

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Cirugía



TESIS DOCTORAL

**Invasión de la pleura visceral como factor pronóstico del carcinoma
brocogénico no células pequeñas**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Régulo José Ávila Martínez

Directores

**Felipe de la Cruz Vigo
María del Carmen Marrón Fernández
Antonio Pablo Gámez García**

Madrid, 2018

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN
EN CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



**INVASIÓN DE LA PLEURA VISCERAL COMO
FACTOR PRÓNOSTICO DEL CARCINOMA
BRONCOGÉNICO NO CÉLULAS PEQUEÑAS**

Tesis Doctoral

Régulo José Ávila Martínez

Bajo la dirección de los doctores:

Dr. Felipe De La Cruz Vigo

Dra. María del Carmen Marrón Fernández

Dr. Antonio Pablo Gámez García

Madrid, Enero 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN
EN CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



**INVASIÓN DE LA PLEURA VISCERAL COMO
FACTOR PRÓNOSTICO DEL CARCINOMA
BRONCOGÉNICO NO CÉLULAS PEQUEÑAS**

Tesis Doctoral

Régulo José Ávila Martínez

Madrid, Enero 2017

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Carmen Marrón, maestra y mentora. Sin su constancia, sus conocimientos y su confianza en mi, no habría podido finalizar este proyecto.

Al Dr. Pablo Gámez, asesor constante de este trabajo, por sus enseñanzas dentro y fuera del quirófano, y por sus consejos para seguir en la búsqueda del conocimiento fuera del 12 de Octubre.

Al Dr. Felipe de la Cruz Vigo, tutor y coordinador de esta tesis, gran profesional y valiosa persona que me ha brindado su mano para sacar adelante este proyecto.

A la Unidad de Epidemiología del Hospital 12 de Octubre. En especial a David Lora, siempre dispuesto a recibirme, a pesar de su complicada agenda, su ayuda ha sido fundamental en este proyecto.

Al Servicio de Anatomía Patológica del Hospital 12 de Octubre, por su colaboración desinteresada en esta investigación.

Al Servicio de Cirugía de Tórax del Hospital 12 de Octubre, hogar de mi formación como cirujano. A mi primer jefe de servicio el Dr. José Luis Martín de Nicolás, por su apoyo continuo y por su amistad. Al Dr. Emilio Larrú, y sus grandes consejos con un acierto infinito. Al resto de los adjuntos del servicio, por su paciencia como instructores durante mi formación.

A mis hermanos de residencia, unas personas maravillosas, y mejores amigos que me ha otorgado la Cirugía Torácica.

A mis compañeros del Hospital Clinic de Barcelona por sus enseñanzas y apoyo incondicional.

A mis actuales compañeros de Cirugía Torácica. Al Dr. Baquero, mi actual jefe de servicio, y al Dr. Garrido, dos nuevos maestros de cirugía torácica, y dos caballeros excepcionales, que me han apoyado y ayudado para finalizar este proyecto.

A los Hospitales 12 de Octubre de Madrid, Clinic de Barcelona y Hospital Central de la Defensa, casas de mi formación como cirujano e investigador. A todo el personal de enfermería de estos hospitales, pero en especial al personal de enfermería del 12 de Octubre.

Al Profesor Antonio Morocoima, amigo, maestro y padrino, con quien di mis primeros pasos en investigación.

A los dos pilares fundamentales de mi formación, los mejores padres que se puedan tener, Cruz y Regulo. A mis queridos hermanos Ike y Erlinda, y mis sobrinos Juan, Diego y Mauro.

Al gran amor de mi vida, y compañera de toda esta aventura, Ana, sin tu paciencia y sin tu ayuda, habría sido imposible dedicar tantas horas a este proyecto. A esas nuevas “personitas” que hacen que la vida tenga aun más sentido, mi Santiago; y esa otra que esta por llegar, mi Nicolás.

ÍNDICE:

LISTADO DE ABREVIATURAS	9
LISTADO DE TABLAS	11
LISTADO DE GRAFICOS	13
A. 1. RESUMEN	15
A. 2. ABSTRACT	17
B. INTRODUCCIÓN	21
1. Epidemiología	21
2. Histología	22
3. Clasificación TNM del Carcinoma Broncogénico	24
4. Factores Pronósticos del Carcinoma Broncogénico	26
4.1 Factores Pronósticos del CBNCP en Enfermedad Avanzada	28
4.2 Factores Pronósticos del CBNCP en Enfermedad Clínica	
Resecable	28
4.2.1 Factores dependientes del tumor	29
4.2.2 Factores dependientes del paciente	36
4.2.3 Factores dependientes de otros tratamientos	41
5. Vías de abordaje y tipos de incisiones torácicas	42
5.1. Incisiones torácicas abiertas	42
5.1.1 Toracotomía posterolateral	41
5.1.2 Toracotomía posterior amiotómica	43
5.1.3 Toracotomía axilar	44
5.1.4 Toracotomía anterolateral	44
5.1.5 Esternotomía media	45
5.1.6 Toracoesternotomía (hemi-clamshell)	46
5.1.7 Toracoesternotomía bilateral (clamshell)	46

5.2. Incisiones torácicas cerradas o video asistidas	46
6. Consideraciones actuales para la próxima edición del TNM del cáncer de pulmón.	47
7. La Pleura	48
7.1 Anatomía y embriología de la pleura	48
7.1.1 Pleura visceral	49
7.1.2 Pleura parietal	51
7.2 Estudio histológico de la pleura visceral en Carcinoma broncogénico	52
7.3 Invasión de la Pleura visceral	52
C. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	57
1. Hipótesis	57
2. Objetivos	57
D. MATERIALES Y MÉTODOS	59
1. Población	59
2. Métodos	62
2.1 Métodos de estadificación tumoral	63
3. Análisis de Datos	63
3.1 Análisis estadístico	63
3.1.1 Análisis descriptivo	63
3.1.2 Análisis de asociación	63
3.1.3 Estudio de Factores pronóstico de supervivencia	64
3.1.3.1 Análisis Univariante de Supervivencia	64
3.1.3.2 Análisis Multivariante de Supervivencia	64
4. Tratamiento de la Bibliografía	65

E. RESULTADOS	67
1. Características generales de la población estudiada	67
2. Resultados del estudio de Supervivencia	72
2.1 Supervivencia global de la población	72
2.2 Resultados del estudio analítico de la Pleura visceral como factor pronóstico en el CBNCP	72
2.2.1 Resultados del estudio de supervivencia	72
2.2.2 Supervivencia global de la población B	72
2.2.3 Análisis pronóstico univariante	73
2.2.4 Comparación de las variables clínicas y patológicas según la afectación de la Pleura Visceral	77
2.2.5 Análisis pronóstico multivariante	77
3. Resultados de la Relación entre la Invasión de la Pleura Visceral y la afectación ganglionar	84
F. DISCUSIÓN	87
1. Análisis descriptivo y pronóstico univariante de las variables clínicas estudiadas	87
2. Análisis descriptivo y pronóstico univariante de las variables patológicas estudiadas	91
3. Análisis de la afectación de la pleura visceral como factor pronóstico de supervivencia	96
4. Análisis de la relación de la pleura visceral con la afectación ganglionar	96
5. Limitaciones del Estudio	100

6. Fortalezas y aplicaciones clínicas del estudio	101
G. CONCLUSIONES	103
H GRÁFICOS	105
I. ANEXOS	115
J. BIBLIOGRAFÍA	125

LISTA DE ABREVIATURAS

ACOSOG: American College of Surgeons Oncology Group

ATS: American Thoracic Society

ACC: American College of Cardiology

AHA: American Heart Association

CB: Carcinoma Broncogénico

CBCP: Carcinoma Broncogénico Células Pequeñas

CBNCP: Carcinoma Broncogénico no Células Pequeñas

DS: Desviación Estándar

DCLO: Capacidad de Difusión de Monóxido de Carbono.

ECOG: Escala ECOG; valora el estado general del paciente. Diseñada por el Eastern Cooperative Oncologic Group.

ERS: European Respiratory Society

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

ESMO: European Society for Medical Oncology

ESTS: European Society of Thoracic Surgeons.

GCCB- S: Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de SEPAR

HR: Hazard Ratio

IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer.

IC: Intervalo de Confianza

IPV: Invasión de la Pleura Visceral.

IRMA: Immuno Radio Metric Assay, Análisis Inmunoradiométrico

MTS: Marcadores Tumoraes Séricos

p: Estadístico de Probabilidad

OMS: Organización Mundial de la Salud

PET: Tomografía de Emisión de Positrones

PV: Pleura Visceral

SCC: Antígeno Específico de Células Escamosas

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y de Cirugía Torácica

TAC: Tomografía Axial Computarizada

TNM: Clasificación de la Extensión Tumoral. Tumor, adenopatías, Metástasis

TNMc: clasificación TNM clínica.

TNMp: clasificación TNM quirúrgico-patológica.

UICC: Union for International Cancer Control

UE: Unión Europea.

USEB: Ultrasonografía Endobronquial.

FEV1: Volumen Espiratorio Forzado en el Primer Segundo.

LISTADO DE TABLAS

-Tabla I. Características en la Fase Clínica de los pacientes con Carcinoma Broncogénico intervenidos en el Hospital 12 de Octubre de Madrid con intención curativa . Variables Categóricas.

-Tabla II. Características en la Fase Patológica de la población en estudio. Variables Categóricas. Variables categóricas y continuas.

-Tabla III. Variable Categóricas del seguimiento de los pacientes y del tratamiento recibido.

-Tabla IV. Resultado del análisis univariante de las variables clínicas en la supervivencia de los pacientes.

-Tabla V. Resultado del análisis univariante de las variables patológicas en la supervivencia de los pacientes.

-Tabla VI. Resultado del análisis multivariante de todas las variables del estudio.

-Tabla VII. Resultados del análisis multivariante de la pleura visceral, y su relación con otras variables.

-Tabla VIII. Resultado del análisis univariante en la supervivencia de las diferentes variables clínicas y patológicas según la afectación o no de la PV.

-Tabla IX. Relación entre la afectación ganglionar y la afectación de la PV en la población de estudio B.

-Tabla X. Relación entre la afectación ganglionar y la afectación de la PV en la población global de estudio.

LISTADO DE GRÁFICOS

- Gráfico 1. Población global de pacientes con Carcinoma Broncogénico intervenidos en el Hospital 12 de Octubre de Madrid con intención curativa entre 2005 y 2009. Criterios de exclusión para el análisis de supervivencia.
- Gráfico 2. Supervivencia global a 5 años de la población en estudio.
- Gráfico 3. Supervivencia global a 5 años de la población de análisis B.
- Gráfico 4. Supervivencia a 5 años de la población de análisis B con y sin invasión de la pleura visceral.
- Gráfico 5. Supervivencia a 5 años de la población de análisis B en tumores menores de 2 cm según la afectación de la pleura visceral.
- Gráfico 6. Supervivencia a 5 años de la población de análisis B en tumores de 2 a 3 cm según la afectación de la pleura visceral.
- Gráfico 7. Supervivencia a 5 años de la población de análisis B en tumores de 3 a 5 cm según la afectación de la pleura visceral.
- Gráfico 8. Supervivencia a 5 años de la población de análisis B en tumores de 5 a 7 cms según la afectación de la pleura visceral.
- Gráfico 9. Supervivencia a 5 años de la población de análisis B en tumores de mayores de 7 cm según la afectación de la pleura visceral.

A. RESUMEN

Introducción:

La invasión de la pleura visceral se reconoce como un factor de mal pronóstico en el cáncer de pulmón en tumores menores de 3 cm, en los que la invasión de la pleura visceral los clasifica como T2. Estudios recientes sustentan que la invasión de la pleura visceral en el carcinoma de pulmón pudiera actuar como factor pronóstico independiente del tamaño tumoral.

Objetivo:

El objetivo del estudio es determinar el papel que tiene la invasión de la pleura visceral en la supervivencia de una serie de pacientes con diagnóstico de carcinoma broncogénico no células pequeñas.

Hipótesis:

La invasión de la pleura visceral es un factor de mal pronóstico independientemente del tamaño tumoral. Además, la invasión de la pleura visceral se asocia con mayor afectación de ganglios linfáticos mediastínicos.

Materiales y Métodos:

La población de estudio incluyó a los pacientes intervenidos por carcinoma broncogénico entre enero de 2005 y diciembre de 2009, ambos inclusive, de forma consecutiva como una cohorte, con intención curativa en el Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid. Es un estudio retrospectivo, longitudinal y analítico sobre la población de pacientes referida. Los pacientes han sido recogidos de la base de datos del servicio de Cirugía torácica del

Hospital 12 de Octubre de Madrid y se categorizó la información a través de las historias clínicas y el registro de anatomía patológica.

Resultados:

De la población estudiada, el 88,4% fueron varones con una edad media de 65 años, el 89% eran o habían sido fumadores. La estirpe histológica más frecuente fue el carcinoma epidermoide (52%). El estadio clínico más frecuente fue el **Ia** con un 41%, en cambio el estadio patológico más frecuente fue el **Ib** con un 34,4%. Se constató la invasión de la pleura visceral en el 34,7% de los casos. El porcentaje de pacientes con cirugía incompleta fue de 11,19%.

La supervivencia se estimó mediante el método de Kaplan Meier. La supervivencia global a 5 años ha sido de 59,46% (IC 95%) con un tiempo medio de seguimiento de 6,05 años. El análisis de supervivencia final se realizó con una población **B** que excluye los pacientes con cirugías incompletas. La población **B** tuvo una supervivencia a 5 años de 64,61% (IC 95%) con una media de seguimiento de 5,74 años. El análisis univariante de supervivencia se realizó mediante el test de log-rank; las variables que más influyen en la supervivencia fueron: la edad mayor a 65 años ($p=0,001$), la EPOC ($p=0,02$), la categoría N2 patológica ($p=0,05$), la invasión de la pleura visceral ($p=0,001$) y la resección quirúrgica tipo lobectomía media ($p=0,001$).

El análisis multivariante se realizó mediante la regresión de riesgos proporcionales de Cox, las variables más destacadas en este análisis que influyeron de forma negativa e independiente en la supervivencia fueron: la invasión de la pleura visceral ($p=0,001$), la edad mayor a 65 años ($p=0,02$), la EPOC grave ($p=0,001$), la DM con terapia de insulina ($p=0,03$), el estadio clínico IIIa ($p=0,009$), la categoría N2 patológica y la

categoría T4 patológica ($p=0,02$). Al ajustar la variable pleura visceral con el resto de las variables se mantuvo con un HR de 3,33 (IC 95%: 2,27 – 5,08 y $p= 0,001$).

La supervivencia se vio afectada por la invasión de la pleura visceral en casi todas las categorías, modificando el pronóstico de los pacientes independientemente del tamaño tumoral y otras variables; excepto en la categoría N2 patológica presente, donde la supervivencia no se vio afectada por la invasión de la pleura visceral.

El análisis de la relación entre la invasión de la pleura visceral y la invasión del mediastino en la población global de estudio fue: OR de 1,623 (IC95%: 0,86-3,048 y $p=0,2$); y en la población de estudio B, OR de 1,01 (IC95%: 0,43-2,38 y $p=0,8$).

Conclusiones:

En esta serie de pacientes con carcinoma broncogénico de células no pequeñas con resección quirúrgica completa, la invasión de la pleura visceral fue un factor de mal pronóstico para la supervivencia de los pacientes, independiente del tamaño tumoral.

En esta serie de pacientes con carcinoma broncogénico de células no pequeñas con resección quirúrgica completa, la invasión de la pleura visceral no tuvo relación estadísticamente significativa con la afectación ganglionar mediastínica.

A.2 ABSTRACT

Introduction:

Invasion of visceral pleura in less than 3cm tumors, is known in lung cancer as a poor prognosis factor, and it classifies them as T2. Recent studies suggests that invasion of

visceral pleura may be a poor prognosis factor in lung cancer, regardless of the tumor size.

Aim:

The aim of this study is to determine the role of visceral pleura invasion in the survival of a series of patients diagnosed with non-small cell lung cancer.

Hypothesis:

Invasion of visceral pleura is a poor prognosis factor, regardless of tumoral size. Besides, invasion of visceral pleura is associated with a larger affectation of mediastinum lymph node.

Materials y Methods:

The studied population will include patients surgically treated for lung cancer between January 2005 and December 2009, both included, collected in a consecutive way as a cohort, with intention to treat, in the Department of Thoracic Surgery of the Hospital Universitario 12 de Octubre in Madrid. It is a retrospective, longitudinal and analytic designed study of the described population. Patients were collected from the database of the Department of Thoracic Surgery of the Hospital Universitario 12 de Octubre, and information was categorized through medical records and the registry of the Department of Pathology.

Results:

In the studied population 88.4% were male with a mean age of 65 years old, 89% of them were or have been smokers. The most frequent hystological class was epidermoid carcinoma (52%). The most frequent clinical stage was **Ia** with a 41%, whereas the

most frequent pathological stage was **Ib** with a 34.4%. Invasion of visceral pleura was present in 34.7% of the cases. The proportion of patients with incomplete surgery was 11.19%.

The survival was estimated by Kaplan Meier method. The overall survival in 5 years was 59.46% (CI 95%) with a follow up mean time of 6.05 years. The analysis of final survival was performed with a **B** population excluding patients with incomplete surgeries. Population **B** had a 5 years survival of 64.61% (CI 95%) with a follow up mean time of 5.74 years. Univariate survival analysis was performed by the log-rank test; the most influent variables in survival were: age above 65 years old ($p=0.001$), COPD ($p=0.02$), N2 pathological stage ($p=0.05$), invasion of visceral pleura ($p=0.001$) and type middle lobe lobectomy surgical resection ($p=0.001$).

The multivariate analysis was performed by Cox regression of proportional risks, the most prominent variables negatively and independently influencing survival were: invasion of visceral pleura ($p=0.001$), age above 65 years ($p=0.02$), severe CODP ($p=0.001$), diabetes mellitus treated with insulin ($p=0.03$), clinical stage IIIa ($p=0.009$) and N2 pathological stage, T4 pathological stage ($p=0.02$). After adjusting the invasion of visceral pleura with the rest of the variables, it remains with a HR of 3.33 (CI 95% = 2.27 - 5.08 and $p=0.001$).

The survival was affected by the invasion of visceral pleura in practically every category, modifying the prognosis of patients regardless of the tumoral size and other variables, except for N2 pathological stage, cases in which survival was not affected by the invasion of visceral pleura.

The analysis of the relation between visceral pleura and mediastinal invasion in the studied population was: OR 1.623 (CI 95%:0.86-3.048 and $p=0.2$), and in B population OR 1.01 (CI 95%: 0.43 - 2.38 and $p=0.8$)

Conclusion:

In this series of patients with non-small cell lung cancer with complete surgical resection, invasion of visceral pleura was a poor prognosis factor for survival, regardless of the tumoral size.

In this series of patients with non-small cell lung cancer with complete surgical resection, invasion of visceral pleura was not statistical significantly related with the mediastinal lymph node affectation.

B. INTRODUCCIÓN

1. Epidemiología, Prevalencia y Mortalidad del Carcinoma Broncogénico

A comienzos del siglo pasado el carcinoma de broncogénico (CB) era una enfermedad rara, pero con el incremento del consumo de tabaco, su incidencia aumentó de forma exponencial hasta el punto de llegar a constituir una epidemia mundial, que afecta tanto a países desarrollados como en vías de desarrollo. En la actualidad es una enfermedad con una alta prevalencia sin que haya perspectiva de disminuir tanto en España como en los países en vía de desarrollo en los próximos años.

El CB es el cáncer más frecuente en todo el mundo; afecta aproximadamente a 1,8 millones de personas cada año. Es la causa más frecuente de muerte por cáncer en hombres y la segunda más frecuente en mujeres. Se estima que en el año 2014, en Estados Unidos, hubo 224 mil nuevos afectados y murieron 150 mil personas ⁽¹⁾.

A nivel mundial, la mayor incidencia de cáncer de pulmón entre los varones se localiza en Europa Central y Mediterránea; mientras que en las mujeres es más frecuente en Norteamérica y Europa del Norte. Las variaciones en incidencia y en tendencia del cáncer de pulmón, a lo largo del mundo, se explican por las diferencias en la exposición al tabaco y en las medidas preventivas establecidas por los gobiernos ⁽²⁾. Debido a las variaciones del consumo de tabaco, algunos estudios pronósticos demuestran que en las próximas dos décadas el CB se incrementará un 2,7% en mujeres, mientras que en varones decrecerá un 1,3%. ^(3,4)

En España, como en el resto del mundo, el CB ha aumentado en los últimos años, este aumento se debe fundamentalmente a la generalización del consumo de tabaco en décadas pasadas, y es responsable de la tasa de mortalidad más alta por cáncer con un 20,6%. ⁽⁵⁾

El CB es la principal causa de muerte por cáncer en hombres en España^(5,6), representa el 27,4 % del total de fallecimientos por neoplasia, seguido por el de próstata y el de colon.

Con respecto a las mujeres españolas, se ha producido un incremento de la mortalidad por CB, de 3,3 % por 100.00 habitantes en 1973 a 6,4 % en 1997⁽⁷⁾, y en el 2012 se mantiene este incremento en la mortalidad situándose en cifras de 9,4%⁽⁵⁾, lo que demuestra un aumento exponencial de la mortalidad que puede ser explicado por el incremento del hábito tabáquico en mujeres del 17% en 1978 al 27% en 1997⁽⁸⁾.

Con respecto a la tasa de prevalencia de CB en España, en 2006 fue de 68,3 casos/100.000 habitantes en hombres y de 13,8 casos/100.000 habitantes en mujeres. Los datos de la Unión Europea reflejan que el CB fue el tumor más frecuente en hombres en España y en el resto de los países. Pero en las mujeres, en España ocupó el duodécimo lugar y en el resto de Europa ocupó el tercero.⁽⁹⁾

Estos datos han sufrido algunas variaciones en los últimos años, y los registros del año 2012 muestran que la tasa de prevalencia de CB en España en hombres es de 117,1 casos /100.000 habitantes y en mujeres de 26.6 casos/100.000 habitantes. Ocupando el segundo lugar de prevalencia en hombres por detrás del cáncer de próstata, y en mujeres ha pasado a ocupar el cuarto lugar.⁽⁵⁾

2. Histología

El CB se clasifica en dos subtipos: el carcinoma de células pequeñas, que representa aproximadamente el 5 % de todas las neoplasias de pulmón. Y el carcinoma de células grandes o no células pequeñas, que representa la el 95% de los casos.

Esta división es fundamental para el pronóstico y tratamiento de estos pacientes, debido a que la estadificación y el potencial tratamiento quirúrgico, es más aplicable para el carcinoma de pulmón no células pequeñas. Para los pacientes con carcinoma de

pulmón de células pequeñas, el tratamiento quirúrgico se realiza en casos excepcionales; y suele estar limitado a quimioterapia y radioterapia en enfermedad no extendida y solo quimioterapia en la enfermedad extendida.⁽¹⁰⁾

A su vez, el carcinoma bronquial no de células pequeñas (CBNCP) se divide en subtipos histológicos. Esta clasificación en subtipos histológicos provee información importante sobre el pronóstico y es necesaria para optimizar el planteamiento terapéutico de los pacientes afectados.

La clasificación actual del cáncer de pulmón fue publicada en 2004 por la OMS y la IASLC. Esta clasificación incorpora grandes avances con respecto a las previas, como: técnicas especiales orientadas al diagnóstico rutinario (inmunohistoquímica, microscopía electrónica y biología molecular), avances en la sistematización de las lesiones preinvasivas; criterios definidos para el diagnóstico diferencial de los distintos tipos de tumores neuroendocrinos; y se sistematizan las formas de carcinomas de células grandes, tumores combinados y polimórficos.⁽¹¹⁾

El número de variantes histológicas de cáncer de pulmón se eleva a 46, de las que el 95% son de tipo epitelial (carcinomas), por lo que en general, los distintos subgrupos se reducen a 5 tipos principales: escamoso o epidermoide, células pequeñas, adenocarcinoma, células grandes y tumor carcinoide. (Anexo 1).

A pesar de los grandes avances obtenidos con la clasificación de 2004, continuaban existiendo controversias y confusión terminológica. Estas controversias han permitido que se establezca una nueva clasificación internacional del adenocarcinoma pulmonar publicada en 2011⁽¹²⁾ que en resumen plantea: a) desaparece el término carcinoma bronquioloalveolar y el adenocarcinoma mixto; b) para las muestras de tejido resecado se introducen conceptos como el adenocarcinoma *in situ*, el adenocarcinoma mínimamente invasivo y el adenocarcinoma invasivo con cinco variantes histológicas

(Anexo 2); c) en muestras de pequeño tamaño o citológicas se establece la necesidad de clasificar como escamoso y adenocarcinoma o en caso de no poderse definir con certeza, por no presentar características histológicas definitivas, clasificarlos como CB “no células pequeñas” con probabilidad de adenocarcinoma o CBNCP con probabilidad de escamoso, basándose en estudios inmunohistoquímicos; d) los restantes se clasificarán como CBNCP no específicos; e) así mismo, se considera la necesidad de tipificar la mutación EGFR en los adenocarcinomas extendidos y aquellos CBNCP no específicos también extendidos, debido a su implicación terapéutica.

En España, los tres grupos histológicos más frecuentes del CBNCP son el carcinoma epidermoide, el adenocarcinoma y el carcinoma de células grandes ⁽¹³⁾. Esta distribución se está modificando, evidenciándose un incremento de la estirpe de adenocarcinomas y disminuyendo la de los epidermoides ⁽¹⁴⁾.

3. Clasificación TNM de los carcinomas broncogénicos de células no pequeñas.

La clasificación TNM es una clasificación tumoral basada en 3 parámetros anatómicos, que son: 1) las características locales del tumor (T), que se define por el tamaño tumoral, localización endobronquial y las estructuras locales afectadas; 2) la afectación linfática (N), define si existe o no la presencia de metástasis ganglionares y el grado de extensión; y 3) la presencia de metástasis a distancia (M). (Anexo 3).

Después de clasificar estos parámetros, los tumores se agrupan en diferentes estadios tumorales según la extensión anatómica y con un similar parecido pronóstico, lo que permite simplificar las diferentes características tumorales en unos pocos estadios. (Anexo 4).

La primera clasificación se elaboró en 1968 y la última se ha llevado a cabo en 2010 y corresponde a la séptima clasificación.⁽¹⁵⁻¹⁹⁾

LA IASLC es la promotora de esta última revisión, y pretende reunificar diferentes criterios clasificatorios de las variables. La propuesta de la séptima clasificación de la IASLC fue aprobada por la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) y la American Joint Committee on Cancer (AJCC).

Los objetivos de la clasificación TNM son: seleccionar el tratamiento, estimar el pronóstico, evaluar los resultados del tratamiento, permitir el intercambio de información entre los diferentes grupos de trabajo, y contribuir a la investigación de los tumores.^(15, 16, 20)

La clasificación del cáncer de pulmón se puede realizar antes del tratamiento y se denomina clasificación clínica (TNMc) y su objetivo es establecer la extensión tumoral para, en función de ella, poder realizar el planteamiento terapéutico, elegir el más adecuado para cada paciente y seleccionar a los candidatos para el tratamiento quirúrgico.

La otra clasificación es la quirúrgico-patológica (TNMp) y se realiza con los datos obtenidos del estudio anatomopatológico de la pieza de resección quirúrgica. Es una clasificación de certeza y por ende mucho más fiable, pero tiene el inconveniente de que solo es posible realizarla en, aproximadamente, el 20% de los pacientes, que son los que cumplen con los criterios de operabilidad y reseccabilidad.

La clasificación TNM del CBNCP, es el factor pronóstico más importante para determinar la supervivencia de los pacientes con esta enfermedad.^(21, 22)

A todos los pacientes con esta enfermedad se les debe valorar con la intención de ofrecerles tratamiento quirúrgico. Pero el porcentaje de pacientes que llegan a cirugía es bajo, y varía en los diferentes países.

Existen múltiples publicaciones que muestran como la supervivencia depende del TNM, y ésta decrece en la medida que aumenta el estadio de la enfermedad.

La supervivencia publicada por el Grupo Cooperativo del Carcinoma broncogénico de SEPAR (GCCBS) a los 5 años, es: el 58% de los estadios pIA, el 51% de los estadios pIB, el 55% de los estadios pIIA, el 35% de los estadios pIIB y el 22% de los estadios IIIA de CBNCP operados, según la clasificación TNM de 2002.⁽²³⁾

Goldstraw⁽²⁴⁾ et al. en 2007, observaron una supervivencia a 5 años para el estadio pIA del 73%, para el estadio pIB del 58%, para el estadio pIIA del 46%, para el estadio pIIB del 36%, para el estadio pIIIA del 24% y del 9% para el estadio pIIIB.

En la serie de Naruke⁽²⁵⁾ la supervivencia a los 5 años es de: 79% de los estadios pIA, el 59,7% de los estadios pIB, el 56,9% de los estadios pIIA, el 45% de los estadios pIIB y el 23,6% de los estadios pIIIA de CBNCP.

Aunque todas las series difieren en cuanto a los porcentajes de supervivencia, todas coinciden en que la misma disminuye en la medida en que avanzan los estadios.

4. Factores Pronósticos del CBNCP

La evaluación del pronóstico de un paciente es parte de la práctica clínica diaria, y los estudios de los factores pronósticos son fundamentales en la investigación del cáncer.

Los factores pronósticos ayudan a explicar las diferencias en la supervivencia, en función de los diferentes o similares tratamientos aplicados, además ayudan a tomar decisiones clínicas en cada paciente.

