

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**



TESIS DOCTORAL

**Pronóstico del adenocarcinoma de pulmón descrito como
nódulo en vidrio deslustrado en la tomografía computarizada
después de una resección lobar o sublobar**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Alejandro Torres Serna

Directores

**Antonio Pablo Gámez García
María del Carmen Marrón Fernández**

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

PRONÓSTICO DEL ADENOCARCINOMA DE PULMÓN
DESCRITO COMO NÓDULO EN VIDRIO DESLUSTRADO EN LA
TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DESPUÉS DE UNA
RESECCIÓN LOBAR O SUBLOBAR

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Alejandro Torres Serna

DIRECTORES

Dr. Antonio Pablo Gámez García
Dra. María del Carmen Marrón Fernández

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

PRONÓSTICO DEL ADENOCARCINOMA DE PULMÓN
DESCRITO COMO NÓDULO EN VIDRIO DESLUSTRADO EN LA
TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DESPUÉS DE UNA
RESECCIÓN LOBAR O SUBLOBAR

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Alejandro Torres Serna

DIRECTORES

Dr. Antonio Pablo Gámez García
Dra. María del Carmen Marrón Fernández

PROGRAMA

Investigación en ciencias médico-quirúrgicas

A MI FAMILIA

ÍNDICE

RESUMEN.....	23
INTRODUCCIÓN.....	33
1. INCIDENCIA Y MORTALIDAD DEL CÁNCER DE PULMÓN.....	34
2. FACTORES CLÍNICOS DE RIESGO.....	39
2.1 EL TABACO.....	39
2.2 EXPOSICIONES LABORALES.....	40
2.3 CONTAMINACIÓN AMBIENTAL.....	41
2.4 DIETA Y NUTRICIÓN.....	42
2.5 GENÉTICA FAMILIAR.....	43
<u>2.5.1 Polimorfismos genéticos.....</u>	<u>43</u>
2.6 PATOLOGÍAS INFECCIOSAS E INFLAMATORIAS CRÓNICAS.....	44
2.7 RESUMEN DE FACTORES DE RIESGO CLÍNICOS.....	45
3. FACTORES PRONÓSTICOS HISTIOPATOLÓGICOS.....	46
3.1 NUEVAS CLASIFICACIONES DEL ADENOCARCINOMA DE PULMÓN.....	46
3.2 DEFINICIÓN DE NÓDULO EN VIDRIO DESLUSTRADO.....	51
<u>3.2.1 Diagnóstico diferencial de los nódulos en vidrio deslustrado.....</u>	<u>54</u>
3.2.1.1 Lesiones benignas.....	54
3.2.1.2 Lesiones precursoras y preinvasivas.....	55
3.2.1.3 Lesiones invasivas.....	56
4. SEGUIMIENTO DE LAS LESIONES DESCRITAS COMO NÓDULOS EN VIDRIO DESLUSTRADO.....	58
4.1 LA TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA EN LOS NÓDULOS EN VIDRIO DESLUSTRADO.....	58
<u>4.1.1 Seguimiento de los nódulos en vidrio deslustrado con la tomografía computarizada.....</u>	<u>60</u>
<u>4.1.2 El screening en cáncer de pulmón.....</u>	<u>64</u>
5. FACTORES PRONÓSTICOS MOLECULARES.....	69
5.1 MARCADORES BIOLÓGICOS ONCOLÓGICOS.....	70
<u>5.1.1 Factor de crecimiento epidérmico (EGFR).....</u>	<u>71</u>
<u>5.1.2 Gen de la kinasa linfoma (ALK).....</u>	<u>72</u>
5.2 INMUNOTERAPIA.....	73
6. EVALUACIÓN POR CIRUGÍA TORÁCICA.....	76
6.1 FASES CLÍNICAS DEL PACIENTE CANDIDATO A RESECCIÓN PULMONAR.....	78
<u>6.1.1 Periodo preoperatorio.....</u>	<u>78</u>

6.1.1.1 Operabilidad.....	79
6.1.1.2 Resecabilidad.....	83
<u>6.1.2 Periodo peri/intraoperatorio.....</u>	<u>85</u>
6.1.2.1 Afectación ganglionar o N.....	85
6.1.2.2 Técnicas de localización de nódulos pulmonares.....	92
6.1.2.3 Abordaje quirúrgico.....	95
<u>6.1.3 Periodo postoperatorio.....</u>	<u>98</u>
6.1.3.1 Complicaciones.....	98
6.1.3.2 Seguimiento ambulatorio.....	102
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	104
1. HIPÓTESIS.....	105
2. OBJETIVOS.....	105
MATERIAL Y MÉTODOS.....	106
1. POBLACIÓN.....	107
2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	108
2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	108
2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	109
3. CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL ESTUDIO.....	109
4. DATOS A ESTUDIO.....	110
4.1 PERIODO PREOPERATORIO.....	111
<u>4.1.1 Datos epidemiológicos.....</u>	<u>111</u>
<u>4.1.2 Pruebas complementarias.....</u>	<u>111</u>
4.1.2.1 Resecabilidad.....	111
4.1.2.1.1 Tomografía computarizada.....	111
4.1.2.1.2 Tomografía por emisión de positrones.....	112
4.1.2.1.3 Fibrobroncoscopia.....	114
4.1.2.1.4 Mediastinoscopia.....	114
4.1.2.1.5 TAC punción.....	115
4.1.2.1.6 TMN clínico.....	115
4.1.2.2 Operabilidad.....	115
4.2 PERIODO PERI/INTRAOPERATORIO.....	116

<u>4.2.1 Arpón</u>	116
<u>4.2.2 Tratamiento quirúrgico</u>	117
<u>4.2.3 Biopsia intraoperatoria</u>	118
4.3 PERIODO POSTOPERATORIO.....	119
<u>4.3.1 Complicaciones postoperatorias y días de ingreso</u>	119
<u>4.3.2 Anatomía patológica definitiva</u>	119
<u>4.3.3 TMN patológico</u>	120
<u>4.3.4 Grado de reseabilidad</u>	120
<u>4.3.5 Tratamiento adyuvante</u>	120
<u>4.3.6 Espirometría postoperatoria</u>	121
<u>4.3.7 Marcadores tumorales</u>	121
<u>4.3.8 Recidiva tumoral</u>	122
<u>4.3.9 Éxitus</u>	122
5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	123
5.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO.....	123
5.2 ANÁLISIS BIVARIABLE Y MULTIVARIABLE.....	125
5.3 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.....	126
6. ESTUDIOS DE SEGUIMIENTO.....	127
6.1 CONSULTA EXTERNA CON CIRUGÍA TORÁCICA.....	128
6.2 TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DE CONTROL.....	128
RESULTADOS.....	129
1. RESULTADO DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO.....	130
1.1 PERIODO PREOPERATORIO.....	130
<u>1.1.1 Epidemiología</u>	130
1.1.1.1 Edad y sexo.....	130
1.1.1.2 Relación con antecedente neoplásico.....	130
1.1.1.3 Relación con antecedente de tabaquismo.....	131
<u>1.1.2 Pruebas complementarias</u>	132
1.1.2.1 Tomografía computarizada.....	132

1.1.2.2 Tomografía por emisión de positrones.....	133
1.1.2.3 Fibrobroncoscopia.....	136
<u>1.1.3 Mediastinoscopia.....</u>	137
<u>1.1.4 Tomografía computarizada con punción.....</u>	137
<u>1.1.5 Clasificación TNM clínica.....</u>	138
<u>1.1.6 Operabilidad.....</u>	139
1.2 PERIODO PERI/INTRAOPERATORIO.....	140
<u>1.2.1 Arpón.....</u>	140
<u>1.2.2 Biopsia intraoperatoria.....</u>	141
<u>1.2.3 Tratamiento quirúrgico.....</u>	143
1.3 PERIODO POSTOPERATORIO.....	146
<u>1.3.1 Complicaciones postoperatorias y días de ingreso.....</u>	146
<u>1.3.2 Anatomía patológica definitiva.....</u>	147
<u>1.3.3 Clasificación TNM patológica.....</u>	152
<u>1.3.4 Resecabilidad.....</u>	152
<u>1.3.5 Tratamiento adyuvante.....</u>	152
<u>1.3.6 Espirometría postoperatoria.....</u>	153
<u>1.3.7 Marcadores tumorales.....</u>	153
<u>1.3.8 Recidiva tumoral.....</u>	153
<u>1.3.9 Éxitus.....</u>	153
2. RESULTADOS DEL ANÁLISIS ANALÍTICO BIVARIABLE Y MULTIVARIABLE.....	154
2.1 ASOCIACIÓN ESTADÍSTICA.....	154
<u>2.1.1 Captación del nódulo en vidrio deslustrado en la tomografía por emisión de positrones y su relación con el diagnóstico de malignidad.....</u>	154
<u>2.1.2 Tipo de resección pulmonar realizada en relación con las características del nódulo en vidrio deslustrado.....</u>	155
<u>2.1.3 Tipo de resección pulmonar realizada y su relación con las complicaciones postoperatorias.....</u>	156
<u>2.1.4 Tipo de resección pulmonar realizada y recidiva de la lesión.....</u>	157
<u>2.1.5 Localización lobar del nódulo en vidrio deslustrado y su relación con diagnóstico de malignidad.....</u>	157

<u>2.1.6 Histología tumoral y su relación con los marcadores tumorales EGFR, ALK y PDL-1</u>	158
<u>2.1.7 Abordaje quirúrgico y su relación con las complicaciones postoperatorias</u>	161
<u>2.1.8 Abordaje quirúrgico y su relación con los días de ingreso de los pacientes</u>	162
<u>2.1.9 Tamaño de los nódulos en vidrio deslustrado e invasividad de los adenocarcinomas pulmonares</u>	163
2.2 REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA.....	164
3. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA	167
3.1 TIEMPO DE RECURRENCIA EN CASO DE NEOPLASIA DE LOS NÓDULOS EN VIDRIO DESLUSTRADO.....	168
3.2 SUPERVIVENCIA GLOBAL DE LOS PACIENTES CON NÓDULOS EN VIDRIO DESLUSTRADO	169
3.3 SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES DE NÓDULOS EN VIDRIO DESLUSTRADO CON ANATOMÍA PATOLÓGICA DEFINITIVA DE MALIGNIDAD.....	170
3.4 SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON ADENOCARCINOMA SEGÚN EL ESTADIO PATOLÓGICO.....	171
3.5 SUPERVIVENCIA DE LAS NEOPLASIAS PULMONARES SEGÚN EL TIPO DE CIRUGÍA REALIZADA.....	173
3.6 SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON NÓDULOS EN VIDRIO DESLUSTRADO CON EVENTO FINAL EL FALLECIMIENTO RELACIONADO CON LA NEOPLASIA PULMONAR.....	175
DISCUSIÓN	176
1. LIMITACIONES	200
CONCLUSIONES	202
BIBLIOGRAFÍA	205
ANEXO	229

LISTA DE ABREVIATURAS

- AD/AdenoC/Adeno.: Adenocarcinoma
- ADN: Ácido desoxirribonucleico
- AI: Adenocarcinoma invasivo
- AIS: Adenocarcinoma in situ
- ALK: Gen de la kinasa linfoma
- AMI: Adenocarcinoma mínimamente invasivo
- AP: Anatomía patológica
- ASA: Sociedad americana de anestesiología
- ATS: Asociación Americana de Cirugía Torácica
- BIO: Biopsia intraoperatoria
- BRAF: Proto-oncogen que codifica la proteína B-raf
- BTB: Biopsia transbronquial
- C/T: Razón entre el diámetro del nódulo y el componente mixto
- cCy: Centigray
- Cm: Centímetros
- CTLA 4: Antígeno 4 del linfocito T citotóxico
- DLCO: Capacidad de difusión pulmonar
- EBUS: Ecografía endobronquial
- EGFR: Gen receptor del factor de crecimiento epidérmico
- ELCAP: Early lung action program
- EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- ERAS: Recuperación acelerada después de la cirugía
- ERS: Asociación Respiratoria Europea
- Et al.: Y otros

Etc.: Etcétera

EUS: Ecografía esofágica

FBC: Fibrobroncoscopia

FDG: Fluorodesoxiglucosa

FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo

GGOm: Nódulo en vidrio deslustrado de características mixtas

GGOp: Nódulo en vidrio deslustrado de características puras

GI: Grados de libertad

HAT: Hiperplasia adenomatosa atípica

HER-2: Receptor 2 del factor de crecimiento humano

IASLC: Asociación internacional para el estudio del cáncer de pulmón

IDO: Indolamina 2-3 dioxigenasa

Kg: Kilogramo

Km²: Kilómetros cuadrados

KRAS: Oncogen homólogo de la rata del sarcoma de Kirsten

L: Litros

LID: Lóbulo inferior derecho

LII: Lóbulo inferior izquierdo

LM: Lóbulo medio

LP: Adenocarcinoma lepidico

LSD: Lóbulo superior derecho

LSI: Lóbulo superior izquierdo

M: metro

MET: Gen que expresa una proteína que participa en la multiplicación celular

Min: Minuto

ml: Mililitro

Mm: Milímetros

MmHG: Milímetros de mercurio

N0: Ausencia de afectación ganglionar.

N1: Afectación de uno o más ganglios hiliares ipsilaterales, interlobares, lobares o intrasegmentarios.

N2: Afectación de uno o más ganglios mediastínicos y/o subcarinales

N3: Afectación de un ganglio o más hilar, mediastínico, interlobar, lobar, intrasegmentario contralateral, así como cervical ipsilateral o contralateral

NCCN: National comprehensive cancer network

Neo: Neoplasia

NK: Natural Killer

Nm: Manómetro

Nº: Número

NTRK: Genes implicados en la síntesis de proteínas quinasas TRK

NVD/GGO: Nódulo/Nódulos en vidrio deslustrado

NVDpm: Nódulos en vidrio deslustrado puro y mixto

Nx: Imposibilidad/ausencia de análisis ganglionar

OMS: Organización mundial de la salud

P.ej.: Por ejemplo

P: Probabilidad

PD-1: proteína programada de muerte 1

PDL-1: proteínas inhibidoras de la muerte celular del ligando 1

PET: Tomografía por emisión de positrones

PPO: Postoperatorio

Qx: Quirúrgico

R0: Resección completa tumoral

R1: Resección incompleta microscópica

R2: Resección incompleta con remanente macroscópico

RA: Resección atípica

RM: Resonancia magnética

ROS1: Proto-oncogen tirosin quinasa

Sig.: Significancia estadística

SPSS: Paquete estadístico para las ciencias sociales

SUV: Valor de captación estandarizado

SUVmax: Valor de captación estandarizado máximo

TAC-BAG: Tomografía computarizada con punción con aguja gruesa

Tamaño_m: Tamaño en milímetros del NVD de carácter mixto

Tamaño_{mm}: Tamaño en milímetros del componente sólido del NVD de carácter mixto

Tamaño_p: Tamaño en milímetros del NVD de carácter puro

TC/TAC: Tomografía computarizada

TEP: Tromboembolismo pulmonar

Tis: Carcinoma in situ

TNM: Tumor/Adenopatías/Metástasis

TTF-1: Transcriptor de tiroides factor 1

VATS: Videotoracoscopia

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

VO₂: Cantidad máxima de oxígeno

VPH: Virus del papiloma humano

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación del cáncer de pulmón OMS 2015.....	34
Tabla 2. Supervivencia en estadio clínico.....	37
Tabla 3. Supervivencia en estadio patológico.....	38
Tabla 4. Factores de riesgo de cáncer de pulmón y riesgo asociado.....	45
Tabla 5. Factores de riesgo de cáncer de pulmón.....	45
Tabla 6. Clasificación de la OMS 2015 de los adenocarcinomas de pulmón.....	47
Tabla 7. TNM 8ª edición.....	48
Tabla 8. Estadios según TNM 8ª edición.....	50
Tabla 9. Estadios y supervivencia a 5 años.....	51
Tabla 10. Diferencias clínico-patológicas entre NVD puro y mixto.....	53
Tabla 11. Subtipo de adenocarcinoma y supervivencia a 5 años.....	57
Tabla 12. Lesión histológica y apariencia en la TC.....	58
Tabla 13. Guía clínica Fleischner del manejo de NVD.....	62
Tabla 14. Guía clínica NCCN del manejo de NVD.....	63
Tabla 15. Recomendaciones del cribado de cáncer de pulmón en nódulos sólidos.....	67
Tabla 16. Recomendaciones del cribado de cáncer de pulmón en NVD.....	68
Tabla 17. Fármacos anti-EGFR.....	72
Tabla 18. Fármacos anti-PD1 y anti-PDL1.....	75
Tabla 19. Recomendación del manejo de la inmunoterapia.....	75

Tabla 20. Diana terapéutica y tratamiento farmacológico recomendado.....	76
Tabla 21. Frecuencia de mutación de las dianas terapéuticas.....	76
Tabla 22. Tratamiento según estadio del cáncer de pulmón.....	77
Tabla 23. Número de segmentos según lóbulo pulmonar.....	80
Tabla 24. Límites anatómicos de las estaciones ganglionares.....	88
Tabla 25. Complicaciones postoperatorias más frecuentes.....	102
Tabla 26. Tabla cruzada de sexo y tipo de NVD.....	130
Tabla 27. Tabla cruzada de fumador y tipo de NVD.....	131
Tabla 28. Tabla cruzada de localización lobar y AP definitiva.....	133
Tabla 29. Tabla cruzada de realización de la PET y tipo de NVD.....	133
Tabla 30. Tabla de captación SUV y tipo de NVD.....	134
Tabla 31. Tabla de captación SUV y resumen de AP definitiva.....	135
Tabla 32. Realización de FBC y tipo de NVD.....	136
Tabla 33. Realización de mediastinoscopia y tipo de NVD.....	137
Tabla 34. Realización de TAC-BAG y tipo de NVD.....	138
Tabla 35. Clasificación del TMNc y tipo de NVD.....	139
Tabla 36. Colocación de arpón y tipo de NVD.....	140
Tabla 37. Complicaciones tras el arpón.....	140
Tabla 38. AP de la BIO y tipo de NVD.....	142
Tabla 39. Resumen de la AP de la BIO y tipo de NVD.....	143

Tabla 40. AP de la BIO y tipo cirugía realizada.....	144
Tabla 41. Tipo de cirugía realizada y tipo de NVD.....	145
Tabla 42. Abordaje quirúrgico y tipo de NVD.....	146
Tabla 43. Tipo de cirugía y complicaciones postoperatorias.....	146
Tabla 44. Complicaciones postquirúrgicas leves y graves.....	147
Tabla 45. AP definitiva y tipo de NVD.....	148
Tabla 46. Comparación de AP BIO y AP definitiva.....	230
Tabla 47. Resumen de AP definitiva y tipo de NVD.....	149
Tabla 48. Resumen de AP definitiva y cirugía realizada.....	150
Tabla 49. Pacientes con BIO de benignidad y AP definitiva.....	151
Tabla 50. Pacientes con BIO de proliferación lepidica y AP definitiva.....	151
Tabla 51. Resumen de AP definitiva y captación SUV.....	154
Tabla 52. Chi-cuadrado del resumen de la AP definitiva y captación SUV.....	154
Tabla 53. Tipo de cirugía según tipo de NVD.....	155
Tabla 54. Chi-cuadrado del tipo de cirugía según el tipo de NVD.....	155
Tabla 55. Complicaciones postoperatorias según el tipo de cirugía.....	156
Tabla 56. Chi-cuadrado de complicaciones postoperatorias según el tipo de cirugía.....	156
Tabla 57. Recidiva neoplásica según el tipo de cirugía.....	157
Tabla 58. Chi-cuadrado de recidiva neoplásica según el tipo de cirugía.....	157
Tabla 59. Localización lobar y resumen de la AP definitiva.....	158

Tabla 60. Chi-cuadrado de la localización lobar y resumen definitivo AP.....	158
Tabla 61. Relación del ALK con adenocarcinoma.....	159
Tabla 62. Chi-cuadrado de la relación de ALK con adenocarcinoma.....	159
Tabla 63. Relación del PDL 1 con adenocarcinoma.....	159
Tabla 64. Chi-cuadrado de la relación de PDL 1 con adenocarcinoma.....	160
Tabla 65. Relación del EGFR con adenocarcinoma.....	160
Tabla 66. Chi-cuadrado de la relación de EGFR con adenocarcinoma.....	160
Tabla 67. Complicaciones postoperatorias según abordaje quirúrgico.....	161
Tabla 68. Chi-cuadrado de las complicaciones postoperatorias según abordaje quirúrgico.....	161
Tabla 69. Días de ingreso en relación al abordaje quirúrgico.....	162
Tabla 70. Chi-cuadrado de los días de ingreso en relación al abordaje quirúrgico.....	162
Tabla 71. Tamaño de los NVD puros y su componente de invasividad.....	163
Tabla 72. Chi-cuadrado del tamaño de los NVD puros en relación a su componente de invasividad.....	163
Tabla 73. Tamaño de los NVD mixtos y su componente de invasividad.....	164
Tabla 74. Chi-cuadrado del tamaño de los NVD mixtos en relación a su componente de invasividad.....	164
Tabla 75. Resumen del procesamiento de casos de la regresión.....	165
Tabla 76. Codificación de las variables de la regresión.....	165
Tabla 77. Tabla cruzada del observado y pronosticado de la regresión.....	166
Tabla 78. Variables de la ecuación de la regresión.....	166

Tabla 79. Significación de las variables de la regresión.....	167
Tabla 80. Media de tiempo de recurrencia.....	168
Tabla 81. Media de supervivencia global.....	169
Tabla 82. Media de supervivencia con AP definitiva de malignidad.....	170
Tabla 83. Relación de pacientes con adenocarcinoma y estadio patológico.....	171
Tabla 84. Relación de pacientes con neoplasia pulmonar y cirugía realizada.....	173
Tabla 85. Comparaciones de la relación de pacientes con neoplasia pulmonar y cirugía realizada.....	174
Tabla 86. Recomendación de cirugía a realizar y características del NVD. Sociedad japonesa...	178
Tabla 87. Estudios comparativos entre lobectomía y segmentectomía.....	181

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Incidencia mundial en hombres de cáncer de pulmón.....	35
Gráfico 2. Incidencia mundial en mujeres de cáncer de pulmón.....	35
Gráfico 3. Supervivencia de pacientes según estadio al diagnóstico.....	36
Gráfico 4. Normograma de Wang et al.....	60
Gráfico 5. Guía para valoración de operabilidad.....	82
Gráfico 6. Localización anatómica de las estaciones ganglionares.....	87
Gráfico 7. Evaluación de la afectación mediastínica.....	90
Gráfico 8. Población abarcada por el área del Hospital 12 de Octubre.....	107
Gráfico 9. Población abarcada por el área del Hospital de Fuenlabrada, Hospital del Tajo y Hospital Severo Ochoa.....	108
Gráfico 10. Tiempo de recurrencia de enfermedad.....	168
Gráfico 11. Supervivencia global de los pacientes.....	169
Gráfico 12. Supervivencia de los pacientes con AP definitiva de malignidad.....	170
Gráfico 13. Supervivencia de los pacientes con adenocarcinoma según el estadio patológico.....	172
Gráfico 14. Supervivencia de los pacientes con neoplasia pulmonar según la cirugía realizada.....	174
Gráfico 15. Comparación entre la supervivencia de nódulos sólidos y NVD.....	197

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. TC con punción de NVD.....	138
Figura 2. Arpón colocado en un paciente.....	140
Figura 3. Arpón colocado con NVD.....	141

RESUMEN

Pronóstico del adenocarcinoma de pulmón descrito como nódulo en vidrio deslustrado en la tomografía computarizada después de una resección lobar o sublobar.

