayo de 2014.

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

Fdo.: Dr. J. D. Padilla Alarcón

Fdo.: Dr. J. C. Peñalver Cuesta

A mis padres

No se ve bien sino con el corazón.

Lo esencial es invisible a los ojos.

Antoine De Saint-Exúpery (El Principito)

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar a mis padres, Montse y Mariano, ejemplo de amor infinito, bondad y honestidad. Vuestros valores son mi guía y motivación.

Al Profesor Dr. D. Francisco José Vera-Sempere, codirector de esta tesis por ser el impulsor de la realización de la misma, por haberme brindado la oportunidad de dedicarme a la Patología Pulmonar y por su confianza depositada a lo largo de estos años. No puedo estar sino enormemente agradecida.

Al Dr. D. José Padilla Alarcón, codirector de esta tesis, cuyo trabajo, esfuerzo, motivación y comprensión la han hecho posible. Es un privilegio poder contar con el apoyo de personas como tú.

Al Dr. D. Juan Carlos Peñalver Cuesta, codirector del proyecto, cuyo esfuerzo, paciencia y apoyo altruista en el diseño y análisis estadístico han dado como resultado esta tesis doctoral.

Me gustaría también mencionar a las personas que de algún modo han intervenido en mi formación en esta bella especialidad, tanto personal como académicamente.

Al Dr. Agustín Froufe que me contagió su amor por la patología y que me mostró la belleza del pulmón.

Al Dr. Salvador Rivas, mi maestro todos estos años.

A las Dras. Ana García, M^a José Artés, Carmen Alberola, Melitina Chirivella y Mireya Prieto, por sus enseñanzas, consejos y apoyo tanto dentro como fuera del hospital.

Al personal técnico del laboratorio responsable de la sección de técnicas especiales, M^a Carmen Huart Peris, Soraya Hernández Girón y Carmen Brisa Estellés y muy especialmente a Lola Pérez Ruiz, por el apoyo y motivación constante y su dedicación en la ardua tarea de recopilación de casos del archivo.

A mi hermana Aisha, por todo.

A Ausiàs, por su amor. Por nuestro amor.

A mi pequeño gran amor, ORIOL.

ADC	Adenocarcinoma
AIS	Adenocarcinoma in situ
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
CPNM	Carcinoma pulmonar no microcítico
EGFR	Receptor del factor de crecimiento epidérmico
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
IASLC	<i>International Association for the Study of Lung Cancer</i>
MIA	Adenocarcinoma mínimamente invasivo
OMS	Organización Mundial de la Salud
TKIs	Inhibidores de la Tirocin Kinasa

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. MOTIVACIÓN DEL ESTUDIO	3
1.2. ADENOCARCINOMA PULMONAR Y SUBTIPOS	6
1.3. TAMAÑO TUMORAL	20
1.4. GRADO DE DIFERENCIACIÓN	23
1.5. INVASIÓN DE LA PLEURA VISCERAL	26
1.6. INVASIÓN VASCULAR Y LINFÁTICA	29
1.7. INVASIÓN PERINEURAL	31
1.8. NECROSIS	31
1.9. GRADO NUCLEAR	32
1.10. NÚMERO DE MITOSIS	34
1.11. TAMAÑO DE INVASIÓN	35
2. HIPÓTESIS	37
3. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS	41
3.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO	43
3.2. RECOGIDA DE DATOS	43
3.3. VARIABLES SELECCIONADAS	44
3.3.1. <i>Variables demográficas</i>	44
3.3.2. <i>Variables quirúrgicas</i>	44

ÍNDICE

3.3.3. Variables anatomopatológicas	44
3.3.4. Variables de seguimiento	48
3.4. ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO DE LAS PIEZAS DE RESECCIÓN PULMONAR. METODOLOGÍA	48
3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	54
4. RESULTADOS	55
4.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO	57
4.2. VARIABLES DEMOGRÁFICO-CLÍNICAS	57
4.3. VARIABLES MORFOLÓGICAS	58
4.3.1. Subtipos de ADC	58
4.3.2. Tamaño tumoral	60
4.3.3. Grado de diferenciación tumoral	61
4.3.4. Invasión de pleural visceral	61
4.3.5. Invasión vascular	61
4.3.6. Invasión linfática	61
4.3.7. Invasión perineural	62
4.3.8. Necrosis	62
4.3.9. Grado nuclear	62
4.3.10. Número de mitosis	62
4.3.11. Tamaño invasión	63
4.5. VARIABLES DE SEGUIMIENTO	88
4.6. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS	88
4.6.1. Tamaño tumoral	89

4.6.2. Grado de diferenciación	90
4.6.3. Invasión de pleura visceral	92
4.6.4. Invasión vascular	92
4.6.5. Invasión linfática	93
4.6.6. Invasión perineural	94
4.6.7. Necrosis	94
4.6.8. Grado nuclear	95
4.6.9. Número de mitosis	95
4.6.10. Tamaño de la invasión	96
4.8. SUPERVIVENCIA. ANÁLISIS UNIVARIANTE (KAPLAN-MEIER)	96
4.9. SUPERVIVENCIA. ANÁLISIS MULTIVARIANTE. MODELO DE RIESGO	100
5. DISCUSIÓN	103
6. CONCLUSIONES	121
7. BIBLIOGRAFÍA	125

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Motivación del estudio

El cáncer de pulmón (CP) es un serio problema de salud. La incidencia y prevalencia de este tumor lo convierten en la primera causa de muerte por cáncer, tanto en el hombre como en la mujer, estando claramente demostrada su relación etiológica con el consumo de tabaco.

Tiene un mal pronóstico, siendo la supervivencia a los 5 años muy baja, entre el 12% y 15% del total de casos nuevos diagnosticados. Todos estos datos convierten al CP en un objeto de la máxima atención en el ámbito internacional, tanto desde un punto de vista sanitario como socioeconómico¹⁻³.

En las últimas décadas el CP ha experimentado un cambio tanto desde una perspectiva epidemiológica como morfológica. En primer lugar, este tumor ha adquirido proporciones en la mujer que podrían clasificarse de epidémicas, siendo en la actualidad un serio problema de salud en la población femenina⁴⁻⁶.

Es los países desarrollados, incluido el nuestro, se ha observado una disminución progresiva de su incidencia en los varones a partir de las últimas décadas del pasado siglo. Sin embargo, en la mujer se aprecia un incremento progresivo en todas las áreas geográficas estudiadas⁷, siendo la relación hombre/mujer cada vez más cercana a la unidad³.

En nuestro país, durante el período comprendido entre los años 1997 y 2006, la mortalidad global por cáncer disminuyó un promedio del 1% al año en la mujer. El des-

censo se hizo 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 del CP el aumento anual fue de 3,12%⁸.

En la Comunidad Valenciana la principal causa de muerte oncológica es el CP, con 1.826 casos recogidos entre 1995 y 2007, siendo la tercera causa de muerte en la mujer con 320 casos, tras el cáncer de mama y colorrectal. En cuanto a la tendencia temporal, se observa que mientras en el hombre existe una cierta estabilización en el número de defunciones por CP a partir del 2004, en la mujer sigue incrementándose, habiéndose duplicado en el citado periodo de estudio⁹.

Sin duda, el tabaco es el principal factor etiológico. Resulta evidente, desde los clásicos trabajos de Doll y Hill¹⁰, que existe una relación estrecha entre el hábito de fumar y el riesgo de padecer un CP.

Otro problema de suma actualidad es su aparición en la población no fumadora^{11,12}. Recientemente, se ha estimado a nivel mundial que la incidencia se sitúa en esta población en un 15% en el hombre y un 53% en la mujer¹. Múltiples factores como el tabaquismo pasivo, exposición ocupacional y medioambiental, susceptibilidad genética heredada, etc., han sido estudiados en relación con el CP en pacientes no fumadores¹¹.

Por otra parte, cada vez es más evidente que hay un cambio en el patrón histológico del carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM). Durante las últimas décadas, en los países desarrollados, se ha observado un incremento en la incidencia del adenocarcinoma (ADC), siendo la estirpe histológica más frecuente¹³⁻¹⁷.

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 predisposición genética, la dieta, la contaminación y otros factores ambientales¹⁸.

El ADC ha sido la estirpe histológica que más cambios ha sufrido a lo largo de las distintas revisiones clasificatorias avaladas por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Este término engloba distintos patrones morfológicos con unas implicaciones diagnósticas, terapéuticas y pronósticas distintas, lo cual ha desembocado en un renovado interés por el estudio de los distintos subtipos de este tumor¹⁹.

En este sentido, la *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) junto con la *American Thoracic Society* (ATS) y la *European Respiratory Society* (ERS), con un panel de expertos que incluye patólogos, radiólogos, cirujanos torácicos, neumólogos, biólogos moleculares y oncólogos, han puesto de manifiesto la necesidad de establecer una mejor definición en el diagnóstico del ADC pulmonar y sus diferentes subtipos por su implicación diagnóstica, terapéutica y pronóstica^{20,21}.

Esta nueva propuesta, salvo excepciones^{22,23}, ya ha sido validada desde un punto de vista pronóstico en pacientes resecaados de un ADC pulmonar²⁴⁻²⁹.

El tratamiento quirúrgico continúa siendo la mejor opción terapéutica del CP en los estadios precoces³⁰⁻³⁵, con una supervivencia claramente superior a la obtenida con otras opciones terapéuticas en los casos de pacientes inoperables por mala función cardiorrespiratoria^{36,37}.

En 1946, 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)³⁸. Los objetivos de este sistema eran configurar grupos de pacientes lo más homogéneos posibles con el fin 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. Este sistema ha sufrido posteriores revisiones, estando en vigor la 7ª edición publicada en el año 2009^{39,40}, avalada por múltiples trabajos liderados por la IASLC^{33,41-46}.

Existen, sin embargo, otros factores pronósticos, sobre todo de tipo morfológico y molecular, que podrían condicionar la supervivencia de las distintas formas de cáncer y que no son tenidos en cuenta en la clasificación TNM, por lo que la utilidad de este sis-

tema ha sido cuestionada, sobre todo en el carcinoma de mama⁴⁷⁻⁴⁹. En el CP también ha sido motivo de polémica al no reunir grupos de pacientes con un pronóstico homogéneo, fundamentalmente en estadios precoces⁵⁰⁻⁵⁴.

Por este motivo, determinados autores han implementado, junto al estadio tumoral, factores de tipo molecular^{55,56} o morfológico, incluidos los distintos tipos de ADC^{20,35}, con el fin de definir mejor el pronóstico de los pacientes y los posibles tratamientos con intencionalidad adyuvante. En este sentido, determinados trabajos han propuesto estimar el riesgo desde una perspectiva multivariante^{35,54-57}.

Está aceptada la utilización de la quimioterapia coadyuvante en pacientes reseca- dos por CPNM en estadio II-III^{58,59}. Sin embargo, no hay evidencia de su utilidad en el estadio I. Quizás la búsqueda de factores que impliquen un peor pronóstico en este es- tadio podría justificar su uso⁶⁰. Por otro lado, 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 ADC que sobreexpresa esta mutación⁶¹, sobre todo en mujeres no fumadoras⁶².

El propósito de nuestro estudio es la validación pronóstica, en nuestro medio, de los distintos tipos de ADC propuesto por la IASLC/ATS/ERS^{20,63} en pacientes reseca- dos y clasificados como T1-T2N0M0 patológico según el nuevo sistema de estadificación^{39,40}, y la búsqueda de otros factores morfológicos no recogidos en el actual sistema de clasifi- cación TNM, a fin de confeccionar un modelo de riesgo desde una perspectiva pronósti- ca multivariante.

1.2. Adenocarcinoma pulmonar y subtipos

El diagnóstico del CP se establece en base a la clasificación patológica de la OMS desde el año 1967, cuando se publica la primera edición⁶⁴. Esta clasificación ha sufrido posteriores revisiones en 1981⁶⁵ y 1999⁶⁶, estando actualmente en vigor la publicada en 2004⁶⁷, la cual distingue varios grupos de lesiones: tumores malignos epiteliales, lesiones preinvasivas, lesiones epiteliales benignas, linfoides, mesenquimales, misceláneas y de

origen metastásico. Dentro del grupo de los tumores malignos epiteliales distingue ocho subgrupos o tipos histológicos: carcinoma epidermoide o escamoso, carcinoma de células pequeñas, ADC, carcinoma de células grandes, carcinoma adenoescamoso, carcinoma sarcomatoide, tumor carcinoide y tumores de glándulas salivales.

El carcinoma epidermoide ha sido durante muchísimo tiempo la estirpe histológica más frecuente. Sin embargo, como ya se ha comentado anteriormente, este lugar lo ocupa en la actualidad el ADC en clara relación con el hábito tabáquico, sobre todo en la mujer^{2,7,13-17,68}. Este hecho se ha relacionado con el uso de cigarrillos con filtro, bajos en nicotina y alquitrán, lo que condicionaría que las inhalaciones de humo fueran más intensas, favoreciendo que los agentes carcinogénicos penetren en zonas pulmonares periféricas^{13,69}, lo que determinaría mutaciones de K-ras que se asocian con el desarrollo de ADC y que se relacionan con un peor pronóstico⁷⁰.

Sin embargo, el término ADC pulmonar engloba una serie de tumores diferentes, no sólo desde el punto de vista morfológico, sino también en cuanto a su expresión radiológica, pronóstica y terapéutica^{19,71-73}; hecho que justificaría, desde un punto de vista histórico, que esta estirpe tumoral haya sido la que más cambios ha sufrido en las distintas revisiones realizadas por la OMS. Tabla 1.

Subclasificación histórica del adenocarcinoma (ADC) de pulmón según OMS			
1967 ⁶⁴	1981 ⁶⁵	1999 ⁶⁶	2004 ⁶⁷
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 (coloide) CistoADC mucinoso ADC de células 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 Variantes ADC fetal ADC mucinoso (coloide) CistoADC mucinoso ADC de células en anillo de sello ADC de células claras

Tabla 1. Evolución histórica en la clasificación del ADC pulmonar.

En la última clasificación de la OMS publicada en el 2004⁶⁷, se reconoce la existencia de distintos patrones histológicos desde un punto de vista meramente morfológico. De este modo, se clasifican en: un subtipo mixto, que corresponde al grupo más frecuente con un 80% de los ADC resecaados; un patrón individual o puro de tipos acinar, papilar, bronquioloalveolar o sólido con producción de mucina, siendo la existencia de estos subtipos de manera aislada o pura extremadamente rara en comparación con el subtipo mixto; y otras variantes definidas como ADC fetal, ADC mucinoso (coloide), cistoADC mucinoso, ADC de células en anillo de sello y ADC de células claras.

En esta edición se reconocen pues, como subtipos puros:

- *Patrón acinar*, caracterizado por acinos y túbulos constituidos por células cuboidales o columnares que pueden producir mucina y que guardan cierto parecido con glándulas bronquiales o células epiteliales del revestimiento bronquial, incluyendo las células de Clara.
- *Patrón papilar*, caracterizado por formación de papilas con estructuras papilares secundarias y terciarias que sustituyen la arquitectura pulmonar subyacente, pudiéndose encontrar necrosis e invasión. Las células pueden ser cuboidales o columnares, mucinosas o no y, en ocasiones, pueden simular un carcinoma papilar de tiroides. Además de este patrón arquitectural con ejes de tejido fibroconectivo revestidos por células epiteliales que conforman verdaderas papilas, se describe también la existencia de un patrón cuyas proyecciones papilares carecen de ejes centrales conformando estructuras micropapilares, cuya presencia puede condicionar un pronóstico desfavorable^{67,74,75}.
- *Patrón bronquioloalveolar*, que muestra un crecimiento de células tumorales sobre estructuras alveolares preexistentes (patrón lepidico) sin evidencia de invasión estromal, vascular o pleural, observándose engrosamiento septal con esclerosis, en particular en la variante no mucinosa.
 - La variante no mucinosa típicamente muestra diferenciación en células de Clara o tipo II, reconociéndose las células de Clara por una morfología columnar con protrusiones citoplasmáticas y citoplasmas eosinófilos páli-

-
- dos, con núcleos de localización apical. Las células de tipo II son cuboidales con citoplasmas vacuolados, claros o espumosos, pudiéndose observar inclusiones intranucleares eosinofílicas.
- La variante mucinosa es por definición de bajo grado, constituida por células columnares altas con núcleos basales y citoplasmas pálidos a veces con apariencia de *goblet cell*, con cantidad variable de mucina y existencia de material mucoide extravasado en los espacios alveolares circundantes. La atipia citológica es generalmente mínima. La diseminación aerógena es característica, con lesiones satélites alrededor de la masa tumoral.
 - La variante mixta mucinosa y no mucinosa, muy poco frecuente, constituida por una mezcla de los dos patrones arquitecturales previamente referidos.
 - *Patrón sólido con mucina*, constituido por nidos de células poligonales en ausencia de acinos, túbulos y papilas, pero con presencia de mucina en al menos cinco células tumorales por dos campos de gran aumento, confirmado con tinciones histoquímicas para mucina.

Y como variantes:

- *ADC fetal*, subtipo distintivo, la mayoría bien diferenciados, están constituidos por elementos glandulares compuestos por túbulos de células no ciliadas, ricas en glucógeno que simulan estructuras pulmonares fetales, en las que la presencia de las vacuolas de glucógeno sub y supranucleares darían al tumor una apariencia endometriode. Las mórulas de células poligonales con citoplasma eosinófilo y finamente granular son comunes. En algunos casos se observa también un patrón de células claras. En el caso de la existencia de asociación con un componente estromal sarcomatoso de tipo blastema primitivo, se clasificaría como blastoma pulmonar.
- *ADC mucinoso (coloide)*, lesión idéntica a su contrapartida a nivel de tracto gastrointestinal, con presencia de lagos disecantes de mucina que contienen nidos

de epitelio neoplásico que, en ocasiones, puede ser extremadamente bien diferenciado.

- *CistoADC mucinoso*, tumor circunscrito que puede mostrar encapsulación parcial, constituido por zonas centrales quísticas con abundante contenido mucoso y epitelio neoplásico mucinoso alrededor de las paredes alveolares.
- *ADC de células en anillo de sello*, reconocido como un patrón focal que puede observarse en asociación a otros subtipos histológicos y que obligaría a excluir un origen metastásico, particularmente de origen gastro-intestinal.
- *ADC de células claras*, también en general, de aparición focal, aunque en ocasiones puede ser el componente mayoritario tumoral (ADC de células claras) y puede ocurrir en cualquiera de los patrones principales de ADC. También debería descartarse, ante dicha morfología, la posibilidad de un origen metastásico renal.

El ADC con un patrón mixto se considera un tumor invasivo en el cual coexisten distintos subtipos histológicos. Tal como se recomienda en esta última edición de la OMS, el diagnóstico patológico de un ADC de patrón mixto debería incluir el subtipo histológico con un comentario acerca de los distintos patrones hallados⁶⁷. Por otro lado, los tumores de pequeño tamaño (< 2cm) con un componente bronquioloalveolar o lepidico deberían ser estudiados en su totalidad, en busca de focos de invasión para medir el tamaño de las zonas fibróticas o cicatriciales.

Para el diagnóstico de un carcinoma bronquioloalveolar localizado se requiere un muestreo completo de la lesión. Por otro lado, en aquellos tumores que exhiben un componente de carcinoma bronquioloalveolar se debería referir el tamaño, la extensión de la invasión y el tamaño cicatricial, ya que pueden tener implicaciones pronósticas.

Es quizás éste uno de los puntos de partida en el que se sugiere la posible necesidad de referir el patrón o patrones de los que está conformado un ADC de subtipo mixto, ya que éstos podrían indicar grupos o tipos con pronósticos distintos, y por ello condicionar la evolución, que por otro lado se ha constatado como heterogénea dentro del gran grupo que constituye el ADC de pulmón. Esta heterogeneidad puede también venir

condicionada por otros factores como el tamaño de la fibrosis o del componente invasivo en los ADC con un componente bronquioloalveolar, el porcentaje de crecimiento lepidico, el porcentaje de componente papilar, la invasión vascular y el patrón de fibrosis cicatricial⁷⁶⁻⁷⁸.

El impacto de las diferentes estirpes histológicas en el pronóstico de los pacientes operados de un CPNM ha sido un tema polémico. Mientras que para algunos autores el carcinoma escamoso determina un mejor pronóstico, otros comunican una mejor supervivencia en el ADC y otros no encuentran diferencia entre ambas estirpes^{34,79-86}.

Determinados autores han concluido que estas diferencias podrían estar relacionadas con otros condicionantes. En un metanálisis realizado por Khuder⁸⁷ concluye que el carcinoma escamoso tiene un peor pronóstico al ser más frecuente entre la población fumadora, por lo que factores asociados al tabaquismo como la comorbilidad, la malnutrición, el bajo nivel socioeconómico o un estado inmune deficiente condicionarían la supervivencia. Sin embargo, y como ya se ha comentado, el ADC está también condicionado por el hábito tabáquico y algún autor ha comprobado que el ADC causado por el tabaco tienen un peor pronóstico que aquellos no relacionados con el mismo⁶⁸.

Maeda y cols.⁸⁸, en una serie de 1860 pacientes en estadio I y II patológico han comprobado que el carcinoma epidermoide en tumores en estadio IA condicionó una peor supervivencia que el ADC. Igualmente, concluyen que el carcinoma epidermoide 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. 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. Cuando analizaron el estadio IB estas diferencias no fueron observadas. Por último concluyen que el carcinoma bronquioloalveolar fue el subtipo predominante entre los ADC en estadio IA, hecho no observado en el estadio IB.

Este último punto también podría explicar las diferencias encontradas en la literatura en cuanto a la estirpe histológica como factor pronóstico. Las divergencias, en

cuanto al mejor o peor pronóstico de los ADC, pueden estar condicionadas por los distintos subgrupos que configuran las series consultadas, ya que el pronóstico de un carcinoma bronquioloalveolar es totalmente distinto que el de un ADC invasor, por lo que hay que interpretar con cautela los resultados publicados con anterioridad al año 2000⁷¹.

Noguchi y cols.⁷⁶ publicaron en 1995 un estudio realizado en ADC periféricos, de menos de 2 cm de diámetro, clasificados histopatológicamente en seis grupos distintos, comprobando 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 ADC pobremente diferenciados (tipo D) con una supervivencia del 52,4%, no estimando la supervivencia de los ADC tubulares (tipo E) o los papilares (tipo F) dado el escaso número de pacientes. Estas observaciones también han sido confirmadas por otros autores^{71,89-91}.

Igualmente, Suzuki y cols.⁹² correlacionaron el diagnóstico histológico de ADC con los hallazgos de la TAC, observando 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 totalidad.

El grupo del *Memorial Sloan Kaettering Center*⁹³ comprobó que el patrón de recidiva del ADC en estadio I estaba en clara relación con el patrón histológico. Así, la concordancia del patrón predominante en el tumor primario y en la metástasis fue del 100% para el micropapilar, 86% para el sólido, 42% en el acinar y 23% en el papilar.

En conclusión, además de atender a la heterogeneidad en la evolución en función de parámetros histológicos (subtipos o patrones, componente invasivo, fibrosis, invasión vascular, estadio, etc.) cabría plantearse qué impacto puede haber tenido en esta evolución heterogénea el modo o tipo de clasificación realizada y qué criterios se siguen para categorizar los distintos subtipos, ya que en el método de clasificación pueden residir ciertas diferencias significativas a la hora de establecer distintos subgrupos pronósticos o evolutivos⁷². En este sentido, factores como la experiencia del patólogo, experiencia

en patología pulmonar, calidad de las muestras y grado de diferenciación se consideran determinantes para una correcta subclasificación dentro de la diferencia entre carcinomas no microcíticos de pulmón, y por tanto condicionantes para un buen entendimiento del comportamiento inherente a cada lesión. No obstante, debería tenerse en cuenta que en ocasiones una mayor complejidad o grado de subclasificación de los ADC, si bien lograrían una descripción más precisa del proceso patológico, podrían en cierta medida, producir un incremento en la variabilidad interobservador⁹⁴.

Estos hechos han puesto de manifiesto que era necesario reconsiderar el concepto de ADC pulmonar, siendo innumerables los trabajos realizados al respecto⁷¹⁻⁷³.

Hasta la fecha se han seguido los criterios establecidos por la clasificación de la OMS de 2004⁶⁷, que en general van dirigidos a patólogos y cuya aproximación se basa en el estudio de piezas quirúrgicas, siendo incompleta en algunos aspectos que actualmente son de relevancia indiscutible para el abordaje multidisciplinar del ADC de pulmón, hecho por el que ha perdido parte de relevancia clínica⁹⁵.

Sin duda, nos encontramos en un momento clave en el estudio del ADC de pulmón, con importantes avances que acontecen no sólo a nivel morfológico, sino también en el campo de la biología molecular, el diagnóstico radiológico, la clínica, el pronóstico y el tratamiento¹⁹. Desde esta perspectiva, se ha creado un panel de expertos configurado por la IASLC, la ATS y la ERS, siendo uno de los principales objetivos el reconocimiento de que el diagnóstico de ADC pulmonar requiere un enfoque multidisciplinar y proponen, desde un punto de vista morfológico, una nueva clasificación histológica, siendo el objetivo final, fundamentalmente, identificar factores pronósticos y predictivos, así como dianas terapéuticas²⁰. Tabla 2.

IASLC / ATS / ERC international Multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma	
1. Lesiones preinvasivas	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperplasia adenomatosa atípica • ADC in situ (≤ 3 cm anteriormente BAC) <ul style="list-style-type: none"> ○ No mucinoso ○ Mucinoso ○ Mixto mucinoso / no mucinoso
2. ADC mínimamente invasivo (tumor de crecimiento predominantemente lepidico ≤ 3 cm con ≤ 5 mm de invasión)	<ul style="list-style-type: none"> • No mucinoso • Mucinoso • Mixto mucinoso / no mucinoso
3. ADC invasor	<ul style="list-style-type: none"> • Predominantemente "lepidico" • Predominantemente acinar • Predominantemente papilar • Predominantemente micropapilar • Predominantemente sólido
4. Variantes	<ul style="list-style-type: none"> • ADC mucinoso con patrón de crecimiento "lepidico" (anteriormente BAC mucinoso) • CistoADC mucinoso • Coloide • Fetal (bajo y alto grado) • Entérico

Tabla 2. Tipos de ADC según la IASLC/ATS/ERS²⁰

Inicialmente, esta nueva propuesta surge como necesidad promovida por aspectos terapéuticos, en tanto que la existencia de mutaciones de EGFR condicionaría la utilización de inhibidores de Tirocin Kinasa (TKIs). Igualmente, sería necesario excluir el diagnóstico de carcinoma escamoso con el fin de determinar o seleccionar pacientes subsidiarios de tratamiento con Pemetrexed, de eficacia demostrada, y evitar el uso de tratamiento con Bevacizumab, dada la existencia de toxicidad.

Por otro lado, el avance en los estudios de la correlación clinicopatológica en los casos de lesiones de apariencia en vidrio deslustrado frente a lesiones sólidas o de patrón mixto observadas en estudios de TC, y crecimiento lepidico versus invasivo en el estudio histológico, permiten una aproximación y cierta predicción de los patrones histológicos, que condicionarían una mejoría en el manejo y abordaje terapéutico y de seguimiento por parte de radiólogos, neumólogos y cirujanos.

Como novedad o diferencia respecto a las clasificaciones previas introduce un apartado de abordaje en estudios de biopsias de pequeño tamaño, así como muestras

citológicas, justificando este cambio adicional en la realidad de que hasta en un 70% de los casos, el diagnóstico y posterior tratamiento oncológico se realiza en base a los hallazgos en este tipo de muestras.

Además, se incluyen y recomiendan el uso de técnicas adicionales en el diagnóstico como son la inmunohistoquímica, por ejemplo el uso de TTF-1, p63, o histoquímica, en el caso de la tinción para mucina, así como estudios moleculares con el fin de aplicar terapias específicas basadas en la subclasificación de los CPNM. En base a este enfoque terapéutico más específico y dirigido, se recomienda también minimizar el uso de los términos como CPNM aportando diagnósticos más específicos en aquellos casos que fuera posible.

Desde el punto de vista histológico, que es el que sustenta esta clasificación, se han realizado una serie de recomendaciones en el cambio de nomenclatura y subclasificación en distintos subtipos que conciernen al ADC.

Ejemplos que ilustran la heterogeneidad existente en clasificaciones previas y que mostrarían lesiones de distinta morfología y pronóstico, serían el caso del término de ADC bronquioloalveolar que continúa abarcando un amplio espectro que incluye tumores periféricos no invasivos con una supervivencia del 100% a los 5 años, ADC invasivos con mínimo componente invasivo, con supervivencia aproximada de un 100% a los 5 años, ADC invasivos de subtipo mixto, ADC bronquioloalveolares mucinosos y no mucinosos y patología en estadios avanzados con muy escasa supervivencia. Se pone de manifiesto pues, la confusión existente en torno al concepto del término anteriormente designado como bronquioloalveolar .

Es a partir de estas observaciones cuando se propone el abandono del término de ADC bronquioloalveolar y una nueva denominación para lesiones que anteriormente eran designadas con éste. Se recomienda, no obstante, preservar durante un tiempo como nota aclaratoria la designación “anteriormente bronquioloalveolar”.

Como principales hitos en el abordaje del estudio de piezas quirúrgicas se proponen:

- La aparición de distintas categorías diagnósticas que anteriormente eran designadas como ADC bronquioloalveolar.
- El abordaje semicuantitativo de los distintos porcentajes de cada uno de los componentes histológicos existentes dentro de los ADC invasivos: acinar, papilar, micropapilar, lepidico y sólido con la finalidad de clasificar los tumores en función del subtipo histológico predominante.
- La designación de nuevas/adicionales variantes dentro de la designación de ADC.

Así pues, en lo referido a la denominación de categorías distintas y cuantificación de patrones, se contemplarían las siguientes definiciones o cambios:

1. *Abandono del término de ADC bronquioloalveolar*, apareciendo en su lugar las categorías de ADC in situ (AIS), ADC mínimamente invasivo (MIA), ADC predominantemente lepidico, ADC predominantemente invasivo con componente lepidico y ADC mucinoso invasivo, que a continuación se detallan.
2. *AIS, no mucinoso, mucinoso y raramente mixto mucinoso/no mucinoso.*

Término que designa ADC solitarios de pequeño tamaño (≤ 3 cm) con un crecimiento restringido de la celularidad tumoral alrededor de las paredes alveolares (crecimiento lepidico), sin invasión estromal, vascular o pleural. Pertenece a la categoría de lesiones preinvasivas junto con la hiperplasia adenomatosa atípica.