En los últimos años los estudios sobre factores pronósticos del CB se han multiplicado, y la literatura describe más de 100 posibles factores pronósticos. De todos ellos la clasificación TNM es el que mejor predice la supervivencia⁽²⁶⁾, pero no es capaz de predecir la evolución clínica de estos pacientes en un porcentaje superior al 50%.⁽²⁷⁾

Otros factores pronósticos frecuentemente asociados a mal pronóstico de los pacientes con CB son la edad avanzada, el género (los varones tienen peor pronóstico), el mal estado general y la pérdida de peso.

En el 2008, la IASLC publicó un estudio sobre el papel de las diferentes variables pronósticas del CB. En el estudio se evaluaron 12.426 pacientes, y se demostró que en los estadios tumorales avanzados, el mal estado general de los pacientes, los varones, y las estirpe de tipo epidermoide, tenían una peor supervivencia. Pero de todos ellos, después de realizar el análisis multivariante, el que tenía el papel más importante era el estadio tumoral.⁽²⁸⁾

Los factores pronósticos, para ser utilizados en la clínica, deberán cumplir los siguientes requisitos⁽²⁹⁾: El método de evaluación debe ser reproducible, de fácil uso y bajo coste económico, de forma que pueda aplicarse en la mayor parte de los centros hospitalarios. Cada variable debe tener un valor predictivo independiente comprobado mediante análisis multivariante en al menos dos instituciones y debe aportar una información adicional a la suministrada por los factores pronósticos tradicionales.

Describiremos los factores pronósticos utilizando la clasificación propuesta por Brundage.⁽²¹⁾

4.1 Factores Pronósticos del CBNCP en Enfermedad Avanzada

La enfermedad avanzada metastásica, el estatus del paciente y la pérdida de peso, son los factores más importantes para predecir la media de supervivencia de este grupo de pacientes. Se ha identificado el género femenino, la edad menor de 70 años, y un buen estado del paciente como factores que predicen mejores tasas de supervivencia. Otros factores que también influyen en la supervivencia son: niveles de hemoglobina, LDH sérica, calcemia, albúmina, dímeros D, trombocitosis,⁽³⁰⁾ presencia de células tumorales circulantes⁽³¹⁾ y síndromes paraneoplásicos.⁽²⁷⁾

En los pacientes con pocas manifestaciones clínicas de enfermedad, es decir, sin pérdida de peso y con un buen estado físico, la quimioterapia prolonga el tiempo de supervivencia, y parece ser el factor más influyente. En este grupo de pacientes cuando sólo presentan enfermedad localmente avanzada, la radioterapia mejora la supervivencia, sobre todo si se administra a altas dosis y posterior o concurrente a la quimioterapia.⁽²¹⁾

4.2 Factores Pronósticos del CBNCP en la Enfermedad Clínica resecable

En los casos de la enfermedad resecable en la fase clínica, las decisiones se centran en los factores que permiten inferir la probabilidad de tolerar la cirugía (operabilidad) y la probabilidad de realizar una resección completa (resecabilidad), intentando ofrecer el mejor tratamiento quirúrgico posible en cada paciente (lobectomías, resecciones pulmonares típicas y atípicas), y en los casos no quirúrgicos, radioterapia con intención curativa.^(32, 33)

4.2.1 Factores dependientes del tumor:

El factor pronóstico que más influye en la supervivencia es el TNMp.⁽³⁴⁾

- **Tamaño tumoral:** existen varios estratos en función del diámetro tumoral en la clasificación TNM. Es indudable la importancia que tiene el tamaño tumoral en la supervivencia, esta afirmación ha sido reflejada en múltiples investigaciones. (21, 35-39)
- Otros factores anatómicos importantes descritos son: invasión vascular intratumoral, citología pleural positiva para células tumorales, metástasis homolaterales pulmonares y la invasión pleural. Esta última será descrita en un capítulo más adelante.
- **Tipo histológico:** es un factor que determina una mejor o peor supervivencia en las diferentes series publicadas. Las diferencias en la supervivencia de pacientes con estadio **IA**, puede ser el resultado del tipo histológico que puede tener mayor o menor agresividad. Incluso, dentro del grupo de adenocarcinomas, los subtipos histológicos difieren en la supervivencia, como lo demuestra la investigación de Russell⁽⁴⁰⁾, en las que las variantes lepidica, adenocarcinoma mínimamente invasivo y el adenocarcinoma in situ, obtienen tasas de supervivencia del 100% a los 5 años. Otros autores, como Pfannschmidt⁽⁴¹⁾ dan un mejor pronóstico al carcinoma epidermoide. Otros como Naruke⁽²⁵⁾ obtienen una supervivencia global en el adenocarcinoma a los 5 años del 56%.

- **Marcadores de biología molecular:** el estudio de los marcadores moleculares es un campo de investigación abierta. El conocimiento de los genes, alteraciones de la reparación del ADN, señales de transducción, y el ciclo celular parecen ser factores pronósticos claves del CB. Los marcadores de biología molecular más importantes descritos, y que parecen tener un papel como factores pronósticos se describen a continuación.⁽⁴²⁻⁴⁶⁾

a) **Alteraciones de la reparación de nucleótidos del ADN:** estos componentes se asocian con resistencias al tratamiento en el CB y en otros tipos de neoplasias.

-ERCC1: los pacientes con sobreexpresión de esta proteína han demostrado mejor supervivencia que aquellos con poca expresión⁽⁴⁷⁾. Además, las líneas celulares del CBNCP con incremento de la expresión de esta proteína, han demostrado resistencia al cisplatino in vitro.⁽⁴²⁾

-RRM1: es el componente regulador de la enzima ribonucleótido reductasa, y además media en la supresión de la migración celular y metástasis tumorales. Se ha demostrado que los pacientes con elevada expresión del RRM1 presentan una mejor supervivencia que aquellos con baja expresión⁽⁴⁸⁾. También, se ha demostrado que la elevada expresión de RRM1, disminuye la respuesta al tratamiento con gencitabina.⁽⁴⁹⁾

-BRCA1: la sobreexpresión de este marcador se asocia con menor supervivencia en pacientes con CBNCP y con resistencia al tratamiento con Platino.⁽⁵⁰⁾

b) **Reguladores del ciclo celular:** las anormalidades en las proteínas que controlan el ciclo celular son comunes en diferentes tipos de cáncer.

-P53: es el gen más frecuentemente mutado en los diferentes tipos de cáncer y también lo es en el CB,⁽⁵¹⁻⁵³⁾ pero es más frecuente en el CBCP que en el CBCNP, y en este último es más frecuente dentro del tipo epidermoide. Parece mejorar la supervivencia en paciente que reciben tratamiento con quimioterapia adyuvante.⁽⁴²⁾

-KRAS: pertenece a la familia de genes RAS. El 90% de las mutaciones encontradas en el CB pertenecen a este gen. se ha reportado la presencia de mutaciones del KRAS entre un 29 a 57% de los adenocarcinomas pulmonares.^(54, 55) Es una mutación usualmente encontrada en pacientes fumadores, y se asocia con peor supervivencia⁽⁵⁶⁾.

-P27: ha demostrado en estudios in vitro un papel en resistencia a drogas.^{(42) (57)} La sobreexpresión de este gen se asocia aun mejor pronóstico de los pacientes.⁽⁵⁸⁾

- c) **Receptores epidérmicos del crecimiento:** regulan la proliferación celular, la apoptosis, la angiogénesis y la migración celular.

Los dos receptores más estudiados son el c-erb-B1 (EGFR) y el c-erb-B2 (HER2-neu)⁽⁵⁹⁾.

-EGFR: se detecta entre un 40 y 80% de los CBNCP mediante inmunohistoquímica. Es más frecuente en pacientes con CB de estirpes epidermoide y adenocarcinoma, y en pacientes no fumadores.^(60, 61) Los pacientes que expresan esta proteína tienen significativamente mejor respuesta al tratamiento farmacológico que aquellos en los que no se detecta.⁽⁶²⁾

-EGFR mutado: muchos estudios han demostrado que pacientes con mutaciones del EGFR presentan un pronóstico más favorable que aquellos con EGFR no mutado.⁽⁴²⁾

- Tipo de cirugía:

-Las resecciones no anatómicas: resección atípica o resección en cuña, necesita al menos 2 cm de borde libre y que los tumores sean menores de 2 cm.

Los pacientes que se benefician de este tipo de resección son aquellos con una función pulmonar limitada y con estadios iniciales de cáncer de pulmón. Sin embargo, la resección atípica conlleva en el estadio pT1N0 el triple de riesgo de recidiva local con respecto a los pacientes con lobectomía, además de elevar un 50% el riesgo de mortalidad por cáncer de pulmón.⁽⁶³⁾ En 1973, Jensik y colaboradores⁽⁶⁴⁾, publicaron que las resecciones pulmonares en cuña podrían ser un procedimiento aceptable en el tratamiento de estadios iniciales del carcinoma broncogénico. Más tarde, Miller y Hatcher publicaron una serie de pacientes con resecciones no anatómicas de carcinoma broncogénico, y demostraron una supervivencia de hasta 35% a los 5 años.⁽⁶⁵⁾ Posteriormente otros investigadores han descrito la resección atípica como una opción terapéutica válida para pacientes bien seleccionados con carcinomas de pulmón⁽⁶⁶⁾, sobre todo en aquellos pacientes mayores a 74 años.⁽⁶⁷⁾

-Las resecciones anatómicas: que pueden ser ; 1) sublobares típicas o segmentectomías, que son resecciones limitadas; 2) Lobectomías y bilobectomías, que pueden ser en manguito o de reimplante bronquial y vascular; y 3) las neumonectomías.

1) Resecciones Sublobares típicas o segmentectomías:

Entre mediados de los 80 y principios de los 90, se publicaron varios estudios⁽⁶⁸⁻⁷⁰⁾, que demostraban la utilidad, las ventajas, y una supervivencia similar en pacientes con carcinoma broncogénico a los que se les realizaba resecciones sublobares. Sin embargo, en 1995, el Lung Cancer Study Group (LCSG),

realizó el primer estudio randomizado que comparaba las resecciones sublobares con las lobectomías, y demostró que los pacientes a los que se les realizaban resecciones sublobares tenían más recidiva local y peor supervivencia.⁽⁶³⁾

Otros estudios han demostrado el valor de la segmentectomía en pacientes mayores y con comorbilidades asociadas, con resultados similares en cuanto a supervivencia y tiempo libre de enfermedad, entre los pacientes con lobectomías y resecciones anatómicas sublobares.^(71, 72)

2) Lobectomías y bilobectomías, que pueden ser en manguito o de reimplante bronquial y vascular. Hace poco mas de 50 años se consideraba que la neumonectomía era la única opción terapéutica posible en pacientes con cáncer de pulmón.⁽⁷³⁾ Pasaron algunas décadas hasta que se considero a la lobectomía como el tratamiento oncológico adecuado del carcinoma broncogénico.⁽⁷⁴⁾ En 1995, el Lung Cancer Study Group (LCSG), realizó el primer estudio randomizado que comparaba las resecciones sublobares con las lobectomías, y demostró que la lobectomía era la única opción terapéutica para pacientes con estadios IA de carcinoma broncogénico no células pequeñas.⁽⁶³⁾ La lobectomía también se considera la técnica quirúrgica de elección en los estadios **IIA** y **IIB**, y la supervivencia de este grupo de pacientes varía entre el 30 y 60 % a los 5 años.⁽⁷⁵⁾

La resección en manguito consiste en reseca una porción del bronquio principal con su correspondiente bronquio lobar y el lóbulo pulmonar correspondiente. Es necesario que se den algunas condiciones para realizar una resección en manguito: el margen bronquial debe estar libre de tumor microscópicamente (con estudio anatomopatológico durante el acto quirúrgico) y el tumor debe

estar confinado sólo a la porción del parénquima reseado.

Siempre que sea posible se realizara una resección en manguito antes que la neumonectomía, pues esta última, tiene una mortalidad postoperatoria mayor, y los porcentajes de supervivencia a cinco años son equiparables.⁽⁷⁶⁾

En la actualidad aproximadamente el 6-8% de las resecciones pulmonares por carcinoma pulmonar son resecciones en manguito.

3) Neumonectomías.

En abril 1933, Evarts Graham realizó la primera neumonectomía descrita en el carcinoma broncogénico, su idea inicial era realizar un lobectomía superior izquierda, los hallazgos intraoperatorios del tumor extendido al bronquio del lóbulo inferior le obligaron a realizar la neumonectomía, al percatarse del tamaño del espacio pleural remanente decidió realizar una toracoplastia y cerrar la cavidad dejando un tubo de drenaje. Posteriormente en noviembre del mismo año, Overholt realizó la primera neumonectomía derecha.⁽⁷⁷⁾

Las indicaciones actuales para realizar una neumonectomía por un carcinoma de pulmón son: los tumores centrales, los tumores tipo Bulky y los tumores T4 por nódulos en diferentes lóbulos pulmonares. Todos los pacientes deben tener una exhaustiva evaluación funcional que demuestren una capacidad fisiológica que le permita adaptarse a los cambios producidos por la cirugía⁽⁷⁸⁾. Finalmente es necesario tener un diagnóstico histológico antes de realizar la neumonectomía, una evaluación adecuada de las adenopatías mediastínicas, y una exploración adecuada de la cavidad pleural durante el acto quirúrgico que descarte la presencia de metástasis pleurales.⁽⁷⁹⁾

La neumonectomía tienen una mortalidad postoperatoria descrita que puede alcanzar hasta un 9,42%, frente a un 1-5% de las lobectomías.⁽⁸⁰⁾

-Las resecciones ampliadas cuando se extirpa alguna estructura extrapulmonar como: pared torácica, diafragma, pericardio, vena ácigos, resecciones vasculares intrapericardicas.⁽⁸¹⁾

- Tipo de Resecciones oncológicas en CBNCP:

Las resecciones quirúrgicas oncológicas se pueden clasificar como: R0: resecciones completas; R1: resecciones macroscópicamente completas pero con bordes microscópicos afectados; y R2: resecciones macroscópicamente incompletas, se incluye enfermedad ganglionar imposible de extirpar.⁽⁸²⁾

El tipo de cirugía, es el factor pronóstico más importante para estimar la supervivencia después del TNM. La mayoría de los estudios confirman que la presencia de bordes quirúrgicos con infiltración macroscópica o microscópica, es un fuerte factor pronóstico que influye negativamente en la supervivencia.^(21, 83-85)

Se considera resección quirúrgica incompleta o cirugía incompleta aquella en la que existe afectación del muñón bronquial o de la línea de sección vascular, cuando existe tumor periférico residual o derrame pleural con afectación tumoral, la presencia de adenopatías tumorales no resecadas o resecadas con afectación extraganglionar, o muestreo de adenopatías sin exéresis de las mismas.

La afectación ganglionar mediastínica detectada durante la cirugía, o la ausencia de muestreo ganglionar adecuado durante la misma, también se consideran cirugía incompleta y disminuyen la supervivencia.

4.2.2 Factores dependientes del paciente:

Muchos estudios han otorgado a las características del paciente la cualidad de factores pronósticos de supervivencia después de una resección completa. Está demostrado que las características del paciente influyen menos en la supervivencia cuando se trata de estadios iniciales de la enfermedad, y tienen mayor impacto en los casos de enfermedad avanzada.⁽²¹⁾

Algunos autores, han propuesto diversos sistemas de clasificación pronóstica en función de las características clínicas del paciente, sus comorbilidades, o la forma de presentación de la enfermedad.^{(86, 87).}

Los siguientes son factores de riesgo dependientes del paciente:

- Edad del paciente:

Se ha descrito que los pacientes con carcinoma broncogénico mayores de 70 años tienen un peor pronóstico^(87, 88). El impacto de la cirugía en pacientes ancianos es un campo de investigación en la actualidad, pues la definición de paciente anciano ha cambiado en los últimos años, y la edad de corte ha pasado de 65 a 75 años.⁽⁸⁹⁾ Cada vez se realizan más resecciones pulmonares por carcinoma broncogénico en pacientes octogenarios, y aunque no existen modelos estandarizados debido a la ausencia de estudios randomizados, algunos estudios afirman que la edad por sí sola no es un factor de mal pronóstico para los pacientes que van a cirugía, sino que este grupo de pacientes tiene más comorbilidades, que son las responsables de una morbilidad y mortalidad postoperatoria más elevada.^(89, 90) Sin embargo, en 2014, Rosen y col, en un análisis de una serie de 119 mil pacientes, han demostrado que la edad por sí sola es un factor de

mal pronóstico de morbilidad postoperatoria, y que es más evidente en pacientes mayores de 85 años.⁽⁹¹⁾

- Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica:

La EPOC tiene un papel adverso en la morbi - mortalidad operatoria del CB, y este papel está en relación directa con el grado de obstrucción. Trabajos recientes demuestran mayor porcentaje de complicaciones en aquellos pacientes con EPOC estadios Gold III y IV comparándolos con otros pacientes con estadios menores⁽⁹²⁾. También el bajo FEV1 postoperatorio se relaciona con mayor tasa de eventos cardiovasculares en pacientes con CB operados⁽⁹³⁾, con mayor probabilidad de desarrollo de taquicardias supraventriculares, generalmente en pacientes sometidos a una resección quirúrgica mas extensa⁽⁹⁴⁾ Se ha relacionado el grado de obstrucción de la EPOC, por tanto el FEV1, bien en términos absolutos⁽⁹⁵⁾ o en porcentaje del teórico⁽⁹⁶⁾ con la morbi-mortalidad perioperatoria.

- Diabetes mellitus:

La asociación entre diabetes mellitus y cáncer esta bien definida, y no es infrecuente la asociación de estos diagnósticos en un mismo paciente. El riesgo relativo de diabetes mellitus y cáncer, varía según el tipo de neoplasia; es 1.2 a 1.5 para cáncer colorectal y de mama, y menor de 1 para el cáncer de pulmón. En cambio, para otras neoplasias como el carcinoma hepático y linfoma no Hodgkin, no se ha demostrado asociación, y parece ser un factor protector para el cáncer prostático.⁽⁹⁷⁾ En cuanto al papel pronóstico de la diabetes mellitus en el cáncer de pulmón, los resultados parecen ser controvertidos, algunos autores sugieren que incrementa la mortalidad⁽⁹⁸⁾, otros que no influye en la supervivencia⁽⁹⁹⁻¹⁰¹⁾, y algunos afirman, que incluso la incrementa.^{(102,}

103)

- Enfermedad vascular:

Las comorbilidades cardiovasculares incluyen la hipertensión arterial, enfermedad arterial coronaria, enfermedad vascular periférica, arritmias y aneurisma de aorta. Su prevalencia en el carcinoma broncogénico oscila entre el 15% y 45%, y se incrementan con la edad. En general se considera que las enfermedades cardiovasculares disminuyen la supervivencia de los pacientes con carcinoma de pulmón.⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁷⁾ Sin embargo, otros autores han publicado que las enfermedades cardiovasculares no aumentan el riesgo, o lo hacen de forma muy leve, en el aumento de la mortalidad de los pacientes con carcinoma broncogénico reseccionado y que no influyen en las complicaciones postoperatorias.⁽¹⁰⁸⁻¹¹⁰⁾ La sociedad Americana de Cardiología (AHA), el Colegio Americano de Cardiología (ACC) y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), coinciden en que es necesario revisar el índice de riesgo cardíaco (RCRI), en pacientes que se someterán a una intervención quirúrgica no cardíaca. De la misma manera, las guías de la ERS y la ESTS recomiendan estimar este riesgo y proponen incorporar un algoritmo cardiológico, en pacientes con carcinoma de pulmón que serán sometidos a tratamiento quirúrgico con intención curativa. Estas sociedades establecen un 2- 3% de prevalencia de complicaciones cardíacas mayores, en pacientes sometidos a resección pulmonar, entre estas complicaciones destacan: isquemia cardíaca, edema pulmonar, fibrilación ventricular y otras arritmias, y muerte.⁽¹¹¹⁾

- Función Pulmonar:

Espirometría y Capacidad de difusión: la espirometría y en especial el FEV1 y su valor postoperatorio estimado, son los principales valores estudiados tradicionalmente en la operabilidad de un paciente. Un FEV1 bajo en el postoperatorio se asocia a una

elevada tasa de morbilidad y mortalidad. Los pacientes con un VEF1 preoperatorio menor al 30% tienen una incidencia de morbilidad respiratoria de hasta un 43%, por el contrario aquellos con un VEF1 por encima del 60% tienen un tasa de morbilidad del 12%, además la VEF1 es un factor predictor independiente de morbilidad pulmonar y de complicaciones cardiovasculares.⁽¹¹¹⁻¹¹³⁾ Por otro lado, el interés en la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) como marcador del riesgo operatorio fue sugerido por Ferguson⁽¹¹⁴⁾, quien encontró que una DLCO predicha por debajo del 60% se asocia con una mortalidad del 25% y un 40% de morbilidad pulmonar, esta asociación fue confirmada por otros autores^(112, 113, 115). En consecuencia, tras estos hallazgos las guías actuales recomiendan una medición sistemática de la VEF1 y la DLCO en todos los pacientes que serán sometidos a resección pulmonar.^(111, 116)

Test de ejercicio cardiopulmonar: es una técnica sofisticada de evaluación fisiológica que incluye: un electrocardiograma de ejercicio, tasa de respuesta cardiaca al ejercicio, ventilación por minuto, y consumo de oxígeno por minuto. El consumo máximo de oxígeno (VO₂max) es medido durante el test de ejercicio ha sido recomendado como el siguiente paso en el cálculo del riesgo postoperatorio en aquellos pacientes que tienen una función pulmonar comprometida. Las guías europeas recomiendan que a todo paciente con una VEF1 o una DLCO menor a 80% se le debe realizar un test de ejercicio cardiopulmonar. Los pacientes con un consumo de oxígeno mayor a 20 ml/kg/min pueden ser sometidos a cualquier resección pulmonar, incluso a una neumonectomía, en aquellos pacientes con un consumo de oxígeno menor 10 ml/kg/min, esta contraindicada cualquier resección anatómica mayor; y aquellos pacientes con un consumo de oxígeno entre 10 y 20 ml/kg/min, se debe estratificar el riesgo en función del calculo del VEF1 y la DLCO posoperatorio estimada.⁽¹¹¹⁾

Test de escaleras y test de la marcha: el test de escaleras es un test rápido, simple y

económico, que requiere poco personal y un equipamiento escaso. Durante el test se motiva a los pacientes a alcanzar un objetivo visible, representado por la siguiente planta; y que tiene una clara relación descrita con la función pulmonar. La capacidad de subir 3 plantas representa aproximadamente una VEF1 mayor a 1.7 litros y subir 5 plantas una VEF1 por encima de 2 litros. Además, muchos grupos han demostrado que los pacientes capaces de subir 3 plantas, tienen un bajo riesgo de complicaciones postoperatorias después de una lobectomía de pulmón, incluso si estos pacientes tienen un VEF1 o una DLCO postoperatorio estimada por debajo del 40%.^(117, 118) También se ha correlacionado la altitud alcanzada con el consumo de oxígeno, la capacidad de subir 22 metros se relaciona con un consumo de oxígeno de 15/ml/kg/min,⁽¹¹⁹⁾ sin embargo, existen limitaciones en el uso del test de escalera, puesto que no se ha podido estandarizar el número de peldaños por planta, la velocidad de ascenso y la altitud de cada peldaño, además existen pacientes con limitaciones musculoesqueléticas u otras comorbilidades (neurológicas o vasculares periféricas) que no pueden colaborar con la técnica, estos últimos tienen un riesgo mayor que aquellos que si pueden realizar la prueba. El test de la marcha requiere que los pacientes se desplacen ida y vuelta en una distancia de 10 metros situada entre dos puntos. La velocidad de la marcha viene dada por una señal de audio, que incrementa la velocidad cada minuto. El test finaliza cuando el paciente esta tan cansado que no puede mantener la velocidad requerida. Un estudio relaciona la capacidad para completar 25 trayectos con un consumo de oxígeno por debajo de 10/ml/kg/min.⁽¹²⁰⁾ Algunos han correlacionado significativamente la distancia recorrida con el consumo de oxígeno; los pacientes que caminan mas de 400 metros tienen un consumo de oxígeno superior a 15 ml/kg/min, sin embargo en otro grupo, 17 pacientes que recorrieron menos de 250 metros tenían un consumo de oxígeno por encima de 15 ml/kg/min.⁽¹²¹⁾ También, se ha demostrado que el test de escalera y el de la marcha son mas efectivos cuando se cuantifica la desaturación

durante el ejercicio. Los valores no están establecidos aun, pero parece que una desaturación por debajo del 4% durante el ejercicio incrementa el riesgo de complicaciones postquirúrgicas. ^(111, 122, 123)

- Otros: sexo (en general se considera que la mujeres tienen mejor supervivencia), pérdida de peso, estadio ECOG, antecedente de tumor⁽⁸⁸⁾, hábito tabáquico⁽³⁴⁾, hipertensión arterial⁽³⁶⁾, estado civil, síndrome depresivo, calidad de vida y nivel socioeconómico.

4.2.3 Factores dependientes de otros tratamientos:

- Tratamiento con quimioterapia:

El pronóstico infausto de esta enfermedad aún en pacientes con cirugía completa en estadios iniciales ha hecho considerar añadir tratamiento quimioterápico adyuvante con vistas a hacer desaparecer las micrometástasis⁽²⁰⁾, intentando mejorar la supervivencia. La evaluación de los resultados obtenidos en los ensayos clínicos, en pacientes con terapia adyuvante en estadios I, II o III, con regímenes basados en cisplatino encuentran un 5% de beneficio en la supervivencia. ^(20, 124, 125)

La quimioterapia neoadyuvante ha aumentado la supervivencia en pacientes con tumores del sulcus superior y junto a la radioterapia, amplía el número de resecciones completas⁽²⁰⁾. En los pacientes con tumores resecables N2 clínico se están usando esquemas de tratamiento neoadyuvante con quimioterapia y radioterapia, bajo ciertas circunstancias.

- *Tratamiento con radioterapia:*

Los pacientes inoperables, o los que se niegan a cirugía, son referidos a tratamiento con radioterapia con intención curativa. Este tratamiento ofrece tasas de supervivencia del 50% en estadios I o II, y tienen como principales factores pronósticos el volumen del tumor⁽¹²⁶⁾, la presencia de adenopatías hiliomediastínicas, la dosis total suministrada, el fraccionamiento del tratamiento y la realización del tratamiento completo.

La radioterapia adyuvante se indica en pacientes que presentan invasión mediastínica tras la cirugía o que no tienen cirugía completa. Esquemas terapéuticos de cirugía y radioterapia versus cirugía sola logran en estadios pN2 que disminuya la recurrencia local⁽²⁰⁾. Fuera de esta indicación este tratamiento debe de ser testado en ensayos clínicos controlados.

5. Vías de abordaje y tipos de incisiones torácicas:

Existen diferentes tipos de incisiones quirúrgicas, y el cirujano torácico debe estar familiarizado con las principales ventajas y desventajas de las vías de abordaje quirúrgico.

5.1. Incisiones torácicas abiertas:

Tradicionalmente el abordaje de elección es la vía abierta, dentro de la vía abierta existen diferentes incisiones, algunas mas populares que otras.

5.1.1 Toracotomía posterolateral:

Se realiza con el paciente en decúbito lateral y los brazos extendidos en posición de rezar. Se dejan protegidos codos, axila y rodillas subyacentes, y la pierna inferior queda flexionada con una almohada posicionada entre ambas piernas. La clásica apertura de la piel se extiende desde la línea axilar anterior en el pliegue submamario, bajando

ligeramente a dos dedos por debajo de la punta de la escapula, y luego se continúa verticalmente en dirección del cuello por una línea situada entre las apófisis espinosas y la escapula; habitualmente no es necesario prolongar esta incisión de esta forma tan extendida. En el plano muscular se secciona el músculo dorsal ancho en la porción más anterior y en el extremo posterior se pueden cortar algunas fibras del músculo trapecio; en el siguiente plano se incide sobre la fascia del músculo serrato y este último se retrae anteriormente.

En este momento queda expuesto el plano costal, el cirujano introduce la mano entre la escapula y la pared torácica por un plano avascular para palpar la primera costilla (difícil de palpar) o la segunda, más fácil de reconocer por la inserción del músculo escaleno posterior. La apertura del espacio intercostal se suele realizar en el 5to espacio, por encima del borde superior de la 6ta costilla para evitar la lesión del paquete vascular y se prolonga hacia anterior tanto como fuere posible para evitar la fractura costal y posteriormente se puede realizar costotomía o desarticulación costovertebral.

La principal ventaja de esta incisión es una excelente exposición para realizar la mayoría de los procedimientos torácicos. Las principales desventajas son: el tiempo requerido para realizarlo por la gran cantidad de músculo y tejidos seccionados; y los pacientes refieren gran dolor postoperatorio.⁽⁷⁸⁾

5.1.2 Toracotomía Posterior amiotómica:

Es una incisión similar a la posterolateral, pero en este caso se utiliza el triángulo auscultatorio para penetrar en la cavidad torácica. Se realiza una disección entre el tejido subcutáneo y la fascia del dorsal ancho entre los bordes superior e inferior de la incisión. El músculo dorsal se moviliza anteriormente y se le localiza la fascia del músculo serrato anterior, que se secciona en el borde posterior del músculo que también

se moviliza anteriormente. El resto de la técnica se realiza como en la toracotomía posterolateral.^(78, 127)

5.1.3 Toracotomía Axilar:

Es una incisión que se desarrollo inicialmente para realizar cirugías sobre el nervio simpático torácico. Luego fue modificado para realizar resecciones de la primera costilla en síndromes del estrecho torácico superior . Actualmente esta indicada para la mayoría de las resecciones de lóbulos superiores y medios, o procedimientos del mediastino anterior.