Autor: Alejandro Torres Serna.

Directores: Dr. Antonio Pablo Gámez García y Dra. María del Carmen Marrón Fernández.

RESUMEN

Introducción: El cáncer de pulmón es uno de los cánceres más frecuentes del mundo y uno de los de peor pronóstico, en parte debido a la dificultad de un diagnóstico precoz. El aumento del uso y la mejoría de las pruebas de imagen han llevado a describir con mayor frecuencia la presencia de nódulos en vidrio deslustrado (NVD) a nivel pulmonar. La existencia de estas lesiones se ha relacionado con estadios iniciales del adenocarcinoma pulmonar.

Hipótesis y objetivos: El tratamiento quirúrgico lobar o sublobar de los nódulos en vidrio deslustrado como estadios iniciales del adenocarcinoma pulmonar condiciona un buen pronóstico de supervivencia.

El objetivo es estudiar la relación de los nódulos en vidrio deslustrado con el adenocarcinoma pulmonar y la supervivencia de los pacientes tras el tratamiento quirúrgico mediante cirugía lobar o sublobar.

Material y métodos: Se ha realizado un estudio retrospectivo de 67 pacientes con NVD de carácter puro o mixto que han sido operados mediante toracotomía o videotoracoscopia (VATS) en el Hospital universitario 12 de Octubre durante el periodo comprendido entre enero de 2011 y junio de 2019. En primer lugar, se recogieron variables preoperatorias, intraoperatorias y postoperatorias de los pacientes sometidos a la cirugía de resección pulmonar. A continuación, se analizaron dichas variables recurriendo a las siguientes herramientas estadísticas: un análisis descriptivo, un análisis analítico con el estadístico Chi-cuadrado de Pearson/test de Fisher, una regresión logística binaria y un análisis de la supervivencia. Respecto al análisis de supervivencia se estudió la supervivencia de los pacientes según los siguientes parámetros por medio de curvas de Kaplan-Meier: de forma global, con diagnóstico definitivo de malignidad, con diagnóstico de adenocarcinoma según el estadio patológico, según el tipo de cirugía realizada, con evento final el fallecimiento por neoplasia pulmonar y, por último, se llevó a cabo un análisis de la recurrencia de la enfermedad.

Resultados: La media de edad de los pacientes incluidos en el estudio resultó de 66 años y referente al sexo de los mismos, un 44,8 % eran varones y un 55,2% mujeres. La tomografía por emisión de positrones (PET) mostró que un 64,8 % de las lesiones evaluadas, independientemente de su condición pura o mixta, no presentó captación del radiotrazador a pesar de su alta tasa de malignidad ($p=0.63$). El porcentaje de acierto de la biopsia intraoperatoria (BIO) en lesiones malignas fue de un 90 % en NVD mixtos y un 46% en NVD puros. En total, se realizaron 41 lobectomías, 6 resecciones sublobares, 18 resecciones atípicas y 1 bilobectomía. Todos los pacientes fueron sometidos a disección ganglionar sistemática. Hubo 1 paciente a quien no se le realizó la resección

pulmonar. A nivel intraoperatorio la guía metálica (arpón) fue el método de elección para la localización intraquirúrgica. El abordaje quirúrgico más empleado fue la videotoracosopia (VATS) realizada en un 68,6% de los casos y cuyo uso se tradujo en una estancia hospitalaria menor respecto a la cirugía abierta ($p=0.028$). La resección pulmonar más frecuentemente realizada fue la lobectomía pulmonar, efectuada a un 62,1% de los pacientes. La mortalidad quirúrgica resultó del 0% y la tasa de complicaciones postoperatorias fue de un 19,7%, siendo la mayoría de carácter leve y sin evidenciar correlación con el tipo de resección pulmonar realizada ($p=0.87$) o con el abordaje empleado ($p=0.25$). Tampoco se encontró asociación estadística entre la presencia de los marcadores tumorales (EGFR, ALK y PDL-1) con el resultado anatomopatológico de adenocarcinoma de pulmón ($p= 0.71$, $p= 0.67$ y $p= 0.67$). El análisis de regresión binaria no encontró ninguna asociación estadística entre las variables independientes seleccionadas de sexo, captación en la PET, antecedente de neoplasia, antecedente de fumador y la presencia de NVD mixto o puro. La supervivencia global de los pacientes fue del 85% en el periodo observado, hallándose una supervivencia del 100% si tomamos como referente de evento final el fallecimiento por la neoplasia pulmonar. Hubo 1 solo caso de recurrencia de la neoplasia pulmonar con un tiempo de 105 meses.

Discusión: La caracterización de si un NVD es benigno o maligno a través de la PET genera controversia debido a la cantidad de falsos negativos en nódulos menores de 8-10 mm y con lesiones precursoras o preinvasivas. Su utilidad está más indicada en los NVD mixtos. La sensibilidad y especificidad de la PET en nódulos sólidos es alta (96,8 %

y 77,8% respectivamente), pero en los NVD la sensibilidad cae en torno al 50%. Los resultados obtenidos mostraron que no se encontró una relación causal entre la captación del NVD y su resultado anatomopatológico. La FBC se realizó a más de la mitad de los pacientes (56,7%), pero en ninguno de los pacientes evaluados en nuestro estudio se obtuvo un diagnóstico preoperatorio o hallazgos que modificaran la actitud terapéutica, por lo que está actualmente en desuso.

A nivel intraoperatorio la guía metálica (arpón) fue el método de elección para la localización intraquirúrgica. Presentó una tasa de desprendimiento del 20,8% pero, a pesar de ello, la efectividad del arpón en localizar los NVD fue del 83,3%. La variabilidad en el porcentaje de acierto de la BIO respecto a la anatomía definitiva sobre todo en los NVD puros se tradujo en algunos casos en la realización de cirugías oncológicamente incompletas.

En nuestro análisis, el tiempo de observación fue de 124 meses (siendo el mayor tiempo de 124 meses y el menor de 26 meses) obteniéndose una supervivencia global de los pacientes superior al 80%. Estratificando dicha supervivencia por la patología neoplásica pulmonar, la supervivencia global de los pacientes intervenidos fue del 100%, ya que los éxitos acontecidos no tuvieron relación con la neoplasia pulmonar. La supervivencia resultó ser independiente de la cirugía realizada (lobectomía, resección atípica o resección sublobar) siendo el estadio clínico mayoritario el IA2 (T1bN0M0). Ante los buenos resultados de supervivencia con el tratamiento quirúrgico y al no poder correlacionar los nódulos mixtos y puros con patología maligna o benigna

preoperatoriamente, se sugiere hacer un manejo quirúrgico de esta patología como si se tratase de una lesión maligna. Además, todos los pacientes intervenidos, presentaron una anatomía patológica de resección completa R0, no precisando en ninguno de los pacientes tratamiento adyuvante quimioterápico o radioterápico.

Conclusión: El tratamiento quirúrgico de los adenocarcinomas descritos como NVD presenta muy buen pronóstico puesto que, independientemente de la cirugía realizada, la supervivencia de los pacientes fue del 100% en el periodo de observación con evento terminal el fallecimiento por la neoplasia pulmonar.

SUMMARY

Introduction: Lung cancer is one of the most common cancers in the world and one of the cancers with the worst prognosis, due to the difficulty of an early diagnosis. The increasing use as well as the improvement of diagnostic imaging tests have led to a more frequent observation of pulmonary ground-glass opacities (GGO). The existence of such nodules has been related to early stages of pulmonary adenocarcinoma.

Hypothesis and objectives: The lobar or sublobar surgical treatment of ground glass nodules as early stages of lung adenocarcinoma has a positive prognosis for survival.

The purpose was to study the association of GGO nodules with lung adenocarcinoma and the survival of the patients after surgical treatment following lobar or sublobar surgery.

Material and methods: A retrospective study of 67 patients with pure or mixed GGO who underwent thoracotomy or video thoracoscopic surgery (VATS) at Hospital Universitario 12 de Octubre between January 2011 and June 2019 was conducted. At first, presurgical, intra-surgical and post-surgical data was collected from the patients who underwent pulmonary resection surgery. Afterwards, these variables were analysed using the following statistical tools: a descriptive analysis, an analytical analysis with Pearson's Chi-square statistic/Fisher's test, a binary logistic regression and an analysis of the survival of the patients. Regarding the survival analysis, patient survival was studied according to the following parameters using Kaplan-Meier curves: overall survival, with a definitive diagnosis of malignancy, with adenocarcinoma diagnosis according to pathological stage, according to the type of surgery performed, with the final event being death from lung neoplasia and, finally, an analysis of the recurrence of the disease was carried out.

Results: The average age of the patients who were included in the study was 66 years, and regarding the gender of the patients, 44.8 % were male and 55.2 % female. Positron emission tomography (PET) revealed that 64.8 % of the nodules assessed, regardless of their pure or mixed type, did not display radiotracer uptake despite their high malignancy rate ($p=0.63$). The accuracy rate of the intrasurgical biopsy regarding

malignant lesions was 90% in mixed GGO and 46% in pure GGO. A total of 41 lobectomies, 6 sublobar resections, 18 atypical resections and 1 bi-lobectomy were performed. The guidewire (harpoon) was the method of choice for intraoperative localization. All of these patients receive systematic lymph node dissection. Only 1 patient did not face pulmonary resection. Videothoracoscopy was the surgical procedure most frequently carried out in 68.6% of the cases, and its application resulted in a reduced hospital stay compared to open surgery ($p=0.028$). Pulmonary lobectomy represented the highest proportion of lung resections performed, carried out in 62.1% of the patients. Surgical mortality was 0% and postsurgical complication's rate was 19.7%, most of which were minor and showed no correlation with the type of lung resection performed ($p=0.87$) or with the surgical procedure performed ($p=0.25$). Also, no statistical connection was found between tumour markers (EGFR, ALK and PDL-1) and the anatomopathological outcome of lung adenocarcinoma ($p= 0.71$, $p= 0.67$ and $p= 0.67$). Binary regression analysis concluded that there was no statistical relationship between the selected independent variables (sex, PET uptake, history of malignancy, smoking background and the presence of mixed or pure GGO). The overall survival rate of the subjects during the observed period was 85% and stratified by the final event of death due to pulmonary cancer the survival rate was 100%. Only a single case of recurrence of pulmonary cancer was registered with a recurrence time of 105 months.

Discussion: The characterisation of whether a GGO is benign or malignant through PET scanning is controversial due to the number of false negatives in nodules smaller than 8-10 mm and with precursor or pre-invasive lesions. Its utility is best indicated in mixed

GGO. The sensitivity and specificity of PET in solid nodules is high (96.8% and 77.8% respectively) whereas in GGO the sensitivity drops to around 50%. The results revealed that no causal relationship was found between the uptake of GGO and its anatomopathological outcome. Bronchoscopy was performed in more than half of the patients (56.7%) although none of the patients assessed in our study had a preoperative diagnosis or any findings that modified the therapeutic approach, and therefore it is currently in disuse.

Intraoperatively, the guidewire (harpoon) was the preferred technique for intrasurgical targeting. It had a detachment rate of 20.8% but, despite this, the effectiveness of the harpoon in locating GGOs reached a total of 83.3%. The variability in the accuracy rate of the BIO regarding the definitive anatomy, especially in pure GGOs, led in some cases to oncologically incomplete surgeries.

In our analysis, the observation period lasted 124 months (with the longest period being 124 months and the shortest 26 months), with an overall survival rate of more than 80%. If we stratified this survival by pulmonary neoplastic pathology, the overall survival of the patients who underwent surgery was 100%, since the deaths that occurred were not related to the pulmonary neoplasia. Survival was found to be unrelated to the type of surgery performed (lobectomy, atypical resection or sublobar resection), being the most prevalent clinical stage being IA2 (T1bN0M0). In the light of the good survival outcomes following surgical treatment and the absence of a preoperative correlation between mixed and pure nodules with malignant or benign pathology, it is suggested that this

pathology should be managed surgically as if it were a malignant lesion. In addition, all the patients who underwent surgery had a pathological anatomy of a complete R0 resection, and none of them required adjuvant chemotherapy or radiotherapy treatment.

Conclusion: Surgical treatment of GGO offers a remarkably favourable prognosis considering that the rate of survival of the patients in this study, being death from pulmonary cancer the final event, was 100% throughout the 124-month follow-up period regardless the surgery performed.

INTRODUCCIÓN

1. INCIDENCIA Y MORTALIDAD DEL CÁNCER DE PULMÓN _____

El cáncer de pulmón es uno de los cánceres más frecuentes del mundo y uno de los de peor pronóstico, en parte debido a la dificultad de un diagnóstico precoz. Es la primera causa de muerte oncológica entre los hombres y la segunda entre las mujeres tras el cáncer de mama¹.

Existen dos tipos principales de cáncer de pulmón: de células no pequeñas (85% de los casos) y de células pequeñas o microcítico (15% de los casos de cáncer de pulmón).

Según su procedencia histológica se pueden clasificar:

Célula epitelial	Adenocarcinoma	Célula pequeña	
	Carcinoma escamoso		Célula grande
	Tumores neuroendocrinos		Tumores carcinoide
Célula mesenquimal	Hamartoma	Carcinoma sarcomatoide	
	Otros	Otros	
Tumores linfoproliferativos			
Tumores ectópicos			
Metástasis			

Tabla 1. Clasificación del cáncer de pulmón OMS 2015².

El cáncer de pulmón constituye la neoplasia más frecuentemente diagnosticada de las últimas décadas. A nivel mundial el adenocarcinoma pulmonar es el tipo histológico más frecuente desde 1990. Anteriormente la histología más frecuente, sobre todo en varones, fue el carcinoma escamoso¹. Siendo más concretos, en el 2018, se estimó que

hubo 2,1 millones de diagnósticos de cáncer de pulmón en todo el mundo, el cual se corresponde a un 12% de todos los diagnósticos de neoplasia a nivel mundial.

Existen variaciones geográficas de incidencia de casos entre hombres y mujeres siendo este hecho atribuido a las diferencias temporales en el consumo de tabaco, que constituye el mayor factor de riesgo³:

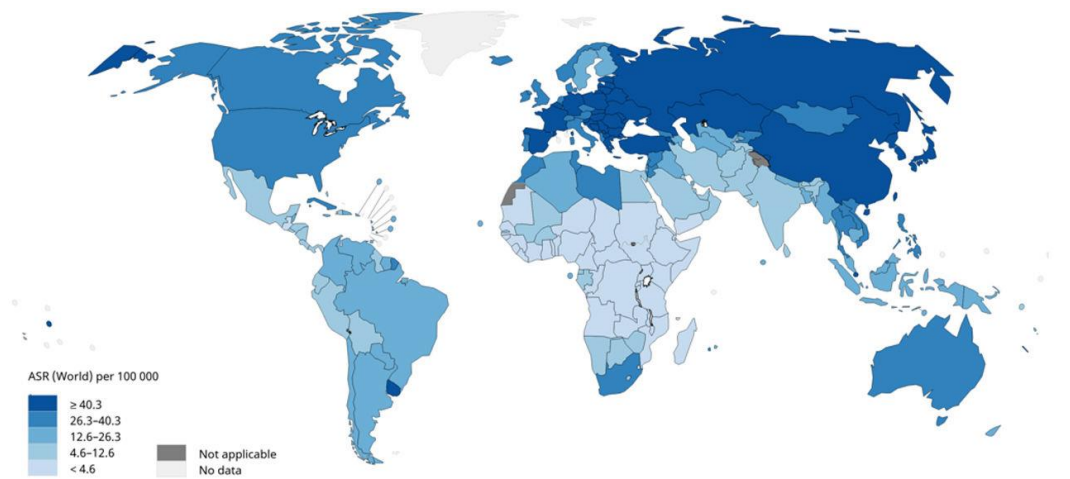


Gráfico 1. Incidencia mundial en hombres de cáncer de pulmón³.

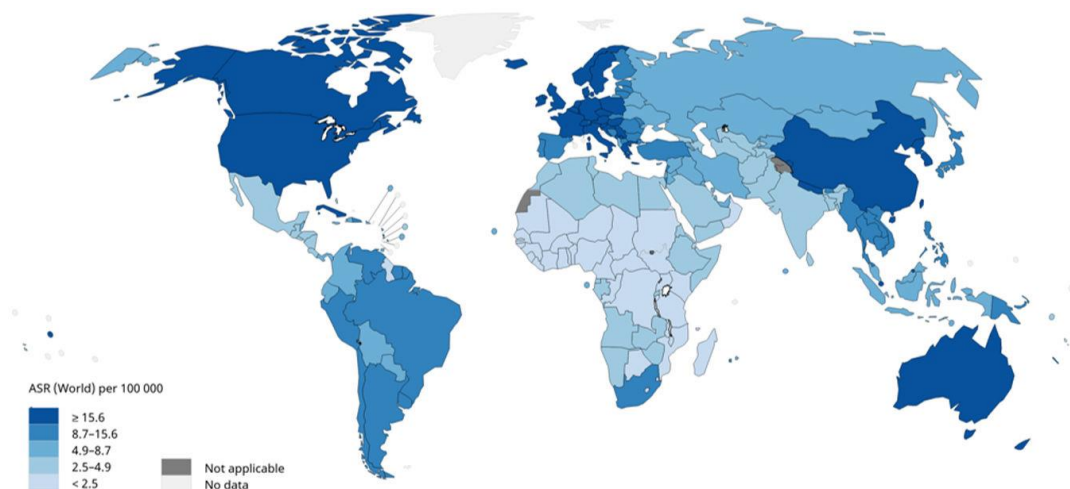


Gráfico 2. Incidencia mundial en mujeres de cáncer de pulmón³.

Así mismo, se registran diferentes índices de mortalidad a nivel geográfico debido al mejor o peor acceso a un sistema sanitario efectivo y por ende a un tratamiento⁴. Más concretamente, también en 2018, a nivel mundial se estimó que hubo 1,8 millones de fallecimientos por esta neoplasia, lo que se traduce en 1 de cada 5 pacientes fallecidos por causa oncológica³.

El pronóstico del cáncer de pulmón depende en gran medida del estadio clínico en el momento del diagnóstico, que viene regido por la clasificación TNM. En el siguiente gráfico se muestra la supervivencia global a cinco años y el porcentaje de diagnósticos de las neoplasias según se encontraban con afectación local (estadios iniciales), locorregional (afectación ganglionar regional) o a distancia (metástasis):

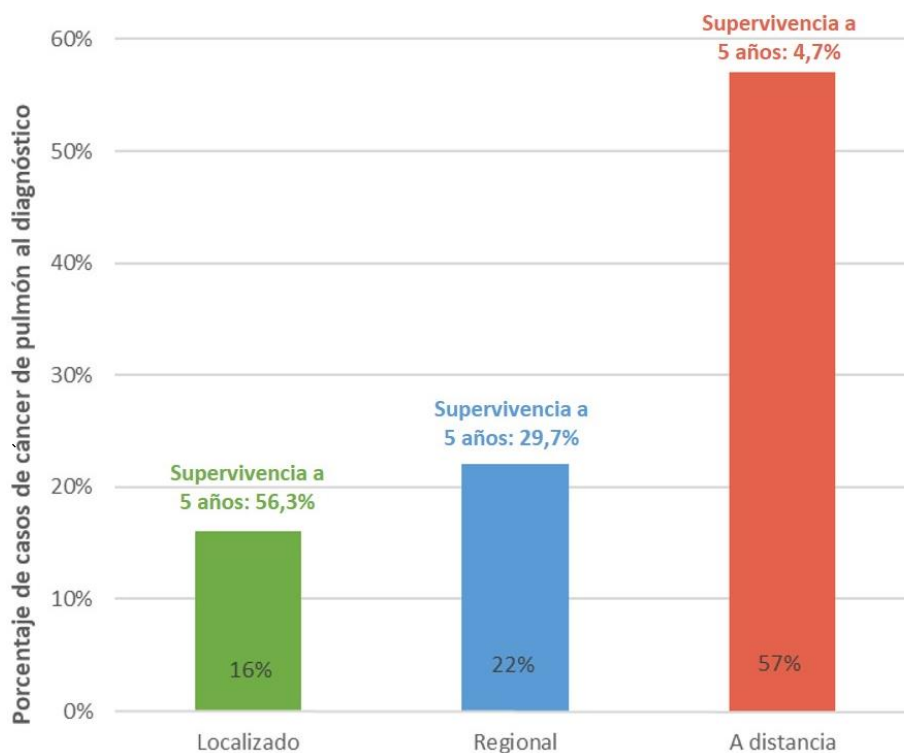
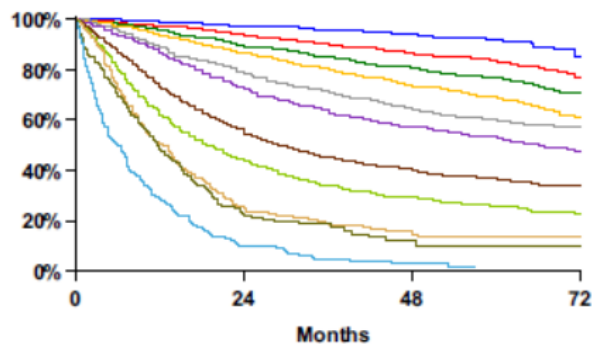


Gráfico 3. Supervivencia de pacientes según estadio al diagnóstico³.