Este tipo está dividido en las variantes no mucinosa, mucinosa y mixta (muy rara), y corresponderían a aquellos tumores previamente clasificados como ADC bronquioloalveolares según los criterios de la OMS de 1999 y 2004 así como los tipos A y B de la clasificación de Noguchi. Este grupo incluiría a pacientes con supervivencias de un 100% en el caso de resecciones completas.

3. *MIA*, no mucinoso y raramente mucinoso.

ADC solitarios de pequeño tamaño (≤ 3 cm) con un crecimiento predominantemente lepidico y presencia de focos de componente invasivo (≤ 5 mm). Por definición es solitario y discreto, y queda excluido en aquellos casos que muestran invasión linfática, vascular o pleural o bien si hay necrosis tumoral.

El componente invasivo se define con patrones histológicos distintos al lepidico (acinar, papilar, micropapilar y/o sólido) o bien por células tumorales que infiltran el estroma y puede considerarse como foco único o en el caso de múltiples focos, debiéndose medir la mayor área de invasión que debería ser (≤ 5 mm).

La mayoría de los casos son no mucinosos aunque la variante mucinosa también está descrita. Este grupo incluiría, también, a pacientes con una supervivencia cercana al 100% en el caso de resecciones completas.

4. *Para ADC invasivos designados como de "tipo mixto" en la clasificación de la OMS de 1999/2004*, reportar los distintos subtipos existentes en incrementos del 5% y clasificar en función del patrón predominante.

Se pretende una estimación de los distintos patrones en incrementos de un 5% con el fin de separar aquellos casos en los que existe aparente representación similar de dos patrones, y que se incluyan también patrones minoritarios, que en estimaciones de 10% pudieran haber quedado excluidos de consideración.

5. *En pacientes con múltiples ADC*, subclasificar por patrones con el fin de distinguir lesiones metastásicas de sincrónicas/metacrónicas.
6. *ADC predominantemente lepidico* para aquellos casos de ADC clasificados previamente como ADC de subtipo mixto, en los que el patrón predominante era de tipo bronquioloalveolar.

Como indicación adicional se menciona que el término de patrón lepidico predominante hace alusión a tumores no mucinosos y por tanto no debe ser utiliza-

do en el contexto de ADC invasivos mucinosos con un patrón predominantemente lepidico.

7. *En casos de ADC incipiente se recomienda añadir “predominantemente micropapilar” cuando este patrón aparezca.*
8. *Para ADC anteriormente clasificados como ADC bronquioloalveolares mucinosos se recomienda separarlos de los ADC anteriormente clasificados como ADC bronquioloalveolares no mucinosos y dependiendo de la extensión del crecimiento lepidico versus invasivo, clasificarlos como AIS mucinoso, MIA mucinoso o ADC invasivo mucinoso para aquellos casos francamente invasivos.*

Por otro lado, atendiendo a las nuevas categorías definidas como variantes, se contempla:

- Considerar el ADC bronquioloalveolar mucinoso como una variante de ADC mucinoso invasivo (referido en el epígrafe anterior).
- Inclusión del cistoADC mucinoso en la categoría de ADC coloide.
- Eliminar como subtipos específicos de ADC el de células en anillo de sello y el de células claras. Referir su existencia como cambios citológicos más que como subtipo específico ya que se ha visto pueden darse en asociación a diferentes patrones.
- Añadir el subgrupo de ADC entérico dado que es un tipo histológico raro, que puede compartir rasgos morfológicos e inmunohistoquímicos con el ADC colorectal y sería necesaria evaluación clínica con el fin de excluir un tumor gastrointestinal primario.

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.²⁴, reconociendo categorías histológicas distintas 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, se identifican tres gru-

pos de riesgo: los de bajo riesgo configurado por el MIA y el AIS, con una supervivencia del 100% a los 5 años; los de riesgo intermedio, definido por el predominantemente lepidico no mucinoso, predominantemente papilar o acinar, con una supervivencia del 90, 83 y 84% , respectivamente; y los del riesgo elevado configurado por el ADC 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.²⁵ posteriormente también han validado estos grupos de riesgo en una serie de 210 ADC pulmonares, al igual que Woo y cols.²⁶ en otra serie de 178 pacientes.

En este sentido, Hung y cols.²⁷, comprueban en una serie de 283 ADC en estadio I, en la que no incluyen AIS ni MIA, que a mayor edad del paciente, la invasión de la pleura visceral (pI2) y los ADC del alto grado (predominantemente micropapilar/sólido) fueron variables que entraron en regresión en el análisis multivariante en cuanto al pronóstico.

Yanagawa y cols.²⁸, en una serie de 191 ADC en estadio I concluyen que el predominantemente sólido y el tamaño de la invasión tumoral fueron factores independientes que condicionaron la supervivencia en el análisis multivariante.

Por último, Takahashi y cols.²⁹, en un grupo de 135 ADC en estadio I y con un tamaño tumoral de 3-5 cm, comprueban que el ADC predominantemente lepidico condicionó una menor tasa de recidiva y una mejor supervivencia. Igualmente, observaron que el predominantemente lepidico se relacionó significativamente con el sexo femenino, tabaquismo < 20 años/paquete, ausencia de invasión pleural y ausencia de invasión vascular.

Esta nueva propuesta también ha sido validada en estudios que incluyen todos los estadios tumorales^{96,97}.

No obstante, esta nueva clasificación no está exenta de críticas^{96,98-107}. Por otro lado, Weissferdt y cols.²³ en una serie 104 ADC, clasificados como T1N0M0, y Urer y cols.²² analizando todos los estadios tumorales, no logran validarla.

1.3. Tamaño tumoral

El tamaño tumoral es un factor pronóstico que determina por sí mismo, en ausencia de invasión de estructuras adyacentes al tumor o de afectación ganglionar o a distancia, la supervivencia del CP. Como variable continua que es, se ha categorizado en distintos segmentos a lo largo de la historia, con el fin de agrupar a estos pacientes de la forma más homogénea posible.

Así en las distintas clasificaciones del sistema TNM, el punto de corte de 3 cm determinó la diferenciación entre los estadios precoces, de mejor pronóstico, de los más avanzados. Este punto se ha mantenido desde la publicación de la primera edición del sistema de estadificación propuesta por el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) en 1974¹⁰⁸ hasta la actualidad, habiendo permanecido, por tanto, inalterable durante más de un cuarto de siglo.

En la actual clasificación, persisten los 3 cm como límite clásico para encuadrar un tumor como T1 o T2. Sin embargo, los tumores clasificados T1 se han visto subclasificados como T1a o T1b, estableciéndose como punto de corte los 2 cm. Los tumores con un diámetro superior a los 3 cm también se han modificado, creándose tres categorías; los tumores con un tamaño comprendido entre 3,1 y 5 cm, clasificados como T2a; los comprendidos entre 5,1 y 7 cm como T2b y aquellos con un diámetro superior a 7 cm que han pasado a engrosar el grupo clasificado como T3^{39,40}.

Los cambios en la definición de un factor pronóstico deben ser considerados si éstos muestran una mejora en la predicción pronóstica y permiten, por tanto, una más exacta clasificación dentro del sistema TNM¹⁰⁹. 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^{31,50,51,110,111} como en tumores de mayor tamaño^{30,57,112-117}.

En un análisis de los resultados obtenidos con cirugía en estadios precoces llevado a cabo en 1995 por Nesbitt y cols.¹¹⁸, comprobaron que la supervivencia de los pa-

cientes a los que se les resecó 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.

Padilla y cols.^{31,50} 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 1986¹¹⁹ y con diámetro tumoral \leq de 3 cm, por lo que concluyeron que, retomando una anterior observación de Read y cols.^{120,121}, 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^{31,57,113}.

Estudios posteriores, comprobaron que el tamaño es una variable pronóstica clave y que debería modificarse la 7ª edición del TNM, estableciendo el corte el 2 cm^{30,110,116,122-126} o en 1,5 cm¹²⁷.

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*³⁴ con el fin de aclarar puntos conflictivos de la 6ª edición del TNM¹²⁸. 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 corte³³.

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^{39,40}, habiendo sido validada esta nueva modificación por diversos autores¹²⁹⁻¹³³.

Por el contrario, Li y cols.¹³⁴ no encuentran diferencia en la supervivencia a los cinco años de los tumores clasificados como T1aN0M0, 78,57%, frente a los T1bN0M0, y llama la atención que la supervivencia observada por estos autores en 40 pacientes clasificados como T2, con tumores de un diámetro ≤ 2 cm, o en 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%. Igualmente, Maeda y cols.³⁵, 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.¹³⁵, 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.

Cuando sobrepasamos los 3 cm y nos situamos en tumores encuadrados en los grupos T2a, T2b y T3, los factores implicados en el pronóstico se hacen más numerosos, fundamentalmente a expensas de la invasión de las estructuras anatómicas adyacentes. Es por ello, que son más escasos los estudios con una referencia única a tamaño como factor pronóstico sin estar condicionados por otros factores como la invasión de pleura visceral, mediastínica o la pared torácica^{112,114}.

En tumores clasificados como T2, diversos autores han comprobado que el tamaño también condiciona la supervivencia^{30,52,57,115,136}.

Por el contrario, Ohta y cols.¹¹⁷ en su estudio de tumores mayores de 5 cm, el tamaño no se muestra como un factor pronóstico significativo en estos grandes tumores. Iguales resultados son publicados por Mizuno y cols.¹³⁷. Maeda y cols.⁵⁴ observan cómo en 434 pacientes clasificados en el estadio IB, las diferencias existentes son atribuibles a factores anatomopatológicos, IPV, invasión vascular intratumoral o diferenciación tumoral, y no al tamaño del tumor. Tanto es así, que no encuentran diferencias estadísticamente significativas entre pacientes clasificados como IB y IA cuando estos factores no están presentes, y tampoco entre aquellos donde si están presentes y los agrupados como T2b y T3. Figura 1.

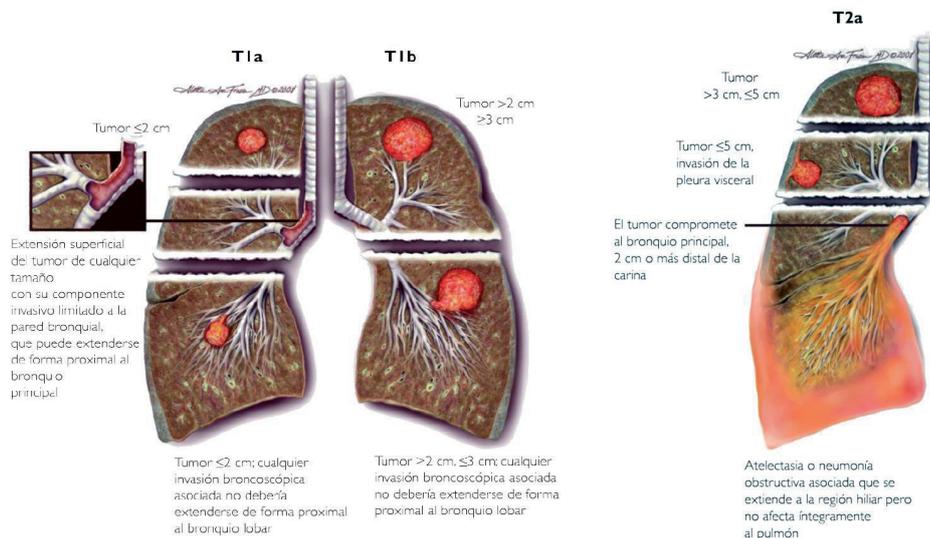


Figura 1. TNM

Copyright 2008 Aletta Ann Fraizer, MD

1.4. Grado de diferenciación

En el estudio del ADC de pulmón no existe un sistema de gradación objetivo aceptado y de utilización generalizada, al contrario de lo que ocurre con otro tipo de neoplasias del organismo, tales como mama, próstata o riñón, donde existen sistemas de gradación aceptados y bien establecidos. En estos órganos, el grado no sólo se rela-

ciona directamente con el pronóstico, sino que se utiliza por parte de los clínicos como criterio del abordaje multidisciplinar en el manejo de la esta patología⁹³.

Aunque ha habido trabajos que han evaluado el valor pronóstico de los patrones arquitecturales, hallazgos citológicos y número de mitosis, no se ha establecido de manera sólida un sistema de gradación fiable y permanente. Una de las razones de no existir dicho sistema es que muchos de los criterios empleados son subjetivos¹³⁸.

Aunque a menudo se considera que las clasificaciones basadas en el grado histológico carecen de objetividad, debido a que no se han establecido criterios estandarizados en el campo de la patología neoplásica de pulmón¹³⁹, históricamente los carcinomas sí que se han subclasificado de acuerdo a grados de diferenciación histopatológica, en un esfuerzo de estimar su capacidad de tener un comportamiento maligno. En función de criterios morfológicos arquitecturales y nucleares, Chung y cols.¹⁴⁰ definieron tres grados de diferenciación que se relacionaban con el pronóstico y probabilidad de metástasis ganglionares:

- Bien diferenciado: neoplasias de patrón glandular, tubular o acinar bien conformado, cuyas células muestran citoplasmas cuboideos y núcleos levemente pleomórficos, a veces vesicular. Podía observarse arquitectura papilar o cribiforme.
- Moderadamente diferenciado: neoplasias con patrón sólido y glandular con células de moderado pleomorfismo nuclear, nucléolos de mediano tamaño e incremento en la relación núcleo-citoplasma.
- Pobrementemente diferenciado: tumores constituidos prácticamente en su totalidad por nidos o cordones de células de núcleos marcadamente pleomórficos, nucléolos con frecuencia prominentes y cantidades variables de citoplasma.

En esta clasificación o nomenclatura tal y como se observa, se aúnan criterios de patrón arquitectural así como de atipia y pleomorfismo nuclear.

En la actualidad, la OMS⁶⁷ describe el grado de diferenciación de manera cualitativa, basándose en la atipia citológica así como en la proporción o extensión en la que el

patrón arquitectural se asemeja al pulmón normal y se definen también tres grados de diferenciación. Se define el patrón bronquioloalveolar como “virtualmente” siempre bien o moderadamente diferenciado y el patrón sólido como pobremente diferenciado; apuntando que en el caso de la existencia de dos patrones en un mismo tumor, el de menor diferenciación debería ser el que definiera el grado histológico.

Como se desprende de distintos trabajos y valoraciones, en general, el grado de diferenciación aún características arquitecturales con citológicas puesto que suelen ser variables íntimamente relacionadas, aunque a menudo se observa cierta dominancia del patrón arquitectural sobre los hallazgos citológicos para definir el grado de diferenciación. A pesar de ello, hay trabajos que demuestran que los hallazgos citológicos de manera aislada, también tienen importancia en el pronóstico^{138,141}. Por otra parte, subtipos como por ejemplo el ADC mucinoso o el coloide muestran características nucleares especiales, con escasa atipia citológica o muy escasa celularidad, respectivamente, y sin embargo muestran mal pronóstico¹⁴².

En la nueva propuesta de la IASLC²⁰, en referencia a criterios arquitecturales para designación del pronóstico, se consideran los patrones sólido y micropapilar como de mal pronóstico, intermedio los de patrón papilar y acinar, y favorable los de patrón lepidico no mucinoso (previo bronquioloalveolar). De esta manera, se sugiere que la subclasificación en función de los patrones histológicos podría ser un método para evaluar el grado arquitectural de los ADC de pulmón, de manera similar al sistema de Gleason utilizado en el ADC de próstata. En cuanto a los criterios nucleares, datos preliminares sugieren que un mal pronóstico puede estar en relación con núcleos de gran tamaño y variabilidad en el tamaño y morfología nuclear.

Es un concepto oncológico, generalmente aceptado, que los tumores bien diferenciados muestran un mejor pronóstico que los moderadamente diferenciados y estos a su vez mejor que los pobremente diferenciados. En un amplio estudio realizado por Sun y cols.¹⁴³, dedicado exclusivamente al impacto de la diferenciación tumoral en el pronóstico del CP, comprobaron que es una variable pronóstica independiente, ajustada a la edad, sexo, historia de tabaquismo, estadio, estirpe histológica y modalidad de tratamiento. En 1.302 pacientes sometidos a cirugía completa, la incidencia de recurrencia

fue del 20,8%, 32,7% y 47,3% en los carcinomas bien, moderado y pobremente diferenciado, respectivamente.

Igualmente, el grado de diferenciación también se ha mostrado como un factor pronóstico independiente en el análisis multivariante tanto en estadio I patológico¹⁴⁴ como en tumores con un diámetro máximo de 3 cm³⁵ o de 2 cm¹³⁹.

A parte de trabajos que avalan la importancia en la determinación del grado histológico y su valor como factor pronóstico independiente, otros autores, como Takizawa y cols.¹⁴⁵, aunque observaban existencia de cierta relación entre el grado de diferenciación y el status nodal, siguen estableciendo que el pronóstico en función del estadio TNM es el que debería seguirse para decidir el manejo terapéutico. Publicaciones más recientes concluyen que no existe una relación estadísticamente significativa en términos de supervivencia, tal y como se deduce en el análisis uni y multivariante de 104 ADC clasificados como T1N0M0²³ según el grado de diferenciación o en función de la presencia o no de componente lepidico, y sí en función del estadio.

1.5. Invasión de la pleura visceral

En 1986, el AJCC¹¹⁹ y la *International Union Against Cancer (UICC)*¹⁴⁶ consideraron por primera vez la invasión de pleura visceral (IPV) como un factor de mal pronóstico, y los tumores con un tamaño \leq de 3 cm pero con IPV pasaron a ser clasificados como T2, consideración que persiste hasta la actualidad¹¹⁹.

El valor pronóstico de la IPV ha sido motivo de polémica por cuanto que los resultados publicados han sido controvertidos. Como bien afirma Butnor y cols.¹⁴⁷ el patólogo es, en definitiva, el árbitro que determina la afectación o no de la pleura visceral. Sin embargo, no ha existido un criterio morfológico consensuado y homogéneo para clasificar el grado de IPV, lo que ha condicionado una importante variabilidad interobservador. Aunque la actual edición del sistema TNM ha sido muy ambiciosa, presenta una serie de limitaciones dentro del estudio del acrónimo T, habiendo dejando pendiente el estudio del impacto de la IPV para la próxima revisión prevista para el año 2016¹⁴⁸,

a través del estudio de los resultados obtenidos tras la aplicación de 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 consensuados por la IASLC¹⁴⁹.

Dichas recomendaciones se basan en los estudios previos de Hammar¹⁵⁰ publicados en 1988, ratificados y asumidos por la *Japan Lung Cancer Society* en el 2000¹⁵¹. En este trabajo, Hammar¹⁵⁰, propone los siguientes niveles de afectación de la pleura visceral. Figura 2:

- pl0: 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.

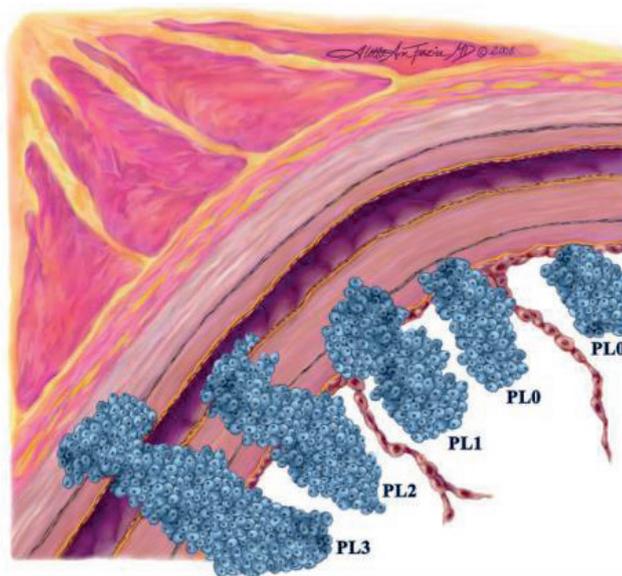


Figura 2. Niveles de afectación de la pleura visceral.

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.

Para el estudio de la IPV se recomienda de inicio 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^{152,153}, aunque desde el punto de vista general en la clasificación de los tumores pulmonares sólo supondría un 10 %¹⁵³.

Como se ha comentado anteriormente, el papel de la IPV como factor pronóstico en la supervivencia del CP es controvertido. Padilla y cols.⁵⁰ 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 años. Martini y cols.¹⁵⁴ refieren diferencias marginales, $p = 0,06$, sobre un grupo de 598 enfermos en estadio I. Ninguno de estos dos trabajos utilizaron el enfoque de Hammar¹⁵⁰ en su estudio.

Sin embargo, los trabajos publicados siguiendo el esquema histológico recomendado este autor, muestran a la IPV como un factor independiente de mal pronóstico. Manac'h y cols.¹⁵⁵, en un estudio de 1281 pacientes con tumores T1-T2 concluyen que la IPV, además de su impacto negativo en la supervivencia, determina una frecuente aso-

ciación con afectación ganglionar mediastínica, planteando la hipótesis de que las células tumorales exfoliadas a la cavidad pleural serían drenadas a través de los vasos linfáticos pleuro-pulmonares hacia el mediastino y de aquí al torrente sanguíneo. Estos hallazgos han sido confirmados por Kang y cols.¹⁵⁶ en 349 tumores clasificados como T2.

Osaki y cols.¹⁵⁷, dentro de un estudio de 474 de tumores T1-T2, distinguen un grupo de 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.¹⁵⁸ 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.⁵⁴, en un estudio de 1204 pacientes en estadio I, también informan de tres factores independientes de mal pronóstico, la IPV, la invasión vascular intratumoral y el grado de diferenciación tumoral. Mizuno y cols.¹³⁷, en una serie de 106 ADC clasificados en estadio IB, también confirmaron el mal pronóstico de la IPV, siendo la única variable que entró en regresión en el análisis multivariante.

1.6. 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 sanguíneas y linfáticas.

Desde los clásicos trabajos realizados por Shields y cols.¹⁵⁹, Roberts y cols.¹⁶⁰ y Brechot y cols.¹⁶¹ en los que pusieron de manifiesto que la invasión de los vasos linfáticos determinaban un mal pronóstico, son innumerables los estudios que han analizado el impacto de estos factores en el pronóstico del CPNM.

Salvo excepciones¹⁶², 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. Arame y cols.¹⁶³, en un estudio que recoge 3.862 pacientes resecaos en todos los estadios, comprueban que la invasión vascular o linfática tuvieron un impacto negativo en la supervivencia. Además, comprobaron que la invasión vascular fue observada con mayor frecuencia en los carcinomas escamosos, mientras que la invasión linfática, o vascular más linfática lo fue en los ADC. Strano y cols.¹⁶⁴, en un reciente estudio en el que analizan exclusivamente ADC resecaos en todos los estadios, también comprueban el mal pronóstico de ambos factores, si bien sólo la invasión linfática entró en regresión mediante el análisis multivariante junto con la edad del paciente y el estadio tumoral.

En este último sentido y centrandó la atención en el estadio I, destacan el trabajo de Pechet y cols.¹⁶⁵; su estudio de 100 pacientes en este estadio patológico 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.

Shimada y cols.¹⁶⁶ 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 fue significativamente mayor en este último grupo.

Resultados similares en estadio I son comunicados por otros autores, sobre todo de la escuela japonesa, tanto para la invasión de vasos sanguíneos como para los vasos linfáticos o ambos, y concluyen que 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^{35,54,137,167-178}.

1.7. Invasión perineural

Otra vía de diseminación tumoral es la invasión perineural, a la cual se le ha prestado atención en tumores de cabeza y cuello, páncreas, colon y recto, vía biliar, estómago y próstata, por cuanto que es un marcador de mal pronóstico¹⁷⁹. Sin embargo, es escasa la literatura publicada al respecto en el CPNM.

Son relativamente recientes los autores que ponen de manifiesto su importancia como factor que condiciona, de manera independiente, la supervivencia. Sayar y cols.¹⁸⁰ y Demir y cols.¹⁸¹, 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.¹⁶², 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.¹⁸², con un porcentaje de invasión perineural de un 28.2 %, similar al de Sayar y cols.¹⁸⁰, tampoco refiere resultados estadísticamente significativos, pero apunta al impacto clínico que suponen diferencias en la mediana de supervivencia de 20 semanas, en una serie de 188 pacientes en los que incluye todos los estadios tumorales.

1.8. Necrosis

Junto a los factores histológicos anteriormente mencionados, la necrosis tumoral se ha analizado como un determinante de la mala evolución en pacientes con CP sometidos cirugía.

Swinson y cols.¹⁸³, 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.¹⁸⁴ informan de resultados similares en un estudio sobre 28 pacientes en estadio IA. Kiliçgun y cols.¹⁸⁵, en un estudio de 152 pacientes intervenidos de CP, presentan 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. Cho y cols.¹⁸⁶, en un grupo de ADC resecaados en estadio I, concluyen que la necrosis tumoral junto con la invasión linfática, la E-cadherina y el p53 determinaron el pronóstico desde una perspectiva multivariante. Yoshizawa y cols.²⁴, en el trabajo anteriormente citado concluyen, en el estudio multivariante, que la existencia de necrosis tumoral confiere mal pronóstico, además de factores como el sexo masculino y el tamaño de invasión tumoral.

Por último, Park y cols.¹⁸⁷ 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 uno 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.

1.9. Grado nuclear

La estimación o categorización del grado nuclear a menudo ha sido valorada en el contexto del estudio de la arquitectura conformando ambos, en conjunto, el denominado grado de diferenciación histológico, no siendo en muchos casos los suficientemente objetivo para permitir que se haya establecido un sistema de gradación fiable, tal y como ocurre en otros tumores del organismo. Así, en estudios previos se ha valorado la

relación de las características nucleares en relación al pronóstico, pero midiendo esta variable en conjunto con otras tales como el patrón arquitectural o el número de mitosis^{138,140,142}.

El trabajo publicado por Chung y cols.¹⁴⁰, referido anteriormente en relación al grado histológico, establece un sistema sencillo de valoración morfológica nuclear. Del mismo modo, Barletta y cols.¹³⁸ establecen también un sistema de gradación nuclear o atipia citológica en función del pleomorfismo nuclear y la presencia de nucléolo evidente, catalogando, de este modo, tres categorías que se correlacionan con el pronóstico del ADC de pulmón (supervivencia media de 71 meses para los casos de atipia citológica leve/moderada frente a un 30,5 en los casos con atipia severa):

- Atipia leve: núcleos relativamente uniformes sin nucléolo evidente observados a un aumento de 100X.
- Atipia moderada: núcleos relativamente uniformes con nucléolo evidente observado a un aumento de 100X.
- Atipia severa: núcleos de tamaño aumentados, irregulares con nucléolo de tamaño dos veces superior a los demás.

En el caso de tumores heterogéneos que mostraban áreas con distintos grados de atipia citológica se clasificaron según el mayor grado de ésta.

En estudios más detallados como el llevado a cabo por Kadota y cols.¹⁴² se estiman detalles nucleares tales como el diámetro nuclear, atipia nuclear, ratio núcleo/citoplasma, patrón de cromatina, prominencia del nucléolo, así como inclusiones intranucleares además del patrón arquitectural, número de mitosis y mitosis atípicas. De entre los factores nucleares mencionados, se observó que el diámetro luminal, atipia nuclear, conteo de mitosis y mitosis atípicas estaban significativamente asociados con el tiempo libre de recurrencia de enfermedad en el análisis univariante.

De los diversos intentos para encontrar un sistema de gradación histológica, tanto arquitectural como nuclear, se deduce que puede existir importante variabilidad inte-

robador atendiendo a parámetros de atipia, mitosis y mitosis atípicas. Es por ello, por lo que se deben aplicar criterios y definiciones estrictos si se quiere tener en cuenta una valoración pronóstica en función de los mismos.

Sistemas más objetivos y detallados, pero a la vez más complejos, también se han desarrollado con el mismo fin de obtener valores o medidas que sirvan para estimar el pronóstico. Métodos de estudio de imagen digital para valoración de morfometría nuclear utilizando sistemas de *software*, que en realidad permiten una evaluación muy detallada y pormenorizada, no son aplicables desde el punto de vista práctico y de rutina que es la situación habitual que se da en el estudio de la mayoría de los ADC. Así, trabajos como el llevado a cabo por Nazakato y cols.¹⁸⁸ que estiman valores de área nuclear y dimensiones del eje mayor del núcleo, dividen en dos grupos de pronóstico extremadamente favorable y pronóstico poco favorable en función de parámetros numéricos, sin tener en cuenta el patrón histológico.

1.10. Número de mitosis

Respecto a la influencia que el número de mitosis pueda tener en el pronóstico del ADC de pulmón hay divergencia entre los distintos estudios realizados.

Takise y cols.¹⁸⁹ y Kurokawa y cols.¹⁹⁰ definen el número de mitosis como una variable con valor pronóstico significativo, mientras que en estudios más recientes^{138,142} no hallan en el número de mitosis, valorado de manera aislada, una relación estadísticamente significativa con el pronóstico. Aunque sí que se ha demostrado que es un factor pronóstico en estadio I de ADC de pulmón, valorado en conjunto con criterios arquitecturales, permitiendo estratificar a los pacientes en el caso de los tumores de grado arquitectural intermedio en función del riesgo de recurrencia¹⁴².

1.11. Tamaño de invasión

El factor T dentro de la valoración del TNM se ha contemplado, históricamente, en función del tamaño total del tumor, resultado de la medida hallada del diámetro mayor en el estudio de la pieza, desde un punto de vista macroscópico.

El concepto de invasión histológica definido como la presencia de estructuras acinares/papilotubulares o de nidos sólidos en un estroma fibroblástico, acompañado de colagenización, queda definido en la clasificación de la OMS de 1999⁷⁷. La importancia en la medición del tamaño de invasión tumoral, así como las características de los focos centrales cicatriciales en los ADC, ha sido motivo de varios trabajos^{76,91,191-193}, habiéndose comprobado cómo este factor puede influir en el pronóstico en tumores sin componente invasivo o bien en los que el foco de fibrosis o de invasión sea menor a 0,6 cm, siendo en éstos la supervivencia mayor que en los casos de ADC con mayor invasión. Tal es su importancia que es la base o el inicio del planteamiento de conceptos de uso habitual como AIS o MIA.

Distintos estudios han examinado los hallazgos morfológicos referidos al desarrollo tumoral o invasión en el ADC. Shimoshato y cols.¹⁹¹ estudiaron el patrón de fibrosis cicatricial presente en los ADC periféricos y demostraron que el grado de colagenización en el foco de fibrosis se correlacionaba estrechamente con el crecimiento tumoral y pronóstico.