El paciente se sitúa en decúbito lateral , y se gira ligeramente hacia atrás con el brazo superior elevado formando un ángulo de 90° con el tórax. La incisión se realiza a la altura de la línea media axilar de dos formas: vertical o transversa. La vertical se extiende de 5-7 cms desde el borde del musculo pectoral mayor ; por su parte la transversa se realiza en el borde medial del músculo dorsal ancho que se desplaza posteriormente para exponer el músculo serrato. La apertura del plano costal se realiza a la altura del 4to espacio intercostal.

Las ventajas de este abordaje frente a la toracotomía posterolateral clásica son: una mejor recuperación funcional, pues la mayoría de los músculos permanecen intactos, además la apertura y el cierre son mucho mas rápidos con esta incisión. Como principal limitante esta la escasa exposición de las estructuras del mediastino posterior y del hemitórax inferior .(127-130)

5.1.4 Toracotomía anterolateral :

El paciente se sitúa en decúbito supino con un rodillo debajo de los hombros y escapulas, y los brazos extendidos a lo largo del cuerpo. La incisión en piel se realiza en el borde submamario a la altura de la línea axilar anterior o media hasta llegar al

borde esternal. La apertura del espacio intercostal se realiza a nivel del 4to- 5to espacio intercostal, tomando como punto de referencia el ángulo de Louis. Medialmente se debe tener cuidado de no lesionar el paquete vascular mamario.

La posición de supino de esta incisión, permite que se utilice en la toracotomía de emergencia, para biopsias pulmonares en pacientes que no tolerarían una posición decúbito lateral. También se utiliza como alternativa a la esternotomía en pacientes con tumores de mediastino anterior lateralizados, en el trasplante unipulmonar y en algunas resecciones pulmonares regladas. Su gran desventaja es que ofrece un mal acceso a las estructuras torácicas posteriores.

5.1.5 Esternotomía Media:

Es la incisión torácica mas común en los procedimientos de cirugía cardíaca. También es la incisión de elección en las lesiones del mediastino anterior, así como en los procedimientos de resección pulmonar bilateral.

El paciente se posiciona en decúbito supino con un rodillo debajo de los hombros y con los brazos extendidos. Se realiza un incisión vertical que se extiende desde la escotadura yugular hasta el apéndice xifoides. Se divide la fascia interpectoral hasta llegar al periostio del esternón, se divide el ligamento interclavicular justo por encima del manubrio esternal, y el apéndice xifoides se secciona y se eleva anteriormente. Finalmente se divide el esternón con una sierra potente desde arriba hacia abajo y con el paciente en apnea inducida por el anestesista para evitar lesiones del pulmón.

La principal ventaja de la esternotomía media es que es un procedimiento rápido de abrir y de cerrar, y da una buena exposición del mediastino anterior. La principal desventaja es una pobre exposición de las estructuras del hilio pulmonar, especialmente del lóbulo inferior izquierdo.⁽⁷⁸⁾

5.1.6 Toracoesternotomía (hemi-clamshell)

Provee una buena exposición del mediastino anterior y del ápex del tórax. La principal indicación son los tumores grandes del vértice pulmonar y sangrados de los vasos subclavios. La incisión incluye una esternotomía transversa y una toracotomía anterior y puede incluir una extensión cervical.

El paciente se posiciona en decúbito supino, la incisión empieza en el manubrio esternal y se extiende verticalmente hasta el 4to espacio intercostal, luego se continúa lateralmente por el surco submamario hasta la línea axilar anterior. El músculo pectoral mayor se corta a la altura del 5to arco costal y se liga el paquete mamario. Si es necesaria una extensión cervical se continúa la incisión por el borde anterior del músculo esternocleidomastoideo, y se realiza la sección de la mitad medial de la clavícula⁽¹³¹⁾, y se remueve una porción del primer cartílago costal, se separa la unión esternoclavicular que provee una adecuada movilidad de las estructuras vasculares.^(132, 133)

5.1.7 Toracoesternotomía bilateral (clamshell)

La principal indicación de esta incisión es el trasplante bipulmonar⁽¹³⁴⁾, pero también es una alternativa a la esternotomía medía en resecciones pulmonares bilaterales y en tumores de mediastino gigantes.

La incisión se realiza a la altura del 4to –5to espacio intercostal con sección transversa del esternón y ligadura de los vasos mamarios bilaterales.⁽¹³⁵⁾

5.2 Incisiones torácicas Cerradas o video asistidas.

Las resecciones pulmonares con técnica videoasistida o por toracoscopia (VATS) son una alternativa a la toracotomía para la mayoría de los procedimientos de resecciones pulmonares. El objetivo de la VATS es reducir el dolor postoperatorio, y otras

morbilidades posteriores a la toracotomía, sin comprometer el correcto tratamiento oncológico. La VATS disminuye la estancia hospitalaria, y permite una rápida recuperación y reincorporación a la vida rutinaria. Sin embargo, no hay diferencias de mortalidad postoperatoria ni en el seguimiento. ⁽¹³⁶⁻¹³⁸⁾

Para considerar que la técnica es cerrada, es necesario que no exista separación costal, que exista disección anatómica de las estructuras hiliares y disección ganglionar linfática. Si se utiliza un separador costal el procedimiento se considera híbrido. ⁽¹³⁹⁾

Con el paciente en decúbito lateral, se realiza una incisión principal menor a 5 cms aproximadamente desde el borde anterior del músculo dorsal hacia delante, a la altura del 4to- 5to espacio intercostal. Se pueden utilizar otros puertos accesorios para la óptica y el instrumental.

Si no se realizan otros puertos accesorios, el procedimiento se denomina de puerto único (Single port). ⁽¹⁴⁰⁾

6. Consideraciones actuales para la próxima edición del TNM del cáncer de pulmón.

El sistema de clasificación del Cáncer de pulmón está determinado por la AJCC y la UICC, que son organizaciones separadas que trabajan en conjunto para definir un sistema de clasificación único que pueda ser utilizado alrededor de todo el mundo. El sistema es periódicamente revisado, y la 8va edición del TNM del cáncer de pulmón se renovará en el año 2017. Para esta nueva edición se estudiaron un total de 94708 pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón entre 1999 y 2010, después de las exclusiones se analizaron 77156 pacientes. Los resultados preliminares fueron presentados en octubre de 2013 en Sídney, Australia, en la reunión del comité de factores pronósticos de la IASLC. Y posteriormente, fueron publicados por Rami Porta y colaboradores, en Julio de 2015. En esta publicación se dedica un pequeño

apartado al papel de pleura visceral en el pronóstico de los pacientes con carcinoma broncogénico; este apartado describe que se mantiene el mismo papel de la pleura visceral descrito en la actual clasificación TNM, sin embargo existen dudas de la influencia de la pleura visceral en el estadio clínico de los pacientes en tumores mayores de 3 cm, se ha recomendado hacer un análisis exhaustivo de los datos, pero al parecer sigue siendo incierto el papel pronóstico de la invasión de la pleura visceral en tumores mayores a 3 cm.

7. La Pleura

7.1 Anatomía y Embriología de la Pleura

Las cavidades pleurales se originan de la porción intraembrionaria del celoma primitivo. El celoma primitivo aparece de la separación de la cara lateral del mesodermo lateral en cada lado del embrión, entre las capas espláncnicas y somáticas. Este par de cavidades son separadas por tres particiones en 3 subdivisiones: cavidad pericárdica, cavidad peritoneal, y cavidades pleurales. Las 3 particiones son producidas por el septum transversum, el par pliegues pleuropericardíacos y el par de pliegues pleuroperitoneales. Las cámaras celómicas izquierdas y derechas se encuentran dorsales al septum transversum y permanecen sin expandirse y durante este periodo se denominan canales pleurales. El desarrollo de los pliegues pleuroperitoneales completan la separación de los canales pleurales de la cavidad pericárdica y la cavidad peritoneal. En la cuarta semana se produce el crecimiento laríngeo traqueal desde la faringe hacia abajo. Y en la quinta semana los pulmones primitivos comienzan su crecimiento hacia sus respectivos canales pleurales; con el crecimiento y expansión de los pulmones, el mesodermo espláncnico es expulsado y pasa a formar: el tejido mesenquimal del árbol bronquial, la capa mesotelial de la pleura, y el tejido mesenquimal restante pasa a formar el tejido

conectivo de la pleural. El mesodermo esplácnico origina la pleura visceral y el mesodermo somático la pleura parietal. ⁽¹⁴¹⁾

El espacio pleural mide aproximadamente de 10 a 20 micras, se encuentra alrededor de los pulmones y el hilio pulmonar. Está comprendido entre dos membranas de células mesoteliales denominadas pleura visceral y parietal, están en continuo movimiento, y contiene en su interior pequeñas cantidades de líquido (aproximadamente 0,25 ml/kg) que facilitan la contracción y expansión de los pulmones y la pared torácica.

6.1.1 Pleura Visceral

La pleura visceral (PV) recubre toda la superficie del pulmón, acompañando todos sus relieves desde el hilio hasta la profundidad de las cisuras. Tiene un grosor de 20 a 80 micras, que varía considerablemente sobre el pulmón, siendo mas grande en las regiones caudales que en las craneales. A través de ella se identifican los canalículos linfáticos subpleurales; esta red linfática se extiende por debajo de la pleura visceral delimitando los llamados lobulillos pulmonares que son zonas de parénquima pulmonar de aspecto poligonal. Además, es trasparente y no puede ser disecada de la superficie pulmonar del parénquima subyacente. ⁽¹⁴²⁾

En la pleura visceral se describen 5 capas: 1) de células mesoteliales, de localización más externa, provista de microvellosidades; 2) submesotelial delgada de tejido conjuntivo laxo; 3) capa elástica externa, que contiene fibras elásticas; 4) de tejido conjuntivo, compuesta por fibras colágenas, vasos linfáticos y vasos sanguíneos; y 5) la elástica interna, muy delgada y mal definida. ⁽¹⁴³⁾

Los vasos sanguíneos y linfáticos, tanto de los capilares arteriales bronquiales como de la circulación pulmonar alveolar, están por debajo de la membrana y no contactan con el espacio pleural. ⁽¹⁴⁴⁾

Los microvasos bronquiales drenan en las venas pulmonares, y como el sistema venoso pulmonar es de baja presión, las arteriolas bronquiales manejan probablemente menos presión que otros sistemas microvasculares sistémicos, lo que en condiciones normales origina menos flujo de líquido a través de la pleura visceral que en la pleura parietal. Sin embargo, cuando existe un incremento de la presión vascular, puede ocurrir un incremento de la presión del sistema arterial bronquial y del flujo del líquido de la pleura visceral, aumentando la filtración trasvascular, que finalmente se traduce en un incremento de la producción de líquido pleural.^(145, 146)

7.1.1.1 Drenaje linfático de la pleura visceral

A pesar de la larga red de canalículos linfáticos presentes en la PV, descrita previamente, es muy infrecuente identificar nódulos linfáticos subpleurales. Trapnell⁽¹⁴⁷⁾ reportó una incidencia de 18% de ganglios linfáticos intrapulmonares, pero no encontró la presencia de nódulos linfáticos subpleurales. En 1961 se describió por primera vez, la presencia un ganglio linfático en la pleura visceral⁽¹⁴⁸⁾. Desde el empleo del TAC se describen con mas frecuencia ganglios linfáticos subpleurales, que deben ser diferenciados de tumores pulmonares primarios o lesiones metastásicas, habitualmente son nódulos inferiores a 10 mm de diámetro máximo y que se localizan en los lóbulos inferiores.⁽¹⁴⁹⁾

El drenaje linfático de la pleura visceral se produce principalmente al plexo linfático localizado en los espacios interlobar y peribronquial. Sin embargo, se han descrito conexiones directas entre los linfáticos subpleurales y los ganglios linfáticos mediastínicos en aproximadamente 22 a 25% de los segmentos pulmonares estudiados, además estas conexiones son más frecuentes en los lóbulos pulmonares superiores.⁽¹⁵⁰⁾

7.1.2 La Pleura Parietal

La pleura parietal recubre y tapiza por dentro la pared torácica, mediastino y diafragma.

La transición entre la pleura visceral y parietal ocurre a nivel del hilio pulmonar.

En el extremo superior la pleura parietal forma la cúpula pleural o domo pleural que es la zona de la cavidad pleural que recubre el vértice del pulmón. Está situada por encima de borde superior de la segunda costilla, sobrepasa la primera costilla, y reúne la porción costal con la porción mediastínica de la pleura parietal. ⁽¹⁵¹⁾

La porción mediastínica de la pleura parietal o pleura mediastínica, se extiende desde el esternón ventralmente hasta la columna dorsal, y cubre las estructuras mediastínicas y el pericardio. La pleura diafragmática se adhiere firmemente a los tejidos diafragmáticos y prácticamente no existe plano de separación entre las dos estructuras; lo mismo ocurre en la zona unida al pericardio de la pleura mediastínica. El resto de la pleura corresponde a la porción costal de la pleura parietal, que se mantiene adherida de forma laxa a la fascia endotorácica de la que puede disecarse con facilidad en condiciones normales.

Desde el punto de vista histológico, la característica mas interesante de la pleura parietal es la presencia de estomas linfáticos, orificios de 2 a 6 micras de diámetro que se abren dentro del espacio pleural. ⁽¹⁵²⁾ En el espesor de la pleura parietal se identifican dos capas; una interna formada por células mesoteliales y otra externa formada por tejido conjuntivo. ⁽¹⁴³⁾

Los estomas se han demostrado mediante microscopia electrónica, cada estoma está formado por una interrupción de la capa mesotelial, en la unión de las células mesoteliales con la capa endotelial de los vasos linfáticos; cada linfático se une a otro, formando una laguna, y desde esta, los linfáticos se unen a un tronco intercostal linfático que drena a los ganglios linfáticos paraesternales y periaorticos. ⁽¹⁵²⁾

7.2 Estudio Histológico de la Pleura visceral en CB.

El método de tinción histológica utilizado de forma tradicional y rutinaria para evaluar la invasión de la PV por algún tipo de neoplasia es la tinción con Hematoxilina y Eosina. Sin embargo, la utilidad de este método de tinción está cuestionada porque no permite diferenciar la invasión de la capa elástica de la PV. ^(153, 154) El método que permite determinar la invasión o no de esta capa es la tinción con el colorante elástico⁽¹⁵³⁻¹⁵⁵⁾, realizar esta determinación tendría relevancia en el pronóstico de los pacientes con CB.⁽¹⁵⁴⁾

A pesar de esta limitación de la tinción con hematoxilina y eosina, para este cometido, la mayoría de los patólogos la siguen utilizando. En un estudio realizado en el año 2007 con los directores de la Asociación Americana de Anatomía y Cirugía Patológica, se entrevistaron a 49 patólogos, y se concluyó que un 51% nunca usa el colorante elástico, un 29% lo usa en algunas ocasiones y solo un 20% lo usa de forma rutinaria para valorar la invasión de la PV por CB. ⁽¹⁵⁵⁾

7.3 Invasión de la Pleura Visceral:

La invasión de la PV se reconoce como un factor de mal pronóstico en el cáncer de pulmón. ^(154, 156)

Los tumores con afectación de la pleura visceral, según la 7ma edición del TNM, pueden ser clasificados como PL0 (tumor no sobrepasa la membrana elástica); PL1 y PL2 (invasión de la PV, sin y con afectación de la superficie), y PL3 (invasión de pleura parietal). Los tumores menores de 3 cm con afectación de la PV son clasificados como T2, y los PL1 y PL2 tienen un pronóstico similar. ⁽¹⁵⁷⁻¹⁵⁹⁾

Esta afirmación, ha sido descrita por varios investigadores, como López Encuentra ⁽³⁷⁾, quien afirma que la invasión de la PV no modifica el pronóstico de los estadios

patológicos. O las de Maeda⁽¹⁶⁰⁾, quien mantiene que la afectación de la pleura visceral solo es importante en el estadio Ib.

Sin embargo, algunas investigaciones más recientes, proponen que la invasión de la PV podría tener una mayor influencia en el pronóstico de los pacientes con CB. Así, el trabajo publicado por Shimizu⁽¹⁶¹⁾, en el 2005, destaca que la invasión de la PV tendría el mismo efecto negativo en la supervivencia que la invasión ganglionar linfática.

Estudios más recientes sustentan que la invasión de la PV en el carcinoma de pulmón influye incluso en el pronóstico de los tumores mayores de 3 cms. Dentro de estos estudios destacan: el trabajo publicado por Kelly en 2013, propone que los T2A por tamaño, entre 3 y 5 cms, con invasión de PV se comportan como T2B⁽¹⁶²⁾.

Otras investigaciones sugieren que los T2B por tamaño, tumores entre 5 y 7 cms con invasión de la pleura visceral se comportan como T3^(162, 163). Y otro estudio demostró que los T2 con invasión de la PV tuvieron peor supervivencia que los T3.⁽¹⁶⁴⁾

La importancia de la invasión de la PV también ha quedado demostrada, con la evidencia de que los tumores que invaden otro lóbulo a través de una cisura incompleta tienen mejor pronóstico que aquellos que invaden otro lóbulo pulmonar a través de una cisura completa^(165, 166). Este hecho probablemente se debe a que el tumor invade dos veces la PV (1 por lóbulo) y es una evidencia de que el PL2 tiene peor pronóstico que el PL1.

En la actual clasificación del TNM (7ma) un tumor con invasión del lóbulo adyacente se clasifica como T2, algunos estudios han propuesto que los tumores con esta característica se clasifiquen como T3.⁽¹⁶⁷⁾ Dariusz Dziedzic, et al, han sugerido que los tumores menores a 5 cms pero con invasión de otro lóbulo sean clasificados como T3a, y los tumores entre 5-7 cm con IPV se clasifiquen como T3b.⁽¹⁶⁸⁾

Incluso se ha propuesto que los pacientes con tumores con invasión de PV se traten con quimioterapia adyuvante y existen resultados alentadores de supervivencia a largo plazo.⁽¹⁶⁹⁾

A pesar de todos estos trabajos de investigación, los resultados no son definitivos, y siguen existiendo contradicciones, en 2015 Adachi y col., publicaron un estudio que analiza la influencia de la invasión de la PV en 639 pacientes con CBNCP con resección quirúrgica completa, y encontraron que la supervivencia se ve afectada sólo en los pacientes con afectación ganglionar N1 o N0, pero que no tenía influencia en los pacientes con N2.⁽¹⁵⁸⁾

En un intento por obtener más información, Travis W y col⁽¹⁵⁴⁾, han propuesto que el colorante elástico se use en aquellos casos donde sea difícil distinguir entre PL0 y PL1. También se puede usar en aquellos casos donde las PV y parietal están adheridas. Y han inferido que la invasión de la pleura visceral, también puede estar relacionada con mayor afectación ganglionar mediastínica.

No está claro por qué la invasión de la PV puede tener un peor pronóstico en la supervivencia de los pacientes con CBNCP. Una teoría es que la infiltración de la PV viene acompañada de una mayor infiltración de ganglios linfáticos, debido a que la PV es rica en vasos linfáticos con una importante red de interconexiones a lo largo de la superficie pulmonar y que penetran dentro del parénquima hasta llegar a conectar con los vasos linfáticos bronquiales con drenaje a diferentes ganglios linfáticos hiliares, es decir que los vasos linfáticos de la PV tienen una vía de flujo directo al hilio pulmonar⁽¹⁷⁰⁾, y se considera a los vasos linfáticos de la PV una vía más eficiente para la propagación de metástasis.^(171, 172)

Otra teoría, que explicaría el mal pronóstico de estos pacientes, es que los tumores con invasión de la PV se pueden diseminar a través de la cavidad pleural, probablemente como consecuencia de la descamación de células al espacio pleural que posteriormente

son absorbidos por los linfáticos subpleurales y originarían la diseminación sistémica del tumor. ⁽¹⁷³⁾ Esto explicaría la rapidez con la que el CBNCP de localización subpleural, invade la pleura y disemina sus células tumorales a través de la cavidad pleural; también se ha demostrado, que el CBNCP con invasión de la PV desarrolla con mayor frecuencia derrame pleural maligno que el que no tiene invasión de la PV. ⁽¹⁷¹⁾

Estas teorías parecen tener cada vez más relevancia, y el número de investigaciones que intentan describir el pronóstico de la pleura visceral han aumentado en los últimos años. Por estos motivos, el presente trabajo intenta informar de los resultados de la influencia de la invasión de la pleura visceral en una serie de pacientes con carcinoma broncogénico, y contribuir con ellos, como ayuda en futuras investigaciones que puedan añadir claridad en el pronóstico y en el tratamiento de los pacientes con carcinoma broncogénico.

C. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS

1. La invasión de la pleura visceral es un factor de mal pronóstico independientemente del tamaño tumoral.
2. La invasión de la pleura visceral disminuye la supervivencia.
3. La invasión de la pleura visceral se asocia con mayor afectación de ganglios linfáticos.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo General:

Determinar la influencia en la supervivencia de la afectación de la pleura visceral, en pacientes con CBNCP tratados con resección quirúrgica.

2.2 Objetivos Específicos:

1. Describir las características clínicas, la estadificación clínica y patológica de los pacientes CBNCP.
2. Describir la relación entre la invasión de la pleura visceral y la supervivencia.
3. Determinar si la invasión de la pleura visceral es un factor de mal pronóstico en la supervivencia de pacientes con CBNCP e independiente del tamaño tumoral.
4. Determinar si la invasión de la pleura visceral se asocia a mayor afectación de ganglios linfáticos locoregionales.

D. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Población

Pacientes con carcinoma broncogénico (CB), del tipo histológico no células pequeñas, que incluye las estirpes epidermoide, adenocarcinoma, de células grandes, o mixto, que han sido operados mediante toracotomía con intento curativo en el Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid.

Se incluyen los pacientes intervenidos por carcinoma de pulmón entre enero de 2005 y diciembre de 2009, ambos inclusive, de forma consecutiva como una cohorte.

La población inicial de estudio excluirá a los pacientes con tratamiento neoadyuvante (quimioterapia o quimioradioterapia), los carcinomas broncogénicos sincrónicos múltiples y los carcinomas broncogénicos de tipo célula pequeña (con diagnóstico pre o posttoracotomía). Se excluyen los estadios tumorales con metástasis a distancia diagnosticadas en la fase clínica o patológica, y los pacientes en los que se realizó una toracotomía exploradora.

También se excluyen todos los pacientes con estado clínico general igual o inferior al 50-60% de la escala de Karnofsky (no reversible), y los pacientes con alguna enfermedad asociada severa o incontrolable como enfermedades mentales, o cualquier otra patología o situación clínica que limitaba seriamente, y de forma permanente o prolongada, las capacidades psico-físicas más básicas del paciente, y enfermedades con pronóstico intrínseco fatal a corto plazo.

Los enfermos son estudiados en fase clínica de acuerdo con el protocolo consensuado del Hospital Universitario 12 de Octubre, que establece los criterios de resecabilidad y operabilidad.⁽¹⁷⁴⁾

La clasificación TNM se basa en la publicada en 2010 por la International Association for the Study of Lung Cancer. El estadio clínico se establecerá con aquellas técnicas previas a la toracotomía. El estadio patológico se definirá a través de los hallazgos de la toracotomía, de los estudios histológicos de la pieza extraída y de la reunión de datos clínicos.

Para clasificar la afectación N2 clínica, se utilizó la TAC (adenopatías mediastínicas superiores a un centímetro de diámetro corto en áreas 4, 7 o 10; o presencia de adenopatías en el territorio de la ventana aortopulmonar y/o prevasculares aórticos en caso de tumores izquierdos)⁽⁵⁾ y la PET-TAC (focos captantes en las regiones ganglionares mencionadas)⁽¹⁷⁵⁾; en caso de tener hallazgos positivos se procedió a realizar, previo a la toracotomía, una mediastinoscopia sistemática pronóstica y mediastinotomía anterior izquierda si el tumor era izquierdo (localización parenquimatosa en lóbulo superior izquierdo o lesión endobronquial en bronquio principal izquierdo).⁽¹⁷⁴⁾

Para la clasificación N1 o N2 clínica de certeza se precisa de estudio cito-histológico de confirmación. De esta forma es posible controlar la certeza clasificatoria (Grado C) de cada variable y por tanto, la seguridad de los diferentes apartados T, N o M⁽¹⁷⁶⁾.

La resección incompleta se define por los siguientes hallazgos: afectación del muñón bronquial o de la línea de sección vascular, cuando hay tumor periférico residual o derrame pleural con afectación tumoral pleural, cuando hay adenopatías tumorales no resecadas o resecadas con afectación extraganglionar o biopsia de adenopatías positiva

sin exéresis de las mismas.

La evaluación ganglionar durante la toracotomía de las adenopatías hilio-pulmonares y mediastínicas se definió de cuatro maneras: No realizada: si no se toman biopsias de las adenopatías mediastínicas ni se extirpan. Biopsia: se toman fragmentos de una o varias adenopatías, sin intención de hacer un muestreo de todas las estaciones ganglionares.

Exéresis de adenopatías: se extirpan adenopatías en una o varias estaciones ganglionares, sin intención de extirparlas todas. Además, se incluye aquí el muestreo ganglionar, que debería obtener, al menos, una adenopatía por cada estación ganglionar mediastínica del lado intervenido. Disección reglada del mediastino: la que se realiza con una radicalidad encaminada a extirpar todas las adenopatías en todas las estaciones ganglionares del mediastino del lado operado, a ser posible en bloque con la grasa circundante, de tal forma que no quede constancia visual ni palpatoria de adenopatías en ese lado del mediastino.

Se clasificaba N0 quirúrgico-patológico si se efectuó disección radical mediastínica o muestreo de, al menos, cuatro áreas adenopáticas (2 - sólo si el CB es derecho -, 4, 7 y 10 homolaterales al tumor).^(177, 178) Es indispensable al menos el muestreo sistemático para caracterizar el N0 patológico.^(85, 176, 179)

La evaluación histológica de la PV se realizó utilizando la tinción con hematoxilina y eosina, y se utilizó la tinción con colorante elástico en los casos en los que el patólogo tenía dudas del diagnóstico. Se recurrió a esta técnica en un 20%.

El número de registros con datos en todas las variables es superior al 70%. El tipo de evento para la supervivencia es el tiempo transcurrido desde la fecha de la cirugía hasta la muerte por cualquier causa. La fecha del último seguimiento es Diciembre de 2014.

La mortalidad postoperatoria, considera toda las defunciones asociadas a la cirugía, independientemente del tiempo (30 días o más) y del lugar (intra o extrahospitalariamente).

La supervivencia se calculó desde el día de la intervención hasta el momento de la última revisión. La mortalidad en el seguimiento describe las muertes por todas las causas, no sólo por el carcinoma broncogénico y excluye los casos de mortalidad operatoria arriba definida. Los pacientes perdidos en el seguimiento se incluyen en el estudio.

2. Métodos:

Es un estudio retrospectivo, longitudinal y analítico sobre la población de pacientes descrita.

Los pacientes fueron recogidos de la base de datos del servicio de Cirugía Torácica del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid. Se analizaron las historias clínicas y el registro del servicio de Anatomía Patológica. Se realizaron controles y revisión de los datos en 3 oportunidades por dos observadores diferentes.

Se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, antecedentes personales de EPOC, DM, enfermedad vascular, tipo histológico, tamaño y localización del tumor, tipo de cirugía, estadio clínico, tiempo en días de supervivencia desde la toracotomía, invasión vascular, cirugía completa o incompleta, invasión de la pleura visceral, mortalidad. (anexo 3).

Se analizó la invasión de la pleura visceral como factor pronóstico de la supervivencia de los pacientes con carcinoma broncogénico, para ello se realizó una análisis univariante y multivariante que permitió evitar sesgos por factores de confusión.

2.1 Métodos de Estadificación Tumoral

Para describir las características respecto al TNM se utilizó la clasificación TNM de 2010 de la International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) (Anexo 3). Las variables asociadas a TNM se mantuvieron y sólo el descriptor T, N M o estadio, bien clínico o patológico, se creó de acuerdo con las definiciones aportadas por IASLC, pues el protocolo recogía todas las posibles variables que permitieran su creación.

Las estirpes histológicas encuadradas entre los carcinomas broncogénicos se distribuyen de acuerdo con la clasificación de la WHO. ⁽¹⁸⁰⁾

3 Análisis de datos:

3.1. Análisis estadístico:

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SAS®.

3.1.1 Análisis Descriptivo:

Los datos cuantitativos se describieron mediante sus medidas de tendencia central, media o mediana, acompañadas de las medidas de dispersión, desviación estándar o rango intercuartílico. Las variables cualitativas o no numéricas fueron descritas mediante su distribución de frecuencia absoluta y porcentaje.

3.1.2 Análisis de Asociación:

El estudio de asociación entre variables cualitativas se realizó mediante el test de la Chi cuadrado de Pearson. En el caso de variables ordinales se contrastó la hipótesis de tendencia lineal de proporciones mediante el test de Mantel- Haenszel.

3.1.3 Estudio de Factores Pronósticos de Supervivencia

Para el análisis de los factores pronósticos de supervivencia se seleccionó una población de análisis B, que excluyó a los pacientes con cirugía incompleta y los pacientes con mortalidad postoperatoria. De esta manera se intentó seleccionar una muestra más homogénea, pues al excluir los pacientes con cirugía incompleta (variable descrita anteriormente) se eliminaba un factor de mal pronóstico conocido que podría originar sesgos de confusión, además dado que el evento en estudio es la mortalidad a medio y largo plazo, por todas las causas, se excluyeron los pocos casos de mortalidad perioperatoria.