Tras analizar la tabla anterior, a pesar de realizar un diagnóstico y tratamiento temprano de esta enfermedad, la supervivencia a 5 años no obtiene tan buenos resultados como otros tipos de cáncer de otras localizaciones anatómicas.

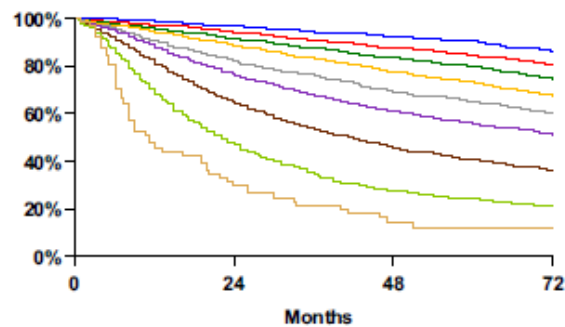
Como se ha comentado antes, el estadio clínico al diagnóstico y el patológico, tras el tratamiento quirúrgico (si procede), marcan el pronóstico de los pacientes con cáncer de pulmón. Ciñéndonos en el pronóstico del cáncer de células no pequeñas, con la última clasificación de la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC) se obtienen las siguientes curvas de supervivencia por estadios clínicos.



Estadio	Supervivencia a 24 meses	Supervivencia a 60 meses
IA1	97%	92%
IA2	94%	83%
IA3	90%	77%
IB	87%	68%
IIA	79%	60%
IIB	72%	53%
IIIA	55%	36%
IIIB	44%	26%
IIIC	24%	13%
IVA	23%	10%
IVB	10%	0%

Tabla 2. Supervivencia en estadio clínico⁵.

Curva de supervivencia según estadificación clínica con pruebas preoperatorias de la 8ª edición del TNM.



Estadio	Supervivencia a 24 meses	Supervivencia a 60 meses
IA1	97%	90%
IA2	94%	85%
IA3	92%	80%
IB	89%	73%
IIA	82%	65%
IIB	76%	56%
IIIA	65%	41%
IIIB	47%	24%
IIIC	30%	12%

Tabla 3. Supervivencia en estadio patológico⁵.

Curva de supervivencia según la estadificación patológica de la enfermedad pulmonar de la 8ª edición del TNM.

Cabe destacar de los gráficos anteriores los diferentes índices de supervivencia a pesar de tratamientos en fases iniciales o locales del cáncer de pulmón. Como acontece en el estadio IB patológico con una supervivencia a los 5 años del 73% comparado con el estadio IA1 que se corresponde con una 90% de supervivencia en el mismo periodo de tiempo.

Para mejorar estos índices de supervivencia, los esfuerzos terapéuticos se han centrado en el diagnóstico precoz de esta neoplasia mediante el desarrollo de técnicas de screening con tomografía computarizada (TC) y el tratamiento en estadios iniciales del cáncer de pulmón.

2. FACTORES CLÍNICOS DE RIESGO

2.1 El tabaco

Es el factor de riesgo más importante y prevalente para desarrollar cáncer de pulmón. Su efecto carcinogénico es conocido desde 1950, siendo la duración de su consumo el determinante más importante del riesgo de su desarrollo⁶.

El tabaco contiene cerca 7000 compuestos químicos, de los cuales cerca de 70 se han establecido como carcinogénicos, como por ejemplo los hidrocarburos aromáticos policíclicos y las nitrosaminas que actúan induciendo mutaciones en el ADN. También se ha descrito el riesgo asociado a la exposición del tabaco en paciente no fumadores, con un aumento del riesgo del 20-30% respecto a no fumadores sin exposición⁷. El tabaco se relaciona con todos los tipos histológicos de cáncer de pulmón y la mediana entre el inicio del tabaquismo y la muerte es de 50 años⁸.

Solo alrededor del 15% de los fumadores desarrollarán cáncer de pulmón, pero el 80-90% de los cánceres diagnosticados son debidos al tabaco. Tanto es así que se estima que el riesgo relativo de un paciente fumador para desarrollar una neoplasia pulmonar

es 20 veces mayor respecto a uno no fumador siendo este riesgo proporcional a la cantidad de tabaco consumido³.

2.2 Exposiciones laborales

Algunas exposiciones laborales se han descrito de riesgo para el desarrollo del cáncer de pulmón. Representan en torno al 5-10% de todos los cánceres de pulmón³.

Dentro de este apartado el más reconocido es el asbesto, el cual produce múltiples alteraciones carcinogénicas como deleciones en el ADN o el estrés oxidativo. El riesgo relativo de la exposición depende de la cantidad y duración de la exposición, tipo de fibras, etc. Por lo que el riesgo relativo varía entre 1,4-5⁹ veces más y el tiempo de latencia es en torno a 20 años tras la exposición⁸.

También se ha descrito un aumento del riesgo en mineros expuestos al radón (primera causa descrita de exposición ambiental) por la liberación de partículas alfa⁹ y por su depósito en el alveolo pulmonar tras su inhalación y desintegración radioactiva produciendo daño en el ADN celular⁸.

Las exposiciones a las radiaciones ionizantes aumentan el riesgo para el desarrollo de neoplasias; siendo estas ampliamente descritas en los pacientes supervivientes de las

bombas nucleares. Una radiación con dosis por encima de los 100 cCy aumenta el riesgo entre 1,5-2.

Dentro de este apartado también se ha descrito aumento del riesgo con otras sustancias como el cadmio, berilio, la sílica, el níquel...etc¹⁰.

2.3 Contaminación ambiental

La contaminación por la combustión de la madera, carbón y biomásas dentro de los hogares con poca ventilación es el factor más importante descrito en mujeres no fumadoras de muchas regiones de Asia debido a la liberación de agentes carcinogénicos como los benzopirenos o formaldehidos⁹.

Se estudió la composición del aire en el estudio ESCAPE en 9 países europeos donde se encontraron concentraciones de partículas asociadas al desarrollo del adenocarcinoma pulmonar, como son el dióxido de nitrógeno o el dióxido de sulfuro¹, ya que la mayor parte de esta exposición depende de la combustión de automóviles del ámbito urbano. La inhalación de estas partículas de 20 nm crea radicales de oxígeno que podrían producir alteraciones en el ADN⁸.

2.4 Dieta y nutrición

El consumo de frutas y hortalizas se ha asociado a un descenso en el riesgo del desarrollo del cáncer de pulmón en pacientes fumadores y la ingesta de vegetales de la familia de los crucíferos se ha asociado inversamente proporcional al desarrollo del cáncer de pulmón^{1,6}. Por el contrario, bajas concentraciones de beta carotenos, vitamina c y alfa tocoferol se han relacionado con un aumento del riesgo de desarrollo del cáncer de pulmón¹⁰.

Así mismo, la alta ingesta de carne roja, particularmente la cocinada con aceites a alta temperatura y muy hecha, se ha relacionado con un aumento del riesgo⁶. En cambio, la ingesta diaria de calcio y hierro, ya sea por dieta o por suplementos alimenticios, se ha descrito con un riesgo inversamente proporcional para el desarrollo de adenocarcinoma pulmonar sobre todo en mujeres no fumadoras.

Dentro también de los suplementos alimenticios cabe destacar que la ingesta de magnesio aumenta el riesgo en varones fumadores, en cambio, esta asociación no se ha encontrado en el zinc o el selenio⁶. Por último, dentro de este apartado, elevados índices de vitamina B6 se han asociado a un menor índice de riesgo de desarrollo de cáncer de pulmón independientemente de su hábito tabáquico¹.

A pesar de estas asociaciones, actualmente no se recomienda ningún complejo vitamínico o mineral para la prevención del desarrollo de cáncer de pulmón.

Cabe destacar que el consumo de alcohol, en especial la cerveza¹⁰, a pesar de su fuerte correlación de su consumo con el tabaco, por sí mismo también aumenta el riesgo de desarrollo de cáncer de pulmón⁶. El alcohol también está relacionado con la mutación del citocromo p53 que podría aumentar los efectos del tabaco en la carcinogénesis pulmonar¹⁰.

2.5 Genética familiar

Una fuerte historia familiar de cáncer de pulmón aumenta el riesgo de desarrollarlo y dicha susceptibilidad genética se ha localizado a nivel del locus 6q23-25⁶.

2.5.1 Polimorfismos genéticos

Identificando las mutaciones de los polimorfismos de nucleótidos se han podido establecer las variantes genéticas que aumentan el riesgo de desarrollo de cáncer de pulmón¹⁰. Se han podido describir muchas, pero las tres más comunes han sido en los siguientes locus: 15q25, 5p15 y el 6p21. Como se ha descrito antes, solo una minoría de los pacientes fumadores van a desarrollar la neoplasia por lo que estas alteraciones genéticas pueden contribuir en la carcinogénesis⁶.

Dentro del locus de susceptibilidad 15q25 se encuentran 6 codones donde se incluyen 3 receptores colinérgicos de la nicotina, por lo que variaciones en ese locus podrían aumentar la vulnerabilidad al tabaco⁶.

Otro locus de interés es el 5p15.33 que incluye la región del gen de la transcriptasa inversa de la telomerasa humana la cual es esencial en el mantenimiento de la actividad enzimática de las telomerasas, encargadas de la apoptosis celular⁶.

Otros estudios han identificado algunos polimorfismos en varias enzimas del citocromo p450 y enzimas reparadoras del ADN, todas ellas relacionadas con las mutaciones del gen EGFR¹.

2.6 Patologías infecciosas e inflamatorias crónicas.

Pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) presentan un mayor riesgo de desarrollo de esta neoplasia independientemente del tabaco, a pesar de su estrecha relación. En relación al asma bronquial, esta contribuye a un riesgo relativo de 1,8 y este hecho es más significativo en pacientes no fumadores⁹.

La fibrosis pulmonar idiopática presenta, en sí misma, un incremento del desarrollo de cáncer de pulmón entre un 7 y un 20%. Presenta con la neoplasia pulmonar en común procesos celulares, moleculares y genéticos similares como son la activación incontrolada de miofibroblastos, alteraciones de los factores de crecimiento, estrés oxidativo...etc¹¹.

Continuando con las patologías infecciosas, se ha descrito un aumento del riesgo en pacientes con tuberculosis de 1,5 y a los 20 años de la infección con riesgos relativos en torno a 2⁶. También se ha descrito un aumento del riesgo en pacientes con historia de neumonías por Clamidia, infecciones por VIH o VPH tipo 16 y 18⁷.

2.7 Resumen de factores de riesgo clínicos

En la siguiente tabla se resumen los incrementos del riesgo de desarrollo de cáncer de pulmón en relación a diferentes factores clínicos, siendo el tabaco el más importante, pero no el único ya que se calcula que el 20% de los cánceres de pulmón se dan en pacientes no fumadores¹²:

Factor de riesgo	Aumento del riesgo
Tabaco	20 veces más riesgo que los no fumadores
Fumador pasivo	25-28% de mayor riesgo que los no fumadores
Radón	14-29% incremento del riesgo
Asbesto	12-24% incremento del riesgo
EPOC	3 veces más riesgo que pacientes no EPOC
Asma	28-44 % incremento del riesgo
Tuberculosis	48-76% incremento del riesgo

Tabla 4. Factores de riesgo de cáncer de pulmón y riesgo asociado³.

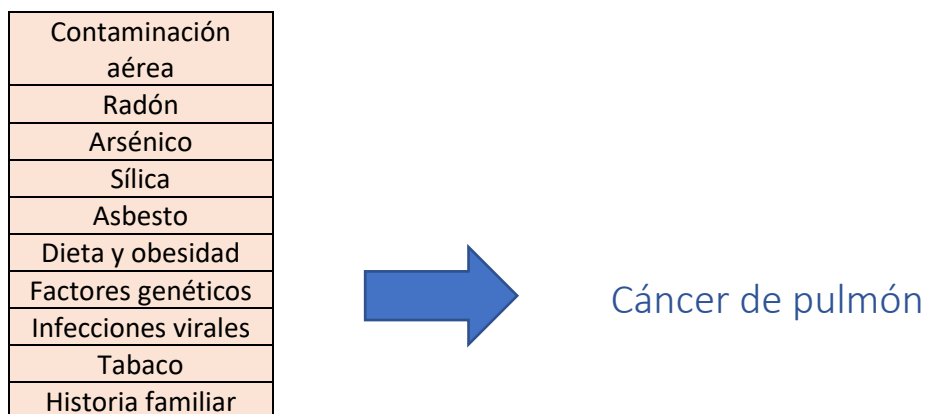


Tabla 5. Factores de riesgo de cáncer de pulmón¹⁰.

3. FACTORES PRONÓSTICOS HISTOPATOLÓGICOS

3.1 Nuevas clasificaciones del adenocarcinoma de pulmón

Como ya se ha nombrado, actualmente el adenocarcinoma de pulmón es el subtipo más frecuente de cáncer de pulmón. Gracias al desarrollo de las tecnologías y al uso cada vez más frecuente de pruebas de imagen, comenzó a describirse con más asiduidad la presencia de nódulos en vidrio deslustrado (NVD) a nivel pulmonar y su relación con estadios iniciales del adenocarcinoma pulmonar que, tras su tratamiento, se obtendrían mejores índices de supervivencia.

En este sentido, desde el 2011, la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC), la Asociación Americana de Cirugía Torácica (ATS) y la Asociación Respiratoria Europea (ERS), propusieron una nueva clasificación histológica dentro de los adenocarcinomas de pulmón que se presentan como NVD según el grado de invasión²:

- Hiperplasia adenomatosa atípica.
- Adenocarcinoma in situ.
- Adenocarcinoma mínimamente invasivo.
- Adenocarcinoma invasivo.

A raíz de la nueva clasificación del adenocarcinoma en el año 2011 por la IASLC/ATS/ERS, la organización mundial de la salud (OMS), en el año 2015, en su clasificación de los

tumores pulmonares realizó importantes cambios respecto a su anterior clasificación del 2004, en la cual se actualizó también la clasificación de los adenocarcinomas:

Mínimamente invasivo: <ul style="list-style-type: none">• Mucinoso• No mucinoso
Acinar
Papilar
Micropapilar
Sólido
Lepídico
Coloide
Fetal
Entérico
Mucinoso
Lesiones preinvasivas: <ul style="list-style-type: none">• Hiperplasia adenomatosa atípica• In situ

Tabla 6. Clasificación de la OMS 2015 de los adenocarcinomas de pulmón².

En el año 2016 fue publicada la octava edición de la clasificación TNM del cáncer de pulmón, donde se puso de manifiesto la clasificación de las fases iniciales de los adenocarcinomas, entre otros aspectos:

T: Tumor primario	
Tx	El tumor primario no puede ser evaluado. Tumor evidenciado por la presencia de células malignas en esputo o en lavado bronquial pero no evidenciado en pruebas imagen o broncoscopia.
T0	Sin evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ.
T1	Tumor ≤ a 3 cm en su diámetro mayor sin evidencia mediante broncoscopia de invasión más proximal que el bronquio lobar.
T1a(mi)	Adenocarcinoma mínimamente invasivo.
T1a	Tumor < o = a 1 cm en su diámetro mayor.
T1b	Tumor > 1 cm pero < o igual a 2 cm en su diámetro mayor.
T1c	Tumor > 2 cm pero < o igual a 3 cm en su diámetro mayor.
T2	Tumor > 3 cm pero < o igual a 5 cm o con alguna de las siguiente condiciones: <ul style="list-style-type: none"> • Invasión de la pleura visceral • Asocia atelectasia obstructiva • Crecimiento en un bronquio principal a más de 2 cm de la carina
T2a	Tumor > 3 cm pero < de 4 cm en su diámetro mayor.
T2b	Tumor > 4 cm pero < de 5 cm en su diámetro mayor.
T3	Tumor > 5 cm pero < o igual a 7 cm en su diámetro mayor. Nódulo en el mismo lóbulo. El tumor primario invade alguna de estas estructuras: pared torácica, nervio frénico o pericardio parietal.
T4	Tumor > a 7 cm en su diámetro mayor o nódulo en otro lóbulo ipsilateral al primario o invasión de alguna de las siguientes estructuras: diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, traquea, nervio laríngeo, esófago, cuerpo vertebral o carina.
N: Afectación ganglionar	
Nx	No se puede evaluar la afectación de los ganglios linfáticos regionales.
N0	No existe afectación de los ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales y/o hiliares e intrapulmonares ipsilaterales. Incluyendo afectación por extensión directa.

N2	Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos ipsilaterales y/o subcarinales.
N3	Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicos o supraclaviculares ipsilaterales o contralaterales.
M: Metástasis a distancia	
M0	No existen metástasis a distancia.
M1	Presencia de metástasis a distancia.
M1a	Nódulos tumorales presentes en lóbulo contralateral; tumor con nódulos pleurales o pericárdicos, derrame pleural o pericárdico malignos.
M1b	Metástasis única extratorácica.
M1c	Metástasis múltiples extratorácicas en uno o varios órganos.

Tabla 7. TNM 8ª edición⁵.

Como se puede apreciar en la tabla anterior, a diferencia de ediciones anteriores, entra en la clasificación el carcinoma in situ (Tis) y el adenocarcinoma mínimamente invasivo (T1a (mi)). La manifestación radiológica de este tipo de lesiones es en forma de nódulo en vidrio deslustrado.

En consecuencia, esta nueva clasificación, también ha supuesto una variación en el estadio clínico del carcinoma pulmonar:

Adenocarcinoma oculto	Tx	N0	M0
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
Estadio IA2	T1b	N0	M0
Estadio IA3	T1c	N0	M0
Estadio IB	T2a	N0	M0
Estadio IIA	T2b	N0	M0
Estadio IIB	T1a-c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
Estadio IIIA	T3	N0	M0
	T1a-c	N2	M0
	T2a-b	N2	M0
	T3	N1	M0
Estadio IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T1a-c	N3	M0
	T2a-b	N3	M0
Estadio IIIC	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
	T3	N3	M0
Estadio IVA	T4	N3	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1a
	Cualquier T	Cualquier N	M1b
Estadio IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1c

Tabla 8. Estadios según TNM 8ª edición⁵.

Como variación respecto a otras clasificaciones, dentro de los estadios iniciales, destaca el estadio IA1, IA2, IA3 y en los estadios más avanzados hay variaciones en los estadios IIIC, IVA y IVB. Los estadios iniciales de los adenocarcinomas, descritos como NVD, su clasificación en estadio clínico comprende entre estadio 0 (in situ) y el estadio IA3.

La supervivencia en estos estadios clínicos confirmados por anatomía patológica a los 5 años se corresponde:

Estadio	Supervivencia a 5 años
Estadio 0	100%
Estadio IA1	90%
Estadio IA2	85%
Estadio IA3	80%

Tabla 9. Estadios y supervivencia a 5 años⁵.

Al ser el adenocarcinoma pulmonar el más frecuente en nuestro entorno y en base a la importancia establecida de un tratamiento precoz de esta enfermedad, crece el interés en la detección de sus fases iniciales definidas en la tomografía computarizada (TC) como NVD.

3.2 Definición del nódulo en vidrio deslustrado

Los NVD se definen como lesiones homogéneas con incremento de densidad pulmonar sin obstrucción de la trama broncovascular¹³⁻¹⁵. Son lesiones con un tamaño entre 3 milímetros y 3 cm de diámetro mayor¹⁷. Los NVD se clasifican en NVD puros (densidad homogénea) o mixtos (aquellos que albergan un componente sólido)^{13,16}.

Observando su historia natural, los NVD pueden estar presentes en el 0,2-0,5 % de la población y resultan un desafío en el diagnóstico diferencial entre patologías benignas y malignas. Si un NVD es secundario a patología inflamatoria o a un sangrado tenderá a desaparecer a los tres meses^{14,18}. En cambio, si persiste a los 3 meses de su evidencia, puede corresponder a fibrosis focal, hiperplasia adenomatosa atípica, adenocarcinoma in situ, adenocarcinoma mínimamente invasivo o adenocarcinoma invasivo¹⁴.

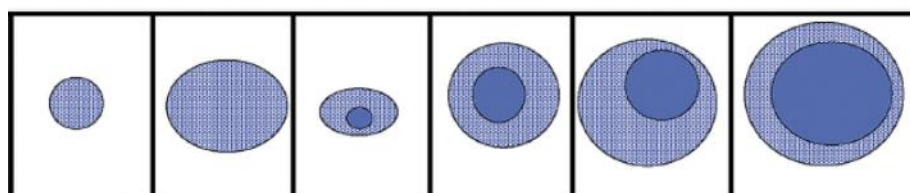
En su seguimiento radiológico un NVD puede:

- Desaparecer.
- Aumentar de tamaño.
- Cambios radiológicos: aparición de un componente sólido.
- No sufrir ninguna variación.