Yamashiro y cols.¹⁹⁴ describen que la invasión histológica se puede sugerir por la presencia de células tumorales acompañadas de reacción desmoplásica circundante y que a mayor proporción de invasión en el foco fibrótico, peor pronóstico. Del mismo modo, en el trabajo ya citado de Noguchi y cols.⁷⁶ se describen patrones de crecimiento según la morfología o disposición de la celularidad tumoral, clasificando el ADC en seis tipos distintos en función de la arquitectura y presencia o no de foco o componente invasivo: tipo A con crecimiento alrededor de estructuras alveolares, tipo B de características similares pero con presencia de ocasionales focos de fibrosis por colapso alveolar,

tipo C con focos de proliferación fibroblástica activa, tipo D de patrón pobremente diferenciado, tipo E de patrón tubular-acinar y tipo F de patrón papilar. En este trabajo se consideró que los subtipos A y B, sin focos de proliferación fibroblástica activa, se comportaban como AIS, con un pronóstico más favorable (supervivencia del 100 % a los 5 años) que los restantes subtipos, que correspondían a casos de ADC más avanzado y con peor pronóstico.

En el trabajo de Suzuki y cols.¹⁹² se estima que los ADC con focos fibróticos menores o iguales a 5 mm tenían un pronóstico excelente (supervivencia del 100% a los 5 años) y que el tamaño del foco fibrótico intratumoral se comportaba como factor pronóstico. Terasaki y cols.⁹¹ muestran hallazgos similares, con baja prevalencia de invasión vascular, linfática y pleural en aquellos tumores con focos de invasión \leq a 5 mm.

Sakurai y cols.⁷⁷ definen cuatro grados de invasión; grado 0 para designar un patrón bronquioloalveolar puro sin evidencia de invasión estromal; grado 1 para designar los casos con invasión estromal en el área de crecimiento bronquioloalveolar; grado 2 para los casos con invasión estromal en la periferia del foco fibrótico y grado 3 para designar aquellos casos con invasión estromal en el centro de un foco fibrótico. De este modo, se considera a los grados 1 o 2 como MIA o "ADC precoces", con un pronóstico excelente, similar al de los casos de ADC bronquioloalveolar.

Recientemente, en el trabajo de Yoshizawa y cols.²⁴ se propone la medición del tamaño en función de considerar, únicamente, las dimensiones del foco o componente invasivo, excluyendo de la medición total el componente lepidico. De esta manera, después de ajustar según porcentaje de componente lepidico, el factor T pasa de T1b a T1a en 52 casos, de T2a a T1a en 9 casos y de T2a a T1b en 11 casos de los 514 pacientes estudiados, resultando en un descenso del valor de T en 72 pacientes (14%) de la cohorte total.

HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS

La cirugía continúa siendo el tratamiento de elección en el ADC pulmonar, clasificado como T1-T2N0M0. Una vez ha sido demostrada la capacidad curativa de este procedimiento terapéutico, planteamos la hipótesis de que determinadas características morfológicas del tumor 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 concepto de ADC pulmonar engloba subgrupos tumorales con un pronóstico distinto, en tumores clasificados como T1-T2N0M0.
2. El establecimiento de grupos de riesgo mediante la agrupación de distintos patrones arquitecturales, como el elaborado por Yoshizawa y cols.²⁴ logra estimar de manera más precisa el pronóstico.
3. El tamaño tumoral es una variable pronóstica en este tipo de tumores.
4. La invasión de la pleura visceral determina un peor pronóstico en este tipo de tumores.
5. Otras características morfológicas, no contempladas en el sistema TNM, condicionan el pronóstico como el grado de diferenciación, la invasión vascular, linfáti-

ca y perineural, la necrosis tumoral, el grado nuclear, el número de mitosis y el tamaño de invasión.

6. La confección de grupos de pacientes en base a distintas variables morfológicas, analizadas desde un punto de vista multivariante, establecen una mejor estimación del pronóstico que el actual sistema 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, en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 1990 y 31 de diciembre de 2009, de un ADC y clasificados como T1-T2N0M0. 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 24 meses para poder calcular la supervivencia posterior a la intervención quirúrgica. El seguimiento finalizó el 31 de diciembre de 2011, quedando establecido el censor el 1 de enero de 2012.

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. Todas las piezas quirúrgicas fueron analizadas en el Servicio de Anatomía Patológica del citado hospital por un único patólogo (NMF).

3.3. Variables seleccionadas

3.3.1. Variables demográficas

- **Sexo:** variable dicotómica (hombre/mujer).
- **Edad:** variable continua, expresada en años.

3.3.2. Variables quirúrgicas

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

3.3.3. Variables anatomopatológicas

- **Clasificación morfológica según:**
 - Criterios de la OMS de 2004⁶⁷.
 - ADC de subtipo mixto.
 - ADC acinar.
 - ADC papilar.
 - ADC bronquioloalveolar.
 - No mucinoso.
 - Mucinoso.
 - Mixto.
 - ADC sólido.
 - Variantes:
 - ADC fetal.
 - ADC mucinoso (coloide).
 - CistoADC mucinoso.

- ADC de células en anillo de sello.
- ADC de células claras
- Propuesta de la IASLC/ATS/ERS²⁰:
 - Lesiones preinvasivas:
 - Hiperplasia adenomatosa atípica
 - ADC *in situ* (AIS)
 - No mucinoso.
 - Mucinoso
 - Mixto (mucinoso/no mucinoso)
 - ADC mínimamente invasivo (MIA)
 - ADC invasivo predominantemente:
 - Lepídico
 - Acinar
 - Papilar
 - Micropapilar
 - Sólido
 - Variantes:
 - Mucinoso
 - Fetal
 - Coloide
 - Entérico
- Propuesta de Yoshizawa²⁴ según grupos de riesgo:
 - Grupo 1 (ADC de buen pronóstico): ADC *in situ* o mínimamente invasivo.
 - Grupo 2 (ADC de pronóstico intermedio): ADC invasivo predominantemente lepídico no mucinoso, papilar o acinar.
 - Grupo 3 (ADC de mal pronóstico): ADC invasivo predominantemente mucinoso, coloide, sólido o micropapilar.
- Componente lepídico:
 - Ausencia de componente lepídico
 - Presencia de componente lepídico

- **Componente acinar:**
 - Ausencia de componente acinar
 - Presencia de componente acinar
- **Componente papilar:**
 - Ausencia de componente papilar
 - Presencia de componente papilar
- **Componente sólido:**
 - Ausencia de componente sólido
 - Presencia de componente sólido
- **Componente micropapilar**
 - Ausencia de componente micropapilar
 - Presencia de componente micropapilar
- **Tamaño:** Definido por la longitud del diámetro mayor de la tumoración, expresado en cm.
- **Grado de diferenciación:** según criterios de la OMS de 2004⁶⁷.
 - Bien diferenciado.
 - Moderadamente diferenciado.
 - Pobrementemente diferenciado.
- **Invasión pleural:** Se estableció el grado de IPV según los criterios de Hammar y cols.¹⁵⁰ en:
 - pl0: representa cualquier tumor subpleural o afectación focal del tejido conectivo de la pleura visceral sin sobre pasar la lámina elástica.
 - pl1: si invade la elástica de la pleura visceral sin llegar a la superficie pleural visceral.
 - pl2: si invade la superficie pleural visceral.
- **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.
- **Grado nuclear/atipia citológica:** en base a rasgos morfológicos y tamaño nuclear así como evidencia/ausencia de nucléolo visible, siguiendo los criterios de Kadota y cols.¹⁴² y Barletta y cols.¹³⁸, estableciendo tres grupos:
 - G1 (atipia leve): Núcleos de tamaño y morfología uniforme sin evidencia de nucléolo visible con aumento de 100X.
 - G2 (atipia moderada): Núcleos de tamaño intermedio con discreta irregularidad en la morfología con nucléolo evidente con aumento de 100X.
 - G3 (atipia severa): Núcleos de tamaño aumentado y contornos irregulares con nucléolos en ocasiones de tamaño doble que el resto.
- **Número de mitosis.**
 - Número de mitosis contabilizado en las áreas de mayor índice o densidad mitótica.
- **Tamaño de invasión:**
 - Tamaño del foco invasivo sin considerar las áreas de crecimiento o patrón lepidico.
- **Tumor:** Definido según la última normativa TNM^{39,40}:
 - 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 >3 cm o ≤ 5 cm o de menor tamaño 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.

- T2b: tumor localizado exclusivamente en el pulmón y con un diámetro comprendido entre 5,1 y 7 cm.

3.3.4. 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.

Metodología

Se analizaron un total de 203 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 analizadas por el mismo patólogo (NMF).

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 pulmón⁶⁷. Igualmente, se categorizaron según la propuesta de la IASLC/ATS/ERS de 2011²⁰. Se consideró patrón predominante aquel con mayor porcentaje cuantificado, no necesariamente el 50% o más²⁴.

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 3.

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

- **Tamaño tumoral.**
- **Grado de diferenciación estimado de modo cualitativo (bien, moderado y pobremente diferenciado), según criterios de la OMS de 2004²⁰.**

Para la estimación del grado de diferenciación se tomó como referencia los criterios clásicos establecidos por la OMS de 2004²⁰, donde se establece cada uno de los grados en función de la similitud del patrón morfológico con la arquitectura del pulmón normal. En base a esta definición, en parte lineal y sin claro punto de corte en la definición respecto a cuantificaciones de cada uno de los parámetros, se añadió a la misma las estimaciones referidas por Chung y cols.¹⁴⁰ definiendo por tanto las tres categorías siguientes:

- Bien diferenciado: tumores compuestos enteramente por glándulas, túbulos o acinos. Además se incluyeron por definición todos los casos de patrón puro lepidico.
- Moderadamente diferenciado: tumores constituidos por componente sólido (hasta un 80%) y glandular. En este subgrupo se añadieron también aquellos tumores con parte de componente papilar, micropapilar y lepidico.

- **Pobrementemente diferenciado:** Tumores constituidos en su práctica totalidad por componente sólido (igual o mayor al 80%) o trabecular.

El punto de corte establecido para distinguir entre el grado moderadamente diferenciado y el pobrementemente diferenciado se estableció en un 80%, atendiendo a criterios de pronóstico establecidos por Chung y cols.¹⁴⁰ y Barletta y cols.¹³⁸, que establecen el punto de corte para definir un tumor como pobrementemente diferenciado cuando el componente sólido supera el 80 o 90%, respectivamente. De este modo, se separarían los tumores pobrementemente diferenciados con peor pronóstico de los restantes y, dentro de éstos, los que tuvieran parte de componente sólido combinado con otros patrones quedarían definidos como moderadamente 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.

- **Grado de invasión de pleura visceral (pI0, pI1 y pI2)** en función de la propuesta de la IASLC¹⁴⁹, basada en los estudios de Hammar¹⁵⁰. 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; pI1 cuando el tumor invadía la elástica y pI2 cuando existía invasión de superficie pleural.
- **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 aquellos casos con celularidad tumoral dispuesta alrededor de filetes nerviosos.
- **Presencia/ausencia de necrosis tumoral** en función de la existencia de focos o áreas intratumorales de disrupción de la arquitectura con una combinación variable de fenómenos de pérdida de adherencia intercelular, cariorrexis, picno-

sis, borramiento o desaparición nuclear e infiltración por leucocitos polimorfonucleares.

- **Grado nuclear.** Se combinaron los criterios descritos por Kadota y cols.¹⁴² en cuanto a tamaño y morfología del núcleo en asociación a la presencia o no de nucléolo según los criterios de Barletta y cols.¹³⁸. Para ello se valoraron en las áreas tumorales con mayor atipia estimando un mínimo de un 5% de afectación y con un aumento de 100X.
 - G1 (atipia leve): Núcleos de tamaño y morfología uniforme sin evidencia de nucléolo visible con aumento de 100X.
 - G2 (atipia moderada): Núcleos de tamaño intermedio con discreta irregularidad en la morfología con nucléolo evidente con aumento de 100X.
 - G3 (atipia severa): Núcleos de tamaño aumentado y contornos irregulares con nucléolos en ocasiones de tamaño doble que el resto.
- **Número de mitosis;** contabilizándose en cada caso el número de mitosis en 50 campos de gran aumento (400X) y registrando la media de número de mitosis en 10 campos de gran aumento. Se contabilizaron en conjunto tanto mitosis típicas como atípicas. Se evitaron las zonas de necrosis o de fibrosis estromal prominente e inflamación.
- **Tamaño de invasión,** estimándose de manera porcentual en cada uno de los tumores analizados, la proporción de componente invasivo respecto a la extensión completa de la lesión.
 - Quedaba pues excluido de esta cuantificación cualquier componente denominado como lepidico, bien como integrante único en el caso de un AIS; como componente no invasivo, caso de un MIA, así como componente de uno de los patrones integrantes de un ADC de subtipo mixto, ya fuera componente predominante o no.
 - Se cuantificó de manera proporcional en relación a la extensión total del componente invasivo del tumor en función de la estimación observada tras el estudio completo de todos los cortes histológicos disponibles pa-

- ra estudio. No se realizaron medidas exactas (numéricas) ya que muchos de los casos no estaban incluidos de manera completa y, por lo tanto, podría obtenerse una valoración sesgada y no del todo cierta con respecto a las dimensiones reales.
- En el caso particular de los MIA definidos como ADC de patrón lepidico con focos de invasión \leq a 5 mm, se estimó el porcentaje de invasión, tomando de manera arbitraria una invasión de 5 mm, y se calculó el porcentaje de invasión equivalente según las dimensiones totales de la lesión.

La valoración se realizó de modo cualitativo en todos los parámetros referidos, exceptuando los cálculos y proporciones de cada uno de los patrones histológicos, porcentaje de invasión así como número de mitosis, 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 Dakopatts®.

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 padentes 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 y nuclear	RtU

RtU: Ready to Use

Tabla 3. 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, etc.). 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, y para las variables continuas la *t* de Student, test U de Mann-Whitney y ANOVA, así como el test de correlación de Pearson cuando se compararon dos variables continuas. 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-Meier¹⁹⁵ y el test de *log-rank*¹⁹⁶ para la comparación de las curvas de supervivencia según los distintos factores pronósticos estudiados y el test de tendencia cuando fue necesario¹⁹⁷. 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)¹⁹⁸.

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-Meier¹⁹⁵ y comparadas mediante el test de tendencia¹⁹⁷. En el caso de que éste fuera significativo se estimó la significación estadística de las distintas curvas de forma pareada con los test de *Log-Rank*¹⁹⁶, *Breslow*¹⁹⁹ y *Tarone*²⁰⁰

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 203 pacientes con ADC clasificados, patológicamente, como T1-T2N0M0.

Todas las piezas quirúrgicas fueron analizadas por un único patólogo (NMF) del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario y Politécnico “La Fe” de Valencia.

4.2. Variables demográfico-clínicas

Ciento cincuenta y cuatro pacientes (75,9%) fueron hombres y sólo 49 (24,1%) mujeres. La media de edad en el momento de la resección pulmonar fue de $61,6 \pm 9,6$ años (rango, 35-81 años). Figura 3. Se realizaron 14 (6,9 %) segmentectomías, 179 (88,2 %) lobectomías, 2 (1 %) bilobectomías y 8 (3,9 %) neumonectomías. Tabla 4.

Variable	Punto de corte	n	%	\bar{x}	δ
Sexo	Hombre	154	75,9		
	Mujer	49	24,1		
Edad (años)				61,6	9,6
Exéresis	Segmentectomía	14	6,9		
	Lobectomía	179	88,2		
	Bilobectomía	2	1		
	Neumonectomía	8	3,9		

Tabla 4 . Variables demográfico-clínicas

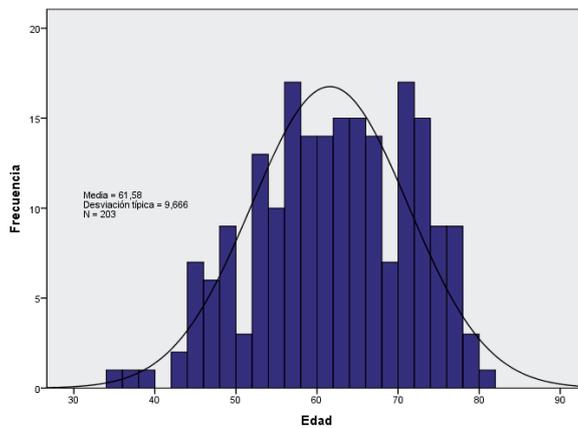


Figura 3 . Edad

4.3. Variables morfológicas

4.3.1. Subtipos de ADC

De acuerdo con los distintos subtipos de ADC según los criterios de la OMS⁶⁷, sólo 12 tumores (6 %) configuraron el grupo de bronquioloalveolares, siendo el subtipo mixto el más frecuente, 125 (61,6 %). Tabla 5.

Variable	Punto de corte	N	%
Carcinoma bronquioloalveolar	No mucinoso	6	3
	Mucinoso	5	2,5
	Mixto	1	0,5
ADC acinar puro		43	21,2
ADC papilar puro		3	1,5
ADC sólido		14	6,9
ADC mixto		125	61,6
Variantes	Fetal	3	1,5
	ADC mucinoso coloide	3	1,5
	Cistoadenocarcinoma mucinoso	-	-
	ADC de células en anillo de sello	-	-
	ADC de células claras	-	-
	Mucinoso	-	-

Tabla 5. Tipos de ADC según la OMS⁶⁷

En la tabla 6 quedan recogidos los distintos subtipos de ADC según la propuesta de la IASLC/ATS/ERS²⁰. En las Imágenes 1 – 15 (pág. 71 – 84) se muestra una representación iconográfica de los mismos.

Sesenta y dos (30,5%) tumores presentaron patrón lepidico, 169 (83,3%) patrón acinar, 13 (6,4%) patrón papilar, 96 (47,3%) patrón sólido y 13 (6,4%) patrón micropapilar.

Variable	Punto de corte	N	%
Lesiones preinvasivas	Hiperplasia adenomatosa atípica	-	-
	ADC in situ no mucinoso	3	1,5
	ADC in situ mucinoso	2	1,0
	ADC in situ mixto	1	0,5
ADC mínimamente invasivo	MIA no mucinoso	3	1,5
	MIA mucinoso	1	0,5
	MIA mixto	-	-
ADC invasivo predominantemente	Lepídico	26	12,7
	Acinar	97	47,5
	Papilar	6	2,9
	Sólido	51	25,0
	Micropapilar	5	2,5
Variantes	Mucinoso	2	1,0
	Fetal	3	1,5
	Coloide	3	1,5
	Entérico	-	-

Tabla 6. Tipos de ADC según la IASLC/ATS/ERS²⁰

En la tabla 7 se expone la frecuencia de los distintos subtipos celulares encontrados en los ADC analizados.

Subtipo celular	Punto de corte	n	%
Componente lepidico	Si	62	30,5
	No	141	69,5
Componente acinar	Si	34	16,7
	No	169	83,3
Componente papilar	Si	13	6,4
	No	190	93,6
Componente sólido	Si	96	47,3
	No	107	52,7
Componente micropapilar	Si	13	6,4
	No	190	93,6

Tabla 7. Frecuencia de distintos grupos celulares

En la tabla 8 quedan recogidos los distintos grupos pronósticos según el criterio de Yoshizawa y cols.²⁴

Grupo pronóstico ADC	Punto de corte	n	%
Grupo de Riesgo	Bajo	10	4,9
	Intermedio	129	63,2
	Alto	64	31,9

Tabla 8. ADC según grupo pronóstico (Yoshizawa y cols.²⁴)

4.3.2. Tamaño tumoral

La media del diámetro tumoral fue de $3,2 \pm 1,4$ cm (rango, 0,7 – 7 cm). Figura 4. Ciento treinta tumores (64%) mostraron un tamaño comprendido entre 0,1 y 3 cm, 50 (24,7%) entre 3,1 y 5 cm y 23 entre 5,1 y 7 cm. En la tabla 9 quedan recogidas esta distribución del tamaño, así como las variables morfológicas que a continuación enumeramos.

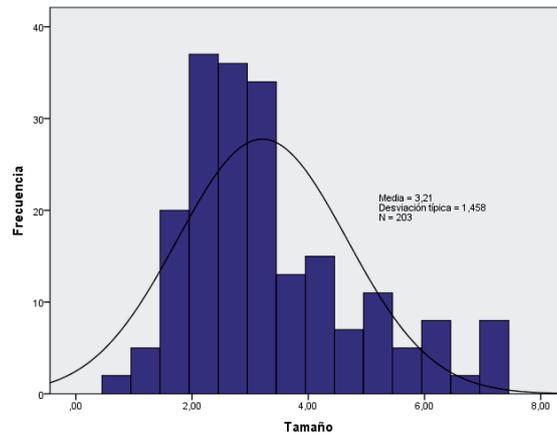


Figura 4. *Tamaño*

4.3.3. Grado de diferenciación tumoral

En cuanto al grado de diferenciación tumoral, predominaron los ADC moderadamente diferenciados, 154 (75,9%), frente a los pobre (14,2 %) o bien (9,9 %) diferenciados.

4.3.4. Invasión pleural visceral

Ciento cincuenta y ocho tumores (77,8%) no invadían la pleural visceral frente a 42 (20,7 %) clasificados como p1 y 3 (1,5 %) como p2. En las Imagen 16 – 19 (pág. 85 – 88) se muestran ejemplos representativos de esta afectación pleural.

4.3.5. Invasión vascular

Un 37,4%, 76 tumores mostraron invasión vascular. En la Imagen 20 (pág. 89) se una representación de dicha invasión.

4.3.6. Invasión linfática

Igualmente, 80 tumores (40,4%) presentaron invasión linfática. Imagen 21 (pág. 90).

4.3.7. Invasión perineural

Sólo 20 tumores (9,9%) presentaron permeación perineural. Imagen 22 (pág. 91).

4.3.8. Necrosis

En la mayoría de los tumores, 147 (72,4%) se objetivó la existencia de necrosis tumoral. Imagen 23 (pág. 92).

4.3.9. Grado nuclear

La mayoría de los tumores, 138 (67,6%), fueron clasificados, según el grado nuclear, como G2. Imagen 25 (pág. 93)

4.3.10. Número de mitosis

La media del número de mitosis fue de $12,6 \pm 12,9$. Figura 5. Imagen 24 (pág. 92).

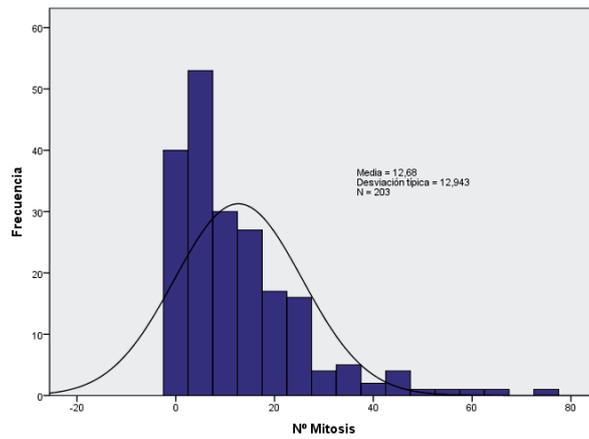


Figura 5. Número de Mitosis

4.3.11. Tamaño invasión

La media del tamaño de invasión fue del $83 \pm 29,8\%$. Figura 6.

Variable	Punto de corte	n	%	\bar{x}	δ
Tamaño	0,1-3	130	64,0	3,2	1,4
	3,1-5	50	24,7		
	5,1-7	23	11,3		
Diferenciación	BD	20	9,9		
	MD	154	75,9		
	PD	29	14,2		
Invasión pleura visceral	p10	158	77,8		
	p11	42	20,7		
	p12	3	1,5		
Invasión vascular	No	127	62,6		
	Si	76	37,4		
Invasión linfática	No	121	59,6		
	Si	82	40,4		
Invasión perineural	No	183	90,1		
	Si	20	9,9		
Necrosis	No	56	27,6		
	Si	147	72,4		
Grado nuclear	G1	31	15,3		
	G2	138	67,5		
	G3	35	17,2		
Nº mitosis	0-1	17	8,4	12,6	12,9
	2-4	23	11,3		
	≥ 5	163	80,3		
Tamaño invasión (%)				83,0	29,8
Tamaño invasión	$\leq 40\%$	33	16,3		
	$> 40\%$	170	83,7		
Tumor (T)	T1	104	51,2		
	T2	99	48,8		

Tabla 9. Variables morfológicas.

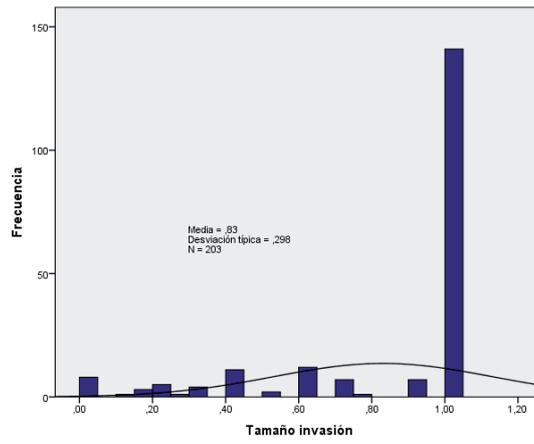


Figura 6. *Tamaño de invasión*

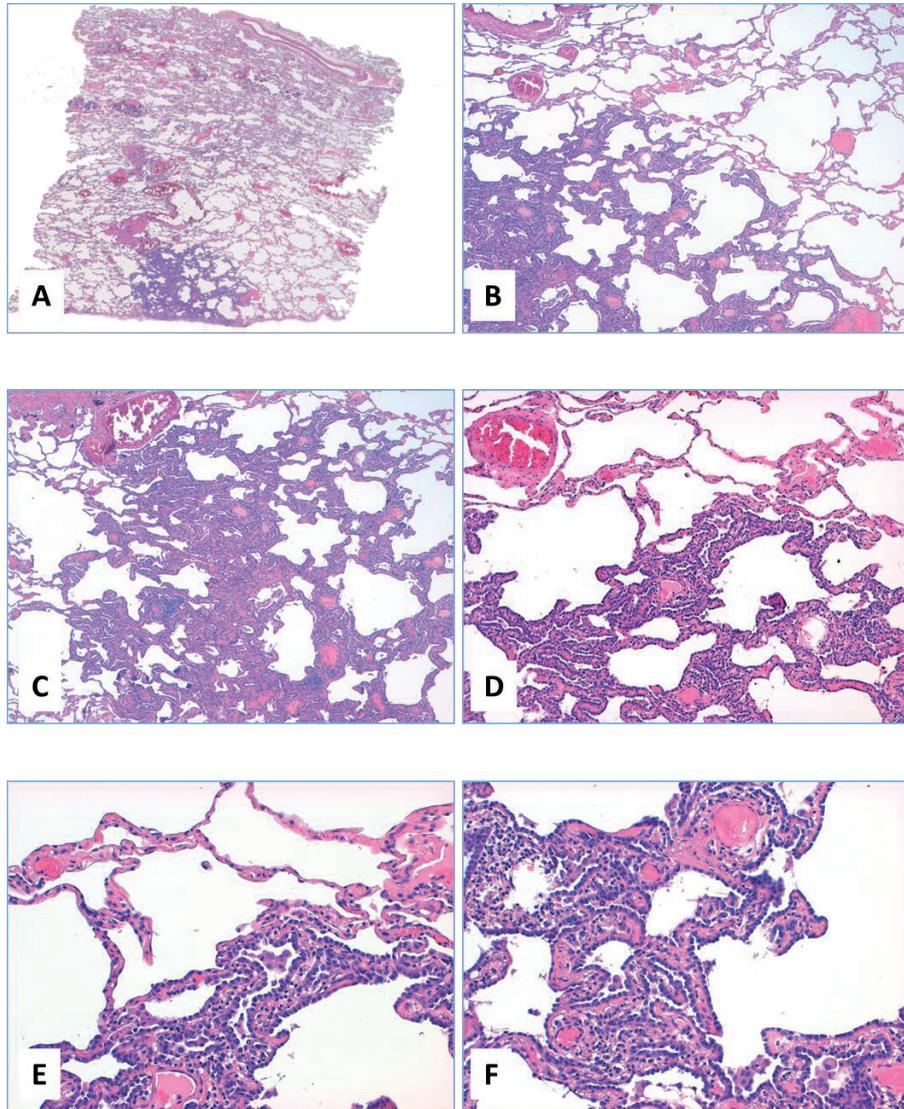


Imagen 1. Hiperplasia adenomatosa atípica (HAA). Sección histológica que muestra una lesión circunscrita, de pequeño tamaño (4 milímetros) y de localización subpleural, **A** (H-E 20X). Detalle de la proliferación de neumocitos ocasionalmente atípicos alrededor de paredes alveolares preexistentes, **B** (H-E 40X), **C** (H-E 40X), y **D** (H-E 100X). Detalle de los neumocitos de morfología redondeada o cúbica con ocasional hiperchromatismo e inclusiones intranucleares y que a menudo se observan dispuestos de manera discontinua, **E** (H-E 200X) y **F** (H-E 200X).