El análisis descriptivo de la supervivencia se realizó mediante el método actuarial, calculando la probabilidad de supervivencia y su intervalo de confianza en diferentes momentos del seguimiento de la cohorte. Se utilizó el método de Kaplan-Meier para la obtención de curvas de supervivencia. La comparación entre las curvas se realizó con el test de log-rank ⁽¹⁸¹⁾. La fecha de referencia para cuantificar los días de supervivencia fue la fecha de la toracotomía.

3.1.3.1 Análisis Univariante de supervivencia

Para analizar el valor pronóstico de las variables se utilizó el método de Kaplan- Meier para las curvas de supervivencia, y el test de Log Rank para su comparación, considerando $p < 0,05$ como valor estadísticamente significativo.

3.1.3.2 Análisis Multivariante de Supervivencia

El método multivariante utilizado fue la regresión de riesgos proporcionales de Cox. Se hace énfasis en demostrar la influencia de la invasión de la pleura visceral como

factor pronóstico de supervivencia, y se compara con otros factores de riesgo ya conocidos, y con los factores de relevancia de la serie en estudio, y de esta forma evitar posibles factores de confusión que enmascaren los resultados.

4. Tratamiento de la Bibliografía

La búsqueda bibliográfica se ha realizado a partir de la base de datos automatizada MEDLINE. Su ordenamiento se ha efectuado siguiendo las directrices de la cuarta edición de la Norma de Vancouver utilizando el gestor bibliográfico EndNoteX.

E. RESULTADOS

1. Características generales de la población estudiada.

Se evaluaron un total de 277 pacientes incluidos en este estudio, con diagnóstico de CBNM y que fueron tratados mediante toracotomía con intención curativa.

La edad media fue de 65,17 DS± 9,37 (rango de 40 a 83 años), de ellos 245 eran varones (88,4%) .

Un total de 250 pacientes eran o habían sido fumadores.

Con respecto a la diabetes mellitus 51 pacientes tenían esta enfermedad.

Las otras comorbilidades estudiadas fueron la EPOC presente hasta en un 55,9 % de los pacientes y la enfermedad vascular que estuvo presente en 84 pacientes.

En cuanto a la estadificación TNM clínica; la categoría T clínica mas frecuente fue el cT2a en 106 pacientes (38,3%), seguido del cT1b en 68 pacientes (24,5%). La categoría N clínica mas frecuente fue el cN0 en 269 casos (97,1%).

Un total de 114 pacientes presentaron un estadio clínico **Ia** (41,2%) , seguido de 105 con un estadio clínico **Ib** (37,9%).

En cuanto a la lateralidad del tumor 158 casos (57,04%) fueron derechos y el resto izquierdos.

El resto de las características clínicas de los pacientes se pueden observar en la **tabla I**.

Tabla I. Características en la Fase Clínica de los pacientes con Carcinoma broncogenico intervenidos en el Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid con intención curativa . Variables Categoricalas.

Variables		Frecuencia (N=277)	
			%
Sexo	Hombre	245	88,4
	Mujer	32	11,6
Fumador	Activo	107	38,6
	Exfumador	143	51,6
	Nunca Fumador	27	9,6
DM	Insulinodependiente	11	4
	No insulinodepen	40	14,4
	No diabético	226	81,6
EPOC	no EPOC	122	44
	Leve	64	23,1
	Moderado	84	30,3
	Severo	7	2,5
Enfermedad Vascular	IAM	26	9,4
	Periferica	42	15,2
	Arritmias	20	7,2
	Ninguna	189	68,2
N Clínico	N0	269	97,1
	N1	6	2,2
	N2	2	0,7
T clínico	T1a	50	18,1
	T1b	68	24,5
	T2a	106	38,3
	T2b	31	11,2
	T3	22	7,9
Estadio Clínico	IA	114	41,2
	IB	105	37,9
	IIA	31	11,2
	IIB	25	9
	IIIA	2	0,7
Lateralidad del Tumor	Derecho	158	57,04
	Izquierdo	119	42,96

Después de realizar la resección pulmonar, se evalúan de nuevo variables anatomopatológicas así como las de morbilidad asociadas al procedimiento, y las derivadas del seguimiento.

En la **tabla II**, se describen las características de los hallazgos de anatomía patológica de los pacientes.

La estirpe histológica más frecuente es el carcinoma escamoso en 144 pacientes (52 %), seguida del adenocarcinoma en 100 casos (36,1 %) y del carcinoma de células grandes en 20 casos (7,2%).

Los resultados de la estadificación N patológica fueron: pN0 en 168 casos (60,6%), seguido del pNx en 50 casos(19,1%), pN2 en 32 casos (11,6%) y pN1 en 24 casos (8,7%)

La clasificación del descriptor T patológico mas frecuente fue la pT2a en 124 casos (44,8 %), seguido del pT3 en 45 casos y el pT1a en 43 casos.

El estadio patológico más frecuente es el estadio **Ib** en 95 casos (34,3 %), seguido del **Ia** en 69 (24,9 %).

Se determinó invasión de la pleura visceral en 96 pacientes (34,7 %), e invasión vascular en 18 casos (6,5 %).

El tipo de cirugía fue completa en 246 pacientes (88,81%).

La resección pulmonar más frecuente fue la lobectomía superior en 134 pacientes (48,38%), seguido de la lobectomía inferior en 61 casos (22,02%)

Tabla II. Características en la Fase Patológica de la población en estudio. Variables categóricas y continuas.

Variables		Frecuencia N= 277	%
Estirpe Histológica	CA escamoso.	144	52
	Adenocarcinoma	100	36,1
	Ca de células grandes	20	7,2
	Otros	13	4,7
N Patológico	Nx	53	19,1
	N0	168	60,6
	N1	24	8,7
	N2	32	11,6
Tamaño Tumoral	Hasta 2 cm	53	19,13
	de 2,1 hasta 3 cm	134	48,38
	de 3,1 hasta 5 cm	61	22,02
	de 5,1 hasta 7 cm	16	5,78
	mas 7 cm	10	3,61
	mas de 1 nódulo	10	3,61
T Patológico	T1a	43	15,5
	T1b	36	13
	T2a	124	44,8
	T2b	26	9,4
	T3	45	16,2
	T4	3	1,1
Estadio Patológico	Ia	69	24,9
	Ib	95	34,3
	IIa	43	15,5
	IIb	29	10,5
	IIIa	41	14,8
Pleura visceral	Infiltrada	96	34,7
	No infiltrada	181	65,3
Invasión vascular	SI	18	6,5
	No	259	93,5
Tipo de Cirugía	Completa	246	88,81
	Incompleta	31	11,19
Tipo de Resección	Neumonectomía	53	19,13
	Lobectomía superior	134	48,38
	Lobectomía inferior	61	22,02
	Lobectomía media	16	5,78
	Bilobectomía inferior y media	10	3,61
	Bilobectomía superior y media	3	1,08

En la **tabla III** se describen las variables correspondientes al seguimiento de los pacientes y al tratamiento recibido.

Un Total de 132 pacientes (47,6%) murieron en el seguimiento, el resto de los pacientes se mantienen vivos (52,3 %).

Con respecto al tratamiento adyuvante 112 pacientes recibieron Quimioterapia (40,4%) y 37 tratamiento con Radioterapia (13,4%).

Tabla III. Variable Categóricas del seguimiento de los pacientes y del tratamiento recibido.

Variables		Frecuencia	%
Situación vital	Vivo	145	52,34
	Muerto en Postoperatorio	10	3,61
	Muerto en Seguimiento	122	44,04
Quimioterapia	SI	112	40,44
	No	165	59,56
Radioterapia	SI	37	13,35
	No	240	86,64
Inmunohistoquímica	SI	121	43,68
	No	156	56,31
Recidiva tumoral	SI	86	31,04
	No	191	68,95

2. Resultados del estudio de Supervivencia

2.1 Supervivencia Global de la población.

La supervivencia global de la población para el análisis de supervivencia es de 59,46 % a los 5 años con un intervalo de confianza del 95%. El seguimiento medio de los paciente fue de 2208,42 días.

2.2 Resultados del estudio analítico de la PV factor pronóstico en el CBNCP

2.2.1 Resultados del estudio de supervivencia.

La población de estudio de la pleura visceral como factor pronóstico de supervivencia incluye los pacientes con cirugía completa y excluye las cirugías incompletas y las muertes en el postoperatorio, (GRÁFICO 2), quedando para el estudio pronóstico 237 pacientes.

Las causas de cirugía incompleta fueron la ausencia de bordes quirúrgicos libres en 9 casos (29,03%) y la afectación N2 extracapsular en 22 casos (70,96%).

2.2.2 Supervivencia global de la población B.

La supervivencia global de la población para el análisis de supervivencia es del 64.61% a los 5 años con un intervalo de confianza del 95%. El seguimiento medio de los paciente fue de 2095,49 días.

El resto de los datos se pueden observar en el **grafico 3**.

2.2.3 Análisis pronóstico univariante:

En este apartado se utilizó la población de análisis B, previamente descrita. Se realizó un estudio univariante con regresión de Cox (tiempo hasta el evento) y se estima la probabilidad de supervivencia a 5 años para cada una de las variables clínicas y patológicas estudiadas.

- **Variable Clínicas:**

Los resultados de este análisis están resumidos en la **tabla IV**. El análisis pronóstico univariante realizado muestra diferencias estadísticamente significativas respecto a la probabilidad de supervivencia a 5 años (test log Rank) en las siguientes variables:

- La edad mayor a 65 años esta asociada con una probabilidad de supervivencia de 56,98 %, mientras que la edad menor a 65 años tiene una probabilidad de supervivencia de 73,39 % a los 5 años (P=0,0016)
- Los pacientes sin EPOC tienen una probabilidad de supervivencia de 69,82%, mientras que los que tienen EPOC severo tienen una probabilidad de supervivencia del 33,33% a los 5 años. (p= 0,023)

En este análisis también se objetivaron otras variables clínicas que presentan una probabilidad de supervivencia a los 5 años disminuida, sin alcanzar significación estadística, pero si con relevancia clínica. Estas variables son las siguientes: la presencia de enfermedad vascular (p=0,14) y de diabetes mellitus (p= 0,31), y el hábito tabáquico (p=0,41).

Tabla IV. Resultado del análisis Univariante de las variables clínicas en la supervivencia de los pacientes.

Variables		N=237	Supervivencia a	
			5 años (%)	Log Rank
Edad	<65 años	118	73,39	0,0016
	>65 años	119	56,98	
Sexo	Hombre	209	62,76%	0,1
	Mujer	28	72,96%	
Fumador	Activo	91	60,86	0,41
	Exfumador	122	66,47	
	Nunca	24	75	
DM	No diabético	190	65,64	0,31
	No insulina	36	66,67	
	Insulina	11	53,03	
EPOC	no EPOC	107	69,82	0,0231
	Leve	53	63,17	
	Moderado	71	62,37	
	Severo	6	33,33	
Enfermedad Vascular	IAM	22	76,70	0,14
	Periférica	37	52,39	
	Arritmias	15	77,38	
	Ninguna	163	65,33	
T clínico	T1a	48	72,24	0,761
	T1b	59	60,51	
	T2a	88	70,11	
	T2b	32	55,71	
	T3	17	50,33	
Estadio Clínico	IA	104	65,56	0,05
	IB	88	70,11	
	IIA	25	59,73	
	IIB	19	50,53	
	IIIA	1	0	
Lateralidad del Tumor	Derecho	136	65,61	0,95
	Izquierdo	101	64,61	

- **Variables Patológicas**

Los resultados de este análisis están resumidos en la **tabla V**. El análisis pronóstico univariante realizado muestra diferencias estadísticamente significativas respecto a la probabilidad de supervivencia a 5 años (test log Rank) en las siguientes variables:

- Respecto a la categoría T patológica, los pacientes con T1a presentan una probabilidad de supervivencia 75,4%, los T1b de 82,66%, los T2a de 57,15%, los T2b de 54,78%, los T3 de 61,75% y los T4 de 0% en 5 años (p= 0,001).
- En la categoría N patológica, los N0 tienen una probabilidad de supervivencia de 68,28%, los N1 de 59,78%, los Nx de 54,19% y los N2 de 50,33% (p=0,05)
- Los pacientes con afectación de la PV tienen una probabilidad de supervivencia de 38,65% y los que no la tienen del 75,91% a los 5 años (p= 0,001).
- En cuanto al tipo de resección quirúrgica, la bilobectomía superior y media tiene una probabilidad de supervivencia de 100%, la lobectomía superior de 71,46% y la lobectomía media de 22,22% a 5 años (p=0,0012).

En este análisis pronóstico también se evidenciaron otras variables relacionadas con el tumor que presentan una probabilidad de supervivencia a los 5 años disminuida, sin alcanzar significación estadística, pero si con relevancia clínica. Estas variables son las siguientes: el tamaño tumoral (p=0,20), el estadio patológico (p=0,11), y la ausencia de infiltración vascular (p= 0,27). Todas ellas tienen una p<0,3, y se seleccionaron para el posterior análisis multivariante.

Tabla V. Resultado del análisis Univariante de las variables patológicas en la supervivencia de los pacientes.

Variables		N= 237	Supervivencia a 5 años (%)	Log Rank
Estirpe Histológica	Ca Escamoso	120	65,08	0,307
	Adenocarcinoma	86	63,89	
	Ca de células grandes	20	44,2	
	Otros	11	33,33	
N Patológico	Nx	50	54,19%	0,05
	N0	155	68,28%	
	N1	23	59,78%	
	N2	9	50,33%	
Tamaño Tumoral	Hasta 2 cm	52	74,9	0,2037
	de 2.1 hasta 3 cm	47	72,77	
	de 3.1 hasta 5 cm	93	62,63%	
	de 5.1 hasta 7 cm	34	45,53	
	mas 7 cm	5	0	
T Patológico	T1a	41	75,45%	0,001
	T1b	33	82,66%	
	T2a	109	57,15%	
	T2b	23	54,78%	
	T3	30	61,75%	
	T4	1	0,00%	
Estadio Patológico	IA	67	76,81	0,116
	IB	90	61,66	
	IIA	41	60,98	
	IIB	22	57,85	
	IIIA	17	58,82	
Pleura visceral	Infiltrada	74	38,65%	0,0001
	No infiltrada	163	75,91%	
Invasión vascular	SI	16	50	0,27
	No	221	66,36	
Tipo de Resección	Neumonectomia	40	72,5	0,0012
	Lobectomía superior	115	71,46	
	Lobectomía inferior	56	57,09	
	Lobectomía media	15	22,22	
	Bilobectomía inferior y media	8	62,50	
	Bilobectomía superior y media	3	100	

2.2.4 Comparación de las variables clínicas y patológicas según la afectación de la pleura visceral.

En la **tabla VI** se comparan las diferencias de supervivencia a 5 años de las variables clínicas y patológicas más relevantes con respecto a la afectación de la pleura visceral.

Se pueden observar las curvas de supervivencia de los pacientes según el tamaño tumoral y la afectación de la pleura visceral en los gráficos 4,5,6, 7 y 8. En ellos se puede visualizar como la supervivencia se ve afectada negativamente por afectación de la PV y de manera independiente del tamaño tumoral.

2.2.5 Análisis pronóstico Multivariante por Regresión de Riesgos proporcionales de Cox

Para el estudio multivariante se realizó un modelo de regresión de Cox, y se describió el papel que tiene cada variable en la supervivencia, y posteriormente se ajustó la variable invasión de la pleura visceral con cada una de las variables, y así poder evitar sesgos de factores de confusión.

En la **tabla VII** se describe el papel de cada variable en la probabilidad de supervivencia. Las variables más destacadas en este análisis que influyen de manera negativa en la supervivencia y de forma independiente son:

- La invasión de la PV frente a la no invasión presenta una H.R. de 3,339 (IC95%= 2,271--5,083 y p=0,001)
- La edad mayor a 65 años frente a la edad menor a 65 años presenta una H.R. de 1,638 (IC95%=1,075 - 2,496 y p=0,02)

- La EPOC grave frente a la ausencia de EPOC tiene una H.R. de 5,806 (IC95%=2,232 -15,098 y p=0,0001)
- LA DM con terapia de insulina frente a la ausencia de diabetes mellitus tiene una H.R. de 2,545 (IC95%= 1,088 -5,954 y p=0,03)
- El Estadio Clínico **IIIa** frente al estadio clínico **Ia** tiene una H.R. de 15 (IC95% =1,997 --114,551 y p=0,009)
- La categoría N2 patológico frente al N0 patológico tiene una H.R. de 1,615 (IC95%= 1,018 -- 2,562 y p=0,04)
- La categoría T4 patológica frente a la T1 patológica tiene un a H.R. de 12,24 (IC95%= 1,393 107,49 y p=0,024)

Tabla VI. Resultado del análisis Multivariante de todas las variables del estudio.

X	Favorable	Desfavorable	Hazzard ratio	Intervalo 95%	p valor
Pleura visceral	No invasión	Invasión	3,3397	2,27 5,083	0,0001
Sexo	Mujeres	Varones	1,7	0,786 3,676	0,177
Edad	<65 años	> 65 años	1,638	1,075 - 2,496	0,02
Diabetes mellitus	No DM	DM NI	0,726	0,402 - 1,309	0,288
	No DM	DM I	2,545	1,088 -5,954	0,031
Fumador	No fumador	Fumador Activo	0,905	0,592 - 1,383	0,646
	No fumador	Ex fumador	0,624	0,291 -1,337	0,226
EPOC	No EPOC	EPOC Leve	1,02	0,602 - 1,735	0,276
	No EPOC	EPOC moderado	1.211	0,750 - 1,956	0,296
	No EPOC	EPOC grave	5.806	2,232 15,098	0,0001
Enfermedad Vascular	No enfermedad V.	Enfermedad vascular IAM	0,528	0,212 1,313	0,170
	No enfermedad V.	Enfermedad vascular Arritmia	0,859	0,345 2,135	0,744
	No enfermedad V.	Enfermedad vascular periférica	1,372	0,823 2,285	0,224
T Clínico	T1a	T 1b	0,982	0,532 1,812	0,954
	T1a	T2a	0,749	0,419 1,339	0,33
	T1a	T2b	0,791	0,367 1,701	0,549
	T1a	T3	0,958	0,422 2,17	0,919
Estadio Clínico	IA	IB	0,749	0,471 1,188	0,22
	IA	IIA	0,747	0,370 1,508	0,417
	IA	IIB	0,935	0,461 1,899	0,855
	IA	IIIA	15	1,997 114,551	0,009
Lateralidad	Derechos	Izquierdos	1,094	0,729 1,641	0,663
Estirpe Histologica	Escamoso	Adenocarcinoma	0,832	0,532 1,3021	0,422
	Escamoso	Células Grandes	1,341	0,655 2,746	0,221
	Escamoso	Otros	1,791	0,7045 4,555	1
N Patológico	N0	Nx	1,17	0,424 3,243	0,75
	N0	N1	1,27	0,626 2,576	0,5
	N0	N2	1,615	1,018 2,562	0,04
	N0	N2	1,615	1,018 2,562	0,04

Continuación Tabla VI. Resultado del análisis Multivariante de todas las variables del estudio.

T Patológico	T1a	T 1b	0,611	0,226 1,655	0,333
	T1a	T2a	1,103	0,541 2,245	0,787
	T1a	T2b	1,345	0,569 3,1817	0,499
	T1a	T3	0,708	0,287 1,748	0,455
	T1a	T4	12,24	1,393 107,49	0,024
Tamaño Tumoral	<2 cm	2,1 a 3 cm	0,715	0,3592 1,426	0,342
	<2 cm	3,1 a 5 cm	0,911	0,5163 1,608	0,749
	<2 cm	5,1 a 7 cm	1	0,683 2,553	0,408
	<2 cm	> 7 cms	0,5529	0,070 3,978	0,537
Estadio patológico	IA	IB	1,177	0,640 2,166	0,599
	IA	IIA	1,34	0,678 2,649	0,399
	IA	IIB	0,804	0,338 1,913	0,623
	IA	IIIA	1,511	0,633 3,607	0,352

En la **tabla VII** se puede evidenciar el comportamiento de la variable PV después de ajustarla con el resto de las variables.

Al comparar la variable PV con:

- La variable sexo se observa una HR de 3,344 (IC95%=2,23- 5,001 y p= 0,001).
- La variable Edad: HR= 3,151 (IC95%= 2,095 - 4,736 y p= 0,001).
- La variable DM: HR = 3,679 (IC95%=2,437 -5,554 y p= 0,001).
- La variable N Patológica: HR= 2,916 (IC95%= 2,209 – 4,976 y p= 0,001).
- La variable EPOC: HR= 3,661 (IC95%= 2,410 – 5,580 y p=0,001)

Después del ajuste se evidencia que la variable PV se mantiene como una HR entre 2,916 y 3,679 que presenta variaciones inferiores al 20%, con un intervalo de confianza del 95% y una $p > 0,05$.

Tabla VII. Resultados del análisis multivariante de la pleura visceral, y su relación con otras variables.

Variables	Hazard ratio	IC 95%	p valor
Pleura visceral vs no Pleura visceral	3,339	2,271 5,083	0,0001
Pleura visceral Vs Sexo	3,344	2,233 5,001	0,001
Pleura visceral vs Edad	3,151	2,095 4,736	0,001
Pleura visceral vs Diabetes Mellitus	3,679	2,437 5,554	0,001
Pleura visceral vs Tabaco	3,403	2,27 5,102	0,001
Pleura visceral vs EPOC	3,661	2,410 5,580	0,001
Pleura visceral vs Enfermedad Vascular	3,318	2,216 4,969	0,001
Pleura visceral vs T clínico	3,541	2,333 5,391	0,001
Pleura visceral vs Estadio clínico	3,645	2,397 5,540	0,001
Pleura visceral vs Lateralidad	3,417	2,281 5,119	0,001
Pleura visceral vs Estirpe histológica	3,458	2,289 5,223	0,001
Pleura visceral vs N Patológico	3,316	2,209 4,976	0,00
Pleura Visceral Vs T patológico	3,141	1,965 5,019	0,001
Pleura Visceral Vs Tamaño Tumoral	3,342	2,193 5,092	0,001
Pleura Visceral Vs Estadio Patológico	3,383	2,164 5,289	0,001

En la **Tabla VIII** se realiza una comparación de la supervivencia a 5 años entre algunas variables clínicas y patológicas según la afectación o no de la PV.

Los pacientes mayores de 65 años con invasión de la PV tienen una supervivencia a 5 años de 35,26% frente a un 70,68 % que tienen los pacientes sin afectación de la pleura visceral ($p=0,0001$).

Los menores de 65 años con afectación de la PV tienen una supervivencia a 5 años de 58,03% frente a un 81,83 % que tienen aquellos sin afectación de la PV ($p=0,0001$).

Se puede observar que la supervivencia a 5 años es mejor cuando no está afectada la pleura visceral excepto en la variable N patológico donde los pacientes de la categoría N2 parecen tener un comportamiento similar con y sin la invasión de la pleura visceral.

Los carcinomas escamosos sin afectación de la PV tienen una supervivencia a 5 años de 76,69% frente a un 38,89% de supervivencia de aquellos con afectación de la pleura visceral ($p=0,001$).

En la categoría N patológica, los pacientes con N0 con afectación de la PV presentan una supervivencia a 5 años de 44% frente a un 79,66% que tienen los que no tienen afectación de la PV ($p=0,0001$). Los pacientes N2 presentan una supervivencia a 5 años de 66,67% con y sin afectación de la PV ($p=0,52$).

En cuanto al tamaño tumoral, aquellos pacientes con tumores menores a 2 cm presentan una supervivencia del 44,44 % cuando tienen afectación de la PV y del 74,13% cuando no la tienen ($p=0,001$); y los pacientes con tumores entre 5,1 y 7cm tienen una supervivencia a 5 años del 33,33% cuando tienen afectación de la PV y del 63,16 % ($p=0,001$) cuando no la tienen.

En el estadio patológico, los pacientes con estadio patológico Ia, Ib, y IIa presentan una mejor supervivencia en los casos que no tienen afectación de la PV, con una $p=0,008$; $p=0,001$; y $p=0,001$ respectivamente. En los estadios superiores no parece influir en el pronóstico.

Tabla VIII. Resultado del análisis univariante en la supervivencia de las diferentes variables clínicas y patológicas según la afectación o no de la PV.

Variables		Supervivencia 5 años Invasión de la PV	Supervivencia 5 años No Invasión de la PV	Log Rank
Edad	Menor a 65 años	48,03	81,83	0,0001
	Mayor a 65 años	35,26	70,68	0,0001
Estirpe Histológica	Ca escamoso	38,89	76,69	0,0001
	Adenocarcinoma	45,45	78,34	0,001
	Ca de células grandes	25	67,71	0,24
N Patológico	Nx	38,89	59,74	0,034
	N0	44	79,66	0,0001
	N1	0	93,33	0,0001
	N2	46,67	46,67	0,52
Tamaño Tumoral	Hasta 2 cm	44,44	74,13	0,001
	de 2.1 hasta 3 cm	38,46	90,78	0,0001
	de 3.1 hasta 5 cm	43,92	75,71	0,001
	de 5.1 hasta 7 cm	33,33	63,16	0,001
	mas 7 cm	0	0	
T Patológico	T1a	–	74,67	--
	T1b	–	87,25	--
	T2a	39,47	73,26	0,0001
	T2b	42,86	68,75	0,002
	T3	45,38	84,62	0,0001
	T4			
Estadio Patológico	IA	33,33	79,04	0,0081
	IB	48,4	70,28	0,01
	IIA	20	84,62	0,0001
	IIB	41,67	87,5	0,055
	IIIA	42,86	70	0,1
Invasión Vascular	SI	43,18	77,13	0,0001
	No	60	72,73	0,0007
Tipo de Resección	Neumonectomía	61,54	77,78	0,09
	Lobectomía superior	36	84,28	0,0001
	Lobectomía inferior	43,48	66,53	0,02
	Lobectomía media	0	38,89	0,13
	Bilobectomía inferior y media	50	66,67	0,69
	Bilobe superior y media	-	100	-

3. Resultados de la Relación entre la Invasión de la PV y la afectación ganglionar.

Para el análisis de la relación de la invasión de la PV y la afectación ganglionar se utilizó la población inicial incluida en el estudio (N=277) y se excluyeron los pacientes Nx (54 pacientes), con lo cual la población de análisis fue de 223 pacientes. (Tabla IX).

La tabla IX muestra la relación entre la afectación ganglionar y la afectación de la PV.

El análisis de riesgo proporcionales de Cox entre los pacientes con afectación de la PV y la afectación ganglionar muestra una OR de 1,623 (IC 95%= 0,865 a 3,048) y una asociación por chi cuadrado con una p= 0,17.

Tabla IX. Relación entre la afectación ganglionar y la afectación de la PV en la población global de estudio.

Afectación ganglionar	PV no	PV si	total
No	116	53	169
Si	31	23	54
Total	147	76	223

P	OR	IC 95%
0,17	1,623	0,86--3,048

También se analizó la relación de la invasión de la PV y la afectación ganglionar en la población de análisis B (N=237), y también se excluyeron los pacientes Nx (52), con lo cual se analizaron 185 pacientes de este grupo. (Tabla X).

El análisis de riesgo proporcionales de Cox entre los pacientes con afectación de la PV y la afectación ganglionar muestra una OR de 1,01 (IC 95%= 0,43 a 2,38) y una asociación por chi cuadrado con una $p= 0,83$.

Tabla XII. Relación entre la afectación ganglionar y la afectación de la PV en la población de estudio B.

Afectación ganglionar	PV no	PV si	total
No	109	46	155
Si	21	9	30
Total	130	55	185

P	OR	IC 95%
0,83	1,01	0,43--2,38

F. DISCUSIÓN:

Para este trabajo se recogieron todos los pacientes operados por CB consecutivamente durante un periodo de 5 años, la finalidad del mismo es poder generalizar los resultados a otras poblaciones, dado que la población en estudio es la que habitualmente accede a la cirugía con intentos curativos. Además al ser un estudio de un factor pronóstico se garantiza que todos los pacientes tengan un tiempo suficiente de seguimiento (al menos 5 años). Para evitar que la estadificación patológica no estuviera artefactada por tratamientos previos se descartaron los casos con terapia de inducción o neoadyuvante. Para el análisis de la pleura visceral como factor pronóstico los casos deberían tener la máxima certeza clasificatoria en la estadificación (la realizada con la pieza quirúrgica y con disección ganglionar apropiada) y ser tratados con la máxima potencia curativa (resección completa); y además como el evento que se estudia es la mortalidad a medio y largo plazo y por todas las causas, se excluyeron los casos de mortalidad postoperatoria.