Alrededor de un 10-25% de los NVD durante los primeros tres meses de seguimiento radiológico pueden incrementar de tamaño significativamente (2 mm en comparación con la TAC anterior) o desarrollar un componente sólido^{15,18-20}. El tiempo de duplicación de este tipo de lesiones es más lento, tanto es así, que puede ser que un NVD puro pueda no sufrir cambios en su tamaño en periodos de 2 años¹⁵, por lo que se recomienda hacer un seguimiento de los NVD un mínimo de 3 años^{18,19,21}.

Un NVD tendrá más probabilidades de sufrir cambios en el tamaño y características radiológicas si presenta: gran tamaño (mayor de 10 mm), bordes espiculados, presencia de un componente sólido, historia de tabaquismo y cáncer...etc²². Dentro de las probabilidades de variación, cabe destacar las diferencias genéticas entre las lesiones, siendo las mutaciones más frecuentes: EGFR, KRAS, ALK y HER-2. Dentro de estas, la mutación EGFR es la más frecuente en los NVD que sufren cambios en tamaño y características^{18,19}.

El NVD puro se correlaciona, generalmente, con lesiones preinvasivas relacionadas con el adenocarcinoma pulmonar como la hiperplasia adenomatosa atípica, el adenocarcinoma in situ o el adenocarcinoma mínimamente invasivo. En cambio, el componente sólido de los NVD se relaciona con el componente invasivo de la lesión como el adenocarcinoma invasivo¹⁵, pero esta relación no es absoluta; se debe considerar la clasificación clínica de la interpretación radiológica que se deberá revisar una vez obtenidos los resultados del análisis anatomopatológico²³. En este sentido se obtiene la siguiente tabla:



Parte sólida	0 cm	0 cm	< 0,5 cm	0.6-1 cm	1.1 a 2 cm	2.1 a 3 cm
Tamaño total	< 0,5 cm	0.6 a 3 cm	< 3cm	0.6 a 3cm	1.1 a 3 cm	2.1 a 3 cm
Diagnóstico diferencial	HAT, AIS, AMI	AIS, AMI, LP	AMI, LP, AIS	LP, AD invasivo, AMI	LP, AD invasivo	AD invasivo
Estadio clínico		cTis	cT1a (mi)	cT1a	cT1b	cT1c
Parte invasiva	0 cm	0 cm	< 0,5 cm	0.6 a 1 cm	1.1 a 2 cm	2.1 a 3 cm
Anatomía patológica	HAT	AIS	AMI	LP o AD invasivo	Ad invasivo o LP	AD invasivo
Estadio patológico		pTis	pT1a (mi)	pT1a	P1b	pT1c

Tabla 10. Diferencias clínico-patológicas entre NVD puro y mixto²³.

Hiperplasia adenomatosa atípica (HAT) Adenocarcinoma in situ (AIS) Adenocarcinoma mínimamente invasivo (AMI)
Adenocarcinoma invasivo (AI) Adenocarcinoma lepidico (LP) Adenocarcinoma (AD)

La tabla anterior se basa en establecer una relación general de los hallazgos en la TC en referencia a los NVD puros y mixtos. Cabe destacar que un NVD puro puede ser diagnóstico de un adenocarcinoma mínimamente invasivo o invasivo, según el resultado definitivo de anatomía patológica. Dentro de esta posibilidad diagnóstica, los nódulos

con mayor tamaño, espiculación, lobulación y broncograma aéreo se relacionan con mayor probabilidad de adenocarcinoma invasivo a pesar de ser un NVD puro²⁴. Si el NVD mide más de 3 cm, dependiendo del grado de invasión, se clasifican como pT1a, b o c.

3.2.1 Diagnóstico diferencial de los NVD

3.2.1.1 Lesiones benignas

-Fibrosis intersticial focal: representa la entidad principal dentro de las condiciones benignas de los NVD. En su análisis histopatológico se muestra un engrosamiento del intersticio con proliferación de fibroblastos con preservación del espacio alveolar. Si presentan un componente sólido, se describen focos de proliferación fibroblástica con colapso del espacio alveolar.

Aunque es reconocida como una entidad benigna, la fibrosis intersticial focal comparte muchas características radiológicas con las lesiones neoplásicas, por lo que su entidad benigna se demuestra con su estabilización en el tiempo de sus características y tamaño.

-Lesiones inflamatorias: la inflamación con características radiológicas de NVD se puede dar en muchas patologías como la neumonía, pero su presentación más frecuente es por infecciones por Citomegalovirus o por Pneumocystis Jirovecii. Además de la presencia de lesiones en NVD, se acompañan de infiltrados pulmonares, engrosamiento de las paredes bronquiales y bronquiectasias.

-Hemorragias pulmonares: las hemorragias pulmonares pueden ser difusas, parcheadas o focales dependiendo de la causa subyacente. La enfermedad de Goodpasture, la granulomatosis de Wegener o la púrpura de Schölein-Henoch pueden dar este tipo de lesiones pulmonares. Otras causas de hemorragia pulmonar pueden ser la terapia con anticoagulantes, la coagulación intravascular diseminada, la trombocitopenia...etc.

En estos casos la TC suele mostrar un engrosamiento septal del intersticio, así como el NVD alrededor de una consolidación pulmonar.

3.2.1.2 Lesiones precursoras y preinvasivas

-Hiperplasia adenomatosa atípica (HAT): se define como una proliferación de neumocitos tipo II y/o células de Clara pequeñas y localizadas que recubren las paredes bronquiales o alveolares. La HAT se define en la TC característicamente como un NVD puro y menor de 5 mm (aunque hay descritos hasta 12 mm). Estas lesiones han sido ampliamente descritas como lesiones precursoras de adenocarcinomas bien diferenciados de pulmón²⁵.

-Adenocarcinoma in situ (AIS): lesión menor de 3 cm con un crecimiento lepidico circunscrito de células neoplásicas a lo largo de las estructuras vasculares y alveolares preexistentes sin invasión estromal, vascular o pleural, así como también ausencia de atipia nuclear²⁶⁻²⁷. Radiológicamente, se describe como un NVD puro con una atenuación ligeramente superior a la de la HAT²⁵.

-Adenocarcinoma mínimamente invasivo (AMI): constituye un adenocarcinoma pequeño y único con un crecimiento predominantemente lepidico y con una invasión estromal menor de 5 milímetros. Si presenta invasión de vasos, pleura, espacio aéreo, linfáticos o la presencia de necrosis, no puede ser catalogado como AMI². En la TC se describe como un NVD mixto con un componente sólido menor también a 5 milímetros. En comparación a las otras lesiones descritas, los AMI suelen tener bordes más irregulares y suelen ser más polilobulados a parte del componente sólido.

3.2.1.3 Lesiones invasivas

-Adenocarcinoma invasivo (AI): es un tumor heterogéneo con un índice de invasión mayor de 5 milímetros que refleja diferentes patrones de crecimiento²⁸:

- Lepídico: subtipo de adenocarcinoma no mucinoso, con un crecimiento de las células tumorales a lo largo de los espacios alveolares manteniendo la arquitectura, con evidencia de invasión estromal, pleural, vascular o necrosis. Radiológicamente descrito como un NVD mixto con un componente sólido mayor de 5 milímetros. El resto de subtipos histológicos de AI raramente se describen como NVD en la TC²⁵.
- Acinar: formación de acinos compuestos por células cúbicas o columnares que pueden producir mucina recordando a la glándula bronquial normal.

- Papilar: papilas con eje conectivo-vascular y estructuras papilares secundarias y terciarias que reemplaza la arquitectura pulmonar subyacente. Puede darse invasión y necrosis.
- Micropapilar: papilas sin eje fibrovascular. Antes se nombraba a este patrón como una variedad del papilar con peor pronóstico según algunas evidencias no suficientemente sólidas.
- Sólido: nidos sólidos de células poligonales sin formación de acinos, papilas ni túbulos, con presencia de mucina²⁸.

Cobra importancia conocer el subtipo histológico descrito, ya que un AI con componente mayoritariamente sólido o micropapilar tienen un peor pronóstico por mayor índice de invasión linfática. Los papilares y acinares tienen un pronóstico intermedio y los de crecimiento lepidico, en cambio, son los de mejor pronóstico.

Tipo de adenocarcinoma	Supervivencia a 5 años
Preinvasivos	
Adenocarcinoma in situ	100%
Adenocarcinoma mínimamente invasivo	100%
Invasivos	
Lepídico	90%
Acinar	84%
Papilar	83%
Micropapilar	67%
Sólido	70%

Tabla 11. Subtipo de adenocarcinoma y supervivencia a 5 años²⁹.

4. SEGUIMIENTO DE LAS LESIONES DESCRITAS COMO NVD _____

4.1 La TC en los NVD

Actualmente solo a través de la anatomía patológica se puede saber si un NVD es benigno o no lo es, no obstante, mediante un seguimiento y caracterización radiológica con la TC se puede orientar su diagnóstico y posterior subtipo histológico³⁰.

A la hora de identificar qué NVD requiere un abordaje quirúrgico, la TC puede jugar un papel esencial a la hora del seguimiento y monitorización²⁰. Como hemos comentado en el apartado anterior, la identificación de la variación de morfología de un NVD (p.ej.: mayor irregularidad de la lesión, cola pleural, broncograma aéreo, etc.)³¹ puede orientar la toma de decisiones. Así mismo, hay dos factores independientes al crecimiento de los NVD puros: un gran diámetro inicial e historia de cáncer de pulmón. Se debe tener presente que serán los NVD mixtos o con componente sólido los que tendrán una mayor tendencia de cambio morfológico que los NDV puros³².

Clásicamente, se había establecido la siguiente correlación entre la apariencia en la TC y la lesión histológica³³:

Lesión histológica	Apariencia en la TC
Hiperplasia adenomatosa atípica (HAT)	NVD de características puras
Adenocarcinoma in situ (AIS)	NVD puro con una pequeña parte sólida
Adenocarcinoma mínimamente invasivo (AMI)	NVD mixto con mayor proporción de la parte no sólida
Adenocarcinoma invasivo (AI)	NVD mixto con mayor proporción de la parte sólida

Tabla 12. Lesión histológica y apariencia en la TC³³.

Sin embargo, se observó que al tener un NVD, según las series, había un porcentaje entre el 20-40 % de los NVD puros que en la anatomía definitiva presentaban focos de invasión mayor de 5 mm. Una forma de discriminar este tipo de lesiones y evitar realizar una cirugía oncológicamente incompleta es detectar la presencia de retracción pleural en la TC y el tamaño de la lesión. El punto de corte de diferenciación entre una lesión invasiva y preinvasiva con una buena sensibilidad y especificidad son los 10,5 mm^{26,34}. Esta medida es un buen criterio de selección de pacientes para cirugía, ya que a pesar de que sean NVD puros pueden tener componente invasivo³³.

Otra estrategia de diferenciación entre una lesión preinvasiva y una invasiva con un NVD mixto podría ser el análisis volumétrico de la lesión, donde se evidenció que aquellos nódulos con menor masa (volumen por densidad de la lesión) suelen ser preinvasivos con diferencias significativas al usar el análisis de textura de la TC²⁷.

Una estrategia más para ayudar a la orientación de esas lesiones es el normograma desarrollado por Wang et al.²⁴ para NVD puros menores de 1 cm en relación con la probabilidad de adenocarcinoma invasivo:

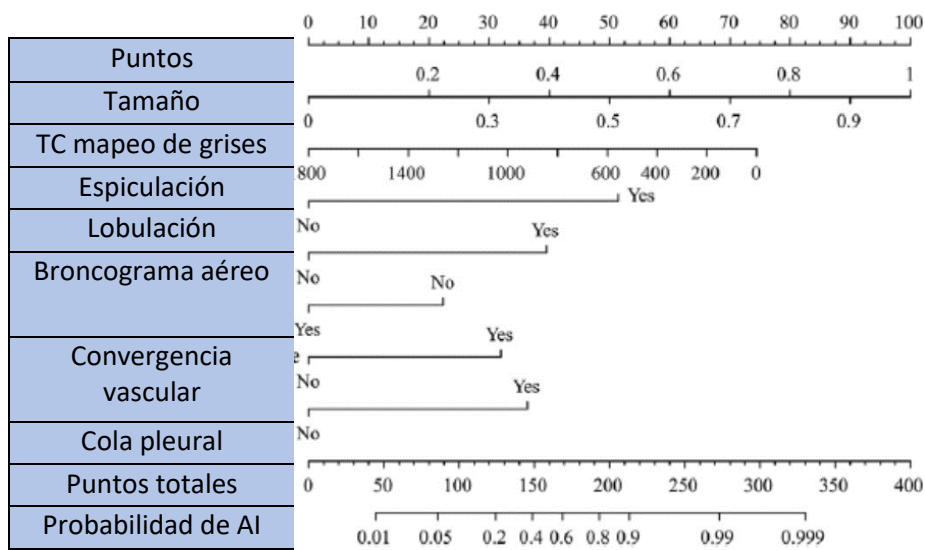


Gráfico 4. Normograma de Wang et al.²⁴

Según las características de la lesión, se obtiene una puntuación total entre 0 y 400 que se relaciona con la probabilidad de que dicha lesión sea diagnóstica de un adenocarcinoma invasivo.²⁴

4.1.1 Seguimiento de los NVD con la TC

En relación al seguimiento y manejo de estas lesiones, existen diferentes guías clínicas que establecen sus recomendaciones basadas en la TC, una de ellas es de la Sociedad Fleischner:

- Un NVD puro menor de 6 mm de diámetro no requiere un seguimiento radiológico posterior: estas lesiones suelen ser estables a lo largo de los años, su tiempo de duplicación medio puede ser en torno a 3-5 años y la medida de cambios de variación del tamaño son muy observador dependientes. Sin embargo, esta recomendación no se debe interpretar de forma categórica ya que

lesiones con diámetro cercano, con factores de riesgo o morfología sospechosa se debe realizar un seguimiento entre 2 y 4 años³⁵.

- Un NVD puro mayor o igual a 6 mm de diámetro requiere una TC para confirmar su persistencia a los 6 o 12 meses y tras ello, una TC cada 2 años por un periodo de 5 años si no presenta variación de tamaño o morfología³⁵. En este tipo de lesiones no se recomienda la realización de una PET o una punción transtorácica/transbronquial para un diagnóstico preoperatorio; solo sería recomendable en los casos que la opción quirúrgica no se contemple o esté contraindicada³⁶.
- Un NVD puro mayor de 10 mm de diámetro inicial, se debe confirmar su persistencia con una TC y valorar su resección quirúrgica si el contexto clínico es favorable³⁶.
- En un NVD mixto menor de 6 mm inicialmente no se debe hacer un seguimiento. Esta recomendación al igual que la referida en los NVD puros tampoco es categórica. En el caso de que la lesión mida igual o mayor a 6 mm cuyo componente sólido también sea menor a 6 mm, se debe realizar una TC de control a los 3-6 meses y si no hubiera cambios morfológicos, una TC anual durante un periodo de 5 años.

- En un NVD mixto mayor o igual a 6 mm con un componente sólido también de 6 mm (medido en la ventana de mediastino de la TC) se recomienda una TC a los 3-6 meses para confirmar su persistencia y en caso afirmativo se debe plantear la biopsia quirúrgica³⁵. Si la parte sólida del NVD mixto mide entre 8-10 mm, se recomienda la realización de una PET y la biopsia quirúrgica³⁶.

Tipo de NVD	Recomendación de manejo	Información adicional
NVD puro		
Menor a 6 mm	No precisa seguimiento	Si se sospecha de NVD menores de 6 mm, considerar seguimiento durante 2-4 años. Si desarrolla componente sólido valorar biopsia.
Mayor o igual a 6 mm	TC a los 6-12 meses para confirmación de persistencia, TC cada 2 años hasta seguimiento de 5 años	
NVD mixto		
Menor a 6 mm	No precisa seguimiento	No se pueden medir de manera confiable, recomendación de manejo como NVD puro.
Mayor o igual a 6 mm	- Si parte sólida menor de 6 mm, TC a los 3-6 meses para confirmar persistencia y si no hay variación, TC anual durante 5 años - Si parte sólida mayor o igual a 6 mm, TC de confirmación a los 3-6 meses y si persiste valorar PET y biopsia quirúrgica	Un NVD mixto con una parte sólida mayor de 6 mm debe ser considerado de alta probabilidad de malignidad.

Tabla 13. Guía clínica Fleischner del manejo de NVD³⁵.

Para corroborar que un NVD no tiene un componente sólido, se recomienda realizar la TC con cortes menores de 1 mm; así mismo, la primera TC de confirmación de la

presencia o cambios radiológicos debe ser con la misma técnica de cortes. Si no hubiera cambios, las siguientes TC deben usar una dosis de baja radiación.

Otra guía que especifica el manejo de este tipo de lesiones es la establecida por la *“National Comprehensive Cancer Network”* (NCCN)³⁷:

Tipo de NVD	Recomendación de manejo	Información adicional
NVD puro		
Menor a 6 mm	No mantener un seguimiento radiológico	
Mayor o igual a 6 mm	TC a los 6-12 meses para confirmar ausencia de crecimiento o desarrollo de componente sólido	Si ausencia de cambios, TC cada 2 años hasta seguimiento de 5 años.
NVD mixto		
Menor a 6 mm	No mantener un seguimiento radiológico	
Mayor o igual a 6 mm	TC a los 6-12 meses para confirmar ausencia de crecimiento o desarrollo de componente sólido, mantener seguimiento con TC anual hasta los 5 años de seguimiento	Si el componente sólido es mayor o igual a 6 mm considerar realizar PET o biopsia quirúrgica.

Tabla 14. Guía clínica NCCN del manejo de NVD³⁷.

Observando las dos guías de manejo de los NVD, podemos apreciar que existe un manejo más agresivo cuando se evidencia un NVD mixto, ya que la probabilidad de malignidad e invasividad es más alta. Solo difieren entre ambas respecto a la TC a realizar ante la presencia de un NVD mixto mayor o igual a 6 mm, donde la Sociedad Fleischner recomienda la TC a los 3-6 meses y la NCCN a los 6-12 meses. Respecto al punto de corte del tamaño de seguimiento ambas guías son similares.

4.1.2 El screening en el cáncer de pulmón

A nivel del screening del cáncer de pulmón, ``*The national lung screening trial*`` demostró una reducción del 20% en la mortalidad como resultado del screening durante un análisis intermedio^{32,38}. El screening está orientado hacia personas asintomáticas con riesgo alto de desarrollo de la neoplasia pulmonar³⁹. A raíz de su implantación, ha aumentado el diagnóstico de estadios iniciales del cáncer de pulmón³⁴.

El punto de partida del screening de cáncer de pulmón fue a través del proyecto ELCAP en 1992 en un estudio de cohorte, el cual analizó a nivel basal y en revisión anual mediante tomografía computarizada de baja dosis y radiografía de tórax a pacientes con riesgo alto de cáncer de pulmón. Se evaluaron a 1000 pacientes sin síntomas, con edad media de 60 años, con un índice tabáquico mínimo de 10 paquetes/año y sin historia previa de cáncer. Una de las conclusiones fundamentales de dicho estudio fue que la TC detectó nódulos no calcificados sugestivos de malignidad en mayor proporción que la radiografía de tórax convencional, así como estadios más iniciales del cáncer de pulmón⁴⁰.

El grupo `` *The international early lung cancer action program* ``, publicó en 2006 el screening de 31.567 personas usando TC de baja dosis. De los participantes, 484 fueron diagnosticados de cáncer de pulmón, de estos 411 se sometieron a resección pulmonar, 54 recibieron quimioterapia, radioterapia o ambas y 16 no recibieron tratamiento. Se realizó un análisis de supervivencia de esos 484 pacientes donde se obtuvo que se estimaba una supervivencia a 10 años, con independencia del estadio o el tipo de

tratamiento del 80%. De los pacientes que se sometieron a resección pulmonar (411) con estadio I se estimó una supervivencia a 10 años del 88% con independencia del tratamiento y entre estos mismos los que fueron a cirugía (375) un mes después del diagnóstico se estimó una supervivencia a 10 años del 92%. Se concluye en este estudio que el screening, en población de riesgo, puede prevenir el 80% de las muertes derivadas de cáncer de pulmón⁴¹.

En cuanto a las recomendaciones más actuales:

Según la actualización del *“international early lung cancer action program”* en 2017, consideran los siguientes supuestos un resultado positivo en el screening que conducirá a la biopsia o la realización de PET³⁹:

- Nódulo sólido o el componente sólido de un NVD es de 15 mm o mayor.
- Nódulo sólido o el componente sólido de un NVD es de 6-14.9 mm y ha crecido respecto al TAC de control de los 3 meses.
- Nódulo endobronquial de 6 mm.

Tras un resultado positivo se recomienda:

- Si es altamente sugestivo de malignidad se recomienda la biopsia quirúrgica.
- Otra opción es la realización de una PET, particularmente si el componente sólido es de 10 mm o más de diámetro. Si su resultado es positivo, se recomienda su

biopsia, pero si su resultado es negativo o indeterminado se recomienda realizar una TC de control a los 3 meses. Si en dicha TC se muestra crecimiento se biopsiará quirúrgicamente y si no lo muestra, no se realiza más seguimiento.

- Si el nódulo endobronquial no ha disminuido de tamaño en la TC de control se deriva a la consulta de neumología para la realización de una fibrobroncoscopia.
- Si aparece de nuevo el componente sólido se recomienda la realización de biopsia quirúrgica. Otra opción es la realización de una PET cuando el componente sólido es de 10 mm o mayor. Si la PET es positiva se recomienda realizar la biopsia del nódulo y si es negativo o indeterminado, una TC de seguimiento a los 1-3 meses.