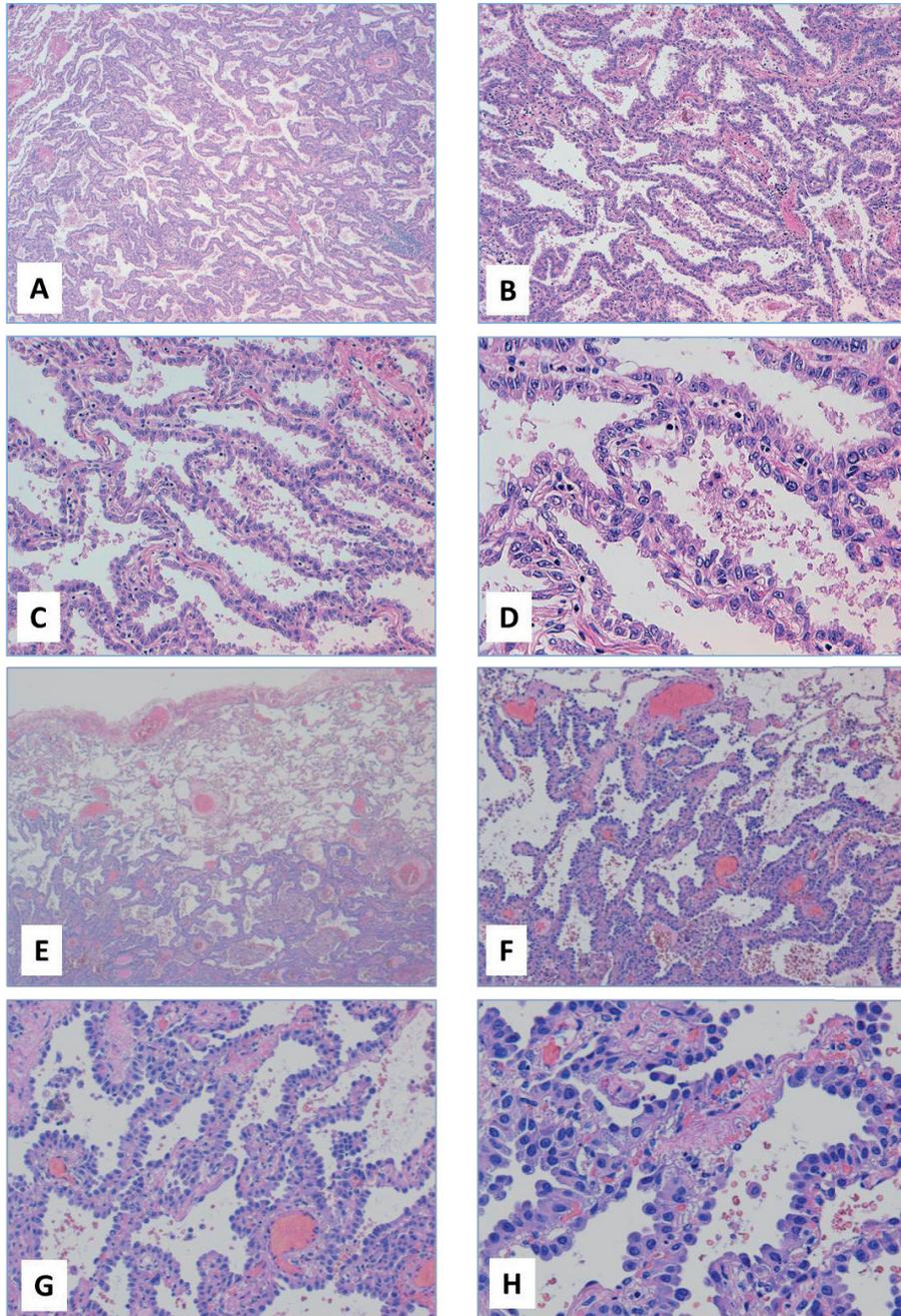


Imagen 2. Adenocarcinoma in situ (AIS) no mucinoso. Proliferación de neumocitos atípicos sobre las paredes alveolares adoptando un patrón lepidico, sin evidencia de invasión del estroma, **A** (H-E 40X), **B** (H-E 100X), **C** (H-E 200X) y **D** (H-E 400X). Patrón de crecimiento tumoral lepidico en transición a zonas de parénquima pulmonar no tumoral, **E** (H-E 100X) y **F** (H-E 200X). Detalle de la proliferación, sin signos de invasión, **G** (H-E 200X) y **H** (H-E 400X).

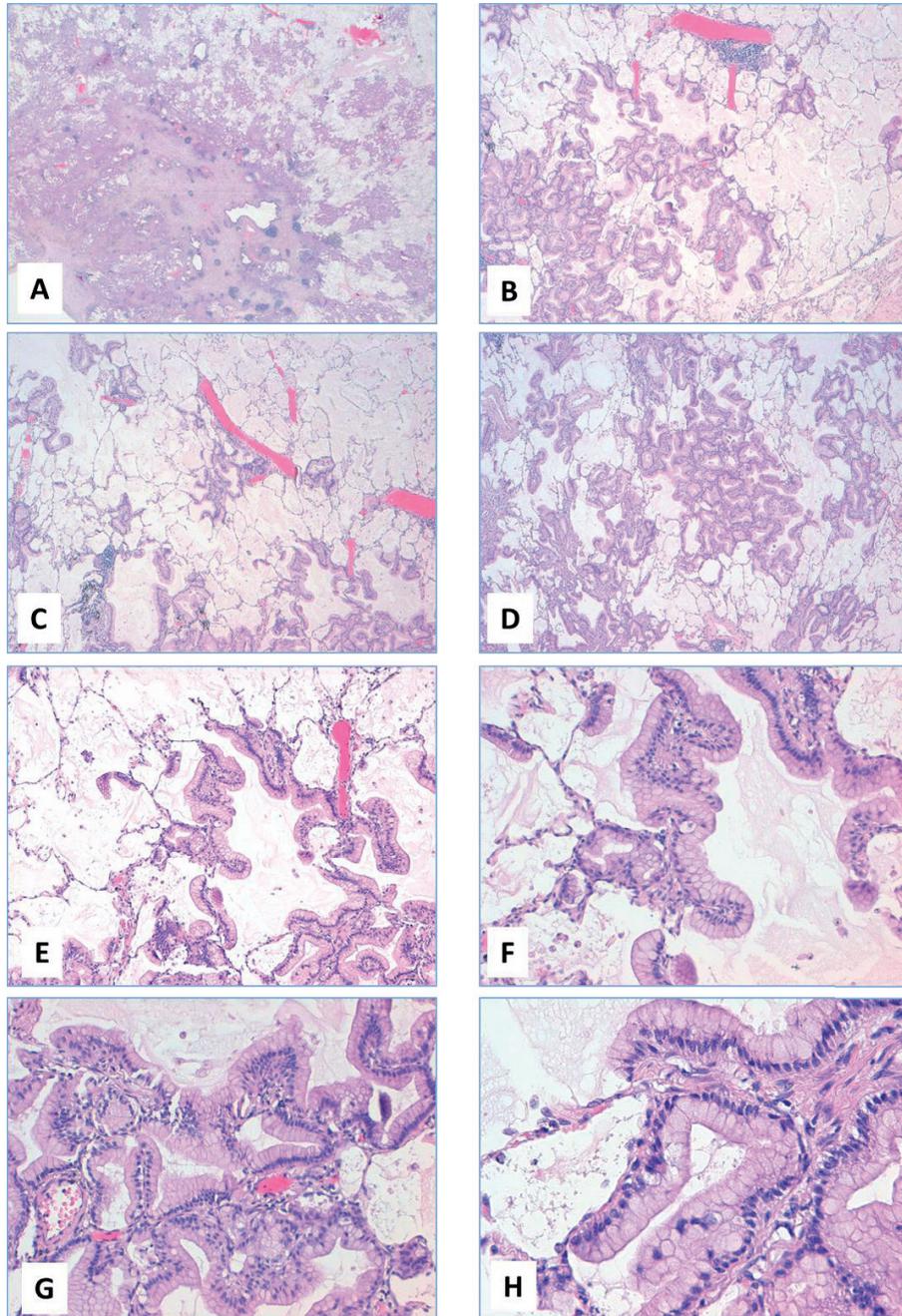


Imagen 3. Adenocarcinoma in situ (AIS) mucinoso. Proliferación de células columnares dispuestas sobre las paredes alveolares adoptando un patrón lepidico, sin evidencia de infiltración del estroma, **A** (H-E 20X), **B** (H-E 40X), **C** (H-E 40X), **D** (H-E 40X), **E** (H-E 100X), **F** (H-E 200X) y **G** (H-E 200X). Detalle de la celularidad tumoral, que muestra una morfología cúbica o columnar con abundante mucina apical y núcleos de pequeño tamaño situados en posición basal, **H** (H-E 400X).

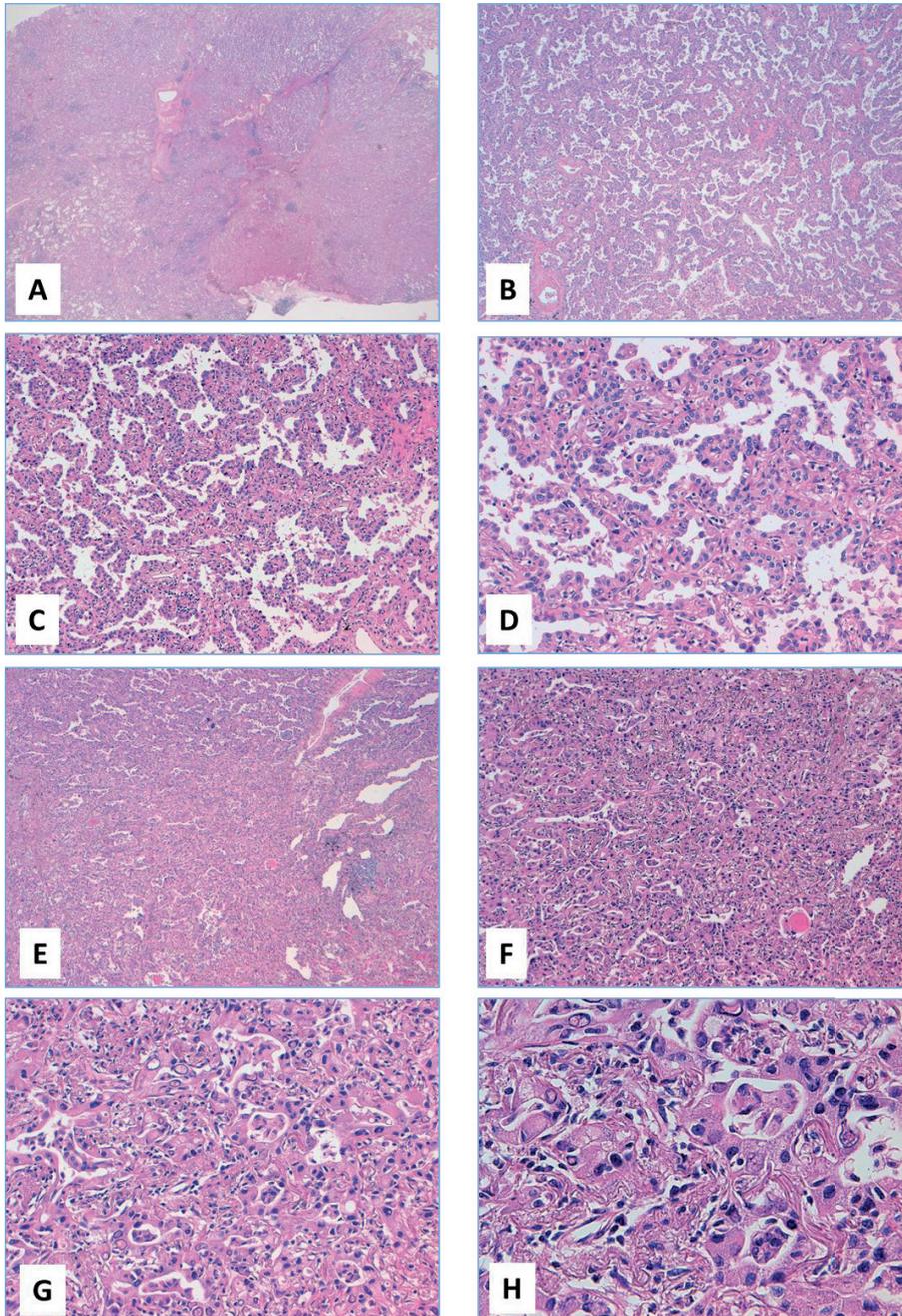


Imagen 4. Adenocarcinoma mínimamente invasivo (MIA) no mucinoso. Proliferación de neumocitos atípicos sobre paredes alveolares mínimamente engrosadas, adoptando un patrón lepidico, **A** (H-E 20X), **B** (H-E 40X), **C** (H-E 100X) y **D** (H-E 200X). Detalle de foco invasivo, menor a 5 milímetros, con presencia de estructuras glandulares malignas y células tumorales sueltas que infiltran el estroma, **E** (H-E 40X), **F** (H-E 100X), **G** (H-E 200X) y **H** (H-E 400X).

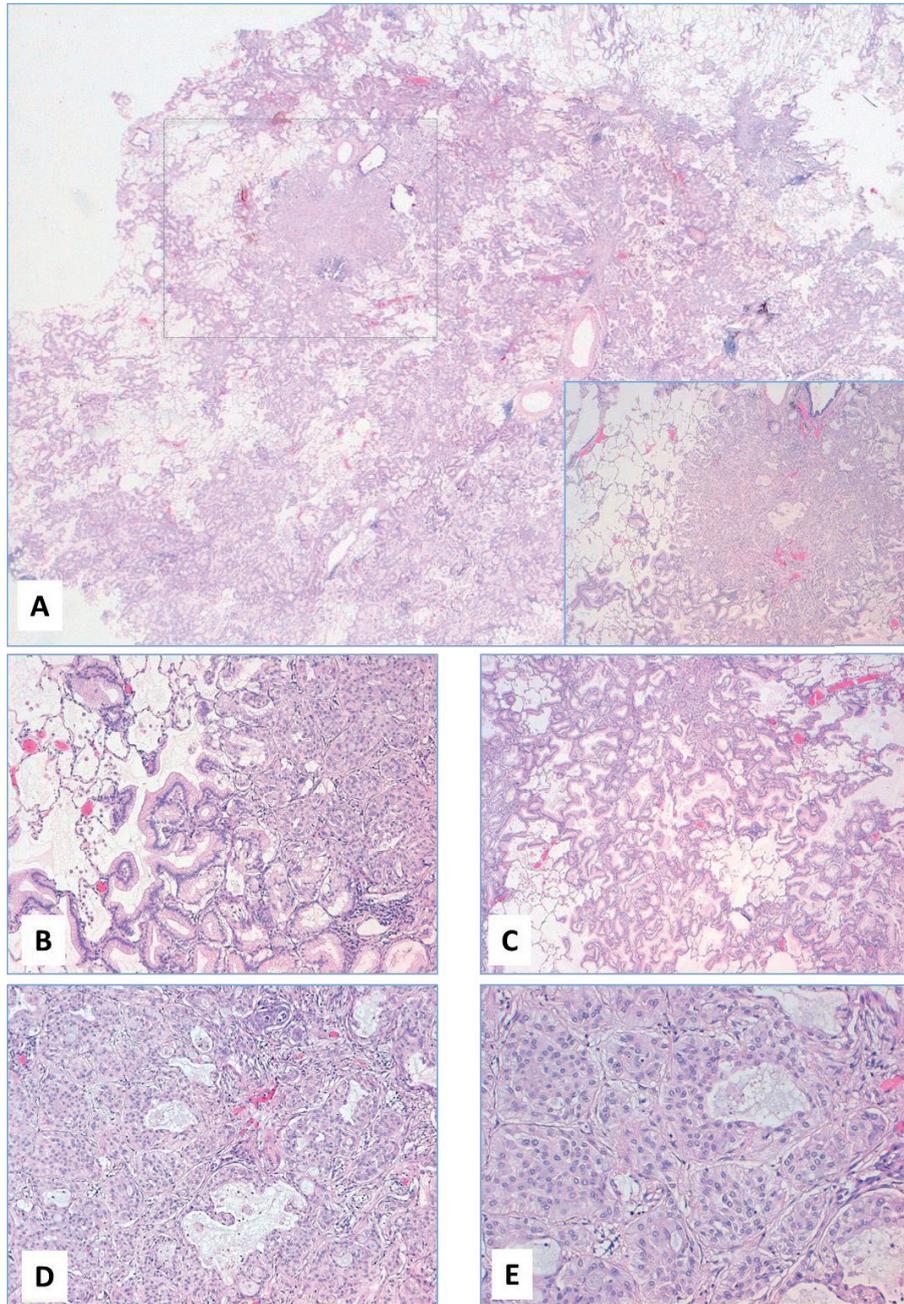


Imagen 5. Adenocarcinoma mínimamente invasivo (MIA) mucinoso. Tumor que muestra un crecimiento lepidico con una proliferación de células columnares mucinosas que revisten las paredes alveolares y que ocasionalmente presenta pequeños focos de invasión del estroma de tamaño inferior a 5 milímetros, **A** (H-E 40X) y **B** (H-E 100X). Patrón de crecimiento lepidico, sin invasión, **C** (H-E, 100X). Detalle del foco invasivo, con presencia de glándulas tumorales infiltrando el estroma, **D** (H-E 200X) y **E** (H-E 200X).

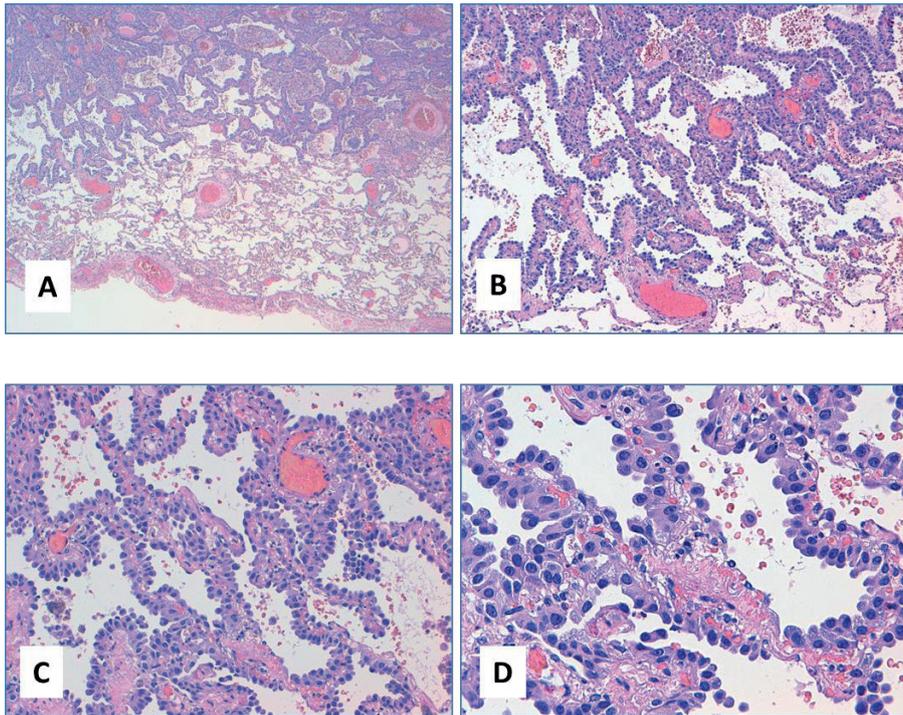


Imagen 6. Adenocarcinoma (ADC) predominantemente lepidico. ADC que muestra una proliferación neumocitaria levemente atípica dispuesta sobre las paredes alveolares en un patrón lepidico, en transición a áreas de pulmón normal, **A** (H-E 40X), **B** (H-E 100X) y **C** (H-E 200X). Detalle de la proliferación neumocitaria levemente atípica, con células redondeadas o cúbicas, de núcleos ligeramente aumentados de tamaño e hiper cromáticos, que se disponen sobre las paredes alveolares, sin observarse invasión del estroma, **D** (H-E 400X).

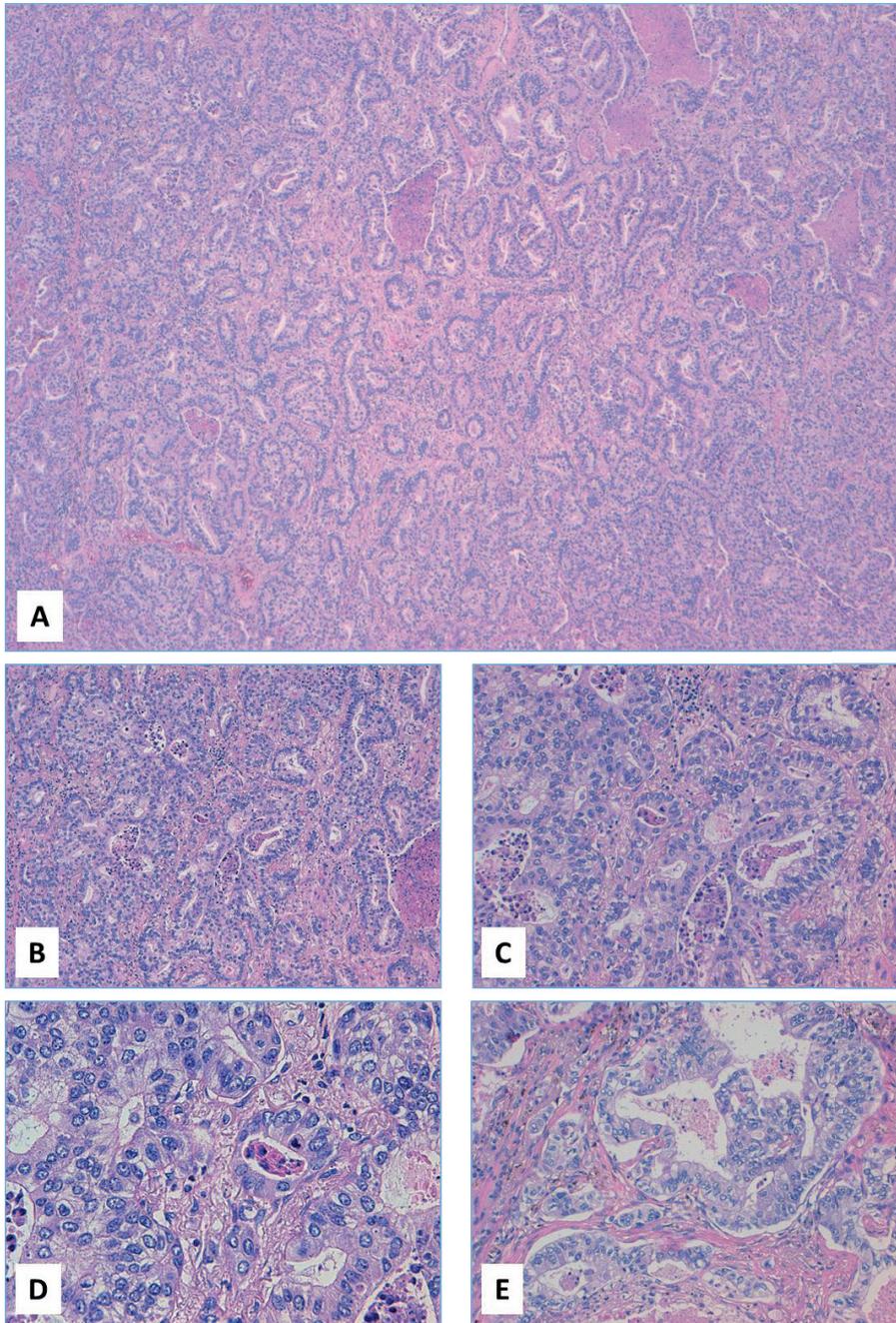


Imagen 7. Adenocarcinoma (ADC) predominantemente acinar. Proliferación de estructuras glandulares malignas, de morfología redondeada u ovalada, con focos de necrosis central e infiltración del estroma, **A** (H-E 40X), **B** (H-E 100X) y **C** (H-E 200X). La celularidad tumoral muestra atipia, con moderado pleomorfismo, núcleos hiper cromáticos y nucléolos evidentes, **D** (H-E 400X) y **E** (H-E 400X).

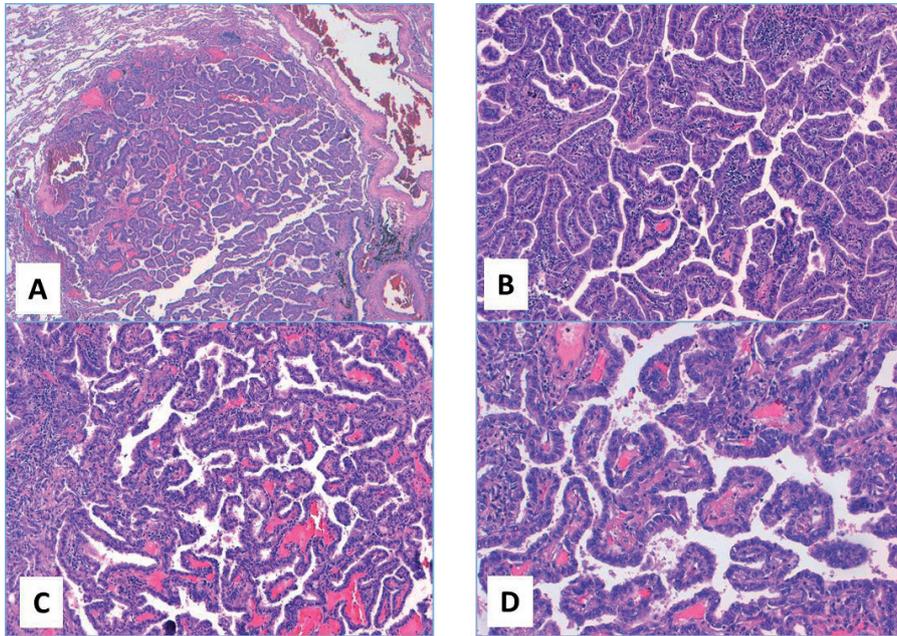


Imagen 8. Adenocarcinoma (ADC) de patrón predominantemente papilar. Proliferación celular maligna de patrón papilar constituida por ejes fibrovasculares revestidos en superficie por células tumorales de morfología cúbica o columnar, **A** (H-E 40X), **B** (H-E 100X), **C** (H-E 100X) y **D** (H-E 200X).

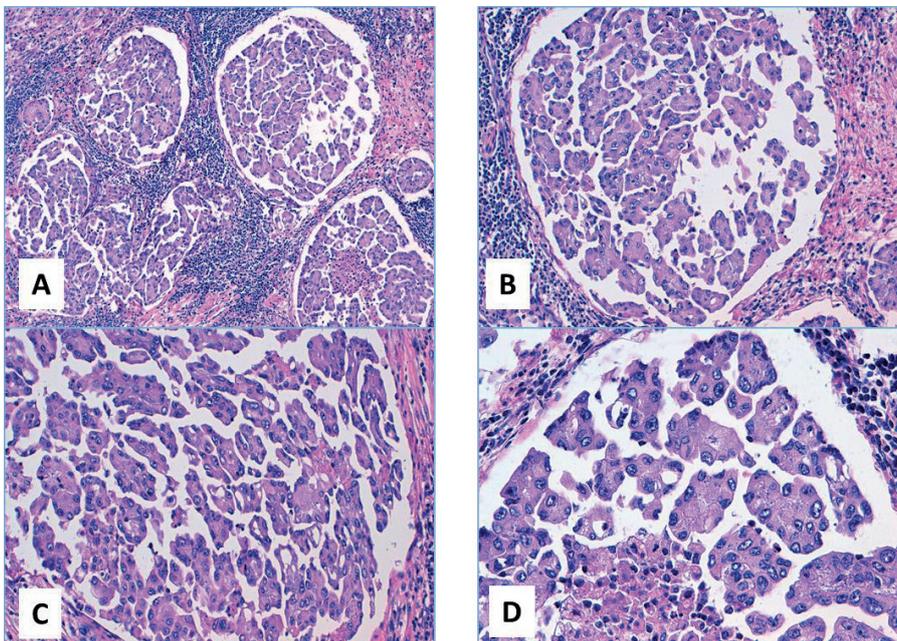


Imagen 9. Adenocarcinoma (ADC) de patrón predominantemente micropapilar. ADC de crecimiento micropapilar, conformado por pequeños grupos papilares redondeados y sin ejes fibrovasculares centrales, que ocupan espacios alveolares y luces de vasos linfáticos, **A** (H-E 40X), **B** (H-E 100X), **C** (H-E 100X) y **D** (H-E 200X).

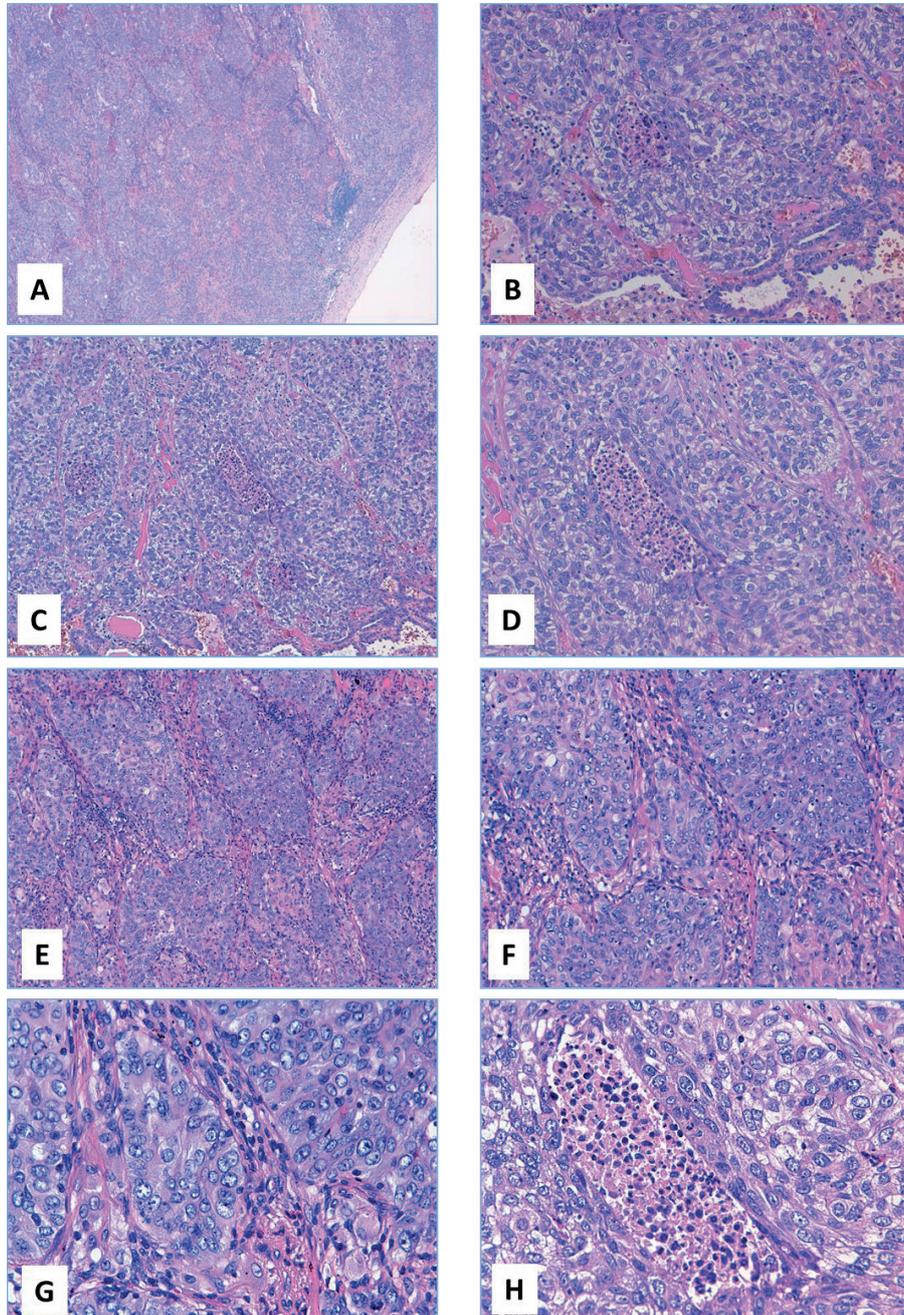


Imagen 10. Adenocarcinoma (ADC) de patrón predominantemente sólido. ADC constituido por nidos de células tumorales de aspecto glandular, con amplios citoplasmas, núcleos vesiculosos y pequeño nucléolo, observándose de manera frecuente focos de necrosis tumoral, **A** (H-E 40X), **B** (H-E 200X), **C** (H-E 100X), **D** (H-E 200X), **E** (H-E 100X), **F** (H-E 200X), **G** (H-E 400X) y **H** (H-E 400X).