1. Análisis Descriptivo y Pronóstico de las variables clínicas estudiadas.

En nuestra población destaca un claro predominio de varones (n=245; 88,4%), en concordancia con otras series españolas^(14, 182) lo que no refleja el aumento de incidencia de CB en mujeres que se está produciendo en los últimos años, en similar dirección a lo descrito en otras series de Estados Unidos y el norte de Europa.⁽¹⁸³⁾

La edad media de ésta serie es avanzada ($65.17 \pm 9,37$) que coincide con datos de otras series descritas en la literatura⁽¹⁸⁴⁾. En nuestra serie al dicotomizar la variable edad en el punto de la media de la población, mayor o menor a 65 años, se evidencia que los

pacientes menores a 65 años tienen mayor probabilidad de supervivencia a 5 años ($p=0,002$). Estos hallazgos son comparables con los de Collinet⁽⁸⁷⁾ y Lopez-Encuentra⁽⁸⁸⁾, que describen una edad mayor a 70 años como un factor de mal pronóstico, y además coincide con la afirmación de que la edad por si sola es un factor de mal pronóstico.⁽⁹¹⁾ Pei⁽¹⁸⁵⁾, en un análisis de factores pronósticos de supervivencia de pacientes con CNCP estadio I, encontró que la edad mayor de 70 años disminuye la supervivencia a 5 años de 85,85% al 70,64% ($p<0,001$), este trabajo también confirma la influencia de la edad como factor de mal pronóstico.

Existe una mayoría de pacientes con hábito tabáquico (90,4%), este dato es representativo de la relación directa entre tabaco y cáncer de pulmón; al primero se le atribuye ser responsable de más del 85% de los casos de las neoplasias de pulmón⁽¹⁸⁶⁾. Del total de paciente fumadores, un 51,6% son ex fumadores y un 38,5% son fumadores en el momento del diagnóstico, estos datos concuerdan en porcentaje con los datos de hábito tabáquico y CB publicado por otros autores en España.⁽¹³⁾ Sin embargo, en otros trabajos de nuestro entorno, el porcentaje de tabaquismo es del 50%.

(182)

Es evidente que el número de personas fumadoras en nuestro estudio es importante, existe una probable relación con el retraso de las políticas de antitabaco en España. Desde 1988, se plantearon las primeras iniciativas en la unión europea para limitar el consumo de tabaco en la población. En 2002, durante la sesión del Comité Regional Europeo para el control del tabaquismo, se pactó por medio de una resolución, la Estrategia Europea para el Control del Tabaquismo, que establecía un marco estratégico referencial para el control del tabaco. En España, no se consiguieron grandes avances en la prevención del tabaquismo durante los años siguientes, sino que incluso aumentaron las ventas de cajetillas de tabaco, y las ganancias pasaron de 4698

millones de euros en 1996 a 19764 millones de euros en 2006, lo que representa un 129% más. Sin embargo, y como efecto inmediato de la entrada en vigor de la “Ley 28/2005, de medidas sanitarias frente al tabaquismo y reguladora de la venta, el suministro, el consumo y la publicidad de los productos del Tabaco”, en el año 2006 se apreció un descenso en las ventas de cigarrillos del 2,8% respecto de 2005.⁽¹⁸⁷⁾

Posteriormente en 2011 entro en vigor la conocida como “nueva ley antitabaco”, que actualiza la ley del 2006 y que entre sus medidas de mayor repercusión social son la extensión de la prohibición de fumar a cualquier tipo espacio de uso colectivo, local abierto al público, que no esté al aire libre, con una única excepción otorgada a centros de internamiento penitenciario y psiquiátrico y en zonas y habitaciones delimitadas en centros residenciales de mayores. Estas políticas parecen haber tenido un impacto en el tabaquismo, como lo muestran los datos de la encuesta nacional de salud de España, que sitúa la prevalencia de tabaquismo en personas mayores de 15 años en torno a 24% para el año 2013. Sin embargo, aun no se ha alcanzado el impacto sanitario del consumo de tabaco de la población española en el pasado, el cual será evidente en los años venideros.⁽¹⁸⁶⁾

Existe un 56% de pacientes que padecen EPOC; en otras series éste porcentaje entre un 39,8%⁽¹⁸⁸⁾ y el 50%.^(184, 189) Estos datos apoyan la relación CB y EPOC.⁽¹⁹⁰⁾

Las variables EPOC leve y moderado no se relacionan con una peor probabilidad de supervivencia, estos datos traen a discusión la controversia de algunos autores en cuanto a si la EPOC influye o no en la supervivencia de los pacientes con CB resecao. Existen grupos que afirman que la EPOC es un factor pronóstico negativo en la supervivencia global condicionada a partir de los 2 años en los casos de CBNM resecao y que existe una correlación entre el grado de alteración del FEV1% en EPOC y el pronóstico.⁽¹⁹⁰⁾ En el sentido contrario hay otros estudios en los que no se han

encontrado diferencias significativas en la supervivencia a los 5 años entre el grupo de pacientes de CB con EPOC.⁽¹⁹¹⁾

En lo que si parece haber consenso es que existe una clara asociación entre el grado de afectación del FEV1 y la supervivencia.^(104, 190) Esta afirmación se corresponde con nuestros hallazgos, que demuestran que la variable EPOC grave esta relacionado con una menor probabilidad de supervivencia ($P=0,001$), variable que depende directamente de un peor grado de FEV1.

El 31,8 % de los pacientes tienen algún tipo de enfermedad vascular. Este dato se debe probablemente a la edad avanzada de los pacientes, que se relaciona con mayor cantidad de comorbilidades cardiovasculares, además el habito tabáquico arraigado predispone la presencia de enfermedad cardiovascular en estos pacientes. Este porcentaje se encuentra dentro del rango descrito por otras series, en donde la prevalencia de enfermedades cardiovasculares oscila entre el 15% y el 45%^(192, 193), aunque otros autores han descrito que esta prevalencia, incluso puede alcanzar hasta un 60%⁽¹⁹⁴⁾. En esta serie, la enfermedad vascular no parece afectar la probabilidad de supervivencia ($p=0,17$), esta afirmación apoya al grupo de autores que opinan que las comorbilidades cardiovasculares no afecta la supervivencia en pacientes con resección pulmonar por CB⁽¹⁰⁸⁻¹¹⁰⁾, y contradice al grupo de autores que describe que si lo hace^(104, 195) Sin embargo no investigamos el deterioro de la supervivencia descrita por otros autores, que ocurre en los pacientes que tienen mas de una comorbilidad cardiovascular.⁽¹⁹⁵⁾

Un 15 % de los pacientes tienen diabetes mellitus, y de ellos los que reciben insulina tienen una menor probabilidad de supervivencia en el análisis pronóstico ($p=0,031$). El papel de la DM en la supervivencia de los pacientes con CB es controvertido, su relevancia individual se ha estudiado en series aisladas con poblaciones de poco

tamaño; así, algunos autores han descrito la DM como una comorbilidad que afecta negativamente la supervivencia en el CB reseado.^(196, 197) También se ha asociado a un aumento de las recidivas, pero sin impacto en la supervivencia⁽¹⁹⁸⁾. Por el contrario en otros estudios la DM está asociada a mejor supervivencia en cáncer de pulmón⁽⁸⁷⁾, así en este estudio en una cohorte de pacientes en tratamiento quimioterápico, la supervivencia a 3 años era significativamente mejor en el grupo de pacientes con diabetes. Este fenómeno podría explicarse, no por la diabetes, sino por el efecto de la metformina en la supervivencia del cáncer. Así diversos trabajos recientemente publicados indican, que la supervivencia en pacientes con diabetes, cáncer de pulmón y tratamiento con metformina presentan mejor supervivencia que aquellos tratados con sulfonilureas e insulina^(199, 200). La causa de estos hallazgos epidemiológicos, puede deberse a que el tratamiento con metformina podría incrementar la apoptosis celular. Estos hallazgos son equiparables a los obtenidos en esta serie de pacientes, en donde la supervivencia sólo se ve afectada de forma negativa, por los pacientes con DM que reciben terapia con insulina.

El estadio clínico avanzado también afecta negativamente la supervivencia en nuestra serie ($p=0.002$), hallazgo que concuerda con la publicación de la IASLC del 2008, que investiga el papel de diferentes variables en el pronóstico de los pacientes con CB, y concluye después de un análisis multivariante por regresión de Cox y partición recursiva, que la clasificación TNMc es la variable clínica más importante para predecir el pronóstico de los pacientes.⁽²⁸⁾

2. Análisis Descriptivo y Pronóstico de las variables Patológicas estudiadas.

La estirpe histológica más frecuente en esta serie es la de carcinoma de células

escamosas con un 52% de los casos, seguida por el adenocarcinoma con el 36,1%. Estos datos muestran que la estirpe de células escamosas mantiene un predominio claro sobre el resto, lo que puede ser explicado por la mayor frecuencia de esta estirpe en pacientes con EPOC^(201, 202), que en nuestra serie representa el 55% de los pacientes. El predominio de la estirpe de células escamosas en nuestra serie, difiere de los datos reportados en otros países, donde los adenocarcinomas incluso han superado a los carcinomas escamosos. Es de reseñar, un aumento sustancial de la estirpe adenocarcinoma y una disminución de de células escamosas, si las comparamos con datos de investigaciones previas realizadas en Madrid, que situaban a la estirpe de células escamosas en torno al 60% y la de adenocarcinoma en torno al 22%. (R) Esta evolución de estirpes histológicas de CPNCP, ha sido descrita en los últimos años en España.⁽¹³⁾

Con respecto a la estirpe histológica y la supervivencia, no existen diferencias estadísticamente significativas en nuestra serie ($p= 0,203$). A diferencia de otras series publicadas en las que se atribuye mejor o peor supervivencia según el tipo histológico. Investigadores como Pfannschmidt⁽⁴¹⁾ dan un mejor pronóstico al carcinoma de células escamosas. Otros trabajos afirman que la estirpe adenocarcinoma parece tener una mejor supervivencia, e incluso los subtipos histológicos de variantes lipídicas y adenocarcinoma mínimamente invasivo pueden alcanzar supervivencias del 100% a los 5 años.⁽⁴⁰⁾ . En esta línea Zhang⁽²⁰³⁾, no encontró relación entre la invasión de la PV y los subtipos histológicos del adenocarcinoma, y afirma que la PVI no es un factor pronóstico independiente en la supervivencia de estos pacientes.

Hay trabajos que reportan diferencias en la supervivencia de los pacientes con la misma estirpe histológica según la localidad de procedencia, como es el caso del trabajo de Chen H., que demostró diferencias en la supervivencia de pacientes con carcinoma

epidermoide según la localidad de procedencia.⁽²⁰⁴⁾

En este estudio, no se encontraron diferencias en la supervivencia de los diferentes tipos histológicos, una de las razones puede ser que no hicimos énfasis en diferenciar los subtipos histológicos. Otra razón es que no analizamos los tipos histológicos con los marcadores moleculares, en parte porque no todos los pacientes tenían estudios moleculares.

La categoría N patológica muestra que existe un porcentaje del 19,3% de pN1-pN2 no esperado, y un porcentaje de Nx del 19%. Este porcentaje de N1-N2, no esperado ha sido descrito por otros autores⁽²⁰⁵⁾, y es la principal causa de la infraestadificación tumoral en la fase clínica.⁽²⁰⁶⁾

También se evidencia que los pN0 tienen un mejor pronóstico que los pN1 y estos a su vez más que los pN2. Muchas investigaciones han demostrado el papel que tiene la afectación ganglionar en la supervivencia, considerándose un factor de muy mal pronóstico.⁽¹⁷⁶⁾; y es capaz de disminuir la supervivencia tanto en tumores de pequeño tamaño⁽²⁰⁷⁻²⁰⁹⁾, o con estratos iniciales de la T, como en tumores grandes; como lo demuestra la publicación de Doddoli C y col⁽²¹⁰⁾, donde se evidencia que en los tumores T3 por afectación de pared, el factor pronóstico más determinante después de conseguir una cirugía con borde libre, es el hallazgo de adenopatías mediastínicas pN2 positivas, que son capaces de ocasionar una disminución de la supervivencia a 5 años del 40% al 12%.

Además la supervivencia del pNx es peor a la del pN1 y la del pN0 como ocurre en la serie de otros autores⁽²¹¹⁾, y es similar a la supervivencia del pN2, lo que se corresponde con la supervivencia del pNx publicada por otros autores^{(212) (213, 214)}. Hay

que recordar que los pacientes pNx son tratados como pN0 en la práctica clínica, y suelen ser excluidos de los análisis de supervivencia⁽²¹¹⁾. Otros autores, han descrito la hipótesis de que la linfadenectomía exhaustiva podría eliminar micrometastasis en los ganglios linfáticos, que influiría positivamente en la supervivencia de los pacientes.⁽²¹⁵⁾

Los pacientes con tumores de menor tamaño tienen una mejor supervivencia que los tumores de mayor tamaño, así los tumores menores a 2 cm tienen una probabilidad de supervivencia a 5 años del 74% frente a un 45% que tiene los tumores entre 5,1 y 7 cm. Sin embargo esta relación no es estadísticamente significativa. Muchos investigadores han afirmado que el tamaño tumoral tiene un efecto directo en la supervivencia y que pacientes con tumores pequeños tienen mejor supervivencia que pacientes con tumores grandes.^(23, 35, 37, 39, 216)

Probablemente uno de nuestros problemas fue el de no establecer el punto de corte pronóstico en el valor TNM clásico de los 3 cms⁽²¹⁷⁾. Aunque los estudios publicados por el GCCB-S, tampoco han encontrado diferencias pronósticas cuando establecen el punto de corte en 3 cm, pero por el contrario han observado que pacientes con tumores por encima de 7 cm (clasificación patológica, N0M0) tienen una supervivencia a cinco años similar al estadio pIIB⁽³⁷⁾. En nuestra serie, los pacientes con tamaño mayor a 7 cm tienen una probabilidad de supervivencia a 5 años de 0%, pero el tamaño de este grupo de pacientes es muy pequeño para establecer conclusiones.

Todas estas variables están reflejadas en el estadio patológico que muestra grandes diferencia entre el Ia y el IIIa con una mayor probabilidad de supervivencia a 5 años de los primeros (p=0,01). Lo que apoya que el TNM patológico es un factor pronóstico determinante en el carcinoma broncogénico.

El tipo de resección pulmonar realizada con mayor frecuencia fueron las lobectomías

superiores en un 48,38%, esto concuerda con que los Carcinomas de pulmón se localizan con mayor frecuencia en los lóbulos superiores, con predominancia del lado derecho, y es independiente de la edad, del sexo y del tipo histológico ⁽²¹⁸⁻²²¹⁾. La fisiopatología de la preferencia del carcinoma broncogénico a desarrollarse en los lóbulos superiores parece incierta, la teoría más aceptada es que tiene predisposición por tejidos cicatriciales, que son más frecuentes en los lóbulos superiores como consecuencia de las infecciones respiratorias en ese lóbulo. ^(221, 222)

La resección de tipo lobectomía media impresiona tener peor supervivencia que el resto de las resecciones pulmonares ($p=0,001$), estos hallazgos coincide con el de otros investigadores que le han otorgado a los pacientes tratados con lobectomía media una peor supervivencia que pacientes tratados con otras lobectomías ^(223, 224). Mazza ⁽²²⁴⁾, analizó una serie de pacientes con carcinoma de pulmón tratados mediante cirugía; y demostró que los pacientes tratados con lobectomía media tenían una peor supervivencia a 5 años, 43 % frente a una 60% del resto de las lobectomías. Se han propuesto algunas hipótesis para explicar la peor supervivencia de los pacientes con carcinoma broncogénico tratados con lobectomía media, entre ellas destacan que estos pacientes suelen estar infraestadificados por que la linfadenectomía que se realiza no suele ser adecuada, los tumores poco diferenciados tienen peor pronóstico en estos pacientes; por último las peculiaridades anatómicas del lóbulo medio (ausencia de cisuras o dudas del drenaje linfático real) hacen plantearse que el procedimiento se realice con seguridad en pacientes con tumores T1 y bien diferenciados, pero genera dudas en tumores de mayor tamaño y poco diferenciados, en los que se propone realizar una bilobectomía ^(224, 225).

3. Análisis de la afectación de la PV como factor pronóstico de supervivencia.

Un 34,7% de los pacientes de esta serie con CBNCP, presentaron infiltración de la PV. Estos datos representan aproximadamente un tercio de los pacientes, y concuerdan con los de otras series publicadas que describen que la infiltración de la PV oscila entre 21-30%. ^(163, 226, 227)

En el análisis univariante de supervivencia, los pacientes con infiltración de la pleura visceral tienen menor probabilidad de vivir a los 5 años, esta relación es estadísticamente significativa ($p=0,001$), estos hallazgos se corresponden con los de otros autores. Además actualmente se reconoce el papel de la pleura visceral en el TNM del cáncer de pulmón, afectando sólo a los pacientes con tumores menores a 3 cms, es decir en el apartado T1.

Al realizar el ajuste del papel de la pleura visceral comparándolo con la influencia de otros factores: edad, sexo, diabetes mellitus, tabaco, enfermedad vascular, tamaño tumoral, T patológico, N patológico, e invasión vascular, encontramos que la pleura visceral se mantiene con una hazzard ratio estadísticamente significativa en todos los análisis($p=0,001$).

Lo interesante de estos hallazgos es que al ajustar la influencia de la pleura visceral en la supervivencia con respecto al tamaño, se mantiene una influencia negativa de la pleura visceral en todas las categorías, tanto en tumores menores a 3 cms como mayores a 3 cms. Algunos autores han estudiado la relación entre la invasión de la pleura visceral y el tamaño y han encontrado diferentes hallazgos. Nitadori y colaboradores⁽²²⁸⁾ reportaron que la invasión de la pleura visceral afectaba negativamente la supervivencia en tumores entre 2 y 3 cm pero no en tumores menores a 2 cm.. David y colaboradores⁽²²⁹⁾, no encontraron asociación entre la invasión de la

pleura visceral y la supervivencia y tumores menores a 5 cms.

En un metanálisis publicado en 2015 por Jian y colaboradores⁽²³⁰⁾, concluyeron que la invasión de la PV afecta la supervivencia en pacientes con tumores de cualquier tamaño, y además que mientras mas grande era el tamaño del tumor, mas fuerte la influencia de la invasión de la PV, y sugieren que los estadios IB con pN0 e invasión de PV sean tratados con quimioterapia adyuvante posterior a la resección quirúrgica.

Nuestros hallazgos son similares a los descritos por Lakha S. y colaboradores⁽²³¹⁾, que demuestran una asociación negativa entre la supervivencia y la invasión de la pleura visceral; relación que se mantiene incluso cuando se realiza la interacción con otros posibles factores de mal pronóstico como el tamaño tumoral, otros factores del TNM como la N patológica, y demás variables clínicas que podrían ser factores de confusión y enmascarar los resultados.

Al comparar las curvas de supervivencias de cada variable con y sin afectación de la PV, es evidente que la supervivencia se ve influenciada de forma negativa en los subgrupos con afectación de la pleura visceral.

Los pacientes de la categoría pNx, pN0 y pN1, tienen una peor supervivencia cuando presentan invasión de la PV que cuando no la presentan. Otros investigadores han obtenido resultados similares, Martini y colaboradores⁽²³²⁾, describieron una disminución de la supervivencia de los pacientes con pN1 y afectación de la PV, los pacientes pN1 sin IPV tenían una supervivencia del 58% a 5 años, frente a un 32% de aquellos pN1 con IPV.

También se ha descrito el papel de la invasión de la PV en pacientes sin afectación ganglionar, es decir que los pacientes pN0 sin afectación de la PV tienen mejor

pronóstico que aquellos pN0 con invasión de la PV.⁽²³⁰⁾

En cambio en los pacientes con afectación ganglionar pN2, la supervivencia es similar ($p=0,52$). Estos hallazgos, confirman el peso que tiene el factor pN2 en la supervivencia de los pacientes con carcinoma broncogénico descrito por otros autores y por la actual clasificación TNM. De igual manera la supervivencia en los estadios patológicos avanzados no parece estar influenciada por la afectación de la PV ($p=0,1$).

Nuestros hallazgos son consistentes al compararlo con la mayoría de las variables clínicas y patológicas analizadas, no encontramos la relación descrita por otros autores de que en algunas estirpes histológicas como el adenocarcinoma, la invasión de la PV no afecta la supervivencia.⁽²²⁸⁾ Probablemente se deba a que esta falta de asociación entre la invasión de la PV y un peor pronóstico de supervivencia, ha sido descrita en tumores de estirpe adenocarcinoma con componente subsolido, es decir que los tumores con componente de vidrio deslustrado no presentan esta asociación, lo que se atribuye a una naturaleza menos invasiva de este tipo de tumores.⁽²³³⁾

4. Análisis de la Relación de la IPV con la afectación ganglionar

Al realizar el análisis de asociación entre la invasión de la PV y la afectación ganglionar tanto en la población global de estudio como en la de análisis B, no se evidencia una relación estadísticamente significativa. OR de 1,623 (IC95%: 0,86-3,048 y $p=0,2$) para el primer grupo y OR de 1,01 (IC95%: 0,43-2,38 y $p=0,8$) para el segundo grupo. Estos hallazgos no se corresponden con los publicados por otros autores que afirman que existe una fuerte asociación entre la afectación de la PV y las adenopatías afectadas. Las investigaciones de Riquet M, y colaboradores, demostraron que existe

mayor incidencia de pN1 y pN2 en pacientes con afectación de la PV que en pacientes sin afectación de la misma⁽²³⁴⁾.

Manach y colaboradores⁽¹⁵⁹⁾, describieron una asociación estadísticamente significativa entre la invasión de la PV y la presencia de pN2, esta asociación estaba presente hasta en un 33% de los casos ($p=0,01$). Además la afectación pN1, era más frecuente en los casos de afectación extralobar de la PV, y en el caso del pN2, era más frecuente la asociación con PV en los casos con afectación N2 en dos o más estaciones.

Apoyándose en estos hallazgos, Kudo y colaboradores⁽¹⁷⁰⁾, han propuesto que la pleura visceral tiene una gran cantidad de vasos linfáticos que intercomunican toda la superficie pulmonar y que penetran en el parénquima y progresan hacia los vasos linfáticos bronquiales y posteriormente a los ganglios linfáticos hiliares, como resultado se relaciona la invasión de la PV con un elevado porcentaje de N1 y N2, y mayor riesgo de recidiva local.

Sin embargo nuestros hallazgos no han podido corroborar esta hipótesis, entre las posibles explicaciones se puede mencionar un elevado porcentaje de Nx, que dificultan un análisis con una N más adecuada. Por este motivo, excluimos los pacientes con Nx para intentar evitar este posible sesgo, y aun así, se mantiene los resultados de ausencia de relación entre la invasión de la PV y la invasión de ganglios linfáticos. Otros investigadores coinciden con nuestros hallazgos, pues no han encontrado asociación entre la invasión de la PV y la afectación ganglionar mediastínica⁽²³⁵⁾.

Una posible explicación es que tal vez la diseminación tumoral no se realiza por el sistema linfático pulmonar, bronquial e hilar, si no que se realiza a través de la cavidad pleural y el líquido pleural. Las células tumorales presentes en la PV, se exfolian hacia la cavidad pleural y posteriormente a través de los estomas que comunican los linfáticos

subpleurales con la cavidad pleural, contribuyen a la diseminación sistémica del tumor.⁽¹⁵⁹⁾

El mal pronóstico en nuestra serie de pacientes cuando tienen invasión de la pleura visceral, se asemejan a los descritos por Okumara y colaboradores⁽²³⁶⁾; Kondo y colaboradores⁽²³⁷⁾; y Buhr y colaboradores⁽²³⁸⁾, que demostraron que el pronóstico de la invasión de la pleura visceral es comparable con el observado cuando se encuentran células tumorales en el lavado de la cavidad pleural durante la toracotomía. Además, las publicaciones de los grupos de Okumara⁽²³⁶⁾ y Kondo⁽²³⁷⁾ encontraron que es más frecuente el hallazgo citológico de células tumorales en el lavado de la cavidad pleural, cuando los pacientes tienen tumores con invasión de la PV.

5. Limitaciones del Estudio

Este estudio tiene algunas limitaciones que mencionaremos a continuación:

Todos los pacientes son intervenidos mediante toracotomía, y aunque hace homogéneo el tratamiento recibido por todos los pacientes no es representativo con respecto al importante número de pacientes que actualmente son tratados mediante cirugías menos invasivas como la toracoscopia. Sin embargo, no está demostrado mejor supervivencia a largo plazo en ninguna de las dos técnicas, y no parece que la variable PV sea afectada por el tipo de abordaje quirúrgico.

La población estudiada presenta un elevado número de varones que no es representativa de las proporciones entre hombres y mujeres en el resto del mundo. Esta misma razón puede ser la causa del predominio de la estirpe epidermoide.

En la evaluación de la supervivencia no se ha especificado la causa específica de

mortalidad. No se conoce si el paciente fallece por recidiva local o por metástasis a distancia y la localización de la misma, o si la muerte se ha producido como consecuencia de otras enfermedades. Tampoco se estudió la asociación entre la supervivencia el efecto de tratamientos con quimioterapia y radioterapia adyuvantes.

Existe un 19 % de pacientes con Nx, que no se excluyeron para el análisis de supervivencia porque aportaban información clínica relevante.

Al tratarse de un estudio retrospectivo, no se modificó el manejo protocolizado de las piezas quirúrgicas del Hospital Universitario 12 de Octubre, y por ende no se eligió el método de tinción empleado para el estudio histológico de la PV. Este último se realizó fundamentalmente mediante la tinción de hematoxilina y eosina, y no con la tinción del colorante elástico que es el recomendado por la ASLT, por lo tanto, no incluimos en el estudio la subclasificación histológica de la PV, que tiene un papel en la supervivencia descrito por otros autores.

6. Fortalezas y Aplicaciones Clínicas del Estudio

La definición de las variables es precisa y concreta.

Es una serie de pacientes recogidos consecutivamente como un cohorte y representativa de la población española.

Son homogéneos los criterios de operabilidad y resecabilidad en el proceso de valoración de tratamiento quirúrgico.

La exclusión de los casos de cirugía incompleta durante el análisis de supervivencia disminuye los sesgos de confusión.

Aunque la tinción con hematoxilina y eosina no es la recomendada por las guías actuales, es la que se usa de forma rutinaria por la mayoría de los patólogos para el estudio de la invasión de la PV por carcinoma broncogénico, por lo que nuestros resultados pueden ser utilizados para la toma de decisiones en la práctica clínica.

G. CONCLUSIONES

1. En este estudio sobre pacientes con carcinoma broncogénico de células no pequeñas, la invasión de la pleura visceral afecta de forma negativa a la supervivencia.
2. En nuestro grupo de pacientes con carcinoma broncogénico de células no pequeñas, las características clínico-patológicas que afectan negativamente a la supervivencia son: edad mayor de 65 años, enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave, diabetes mellitus insulino-dependiente, estadio clínico IIIa, invasión de la pleura visceral, categoría N2 patológica y categoría T4 patológica.
3. En los pacientes estudiados con carcinoma broncogénico de células no pequeñas con resección quirúrgica completa, la invasión de la pleura visceral es un factor de mal pronóstico para la supervivencia de los pacientes e independiente del tamaño tumoral.
4. En esta serie de pacientes con carcinoma broncogénico de células no pequeñas no existe relación entre la invasión de la pleura visceral y la afectación de ganglios linfáticos locoregionales.

GRÁFICO 2. SUPERVIVENCIA GLOBAL A 5 AÑOS DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO

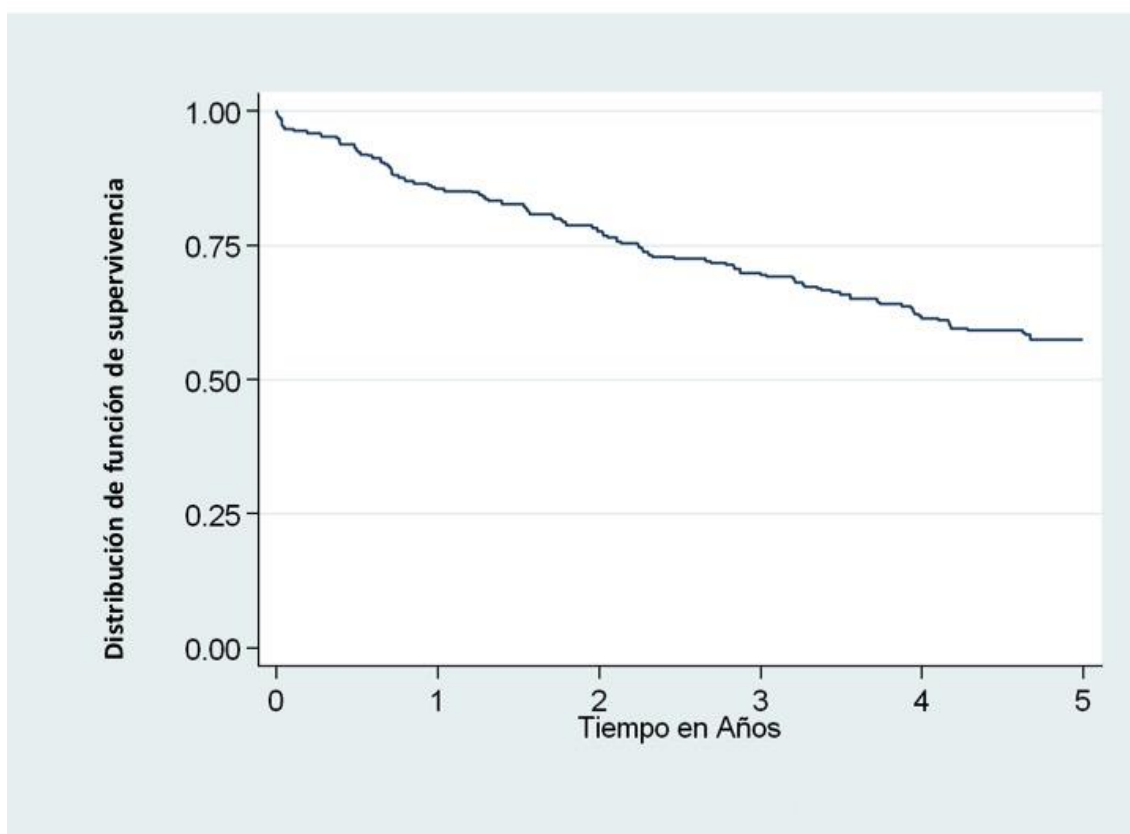


GRÁFICO 3. SUPERVIVENCIA GLOBAL A 5 AÑOS DE LA POBLACIÓN DE ANÁLISIS B.