Siguiendo con recomendaciones actuales, la NCCN en su última versión del 2020 recomienda el screening en los pacientes considerados de alto riesgo:

- Grupo 1: pacientes entre 50 y 77 años con un índice tabáquico mayor de 30 paquetes/año que son fumadores activos o exfumadores desde hace menos de 15 años.
- Grupo 2: pacientes de 50 años o más con un índice tabáquico de 20 o más paquetes/año que son fumadores activos y que presentan un factor de riesgo de cáncer de pulmón adicional.

Estos grupos de pacientes se someterán a cribado siempre y cuando tengan ausencia de síntomas sugestivos de neoplasia pulmonar, de historia de cáncer de pulmón y de comorbilidades que impidan el tratamiento curativo.

El cribado comienza con una TC de baja dosis. Ante la presencia de un nódulo pulmonar se debe de evaluar si hay signos o síntomas de que dicha lesión se deba a una patología inflamatoria o infecciosa. Si se sospecha patología benigna, se debe reevaluar al paciente con una nueva TC en 3 meses; si en cambio no se sospecha, según el tipo de hallazgo se actuará en consecuencia:

Nódulo pulmonar sólido	
Tamaño	Recomendación
Menor de 6 mm	Cribado anual
Entre 6 y 8 mm	Nueva TC de baja dosis en 6 meses
Entre 8 y 15 mm	Nueva TC de baja dosis en 3 meses o considerar PET
Mayor de 15 mm	TC convencional con contraste o PET y valorar probabilidad de neoplasia pulmonar
Nódulo endobronquial	Nueva TC de baja dosis en menos de 1 mes tras forzar expectoración

Tabla 15. Recomendaciones del cribado de cáncer de pulmón en nódulos sólidos³⁷.

Dentro de nuestro marco teórico nos interesa el hallazgo de NVD:

Nódulos en vidrio deslustrado	
NVD mixto	
Tamaño	Recomendación
Menor de 6 mm	Cribado anual
Mayor de 6 mm con un componente sólido menor de 6 mm	Nueva TC de baja dosis en 6 meses
Mayor de 6 mm con un componente sólido entre 6 y 8 mm	Nueva TC de baja dosis en 3 meses o considerar PET y según resultado valorar seguimiento o cirugía
Mayor de 6 mm con un componente sólido mayor de 8 mm	TC convencional con contraste o PET y valorar probabilidad de neoplasia pulmonar
NVD puro	
Tamaño	Recomendación
Menor de 20 mm	Cribado anual
Mayor de 20 mm	Nueva TC de baja dosis en 6 meses, si estable, TC de baja dosis anual. Si aumento de tamaño considerar cirugía

Tabla 16. Recomendaciones del cribado de cáncer de pulmón en NVD³⁷.

Tras el hallazgo inicial, al realizar la TC de baja dosis de seguimiento se toma como crecimiento significativo el aumento de 1,5 mm respecto a la TC anterior tanto para nódulos puros (en su diámetro total) o mixtos (en su parte sólida), variando su clasificación en relación al tamaño y su recomendación a seguir.

El objetivo del screening de cáncer de pulmón es identificar un estadio precoz del mismo cuando el paciente puede ser susceptible de tratamiento y curación. El potencial beneficio incluye la reducción de la mortalidad y aumento de la calidad de vida, en cambio, los riesgos del cribado incluyen los falsos positivos o falsos negativos, la exposición a la radiación, el sobrediagnóstico, la práctica de pruebas innecesarias, ansiedad y su coste financiero. Se estima que, para prevenir una muerte por cáncer de pulmón, se debe realizar el cribado a 320 pacientes de alto riesgo⁴².

5. FACTORES PRONÓSTICOS MOLECULARES

Durante la última década los estudios científicos se han centrado en identificar dianas terapéuticas que son esenciales para la viabilidad tumoral o para la evasión del sistema inmune⁴³. Los tumores que presentan mutaciones a nivel de EGFR, ALK, ROS1 o BRAF son los que más se benefician de este tipo de terapias⁴⁴.

La clasificación histológica de las neoplasias en este apartado también juega un papel importante ya que la seguridad y la eficacia de los tratamientos de marcadores biológicos o inmunodirigidos varía según el tipo histológico. La detección por medio de inmunohistoquímica del factor 1 de transcripción tiroidea o TTF-1 ha resultado ser el marcador con mejor valor diagnóstico independientemente del tipo de muestra²⁸. La presencia de la proteína aspártica de la pepsina A (napsina A) es diagnóstica de adenocarcinoma y la detección de p40 o citoqueratina 5/6 de carcinoma escamoso⁴⁵.

En el caso de que la muestra histológica no esté disponible una alternativa es la biopsia líquida, que consiste en la detección de ADN tumoral circulando por el plasma sanguíneo secundario a la apoptosis o necrosis celular. Sin embargo, esta técnica no sustituye a la obtención de una muestra histológica, ya que un 20% de los resultados negativos sí presentaban mutaciones en la seriación histológica. Su resultado varía tanto debido a que a la proporción plasmática detectada oscila del 0,01 al 90 % de la información del ADN celular. La principal ventaja de esta técnica es la poca invasividad que presenta y la posibilidad de realizarse a lo largo del curso de la enfermedad⁴⁴. Una de las indicaciones fundamentales de la biopsia líquida es la detección de la mutación EGFR T790M que

proporciona resistencia a la terapia de la inhibición de la tirosin kinasa del EGFR. La combinación de ambas técnicas (biopsia líquida y muestra histológica), proporciona una gran sensibilidad en la detección de alteraciones genéticas susceptibles de tratamiento dirigido.

5.1 Marcadores biológicos oncológicos

La recomendación descrita por parte de la práctica oncológica es la de establecer las dianas terapéuticas en neoplasias pulmonares localmente avanzadas o metastásicas que presentan impacto sobre el pronóstico y supervivencia de los pacientes. Las dianas terapéuticas más frecuentes son: el gen receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), gen de la kinasa linfoma (ALK) y el oncogen homólogo de la rata del sarcoma de Kirsten (KRAS)²⁵.

Diversos estudios observacionales han concluido que la mutación del gen EGFR (descrita por primera vez en 2004) es la más frecuente en los adenocarcinomas con expresión clínica en forma de NVD, sin que haya asociación demostrada entre ellos, en una proporción entre el 10-35%. Esta proporción es mucho mayor en Asia situándose entre el 47-64%⁴⁶. Las otras dos alteraciones genéticas (KRAS y ALK) fueron descritas en una menor proporción: KRAS en torno al 15-25% y ALK en torno al 3-7 %.

5.1.1 Factor de crecimiento epidérmico (EGFR)

El EGFR es una proteína receptora transmembrana con porción intracitoplasmática con dominio tirosin kinasa dentro de la familia de los receptores HER⁴⁷. El gen del EGFR se encuentra en el brazo corto del cromosoma 7 en la posición 12⁴⁵.

La mutación somática del EGFR se encuentra en torno al 20% de los pacientes con neoplasias pulmonares avanzadas o metastásicas, siendo epidemiológicamente más frecuente en mujeres jóvenes y sin historia de tabaquismo⁴⁴. Las 2 mutaciones más frecuentes son EGFR L858R (exón 21) y la delección del exón 19 del EGFR. Estas mutaciones son más frecuentes en mujeres jóvenes sin historia de hábito tabáquico y con el diagnóstico de adenocarcinomas lepidicos⁴⁵.

Los pacientes con presencia de estas mutaciones son tratados con inhibidores de EGFR tirosin kinasas como el Gefitinib, Erlotinib, Afatinib, Dacomitinib y Osimertinib. Los fármacos Gefitinib, Erlotinib y Afatinib han demostrado un mayor periodo libre de enfermedad en pacientes con mutaciones en el EGFR comparado con el tratamiento quimioterápico basado en platinos⁴³.

Dentro de los pacientes tratados con inhibidores de primera generación (Erlotinib o Gefinitb) o de segunda generación (Afatinib, Dacomitinib), con la aparición de la mutación EGFR T790M, se ha asociado a una resistencia del 60 % al tratamiento tras 10-

12 meses de tratamiento. Los inhibidores de tercera generación (Osimertinib) han demostrado ser eficaces en pacientes con esta mutación³⁸.

Generación	Nombre	Año
Primera generación	Gefitinib	2002
	Erlotinib	2007
Segunda generación	Afatinib	2014
Tercera generación	Osimertinib	2016

Tabla 17. Fármacos anti-EGFR⁴⁸.

5.1.2 Gen de la kinasa linfoma (ALK)

Este receptor también pertenece al grupo de los receptores de tirosin kinasa, miembro de la superfamilia de los receptores de insulina⁴⁹. El gen ALK se sitúa en el brazo corto del cromosoma 2 en la posición 23 y está formado por 30 exones⁴⁵.

La alteración genómica que da la sobreexpresión de ALK es una inversión a nivel del brazo corto del cromosoma 2 que le confiere una gran potencia oncogénica. Se encuentra en alrededor de un 5% de los pacientes con metástasis⁴⁴. Al igual que la mutación EGFR, la alteración genómica ALK es más frecuente en pacientes jóvenes no fumadores o con una historia muy corta de hábito tabáquico³⁸.

Crizotinib fue el primer fármaco inhibidor de la tirosin kinasa de los receptores MET/ROS1/ALK con respuesta en pacientes con alteraciones genómicas a nivel de la ALK, demostrando el beneficio de estos fármacos en la tasa de respuesta, periodo libre de enfermedad y calidad de vida⁵⁰. En este sentido, en pacientes con sobreexpresión de

ALK, la tasa de respuesta fue significativamente mejor con Crizotinib que con la combinación de Pemetrexed con cisplatino o carboplatino⁴³.

Al igual que con los fármacos inhibidores de EGFR, se desarrollan resistencias al tratamiento con Crizotinib en alrededor de 1 año de tratamiento. Los mecanismos de resistencia pueden ser por segundas mutaciones, amplificación de ALK (20-30 % de ellas, siendo la L1196 M y G1269 A las más frecuentes) o el bypass de vías de señalización que hacen que la célula tumoral no sea dependiente de la mutación ALK⁵¹. Actualmente, los nuevos inhibidores de tirosin kinasa (Alectinib, Ceritinib y Brigatinib) presentan una mayor afinidad y pueden ser más efectivos en pacientes que presenten resistencia a Crizotinib.

5.2 Inmunoterapia

Se han descrito dos puntos de acceso inmunomodulados cuyo bloqueo podría tener repercusiones clínicas importantes. Una de ellas es el antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA 4) que inhibe la activación de las células T desde las células dendríticas en los ganglios linfáticos y la otra es la proteína de muerte programada 1 (PD-1) que inactiva también las células T cuando se une a su ligando⁵². La PD-1 se expresa en linfocitos B, T reguladores, células NK y dendríticas⁵³.

Las células tumorales pueden evitar la activación de las células T por medio del reclutamiento de vías inhibitorias a través de la síntesis de proteínas inhibitoras de la

muerte celular del ligando 1 (PDL-1) con la interacción de PD-1⁴⁴. La síntesis de anticuerpos monoclonales que bloquean esta interacción (anti PD-1 y anti PDL-1) han demostrado eficacia y abierto una nueva vía en el tratamiento del cáncer⁵⁴.

En los pacientes con neoplasias pulmonares localmente avanzadas o metastásicas que no presenten dianas terapéuticas se debe iniciar tratamiento inmunomodular en monoterapia o en combinación con quimioterapia⁴³.

Ensayos clínicos con anticuerpos dirigidos han demostrado que la proporción tumoral medida por inmunohistoquímica puede identificar a los pacientes que responderán mejor a estos inhibidores de los puntos de control inmunológico⁵⁵ al medir la proporción de PDL-1 en la muestra histológica⁴³. Aquellos pacientes que muestren una proporción mayor al 50% serán buenos candidatos con alta probabilidad de respuesta⁵⁶. Su mecanismo de acción se basa en la estimulación inmunitaria por medio de las células T dirigiéndose a los mecanismos de resistencia inmunitaria para la eliminación de células cancerosas.

En pacientes con una proporción mayor del 50% de PDL-1 sin presentar mutaciones a nivel de EGFR o ALK que recibieron Pembrolizumab presentaron una mejor respuesta radiológica que los pacientes que fueron tratados con quimioterapia basada en platino y sin efectos adversos severos. Para aquellos pacientes con una proporción menor del 50% de PDL-1 y sin presentar mutaciones a nivel de EGFR o ALK, el tratamiento de

elección se basa en un fármaco inmunomodulador junto con quimioterapia. Los efectos adversos más frecuentes asociados a estas terapias son la dermatitis, la colitis o la neumonitis⁵⁷.

Actualmente se siguen investigando nuevas vías inmunomodulares como la indolamina 2-3 dioxigenasa (IDO) de las células dendríticas y macrófagos y el antígeno 4 asociado a los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) con fármacos como el Ipilimumab usado en el melanoma⁵⁷.

Anticuerpo monoclonal anti PD-1	Anticuerpo monoclonal anti PDL-1
Pembrolizumab	Atezolizumab
Nivolumab	Durvalumab
Cemiplimab	Avelumab

Tabla 18. Fármacos anti-PD1 y anti-PDL1⁵³.

Test molecular que evalúa las múltiples alteraciones genéticas que pueden ser dianas terapéuticas.	Puntos de acceso de inmunomoduladores de PDL-1
<ul style="list-style-type: none"> Se debe evaluar a todos los pacientes con adenocarcinoma metastásico También se puede considerar en pacientes con carcinoma escamoso, particularmente si no tienen historia de tabaquismo 	Se debe realizar a todos los pacientes con carcinomas no microcíticos metastásicos

¿Presenta diana terapéutica?

← Sí

→ NO

% de PDL1	Tratamiento recomendado
>50%	Pembrolizumab o quimioterapia + inmunomodulador
<50%	quimioterapia + inmunomodulador

Tabla 19. Recomendación del manejo de la inmunoterapia⁴³.

Diana terapéutica	Tratamiento recomendado
EGFR	Osimertinib
ALK	Alectinib o brigatinib
ROS1	Crizotinib
BRAF	Drabrafenib + trametinib
NTRK	Larotrectinib

Tabla 20. Diana terapéutica y tratamiento farmacológico recomendado⁴³.

Gen	Tipo de alteración	Frecuencia
EGFR	Mutación	10-35%
KRAS	Mutación	15-25%
ALK	Reordenamiento	3-7%
HER2	Mutación	2-4%
BRAF	Mutación	1-3%
MET	Amplificación	2-4%
ROS1	Reordenamiento	1%

Tabla 21. Frecuencia de mutación de las dianas terapéuticas³.

Estos avances en terapia génica e inmunomodulación han mejorado la supervivencia de estos pacientes en estadios avanzados. Un ejemplo de esto se obtiene en supervivencias a 5 años del 25% en pacientes con una expresión de PDL-1 > del 50% y en supervivencias del 40% a 5 años en aquellos con expresión de ALK⁴³.

6. EVALUACIÓN POR CIRUGÍA TORÁCICA

El pulmón es un órgano muy susceptible a muchas enfermedades benignas, malignas, inflamatorias, infecciosas y autoinmunes. Durante años el cirujano torácico ha desempeñado un papel en la mayoría de las enfermedades y con el paso del tiempo y el progreso de las técnicas diagnósticas y terapéuticas, las indicaciones quirúrgicas han ido evolucionando.

La cirugía torácica se define como la especialidad médica dedicada al estudio y tratamiento quirúrgico de las enfermedades que afectan al tórax. La patología oncológica pulmonar, como hemos expuesto anteriormente, constituye un verdadero problema de salud pública. El cáncer de pulmón, al ser una patología indolora en sus estadios iniciales, apenas da síntomas o signos evidenciables por lo que su diagnóstico suele ser incidental. En cambio, las manifestaciones clínicas de la patología oncológica pulmonar son propias de estadios avanzados o metastásicos.

El tratamiento del cáncer de pulmón varía según el estadio clínico al diagnóstico de la patología⁵⁸:

ESTADIO	TRATAMIENTO
ESTADIO 0	Cirugía
ESTADIO IA1	Cirugía
ESTADIO IA2	Cirugía
ESTADIO IA3	Cirugía
ESTADIO IB	Cirugía +/- adyuvancia*
ESTADIO IIA	Cirugía +/- adyuvancia*
ESTADIO IIB	Cirugía y adyuvancia
ESTADIO IIIA	Neoadyuvancia +/- cirugía +/- adyuvancia
ESTADIO IIIB	Quimiorradioterapia
ESTADIO IV	Quimioterapia + terapia dirigida

Tabla 22. Tratamiento según estadio del cáncer de pulmón⁵⁸.

La cirugía torácica presenta las complicaciones de toda cirugía además de las características propias de la lesión de las estructuras adyacentes al pulmón. El

* Quimioterapia en pacientes de alto riesgo (tumores con invasión vascular, cirugía de resección en cuña, tumor neuroendocrino (salvo los diferenciados), tamaño mayor a 4 cm, invasión pleura visceral y ausencia de disección ganglionar)³⁷.

conocimiento anatómico, añadido a la experiencia quirúrgica por parte del cirujano torácico, minimiza la incidencia de estas complicaciones.

A día de hoy la lobectomía con disección ganglionar es el tratamiento estándar para los estadios iniciales del cáncer de pulmón⁵⁹. Las resecciones sublobares (segmentectomías anatómicas, resecciones atípicas) se habían reservado para los pacientes con una operabilidad muy justa, que por poca reserva respiratoria u otras comorbilidades no podrían tolerar la lobectomía⁶⁰. En los últimos años este último punto ha sido objeto de debate, valorándose la posibilidad de realizar este tipo de cirugías en estadios precoces/muy iniciales como sería en los NVD. El sustento de este tipo de recomendación se basa en estudios retrospectivos donde se obtuvieron datos de supervivencia y de periodo libre de enfermedad similares entre los pacientes sometidos a una lobectomía frente a los sometidos a una resección sublobar para estadios I de cáncer de células no pequeñas o nódulos menores de 2 cm⁶¹. Actualmente se están desarrollando ensayos clínicos aleatorizados para despejar esta cuestión.

6.1 Fases clínicas del paciente candidato a resección pulmonar

6.1.1 Periodo preoperatorio

Durante este periodo se debe realizar una anamnesis completa del paciente incluyendo los antecedentes médicos y quirúrgicos que presenta a fin de realizar una buena valoración global del paciente⁶².

Dentro de la evaluación preoperatoria de un posible paciente candidato a resección pulmonar se deben evaluar los parámetros de:

6.1.1.1 Operabilidad

Se define como la capacidad del paciente para tolerar una cirugía de resección pulmonar sin excesivo riesgo para su vida ni secuela invalidante⁶³.

Este parámetro se mide inicialmente con la realización de una espirometría y una pletismografía pulmonar, donde se refleja la capacidad pulmonar y nos ayuda a predecir el estado funcional y la calidad de vida de los pacientes después de la cirugía además del riesgo de morbilidad postoperatoria⁶⁴.

Los mejores predictores de la función pulmonar son el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y la capacidad de difusión pulmonar (DLCO)⁶⁵. Pacientes con un FEV1 o DLCO con un valor porcentual mayor del 80% (o mayor a 2 L en la FEV1) de su valor predicho pueden tolerar una neumonectomía y con un valor predicho del 70% (o mayor a 1,5 L en la FEV1) una lobectomía sin necesidad de realizar más pruebas⁶⁶. En cambio, si se obtienen valores de FEV1 y DLCO menores del 60% del valor predicho, es un indicador de complicaciones respiratorias, por lo que hay que realizar mayores pruebas de tolerancia cardiorrespiratoria⁶⁴.

Tras la realización de las pruebas de función respiratoria y a razón de la cirugía que se va a realizar se puede calcular la función postoperatoria estimada con el número de segmentos pulmonares que se van a extraer según la siguiente fórmula⁶⁶:

$$\text{PPO FEV1} = \text{FEV1 preoperatorio} \times (1 - y/z)$$

$$\text{PPO DLCO} = \text{DLCO preoperatorio} \times (1 - y/z)$$

Esta es la fórmula anatómica según el número de segmentos resecaados, donde "y" es el número de segmentos pulmonares resecaados y "z" el número total de segmentos pulmonares.

Lóbulo pulmonar	Número de segmentos
Lóbulo superior derecho	3
Lóbulo medio	2
Lóbulo inferior derecho	5
Lóbulo superior izquierdo	5
Lóbulo inferior izquierdo	4

Tabla 23. Número de segmentos según lóbulo pulmonar.

Si tras este sencillo cálculo el valor postoperatorio es mayor al 60% el paciente es apto para la cirugía de resección pulmonar; si dicho parámetro se encuentra entre el 30-60% del valor postoperatorio, se debe realizar al paciente un test de escaleras o un test de la marcha como complemento a su estudio de operabilidad.

Si en el test de escaleras el paciente recorre más de 20 metros (2 pisos) sin dificultad y en el test de la marcha recorre más de 250 metros, el paciente es apto para la resección

pulmonar. En cambio, si obtiene valores por debajo de los estipulados, se debe completar el estudio con una cicloergometría donde se mide el consumo pico de oxígeno del paciente. Si el valor es mayor a 20 ml/Kg/min (> 75% del teórico) se considera un criterio de operabilidad favorable, si es menor a 10 ml/Kg/min (< del 35% del teórico) se considera un criterio de inoperabilidad. Por último, si está entre 10 y 20 ml/Kg/min se debe realizar una valoración global e individual del paciente para la realización de la cirugía pulmonar tomando como propuesta que el paciente es operable si el valor porcentual es mayor del 35% del teórico.

Otro parámetro a tener en cuenta, es la presencia en una gasometría arterial de una presión parcial de dióxido de carbono mayor de 45 mmHg. Aunque no hay consenso de un uso estándar de esta técnica, este valor indica un fallo respiratorio crónico y se relaciona con una mala evolución postoperatoria⁶⁵.