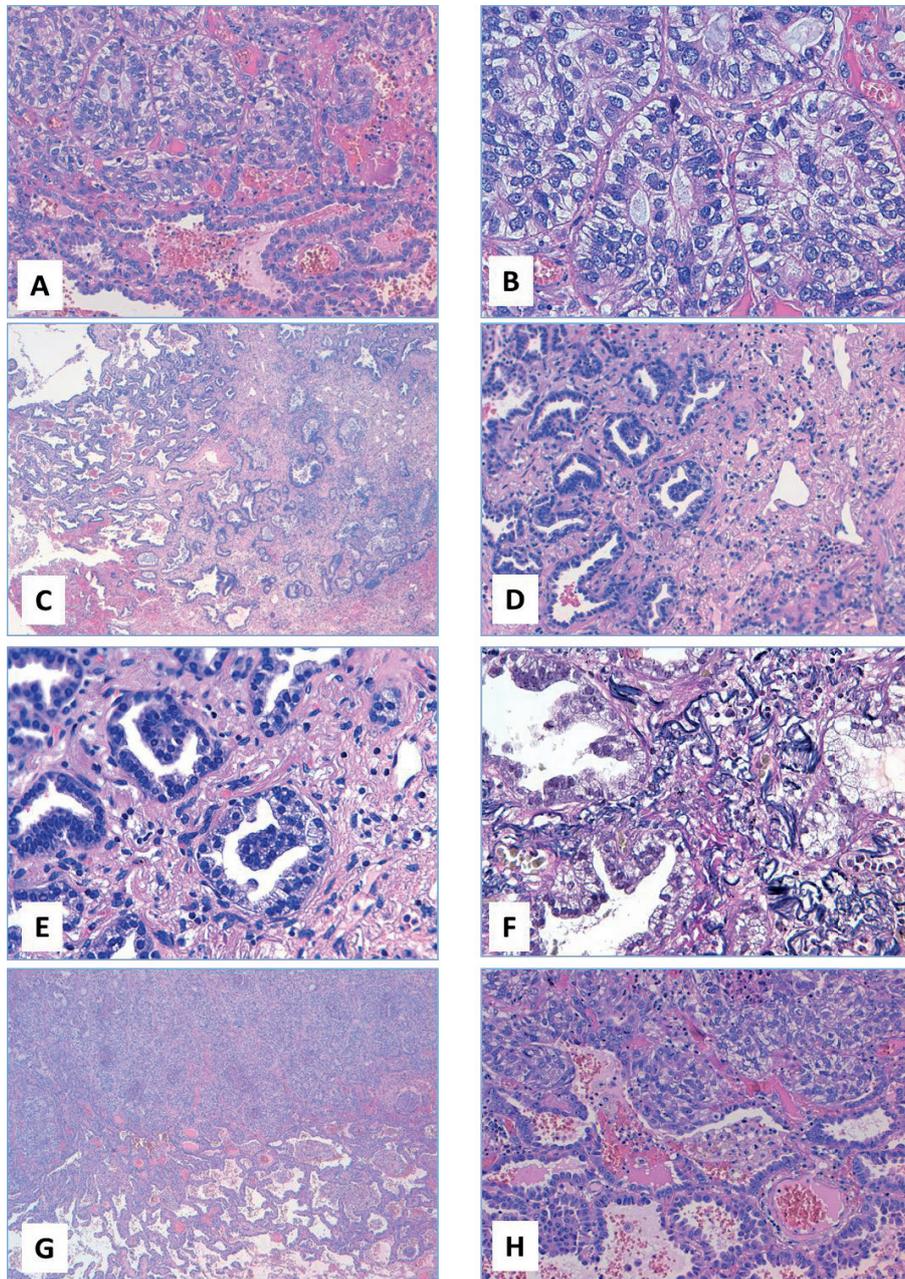


Imagen 11. Adenocarcinomas (ADC) invasivos con mezcla de patrones histológicos. ADC de patrón predominantemente acinar con componente lepidico asociado, que muestra áreas de proliferación glandular que infiltra el estroma, en transición a áreas de crecimiento lepidico puro, **A** (H-E 200X). Detalle del componente acinar, con luces glandulares y secreción mucoide, **B** (H-E 400X). ADC de patrón predominantemente lepidico con componente acinar asociado, **C** (H-E 40X), **D** (H-E 100X) y **E** (H-E 200X). Detalle de la infiltración glandular del estroma, con distorsión de las fibras elásticas, **F** (Elástica de Van Gieson 200X). ADC de patrón predominantemente sólido con componente lepidico asociado. Las zonas de predominio sólido muestran una proliferación celular atípica en forma de nidos que infiltran el estroma, en transición a zonas de crecimiento lepidico, con revestimiento neumocitario atípico de las paredes alveolares, sin signos de invasión, **G** (H-E 100X) y **H** (H-E 200X).

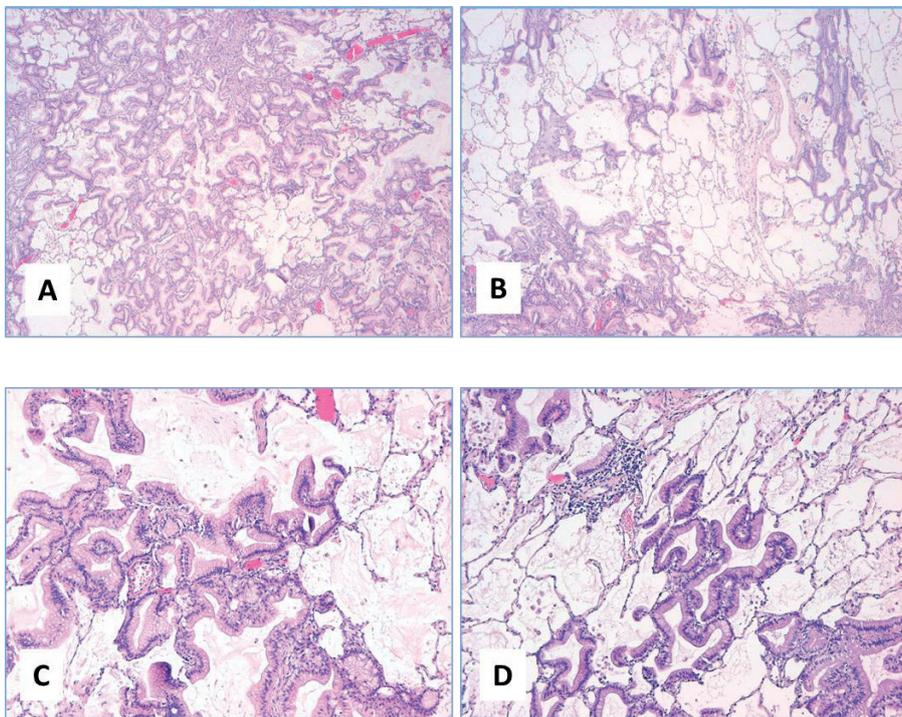


Imagen 12. Adenocarcinoma (ADC) invasivo mucinoso. ADC que muestra un patrón de crecimiento lepidico puro, que consiste en una proliferación de células columnares con abundante mucina citoplasmática de localización apical y núcleos orientados en posición basal. En este caso la designación como variante mucinosa (anteriormente BAC) dentro del ADC invasivo se debe al tamaño de la lesión, superior a 3 cm, **A** (H-E 40X), **B** (H-E 40X), **C** (H-E 100X) y **D** (H-E 100X).

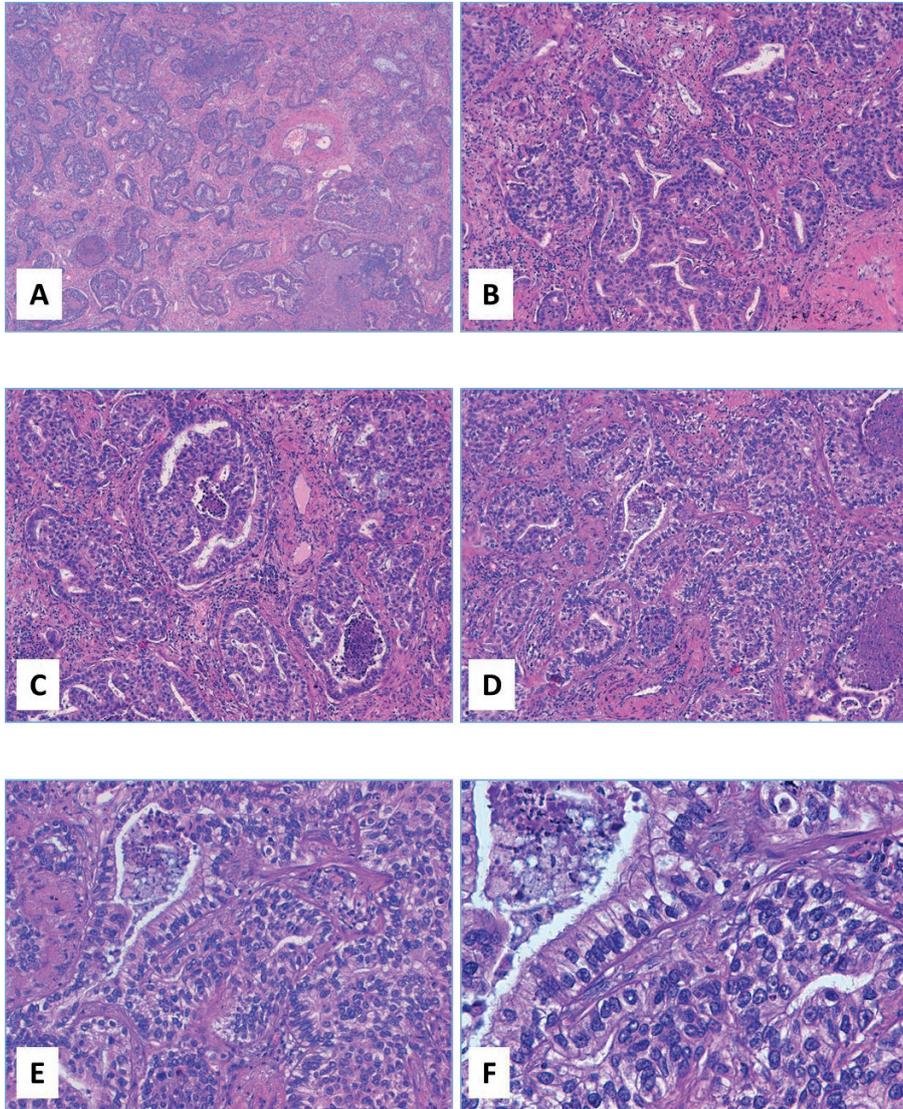


Imagen 13. Adenocarcinoma (ADC) variante fetal (bajo grado). ADC constituido por celularidad glandular maligna que se dispone en estructuras tubulares y focalmente en papilas abortivas. Las células muestran una morfología columnar con núcleos alineados en posición basal y amplios citoplasmas claros, **A** (H-E 40X), **B** (H-E 100X), **C** (H-E 100X), **D** (H-E 100X), **E** (H-E 200X) y **F** (H-E 400X).

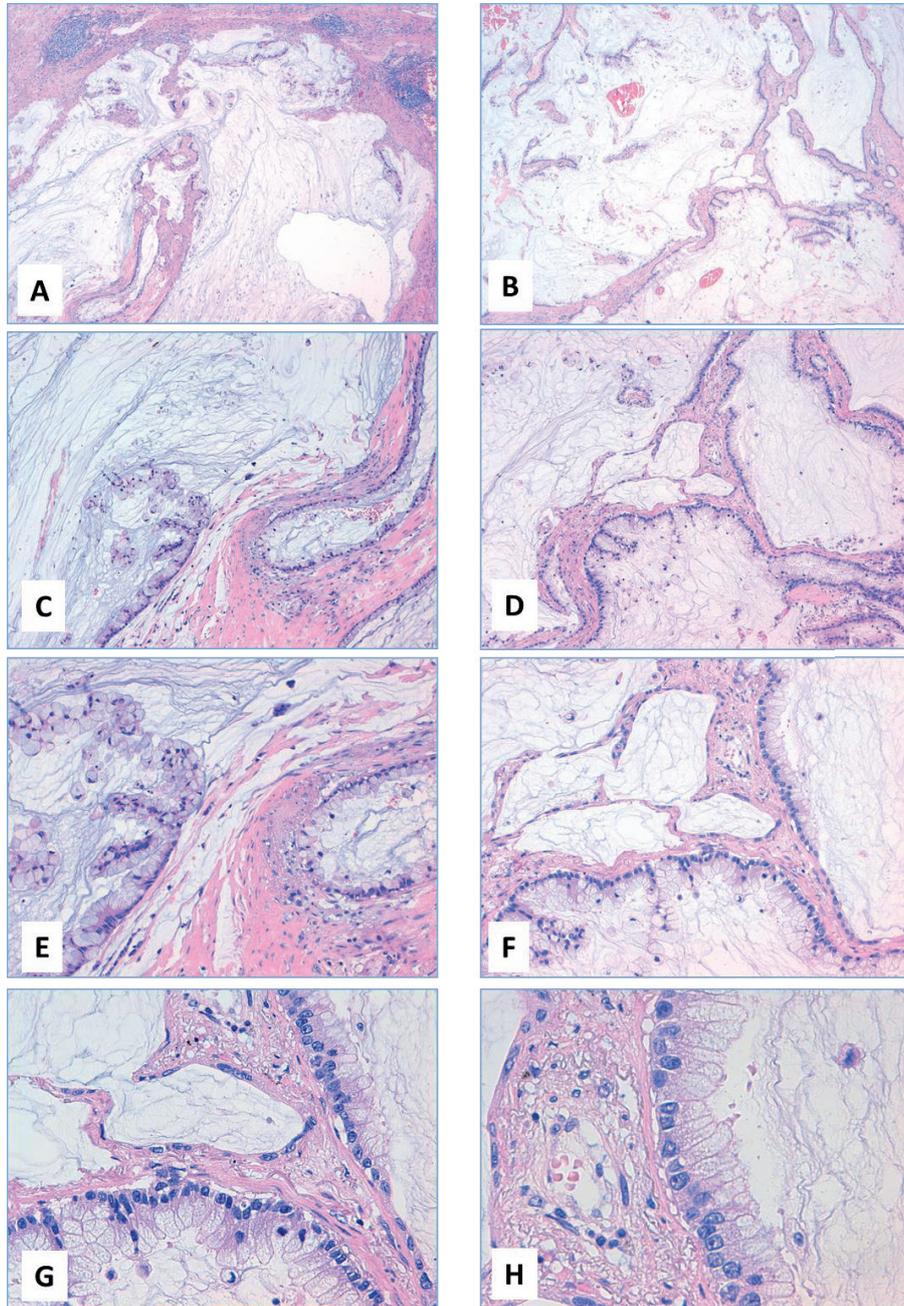


Imagen 14. Adenocarcinoma (ADC) variante coloidal. ADC constituido por abundantes lagos de mucina que disecan y distienden espacios alveolares. La celularidad tumoral, en ocasiones muy escasa, está conformada por un epitelio de tipo glandular bien diferenciado, mucinoso y mínimamente atípico que se dispone sobre paredes alveolares, ejes fibrosos y suspendida entre el material mucoide, **A** (H-E 40X), **B** (H-E 40X), **C** (H-E 100X), **D** (H-E 100X), **E** (H-E 200X), **F** (H-E 200X), **G** (H-E 400X) y **H** (H-E 600X).

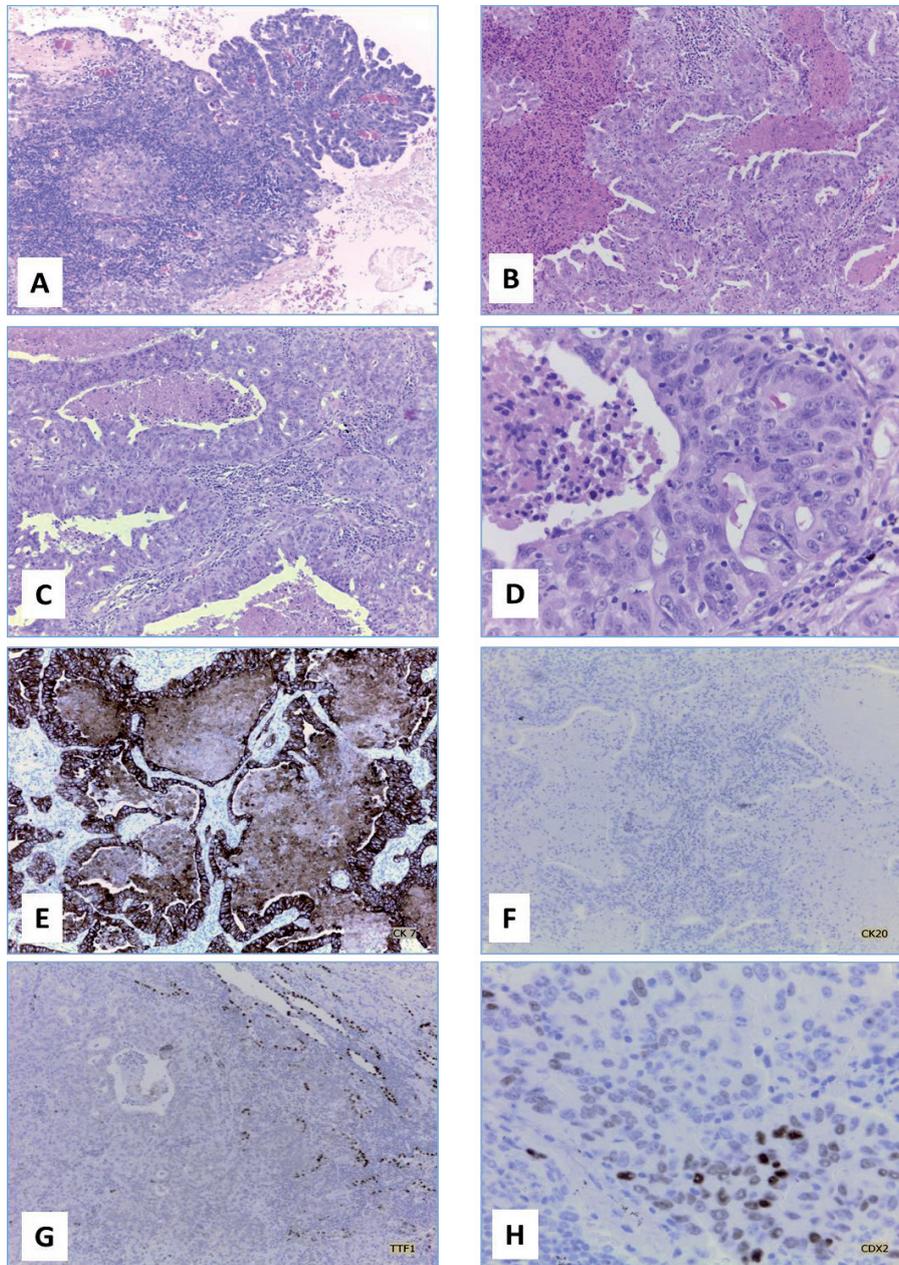


Imagen 15. Adenocarcinoma (ADC) variante entérica. ADC que muestra un patrón arquitectural mixto con presencia de estructuras glandulares y papilares, en ocasiones con zonas de disposición cribiforme, conformadas por células tumorales de morfología cúbica o columnar, con pseudoestratificación nuclear y frecuente necrosis luminal cuyo aspecto remeda un ADC de origen intestinal, **A** (H-E 40X), **B** (H-E 100X), **C** (H-E 100X) y **D** (H-E 200X). Tinción positiva (patrón membranoso) de la celularidad tumoral frente a CK7, **E** (CK7 100X). Ausencia de tinción de la celularidad tumoral frente a CK20, **F** (CK20 100X). Tinción focal (patrón nuclear) de la celularidad tumoral frente a TTF-1, junto a marcaje positivo (patrón nuclear) del epitelio alveolar adyacente, **G** (TTF-1 100X). Tinción focal (patrón nuclear) de la celularidad tumoral frente a CDX-2, **H** (CDX-2 200X). **Imágenes cedidas por la Dra. Julia Cruz (Servicio Anatomía Patológica, IVO (Instituto Valenciano de Oncología).**

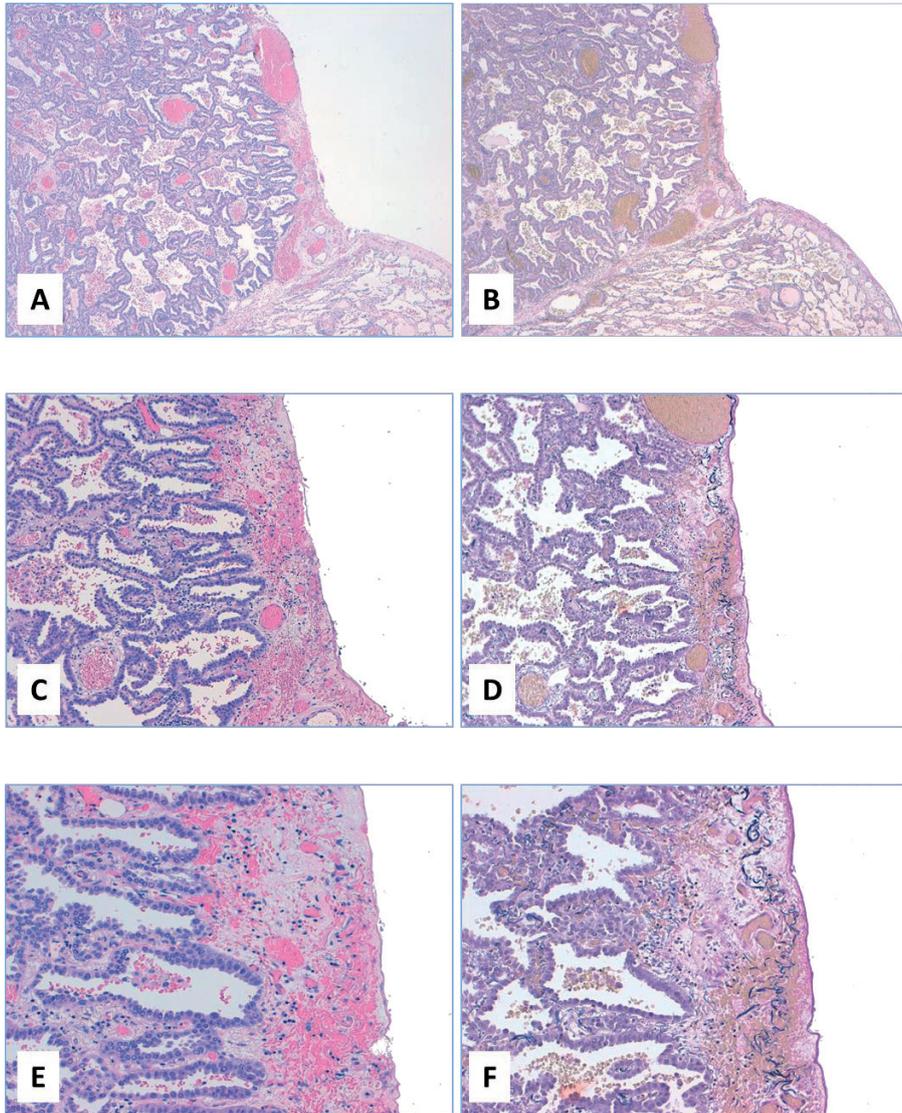


Imagen 16. PLO, AIS sin invasión de pleura visceral. Panorámica de AIS que llega hasta la pleura y contacta con la misma, sin invasión de ésta, **A** (H-E 40X) y **B** (Elástica de Van Gieson 40X). Detalle de la zona de contacto del ADC con la pleura, sin evidencia de invasión del tejido conectivo que la conforma, observándose unas elásticas íntegras y bien demarcadas con la tinción de Van Gieson, **C** (H-E 100X), **D** (Elástica de Van Gieson 100X), **E** (H-E 200X) y **F** (Elástica de Van Gieson 200X).

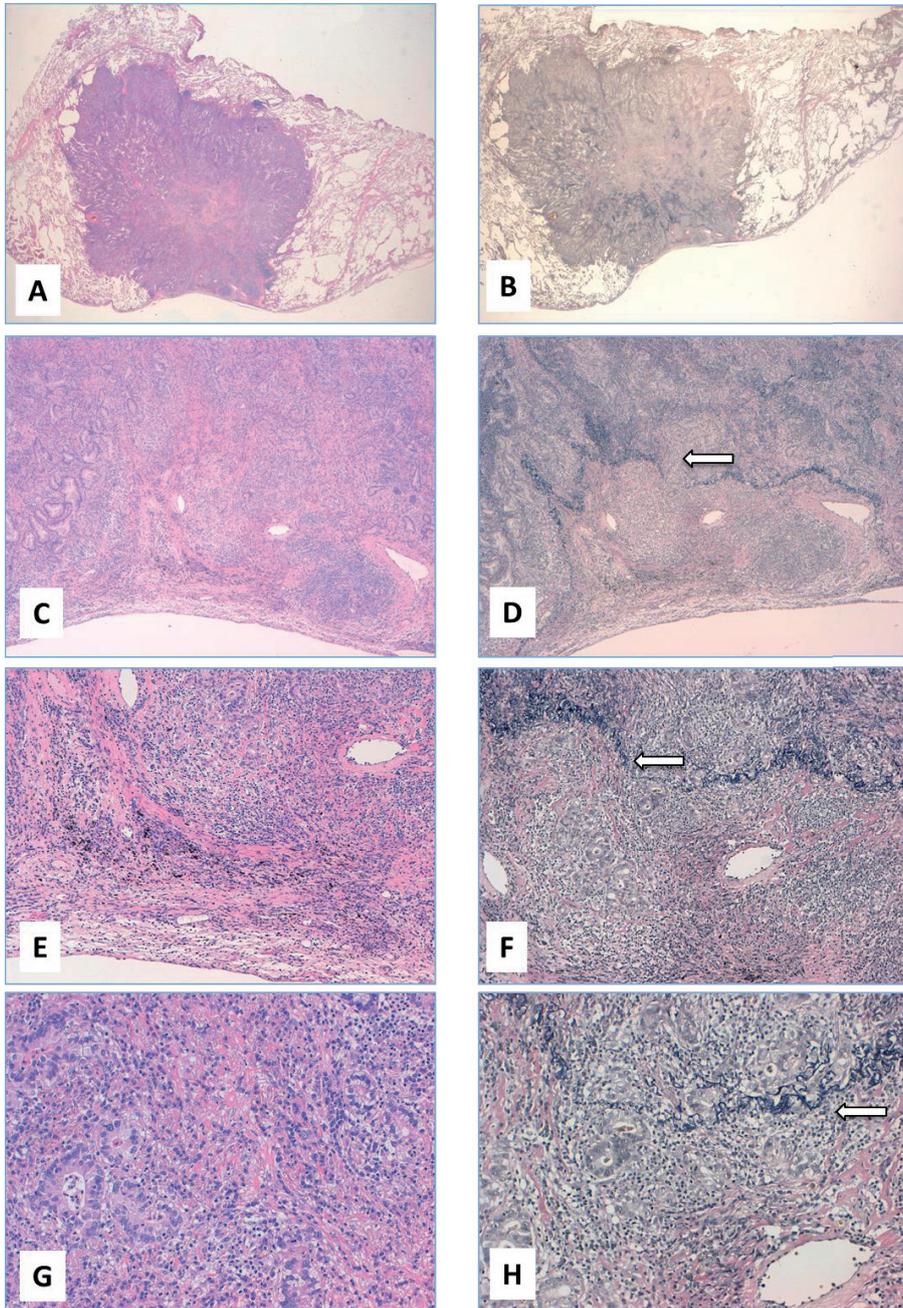


Imagen 17. PL1, ADC predominantemente acinar con invasión de pleura visceral. ADC que llega hasta la pleura visceral y la infiltra en parte, más allá de las elásticas, pero sin llegar a superficie. La tinción de las elásticas (flechas) permite confirmar la extensión de la infiltración tumoral, **A** (H-E 20X), **B** (Elástica de Van Gieson 20X), **C** (H-E 40X), **D** (Elástica de Van Gieson 40X), **E** (H-E 100X), **F** (Elástica de Van Gieson 100X), **G** (H-E 200X) y **H** (Elástica de Van Gieson 200X).