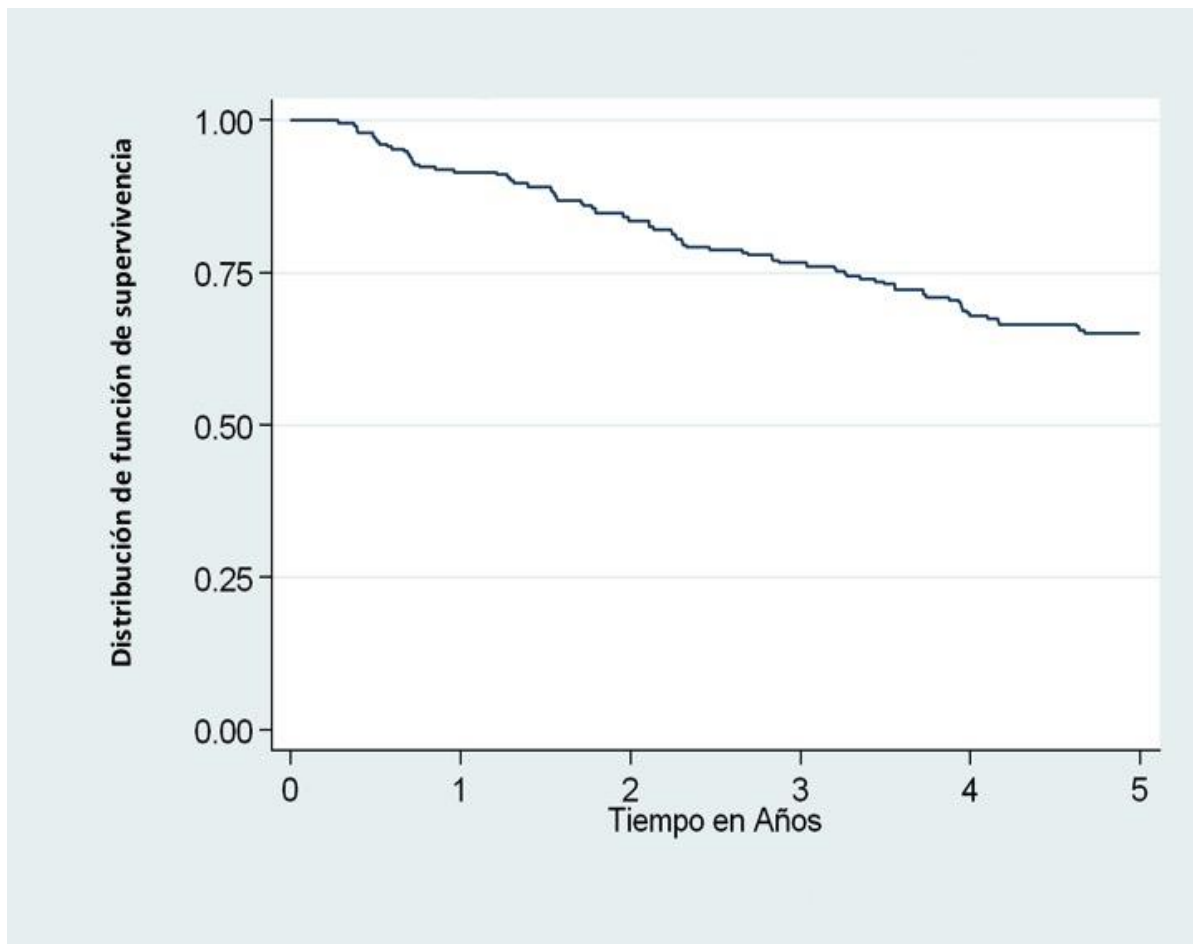


GRÁFICO 4. SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS DE LA POBLACIÓN DE ANÁLISIS B CON Y SIN INVASIÓN DE LA PLEURA VISCERAL

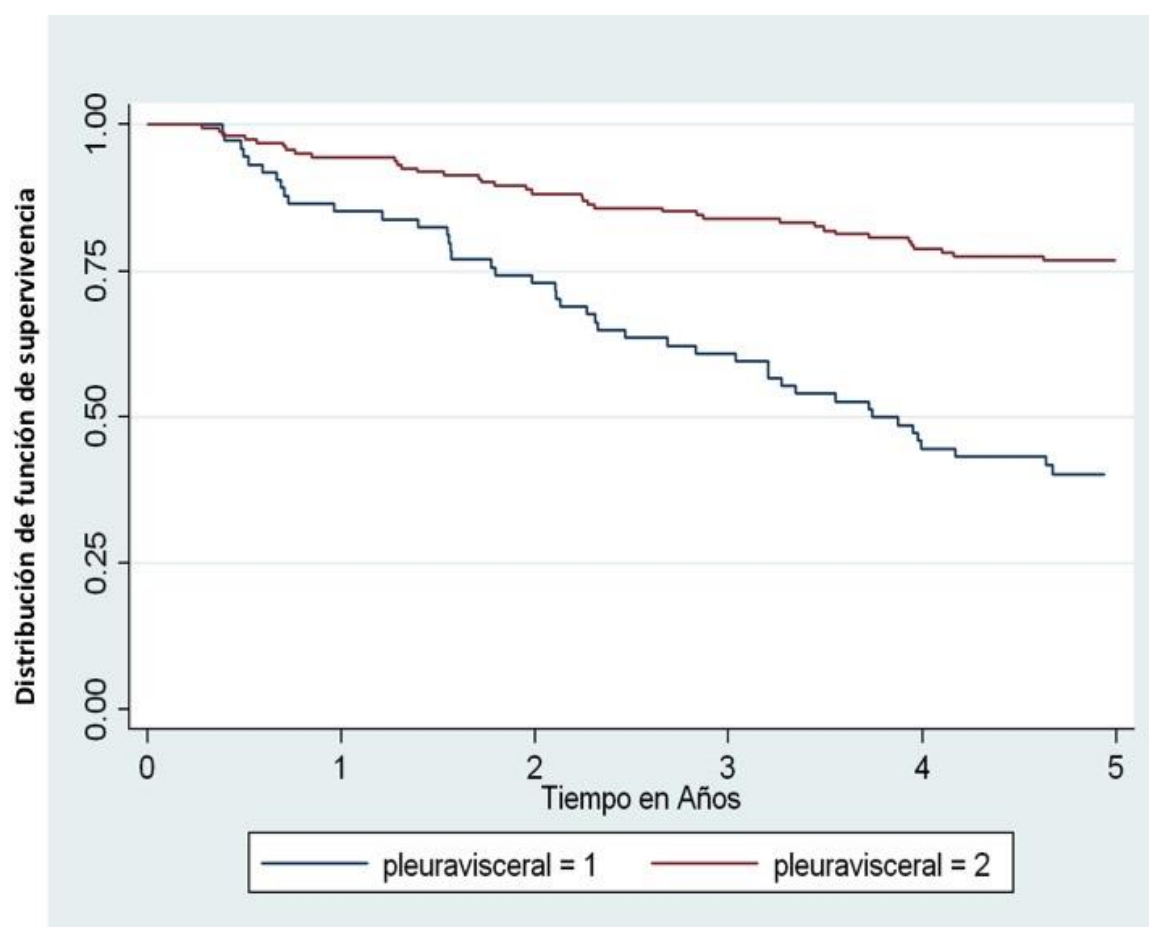


GRÁFICO 5. SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS DE LA POBLACIÓN DE ANÁLISIS B EN TUMORES MENORES DE 2 CMS SEGÚN LA AFECTACIÓN DE LA PLEURA VISCERAL

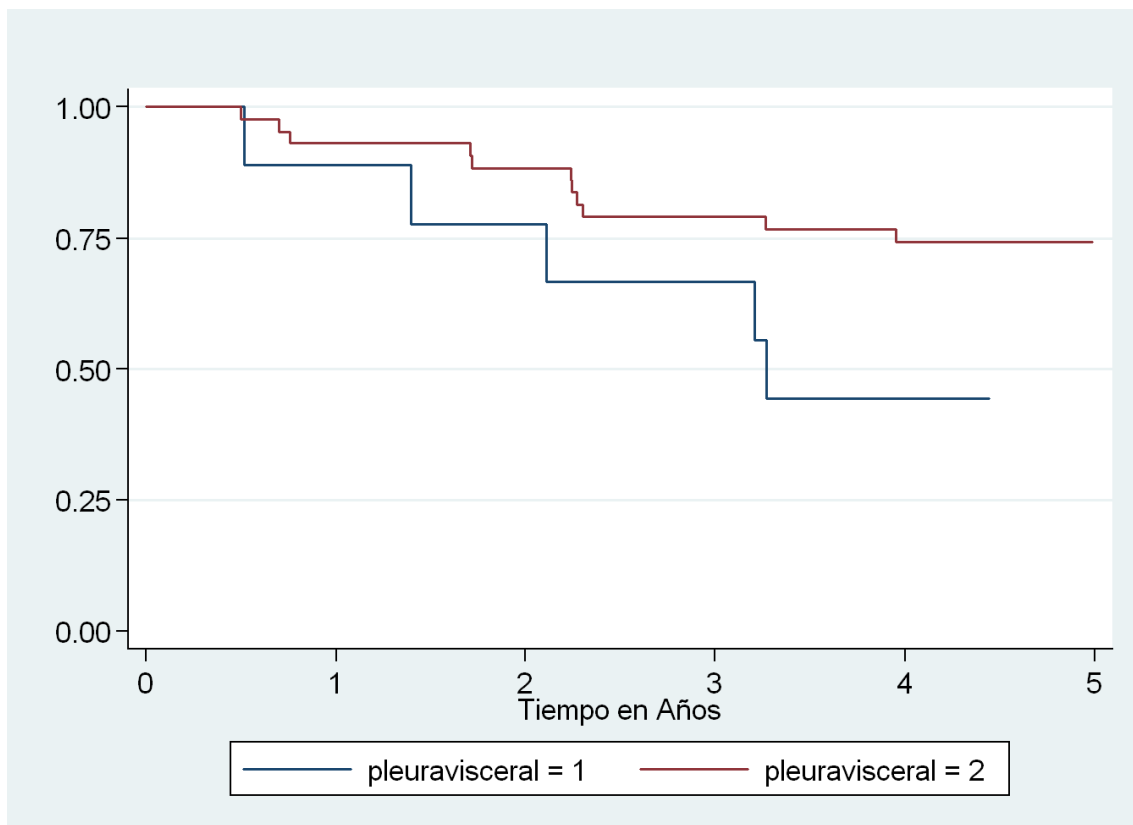


GRÁFICO 6. SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS DE LA POBLACIÓN DE ANÁLISIS B EN TUMORES DE 2 A 3 CMS SEGÚN LA AFECTACIÓN DE LA PLEURA VISCERAL

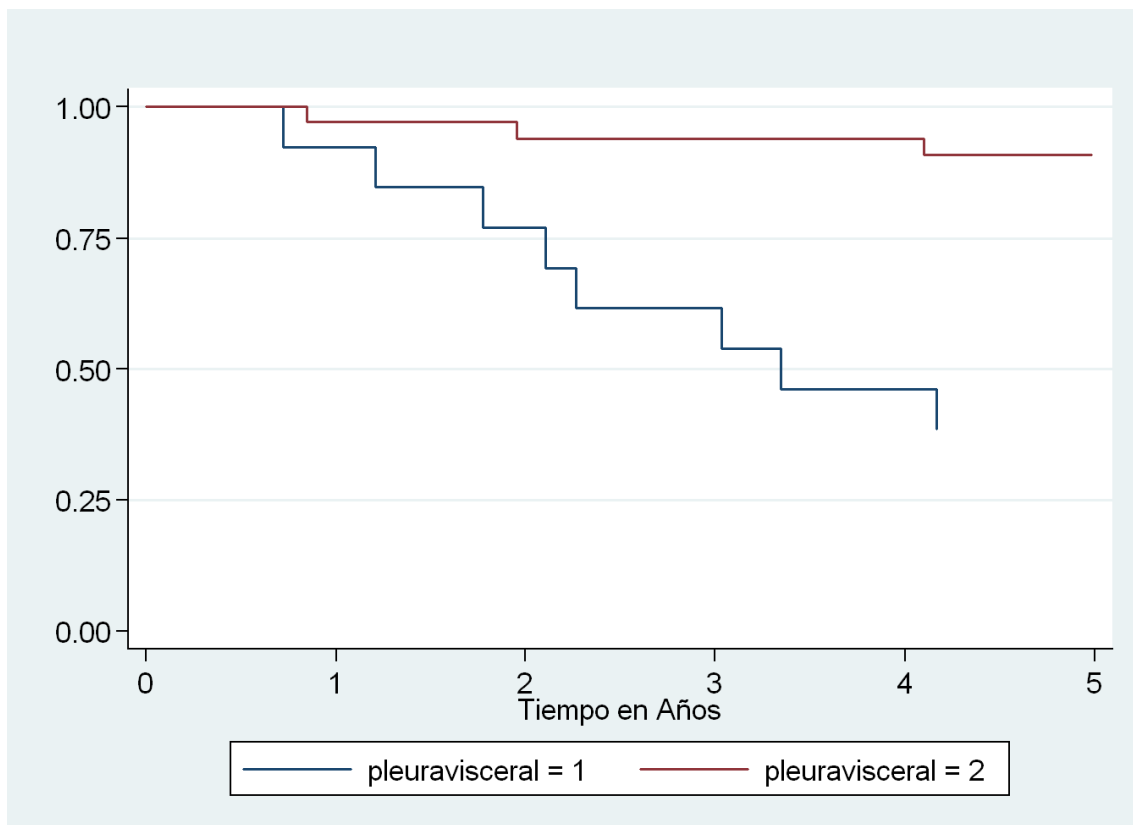


GRÁFICO 7. SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS DE LA POBLACIÓN DE ANÁLISIS B EN TUMORES DE 3 A 5 CMS SEGÚN LA AFECTACIÓN DE LA PLEURA VISCERAL

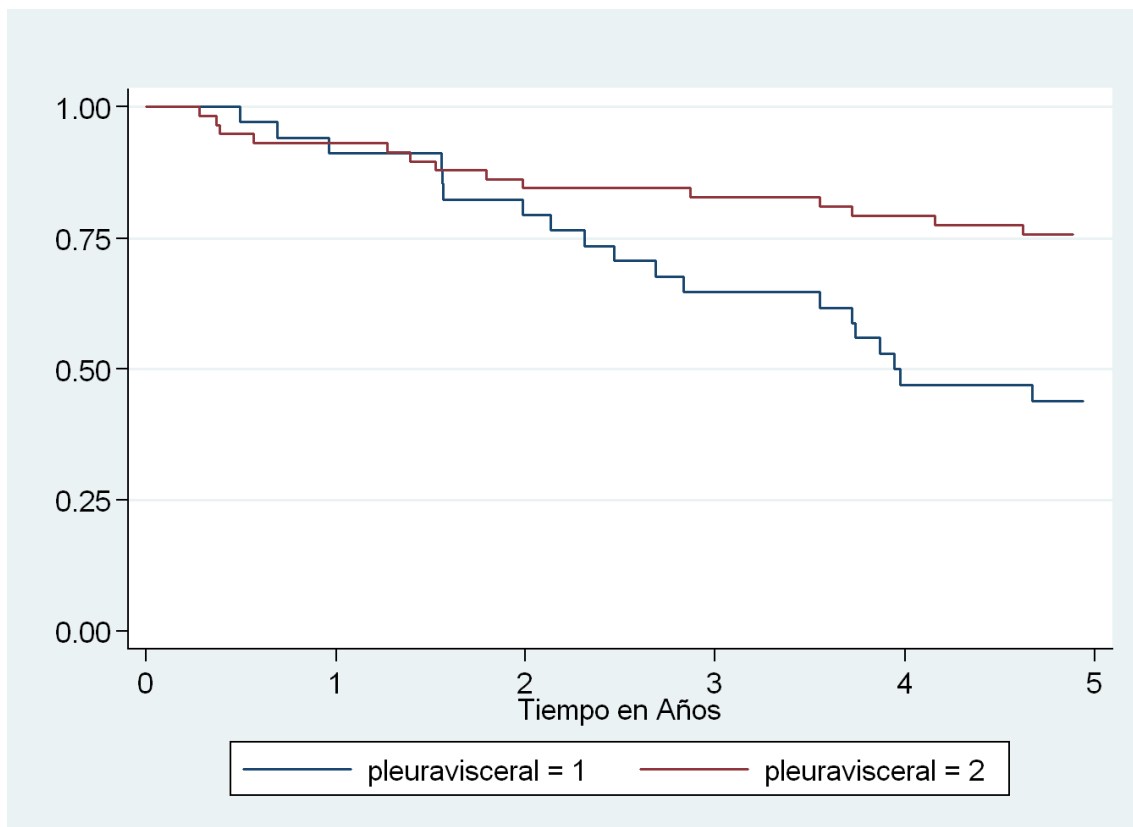


GRÁFICO 8. SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS DE LA POBLACIÓN DE ANÁLISIS B EN TUMORES DE 5 A 7 CMS SEGÚN LA AFECTACIÓN DE LA PLEURA VISCERAL

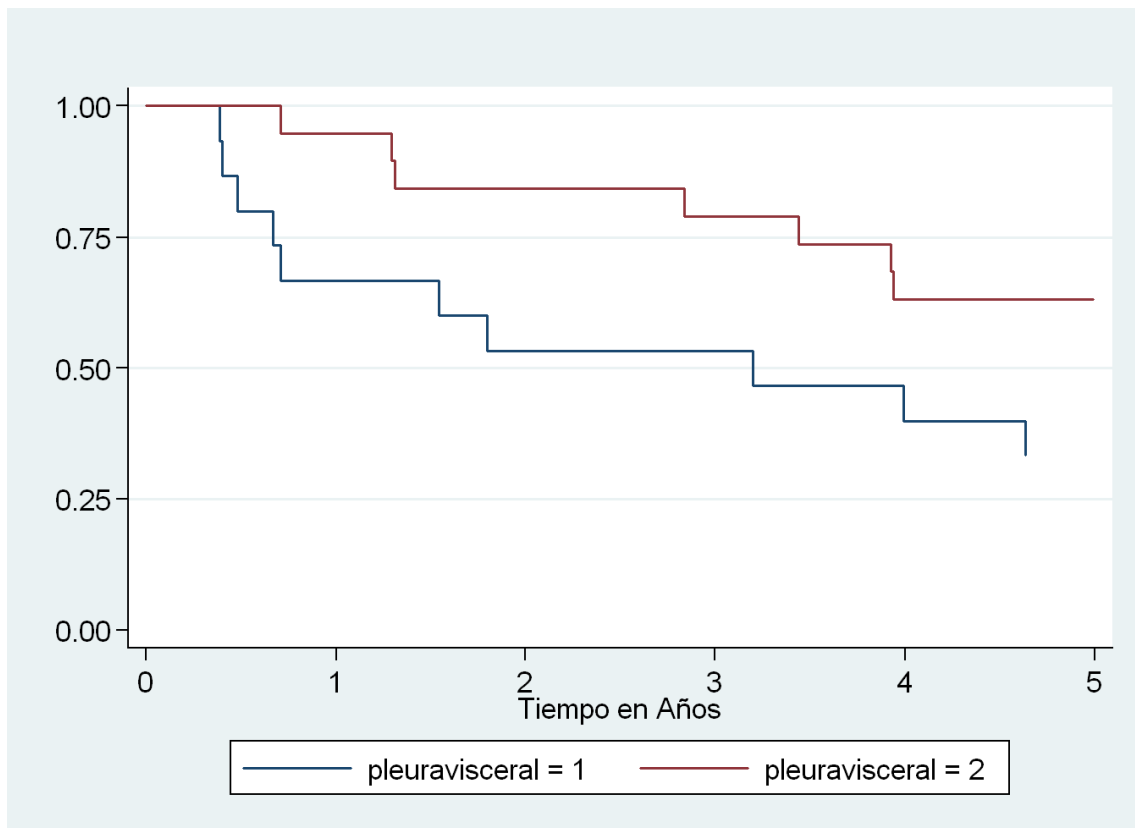
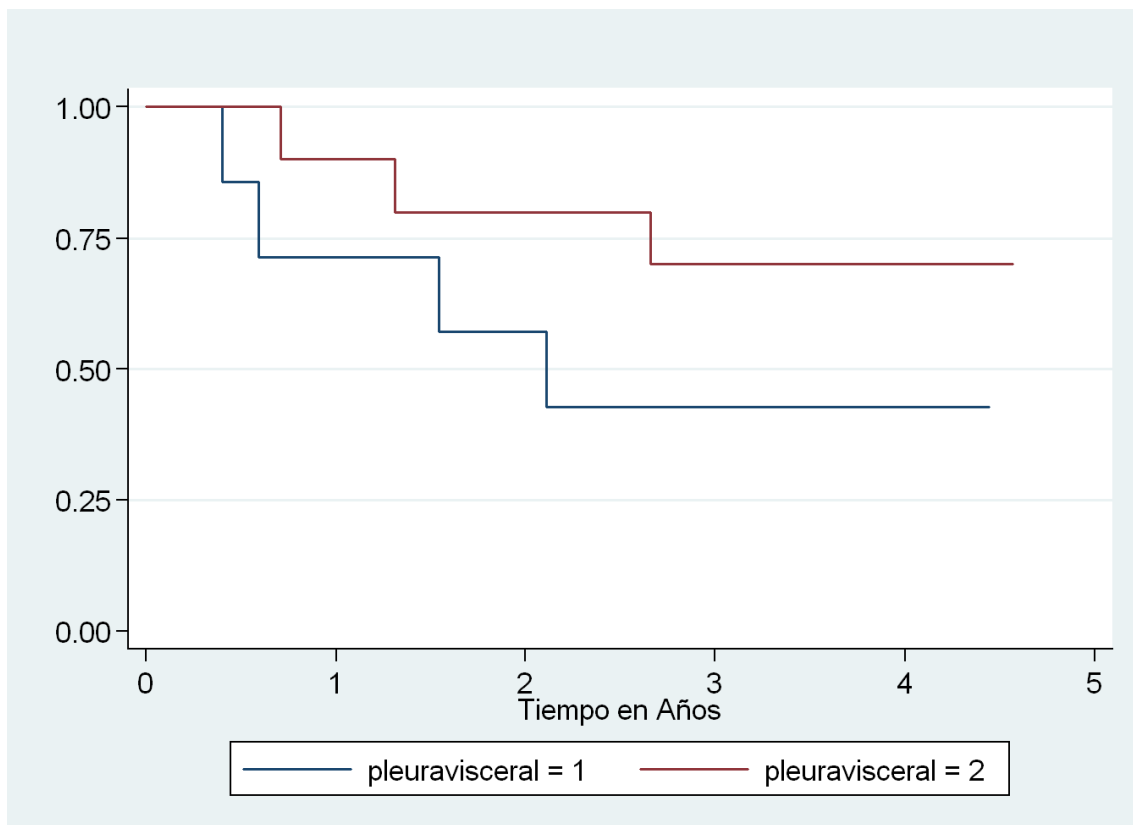


GRAFICO 9. SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS DE LA POBLACIÓN DE ANALISIS B EN TUMORES DE MAYORES DE 7 CMS SEGÚN LA AFECTACIÓN DE LA PLEURA VISCERAL



I. ANEXOS:

Anexo 1. Clasificación OMS 2004 de los tipos histológicos del CB

Tumores Epiteliales Malignos	ICD N°
• Carcinoma de Células Escamosas	8070/3
Papilares	8052/3
Carcinoma de Células claras	8084/3
Células pequeñas	8073/3
Basaloide	8083/3
• Carcinoma Célula Pequeña	8041/3
Carcinoma Células claras Combinado	8045/3
• Adenocarcinoma	8040/3
Adenocarcinoma Subtipo Mixto	8255/3
Adenocarcinoma Acinar	8550/3
Adenocarcinoma Papilar	8260/3
Carcinoma bronquioloalveolar.	8250/3
No Mucinoso.	8252/3
Mucinoso	8253/3
Mixto No Mucinoso y Mucinoso o Indeterminado	8254/3
• Adenocarcinoma Sólido Con Producción de Mucina	8230/3
Adenocarcinoma Fetal	8333/3
Carcinoma Mucinoso (Coloide)	8480/3
Cistoadenocarcinoma Mucinoso	8470/3
Carcinoma en Anillo de Sello	8490/3
Adenocarcinoma de Células Claras	8490/3
• Carcinoma de Células Grandes	8012/3
Carcinoma Neuroendocrino de células grandes.	8013/3
Carcinoma Neuroendocrino de Células Grande Combinado.	8013/3
Carcinoma Basaloide	8123/3
Carcinoma Linfoepitelioma-like	8082/3
Carcinoma de Células Claras	8310/3
Carcinoma de Células Grandes de Fenotipo Rabdoide.	8014/3
• Carcinoma Adenoescamoso.	8560/3
• Carcinoma Sarcomatoide	8033/3
Carcinoma Pleomorfo.	8022/3
Carcinoma de Células Fusiformes.	8032/3
Carcinoma de Células gigantes.	8031/3
Carcinosarcoma	8990/3
Blastoma Pulmonar.	8972/3
• Tumor Carcinoide	8240/3
Carcinoide Típico.	8240/3
Carcinoide Atípico.	8249/3
• Tumores De Las Glándulas Salivales	
Carcinoma Mucoepidermoide.	8430/3
Carcinoma Adenoide Cístico	8200/2
Carcinoma Epitelial- Mioepitelial.	8562/3

- Lesiones preinvasivas:

Hiperplasia adenomatosa atípica.

Adenocarcinoma in situ (<3 cm, anteriormente carcinoma bronquioloalveolar CBA solitario).

No mucinoso

Mucinoso

Mixto mucinoso/no mucinoso

- Adenocarcinoma mínimamente invasivo (<3 cm, tumor predominantemente lepidicocon<5 mm de invasión)

No mucinoso

Mucinoso

Mixto mucinoso/no mucinoso

- Adenocarcinoma invasivo

Predominantemente lepidico (anteriormente CBA de patrón no mucinoso con >5 mmde invasión)

Predominantemente panacinar

Predominantemente papilar

Predominamentemicropapilar

Categoría T (tumor primario)

- TX: Tumor primario que no puede ser evaluado, o tumor probado por la presencia de células malignas en el esputo o en el aspirado bronquial pero no visible por imagen o por broncoscopia.

- T0: No evidencia de tumor primario

- Tis: Carcinoma in situ

- T1: Tumor < 3 cm en su diámetro mayor, rodeado por pulmón o pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobar (p.ej.: no en el bronquio principal)

- T1a Tumor < 2 cm en su diámetro mayor [a]

- T1b Tumor >2 cm pero < 3 cm en su diámetro mayor

- T2 Tumor >3 cm pero < 7 cm o tumor con cualquiera de las siguientes características(b):
 - Afectación del bronquio principal > 2 cm distal a la carina
 - Invasión de la pleura visceral
 - Asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende hasta la zona hilar pero no afecta al pulmón entero

- T3 Tumor > 7 cm o que invade directamente cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo tumor del sulcus superior), diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica, pericardio parietal o tumor en el bronquio principal < 2 cm distal a la carina [a] pero sin afectación de la carina, o atelectasia o neumonitis obstructiva asociada del pulmón entero o un nódulo/s tumoral/es separado/s en el mismo lóbulo que el primario

- T4 Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de lo siguiente: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio recurrente, esófago, cuerpo vertebral, carina o presencia de un nódulo/s tumoral/es separado/s en un lóbulo diferente homolateral.

- Categoría N (Adenopatías Regionales)

NX No puede evaluarse.

N0 Ausencia de metástasis ganglionares regionales.

N1 Metástasis en ganglios homolaterales intrapulmonares, peribronquiales y/o hiliares, incluyendo afectación por extensión directa

- N2 Metástasis en ganglios mediastínicos homolaterales y/o subcarínicos

- N3 Metástasis en ganglios hiliares o mediastínicos contralaterales, o escalénicas homo- o contralaterales o supraclaviculares homo- o contralaterales.

Categoría M (Metástasis)

- M0: No metástasis a distancia

- M1 Metástasis a distancia

- M1a Nódulo/s tumoral/es contralateral/es o tumor con nódulos pleurales o derrame pleural o pericárdico maligno [c]

- M1b Metástasis a distancia

[a] El infrecuente tumor con extensión superficial de cualquier tamaño con el componente invasivo limitado a la pared bronquial, que se puede extender proximalmente al bronquio principal, también se clasifica como T1.

Anexo 4. Estadios del Carcinoma Broncogénico. TNM 2010, 7ma edición.