Finalmente, hay que tener en cuenta la indicación de estudios cardiovasculares añadidos a la función pulmonar en pacientes con historia clínica de infarto de miocardio reciente (menos de 6 meses), antecedente de cirugía de revascularización con antigüedad mayor a 5 años, historia de cardiopatía de otro tipo o vasculopatía periférica.

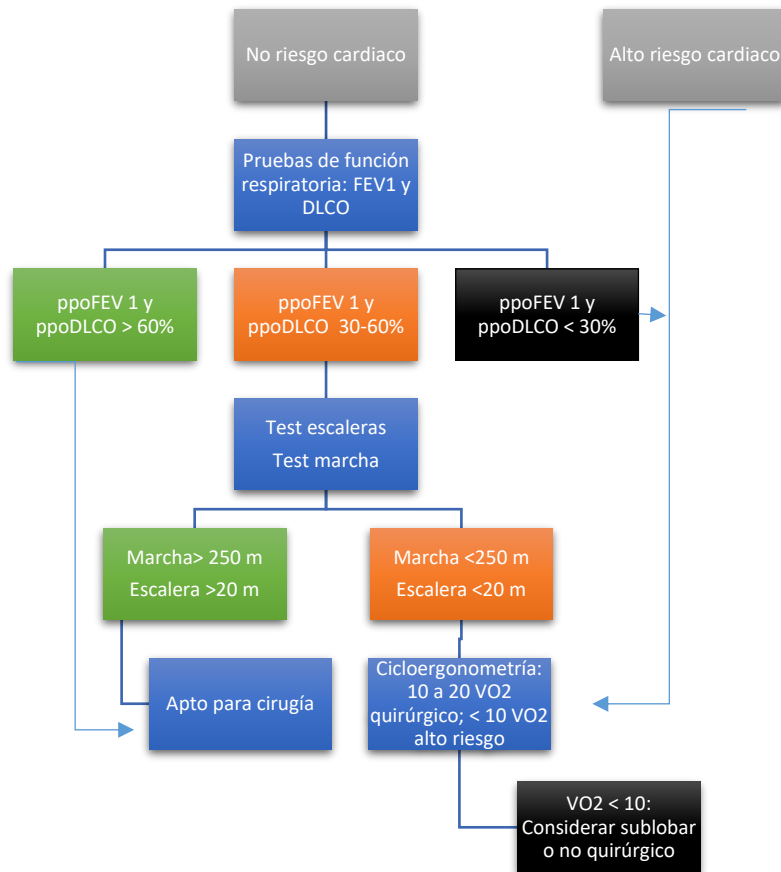


Gráfico 5. Guía para valoración de operabilidad⁶⁶.

Como resumen se pueden establecer los siguientes criterios de inoperabilidad⁶³:

- Estado general deficiente del paciente, Karnofsky menor o igual al 50%.
- Comorbilidad severa o incontrolable.
- Rechazo del paciente.
- Consumo de oxígeno pico menor de 10 ml/Kg/min o del 35% del teórico.
- FEV1 preoperatorio postbroncodilatación menor a 1 litro e irreversible, salvo por la presencia de atelectasia completa. FEV1 menor de 800 ml o menor del 30% del predicho.
- DLCO preoperatoria menor del 40% irreversible.

- Si el FEV1 y DLCO postoperatorio son menores del 30-40% y el consumo de oxígeno es menor al 15 ml/Kg/min.
- Presión parcial de CO2 mayor o igual a 45 mmHg irreversible y no secundario a hipoventilación de causa extrapulmonar.
- Infarto de miocardio en las 6 semanas previas. En presencia de síntomas coronarios, insuficiencia cardiaca o arritmia ventricular, se debe realizar una evaluación conjunta con el cardiólogo.
- Estenosis carotídea igual o mayor al 70% o del 50% en pacientes mayores de 75 años, no controlables, según criterio de cirugía vascular.
- La edad es un factor relativo de inoperabilidad ya que depende del estado general del paciente.

6.1.1.2 Resecabilidad

Representa la cualidad que expresa la posibilidad, evaluada en el estudio preoperatorio, de que el tejido tumoral puede ser extirpado en su totalidad con la obtención de un beneficio pronóstico demostrado o muy probable⁶³.

Como bien se expresa en la definición, la resecabilidad será dependiente de la extensión tumoral o estadio clínico al momento del diagnóstico tras su estudio de extensión por medio de las técnicas como la TC, el PET, EBUS, mediastinoscopia, FBC o TAC punción.

Tipo de resección:

- Resección completa tumoral o R0: los márgenes quirúrgicos están libres de enfermedad. Se han examinado 6 o más ganglios de al menos 3 estaciones ganglionares del mediastino, una de ellas la subcarínica y 3 estaciones del hilio u otras localizaciones N1.
- Resección incompleta o R1: existe afectación tumoral residual en los márgenes de la resección, afectación ganglionar extracapsular en los márgenes de los ganglios resecados o una citología positiva de carácter tumoral del líquido pleural o pericárdico. La resección incompleta macroscópica es la catalogada como R2.
- Resección incierta: no hay evidencia de enfermedad residual micro o macroscópica pero la estadificación ganglionar está basada en una evaluación menor de lo recomendado a nivel de número de ganglios o el ganglio mediastínico más alto es positivo.

Criterios de irresecabilidad:

- Cáncer microcítico con estadio mayor de Ic.
- Presencia de derrame pleural tumoral.
- Afectación neoplásica del nervio recurrente.
- Afectación extensa traqueal o de pared torácica.
- Síndrome de Horner.
- Síndrome de vena cava superior.

- Afectación tumoral vertebral, foramen neural o de vasos subclavios.
- Metástasis en adenopatías mediastínicas homolaterales (en algunos casos tras tratamiento de inducción en ciertas condiciones) y contralaterales.
- Metástasis a distancia ganglionares o viscerales con la posible excepción de la metástasis única sincrónica en el sistema nervioso central o unilateral suprarrenal en ciertas condiciones⁶³.

6.1.2 Periodo peri/intraoperatorio

6.1.2.1 Afectación ganglionar o N

La determinación clínica de la afectación ganglionar necesita una aproximación multifactorial. La TC, la PET con fluorodesoxiglucosa (FDG), la ecografía esofágica (EUS), la ecografía endobronquial (EBUS) y la mediastinoscopia son los descriptores de la N tanto clínica como patológicamente. La afectación ganglionar según su localización tiene un impacto muy importante a nivel del tratamiento y el pronóstico⁶⁷.

En el cáncer de pulmón, la descripción de la N en el sistema TNM se clasifica en:

- Nx: imposibilidad/ausencia de análisis ganglionar.
- N0: ausencia de afectación ganglionar.
- N1: afectación de uno o más ganglios hiliares ipsilaterales, interlobares, lobares o intrasegmentarios.

- N2: afectación de uno o más ganglios mediastínicos y/o subcarinales.
- N3: afectación de un ganglio o más hilar, mediastínico, interlobar, lobar, intrasegmentario contralateral, así como cervical ipsilateral o contralateral.

Existen diferentes análisis de supervivencia entre la afectación de una estación ganglionar o múltiple a nivel de N1 y N2, pero no existen diferencias de supervivencia entre la afectación múltiple N1 y una afectación N2 por “skip metástasis” (sin afectación N1)⁶⁷.

El primer mapa ganglionar fue publicado por Naruke en 1960; actualmente la IASLC describe un mapa de 14 estaciones linfáticas:

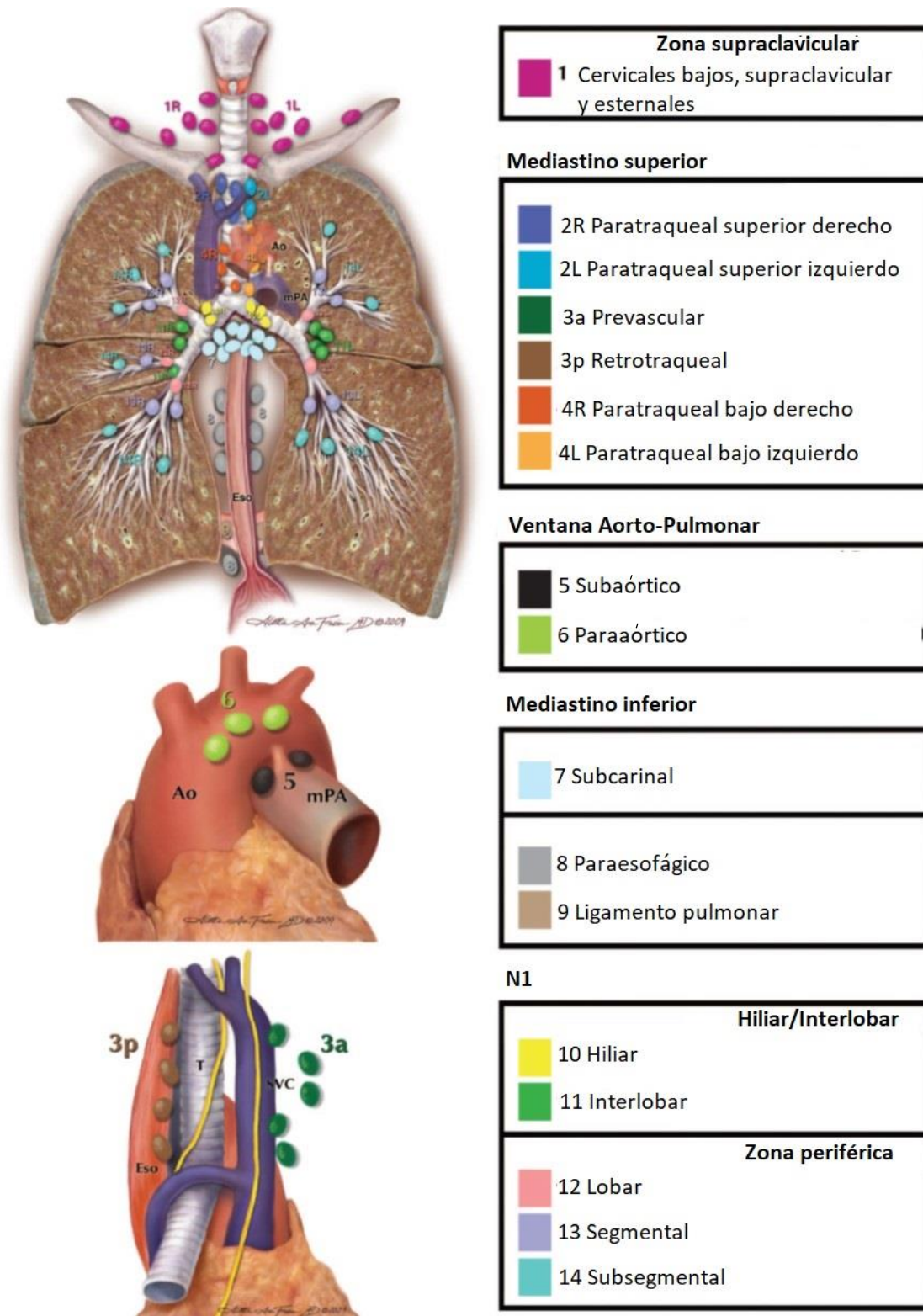


Gráfico 6. Localización anatómica de las estaciones ganglionares⁶⁸.

En la siguiente tabla se referencian los límites anatómicos de cada estación ganglionar:

Estación ganglionar	Límites anatómicos
Supraclavicular: Estación 1	Del margen inferior del cartílago cricoides hasta el borde superior del manubrio y hasta la línea medio claviclar. Sirviendo la línea media traqueal que delimita 1R y 1L.
Zona apical: Estación 2: zona apical paratraqueal	2R: desde el ápex del pulmón derecho hasta la intersección del margen caudal de la vena innominada con la tráquea. 2L: desde el ápex del pulmón izquierdo hasta el borde superior del arco aórtico.
Estación 3: prevascular y retrotraqueal	3a: prevascular -Lado derecho: la zona delimitada entre la parte apical del tórax, la parte posterior del esternón y el borde anterior de la vena cava. -Lado izquierdo: la zona delimitada entre la parte apical del tórax, la parte posterior del esternón y la carótida izquierda. 3p: retrotraqueal Del ápex del tórax hasta la carina traqueal.
Estación 4: paratraqueal baja	4R: desde la inserción caudal de la vena innominada con la tráquea hasta el borde inferior de la ácigos. 4L: desde la aorta hasta el tronco de la arteria pulmonar izquierda.
Zona aorto-pulmonar: Estación 5: subaórtica	5: desde el límite inferior del arco aórtico hasta la salida de la arteria pulmonar izquierda.
Estación 6: paraórtica	6: línea tangencial del borde superior de la aorta hasta el borde inferior.
Zona subcarinal: Estación 7: subcarina	7: la zona comprendida entre el borde inferior del bronquio principal izquierdo y el bronquio principal derecho.
Zona basal: Estación 8: paraesofágica	8: desde el borde superior del bronquio del lóbulo inferior en el lado izquierdo (bronquio intermediario en el lado derecho) hasta el diafragma.
Estación 9: ligamento pulmonar	9: desde la vena pulmonar inferior hasta el diafragma.
Zona hilar/Interlobar: Estación 10: hilar	10: la zona comprendida entre la ácigos en el lado derecho y la salida de la arteria en el lado izquierdo hasta la segmentación bronquial.
Estación 11: Interlobar	11: la zona comprendida entre los bronquios de los diferentes lóbulos pulmonares.
Zona periférica: Estación 12: lobares Estación 13: segmentarios Estación 14: subsegmentarios	12: adyacentes al bronquio lobar. 13: adyacentes al bronquio segmentario. 14: adyacentes al bronquio subsegmentario.

Tabla 24. Límites anatómicos de las estaciones ganglionares⁶⁹.

A nivel descriptivo y clínico la TC describe como sospechosa o positiva una adenopatía mayor de 1 cm y presenta una sensibilidad baja del 55% y una especificidad del 81%.

La PET se postula como el mayor descriptor clínico de la N ya que consta de una sensibilidad del 80-90% y una especificidad del 90-95%. Si las adenopatías miden menos de 1 cm, dicha sensibilidad baja al 32,4% y, si en cambio, son mayores a 1 cm asciende al 85,3%.

A nivel patológico las primeras pruebas a realizar para confirmar la afectación tumoral de la N son el EBUS, el EUS o la combinación de ambas debido a su menor invasividad. Se obtiene una sensibilidad en torno al 89% cada una y un 91% en conjunto.

Por un lado mediante el EBUS se puede obtener, a través de punción aspiración, una muestra citológica ganglionar de las estaciones 2, 3p, 4, 7 e hiliares. Por el otro, mediante el EUS se puede muestrear las estaciones 9, 4L, 7, 8 y en raras ocasiones las 5 y 6.

Si tras la realización de dichas pruebas el resultado de algún muestreo ganglionar es positivo, se puede clasificar la N según la estación afectada dentro de la octava edición del TNM. En cambio, si el resultado es negativo en afectación tumoral en un paciente con sospecha clínica por TC y/o PET, se debe realizar una mediastinoscopia/mediastinotomía pronóstica para la obtención de biopsias

ganglionares para un despistaje final. En dicha intervención, que precisa de anestesia general y constituye una técnica más invasiva, permite biopsiar las estaciones ganglionares: 2R, 2L, 3, 4R, 4L, 7, 5 y 6. Esta prueba tiene una sensibilidad del 78% y una especificidad del 89%⁶⁷.

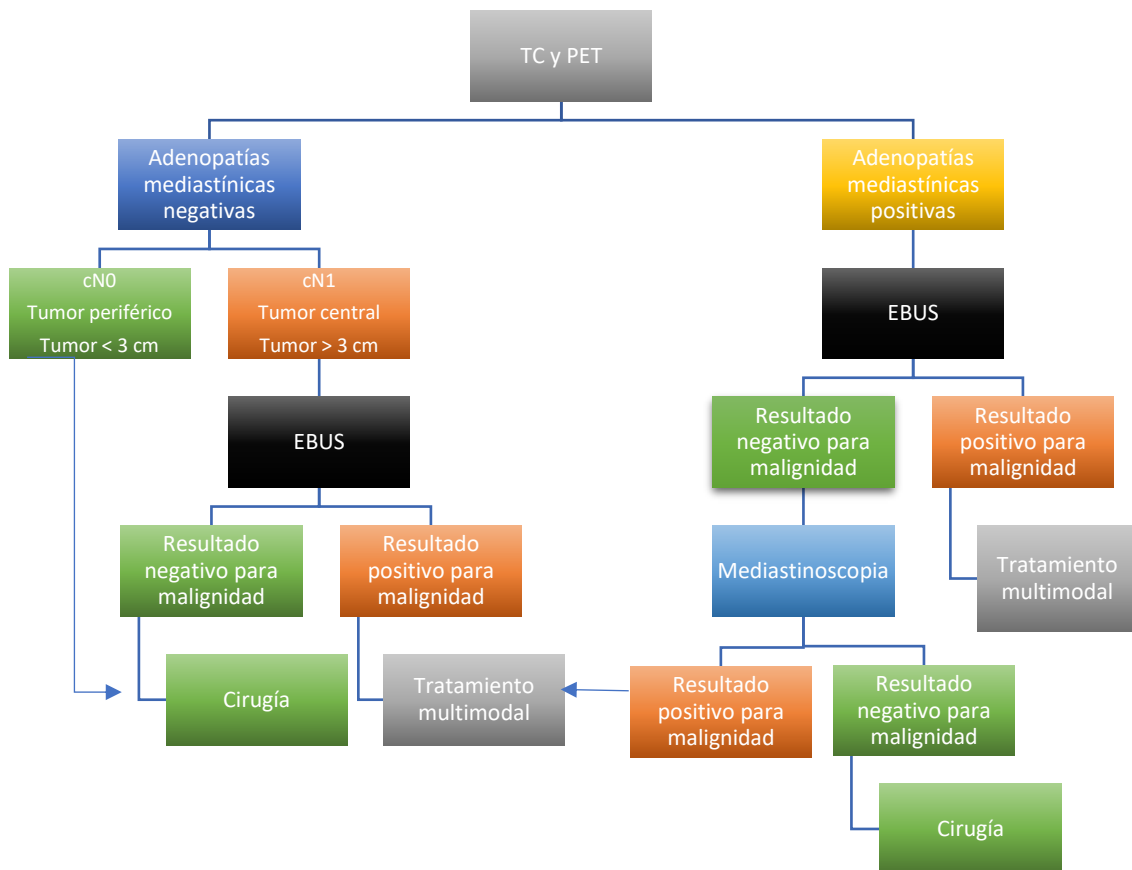


Gráfico 7. Evaluación de la afectación mediastínica⁷⁰.

Según el esquema anterior de la ESTS (*European Society of Thoracic Surgery*) se recomienda, aún en ausencia de adenopatías PET/TC positivas N2 clínicas, realizar un despistaje mediastínico en presencia de factores como:

- Tamaño de la lesión mayor de 3 cm.
- Sospecha de N1 clínico.
- Tumor central.

Un aspecto importante a la hora de la clasificación ganglionar es que la línea media mediastínica por la cual una afectación ganglionar puede ser clasificada como N2 o N3 según la localización tumoral, se dispone a nivel del margen paratraqueal izquierdo⁷⁰.

Existen diferentes muestreos ganglionares intraoperatorios durante el tratamiento quirúrgico del cáncer de pulmón⁷¹:

1. Disección ganglionar sistemática: consiste en la extirpación de todos los ganglios en todas las estaciones ganglionares del pulmón y 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 ganglios en ese hemitórax.
2. Muestreo ganglionar: extirpación ganglionar de un cierto número preestablecido de estaciones ganglionares pulmonares y mediastínicas para un fin concreto. Se recomienda que, entre las estaciones exploradas, se incluyan las paratraqueales, subcarínica e hilar.
3. Disección ganglionar extendida o radical: disección ganglionar pulmonar y mediastínicos contralaterales, como complemento a la disección ganglionar sistemática ipsilateral al tumor.

6.1.2.2 Técnicas de localización de nódulos pulmonares

La palpación digital directa es la técnica más antiguamente usada para la localización de los nódulos pulmonares. Es útil en nódulos sólidos mayores de 1 cm y cercanos a la pleura visceral⁷². En el caso de los NVD puros al no tener entidad sólida, la localización de los mismos puede ser muy compleja.

Por norma general los nódulos pulmonares que precisan marcaje son:

- Nódulos pulmonares menores de 10 mm y a una distancia de la pleura mayor de 15 mm.
- Cualquier nódulo pulmonar menor de 5 mm.
- Diámetro del nódulo dividido entre la distancia a la pleura menor de 0,5.
- NVD que cumpla 2 de los 3 criterios anteriores.

Se pueden clasificar los tipos de marcadores según el momento del acto quirúrgico:

- Preoperatorios: arpones, microcoils y colorantes.
- Intraoperatorios: ecografía y palpación digital.
- Mixtos: radiotrazadores y semillas radioactivas.

Ecografía intraoperatoria: se realiza mediante una sonda ecográfica en quirófano para la localización del nódulo. Muestra mejores resultados que la palpación directa y un éxito técnico del 92% en nódulos mayores de 1,3 cm. Esta técnica presenta como

inconvenientes la dificultad de visualizar nódulos no sólidos, nódulos sólidos menores de 1 cm y ser una técnica operador dependiente⁷³.

Colorantes: administración de azul de metileno o indigo carmine por medio de broncoscopia o TC. Presenta un éxito en torno al 81% debido a la visualización del punto de inyección. Como inconveniente, puede presentar una no despreciable tasa de difusión pleural y puede confundirse con la propia antracosis pulmonar⁷⁴.

Medios de contraste: administración de bario o lipiodol cercano al nódulo por medio de la TC o broncoscopia. Presenta una tasa de éxito técnico en la TC y en la resección mayor al 98%. Como inconvenientes cabe destacar que el bario puede causar una reacción inflamatoria, se asocia a embolismos y a la necesidad de uso de una sonda intraoperatoria⁷³.