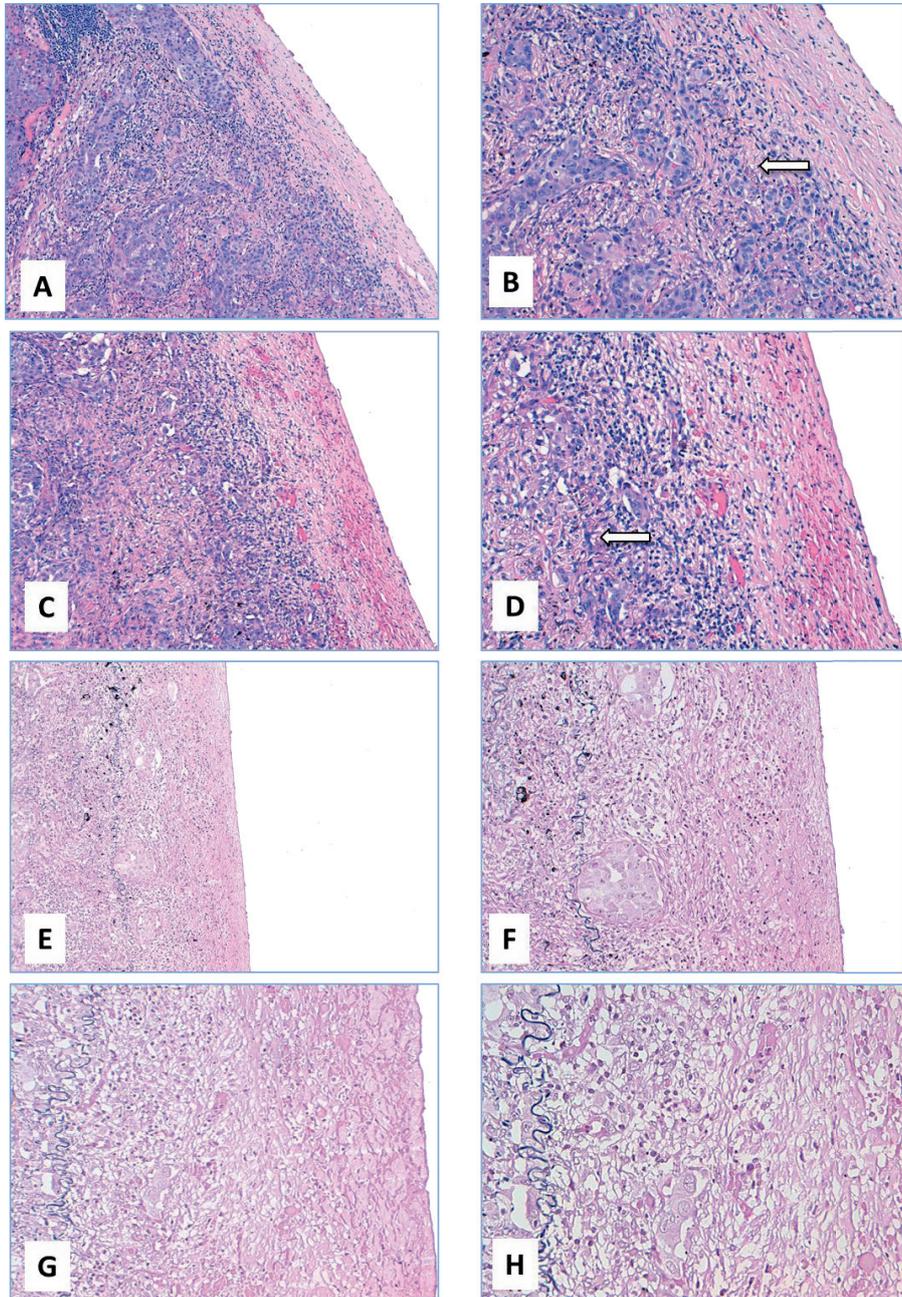


Imagen 18. PL1, ADC de patrón predominantemente sólido con invasión de pleura visceral. Imágenes de ADC que llega hasta la pleura visceral, sin observarse una clara delimitación entre el tumor y la pleura, aparentemente infiltrada y con elásticas que parecen fragmentadas y sobrepasadas focalmente por la celularidad tumoral (flechas), **A** (H-E 100X), **B** (H-E 200X), **C** (H-E 100X) y **D** (H-E 200X). La tinción de Van Gieson permite ver las elásticas con definición y cómo son focalmente sobrepasadas por células tumorales aisladas o en pequeños nidos. No se observa invasión de la superficie visceral, **E** (Elástica de Van Gieson 100X), **F** (Elástica de Van Gieson 200X), **G** (Elástica de Van Gieson 200X) y **H** (Elástica de Van Gieson 400X).

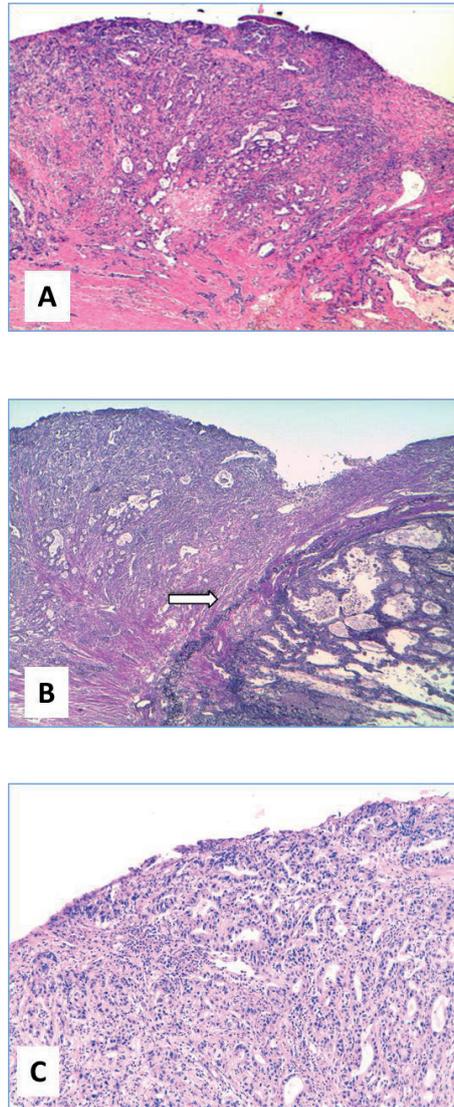


Imagen 19. PL2, ADC de patrón acinar con invasión de pleura visceral y que llega hasta la superficie. ADC que infiltra extensamente la pleura visceral, sobrepasando las elásticas (flecha) y con invasión de la superficie, **A** (H-E 100X), **B** (Elástica de Van Gieson 100X) y **C** (H-E 200X).

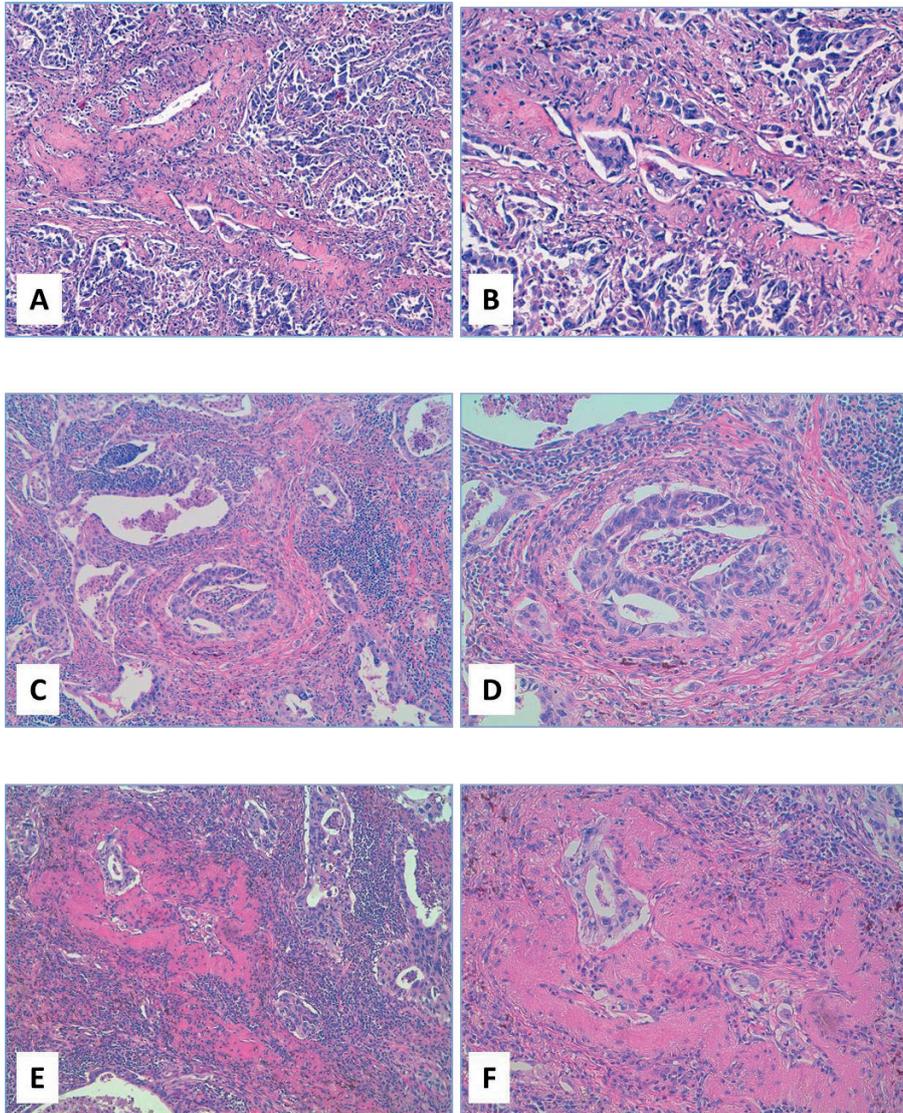


Imagen 20. Invasión vascular. Detalles de invasión tumoral en vasos sanguíneos con ocasionales imágenes de embolización tumoral linfática en vecindad, **A** (H-E 200X), **B** (H-E 400X), **C** (H-E 200X), **D** (H-E 400X), **E** (H-E 200X) y **F** (H-E 400X).

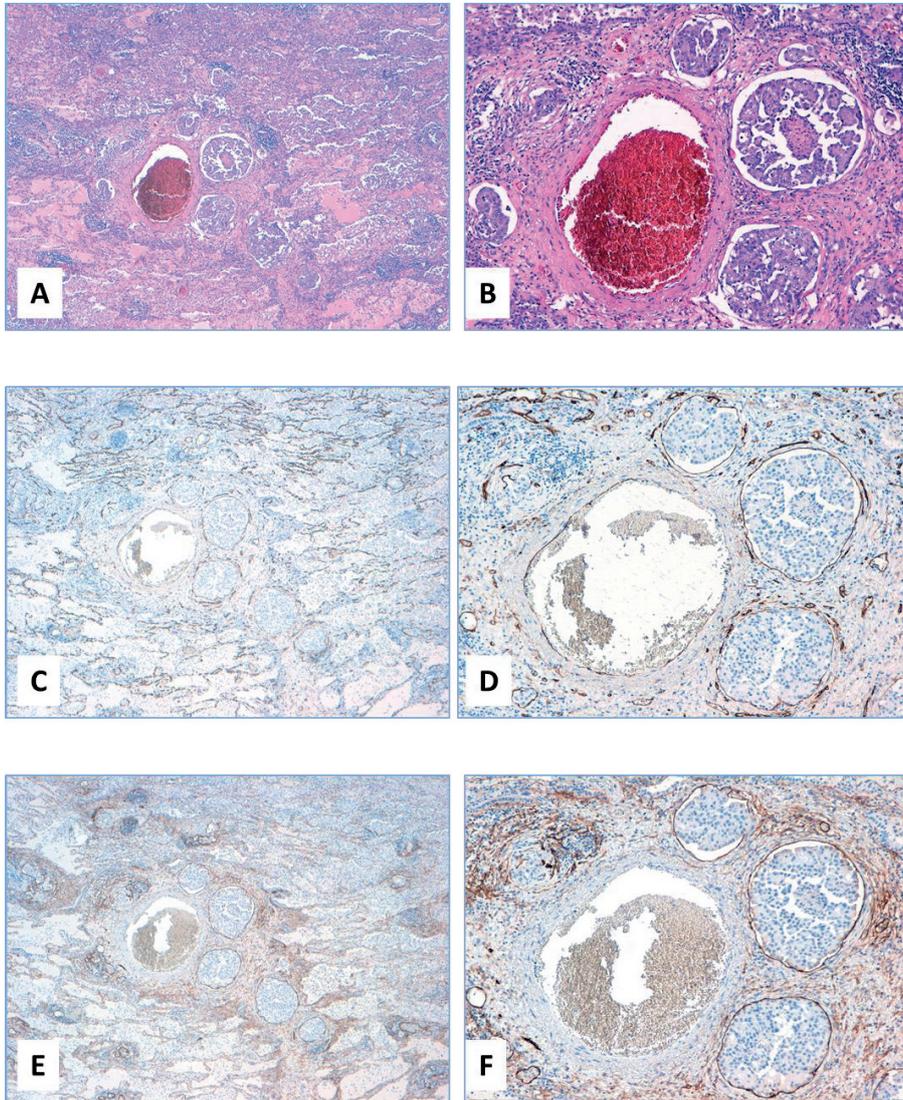


Imagen 21. Invasión linfática. Embolización tumoral en luces vasculares de morfología linfática, alrededor de un vaso sanguíneo, sin fenómeno embolización, **A** (H-E 100X) y **B** (H-E 200X). Marcaje de endotelios de vasos sanguíneos y linfáticos, **C** (CD34 100X) y **D** (CD34 200X). Marcaje específico de endotelios linfáticos, corroborándose la naturaleza linfática de los vasos embolizados, **E** (D2-40 100X) y **F** (D2-40 200X).

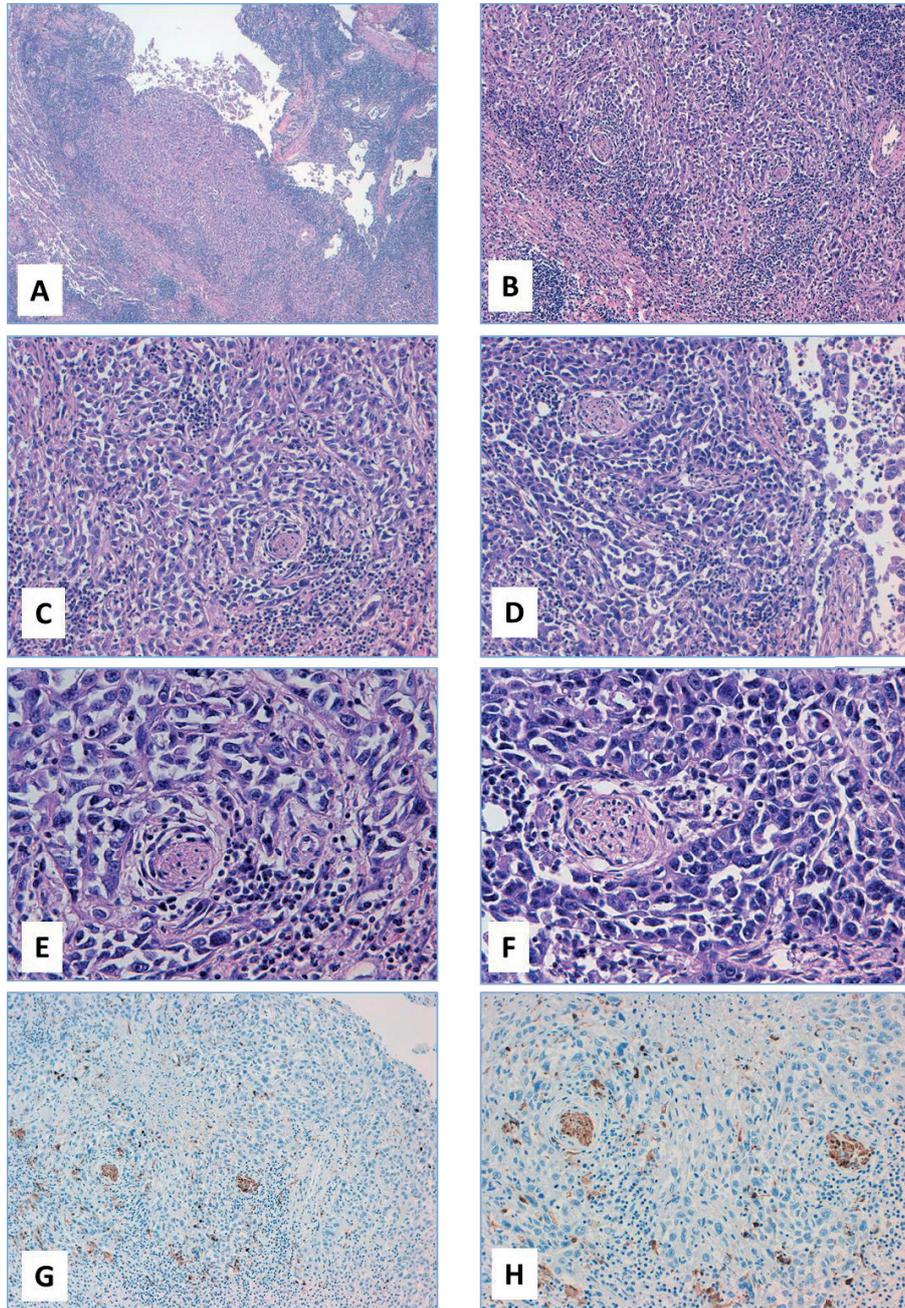


Imagen 22. Invasión perineural. ADC escasamente diferenciado con invasión de filetes nerviosos de localización peribronquial, **A** (H-E 40X), **B** (H-E 100X), **C** (H-E 200X), **D** (H-E 200X), **E** (H-E 400X) y **F** (H-E 400X). Detalle de la invasión perineural con marcaje positivo de los filetes nerviosos frente a la tinción inmunohistoquímica con S-100, **G** (S-100 100X) y **H** (S-100 200X).

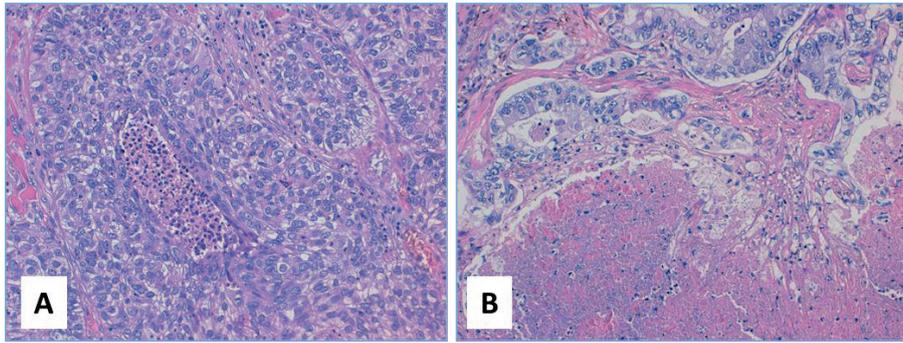


Imagen 23. Necrosis tumoral. Necrosis tumoral en ADC sólido, **A** (H-E 200X). Necrosis tumoral en ADC acinar, **B** (H-E 200X).

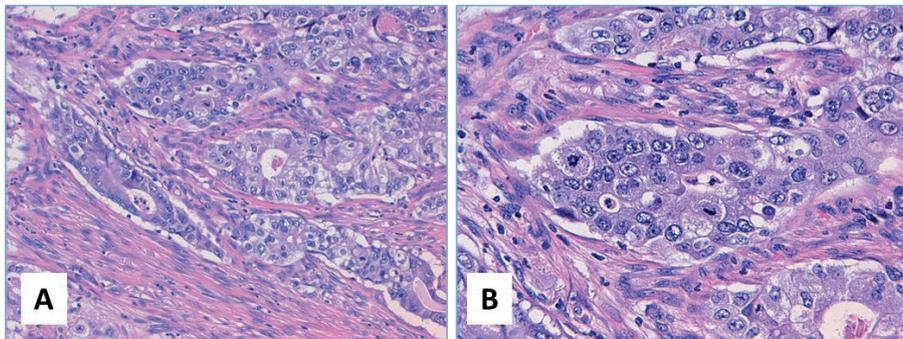


Imagen 24. Mitosis. Figuras de mitosis en ADC de patrón predominantemente acinar, **A** (H-E 200X) y **B** (H-E 400X).

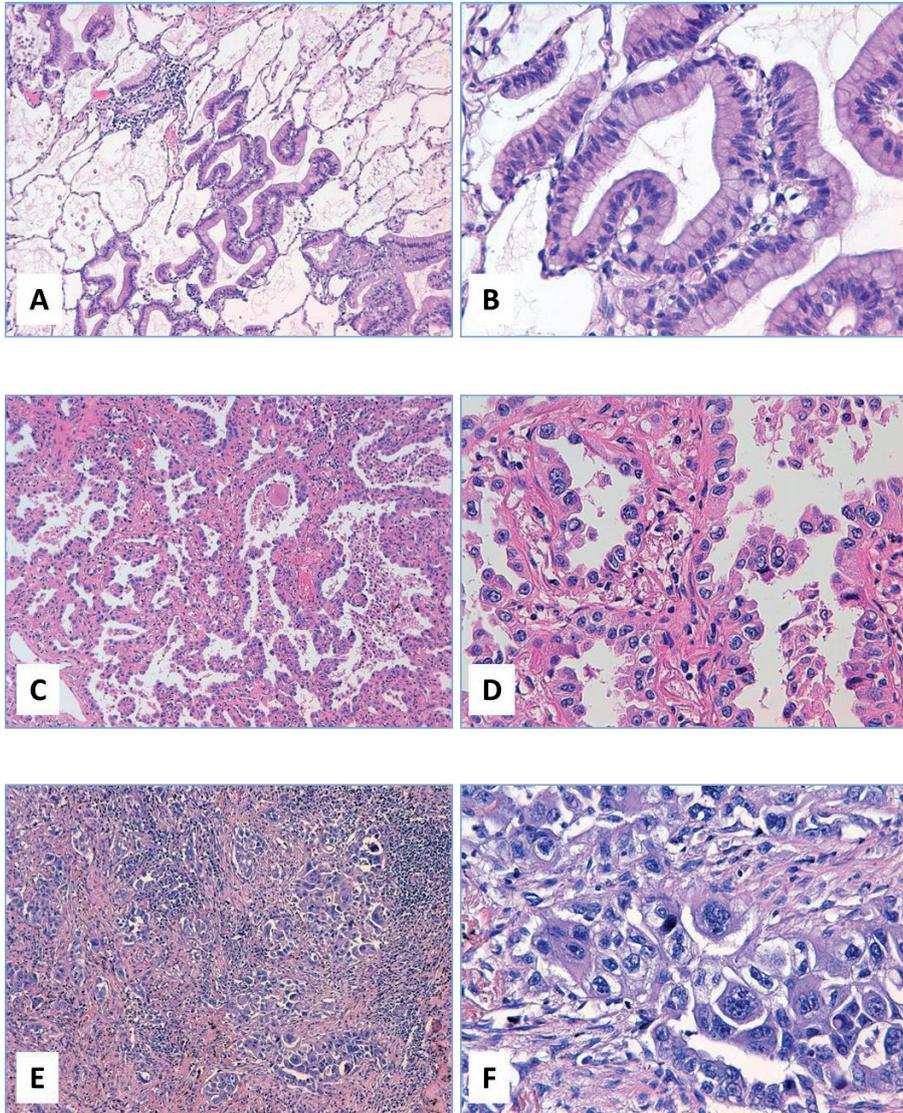


Imagen 25. Grado nuclear. G1, atipia nuclear leve en AIS mucinoso, con núcleos de tamaño y morfología uniforme y sin evidencia de nucléolo visible con aumento de 100X, **A** (H-E 100X) y **B** (H-E 400X). **G2**, atipia nuclear moderada en ADC de predominio lepidico, con discreta irregularidad de los núcleos y ocasionales nucléolos evidentes con aumento de 100X, **C** (H-E 100X) y **D** (H-E 400X). **G3**, Atipia nuclear severa en ADC pobremente diferenciado, con núcleos irregulares, marcado pleomorfismo y nucléolos de tamaño en ocasiones el doble que el resto, **E** (H-E 100X) y **F** (H-E 400X).

4.5. Variables de seguimiento

Al cierre del estudio 75 (36,9%) pacientes seguían vivos, 59 (28,1%) habían fallecido a causa del CP del que habían sido operados, y siete (3,4%) por causa desconocida. Sesenta y dos (30,5%) fallecieron de una causa distinta del ADC del que fueron operados. No hubo pérdida de seguimiento en la serie.

4.6. Análisis comparativo de los factores pronósticos

En la tabla siguiente quedan recogidos los niveles de significación cuando, mediante el test de la t de Student o de Chi², se relacionaron entre sí los distintos factores seleccionados.

	Tamaño	Diferenciación	Invasión PV	Invasión Vascular	Invasión Linfática	Invasión Perineural	Necrosis	Grado Nuclear	Número Mitosis	Tamaño Invasión
Tamaño	-	ns	ns	0,007	0,002	0,021	0,000	ns	ns	0,013
Diferenciación		-	ns	ns	0,048	ns	0,000	0,000	0,000	0,000
Invasión PV			-	ns	0,019	ns	ns	ns	ns	ns
Invasión Vascular				-	0,006	0,007	0,000	0,001	0,001	0,009
Invasión Linfática					-	ns	0,006	0,001	0,009	0,001
Invasión Perineural						-	ns	ns	ns	ns
Necrosis							-	ns	0,000	0,000
Grado Nuclear								-	0,000	0,000
Número Mitosis									-	0,013
Tamaño Invasión										-

4.6.1. Tamaño tumoral

El tamaño tumoral, como variable continua, se relacionó significativamente con la invasión vascular ($p=0,007$), por cuanto que a mayor tamaño mayor fue la presencia de invasión vascular.

Igualmente, se observó que a mayor tamaño la presencia de invasión linfática ($p=0,002$), invasión perineural ($p=0,021$) y necrosis ($p=0,000$) fue mayor.

Tamaño tumoral e invasión vascular (<i>t</i> de Student)				
		Invasión vascular		
		N	\bar{x}	δ
Tamaño	NO	127	2,99	1,44
	SI	76	3,56	1,41

Tamaño tumoral e invasión linfática (<i>t</i> de Student)				
		Invasión linfática		
		N	\bar{x}	δ
Tamaño	NO	121	2,95	1,37
	SI	82	3,58	1,50

Tamaño tumoral e invasión perineural (<i>U</i> de Mann-Whitney)				
		N	Rango promedio	Suma de rangos
Tamaño	NO	183	98,87	18094,00
	SI	20	130,60	2612,00

Tamaño tumoral y necrosis (<i>t</i> de Student)				
		Necrosis		
		N	\bar{x}	Δ
Tamaño	NO	56	2,61	1,06
	SI	147	3,43	1,53

La correlación entre el tamaño tumoral y el tamaño de la invasión fue significativa ($p=0,013$), mediante el test de Pearson.

Tamaño tumoral y tamaño de invasión (coeficiente de correlación)			
		Tamaño tumoral	Tamaño de invasión
Tamaño tumoral	Correlación de Pearson	1	0,174
	Sig. (bilateral)		0,013
Tamaño de invasión	Correlación de Pearson	0,174	1
	Sig. (bilateral)	0,013	

4.6.2. Grado de diferenciación

El grado de diferenciación tumoral se relacionó significativamente, $p=0,048$, con la permeación linfática, por cuanto que la frecuencia observada de esta última en tumores bien diferenciados fue menor que la esperada, contrariamente a lo observado en los tumores pobremente diferenciados.

Grado de diferenciación e invasión linfática (Test de χ^2)			Invasión linfática	
			NO	SI
Grado diferenciación	1	Recuento	16	4
		Frecuencia esperada	11,9	8,1
	2	Recuento	92	62
		Frecuencia esperada	91,8	62,2
	3	Recuento	13	16
		Frecuencia esperada	17,3	11,7

Igualmente, la frecuencia observada de necrosis en los tumores bien diferenciados fue menor que la esperada, contrariamente a lo observado en los tumores pobremente diferenciados, $p=0,000$.

Grado de diferenciación y necrosis (Test de χ^2)			Necrosis	
			NO	SI
Grado diferenciación	1	Recuento	13	7
		Frecuencia esperada	5,5	14,5
	2	Recuento	43	111
		Frecuencia esperada	42,5	111,5
	3	Recuento	0	29
		Frecuencia esperada	8,0	21,0

En cuanto al grado nuclear, los tumores bien diferenciados fueron catalogados más frecuentemente como G1, contrariamente a lo observado en los pobremente diferenciados, $p=0,000$.

Grado de diferenciación y grado nuclear (Test de Fisher)			Grado nuclear		
			G1	G2	G3
Grado diferenciación	1	Recuento	14	6	0
		Frecuencia esperada	3,1	13,5	3,4
	2	Recuento	17	112	25
		Frecuencia esperada	23,5	103,9	26,6
	3	Recuento	0	19	10
		Frecuencia esperada	4,4	19,6	5,0

El grado de diferenciación también se relacionó significativamente con el número de mitosis, ya que a peor diferenciación mayor fue el número de mitosis observadas ($p=0,000$).

Grado de diferenciación y mitosis (ANOVA)				
Grado de diferenciación		N	\bar{x}	δ
Mitosis	1	20	3,30	6,81
	2	154	12,56	12,18
	3	29	19,83	15,84

Hecho similar fue observado cuando se analizó el grado de diferenciación y el tamaño de la invasión tumoral ($p=0,000$).

Grado de diferenciación y tamaño de invasión tumoral (ANOVA)				
Grado de diferenciación		N	\bar{x}	δ
Tamaño invasión	1	20	0,37	0,44
	2	154	0,86	0,24
	3	29	1,00	0,30

4.6.3. Invasión de pleura visceral

La invasión de la pleura visceral se relacionó, exclusivamente, con la presencia de invasión linfática, $p=0,019$, ya que ésta se observó más frecuentemente cuando se objetivó invasión de la pleura visceral.

Pleura visceral e invasión linfática (Test de χ^2)			Invasión linfática	
			NO	SI
Pleura visceral	NO	Recuento	101	57
		Frecuencia esperada	94,2	63,8
	SI	Recuento	20	25
		Frecuencia esperada	26,8	18,2

4.6.4. Invasión vascular

La invasión vascular, como ya hemos comentado anteriormente, se relacionó significativamente con el tamaño del tumor ($p=0,007$).

Igualmente, también mostró significación estadística con la invasión linfática ($p=0,006$), la invasión perineural ($p=0,007$), la necrosis tumoral ($p=0,000$) y grado nuclear ($p=0,001$).

Invasión vascular e invasión linfática (Test de χ^2)			Invasión linfática	
			NO	SI
Invasión vascular	NO	Recuento	85	42
		Frecuencia esperada	75,7	51,3
	SI	Recuento	36	40
		Frecuencia esperada	45,3	30,7

Invasión vascular e invasión perineural (Test de χ^2)			Invasión perineural	
			NO	SI
Invasión vascular	NO	Recuento	120	7
		Frecuencia esperada	114,5	12,5
	SI	Recuento	63	13
		Frecuencia esperada	68,5	7,5

Invasión vascular y necrosis (Test de χ^2)			Necrosis	
			NO	SI
Invasión vascular	NO	Recuento	46	81
		Frecuencia esperada	35,0	92,0
	SI	Recuento	10	66
		Frecuencia esperada	21,0	55,0

Invasión vascular y grado nuclear (Test de χ^2)			Grado nuclear		
			G1	G2	G3
Invasión vascular	NO	Recuento	29	79	19
		Frecuencia esperada	19,4	85,7	21,9
	SI	Recuento	2	58	16
		Frecuencia esperada	11,6	51,3	13,1

También se objetivó significación estadística entre la invasión vascular y el número de mitosis ($p=0,001$) y con el tamaño de la invasión ($p=0,009$).

Invasión vascular y mitosis (t de Student)				
Invasión vascular		N	\bar{x}	δ
Mitosis	NO	127	10,45	11,68
	SI	76	16,42	14,12

Invasión vascular y mitosis (t de Student)				
Invasión vascular		N	\bar{x}	δ
Tamaño invasión	NO	127	0,79	0,33
	SI	76	0,89	0,21

4.6.5. Invasión linfática

Como se ha comentado, la invasión linfática se relacionó significativamente con el tamaño tumoral ($p=0,002$), el grado de diferenciación ($p=0,048$), con la invasión de la pleura visceral ($p=0,019$) y con la invasión vascular ($p=0,006$).