IASLC-UICC-AJCC

Estadios TNM	
Carcinoma oculto	TX N0 M0
Estadio 0	Tis N0 M0
Estadio IA	T1a, T1b N0 M0
Estadio IB	T2a N0 M0
Estadio IIA	T1a, T1b N1 M0
	T2a N1 M0
	T2b N0 M0
Estadio IIB	T2b N1 M0
	T3 N0 M0
Estadio IIIA	T1, T2 N2 M0
	T3 N1, N2 M0
	T4 N0, N1 M0
Estadio IIIB	T4 N2 M0
	Cualquier T N3 M0

Anexo 5. Variables

	VARIABLE CODIFICADA	VARIABLE	DESCRIPCIÓN
1	Nº	NUMERO DE IDENTIFICACIÓN	XXXX
2	SEXO	GENERO	CATEGÓRICA 1= VARÓN 2= MUJER
3	EDAD	EDAD	CONTINUA DESDE EL NACIMIENTO HASTA LA TORACOTOMÍA
4	FUMADOR	FUMADOR	CATEGÓRICA 0=NO. 1=EXFUMADOR 3=ACTIVO
5	DIABETESMELLITUS	DIABETES MELLITUS	CATEGÓRICA 1= NO 2=NO INSULINODEPENDIENTE 3= INSULINODEPENDIENTE
6	EPOC	EPOC	CATEGÓRICA 1= NO 2= LEVE 3= MODERADO 4= GRAVE
7	ENFERMEDADVASCULAR	ENFERMEDAD VASCULAR	CATEGÓRICA 1= NO 2=INFARTO 3= ARRITMIAS 4=ENFERMEDAD VASCULAR PERIFERICA
8	TIPOHISTOLOGICO	ESTIRPE HISTOLÓGICA PATOLOGICA	CATEGÓRICA 1= EPIDERMOIDE 2= ADENOCARCINOMAS 3= CÉLULAS GRANDES 4= NEUROENDOCRINOS 5= NO ESPECIFICADO.
9	LATERALIDAD	LATERALIDAD DEL TUMOR	CATEGÓRICA 1= DERECHO 2= IZQUIERDO

	VARIABLE CODIFICADA	VARIABLE	DESCRIPCIÓN
10	PARENQUIMA	LOBULO PULMONAR AFECTADO	CATEGORICA 1= LOBECTOMÍA SUPERIOR 2=LOBECTOMÍA INFERIOR 3=BILOBECTOMÍA SUPERIOR Y MEDIA 4=BILOBECTOMÍA MEDIA E INFERIOR 5=NEUMONECTOMÍA 6= LOBECTOMÍA MEDIA
11	TCLINICO	VARIABLE CLINICA T SUGUN TNM 2010	CATEGORICA 1= T1A 2= T1B 3= T2A 4=T2B 5= T3 6= T4
12	NCLINICO	VARIABLE CLINICA N SEGUN TNM 2010	CATEGORICA 1=CNX 2=CN0 3=CN1 4=CN2
13	ESTADIOCLINICO	ESTADÍO CLÍNICO SEGÚN TNM 2010	1= IA 2=IB 3= IIA 4= IIB 5= IIIA 6=IV
14	FECHATORACOTOMIA	FECHA DE LA TORACOTOMÍA	CONTINUA U: dd/mm/aaaa
15	TIPORESECCION	TIPO DE RESECCIÓN REALIZADA	1=NEUMONECTOMÍA 2= LOBECTOMÍA SUPERIOR 3= LOBECTOMÍA INFERIOR 4=LOBECTOMÍA MEDIA 5= BILOBECTOMÍA MEDIA E INFERIOR 6= BILOBECTOMÍA SUPERIOR Y MEDIA
16	SITUACIONVITAL	SITUACIÓN VITAL DEL PACIENTE	1= VIVO 2=MUERTO EN EL POSTOPERATORIO 3= MUERTO EN SEGUIMIENTO
17	FECHASITVITAL	FECHA DE LA SITUACIÓN VITAL DEL PACIENTE	CONTINUA U: dd/mm/aaaa
18	TPATOLOGICO	VARIABLE T PATOLOGICA TNM 2010	CATEGORICA 1= T1A 2= T1B 3= T2A 4=T2B 5= T3 6= T4

	VARIABLE CODIFICADA	VARIABLE	DESCRIPCIÓN
19	TAMAÑO TUMORAL	TAMAÑO DEL TUMOR	ESCALA 1= MENOS DE 2 CM 2=DE 2 A 3 CM 3= MAS DE 3 CM Y MENOS DE 5CM 4= MAS DE 5 CM Y MENOS DE 7 CM. 5= MAS DE 7 CM.
20	OTROS NODULOS	OTROS NODULOS SATELITES	CATEGORICA 1= MISMO LOBULO 2= DIFERENTE LOBULO 3= NO.
21	NPATOLOGICO	VARIABLE PATOLOGICA N SEGUN TNM 2010	CATEGORICA 1=PNX 2=PNO 3=PN1 4=PN2
22	ESTADIOPATOLOGICO	ESTADIO PATOLOGICO SEGÚN TNM 2010	1= IA 2=IB 3= IIA 4= IIB 5= IIIA 6=IV
23	PLEURAVISCERAL	PLEURA VISCERAL	CATEGORICA 1= INVASIÓN. 2: NO INVASIÓN.
24	PLEURAPARIETAL	PLEURA PARIETAL	CATEGORICA 1= INVASIÓN. 2: NO INVASIÓN.
25	INVASIONVASCULAR	INVASIÓN VASULAR	CATEGORICA 1= INVASIÓN. 2: NO INVASIÓN.
26	BORDEBRONQUIAL	BORDE BRONQUIAL	CATEGORICA 1= BORDES INFILTRADOS. 2: BORDES NO INFILTRADOS
27	DIASSITVITAL	DIAS DE SITUACION VITAL	CONTINUA DESDE LA TORACOTOMÍA HASTA LA FECHA DE ULTIMA REVISIÓN

	VARIABLE CODIFICADA	VARIABLE	DESCRIPCIÓN
28	OTRANEOPLASIA1	ANTECEDENTE DE OTRAS NEOPLASIAS	CATEGORICA 1= SI 2= NO
29	RECIDIVATUMORAL	REICIDIVA TUMORAL	CATEGORICA 1= SI 2= NO
30	QUIMIOTERAPIA	QUIMIOTERAPIA	CATEGORICA 1= SI 2= NO
31	RADIOTERAPIA	RADIOTERAPIA	CATEGORICA 1= SI 2= NO
32	INMUNOHISTOQUIMICA	INMUNOHISTOQUIMICA	CATEGORICA 1= SI 2= NO
33	MORTALIDADGLOBAL	MORTALIDAD	CATEGORICA 1= VIVO 2= MUERTO EN EL SEGUIMIENTO.
34	CIRUGIAINCOMPLETA	CIRUGÍA INCOMPLETA	CATEGORICA 1= SI 2= NO
35	N2P	N2 PATOLÓGICO	1= AUSENTE 2= INFILTRADO EN UNA ESTACIÓN 3= INFILTRADO EN MAS DE UNA ESTACIÓN

J. BIBLIOGRAFÍA:

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA: a cancer journal for clinicians* 2014; 64: 9-29.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians* 2011; 61: 69-90.
3. Cayuela A, Rodriguez-Dominguez S, Lopez-Campos JL, Jara-Palomares L, Otero R, Vigil E. Lung cancer mortality in Spain: estimating the future burden to the year 2028. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 2011; 15: 1117-1121.
4. Cayuela A, Rodriguez-Dominguez S, Otero R. [Trends in lung cancer mortality rates in the provinces of Andalusia, Spain, 1975-2002]. *Archivos de bronconeumologia* 2006; 42: 633-637.
5. GLOBOCAN. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. 2014. Available from: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
6. Cabanes A, Vidal E, Aragonés N, Perez-Gomez B, Pollán M, López V, López-Abente G. Cancer mortality trends in Spain: 1980-2007. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2010; 21 Suppl 3: iii14-20.
7. Lopez Encuentra A. [Lung cancer among women]. *Archivos de bronconeumologia* 2001; 37: 55-57.
8. Regidor E, Gutierrez-Fisac JL, Rodriguez C. Increased socioeconomic differences in mortality in eight Spanish provinces. *Social science & medicine* 1995; 41: 801-807.

9. La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F, Bertuccio P, Negri E, Boyle P, Levi F. Cancer mortality in Europe, 2000-2004, and an overview of trends since 1975. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2010; 21: 1323-1360.
10. Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, Barker J, Detterbeck F, American College of Chest P. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer: the guidelines. *Chest* 2003; 123: 147S-156S.
11. Travis WD, Müller-Hermerlink HK et al. Tumours of the lung. In Travis WD eds. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of the lung, pleura and heart. Lyon: IARC Press; 2004. p. 9-124.
12. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y, Powell CA, Beer D, Riely G, Garg K, Austin JH, Rusch VW, Hirsch FR, Jett J, Yang PC, Gould M, American Thoracic Society, International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society: international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma: executive summary. *Proceedings of the American Thoracic Society* 2011; 8: 381-385.
13. Sanchez MJ, Payer T, De Angelis R, Larranaga N, Capocaccia R, Martinez C, Group CW. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981-2012. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2010; 21 Suppl 3: iii30-36.
14. Santos-Martinez MJ, Curull V, Blanco ML, Macia F, Mojal S, Vila J, Broquetas JM. [Lung cancer at a university hospital: epidemiological and histological characteristics of a recent and a historical series]. *Archivos de bronconeumologia* 2005; 41: 307-312.

15. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-1717.
16. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 1997; 111: 1718-1723.
17. Lababede O, Meziane M, Rice T. Seventh edition of the cancer staging manual and stage grouping of lung cancer: quick reference chart and diagrams. *Chest* 2011; 139: 183-189.
18. Lopez Encuentra A. Criteria of functional and oncological operability in surgery for lung cancer: a multicenter study. The Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (GCCB-S). *Lung cancer* 1998; 20: 161-168.
19. Cancer UIUA. Lung tumors. TNM classification of malignant tumors. New York: Wiley- Liss; 1997.
20. Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer. *The New England journal of medicine* 2004; 350: 379-392.
21. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. *Chest* 2002; 122: 1037-1057.
22. Lopez-Encuentra A, Bulzebruck H, Feinstein AR, Motta G, Mountain CF, Naruke T, Sanchez JM, Tsuchiya R, Wittekind C. Tumor staging and classification in lung cancer. Summary of the international symposium. Madrid, Spain, 3-4 December 1999. *Lung cancer* 2000; 29: 79-83.
23. Duque JK, Lopez-Encuentra A, Porta RR, Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of P, Thoracic S. Survival of 2,991 patients with surgical lung cancer: the denominator effect in survival. *Chest* 2005; 128: 2274-2281.

24. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, Postmus PE, Rusch V, Sobin L, International Association for the Study of Lung Cancer International Staging C, Participating I. 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. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2007; 2: 706-714.
25. 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. *The Annals of thoracic surgery* 2001; 71: 1759-1764.
26. Agarwal M, Brahmanday G, Chmielewski GW, Welsh RJ, Ravikrishnan KP. Age, tumor size, type of surgery, and gender predict survival in early stage (stage I and II) non-small cell lung cancer after surgical resection. *Lung cancer* 2010; 68: 398-402.
27. Buccheri G, Ferrigno D. Prognostic factors of small cell lung cancer. *Hematology/oncology clinics of North America* 2004; 18: 445-460.
28. Sculier JP, Chansky K, Crowley JJ, Van Meerbeeck J, Goldstraw P, International Staging C, Participating I. The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the proposals for the 7th Edition. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2008; 3: 457-466.
29. J. P. Factores pronósticos diferentes del TNM. *Rev Patol Respir* 2000; 3 32- 34.
30. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group

- experience. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1991; 9: 1618-1626.
31. Krebs MG, Sloane R, Priest L, Lancashire L, Hou JM, Greystoke A, Ward TH, Ferraldeschi R, Hughes A, Clack G, Ranson M, Dive C, Blackhall FH. Evaluation and prognostic significance of circulating tumor cells in patients with non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011; 29: 1556-1563.
32. Meneses JC, Avila Martinez RJ, Ponce S, Zuluaga M, Bartolome A, Gamez P. [Treatment of non-small cell lung carcinoma in early stages]. *Cirugia espanola* 2013; 91: 625-632.
33. Birim O, Kappetein AP, van Klaveren RJ, Bogers AJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer surgery. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2006; 32: 12-23.
34. Chansky K, Sculier JP, Crowley JJ, Giroux D, Van Meerbeeck J, Goldstraw P, International Staging C, Participating I. 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. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2009; 4: 792-801.
35. Clinical tumour size and prognosis in lung cancer. Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (GCCB-S). *The European respiratory journal* 1999; 14: 812-816.
36. Lopez-Encuentra A, Lopez-Rios F, Conde E, Garcia-Lujan R, Suarez-Gauthier A, Manes N, Renedo G, Duque-Medina JL, Garcia-Lagarto E, Rami-Porta R, Gonzalez-Pont G, Astudillo-Pombo J, Mate-Sanz JL, Freixinet J, Romero-

- Saavedra T, Sanchez-Cespedes M, Gomez de la Camara A, Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of P, Thoracic S. Composite anatomical-clinical-molecular prognostic model in non-small cell lung cancer. *The European respiratory journal* 2011; 37: 136-142.
37. Lopez-Encuentra A, Duque-Medina JL, Rami-Porta R, de la Camara AG, Ferrando P, Bronchogenic Carcinoma Co-operative Group of the Spanish Society of P, Thoracic S. 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: 1515-1520.
38. 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: 1532-1541.
39. Padilla J, Calvo V, Penalver JC, Jorda C, Escriva J, Ceron J, Garcia Zarza A, Pastor J, Blasco E. [T2N1M0 non-small cell lung cancer: surgery and prognostic factors]. *Archivos de bronconeumologia* 2005; 41: 430-433.
40. 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. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2011; 6: 1496-1504.
41. Pfannschmidt J, Muley T, Bulzebruck H, Hoffmann H, Dienemann H. Prognostic assessment after surgical resection for non-small cell lung cancer: experiences in 2083 patients. *Lung cancer* 2007; 55: 371-377.

42. Coate LE, John T, Tsao MS, Shepherd FA. Molecular predictive and prognostic markers in non-small-cell lung cancer. *The Lancet Oncology* 2009; 10: 1001-1010.
43. Nakamura H, Kawasaki N, Taguchi M, Kabasawa K. Association of HER-2 overexpression with prognosis in nonsmall cell lung carcinoma: a metaanalysis. *Cancer* 2005; 103: 1865-1873.
44. Selvaggi G, Novello S, Torri V, Leonardo E, De Giuli P, Borasio P, Mossetti C, Ardisson F, Lausi P, Scagliotti GV. Epidermal growth factor receptor overexpression correlates with a poor prognosis in completely resected non-small-cell lung cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2004; 15: 28-32.
45. Anagnostou VK, Bepler G, Syrigos KN, Tanoue L, Gettinger S, Homer RJ, Boffa D, Detterbeck F, Rimm DL. High expression of mammalian target of rapamycin is associated with better outcome for patients with early stage lung adenocarcinoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2009; 15: 4157-4164.
46. Massion PP, Taflan PM, Jamshedur Rahman SM, Yildiz P, Shyr Y, Edgerton ME, Westfall MD, Roberts JR, Pietenpol JA, Carbone DP, Gonzalez AL. Significance of p63 amplification and overexpression in lung cancer development and prognosis. *Cancer research* 2003; 63: 7113-7121.
47. Simon GR, Sharma S, Cantor A, Smith P, Bepler G. ERCC1 expression is a predictor of survival in resected patients with non-small cell lung cancer. *Chest* 2005; 127: 978-983.
48. Zheng Z, Chen T, Li X, Haura E, Sharma A, Bepler G. DNA synthesis and repair genes RRM1 and ERCC1 in lung cancer. *The New England journal of medicine* 2007; 356: 800-808.

49. Le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R, Danson S, Rosell R, Stahel R, Thomas P, Rudd RM, Vansteenkiste J, Thatcher N, Manegold C, Pujol JL, van Zandwijk N, Gridelli C, van Meerbeeck JP, Crino L, Brown A, Fitzgerald P, Aristides M, Schiller JH. Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes. *Lung cancer* 2005; 47: 69-80.
50. Rosell R, Skrzypski M, Jassem E, Taron M, Bartolucci R, Sanchez JJ, Mendez P, Chaib I, Perez-Roca L, Szymanowska A, Rzyman W, Puma F, Kobierska-Gulida G, Farabi R, Jassem J. BRCA1: a novel prognostic factor in resected non-small-cell lung cancer. *PloS one* 2007; 2: e1129.
51. Levine AJ, Momand J, Finlay CA. The p53 tumour suppressor gene. *Nature* 1991; 351: 453-456.
52. Cho S, Kim MJ, Choi YY, Yoo SS, Lee WK, Lee EJ, Jang EJ, Bae EY, Jin G, Jeon HS, Lee SY, Cha SI, Park TI, Kim CH, Park JY. Associations between polymorphisms in DNA repair genes and TP53 mutations in non-small cell lung cancer. *Lung cancer* 2011; 73: 25-31.
53. Bae EY, Lee EJ, Kang HG, Lee SY, Jin G, Lee WK, Choi JE, Jeon HS, Lim JO, Lee EB, Park JY. Polymorphisms in apoptosis-related genes and TP53 mutations in non-small cell lung cancer. *Journal of Korean medical science* 2011; 26: 1527-1530.
54. Sekido Y, Fong KM, Minna JD. Molecular genetics of lung cancer. *Annual review of medicine* 2003; 54: 73-87.
55. Mills NE, Fishman CL, Rom WN, Dubin N, Jacobson DR. Increased prevalence of K-ras oncogene mutations in lung adenocarcinoma. *Cancer research* 1995; 55: 1444-1447.

56. Huncharek M, Muscat J, Geschwind JF. K-ras oncogene mutation as a prognostic marker in non-small cell lung cancer: a combined analysis of 881 cases. *Carcinogenesis* 1999; 20: 1507-1510.
57. Sterlacci W, Fiegl M, Hilbe W, Jamnig H, Oberaigner W, Schmid T, Augustin F, Auberger J, Obermann EC, Tzankov A. Deregulation of p27 and cyclin D1/D3 control over mitosis is associated with unfavorable prognosis in non-small cell lung cancer, as determined in 405 operated patients. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2010; 5: 1325-1336.
58. Hommura F, Dosaka-Akita H, Mishina T, Nishi M, Kojima T, Hiroumi H, Ogura S, Shimizu M, Katoh H, Kawakami Y. Prognostic significance of p27KIP1 protein and ki-67 growth fraction in non-small cell lung cancers. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2000; 6: 4073-4081.
59. Vielh P, Spano JP, Grenier J, Le Chevalier T, Soria JC. Molecular prognostic factors in resectable non-small cell lung cancer. *Critical reviews in oncology/hematology* 2005; 53: 193-197.
60. Cappuzzo F, Ligorio C, Toschi L, Rossi E, Trisolini R, Paioli D, Magrini E, Finocchiaro G, Bartolini S, Cancellieri A, Hirsch FR, Crino L, Varella-Garcia M. EGFR and HER2 gene copy number and response to first-line chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2007; 2: 423-429.
61. Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, Nomura M, Suzuki M, Wistuba, II, Fong KM, Lee H, Toyooka S, Shimizu N, Fujisawa T, Feng Z, Roth JA, Herz J, Minna JD, Gazdar AF. Clinical and biological features associated with epidermal growth

- factor receptor gene mutations in lung cancers. *Journal of the National Cancer Institute* 2005; 97: 339-346.
62. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, Zhu CQ, Kamel-Reid S, Squire J, Lorimer I, Zhang T, Liu N, Daneshmand M, Marrano P, da Cunha Santos G, Lagarde A, Richardson F, Seymour L, Whitehead M, Ding K, Pater J, Shepherd FA. Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome. *The New England journal of medicine* 2005; 353: 133-144.
63. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *The Annals of thoracic surgery* 1995; 60: 615-622; discussion 622-613.
64. Jensik RJ, Faber LP, Milloy FJ, Monson DO. Segmental resection for lung cancer. A fifteen-year experience. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1973; 66: 563-572.
65. Miller JI, Hatcher CR, Jr. Limited resection of bronchogenic carcinoma in the patient with marked impairment of pulmonary function. *The Annals of thoracic surgery* 1987; 44: 340-343.
66. Watanabe T, Okada A, Imakiire T, Koike T, Hirono T. Intentional limited resection for small peripheral lung cancer based on intraoperative pathologic exploration. *The Japanese journal of thoracic and cardiovascular surgery : official publication of the Japanese Association for Thoracic Surgery = Nihon Kyobu Geka Gakkai zasshi* 2005; 53: 29-35.
67. Mery CM, Pappas AN, Bueno R, Colson YL, Linden P, Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT. Similar long-term survival of elderly patients with non-small cell lung cancer treated with lobectomy or wedge resection within the surveillance, epidemiology, and end results database. *Chest* 2005; 128: 237-245.

68. Read RC, Yoder G, Schaeffer RC. Survival after conservative resection for T1 N0 M0 non-small cell lung cancer. *The Annals of thoracic surgery* 1990; 49: 391-398; discussion 399-400.
69. Kodama K, Doi O, Higashiyama M, Yokouchi H. Intentional limited resection for selected patients with T1 N0 M0 non-small-cell lung cancer: a single-institution study. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1997; 114: 347-353.
70. Errett LE, Wilson J, Chiu RC, Munro DD. Wedge resection as an alternative procedure for peripheral bronchogenic carcinoma in poor-risk patients. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1985; 90: 656-661.
71. Carr SR, Schuchert MJ, Pennathur A, Wilson DO, Siegfried JM, Luketich JD, Landreneau RJ. Impact of tumor size on outcomes after anatomic lung resection for stage 1A non-small cell lung cancer based on the current staging system. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2012; 143: 390-397.
72. Kilic A, Schuchert MJ, Pettiford BL, Pennathur A, Landreneau JR, Landreneau JP, Luketich JD, Landreneau RJ. Anatomic segmentectomy for stage I non-small cell lung cancer in the elderly. *The Annals of thoracic surgery* 2009; 87: 1662-1666; discussion 1667-1668.
73. Horn L, Johnson DH, Evarts A, Graham and the first pneumonectomy for lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008; 26: 3268-3275.
74. Sihoe AD, Van Schil P. Non-small cell lung cancer: when to offer sublobar resection. *Lung cancer* 2014; 86: 115-120.
75. Martini N, Burt ME, Bains MS, McCormack PM, Rusch VW, Ginsberg RJ. Survival after resection of stage II non-small cell lung cancer. *The Annals of thoracic surgery* 1992; 54: 460-465; discussion 466.

76. Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, Movsas B, Pisters K, American College of Chest P. Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132: 234S-242S.
77. Fell SC. Special article: a brief history of pneumonectomy. 1999. *Chest surgery clinics of North America* 2002; 12: 541-563.
78. Shields TW. General thoracic surgery. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2009.(pag 457)
79. Fry WA. Decision making at the time of exploratory thoracotomy. *The Annals of thoracic surgery* 1984; 38: 310-311.
80. Lopez-Encuentra A, Pozo-Rodriguez F, Martin-Escribano P, Martin de Nicolas JL, Diaz de Atauri MJ, Palomera J, Marron C. Surgical lung cancer. Risk operative analysis. *Lung cancer* 2004; 44: 327-337.
81. Wigle DA KS, Ginsberg RJ. Cáncer de pulmón: tratamiento quirúrgico. . 2005.
82. Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P, International Association for the Study of Lung Cancer Staging C. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung cancer* 2005; 49: 25-33.
83. Baltayiannis N, Chandrinou M, Anagnostopoulos D, Zarogoulidis P, Tsakiridis K, Mpakas A, Machairiotis N, Katsikogiannis N, Kougioumtzi I, Courcoutsakis N, Zarogoulidis K. Lung cancer surgery: an up to date. *Journal of thoracic disease* 2013; 5 Suppl 4: S425-439.
84. Gail MH, Eagan RT, Feld R, Ginsberg R, Goodell B, Hill L, Holmes EC, Lukeman JM, Mountain CF, Oldham RK, et al. Prognostic factors in patients with resected stage I non-small cell lung cancer. A report from the Lung Cancer Study Group. *Cancer* 1984; 54: 1802-1813.

85. Gajra A, Newman N, Gamble GP, Kohman LJ, Graziano SL. Effect of number of lymph nodes sampled on outcome in patients with stage I non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2003; 21: 1029-1034.
86. Feinstein AR, Wells CK. A clinical-severity staging system for patients with lung cancer. *Medicine* 1990; 69: 1-33.
87. Colinet B, Jacot W, Bertrand D, Lacombe S, Bozonnat MC, Daures JP, Pujol JL, onco LRhn. A new simplified comorbidity score as a prognostic factor in non-small-cell lung cancer patients: description and comparison with the Charlson's index. *British journal of cancer* 2005; 93: 1098-1105.
88. Lopez-Encuentra A, Gomez de la Camara A, Rami-Porta R, Duque-Medina JL, de Nicolas JL, Sayas J, Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of P, Thoracic S. Previous tumour as a prognostic factor in stage I non-small cell lung cancer. *Thorax* 2007; 62: 386-390.
89. Froesch P, Martucci F, Gyorik S, Dutly AE, Cafarotti S. Management of non-small cell lung cancer in the elderly. *European journal of internal medicine* 2014; 25: 888-894.
90. Fanucchi O, Ambrogi MC, Dini P, Lucchi M, Melfi F, Davini F, Mussi A. Surgical treatment of non-small cell lung cancer in octogenarians. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2011; 12: 749-753.
91. Rosen JE, Hancock JG, Kim AW, Detterbeck FC, Boffa DJ. Predictors of mortality after surgical management of lung cancer in the National Cancer Database. *The Annals of thoracic surgery* 2014; 98: 1953-1960.
92. Nakajima T, Sekine Y, Yamada Y, Suzuki H, Yasufuku K, Yoshida S, Suzuki M, Shibuya K, Fujisawa T, Yoshino I. Long-term surgical outcome in patients with

- lung cancer and coexisting severe COPD. *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 2009; 57: 339-342.
93. Volpino P, Cangemi R, Fiori E, Cangemi B, De Cesare A, Corsi N, Di Cello T, Cangemi V. Risk of mortality from cardiovascular and respiratory causes in patients with chronic obstructive pulmonary disease submitted to follow-up after lung resection for non-small cell lung cancer. *The Journal of cardiovascular surgery* 2007; 48: 375-383.
94. Sekine Y, Kesler KA, Behnia M, Brooks-Brunn J, Sekine E, Brown JW. COPD may increase the incidence of refractory supraventricular arrhythmias following pulmonary resection for non-small cell lung cancer. *Chest* 2001; 120: 1783-1790.
95. Kearney DJ, Lee TH, Reilly JJ, DeCamp MM, Sugarbaker DJ. Assessment of operative risk in patients undergoing lung resection. Importance of predicted pulmonary function. *Chest* 1994; 105: 753-759.
96. Win T, Jackson A, Sharples L, Groves AM, Wells FC, Ritchie AJ, Laroche CM. Relationship between pulmonary function and lung cancer surgical outcome. *The European respiratory journal* 2005; 25: 594-599.
97. Szablewski L. Diabetes mellitus: influences on cancer risk. *Diabetes/metabolism research and reviews* 2014; 30: 543-553.
98. Emerging Risk Factors C, Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, Whincup PH, Mukamal KJ, Gillum RF, Holme I, Njolstad I, Fletcher A, Nilsson P, Lewington S, Collins R, Gudnason V, Thompson SG, Sattar N, Selvin E, Hu FB, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *The New England journal of medicine* 2011; 364: 829-841.

99. Hanbali A, Al-Khasawneh K, Cole-Johnson C, Divine G, Ali H. Protective effect of diabetes against metastasis in patients with non-small cell lung cancer. *Archives of internal medicine* 2007; 167: 513.
100. Satoh H, Ishikawa H, Kurishima K, Ohtsuka M, Sekizawa K. Diabetes is not associated with longer survival in patients with lung cancer. *Archives of internal medicine* 2001; 161: 485.
101. Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, Kvale P. Impact of comorbidity on lung cancer survival. *International journal of cancer Journal international du cancer* 2003; 103: 792-802.
102. De Giorgio R, Barbara G, Cecconi A, Corinaldesi R, Mancini AM. Diabetes is associated with longer survival rates in patients with malignant tumors. *Archives of internal medicine* 2000; 160: 2217.
103. Hatlen P, Gronberg BH, Langhammer A, Carlsen SM, Amundsen T. Prolonged survival in patients with lung cancer with diabetes mellitus. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2011; 6: 1810-1817.
104. Iachina M, Jakobsen E, Moller H, Luchtenborg M, Mellempgaard A, Krasnik M, Green A. The effect of different comorbidities on survival of non-small cells lung cancer patients. *Lung* 2015; 193: 291-297.
105. Takenaka T, Katsura M, Shikada Y, Tsukamoto S, Takeo S. The impact of cardiovascular comorbidities on the outcome of surgery for non-small-cell lung cancer. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2013; 16: 270-274.
106. Ambrogi V, Pompeo E, Elia S, Pistolese GR, Mineo TC. The impact of cardiovascular comorbidity on the outcome of surgery for stage I and II non-small-cell lung cancer. *European journal of cardio-thoracic surgery : official*

journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery 2003; 23: 811-817.

107. Licker M, de Perrot M, Hohn L, Tschopp JM, Robert J, Frey JG, Schweizer A, Spiliopoulos A. Perioperative mortality and major cardio-pulmonary complications after lung surgery for non-small cell carcinoma. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 1999; 15: 314-319.
108. Mishra PK, Pandey R, Shackcloth MJ, McShane J, Grayson AD, Carr MH, Page RD. Cardiac comorbidity is not a risk factor for mortality and morbidity following surgery for primary non-small cell lung cancer. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2009; 35: 439-443.
109. Pavia R, Spinelli F, Monaco M, Mondello B, Monaco F, Gaeta R. Lung cancer and cardiovascular diseases: occurrence, comorbidity and surgical timing. *The Journal of cardiovascular surgery* 2007; 48: 227-231.
110. Myrdal G, Gustafsson G, Lambe M, Horte LG, Stahle E. Outcome after lung cancer surgery. Factors predicting early mortality and major morbidity. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2001; 20: 694-699.
111. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143: e166S-190S.
112. Ferguson MK, Siddique J, Karrison T. Modeling major lung resection outcomes using classification trees and multiple imputation techniques. *European journal*

of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery 2008; 34: 1085-1089.