Arpones o espirales: es la técnica más empleada. Precisa de la colocación previa mediante la TC. Presenta una tasa de éxito mayor del 92% y una tasa de desprendimiento de entre el 0,4 y el 4,6%. Los inconvenientes de la técnica son la migración del punto de su punción y que precisa un acceso rápido al quirófano ya que sobresale del paciente⁷⁵.

Microcoils: colocación guiada por TC. Presenta menor grado de migración que los arpones o las espirales. Tiene muy pocas complicaciones y buenas tasas de localización

intraquirúrgica. Como inconvenientes presenta una mayor dificultad para su colocación que otras técnicas y una mayor dosis de radiación⁷⁶.

Radiotrazadores: se coloca también guiado por TC y se debe realizar una gammagrafía posterior para confirmar su correcta colocación. Para su localización necesita de una sonda detectora intraoperatoria. Precisa, al igual que otros métodos, de acceso inmediato al quirófano tras su colocación. Como inconveniente también puede presentar difusión pleural del radiotrazador⁷⁷.

Semilla radioactiva: muy similar a los radiotrazadores convencionales, precisa también de su colocación por TC y de una gammagrafía tras el procedimiento. Es la técnica de localización de nódulos menos estudiada y usada⁷⁷.

De todas las técnicas comentadas, la mejor técnica descrita en la literatura es el uso de los radiotrazadores por su elevada precisión sin aumento significativo de la tasa de complicaciones⁷⁸.

La disponibilidad de un quirófano híbrido en cirugía torácica abre un campo muy interesante de cara a obtener el diagnóstico, la localización y el tratamiento de los NVD en el mismo acto quirúrgico. La combinación del arco helicoidal en quirófano permitiendo obtener imágenes de TC junto con la nueva tecnología de broncoscopia de

navegación electromagnética, constituyen una combinación de nueva tecnología que puede facilitar muchos de estos procedimientos⁷⁹.

6.1.2.3 Abordaje quirúrgico

Un abordaje metódico es esencial a la hora de realizar una cirugía de resección pulmonar ya que puede derivar en una morbilidad mínima.

La exposición y colocación del paciente es fundamental y presenta la peculiaridad de que la posición es en decúbito lateral izquierdo para un abordaje del lado derecho y decúbito lateral derecho para un abordaje izquierdo. En la parte inferior, a nivel escapular, se suele poner un desnivel que produce un arqueamiento del tórax del paciente que se traduce en una ampliación del espacio intercostal del hemitórax a intervenir.

Existen dos grandes abordajes a la hora de realizar una cirugía de resección pulmonar: abordaje abierto (toracotomía) y abordaje videotoracoscópico.

El abordaje abierto se realiza por medio de una toracotomía normalmente situada a nivel posterolateral por debajo de la escápula. Existen diferentes tipos de nomenclaturas de estas toracotomías según su localización o estructura que atraviesan:

posterolateral con sección del músculo dorsal ancho, amiotónica con preservación de la sección del dorsal ancho (toracotomía posterior) y transerrática o axilar.

El avance tecnológico y el perfeccionamiento de la técnica han desarrollado el abordaje toroscópico mínimamente invasivo que se realiza actualmente por medio de una minitoracotomía transerrática de 4-5 cm con o sin un puerto accesorio para la cámara.

Los dos abordajes son aptos para realizar la cirugía de resección pulmonar⁸⁰ y siempre se ha de valorar el tipo de abordaje según la patología que presente el paciente, pero se ha descrito que el abordaje videotoroscópico se ha traducido en una mejoría en la morbilidad del paciente por:

- Menor estancia hospitalaria debido a la mejor tolerancia analgésica⁸¹.
- Menor pérdida sanguínea intraoperatoria⁸².
- Mejor calidad de vida inicial postoperatoria: menores complicaciones y retirada precoz del drenaje torácico⁸³.
- Similares tasas de recurrencia que en el abordaje abierto⁸⁰.
- Menor mortalidad postoperatoria⁸⁴.
- Similares estaciones ganglionares biopsiadas⁸⁰.
- Mejor tolerancia a terapias adyuvantes por mejor situación postoperatoria⁸⁰.
- Abordaje de elección en pacientes frágiles⁸⁰.

En cualquiera de los abordajes elegidos inicialmente se debe realizar una exploración de la cavidad completa, tras ello se procede a localizar la lesión descrita en las pruebas preoperatorias y evaluar in situ su resecabilidad ya que puede haber un decalaje temporal desde la última prueba de imagen hasta el día de la intervención.

Después de dicha evaluación, se procede a la disección sistemática del hilio pulmonar localizando las ramas arteriales, venosas y el bronquio que tienen como destino la resección pulmonar a realizar. A la hora de realizar la disección del hilio pulmonar hay que llevar especial cuidado de no lesionar el nervio frénico que transcurre en sus proximidades.

Tras la resección pulmonar se realiza la disección ganglionar mediastínica de las estaciones ganglionares teniendo especial cuidado de no lesionar el esófago en el área 7, la lesión del nervio laríngeo recurrente del área 5-6 cuando se realiza una resección pulmonar izquierda o la laceración de la vena cava superior a la hora de realizar la disección de la región 2 y 4 del lado derecho.

Acto seguido, se realiza hemostasia de forma cuidadosa y se comprueba la ausencia de fugas aéreas de las suturas pulmonares realizadas por medio del llenado de suero salino fisiológico de la cavidad. Para finalizar se coloca uno o varios drenajes torácicos según el abordaje y la complejidad de la cirugía y se procede al cierre de la cavidad.

Requiere una mención especial la disponibilidad cada vez más extendida de realizar este procedimiento por medio de un abordaje cada día más emergente: la resección pulmonar mediante robot. Presenta las ventajas de una visión binocular tridimensional de la cirugía, una mayor precisión de movimientos al eliminar el temblor natural del cirujano y una mayor movilidad de la instrumentalización usada. Obtiene resultados similares a los de la VATS o ligeramente superiores según los estudios realizados, pero la mayoría de ellos son de ámbito retrospectivo⁸⁵.

6.1.3 Periodo postoperatorio

6.1.3.1 Complicaciones

Tras la extubación del paciente, la primera noche postoperatoria suele transcurrir en el la unidad de cuidados intensivos o de intermedios para la monitorización del paciente a nivel respiratorio y vigilancia de complicaciones derivadas de la cirugía.

La incidencia de complicaciones de la cirugía torácica ronda en torno el 30-50 % de los pacientes que puede derivar en una mayor morbimortalidad y estancia hospitalaria⁸⁶.

Esta incidencia de complicaciones está ligada a 3 factores diferenciales:

- Factores relacionados con la cirugía: el tipo de cirugía a realizar (lobectomía, resección sublobar, neumonectomía, etc), duración de la intervención y vía de abordaje realizado (videotoracoscopia o toracotomía).

- Factores de riesgo inherentes al paciente: no cese tabáquico, edad avanzada, varón, diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, pruebas de función respiratoria límites y ASA mayor o igual de 3.
- Factores anestésicos: técnicas analgésicas (catéter epidural/paravertebral), no realizar una ventilación protectora o el manejo hemodinámico no óptimo (hiper o hipovolemia).

Las complicaciones postoperatorias se pueden clasificar en dos grandes grupos:

- Complicaciones médicas

1. Neumonía: infección pulmonar que acontece con síntomas como fiebre, expectoración verdosa, infiltrados pulmonares radiológicos y aumento del recuento celular de leucocitos.
2. Atelectasia: opacificación pulmonar que puede cursar con desviación ipsilateral del mediastino, hilio o hemidiafragma, según su extensión, por mal manejo de secreciones pulmonares. Suele afectar en mayor medida al pulmón intervenido y a pacientes con EPOC, su tratamiento radica en la realización de una fibrobroncoscopia⁸⁷.

3. Tromboembolismo pulmonar (TEP): formación de trombos en los miembros inferiores y desplazamiento a nivel de la arteria pulmonar o sus arterias segmentarias. Los pacientes sometidos a resección pulmonar presentan un riesgo aumentado de sufrir un TEP por la propia enfermedad neoplásica y la edad avanzada de los pacientes. Incidencia del 0,57% sin quimioprofilaxis⁸⁸.

4. Insuficiencia respiratoria: presión parcial de oxígeno en gasometría arterial menor de 60 mmHg o saturación de la oxihemoglobina por debajo del 90% medida por pulsioximetría respirando aire ambiente. Un buen manejo analgésico, la movilización precoz y la fisioterapia respiratoria pueden disminuir la incidencia de la insuficiencia respiratoria⁸⁹.

5. Fibrilación auricular: arritmia cardiaca más frecuente derivada de la cirugía de resección pulmonar. Su frecuencia de aparición en caso de lobectomías está entre un 10-20% y está cerca del 40% en las neumonectomías⁸⁹. Suele aparecer en las primeras 48-72 horas y se asocia a una mayor morbilidad, incremento de la estancia hospitalaria, aumento de la mortalidad perioperatoria y peor supervivencia a largo plazo.

- Complicaciones quirúrgicas

1. Fístula broncopleural: dehiscencia de sutura bronquial produciendo una comunicación de la vía aérea con el espacio pleural. Tiene una incidencia en

torno al 5%⁸⁷. Se puede dividir en precoz (primeras 48 horas) o tardía. Condiciona una mortalidad postoperatoria de entre el 25-71%. Si su diámetro es menor de 5 mm se puede intentar un cierre endoscópico; si es mayor, requiere una intervención quirúrgica de trasposición de epiplón o cubrir la sutura con grasa pericárdica.

2. Fuga aérea: es la complicación postquirúrgica más prevalente. Se define por la pérdida de aire a través de las suturas realizadas a nivel pulmonar. En algunas series supera el 50%⁸⁹, aunque la mayoría ceden en las primeras 24-48 horas. Si la fuga es muy importante el aire accede por la herida quirúrgica al plano muscular y subcutáneo, disecándolo, formando enfisema subcutáneo precisando a veces la necesidad de colocar otro drenaje pleural.
3. Empiema: colección de pus o cultivo positivo del líquido pleural.
4. Hemotórax: sangrado postquirúrgico contenido en el tórax. Suele acontecer en un 3% de los pacientes intervenidos. Su causa más frecuente suele ser por una arteria bronquial o por un sangrado en sábana por adherencias pleuropulmonares.
5. Quilotórax: rotura iatrogénica del conducto torácico o una de sus aferencias. Complicación muy poco frecuente, en torno al 1%, que suele ceder con un

manejo conservador con dieta absoluta, mantener el drenaje torácico y nutrición parenteral.

La minimización de la incidencia de complicaciones se puede conseguir mediante la aplicación de estrategias sostenidas por la medicina basada en la evidencia y dirigidas a mejorar la recuperación después de la intervención quirúrgica, estas estrategias son conocidas como fast track o protocolo ERAS⁹⁰.

Un manejo postoperatorio acertado consiste en la retirada del drenaje torácico dentro de las 24-48 horas, un manejo agresivo contra el dolor y las náuseas con analgesia multimodal adaptada a las características del paciente, la rehabilitación respiratoria realizada por fisioterapeutas y la retirada de la oxigenoterapia cuando la saturación esté por encima del 90%.

Complicaciones leves más frecuentes	Complicaciones graves más frecuentes
<ul style="list-style-type: none"> • Neumonía 	<ul style="list-style-type: none"> • Reintervención por fuga aérea prolongada
<ul style="list-style-type: none"> • Fibrilación auricular 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemotórax
<ul style="list-style-type: none"> • Fuga aérea mayor de 4 días 	
<ul style="list-style-type: none"> • Enfisema subcutáneo y necesidad de drenaje torácico 	
<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia respiratoria 	

Tabla 25. Complicaciones postoperatorias más frecuentes⁸⁹.

6.1.3.2 Seguimiento ambulatorio

Tras el tratamiento quirúrgico y el alta hospitalaria resulta fundamental realizar un seguimiento estricto por el manejo de posibles complicaciones, detección de

recurrencias de la neoplasia tratada o desarrollo de un segundo tumor primario pulmonar⁹¹.

Los pacientes supervivientes de una neoplasia pulmonar presentan un incremento del riesgo de desarrollar otra neoplasia pulmonar o tumor metacrónico del 1-2 % por año y una probabilidad de recurrencia entre el 10-38%⁹².

Actualmente para los estadios I y II se recomienda realizar una anamnesis completa y exploración física junto a una TC con/sin contraste cada 6 meses durante los primeros 2-3 años. Después de ese periodo, una TC de baja dosis anual hasta un seguimiento a 5 años. No se recomienda la PET o la RM cerebral de rutina³⁷.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS

El tratamiento quirúrgico lobar o sublobar de los NVD como estadios iniciales del adenocarcinoma pulmonar condiciona un buen pronóstico de supervivencia.

2. OBJETIVOS

Primario:

- Analizar el patrón de los NVD de nuestra serie de pacientes, su relación con el adenocarcinoma pulmonar y la supervivencia tras su tratamiento quirúrgico.

Secundarios:

- Estudiar la rentabilidad de la realización de la tomografía de emisión de positrones (PET) en este tipo de lesiones.
- Analizar la eficacia del arpón como técnica de localización de nódulos en vidrio deslustrado.
- Analizar la rentabilidad, beneficios y riesgos del diagnóstico prequirúrgico de los nódulos en vidrio deslustrado en relación con la fibrobroncoscopia o la TC punción.
- Analizar la prevalencia de patología neoplásica en los NVD de nuestra serie.
- Analizar la seguridad e importancia del abordaje en la cirugía diagnóstico-terapéutica así como de la utilidad y fiabilidad diagnóstica de la biopsia intraoperatoria.
- Evaluar la presencia de los marcadores tumorales de las lesiones en vidrio deslustrado.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. POBLACIÓN

Dentro del sistema de distribución de las áreas sanitarias vigentes en la Comunidad de Madrid, el área 11 es la quinta en extensión abarcando una superficie de 783,79 km², lo que supone el 9,77% del territorio de la comunidad. Esta superficie se distribuye, a su vez, en cinco distritos sanitarios: Arganzuela, Villaverde, Carabanchel, Usera y Aranjuez. Siendo el Hospital Universitario 12 de Octubre centro de referencia donde se derivan pacientes de distintos hospitales secundarios para tratamiento de la patología pulmonar oncológica y patología urgente.

Estructura de la población abarcada:

NOMBRE CENTRO	LOCALIDAD	POBLACIÓN (1/1/2019)					TOTAL
		0-2	3-15	16-64	65-79	>=80	
C.S. GUAYABA	MADRID	736	5.164	26.712	5.184	3.017	40.813
C.S. ABRANTES	MADRID	646	4.412	18.977	3.102	1.817	28.954
C.S. CARABANCHEL ALTO	MADRID	752	4.896	13.533	973	602	20.756
C.S. PASEO IMPERIAL (*)	MADRID	200	994	8.225	1.292	810	11.521
C.S. LOS ÁNGELES	MADRID	653	3.838	21.843	4.903	3.296	34.533
C.S. POTES	MADRID	362	1.812	8.480	1.238	783	12.675
C.S. SAN ANDRÉS	MADRID	787	4.203	21.136	3.384	2.248	31.758
C.S. LOS ROSALES	MADRID	991	6.672	23.975	3.353	1.712	36.703
C.S. SAN CRISTÓBAL	MADRID	528	3.508	13.801	1.133	1.070	20.040
C.S. EL ESPINILLO	MADRID	378	2.245	12.745	2.048	733	18.149
C.S. QUINCE de MAYO	MADRID	339	1.799	10.864	1.710	1.023	15.735
C.S. COMILLAS	MADRID	358	2.183	14.575	3.028	1.867	22.011
C.S. LAS CALESAS	MADRID	586	3.438	19.889	3.113	2.062	29.088
C.S. ALMENDRALES	MADRID	568	3.564	18.156	2.451	1.705	26.444
C.S. JOAQUÍN RODRIGO	MADRID	644	3.666	18.593	2.506	1.790	27.199
C.S. ORCASITAS	MADRID	509	3.446	14.262	2.496	1.897	22.610
C.S. SAN FERMÍN	MADRID	580	4.300	17.180	2.317	1.260	25.637
C.S. ORCASUR	MADRID	340	1.809	8.824	1.188	700	12.861
C.S. PERALES del RÍO	GETAFE	232	1.560	6.239	802	308	9.141
TOTAL		10.189	63.509	298.009	46.221	28.700	446.628

Gráfico 8. Población abarcada por el área del Hospital 12 de Octubre⁹³.

Habría que añadir la población abarcada por las áreas de salud de:

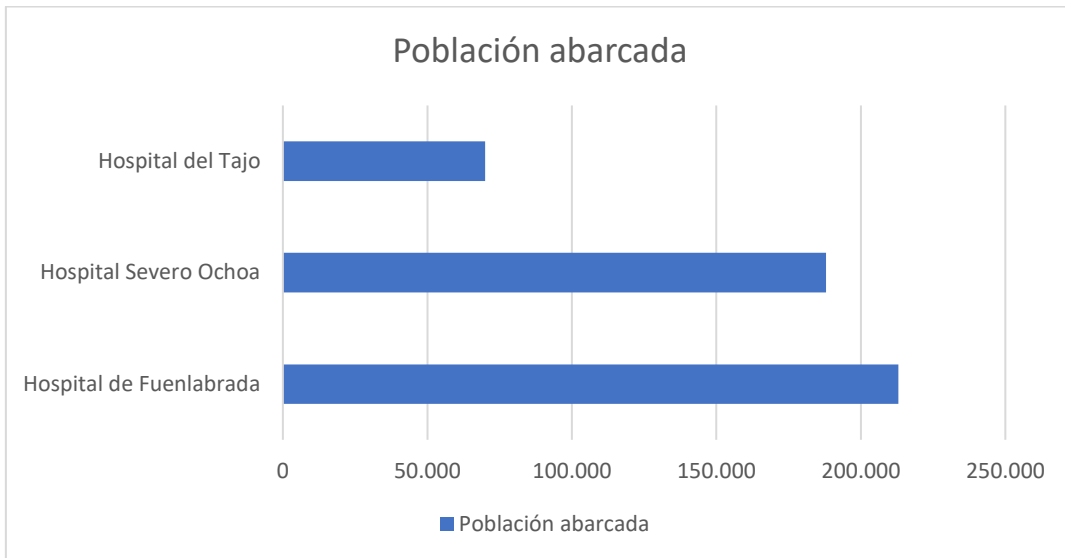


Gráfico 9. Población abarcada por el área del Hospital de Fuenlabrada, Hospital del Tajo y Hospital Severo Ochoa.

Sumando todas las áreas la población abarcada es de 917.628 habitantes. El Hospital Universitario 12 de Octubre es un centro hospitalario de tercer nivel, considerado así por ser casi todos sus servicios centros de referencia. Para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con patología oncológica pulmonar dispone, entre otros, de servicios de Neumología, Cirugía Torácica, Medicina Interna, Medicina Nuclear, Radiología, Oncología y Anatomía Patológica.

2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN_____

2.1 Criterios de inclusión

- Pacientes con NVD de carácter puro o mixto descritos en la tomografía computarizada.

- Todos los pacientes fueron intervenidos en el Hospital Universitario 12 de Octubre.
- Ninguno de los pacientes tenía diagnóstico preoperatorio.
- Pacientes con indicación quirúrgica según el protocolo del cáncer de pulmón del Hospital universitario 12 de Octubre.

2.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con nódulos sólidos y NVD mayores de 3 cm.
- Pacientes con enfermedad oncológica pulmonar avanzada o metástasis.
- Nódulos no definidos radiológicamente como nódulos en vidrio deslustrado o similares.
- Pacientes sin seguimiento posterior.

3. CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL ESTUDIO

Se ha realizado un estudio retrospectivo de 67 pacientes que presentaban nódulos en vidrio deslustrado de carácter puro o mixto que han sido operados mediante toracotomía o videotoracoscopia (VATS) en el Hospital universitario 12 de Octubre en el periodo comprendido entre enero de 2011 y junio de 2019, ambos inclusive, en forma de estudio observacional retrospectivo. Todos los pacientes fueron presentados en la sesión multidisciplinar del comité de tumores torácicos y aceptados para cirugía diagnóstico-terapéutica.

Como se detalla de manera más extensa en los siguientes apartados, las variables a estudio se dividen en tres grandes grupos:

- Variables preoperatorias.
- Variables intra/perioperatorias.
- Variables postquirúrgicas.

Para la recopilación de la base de datos se ha revisado una a una cada historia clínica de los pacientes incluidos utilizando el programa informático ``HCIS`` del Hospital Universitario 12 de Octubre con apoyo del programa de visualización de imágenes ``iSite Enterprise`` y el programa de ámbito de la Comunidad de Madrid ``Horus``.

Se han analizado 65 variables por cada uno de los pacientes incluidos en el estudio. Se trata de una base de datos disociada para mantener el anonimato.

4. DATOS A ESTUDIO

Las variables seleccionadas se habían definido previamente para su correcta medida. El formato de recogida de datos fue de forma anónima según el comité de ética del hospital.

4.1 Periodo preoperatorio

Se realizó una revisión de la programación quirúrgica registrada desde enero de 2011 hasta junio de 2019 de los pacientes con nódulos pulmonares a fin de caracterizar por medio de la prueba de imagen e informe radiológico del mismo, que el paciente era portador de un nódulo en vidrio deslustrado tanto de carácter puro como mixto.

A la hora de incluir un paciente en lista de espera quirúrgica se ha de confirmar que el paciente cumple criterios de reseabilidad y operabilidad.

4.1.1 Datos epidemiológicos

Edad; Sexo; Fumador/a; Antecedente de neoplasia; Tipo de neoplasia del antecedente.

4.1.2 Pruebas complementarias

4.1.2.1 Resecabilidad

La reseabilidad se define como el conjunto de pruebas que confirman la exéresis completa de la lesión por medio de cirugía.