También se relacionó con la necrosis tumoral ($p=0,006$) y el grado nuclear ($p=0,001$), así como con el número de mitosis ($p=0,009$) y el tamaño de invasión ($p=0,001$).

Pleura linfática y necrosis (Test de χ^2)			Necrosis	
			NO	SI
Invasión linfática	NO	Recuento	42	79
		Frecuencia esperada	33,4	87,6
	SI	Recuento	14	68
		Frecuencia esperada	22,6	59,4

Invasión linfática y grado nuclear (Test de χ^2)			Grado nuclear		
			G1	G2	G3
Invasión linfática	1	Recuento	26	82	13
		Frecuencia esperada	18,5	81,7	20,9
	2	Recuento	5	55	22
		Frecuencia esperada	12,5	55,3	14,1

Invasión linfática y mitosis (t de Student)				
Invasión linfática		N	\bar{x}	δ
Mitosis	NO	121	10,74	12,18
	SI	82	15,55	13,56

Invasión linfática y mitosis (t de Student)				
Invasión linfática		N	\bar{x}	δ
Tamaño invasión	NO	121	0,78	0,34
	SI	82	0,91	0,20

4.6.6. Invasión perineural

La invasión perineural se relacionó significativamente ($p=0,021$) con el tamaño tumoral, como ya se ha comentado anteriormente.

4.6.7. Necrosis

Hemos referido que la necrosis estuvo relacionada con el tamaño tumoral ($p=0,000$), el grado de diferenciación ($p=0,000$) la invasión vascular ($p=0,000$) y la invasión linfática ($p=0,006$).

Se observó significación estadística cuando se relacionó la necrosis con el número de mitosis ($p=0,000$) y con el tamaño de invasión ($p=0,000$).

Necrosis y mitosis (<i>t</i> de Student)				
Necrosis		N	x	δ
Mitosis	NO	56	5,38	7,25
	SI	147	15,47	13,55

Necrosis y mitosis (<i>t</i> de Student)				
Necrosis		N	x	δ
Tamaño invasión	NO	56	0,06	0,38
	SI	147	0,93	0,17

4.6.8. Grado nuclear

Como ya hemos comentado, el grado nuclear se relacionó significativamente con la diferenciación tumoral ($p=0,000$), invasión vascular ($p=0,001$) e invasión linfática ($p=0,001$). Igualmente se relacionó con el número de mitosis ($p=0,000$) y con el tamaño de invasión ($p=0,000$).

Grado nuclear y nº mitosis (ANOVA)				
Número mitosis		N	x	δ
Grado nuclear	1	31	2,29	3,28
	2	137	13,60	12,22
	3	35	18,31	15,93

Grado nuclear y tamaño de invasión (ANOVA)				
Número mitosis		N	x	δ
Grado nuclear	1	31	0,41	0,38
	2	137	0,88	0,22
	3	35	0,98	0,10

4.6.9. Número de mitosis

El número de mitosis se relacionó con el grado de diferenciación ($p=0,000$), la invasión vascular ($p=0,001$), la invasión linfática ($p=0,009$) y la necrosis ($p=0,000$).

Igualmente, se relacionó significativamente ($p=0,013$) con el tamaño de la invasión. (test de correlación de Pearson).

Tamaño tumoral y tamaño de invasión (coeficiente de correlación)			
		Tamaño tumoral	Tamaño de invasión
Tamaño tumoral	Correlación de Pearson	1	0,174
	Sig. (bilateral)		0,013
Tamaño de invasión	Correlación de Pearson	0,174	1
	Sig. (bilateral)	0,013	

4.6.10. Tamaño de la invasión

El tamaño de la invasión tumoral, como se ha comentado en los apartados anteriores, se relacionó significativamente con el tamaño tumoral ($p=0,013$), grado de diferenciación ($p=0,000$), invasión vascular ($p=0,009$), invasión linfática ($p=0,001$), necrosis ($p=0,000$), grado nuclear ($p=0,000$) y número de mitosis ($p=0,000$)

4.8. Supervivencia. Análisis univariante (Kaplan-Meier)

La probabilidad de supervivencia de toda la serie fue del 71,5 % y del 62,4 % a los 5 y 10 años, respectivamente. Figura 7.

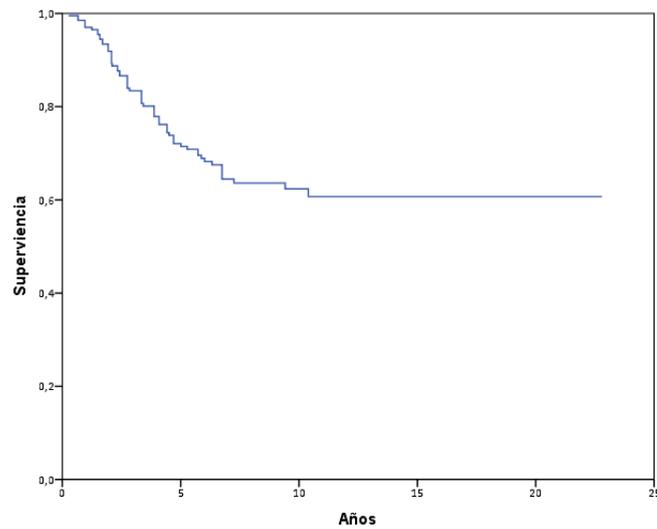


Figura 7. Supervivencia Serie General

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%.

Las variables que mostraron significación estadística cuando la supervivencia se analizó mediante el método de Kaplan-Meier fueron, en primer lugar el tamaño tumoral cuando se estimó estableciendo como punto de corte los 3 cm y > 5 cm, siendo el test de tendencia significativo ($p=0,013$).

Cuando se estableció el punto de corte en 3 cm, los tumores de menor tamaño tuvieron una mejor supervivencia ($p=0,013$).

RESULTADOS

El grado de diferenciación tumoral no tuvo impacto alguno en la supervivencia cuando esta se analizó aplicando el test de tendencia ($p=0,237$). Sin embargo, los tumores bien diferenciados condicionaron un mejor pronóstico que los moderados y pobremente diferenciados ($p=0,031$). También, la invasión vascular ($p=0,006$), la invasión linfática ($p=0,039$), la necrosis ($p=0,009$) y el tamaño de la invasión tumoral ($p=0,023$) determinaron un pronóstico significativamente distinto. En la Tabla 10 quedan recogidos los distintos valores de supervivencia a 5 y 10 años y la significación estadística de las distintas variables estudiada

Factor	Nivel de corte	Univariante			p
		n	5 años (%)	10 años (%)	
Tamaño	0,1-3	130	76,7	68,8	0,013
	3,1-5	50	64,2	54,1	
	5,1-7	23	58,6	47,0	
	0,1-3	130	76,7	68,8	0,013
Tamaño ≤ 3 cm	3,1-7	37	62,4	51,9	NS
	0,1-2	54	74,1	58,7	
Grado de diferenciación	2,1-3	76	78,4	74,8	0,031
	BD	20	90	90	
	MD	154	68,9	57,6	
	PD	29	72,6	67,0	
Invasión pleura visceral	BD + PD	183	69,4	59,2	NS
	NO	158	74,7	64,8	
Invasión pleura visceral y tamaño ≤ 3 cm	SI	45	59,9	53,9	0,009
	NO	106	82,2	72,8	
Invasión pleura visceral y tamaño >3 cm	SI	24	51,1	51,1	NS
	NO	52	61,9	49,6	
Invasión vascular	SI	21	69,2	57,7	0,006
	NO	127	75,2	72,0	
Invasión linfática	SI	76	65,4	48,6	0,039
	NO	121	76,8	66,8	
Invasión perineural	SI	82	64,2	55,7	NS
	NO	183	71,5	63,3	
Necrosis	SI	20	78,6	57,2	0,009
	NO	56	83,4	77,7	
Grado nuclear	SI	147	66,5	55,8	NS
	G1	31	79,3	72,0	
	G2	137	68,0	57,2	
Número de mitosis	G3	35	77,3	66,4	NS
	0-1	17	79,3	79,3	
	2-4	23	63,9	58,6	
Tamaño de invasión	>5	136	71,8	60,9	0,023
	$\leq 40\%$	33	87,7	79,5	
	$>40\%$	170	68,0	58,8	

Tabla 10. Análisis Kaplan-Meier

Cuando se estimó la supervivencia según los criterios de la IASLC/ATS//ERS, el test de tendencia no fue significativo. Tabla 11.

Factor	Nivel de corte	Univariante			p
		n	5 años (%)	10 años (%)	
Adenocarcinoma (predominancia)	AIS + MIA	10	100	100	NS
	LEPÍDICO	26	76,4	65,6	
	ACINAR	97	68,9	57,4	
	PAPILAR	6	66,7	66,7	
	SÓLIDO	51	72,3	68,9	
	MICROPAPILAR	5	60,0	40,0	
	OTROS	8	60,0	45,0	

Tabla 11. Análisis Kaplan-Meier según IASLC/ATS/ERS²⁰

Sin embargo, cuando se estimó la supervivencia de los AIS + MIA *versus* el resto de ADC, la supervivencia de los primeros fue significativamente mejor. Tabla 12.

Factor	Nivel de corte	Univariante			p
		n	5 años (%)	10 años (%)	
Adenocarcinoma (predominancia)	AIS + MIA	10	100	100	0,029
	RESTO ADC	193	69,9	60,2	

Tabla 12. Análisis Kaplan-Meier. AIS+Mia versus resto ADS

Según la presencia de los distintos componentes que configuran los ADC pulmonares, excluidos los AIS + MIA, no se encontró impacto alguno en la supervivencia. Tabla 13.

Factor	Nivel de corte	Univariante			p
		n	5 años (%)	10 años (%)	
Lepídico	NO	141	71,5	62,2	NS
	SI	62	71,4	62,1	

RESULTADOS

Acinar	NO	34	76,7	68,6	NS
	SI	169	70,4	61,0	
Papilar	NO	190	71,3	62,6	NS
	SI	13	74,1	55,6	
Sólido	NO	107	72,8	64,4	NS
	SI	96	70	60,3	
Micropapilar	NO	190	72,5	63,9	NS
	SI	13	58,7	42,0	

Tabla 13. Análisis Kaplan-Meier. Subtipos de ADC excepto AIS+MIA

Cuando se estimó la supervivencia según los grupos descritos por Yoshizawa y col.²⁴, el test de tendencia no mostró significación alguna. Sin embargo, cuando se analizó estableciendo el grupo de corte en el primer grupo, de nuevo se comprobó que la supervivencia del éste fue significativamente mejor que la del grupo 2 y 3 (p=0,029).

Tabla 14.

Factor	Nivel de corte	Univariante			p
		n	5 años (%)	10 años (%)	
Grupos de Yoshizawa	1	10	100	100	NS
	2	129	70,3	59,1	
	3	64	69,2	62,3	
	1	10	100	100	0,029
2 + 3	193	69,9	60,2		

Tabla 64. Análisis Kaplan-Meier según criterios de Yoshizawa y cols.²⁴.

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 según los datos descritos en la literatura consultada.

En la Tabla 15 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 necrosis. Las características favorables fueron la ausencia de IPV y la ausencia de necrosis tumoral.

Variables en la ecuación	β	Sig.	HR	IC 95 %	
				Inferior	Superior
Invasión vascular	0,526	0,038	1,692	1,029	2,781
Necrosis	0,672	0,041	1,958	1,028	3,730

Tabla 7. Análisis multivariante. Estimación del riesgo proporcional de Cox

El modelo de regresión quedó establecido como:

$$\ln [h(t) / h_0(t)] = 0,526 (\text{invasión vascular}) + 0,672 (\text{necrosis})$$

Dónde *invasión vascular* no = 0, si = 1; *necrosis* no = 0, si = 1.

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 necrosis tumoral; 2.- Presencia de invasión vascular o necrosis; 3.- Invasión vascular más necrosis.

Tras aplicar el método de Kaplan-Meier, la supervivencia para el grupo 1 fue del 81,9% y 77,3% a los 5 y 10 años, respectivamente. Del 73,5% y 70,4% para el grupo 2 y del 61,5% y 42,9% para el grupo 3, siendo el test de tendencia estadísticamente significativo ($p=0,002$). Figura 8.

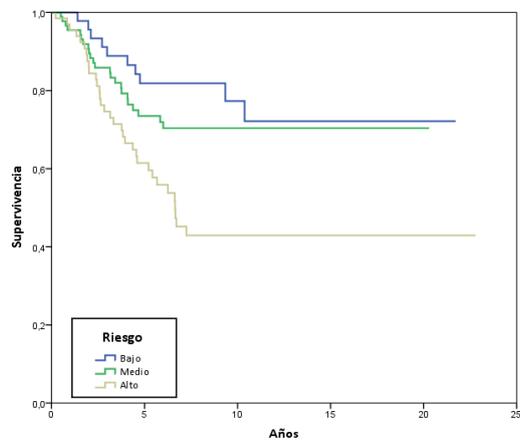


Figura 8. Grupos de riesgo

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

El CP junto con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, dos enfermedades evitables por su clara relación con el hábito tabáquico, continúan siendo un serio problema de salud, social y económico.

Es una enfermedad con mal pronóstico y unas expectativas de supervivencia muy bajas. La cirugía es el tratamiento de elección en los estadios precoces de la enfermedad, siendo la responsable de casi la totalidad de los pacientes que sobreviven a los 5 años.

En la actualidad existen tres focos de interés en el estudio del CP: el aumento de su incidencia en la mujer, la aparición de este tumor en la población no fumadora y el cambio en el patrón histológico, ya que en las dos últimas décadas el ADC ha desplazado al carcinoma epidermoide como la estirpe histológica más frecuente y a ello habría que sumar el renovado interés que surge acerca del impacto que los distintos subgrupos de ADC tienen en la supervivencia.

Este último punto ha sido el motivo de nuestro estudio en el que se han incluido una serie de 203 pacientes diagnosticados de ADC pulmonar localizado exclusivamente en el pulmón, sin afectación ganglionar o metastásica (T1-2N0M0). Hemos analizado el impacto en la supervivencia de los distintos subtipos de ADC pulmonar, junto a otros factores morfológicos tales como la invasión pleural, vascular, linfática, necrosis, etc.

La valoración pronóstica de estos pacientes se ha realizado mediante el análisis 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 qué variables condicionan la supervivencia de forma independiente a los efectos de poder confeccionar grupos de riesgo.

La probabilidad de supervivencia de toda la serie analizada fue del 71,5 % y del 62,4 % a los 5 y 10 años, respectivamente, en consonancia con la descrita por otros autores³⁰⁻³⁵.

Una de nuestras hipótesis además ha sido validar o no la nueva clasificación de los ADC propuesta por la IASLC/ATS/ERS^{20,63}, así como su impacto en el pronóstico²⁴.

Nuestros resultados coinciden con los de Weissferdt y cols.²³ y Urer y cols.²², ya que no hemos validado la propuesta de Yoshizawa y cols.²⁴, avalada también por otros autores^{25,27-29}, quienes identifican tres grupos de riesgo 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.

Coincidimos con todos los autores antes citados en que la supervivencia de los ADC clasificados como AIS o MIA fue del 100% a los cinco años. Sin embargo, no hemos objetivado diferencia significativa en la supervivencia entre el grupo de riesgo moderado/intermedio, definido por el predominantemente lepidico no mucinoso, predominantemente papilar o acinar, y los del riesgo elevado, configurado por el ADC invasor mucinoso, el predominantemente coloide, el predominantemente sólido y el predominantemente micropapilar.

Si bien se reafirma en nuestro estudio que es adecuado reclasificar los casos anteriormente designados como BAC en AIS, MIA, ADC con patrón lepidico predominante, ADC con componente lepidico y ADC mucinoso, y se hace especial hincapié en la importancia de no confundir AIS y MIA con las formas invasivas de ADC predominantemente lepidico, dada la diferencia en cuanto a pronóstico, cabe señalar que la nueva clasificación propuesta por la IASLC/ATS/ERS^{20,63} no está exenta de críticas.

En este sentido Weissferdt y cols.²³ alegan que esta nueva propuesta se basa en una amplia revisión de la literatura en lugar de en un estudio clinicopatológico, y si

bien se justifica por el gran número de trabajos revisados, queda en algunos casos la vaga impresión de que hay tumores cuyo tamaño lesional y rasgos histológicos podrían corresponder a lesiones del tipo de hiperplasia atípica adenomatosa.

Otro punto crítico sería el apuntado por Suh y cols.⁹⁸, quienes comprueban, en distintos trabajos publicados, que existen diferencias significativas en la supervivencia en función del tipo histológico. El rango de ésta es, en muchas ocasiones, muy amplio y, aunque metodológicamente los resultados obtenidos sean correctos, cabría plantearse la reproductibilidad de los mismos en poblaciones distintas.

Otra cuestión a estudio sería que, en la mayoría de series consultadas, el número de AIS o MIA es escaso, menor al 5%, o incluso nulo^{27,98}, mientras que la mayoría de los tumores corresponderían a los de pronóstico intermedio, lo cual no representa una mejora o avance respecto a clasificaciones previas^{98,99}.

Por otro lado, en una reciente revisión llevada a cabo por Ha y cols.⁹⁹ sobre la relevancia clinicopatológica y aspectos emergentes de esta nueva propuesta, se plantean la clasificación del ADC como un espectro continuo de posibilidades diagnósticas histológicas, más que como entidades distintas, existiendo, no obstante, algunas limitaciones en la caracterización de los subtipos histológicos.

Evidentemente, esta mezcla compleja de patrones histológicos presenta uno de los mayores retos para la clasificación del ADC pulmonar invasor. Ello se traduce a la hora de reproducir los resultados, de forma que factores tales como la experiencia del patólogo, experiencia en patología pulmonar, calidad de las muestras y grado de diferenciación se consideran determinantes para una correcta subclasificación de los distintos tipos de CPNM. Si bien una clasificación muy detallada y pormenorizada, como ya lo era la clasificación de la OMS de 2004, aporta mayor conocimiento sobre el tipo de tumor, sobre todo en ADC, cierta simplificación en la clasificación histológica disminuiría la variabilidad interobservador, sobre todo en aquellos casos con menor frecuencia de presentación⁹⁴.

En el estudio llevado a cabo por Thunnissen y cols.¹⁰⁰, en el que participaron 26 patólogos expertos en patología pulmonar, la concordancia entre observadores reveló un índice Kappa (k) de 0,77 para los casos típicos y del 0,38 para los casos difíciles o infrecuentes. Otro estudio llevado a cabo por Wells y cols.¹⁰⁴, en el que participaron tres patólogos puso de manifiesto un acuerdo interobservador de $k=0,32$ para el patrón predominante y de 0,26 para el patrón secundario y para la combinación de patrón predominante/secundario. El área más común de discordancia en este estudio fue la asignación de predominantemente acinar versus lepidico. La reproductibilidad fue mejor para el sólido ($k=0,65$), seguido del micropapilar ($k=0,35$), lepidico ($k=0,28$), papilar ($k=0,20$) y acinar ($k=0,08$). Otros autores refieren también diferencias sustanciales interobservador, que de alguna manera podría limitarse con entrenamiento o sesiones educacionales, incluso entre patólogos con experiencia diagnóstica en este campo^{96,103}.

Por otro lado, aunque la clasificación en cinco subtipos principales haya demostrado tener importancia pronóstica en función de la predominancia de los mismos, determinados estudios sugieren no romper de manera drástica con la clasificación de la OMS de 2004⁶⁷ y adoptar un punto intermedio entre ésta y la actual propuesta de la IASLC/ATS/ERS^{20,63}. Por ejemplo, Warth y cols.¹⁰³ plantean que no existe un claro punto de corte en la proporción de determinados patrones secundarios de mal pronóstico, principalmente sólido y micropapilar, que pueden condicionar la supervivencia. Ciertamente, el componente micropapilar en el ADC pulmonar es un factor de mal pronóstico en estadios precoces^{74,75,93}, por lo que algún autor se cuestiona si el componente micropapilar, independientemente del porcentaje, debe ser definido como ADC micropapilar, incluso si no es predominante¹⁰⁶. En nuestra experiencia, la presencia de tumores con componente micropapilar determinaron una supervivencia a los 5 años del 58,7% versus 72,5% en los que no se objetivo dicho patrón morfológico. Sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa, probablemente, porque sólo 13 (6,4%) tumores mostraron un componente micropapilar.

Otra cuestión a dilucidar es qué ocurre cuando el porcentaje que va a definir la predominancia es próximo a otro patrón secundario. En la nueva propuesta, el patrón

predominante se define como aquel que es mayor, no necesariamente $\geq 50\%$. Borczuk¹⁰⁶ plantea la cuestión de establecer cuál es el tumor de peor pronóstico ante los siguientes tres tipos de ADC: predominantemente acinar (40% acinar, 30% papilar, 30% sólido), predominantemente papilar (40% papilar, 30% acinar, 30% sólido) y predominantemente sólido (40% sólido, 30% papilar, 30% acinar), ¿el último ADC tiene peor pronóstico que el resto?

Igualmente, es importante señalar la aparición de nuevos patrones como fusión glandular o tipo cribiforme que hasta ahora se han considerado como de tipo acinar pero que, no obstante, son de mal pronóstico¹⁰¹. En este sentido, Kadota y cols.¹⁰⁵, han comprobado que el ADC predominantemente cribiforme tienen un pronóstico significativamente peor que el acinar o el papilar y equivalente al sólido o al micropapilar.

Por otra parte, Ha y cols.⁹⁹ mencionan tres factores adicionales a considerar a la hora de aplicar la propuesta de la IASLC/ATS/ERS. El primero de ellos sería establecer el valor o significado pronóstico del componente micropapilar o sólido, incluso en tumores con histología de MIA, ya que en algunos casos se ha relacionado con una extensa invasión linfovascular y con metástasis ganglionares que condicionarían un mal pronóstico. El segundo factor a considerar sería la problemática existente con aquellos tumores con diagnóstico de ADC predominantemente lepidico y de tamaño >3 cm, en los que se desconoce cuál es el pronóstico. Por tanto, sería necesario aclararlo mediante un comentario adecuado, sobre todo en aquellos casos no estudiados de manera completa en los que no puede descartarse la existencia de un componente invasivo y, por tanto, la ausencia de evidencia suficiente para asegurar una supervivencia del 100%. Por último, y como tercer punto crítico cabría destacar la ausencia de unanimidad respecto a la interpretación en las similitudes de la atipia citológica en zonas de crecimiento lepidico, en relación a las zonas de invasión adyacentes. Si bien algunos autores lo plantean como diseminación aerógena de las células tumorales más que un fenómeno in situ, no está bien establecida esta diferencia, por lo que no se recomendaría el diagnóstico de AIS o MIA a no ser que se trate de una lesión de bordes circunscritos.

Otra limitación de la nueva propuesta clasificatoria es el concepto de invasión tumoral. Como ya se ha referido anteriormente, la importancia del tamaño de invasión tumoral, así como las características de los focos centrales cicatriciales en los ADC, ha sido motivo de varios estudios^{76,91,191-193}.

En nuestra serie, en el estudio univariante se observó cómo el tamaño de la invasión tumoral condicionó diferencias significativas en cuanto a la supervivencia. Sin embargo, el estudio multivariante no mostró diferencias en cuanto al pronóstico, en función de esta variable.

Borczuk y cols.¹⁹³ han propuesto introducir categorías como carcinoma in situ o carcinoma microinvasivo en los criterios de estadificación. Igualmente, y como se ha comentado con anterioridad, la IASLC/ATS/ERS introduce los términos AIS o MIA, avalada posteriormente por Yoshizawa y cols.²⁴, cuya justificación se basa en supervivencias del 100% en aquellos casos sin invasión o cuando ésta es $\leq 0,5$ cm. Sin embargo, han surgido críticas al respecto, principalmente representadas por las limitaciones en la interpretación de los distintos patrones y por la problemática existente en la designación del componente invasivo en la nueva clasificación propuesta por la IASLC/ATS/ERS^{20,63}, sobre todo en los casos de MIA⁹⁹.

En este sentido, según Thunnissen y cols.¹⁰⁰, uno de los principales problemas en la diferenciación entre invasión del parénquima y atrapamiento o colapso de estructuras glandulares en el estroma, es la escasa reproductibilidad interobservador, bien por interpretación variable del estroma (desmoplasia vs. fibroelastosis), patrón de elásticas o presencia de componente inflamatorio. En este mismo trabajo, el valor de concordancia interobservador para los casos típicos o difíciles fue de $k=0,55$ y $k=0,08$, respectivamente, a la hora de diferenciar categorías invasivas de no invasivas.

En este aspecto, existen distintas aportaciones con el fin de minimizar estas diferencias, existiendo trabajos previos como los de Sakurai y cols.⁷⁷ en los que mediante la utilización de tinción de elásticas se pretende diferenciar entre zonas de invasión o colapso en aquellos casos con un componente mayoritario de crecimiento lepidico. Otras aportaciones serían la de Andreia¹⁰⁷, que propone que si la zona de dudosa infil-

tración es > 0,5 cm se considera como ADC invasivo predominantemente lepidico o los de Xu y cols.¹⁰² que proponen también criterios para disminuir posibles errores, reconociendo la necesidad de una definición más precisa y un entrenamiento adecuado.

Por otro lado, a diferencia de otros órganos tales como la mama, próstata o riñón, la nueva propuesta de clasificación no tiene en cuenta el impacto pronóstico de otros criterios arquitecturales como mitosis, grado nuclear, invasión vascular, porcentaje del componente sólido, cribiforme o papilar en el volumen entero del tumor, etc.

El tamaño tumoral es un parámetro clásico en la estadificación de los pacientes en Estadio I, por cuanto que los 3 cm ha sido un criterio que ha permanecido como punto de corte para clasificar un tumor como T1 o T2 desde la primera edición del TNM propuesta por Denoix³⁸. Igualmente, el tamaño tumoral como tal ha sido objeto de innumerables trabajos encaminados a valorar su implicación en el pronóstico.

En la actualidad está en vigor la 7ª edición del TNM publicada en el año 2009^{39,40} y avalada por múltiples trabajos llevados a cabo por la IASLC^{33,41-46}. El punto de corte de 3 cm continúa separando los tumores clasificados como T1 de los T2 y, como novedad, se ha establecido los 5 cm como límite para establecer dos subgrupos en los T2: T2a para aquellos tumores con un tamaño comprendido entre los 3,1-5 cm y los T2b para los comprendidos entre 5,1-7 cm.

En nuestra experiencia, el tamaño tumoral se relacionó significativamente con la invasión vascular, por cuanto que a mayor tamaño mayor fue la presencia de ésta. Igualmente, se observó que a mayor tamaño la presencia de invasión linfática, invasión perineural y necrosis fue mayor.

Desde un punto de vista pronóstico, comprobamos mediante el test de tendencia, que el tamaño condicionó significativamente la supervivencia en el análisis univariante, ya que a mayor tamaño peor fue el pronóstico. Sin embargo, no entró en regresión en el análisis multivariante.

Creemos de interés señalar el valor pronóstico del tamaño en tumores con un diámetro máximo de 3 cm. Ciertamente, múltiples estudios han puesto de manifiesto

que estos tumores no eran un grupo homogéneo en cuanto al pronóstico^{31,50,51,110,111,118}, por lo que sugerían que la nueva revisión del sistema TNM debía modificarse, estableciendo el punto de corte en 2 cm^{30,31,50,110,116,122-126} o en 1,5 cm^{35,127}. En este sentido, la edición vigente ha establecido los 2 cm como punto de corte determinando dos subgrupos, los tumores clasificados como T1a con un diámetro comprendido entre 0,1-2 cm y los T1b entre 2,1-3 cm^{39,40}.

Esta nueva clasificación de los tumores clasificados en estadio IA ha sido validada por algunos autores^{129,132}. Sin embargo, en nuestro estudio, y coincidiendo con los resultados de Ly y cols.¹³⁴ no hemos objetivado esta diferencia pronóstica.

Igualmente, no hemos podido validar otro de los puntos novedosos de la clasificación TNM vigente, y es que los tumores con un diámetro comprendido entre 3,1-5 cm, y por tanto clasificados como T2a tuvieran mejor pronóstico que aquellos con un diámetro entre 5,1-7 cm, clasificados como T2b.

A diferencia de tumores de origen mamario, prostático o renal, en los que existe un sistema de gradación objetivo aceptado y de uso generalizado⁹³, en el CPNM no existe un consenso único y una de las razones de no existir dicho sistema es que muchos de los criterios empleados son claramente de carácter subjetivo^{138,139}.

En la actualidad, la OMS⁶⁷ describe el grado de diferenciación de manera cualitativa, basándose en la atipia citológica así como en la proporción o extensión en la que el patrón arquitectural se asemeja al pulmón normal y se establecen también tres grados de diferenciación. Se define el patrón bronquioloalveolar como “virtualmente” siempre bien o moderadamente diferenciado y el patrón sólido como pobremente diferenciado; apuntando que en el caso de la existencia de dos patrones en un mismo tumor, el de menor diferenciación debería ser el que definiera el grado histológico. No obstante, este esquema plantea algunas limitaciones ya que hay estudios que demuestran que los hallazgos citológicos de manera aislada tienen importancia en el pronóstico^{138,141} así como que existen subtipos con escasa atipia citológica o muy escasa celularidad, como el ADC mucinoso o coloide, que son de mal pronóstico¹⁴².

Estudios dedicados exclusivamente al valor pronóstico de la diferenciación tumoral en el CPNM¹⁴³ han puesto de manifiesto que es un factor pronóstico independiente, ajustado a la edad, sexo, historia de tabaquismo, estadio, estirpe histológica y modalidad de tratamiento. Otros autores, igualmente, han comprobado estos resultados desde un punto de vista multivariante^{35,139,144}. Por el contrario, Weissferdt y cols.²³ no han objetivado un impacto pronóstico de la diferenciación tumoral. Nuestros resultados coinciden con los publicados por Takizawa y cols.¹⁴⁵, quienes objetivaron el valor pronóstico de la diferenciación tumoral en el análisis univariante, pero no en el multivariante.

Como ya se ha comentado, el patólogo es, en definitiva, el árbitro que determina la afectación o no de la pleura visceral¹⁴⁷. Este puede ser el motivo por el que el valor pronóstico de la IPV ha sido un punto polémico ya que los resultados encontrados en la literatura consultada son contradictorios. El hecho de que no existiera un criterio morfológico difundido y consensuado para clasificar el grado de invasión pleural, es sin duda lo que ha condicionado la importante variabilidad interobservador¹⁴⁷.

La IASLC ha propuesto una serie de recomendaciones en cuanto a las técnicas histológicas, los límites morfológicos y la clasificación de los niveles de afectación de la pleura visceral¹⁴⁹, basadas en los criterios de Hammar¹⁵⁰, ratificados y asumidos por la Japan Lung Cancer Society en el 2000¹⁵¹. Estas técnicas permiten, según distintos autores^{152,153}, 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.