113. Berry MF, Villamizar-Ortiz NR, Tong BC, Burfeind WR, Jr., Harpole DH, D'Amico TA, Onaitis MW. Pulmonary function tests do not predict pulmonary complications after thoracoscopic lobectomy. *The Annals of thoracic surgery* 2010; 89: 1044-1051; discussion 1051-1042.
114. Ferguson MK, Little L, Rizzo L, Popovich KJ, Glonek GF, Leff A, Manjoney D, Little AG. Diffusing capacity predicts morbidity and mortality after pulmonary resection. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1988; 96: 894-900.
115. Markos J, Mullan BP, Hillman DR, Musk AW, Antico VF, Lovegrove FT, Carter MJ, Finucane KE. Preoperative assessment as a predictor of mortality and morbidity after lung resection. *The American review of respiratory disease* 1989; 139: 902-910.
116. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G, Licker M, Ferguson MK, Faivre-Finn C, Huber RM, Clini EM, Win T, De Ruyscher D, Goldman L, European Respiratory S, European Society of Thoracic Surgeons Joint Task Force on Fitness For Radical T. The European Respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons clinical guidelines for evaluating fitness for radical treatment (surgery and chemoradiotherapy) in patients with lung cancer. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2009; 36: 181-184.
117. Brunelli A, Al Refai M, Monteverde M, Borri A, Salati M, Fianchini A. Stair climbing test predicts cardiopulmonary complications after lung resection. *Chest* 2002; 121: 1106-1110.

118. Olsen GN, Bolton JW, Weiman DS, Hornung CA. Stair climbing as an exercise test to predict the postoperative complications of lung resection. Two years' experience. *Chest* 1991; 99: 587-590.
119. Brunelli A, Xiume F, Refai M, Salati M, Di Nunzio L, Pompili C, Sabbatini A. Peak oxygen consumption measured during the stair-climbing test in lung resection candidates. *Respiration; international review of thoracic diseases* 2010; 80: 207-211.
120. Singh SJ, Morgan MD, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* 1992; 47: 1019-1024.
121. Win T, Jackson A, Groves AM, Sharples LD, Charman SC, Laroche CM. Comparison of shuttle walk with measured peak oxygen consumption in patients with operable lung cancer. *Thorax* 2006; 61: 57-60.
122. Turner SE, Eastwood PR, Cecins NM, Hillman DR, Jenkins SC. Physiologic responses to incremental and self-paced exercise in COPD: a comparison of three tests. *Chest* 2004; 126: 766-773.
123. Rao V, Todd TR, Kuus A, Buth KJ, Pearson FG. Exercise oximetry versus spirometry in the assessment of risk prior to lung resection. *The Annals of thoracic surgery* 1995; 60: 603-608; discussion 609.
124. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J, International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative G. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine* 2004; 350: 351-360.
125. Berghmans T, Paesmans M, Meert AP, Mascaux C, Lothaire P, Lafitte JJ, Sculier JP. Survival improvement in resectable non-small cell lung cancer with

- (neo)adjuvant chemotherapy: results of a meta-analysis of the literature. *Lung cancer* 2005; 49: 13-23.
126. Solan MJ, Werner-Wasik M. Prognostic factors in non-small cell lung cancer. *Seminars in surgical oncology* 2003; 21: 64-73.
127. Khan IH, McManus KG, McCraith A, McGuigan JA. Muscle sparing thoracotomy: a biomechanical analysis confirms preservation of muscle strength but no improvement in wound discomfort. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2000; 18: 656-661.
128. Athanassiadi K, Kakaris S, Theakos N, Skottis I. Muscle-sparing versus posterolateral thoracotomy: a prospective study. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2007; 31: 496-499; discussion 499-500.
129. Ochroch EA, Gottschalk A, Augoustides JG, Aukburg SJ, Kaiser LR, Shrager JB. Pain and physical function are similar following axillary, muscle-sparing vs posterolateral thoracotomy. *Chest* 2005; 128: 2664-2670.
130. Nosotti M, Baisi A, Mendogni P, Palleschi A, Tosi D, Rosso L. Muscle sparing versus posterolateral thoracotomy for pulmonary lobectomy: randomised controlled trial. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2010; 11: 415-419.
131. Dartevelle PG, Chapelier AR, Macchiarini P, Lenot B, Cerrina J, Ladurie FL, Parquin FJ, Lafont D. Anterior transcervical-thoracic approach for radical resection of lung tumors invading the thoracic inlet. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1993; 105: 1025-1034.
132. Grunenwald D, Spaggiari L. Transmanubrial osteomuscular sparing approach for apical chest tumors. *The Annals of thoracic surgery* 1997; 63: 563-566.

133. Rusca M, Carbognani P, Bobbio P. The modified "hemi-clamshell" approach for tumors of the cervicothoracic junction. *The Annals of thoracic surgery* 2000; 69: 1961-1963.
134. Patterson GA, Maurer JR, Williams TJ, Cardoso PG, Scavuzzo M, Todd TR. Comparison of outcomes of double and single lung transplantation for obstructive lung disease. The Toronto Lung Transplant Group. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1991; 101: 623-631; discussion 631-622.
135. Macchiarini P, Ladurie FL, Cerrina J, Fadel E, Chapelier A, Darteville P. Clamshell or sternotomy for double lung or heart-lung transplantation? *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 1999; 15: 333-339.
136. Kaseda S, Aoki T, Hangai N. Video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomy: the Japanese experience. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery* 1998; 10: 300-304.
137. McKenna RJ, Jr., Fischel RJ, Wolf R, Wurnig P. Video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomy for bronchogenic carcinoma. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery* 1998; 10: 321-325.
138. Walker WS, Codispoti M, Soon SY, Stamenkovic S, Carnochan F, Pugh G. Long-term outcomes following VATS lobectomy for non-small cell bronchogenic carcinoma. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2003; 23: 397-402.
139. Lewis RJ, Caccavale RJ. Video-assisted thoracic surgical non-rib spreading simultaneously stapled lobectomy (VATS(n)SSL). *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery* 1998; 10: 332-339.

140. Gonzalez-Rivas D, Fieira E, Delgado M, Mendez L, Fernandez R, de la Torre M. Uniportal video-assisted thoracoscopic lobectomy. *Journal of thoracic disease* 2013; 5 Suppl 3: S234-245.
141. Patten BM. Foundations of embryology. New York,: McGraw-Hill;(pag 406)1964.
142. Finley DJ, Rusch VW. Anatomy of the pleura. *Thoracic surgery clinics* 2011; 21: 157-163, vii.
143. Chrétien J HG. Anatomy and physiology of the pleura space. New contributions to the understanding of pleura space structure and function. . St Louis, Missouri: Mosby Company; 1990.
144. Albertine KH, Wiener-Kronish JP, Roos PJ, Staub NC. Structure, blood supply, and lymphatic vessels of the sheep's visceral pleura. *The American journal of anatomy* 1982; 165: 277-294.
145. Bouros D. Pleural disease. New York: Marcel Dekker, Inc.; 2004.
146. Wang NS. Anatomy of the pleura. In: Diseases of the Pleura,. Philadelphia: WB Saunders; 1998.
147. Trapnell DH. Recognition and Incidence of Intrapulmonary Lymph Nodes. *Thorax* 1964; 19: 44-50.
148. Greenberg HB. Benign subpleural lymph node appearing as a pulmonary "coin" lesion. *Radiology* 1961; 77: 97-99.
149. Yokomise H, Mizuno H, Ike O, Wada H, Hitomi S, Itoh H. Importance of intrapulmonary lymph nodes in the differential diagnosis of small pulmonary nodular shadows. *Chest* 1998; 113: 703-706.
150. Riquet M. Anatomic basis of lymphatic spread from carcinoma of the lung to the mediastinum: surgical and prognostic implications. *Surgical and radiologic anatomy : SRA* 1993; 15: 271-277.
151. Latarjet M RA. Anatomía Humana. Buenos Aires; 2008.

152. Li J. Ultrastructural study on the pleural stomata in human. *Functional and developmental morphology* 1993; 3: 277-280.
153. Jung G, Hwang HS, Jang SJ, Ro JY. Are elastic stain and specialty sign out necessary to evaluate pleural invasion in lung cancers? *Annals of diagnostic pathology* 2012; 16: 250-254.
154. Travis WD, Brambilla E, Rami-Porta R, Vallieres E, Tsuboi M, Rusch V, Goldstraw P, International Staging C. Visceral pleural invasion: pathologic criteria and use of elastic stains: proposal for the 7th edition of the TNM classification for lung cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2008; 3: 1384-1390.
155. Taube JM, Askin FB, Brock MV, Westra W. Impact of elastic staining on the staging of peripheral lung cancers. *The American journal of surgical pathology* 2007; 31: 953-956.
156. 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. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1995; 110: 601-605.
157. Chang YL, Lin MW, Shih JY, Wu CT, Lee YC. The significance of visceral pleural surface invasion in 321 cases of non-small cell lung cancers with pleural retraction. *Annals of surgical oncology* 2012; 19: 3057-3064.
158. Adachi H, Tsuboi M, Nishii T, Yamamoto T, Nagashima T, Ando K, Ishikawa Y, Woo T, Watanabe K, Kumakiri Y, Maehara T, Morohoshi T, Nakayama H, Masuda M. Influence of visceral pleural invasion on survival in completely resected non-small-cell lung cancerdagger. *European journal of cardio-thoracic*

- surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2015; 48: 691-697.
159. 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. *The Annals of thoracic surgery* 2001; 71: 1088-1093.
160. 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: 855-861.
161. Shimizu K, Yoshida J, Nagai K, Nishimura M, Ishii G, Morishita Y, Nishiwaki Y. Visceral pleural invasion is an invasive and aggressive indicator of non-small cell lung cancer. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2005; 130: 160-165.
162. Butnor KJ, Travis WD. Recent advances in our understanding of lung cancer visceral pleural invasion and other forms of minimal invasion: implications for the next TNM classification. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2013; 43: 309-311.
163. Yoshida J, Nagai K, Asamura H, Goya T, Koshiishi Y, Sohara Y, Eguchi K, Mori M, Nakanishi Y, Tsuchiya R, Miyaoka E, Japanese Joint Committee for Lung Cancer R. Visceral pleura invasion impact on non-small cell lung cancer patient survival: its implications for the forthcoming TNM staging based on a large-scale nation-wide database. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2009; 4: 959-963.
164. Shim HS, Park IK, Lee CY, Chung KY. Prognostic significance of visceral pleural invasion in the forthcoming (seventh) edition of TNM classification for lung cancer. *Lung cancer* 2009; 65: 161-165.

165. Goldstraw P, International Association for the Study of Lung Cancer. Staging manual in thoracic oncology. Orange Park, FL: Editorial Rx Press; 2009.
166. Riquet M, Berna P, Arame A, Mordant P, Das Neves Pereira JC, Foucault C, Dujon A, Le Pimpec Barthes F. Lung cancer invading the fissure to the adjacent lobe: more a question of spreading mode than a staging problem. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41: 1047-1051.
167. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, Ball D, Kim J, Lyons G, Rice T, Suzuki K, Thomas CF, Jr., Travis WD, Wu YL, Staging I, Prognostic Factors Committee AB, Participating I. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2015; 10: 990-1003.
168. Dziejcz D, Rudzinski P, Langfort R, Orłowski T, Polish Lung Cancer Study G. Results of surgical treatment and impact on T staging of non-small-cell lung cancer adjacent lobe invasion. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2016.
169. Joshi V, McShane J, Page R, Carr M, Mediratta N, Shackcloth M, Poullis M. Clinical upstaging of non-small cell lung cancer that extends across the fissure: implications for non-small cell lung cancer staging. *The Annals of thoracic surgery* 2011; 91: 350-353.
170. Kudo Y, Saji H, Shimada Y, Nomura M, Matsubayashi J, Nagao T, Kakihana M, Usuda J, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N. Impact of visceral pleural invasion on the survival of patients with non-small cell lung cancer. *Lung cancer* 2012; 78: 153-160.

171. Mizuno T, Ishii G, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Mochizuki T, Kawai O, Hasebe T, Ochiai A. Identification of a low risk subgroup of stage IB lung adenocarcinoma patients. *Lung cancer* 2008; 62: 302-308.
172. Sugi K, Nawata K, Fujita N, Ueda K, Tanaka T, Matsuoka T, Kaneda Y, Esato K. Systematic lymph node dissection for clinically diagnosed peripheral non-small-cell lung cancer less than 2 cm in diameter. *World journal of surgery* 1998; 22: 290-294; discussion 294-295.
173. Wang NS. The preformed stomas connecting the pleural cavity and the lymphatics in the parietal pleura. *The American review of respiratory disease* 1975; 111: 12-20.
174. MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA. CARCINOMA BRONCOGÉNICO: algoritmo diagnóstico- terapéutico. . 2014. Available from: <http://www.mbeneumologia.org/pautaCB>.
175. Paesmans M, Berghmans T, Dusart M, Garcia C, Hossein-Foucher C, Lafitte JJ, Mascaux C, Meert AP, Roelandts M, Scherpereel A, Terrones Munoz V, Sculier JP, European Lung Cancer Working P, on behalf of the ILCSP. Primary tumor standardized uptake value measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer: update of a systematic review and meta-analysis by the European Lung Cancer Working Party for the International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2010; 5: 612-619.
176. Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, Goldstraw P, Im JG, Tsuboi M, Tsuchiya R, Vansteenkiste J, International Staging C, Cancer R, Biostatistics, Observers to the C, Participating I. 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. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2007; 2: 603-612.
177. Izbicki JR, Passlick B, Karg O, Bloechle C, Pantel K, Knoefel WT, Thetter O. Impact of radical systematic mediastinal lymphadenectomy on tumor staging in lung cancer. *The Annals of thoracic surgery* 1995; 59: 209-214.
178. Lopez-Encuentra A, Gomez De La Camara A, Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of P, Thoracic S. Validation of a central review board of staging prior to surgery for non-small-cell lung cancer--impact on prognosis: a multicenter study. *Respiration; international review of thoracic diseases* 2002; 69: 16-24.
179. Izbicki JR, Passlick B, Pantel K, Pichlmeier U, Hosch SB, Karg O, Thetter O. Effectiveness of radical systematic mediastinal lymphadenectomy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of a prospective randomized trial. *Annals of surgery* 1998; 227: 138-144.
180. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JH, Beasley MB, Chirieac LR, Dacic S, Duhig E, Flieder DB, Geisinger K, Hirsch FR, Ishikawa Y, Kerr KM, Noguchi M, Pelosi G, Powell CA, Tsao MS, Wistuba I, Panel WHO. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2015; 10: 1243-1260.
181. Kaplan ELM, P. . Non- parametric estimation for incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457- 481.
182. Sanchez de Cos Escuin J, Riesco Miranda JA, Anton Martinez J, Diaz Santamaria P, Marquez Perez L, Medina Gallardo JF, Tapia Regidor JC, Rodriguez Blanco

- I. [Incidence of bronchopulmonary carcinoma in Extremadura in 1998]. *Archivos de bronconeumologia* 2000; 36: 381-384.
183. Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW. Trends in incidence and prognosis of the histological subtypes of lung cancer in North America, Australia, New Zealand and Europe. *Lung cancer* 2001; 31: 123-137.
184. Lopez-Encuentra A, Bronchogenic Carcinoma Co-operative G. Comorbidity in operable lung cancer: a multicenter descriptive study on 2992 patients. *Lung cancer* 2002; 35: 263-269.
185. Pei J, Han B, Zhang J, Gu A. [Multivariate survival analysis of patients with stage I NSCLC]. *Zhongguo fei ai za zhi = Chinese journal of lung cancer* 2011; 14: 926-932.
186. Gutierrez-Abejon E, Rejas-Gutierrez J, Criado-Espejel P, Campo-Ortega EP, Brenas-Villalon MT, Martin-Sobrino N. [Smoking impact on mortality in Spain in 2012]. *Medicina clinica* 2015; 145: 520-525.
187. DROGAS OES. Informe 2007 de situación y tendencias de los problemas de drogas en España. 2007 [cited 2007 2016].
188. Abal Arca J, Parente Lamelas I, Almazan Ortega R, Blanco Perez J, Toubes Navarro ME, Marcos Velazquez P. [Lung cancer and COPD: a common combination]. *Archivos de bronconeumologia* 2009; 45: 502-507.
189. de Torres JP, Bastarrika G, Wisnivesky JP, Alcaide AB, Campo A, Seijo LM, Pueyo JC, Villanueva A, Lozano MD, Montes U, Montuenga L, Zulueta JJ. Assessing the relationship between lung cancer risk and emphysema detected on low-dose CT of the chest. *Chest* 2007; 132: 1932-1938.
190. Lopez-Encuentra A, Astudillo J, Cerezal J, Gonzalez-Aragoneses F, Novoa N, Sanchez-Palencia A, Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of P, Thoracic S. Prognostic value of chronic obstructive

- pulmonary disease in 2994 cases of lung cancer. *European journal of cardiothoracic surgery : official journal of the European Association for Cardiothoracic Surgery* 2005; 27: 8-13.
191. Sekine Y, Behnia M, Fujisawa T. Impact of COPD on pulmonary complications and on long-term survival of patients undergoing surgery for NSCLC. *Lung cancer* 2002; 37: 95-101.
192. Islam KM, Jiang X, Anggondowati T, Lin G, Ganti AK. Comorbidity and Survival in Lung Cancer Patients. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2015; 24: 1079-1085.
193. Al-Kindi SG, Oliveira GH. Prevalence of Preexisting Cardiovascular Disease in Patients With Different Types of Cancer: The Unmet Need for Onco-Cardiology. *Mayo Clinic proceedings* 2016; 91: 81-83.
194. Kocher F, Fiegl M, Mian M, Hilbe W. Cardiovascular Comorbidities and Events in NSCLC: Often Underestimated but Worth Considering. *Clinical lung cancer* 2015; 16: 305-312.
195. Kravchenko J, Berry M, Arbeev K, Kim Lyerly H, Yashin A, Akushevich I. Cardiovascular comorbidities and survival of lung cancer patients: Medicare data based analysis. *Lung cancer* 2015; 88: 85-93.
196. Win T, Sharples L, Groves AM, Ritchie AJ, Wells FC, Laroche CM. Predicting survival in potentially curable lung cancer patients. *Lung* 2008; 186: 97-102.
197. Inal A, Kaplan MA, Kucukoner M, Urakci Z, Karakus A, Nas N, Guven M, Isikdogan A. Is diabetes mellitus a prognostic factor for survival in patients with small cell lung cancer? *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* 2012; 13: 1491-1494.

198. Varlotta J, Medford-Davis LN, Recht A, Flickinger J, Schaefer E, Shelkey J, Lazar M, Campbell D, Nikolov M, Decamp MM. Confirmation of the role of diabetes in the local recurrence of surgically resected non-small cell lung cancer. *Lung cancer* 2012; 75: 381-390.
199. Tan BX, Yao WX, Ge J, Peng XC, Du XB, Zhang R, Yao B, Xie K, Li LH, Dong H, Gao F, Zhao F, Hou JM, Su JM, Liu JY. Prognostic influence of metformin as first-line chemotherapy for advanced nonsmall cell lung cancer in patients with type 2 diabetes. *Cancer* 2011; 117: 5103-5111.
200. Currie CJ, Poole CD, Jenkins-Jones S, Gale EA, Johnson JA, Morgan CL. Mortality after incident cancer in people with and without type 2 diabetes: impact of metformin on survival. *Diabetes care* 2012; 35: 299-304.
201. Malhotra S, Lam S, Man SF, Gan WQ, Sin DD. The relationship between stage 1 and 2 non-small cell lung cancer and lung function in men and women. *BMC pulmonary medicine* 2006; 6: 2.
202. Papi A, Casoni G, Caramori G, Guzzinati I, Boschetto P, Ravenna F, Calia N, Petruzzelli S, Corbetta L, Cavallese G, Forini E, Saetta M, Ciaccia A, Fabbri LM. COPD increases the risk of squamous histological subtype in smokers who develop non-small cell lung carcinoma. *Thorax* 2004; 59: 679-681.
203. Zhang H, Lu C, Lu Y, Yu B, Lv F, Zhu Z. The predictive and prognostic values of factors associated with visceral pleural involvement in resected lung adenocarcinomas. *OncoTargets and therapy* 2016; 9: 2337-2348.
204. Chen H, Yang C, Yan B, Sun L, Wu Z, Li X, Zhang M, Li X, Yang L. [Occurrence and survival condition of lung cancer with different histologies among residents in Pudong new area]. *Zhongguo fei ai za zhi = Chinese journal of lung cancer* 2014; 17: 203-208.

205. Lopez-Encuentra A, Garcia-Lujan R, Rivas JJ, Rodriguez-Rodriguez J, Torres-Lanza J, Varela-Simo G, Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of P, Thoracic S. Comparison between clinical and pathologic staging in 2,994 cases of lung cancer. *The Annals of thoracic surgery* 2005; 79: 974-979; discussion 979.
206. Fernando HC, Goldstraw P. The accuracy of clinical evaluative intrathoracic staging in lung cancer as assessed by postsurgical pathologic staging. *Cancer* 1990; 65: 2503-2506.
207. Wu CF, Wu CY, Fu JY, Wang CW, Liu YH, Hsieh MJ, Wu YC. Prognostic value of metastatic N1 lymph node ratio and angiolymphatic invasion in patients with pathologic stage IIA non-small cell lung cancer. *Medicine* 2014; 93: e102.
208. Saji H, Tsuboi M, Shimada Y, Kato Y, Yoshida K, Nomura M, Matsubayashi J, Nagao T, Kakihana M, Usuda J, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N. A proposal for combination of total number and anatomical location of involved lymph nodes for nodal classification in non-small cell lung cancer. *Chest* 2013; 143: 1618-1625.
209. Wu CY, Fu JY, Wu CF, Hsieh MJ, Liu YH, Wu YC, Yang CT, Tsai YH. Survival Prediction Model Using Clinico-Pathologic Characteristics for Nonsmall Cell Lung Cancer Patients After Curative Resection. *Medicine* 2015; 94: e2013.
210. Doddoli C, D'Journo B, Le Pimpec-Barthes F, Dujon A, Foucault C, Thomas P, Riquet M. Lung cancer invading the chest wall: a plea for en-bloc resection but the need for new treatment strategies. *The Annals of thoracic surgery* 2005; 80: 2032-2040.
211. Yang M, Cao H, Guo X, Zhang T, Hu P, Du J, Liu Q. The number of resected lymph nodes (nLNs) combined with tumor size as a prognostic factor in patients

- with pathologic N0 and Nx non-small cell lung cancer. *PloS one* 2013; 8: e73220.
212. Osarogiagbon RU, Allen JW, Farooq A, Berry A, Spencer D, O'Brien T. Outcome of surgical resection for pathologic N0 and Nx non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 191-196.
213. Ricci C, Rendina EA, Venuta F. Surgery of bronchogenic carcinoma invading the chest wall. *Ital J Surg Sci* 1987; 17: 41-47.
214. Takanen S, Bangrazi C, Graziano V, Parisi A, Resuli B, Simione L, Caiazzo R, Raffetto N, Tombolini V. Number of mediastinal lymph nodes as a prognostic factor in PN2 non small cell lung cancer: a single centre experience and review of the literature. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 7559-7562.
215. Rusch VW, Hawes D, Decker PA, Martin SE, Abati A, Landreneau RJ, Patterson GA, Inculet RI, Jones DR, Malthaner RA, Cohen RG, Ballman K, Putnam JB, Jr., Cote RJ. Occult metastases in lymph nodes predict survival in resectable non-small-cell lung cancer: report of the ACOSOG Z0040 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011; 29: 4313-4319.
216. Okada M, Sakamoto T, Nishio W, Uchino K, Tsubota N. Characteristics and prognosis of patients after resection of nonsmall cell lung carcinoma measuring 2 cm or less in greatest dimension. *Cancer* 2003; 98: 535-541.
217. Rubio L, Vera-Sempere FJ, Lopez-Guerrero JA, Padilla J, Moreno-Baylach MJ. A risk model for non-small cell lung cancer using clinicopathological variables, angiogenesis and oncoprotein expression. *Anticancer research* 2005; 25: 497-504.
218. Garland LH, Beier RL, Coulson W, Heald JH, Stein RL. The apparent sites of origin of carcinomas of the lung. *Radiology* 1962; 78: 1-11.

219. Byers TE, Vena JE, Rzepka TF. Predilection of lung cancer for the upper lobes: an epidemiologic inquiry. *Journal of the National Cancer Institute* 1984; 72: 1271-1275.
220. Celikoglu SI, Aykan TB, Karayel T, Demirci S, Goksel FM. Frequency of distribution according to histological types of lung cancer in the tracheobronchial tree. *Respiration; international review of thoracic diseases* 1986; 49: 152-156.
221. Sahnoun AE, Case LD, Santoro TJ, Schwartz GG. Anatomical distribution of small cell lung cancer: effects of lobe and gender on brain metastasis and survival. *Anticancer research* 2005; 25: 1101-1108.
222. Meyer EC, Liebow AA. Relationship of Interstitial Pneumonia Honeycombing and Atypical Epithelial Proliferation to Cancer of the Lung. *Cancer* 1965; 18: 322-351.
223. Whitson BA, Groth SS, Andrade RS, Habermann EB, Maddaus MA, D'Cunha J. T1/T2 non-small-cell lung cancer treated by lobectomy: does tumor anatomic location matter? *The Journal of surgical research* 2012; 177: 185-190.
224. Mazza F, Ferrari E, Maineri P, Venturino M, Dozin B, Ratto GB. Pulmonary middle lobectomy for non-small-cell lung cancer: effectiveness and prognostic implications. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2015; 48: e117-123.
225. Sakao Y, Okumura S, Mingyon M, Uehara H, Ishikawa Y, Nakagawa K. The impact of superior mediastinal lymph node metastases on prognosis in non-small cell lung cancer located in the right middle lobe. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2011; 6: 494-499.

226. Lakha S, Gomez JE, Flores RM, Wisnivesky JP. Prognostic Significance of Visceral Pleural Involvement in Early Stage Lung Cancer. *Chest* 2014.
227. Koike T, Koike T, Yoshiya K, Tsuchida M, Toyabe S. Risk factor analysis of locoregional recurrence after sublobar resection in patients with clinical stage IA non-small cell lung cancer. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2013; 146: 372-378.
228. Nitadori J, Colovos C, Kadota K, Sima CS, Sarkaria IS, Rizk NP, Rusch VW, Travis WD, Adusumilli PS. Visceral pleural invasion does not affect recurrence or overall survival among patients with lung adenocarcinoma ≤ 2 cm: a proposal to reclassify T1 lung adenocarcinoma. *Chest* 2013; 144: 1622-1631.
229. David E, Thall PF, Kalhor N, Hofstetter WL, Rice DC, Roth JA, Swisher SG, Walsh GL, Vaporciyan AA, Wei C, Mehran RJ. Visceral pleural invasion is not predictive of survival in patients with lung cancer and smaller tumor size. *The Annals of thoracic surgery* 2013; 95: 1872-1877; discussion 1877.
230. Jiang L, Liang W, Shen J, Chen X, Shi X, He J, Yang C, He J. The impact of visceral pleural invasion in node-negative non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2015; 148: 903-911.
231. Lakha S, Gomez JE, Flores RM, Wisnivesky JP. Prognostic significance of visceral pleural involvement in early-stage lung cancer. *Chest* 2014; 146: 1619-1626.
232. Martini N, Flehinger BJ, Nagasaki F, Hart B. Prognostic significance of N1 disease in carcinoma of the lung. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1983; 86: 646-653.
233. Hattori A, Suzuki K, Matsunaga T, Takamochi K, Oh S. Visceral pleural invasion is not a significant prognostic factor in patients with a part-solid lung cancer. *The Annals of thoracic surgery* 2014; 98: 433-438.

234. Riquet M, Rivera C, Pricopi C, Abdennadher M, Arame A, Foucault C, Dujon A, Le Pimpec Barthes F. [Place and role of the pleura in non-small cell lung cancer dissemination]. *Rev Pneumol Clin* 2014; 70: 269-278.
235. Miura H, Taira O, Uchida O, Kato H. Invasion beyond interlobar pleura in non-small cell lung cancer. *Chest* 1998; 114: 1301-1304.
236. Okumura M, Ohshima S, Kotake Y, Morino H, Kikui M, Yasumitsu T. Intraoperative pleural lavage cytology in lung cancer patients. *The Annals of thoracic surgery* 1991; 51: 599-604.
237. Kondo H, Asamura H, Suemasu K, Goya T, Tsuchiya R, Naruke T, Yamagishi K, Uei Y. Prognostic significance of pleural lavage cytology immediately after thoracotomy in patients with lung cancer. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1993; 106: 1092-1097.
238. Buhr J, Berghauser KH, Gonner S, Kelm C, Burkhardt EA, Padberg WM. The prognostic significance of tumor cell detection in intraoperative pleural lavage and lung tissue cultures for patients with lung cancer. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1997; 113: 683-690.