Los trabajos publicados siguiendo el esquema histológico recomendado por Hammar¹⁵⁰, muestran a la IPV como un factor independiente de mal pronóstico en el CPNM^{54,137,155-158}.

En nuestra experiencia, hemos comprobado que los tumores con IPV mostraron un pronóstico peor aunque no se objetivó diferencia significativa ($p=0,141$). Sin embargo hemos de puntualizar que uno de los temas pendientes de estudio para la elaboración del próximo sistema de estadificación TNM es el impacto de la IPV¹⁴⁸, si-

guiendo las recomendaciones de la IASLC¹⁴⁹. En este sentido, y coincidiendo con el estudio de Osaky y cols.¹⁵⁷, hemos comprobado que aquellos tumores con un diámetro ≤ 3 cm pI0 determinaron un pronóstico significativamente mejor que los tumores ≤ 3 cm pI1, siendo la supervivencia de estos últimos equiparable a los tumores con un tamaño mayor (T2). Esta observación avala que los primeros deben ser clasificados como T1, mientras que los segundos como T2a. Por el contrario, y a diferencia de otros autores^{54,137,155-158}, no objetivamos significación estadística cuando se estudió el impacto de la IPV en tumores mayores de 3 cm, y por tanto clasificados como T2.

Shimizu y cols.¹⁵⁸ describen una relación significativa de la IPV con otros factores de mal pronóstico, como su mayor frecuencia en tumores no bien diferenciados, invasión vascular, invasión linfática, número de mitosis, etc. En nuestra serie sólo se relacionó significativamente con la invasión linfática, lo que apoyaría las observaciones de Manac'h y cols.¹⁵⁵ y Kang y cols.¹⁵⁶, que plantean la hipótesis de que las células tumorales exfoliadas a la cavidad pleural serían drenadas a través de los vasos linfáticos pleuro-pulmonares hacia el mediastino y de aquí al torrente sanguíneo.

La invasión vascular, referida según los distintos trabajos como invasión de vasos sanguíneos, linfáticos o combinación de ambos, en pacientes con CPNM y dentro de éstos en el ADC, se ha mostrado como un factor pronóstico independiente de recurrencia y supervivencia en innumerables estudios^{35,54,137,159-161,163-171,173-175}. Paradójicamente, la invasión vascular y/o linfática no ha recibido interés alguno en todas las ediciones del TNM, e incluso en la actualmente vigente^{39,40} se sugiere como valor o dato opcional a mencionar, pero que no está incluido como parámetro condicionante en dicha clasificación y se pospone tal inclusión a posteriores investigaciones y estudios¹⁷³.

Entre los distintos trabajos publicados cuyo objetivo se centra en evaluar el impacto de la invasión vascular en el CPNM, y en concreto en el ADC, los resultados mostrados son en ocasiones contradictorios¹⁶², probablemente debido entre otros, a factores como la heterogeneidad de las poblaciones de estudio, diversidad de tratamientos quirúrgicos llevados a cabo y la existencia de tratamientos adyuvantes o neoadyuvantes.

Quizás otra de las razones por las que los resultados puedan diferir entre las series consultadas radicaría en el hecho de la distinta metodología utilizada para valorar estos parámetros tanto de invasión vascular, linfática o ambos. Existen autores que se basan en observación con técnicas de rutina (Hematoxilina-Eosina) y en la presencia o no de hematíes intravasculares para diferenciar entre un tipo vascular u otro¹⁶⁴; en otros trabajos^{137,171,174,176,178} se amplía esta valoración con la tinción de rutina para elásticas (tinción de Van Gieson), o bien con técnicas inmunohistoquímicas adicionales tales como CD34^{170,173} y CD31¹⁷⁰ que tiñen endotelios vasculares y D2-40¹⁷⁷ para marcar endotelios linfáticos. Por otra parte no queda definido en muchos de los trabajos citados cuantas secciones de tumor se estudian, si la búsqueda de invasión vascular y/o linfática se realiza en localización intratumoral o bien en la vecindad del mismo. Otros posibles sesgos hallados son la valoración de los casos en tiempos distintos con la diferencia de técnicas complementarias utilizadas, la ausencia de claros criterios estandarizados y la ausencia de un mínimo establecido de secciones a valorar¹⁷³. Obviamente a este respecto, mencionar que hay grupos con doble o triple valoración ciega y consenso posterior en el que este sesgo quedaría reducido de manera considerable.

Nuestra serie, como se ha comentado, es homogénea desde el punto de vista de único diagnóstico de ADC, con las distintas subcategorizaciones ya referidas, tratamiento exclusivamente quirúrgico, así como ausencia del manejo terapéutico (quimioterapia adyuvante y/o neoadyuvante).

En nuestro estudio la invasión vascular se relacionó significativamente con el tamaño tumoral, la invasión linfática, la invasión perineural, la necrosis, el grado nuclear, el número de mitosis y el tamaño de la invasión.

Desde un punto de vista pronóstico, la invasión vascular y linfática fueron factores que condicionaron la supervivencia mediante el análisis univariante, coincidiendo con diversos autores^{35,54,137,159-161,163-171,173-175}. Asimismo, desde un punto de vista multivariante, la invasión vascular fue la primera variable que entró en regresión seguida de la necrosis tumoral. Autores como Pechet y cols.¹⁶⁵, Maeda y cols.^{35,54,168}, Naito y cols.¹⁷¹, Ruffini y cols.¹⁷³, etc. coinciden con nuestros resultados desde una

perspectiva multivariante. Por el contrario, cabe señalar que Strano y cols.¹⁶⁴ no comprobaron que la invasión vascular fuera un factor pronóstico independiente.

Otra vía importante de diseminación tumoral es la invasión perineural, a la cual se le ha prestado atención en tumores de cabeza y cuello, páncreas, colon y recto, vía biliar, etc., por cuanto que es un marcador fundamentalmente de mal pronóstico¹⁷⁹.

Sin embargo, es escasa la literatura publicada en relación a la invasión perineural en el CPNM y, aunque son estudios recientes, éstos analizan series de pacientes operados en las que están incluidos todos los estadios y todas las estirpes histológicas, por lo que no es fácil tener una visión clara del valor pronóstico de la invasión perineural en el ADC pulmonar.

En nuestra serie la invasión perineural se relacionó significativamente con factores de mal pronóstico como el tamaño tumoral y la invasión vascular. Sin embargo, y contrariamente a lo comunicado por Sayar y cols.¹⁸⁰ y Demir y cols.¹⁸¹, quienes demuestran que la invasión perineural es uno de los factores pronóstico independiente en el análisis multivariado, no hemos encontrado impacto alguno en la supervivencia tanto en el análisis univariante como multivariante, coincidiendo con otros estudios^{162,180,182}.

La necrosis tumoral ha sido descrita como factor de mal pronóstico en pacientes con CPNM en todos los estadios de enfermedad¹⁸³. Desde una perspectiva multivariante, la necrosis tumoral junto a otros factores pronósticos como la invasión perineural¹⁸⁵, la invasión linfática, la expresión de E-cadherina y p53¹⁸⁶, así como el sexo masculino y el tamaño de invasión tumoral²⁴, es un factor independiente que condiciona la supervivencia. Adicionalmente, en un reciente trabajo dedicado exclusivamente a la necrosis tumoral, ésta se mostró como factor pronóstico condicionado tanto el tiempo libre de enfermedad como la supervivencia¹⁸⁷.

En nuestros resultados hemos referido que la necrosis se relacionó significativamente con otros factores como el tamaño tumoral, el grado de diferenciación, la invasión vascular y linfática, el número de mitosis y el tamaño de la invasión. Igual-

mente, pudimos comprobar que condicionaba la supervivencia tanto en el análisis univariante como en el multivariante, siendo la segunda variable que entró en regresión tras la invasión vascular.

Por todo ello, y coincidiendo con los autores antes citados, que recomiendan la utilización de terapias adicionales tras la cirugía para estos pacientes, consideramos que sería interesante incluir a la necrosis tumoral en las clasificaciones tradicionales, lo que ayudaría a individualizar el tratamiento en las fases iniciales del CPNM.

En cuanto al grado nuclear, no existen criterios lo suficientemente objetivos para llegar a establecer un sistema de gradación fiable^{138,140,142}. Algunos autores establecen un sistema sencillo de valoración morfológica nuclear¹⁴⁰, mientras otros establecen también un sistema de gradación nuclear o de atipia citológica en función del pleomorfismo nuclear y la presencia de nucléolo evidente¹³⁸. Otros autores relacionan para definir el grado nuclear detalles tales como el diámetro nuclear, atipia nuclear, ratio núcleo/citoplasma, patrón de cromatina, prominencia del nucléolo, así como inclusiones intranucleares, además del patrón arquitectural, número de mitosis y mitosis atípicas¹⁴² o empleando métodos de estudio de imagen digital con una evaluación muy detallada y pormenorizada, de difícil traslación a la rutina asistencial¹⁸⁸.

En nuestro trabajo, siguiendo los criterios descritos por Kadota y cols.¹⁴² en cuanto a tamaño y morfología del núcleo en asociación a la presencia o no de nucléolo según los criterios de Barletta y cols.¹³⁸, hemos podido comprobar que el grado nuclear se relacionó significativamente con el grado de diferenciación tumoral, la invasión vascular y linfática, con el número de mitosis y con el tamaño de la invasión. Sin embargo, y contrariamente a los resultados obtenidos por los autores anteriormente citados, no comprobamos impacto alguno en la supervivencia tanto en el análisis univariante, como en el multivariante.

Respecto a la influencia que el número de mitosis pueda tener en el pronóstico hay divergencia entre distintos estudios. Algunos autores afirman que condiciona la supervivencia^{189,190}, otros^{138,142}, por el contrario, no hallan en el número de mitosis,

valorado de manera aislada, una relación estadísticamente significativa con el pronóstico, hecho que coincide con nuestros resultados.

Como resumen global de este trabajo, cabe destacar varios puntos:

En primer lugar, la nueva propuesta de la IASLC/ATS/ERS, centrada en los distintos subtipos histológicos y en la invasión, ha actualizado el concepto de ADC pulmonar en cinco grandes patrones predominantes. Los nuevos conceptos de AIS y MIA se han introducido para definir el estado de los pacientes que tendrán una supervivencia excelente. Sin embargo, sigue siendo necesaria una aclaración significativa de los subtipos y de la invasión, con el fin de conseguir una mejora, con definiciones más precisas que permitan un entrenamiento y educación posterior en la interpretación de la terminología aplicada.

Por otro lado, y como se ha comentado anteriormente, el sistema TNM se basa exclusivamente en criterios anatómicos de extensión de la enfermedad tumoral. 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 mismo^{47,49,57}. 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.

Como nos marcamos inicialmente, uno de los objetivos 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. En nuestra experiencia, y mediante el análisis multivariante, la presencia de invasión vascular y la necrosis tumoral condicionaron de manera significativa la supervivencia.

Igualmente, 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 decisiones terapéuticas 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.

A todo ello cabría añadir los análisis moleculares aplicables al CPNM^{55,56}. No obstante, la elaboración de modelos de riesgo de tipo molecular es una tarea compleja a la que se suma que no todos los grupos de trabajo pueden disponer de estas tecnologías. En este sentido, entendemos que el problema debe ser abordado de forma completa desde una perspectiva clínico-patológica^{35,54,57}, donde aún restan numerosos aspectos por aclarar. Así en nuestro análisis y experiencia, la estimación del riesgo a partir de la presencia de invasión vascular y de necrosis, logra diferenciar tres grupos con un pronóstico significativamente distinto.

En nuestra opinión, el estudio de estos factores pronósticos podría tener un efecto traslacional más inmediato y, por lo tanto, más eficaz en la práctica clínica. 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 estadios iniciales del CPNM, incluso aun cuando el tamaño tumoral sea pequeño y no haya signos de afectación más allá del propio parénquima pulmonar.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. El concepto de ADC pulmonar engloba subgrupos tumorales con un pronóstico distinto. El AIS y el MIA tienen una supervivencia significativamente distinta al resto de los subgrupos.
2. En nuestra experiencia, no hemos logrado validar los distintos grupos de riesgo elaborados por Yoshizawa y cols., en base a la nueva propuesta de clasificación de los ADC de la IALSC/ATS/ERS.
3. El tamaño tumoral es un factor pronóstico, si bien no entró en regresión en el análisis multivariante.
4. Igualmente, la invasión de la pleura visceral determinó un peor pronóstico en los tumores con un diámetro igual o menor de 3 cm. Tampoco entró en regresión en el análisis multivariante.

5. Otra variable morfológica como el grado de diferenciación tumoral, invasión vascular, invasión linfática, necrosis y tamaño de invasión mostraron impacto en la supervivencia.

6. Desde una perspectiva multivariante, la invasión vascular y la necrosis tumoral fueron las únicas variables que entraron en regresión.

7. La confección de grupos de riesgo en base a estas dos variables morfológicas, no incluidas en el actual sistema TNM, logran establecer una mejor estimación del pronóstico que el citado sistema de estadificación.

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. Patel JD. Lung cancer in women. *J Clin Oncol* 2005;23:3212-8.
5. 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.
6. Levi F, Bossetti 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.
7. 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.
8. 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.
9. Datos epidemiológicos sobre cáncer de pulmón en la Comunidad Valenciana 2005 y 2007. Plan Oncológico de la Comunidad Valenciana. Valencia: Consellería de Sanitat; 2008.
10. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung: preliminary report. *Br Med J* 1952;2:739-48.

11. Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review. *J Clin Oncol* 2007;25:561-70.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. *Lung Cancer* 2003;41:245-58.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Travis WD, Brambilla E, Riely GJ. New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol* 2013;31:992-1001.
22. Urer HN, Kocaturk CI, Gunluoglu MZ, Arda N, Bedirhan MA, Fener N, et al. Relationship between lung adenocarcinoma histological subtype and patient prognosis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2014;20:12-8.
23. Weissferdt A, Kalhor N, Marom EM, Benveniste MF, Godoy MC, Correa AM, et al. Early-stage pulmonary adenocarcinoma (T1N0M0): a clinical, radiological, surgical, and pathological correlation of 104 cases. The MD Anderson Cancer Center Experience. *Mod Pathol* 2013;26:1065-75.

-
24. 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.
25. 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.
26. Woo T, Okudela K, Mitsui H, Tajiri M, Yamamoto T, Rino Y, et al. Prognostic value of the IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma in stage I disease of Japanese cases. *Pathol Int* 2012;62:785-91.
27. Hung JJ, Jeng WJ, Chou TY, Hsu WH, Wu KJ, Huang BS, et al. Prognostic value of the new International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society Lung Adenocarcinoma Classification on death and recurrence in completely resected stage I lung adenocarcinoma. *Ann Surg* 2013;258:1079-86.
28. Yanagawa N, Shiono S, Abiko M, Ogata SY, Sato T, Tamura G. New IASLC/ATS/ERS classification and invasive tumor size are predictive of disease recurrence in stage I lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2013;8:612-8.
29. Takahashi Y, Ishii G, Aokage K, Hishida T, Yoshida J, Nagai K. Distinctive histopathological features of lepidic growth predominant node-negative adenocarcinomas 3-5 cm in size. *Lung Cancer* 2013;79:118-24.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.

34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Asamura H. Treatment of choice for stage I non-small cell lung cancer: surgery or radiotherapy?. *J Thorac Oncol* 2006;1:766-7.
38. Denoix PF. Enquête permanente dans les centres anticancereaux. *Bull Inst Nat Hyg* 1946;1:70-5.
39. Goldstraw P. The 7th edition of TNM in lung cancer: what now? *J Thorac Oncol* 2009;4:671-3.
40. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest* 2009;136:260-71.
41. 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.
42. 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.
43. Pisters KM, Darling G. The IASLC Lung Cancer Staging Project: "the nodal zone". *J Thorac Oncol* 2007;2:583-4.
44. 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.
45. 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.

-
46. 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.
47. Barr LC, Baum M. Time to abandon TNM staging of breast cancer?. *Lancet* 1992;339:915-7.
48. Burke H, Henson DE. Criteria for prognostic factors and for an enhanced prognosis system. *Cancer* 1993;72:3131-35.
49. Mitra I. Failure of the TNM system. *Lancet Oncol* 2003;4:59.
50. 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.
51. 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.
52. Jones DR, Daniel TM, Denlinger CE, Rundall BK, Smolking ME, Wick MR. Stage IB non-small cell lung cancers: are they all the same? *Ann Thorac Surg* 2006;81:1958-62.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. Padilla J, Calvo V, Peñalver JC, Zarza AG, Pastor J, Blasco E, et al. Survival and risk model for stage IB non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002;36:43-8.
58. 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.

59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y, et al. Diagnosis of lung adenocarcinoma in resected specimens: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society Classification. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:685-705.
64. World Health Organization. Histological typing of lung tumours. Geneva: WHO; 1967.
65. World Health Organization. Histological typing of lung tumours. Geneva: WHO; 1981.
66. Travis W, Colby T, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E. World Health Organization International Histological Classification of Tumours. Histological Typing of Lung and Pleural Tumours. 3rd Ed. Berlin: Springer; 1999.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.

-
71. Garfield DH, Cadranell JL, Wislez M, Franklin WA, Hirsch FR. The bronchioloalveolar carcinoma and peripheral adenocarcinoma spectrum of diseases. *J Thorac Oncol* 2006;6:344-59.
72. Arenberg D. Bronchioloalveolar lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:306S-135.
73. Fukui T, Mitsudomi Y. Small peripheral lung adenocarcinoma: clinicopathological features and surgical treatment. *Surg Today* 2010;40:191-8.
74. Amin MB, Tamboli P, Merchant SH, Ordonez NG, Ro J, Ayala A, et al. Micropapillary component in lung adenocarcinoma: a distinctive histologic feature with possible prognostic significance. *Am J Surg Pathol* 2002;26:358-64.
75. Miyoshi T, Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K, Shirakusa T, Tsuchiya E, et al. Early-stage lung adenocarcinomas with a micropapillary pattern, a distinct pathologic marker for a significantly poor prognosis. *Am J Surg Pathol* 2003;27:101-9.
76. 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.
77. Sakurai H, Maeshima A, Watanabe S, Suzuki K, Tsuchiya R, Maeshima A, et al. Grade of stromal invasion in small adenocarcinoma of the lung: histopathological minimal invasion and prognosis. *Am J Surg Pathol* 2004;28:198-206.
78. Motoi N, Szoke J, Riely GJ, Seshan VE, Kris MG, Rusch VW, et al. Lung adenocarcinoma: modification of the 2004 WHO mixed subtype to include the major histologic subtype suggests correlations between papillary and micropapillary adenocarcinoma subtypes, EGFR mutations and gene expression analysis. *Am J Surg Pathol* 2008;32:810-27.
79. 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.
80. 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.
81. Alexiou C, Onyeaka CV, Beggs D. Do women live longer following lung resection for carcinoma? . *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:319-25.
82. 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.

83. Riquet M, Foucault 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer* 2001;31:139-48.
88. 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.
89. Yokose T, Suzuki K, Nagai K, Nishiwaki Y, Sasaki S, Ochiai A. Favorable and unfavorable morphological prognostic factors in peripheral adenocarcinoma of the lung 3 cm or less in diameter. *Lung Cancer* 2000;29:179-88.
90. Castro CY, Coffey DM, Medeiros LJ, Cagle PT. Prognostic significance of percentage of bronchioloalveolar pattern in adenocarcinomas of the lung. *Ann Diagn Pathol* 2001;5:274-84.
91. Terasaki H, Niki T, Matsuno Y, Yamada T, Maeshima A, Asamura H, et al. Lung adenocarcinoma with mixed bronchioloalveolar and invasive components. Clinicopathological features, subclassification by extent of invasive foci, and immunohistochemical characterization. *Am J Surg Pathol* 2003;27:937-51.
92. 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.
93. Sica G, Yoshizawa A, Sima CS, Azzoli CG, Downey RJ, Rusch VW, et al. A grading system of lung adenocarcinomas based on histologic pattern is predictive of disease recurrence in stage I tumors. *Am J Surg Pathol* 2010;2010:1155-62.
94. Grilley-Olson J, Hayes DN, Moore DT, Leslie KO, Wilkerson M, Qaqish BF, et al. Validation of interobserver agreement in lung cancer assessment: hematoxylin-eosin diagnostic reproducibility for non-small cell lung cancer: the 2004 World Health

Organization classification and therapeutically relevant subsets. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:32-40.

95. Kerr KM. Clinical relevance of the new IASLC/ERS/ATS adenocarcinoma classification. *J Clin Pathol* 2013;66:832-8.

96. Warth A, Cortis J, Fink L, Fisseler-Eckhoff A, Geddertm H, Hager T, et al. Training increases concordance in classifying pulmonary adenocarcinomas according to the novel IASLC/ATS/ERS classification. *Virchows Arch* 2012;461:185-93.

97. Solis LM, Behrens C, Raso MG, Lin HY, Kadara H, Yuan P, et al. Histologic patterns and molecular characteristics of lung adenocarcinoma associated with clinical outcome. *Cancer* 2012;118:2889-99.

98. Suh JH. Current readings: pathology, prognosis, and lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2013;25:14-21.

99. Ha SY, Roh MS. The new 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification of lung adenocarcinoma in resected specimens: clinicopathologic relevance and emerging issues. *Korean J Pathol* 2013;47:316-25.

100. Thunnissen E, Beasley MB, C BA, Brambilla E, Chirieac LR, Dacic S, et al. Reproducibility of histopathological subtypes and invasion in pulmonary adenocarcinoma. An international interobserver study. *Mod Pathol* 2012;25:1574-83.

101. Joubert P, Rekhtman N, Moreira AL. Complex glands (cribriform and fused glands) are patterns of high grade adenocarcinoma in the lung. *Mod Pathol* 2013;26:Suppl 2: 456A.

102. Xu L, Tavora F, Battafarano R, Burke A. Adenocarcinomas with prominent lepidic spread: retrospective review applying new classification of the American Thoracic Society. *Am J Surg Pathol* 2012;36:273-82.

103. Warth A, Stenzinger A, von Brünneck AC, Goepfert B, Cortis J, Petersen I, et al. Interobserver variability in the application of the novel IASLC/ATS/ERS classification for pulmonary adenocarcinomas. *Eur Resp J* 2012;40:1221-7.

104. Well JM, Mukhoothyay S, Mani S. Application of the new proposed adenocarcinoma classification: a reproductibility study. *Mod Pathol* 2013;26:Suppl 2:456A.

105. Kadota K, Yeh YC, Sima CS, Rusch VW, Moreira AL, Adusumilli PS, et al. The cribriform pattern identifies a subset of acinar predominant tumors with poor prognosis in patients with stage I lung adenocarcinoma: a conceptual proposal to classify cribriform predominant tumors as a distinct histologic subtype. *Mod Pathol* 2013.

106. Borczuk. Citado por Ha, SY y cols.(99).
107. Andreia. Citado por Ha, SY y cols.(99).
108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. Casali C, Erica S, Morandi U. The prognostic impact of tumor size in resected stage I non-small cell lung cancer: evidence for a two thresholds tumor diameters classification. *Lung Cancer* 2006;54:185-91.
117. 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.
118. 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.
119. Mountain CF. A new international staging system of lung cancer. *Chest* 1986;89:225S-33S.

-
120. 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.
121. 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.
122. 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.
123. 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.
124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. 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.
128. Sobin LH, Wittekind CH, editors. *TNM classification of malignant tumours*. 6th ed. New York: Wiley-Liss; 2002.
129. 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.
130. 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.
131. 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.

132. 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.
133. 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.
134. 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.
135. 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.
136. Robinson BM, Kennedy C, McLean J, McCaughan BC. Node-negative non-small cell lung cancer: pathological staging and survival in 1765 consecutive cases. *J Thorac Oncol* 2011;6:1691-6.
137. Mizuno T, Ishii G, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Mochizuki T, et al. Identification of a low risk subgroup of stage IB lung adenocarcinoma patients. *Lung Cancer* 2008;62:302-8.
138. Barletta JA, Yeap BY, Chirieac LR. Prognostic significance of grading in lung adenocarcinoma. *Cancer* 2010;116:659-69.
139. 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.
140. Chung CK, Zaino R, Stryker JA, O'Neill M, Jr., DeMuth WE, Jr. Carcinoma of the lung: evaluation of histological grade and factors influencing prognosis. *Ann Thorac Surg* 1982;33:599-604.
141. Petersen I, Kotb WF, Friedrich KH, Schluns K, Bocking A, Dietel M. Core classification of lung cancer: correlating nuclear size and mitoses with ploidy and clinicopathological parameters. *Lung Cancer* 2009;65:312-8.
142. Kadota K, Suzuki K, Kachala SS, Zabor EC, Sima CS, Moreira AL, et al. A grading system combining architectural features and mitotic count predicts recurrence in stage I lung adenocarcinoma. *Mod Pathol* 2012;25:1117-27.
143. 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.

144. 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.

145. 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.

146. Union International Contre le Cancer. Clasificación de malignant tumour, 4th ed. Berlin, Heidelberg- New York: Spinger; 1987.

147. 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.

148. 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.

149. 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.

150. Hammar SP. Common Tumors. In Dail DH, Hammar SP, (Eds), *Pulmonary Pathology*, 1st ed. New York: Springer-Verlag; 1988. p.727-845.

151. Japan Lung Cancer Society. Classification of Lung Cancer. First English ed. Tokyo: Kanehara Publishing; 2000.

152. 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.

153. 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.

154. 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.

155. Manac'h D, Riquet M, Medioni J, Le Pimpec-Barthes F, Dujon A, Danel C. Visceral pleura invasion by non-small cell lung cancer: an underrated bad prognostic factor. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1088-93.

156. Kang JH, Kim KD, Chung KY. Prognostic value of visceral pleura invasion in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23:865-9.
157. 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.
158. 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.
159. Shields T. The location of station 11 pulmonary lymph nodes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:402-3.
160. 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.
161. 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.
162. 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.
163. Arame A, Mordant P, Cazes A, Foucault C, Dujon A, Le Pimpec Barthes F, et al. Characteristics and prognostic value of lymphatic and blood vascular microinvasion in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2012;94:1673-9.
164. Strano S, Lupo A, Lococo F, Schussler O, Loi M, Younes M, et al. Prognostic significance of vascular and lymphatic emboli in resected pulmonary adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg* 2013;95:1204-10.
165. 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.
166. 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.
167. 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.
168. 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.

-
169. 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.
170. 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.
171. 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.
172. Maeshima AM, Tochigi N, Yoshida A, Asamura H, Tsuta K, Tsuda H. Histological scoring for small lung adenocarcinomas 2 cm or less in diameter: a reliable prognostic indicator. *J Thorac Oncol* 2010;5:333-9.
173. 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.
174. Shoji F, Haro A, Yoshida T, Ito K, Morodomi Y, Yano T, et al. Prognostic significance of intratumoral blood vessel invasion in pathologic stage IA non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2010;89:864-9.
175. Hishida T, Yoshida J, Maeda R, Ishii G, Aokage K, Nishimura M, et al. Prognostic impact of intratumoural microvascular invasion and microlymphatic permeation on node-negative non-small-cell lung cancer: which indicator is the stronger prognostic factor? *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43:772-7.
176. Maeda R, Yoshida J, Ishii G, Hishida T, Nishimura M, Nagai K. Prognostic impact of intratumoral vascular invasion in non-small cell lung cancer patients. *Thorax* 2010;65:1092-8.
177. Tsuchiya T, Akamine S, Muraoka M, Kamohara R, Tsuji K, Urabe S, et al. Stage IA non-small cell lung cancer: vessel invasion is a poor prognostic factor and a new target of adjuvant chemotherapy. *Lung Cancer* 2007;56:341-8.
178. Kato T, Ishikawa K, Aragaki M, Sato M, Okamoto K, Ishibashi T, et al. Angiolymphatic invasion exerts a strong impact on surgical outcomes for stage I lung adenocarcinoma, but not non-adenocarcinoma. *Lung Cancer* 2012;77 394-400.
179. Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH, Albo D. Perineural invasion in cancer. A review of the literature. *Cancer* 2009;115:3379-91.

180. Sayar A, Turna A, Solak O, Kilicgun 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.
181. 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.
182. 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.
183. 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.
184. 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.
185. 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.
186. Cho S, Sung SW, Jheon S, Chung JH. Risk of recurrence in surgically resected stage I adenocarcinoma of the lung: histopathologic and immunohistochemical analysis. *Lung* 2008;186:411-9.
187. 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.
188. Nakazato Y, Minami Y, Kobayashi H, Satomi K, Anami Y, Tsuta K, et al. Nuclear grading of primary pulmonary adenocarcinomas: correlation between nuclear size and prognosis. *Cancer* 2010;116:2011-9.
189. Takise A, Kodama T, Shimosato Y, Watanabe S, Suemasu K. Histopathologic prognostic factors in adenocarcinomas of the peripheral lung less than 2 cm in diameter. *Cancer* 1988;61:2083-8.
190. Kurokawa T, Matsuno Y, Noguchi M, Mizuno S, Shimosato Y. Surgically curable "early" adenocarcinoma in the periphery of the lung. *Am J Surg Pathol* 1994;18:431-8.
191. Shimosato Y, Suzuki A, Hashimoto T, Nishiwaki Y, Kodama T, Yoneyama T, et al. Prognostic implications of fibrotic focus (scar) in small peripheral lung cancers. *Am J Surg Pathol* 1980;4:365-73.

-
192. Suzuki K, Yokose T, Yoshida J, Nishimura M, Takahashi K, Nagai K, et al. Prognostic significance of the size of central fibrosis in peripheral adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2000;69:893-7.
193. Borczuk AC, Qian F, Kazeros A, Eleazar J, Assaad A, Sonett J, et al. Invasive size is an independent predictor of survival in pulmonary adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2009;33:462-9.
194. Yamashiro K, Yasuda S, Nagase A, Hirata T, Nojima T, Nagashima K. Prognostic significance of an interface pattern of central fibrosis and tumor cells in peripheral adenocarcinoma of the lung. *Hum Pathol* 1995;26:67-73.
195. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-81.
196. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistic arising in its considerations. *Cancer Chemother Rep* 1966;50:163-70.
197. 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.
198. Cox DR. Regression model and life tables. *J R Stat Soc* 1972;34:187-220.
199. Breslow N. A generalized Kruskal-Wallis test for comparing k samples subject to unequal censorship. *Biometrika* 1970;57:579-94.
200. Tarone R, Ware J. On distribution-free tests for equality of survival distributions. *Biometrika* 1977;64:156-60.