4.1.2.1.1 Tomografía computarizada (TC)

La realización preoperatoria de la TC permitió la evaluación y caracterización de las lesiones pulmonares en vidrio deslustrado, la afectación ganglionar, metastásica y la

medición de los NVD expresada en milímetros. La TC empleada fue de multicorte de 64 coronas. Los informes de dichas TC fueron realizados por los facultativos especialistas del servicio de radiodiagnóstico.

Las variables estudiadas a partir de la TC fueron:

- GGO_p: NVD de características puras / No.
- Tamañop: Tamaño en milímetros del NVD de carácter puro.
- GGO_m: NVD de características mixtas / No.
- Tamañom: Tamaño en milímetros del NVD de carácter mixto.
- Tamañomm: Tamaño en milímetros del componente sólido del NVD de carácter mixto.
- Localización: Localización lobar del NVD.

La medición en milímetros de las lesiones se obtuvo de los informes radiológicos, en cambio, la medición de los milímetros del componente sólido de los NVD mixtos se realizó con la medición del eje largo + eje corto / 2 medido en la ventana de mediastino de la TC (*Fleischner Society 2012*)³⁶.

4.1.2.1.2 Tomografía por emisión de positrones (PET)

La realización de la PET permite la caracterización de la lesión según su actividad metabólica, así como la evaluación de la afectación ganglionar hilar/mediastínica y la

afectación a distancia. Fue realizada a la mayoría de los pacientes por la sospecha neoplásica de las lesiones.

Las variables estudiadas a partir del PET fueron:

- PET: Realización / No.
- SUV: Captación lesión SUV > 2 /No.
- PETregión2R: Captación de la estación ganglionar 2R > 2 /No.
- PETregión2L: Captación de la estación ganglionar 2L > 2 /No.
- PETregión4R: Captación de la estación ganglionar 4R > 2 /No.
- PETregión4L: Captación de la estación ganglionar 4L > 2 /No.
- PETregión5: Captación de la estación ganglionar 5 > 2 /No.
- PETregión6: Captación de la estación ganglionar 6 > 2 /No.
- PETregión7: Captación de la estación ganglionar 7 > 2 /No.
- PETregión8R: Captación de la estación ganglionar 8R > 2 /No.
- PETregión8L: Captación de la estación ganglionar 8L > 2 /No.
- PETregión9R: Captación de la estación ganglionar 9R > 2 /No.
- PETregión9L: Captación de la estación ganglionar 9L > 2 /No.
- PETregión10R: Captación de la estación ganglionar 10R > 2 /No.
- PETregión10L: Captación de la estación ganglionar 10L > 2 /No.
- PETregión11R: Captación de la estación ganglionar 11R > 2 /No.
- PETregión11L: Captación de la estación ganglionar 11L > 2 /No.

4.1.2.1.3 Fibrobroncoscopia (FBC)

La realización de una FBC entra dentro del protocolo de pruebas preoperatorias de pacientes susceptibles de resección pulmonar mayor, permitiendo la evaluación del árbol bronquial y la posibilidad de realizar una biopsia transbronquial (BTB) que puede llegar a realizar el diagnóstico de las lesiones pulmonares guiadas por radioscopia. Su criterio de realización fue para evaluar la anatomía bronquial y/o intentar un diagnóstico preoperatorio.

Las variables estudiadas a partir de la FBC fueron:

- FBC: Realizada / No.
- FBCdx: Diagnóstico por BTB de NVD / No.
- FBC hallazgos: Hallazgos que condicionan la cirugía / No.

4.1.2.1.4 Mediastinoscopia

Si tras la realización de la PET se observa captación hilar/mediastínica de alguna estación ganglionar que hiciera sospechar de afectación N1 o N2 ante una lesión sospechosa de patología neoplásica pulmonar como son los NVD, estaría indicada la realización de una mediastinoscopia.

- Mediastinoscopia: Realización/ No.
- Mediastinoscopiadx: Mediastinoscopia diagnóstica N2 / No.

4.1.2.1.5 TAC punción

Los NVD pueden estar localizados cerca de la pleura visceral, por lo que pueden ser abordables para realizar un diagnóstico prequirúrgico por medio de punción guiada por TAC. Dicha prueba se realizó en los pacientes que presentaban lesiones cercanas a la pleura visceral.

- TAC punción: Realizado / No.
- TAC punción diagnóstico: Diagnóstico / No.
- TAC punción complicaciones: Complicaciones / No.

Se definen como complicaciones relacionadas de la punción la necesidad de colocación de drenaje torácico por neumotórax y la presencia de contusión pulmonar.

4.1.2.1.6 TMN clínico

Clasificación clínica basada en la octava edición del TNM para el cáncer de pulmón⁵. Todas las categorías reflejadas de la clasificación de los NVD fueron expresadas en los informes de la TC.

4.1.2.2 Operabilidad

Todos los pacientes se realizaron una espirometría y pletismografía previa a la intervención confirmando la tolerancia respiratoria en caso de precisar una resección pulmonar mayor.

Se recogieron en valor porcentual los parámetros:

- FEV1.
- DLCO.

4.2 Periodo peri/intraoperatorio

4.2.1 Arpón

Los NVD al ser una entidad subsólida y menor de 3 cm, en los casos en los que el cirujano advierta que puede resultar muy difícil su localización durante la exploración quirúrgica manual (tanto en cirugía abierta como por videotoracoscopia) está indicada su localización mediante arpón. Por lo que previa a la intervención y en colaboración con el servicio de Radiodiagnóstico se procede a la colocación de una guía metálica tipo Kopans guiada por TC en la localización del nódulo que sirve de referencia en el acto quirúrgico.

- Arpón: Colocación / No.
- Complicaciones: Si complicaciones / No.

Respecto a las complicaciones se concreta si hubo contusión pulmonar o neumotórax que permitió que se soltara el arpón. También se describe si el patólogo localizó la lesión marcada con el arpón.

4.2.2 Tratamiento quirúrgico

La extensión de la resección pulmonar varió condicionada mayoritariamente en función del resultado anatomopatológico de la biopsia intraoperatoria (BIO), aunque también por la sospecha clínica y criterio del cirujano.

Se realizó una bilobectomía que consiste en la extirpación de dos lóbulos pulmonares contiguos de forma anatómica. Lobectomía que comporta la extirpación completa del lóbulo pulmonar. Resección sublobar que comporta la extirpación de algunos segmentos que forman un lóbulo pulmonar de manera anatómica. Resección atípica que comporta la extirpación de un fragmento pulmonar de manera no anatómica.

Respecto a la disección ganglionar de los pacientes intervenidos al corresponder con estadios iniciales de neoplasia pulmonar fueron sometidos a una disección ganglionar sistemática.

Teniendo en cuenta dichos factores se analizaron las siguientes variables:

- Tipo de cirugía: Bilobectomía / Lobectomía / Resección sublobar / Resección atípica.
- Fecha de la cirugía.
- Abordaje quirúrgico: Abierta / Videotoracoscopia.

4.2.3 Biopsia intraoperatoria (BIO)

Consiste en realizar una resección atípica del parénquima pulmonar donde subyace la lesión para realizar un estudio anatomopatológico intraperatorio del que, según su resultado, se practicará un tipo de resección pulmonar o ninguna añadida a la realizada para la biopsia intraoperatoria. A criterio del cirujano en ocasiones, se realizó la resección definitiva y se envió como BIO para confirmar su extirpación o no se realizó BIO. Las variables incluidas son:

- No realizan.
- Hiperplasia adenomatosa atípica.
- Adenocarcinoma in situ.
- Adenocarcinoma mínimamente invasivo.
- Adenocarcinoma invasivo.
- Carcinoma epidermoide.
- Adenocarcinoma sin especificar invasividad.
- Benigno.
- No encuentran la lesión pulmonar.
- Proliferación lepidica.

Durante el análisis estadístico se recodificó esta variable, así mismo, en lesiones benignas o malignas. Considerando lesiones benignas: La hiperplasia adenomatosa atípica, la proliferación lepidica y las lesiones propiamente benignas.

4.3 Periodo postoperatorio

4.3.1 Complicaciones postoperatorias y días de ingreso

- Complicaciones quirúrgicas: No / Leve /Grave

Respecto a las complicaciones quirúrgicas se analizó la fuga aérea prolongada mayor a 4 días, la neumonía, la fibrilación auricular, el enfisema subcutáneo y la necesidad de reinsertación de drenaje torácico como complicaciones leves y las graves como la necesidad de reintervención quirúrgica urgente o electiva.

- Mortalidad hospitalaria: Sí / No

Definida como la mortalidad del paciente durante todo el ingreso hospitalario hasta el alta.

- Días de ingreso.

Los días de ingreso se calcularon a base de la diferencia entre la fecha de quirófano y la fecha del alta hospitalaria.

4.3.2 Anatomía patológica definitiva

Se revisaron todas las anatomías definitivas realizadas en diferido de las piezas quirúrgicas de todos los pacientes incluidos.

- Lesión benigna.
- Hiperplasia adenomatosa atípica.
- Adenocarcinoma in situ.
- Adenocarcinoma mínimamente invasivo.

- Adenocarcinoma invasivo.
- Carcinoma epidermoide.
- Proliferación epitelial lepidica.
- Tumorlet.
- Tumor linfoproliferativo.
- No encontrado.

4.3.3 TMN patológico

Tras la revisión anatomopatológica definitiva de las lesiones pulmonares se clasificaron los pacientes basados en la octava edición del TNM para el cáncer de pulmón.

4.3.4 Grado de reseccabilidad (R)

Expresado como la resección completa de la enfermedad tras la intervención quirúrgica.

- R0: Resección completa.
- R1: Resección incompleta con remanente microscópico.
- R2: Resección incompleta con remanente macroscópico.

4.3.5 Tratamiento adyuvante

Tras la cirugía, el resultado anatomopatológico definitivo y la clasificación del paciente según el estadio patológico, se revisó si el paciente por invasión linfática o cirugía incompleta precisó tratamiento quimioterápico, radioterápico o quimioradioterápico concurrente adyuvante.

- Quimioterapia.
- Radioterapia.
- Quimioradioterapia.
- Ningún tratamiento.

4.3.6 Espirometría postoperatoria

En los sucesivos controles en consulta tras la resección pulmonar se vuelve a evaluar la función pulmonar trascurridos al menos 3 meses de la intervención.

- FEV1 postoperatoria.
- No realizadas.

La variable fue recogida también en valor de porcentual.

4.3.7 Marcadores tumorales

Dentro del estudio anatomopatológico diferido, se realizaron técnicas inmunohistoquímicas y de detección de expresión genómica de diferentes genes que pudieran ser dianas terapéuticas oncológicas:

- EGFR: Positivo / Negativo.
- ALK: Positivo / Negativo.
- PDL-1: Positivo / Negativo.

4.3.8 Recidiva tumoral

Durante el seguimiento en consulta con sucesivos TC de control a los 6 meses (los primeros 2-3 años) y TC anual (hasta cumplir 5 años), se revaluó la recidiva tumoral de estos pacientes en un periodo mínimo de 2 años hasta un máximo de 9 años.

- Recidiva de enfermedad: Sí recidiva / No.
- Localización de la recidiva: No recidiva / Sutura / Ipsilateral / Mediastínica ganglionar / Contralateral / A distancia.
- Tiempo libre de enfermedad (expresada en meses).
- Fecha de la recidiva.

4.3.9 Éxito

Por último, se revisó la supervivencia de los pacientes sometidos a cirugía entre enero de 2011 y junio de 2019, realizándose la observación en agosto de 2021 de todos los pacientes. En caso de éxito, se analizó si estaba relacionado con el cáncer de pulmón o por otra causa independiente.

- Éxito: Sí / No.
- Supervivencia global (expresada en meses).
- Causa éxito: Relacionada con el cáncer de pulmón / No.
- Fecha éxito.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La estadística descriptiva recogida de las variables cuantitativas se expresó mediante sus medidas de tendencia central (media y desviación estándar para variables normales y mediana y rango intercuartílico para las no normales) y las variables cualitativas se expresaron mediante su distribución de frecuencia absoluta y relativa.

La asociación entre variables cualitativas se evaluó con el test de la chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher.

El programa estadístico utilizado fue en SPSS, utilizando como valor de significancia estadística un error alfa del 5%, es decir, una p menor de 0,05.

5.1 Análisis descriptivo de las variables de estudio

Se ha realizado un análisis descriptivo de las variables expuestas anteriormente. Desde el punto de vista epidemiológico se ha descrito la distribución según el sexo, edad media de la población, la relación con el tabaquismo y la relación del antecedente neoplásico previo con los NVD.

Dentro del periodo preoperatorio se describió la frecuencia de NDV mixtos y puros en el TC, la media expresada en milímetros de NVD puros y mixtos, así como la media del grosor en milímetros de la parte sólida de los NVD mixtos y la localización lobar más

frecuente. Se describe el uso de la PET en estos pacientes con énfasis en la captación del radiotrazador en este tipo de lesiones y la captación ganglionar de las mismas.

Se revisó la cantidad de FBC preoperatorias realizadas y si hubo hallazgos relevantes. También se revisó de forma exhaustiva los TAC punción realizados previo a la intervención, revisando las complicaciones a raíz del procedimiento y el diagnóstico obtenido de dichas lesiones. Se recogió el TNMc de cada una de las lesiones tras su estudio de extensión y se comparó con el obtenido a nivel patológico.

A nivel intraoperatorio se analizó el número de abordajes por videotoracoscopia como por cirugía abierta y las complicaciones de ambos abordajes. Se recogió el resultado de las biopsias intraoperatorias y se comparó con el resultado anatomopatológico definitivo, describiendo el porcentaje de acierto. Se analizó el número de pacientes que precisaron de la localización de las lesiones intraquirúrgica con una guía metálica o arpón y se estudió la tasa de éxito o las complicaciones derivadas de la técnica. Se describe la resección completa (R0), resección incompleta microscópica (R1) y la resección incompleta macroscópica (R2) tras la intervención quirúrgica de las lesiones.

Dentro de estudio postoperatorio de estos pacientes se revisó los días postoperatorios de ingreso y si precisaron de tratamiento adyuvante (quimioterapia, radioterapia o quimioradioterapia). En el seguimiento en consulta, se revisa la nueva espirometría realizada postoperatoria. A nivel molecular, se revisa los resultados

inmunohistoquímicos de las resecciones pulmonares y se describe la presencia o la ausencia de las mutaciones: EFGR, PDL-1 y ALK.

Durante el seguimiento en consulta de estos pacientes se estudió cada una de las revisiones realizadas, así como las TC e informes radiológicos en busca de recidiva local o a distancia de la patología oncológica. Si durante la revisión el paciente había fallecido, se revisa la causa del éxitus y si guarda relación con su patología oncológica o no.

Para todo ello, se ha utilizado el análisis estadístico SPSS utilizando tablas cruzadas de los datos obtenidos y el cálculo de porcentajes.

5.2 Análisis bivariable y multivariable

En el análisis bivariable se han llevado a cabo las relaciones casuales mediante el estadístico chi-cuadrado o test de Fisher estableciendo un error alfa del 5%.

En el análisis multivariable se han correlacionado cada uno de los factores de mal pronóstico con la probabilidad de malignidad de dichas lesiones mediante una regresión logística binaria.

La variable dependiente fue:

- Anatomía patológica definitiva de los NVD: Benigno/Maligno.

Se investigó si dicha variable mantiene relaciones causales con las variables independientes (las que tratan de predecir la probabilidad que ocurra algo sobre la probabilidad que no ocurra):

- Sexo: Varón/Mujer.
- Fumador: Antecedente de fumador/No antecedente de fumador.
- SUV: Captación del radiotrazador en la PET mayor de 2/ No captación del radiotrazador en la PET mayor de 2.
- Neo previa: Antecedente de neoplasia previa/ No antecedente de neoplasia previa.
- NDVpm: Presencia de NVD puros/Presencia de NVD mixto.

Se seleccionaron dichas variables independientes debido a su relevancia clínica.

5.3 Análisis de supervivencia

En el análisis de supervivencia se definieron los siguientes conceptos:

- Tiempo de seguimiento: el tiempo de observación del estudio fue de 124 meses (primera cirugía realizada el 2 de marzo de 2011).
- Evento terminal: supervivencia global, supervivencia a la neoplasia y recurrencia de enfermedad.

- Tiempo de supervivencia completo o no censurado: aquellos pacientes que fallecieron en el tiempo de seguimiento por la variable del estudio.
- Tiempo incompleto o censurado: aquellos que en la última observación no se ha producido el evento terminal, muerte no relacionada con la enfermedad o pérdida del paciente/abandono del estudio.

Así mismo, se realizó un análisis de supervivencia de los pacientes con NVD mediante el análisis estadístico de Kaplan-Meyer. Diferenciándose la supervivencia global de los pacientes observados, de los pacientes con patología maligna/adenocarcinoma y en función de la cirugía realizada. Así mismo, se analizó si el éxito fue relacionado con la enfermedad neoplásica y la recidiva de la enfermedad de los pacientes intervenidos entre enero de 2011 y junio de 2019. La revisión de los datos fue en agosto de 2021 para que los pacientes intervenidos en 2019 tuvieran un periodo de observación mínimo de 24 meses.

6. ESTUDIOS DE SEGUIMIENTO

Este estudio abarca el periodo comprendido entre enero de 2011 y junio de 2019, el tiempo de observación del estudio retrospectivo fue de 124 meses ya que la primera cirugía fue realizada el 2 de marzo de 2011.

6.1 Consulta externa con cirugía torácica

Tras el alta hospitalaria, se citó al paciente para la primera revisión en consultas externas en torno a las 2-3 semanas. En ese tiempo transcurrido se obtuvo el análisis anatomopatológico definitivo de la cirugía.

En la primera consulta externa postquirúrgica, se realizó una radiografía simple de tórax de control y se revisó la herida quirúrgica.

6.2 TC de control

Tras la primera consulta, el estudio de seguimiento postoperatorio de los pacientes por elección es la TC. Se realiza a los 6 meses de la intervención durante los primeros 2-3 años, tras este periodo se recomienda una TC anual de baja dosis hasta cumplir los 5 años. Este periodo se puede extender el tiempo hasta los 10 años.

RESULTADOS

1. RESULTADO DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO _____

1.1 Periodo preoperatorio

1.1.1 Epidemiología

1.1.1.1 Edad y sexo

La media de edad de los pacientes intervenidos fue de $66 \pm 9,4$ años. Su distribución según el sexo fue de 30 hombres (44,8%) y de 37 mujeres (55,2%).

		Sexo		Total
		Varón	Mujer	
NVD	Mixto	15	17	32(47,8%)
	Puro	15	20	35(52,2%)
Total		30(44,8%)	37(55,2%)	67(100%)

Tabla 26. Tabla cruzada de sexo y tipo de NVD.

Revisando la tabla expuesta, en los varones, el reparto de NVD puros y mixtos fue equitativo, en cambio, en las mujeres se describieron 20 NVD puros y 17 NVD mixtos.

1.1.1.2 Relación con antecedente neoplásico

De los pacientes con antecedentes de neoplasia previa (50,7%) 21 de ellos presentaron NVD puros y 13 NVD mixtos, en cambio, de los pacientes sin dicho antecedente (49,3%) 14 de ellos presentaron NVD puros y 19 de ellos mixtos.

La neoplasia previa más frecuentemente descrita dentro de los 34 pacientes fue de origen digestivo (11,3%) y en segundo lugar los de origen urológico (10,3%).

1.1.1.3 Relación con antecedente de tabaquismo

Dentro del antecedente de tabaquismo, 47 pacientes de los 67 fueron exfumadores, un 70,2%. Diferenciando dicho antecedente según el sexo: mujeres y con antecedente de tabaquismo fueron 22; en cambio en cuanto a varones y con dicho antecedente fueron 25.

Dentro del antecedente de tabaquismo, se describió si fue más frecuente la aparición de NVD puros o mixtos:

		Fumador		Total
		No fumador	Sí fumador	
NVD	Mixto	12	20	32(47,8%)
	Puro	8	27	35(52,2%)
Total		20(29,8%)	47(70,2%)	67(100%)

Tabla 27. Tabla cruzada de fumador y tipo de NVD.

De los pacientes no fumadores (29,8%), 8 de ellos desarrollaron NVD puros y 12 NVD mixtos. En cambio, de los pacientes con antecedente fumador (70,2%) 27 de ellos desarrollaron NVD puros y 20 NVD mixtos. Destacar que fue dentro de los pacientes fumadores, hubo mayor número de NVD puros que NVD mixtos.

1.1.2 Pruebas complementarias

1.1.2.1 Tomografía computarizada (TC)

Se realizó a cada uno de los pacientes una TC preoperatoria donde se describieron 32 NVD de carácter mixto y 35 NDV de carácter puro.

Dentro de las características morfológicas de estas lesiones, el tamaño medio expresado en milímetros de los NVD puros fue de $14,7 \pm 5,5$ mm (tamaño mínimo de 6,5 y máximo de 27), con un rango de 20,5 y con percentiles:

- Percentil 25: 10.
- Percentil 50: 13.
- Percentil 75: 20.

En cambio, el tamaño medio de los NVD mixtos fue de $16,7 \pm 8$ mm (tamaño mínimo de 7,5 y máximo de 30), con un rango de 28,5 y con percentiles:

- Percentil 25: 10.
- Percentil 50: 14.
- Percentil 75: 23,7.

La localización más frecuente descrita por la TC fue en el lóbulo superior derecho (LSD) (29/66) seguido del lóbulo superior izquierdo (LSI) (18/66), siendo la mayoría de ellos con diagnósticos de patología maligna:

		Resumen definitivo AP		Total
		Benigno	Maligno	
Localización lobar	LSD	2	27	29(43,9%)
	LM	0	5	5(7,6%)
	LID	0	7	7(10,6%)
	LSI	2	16	18(27,3%)
	LII	2	5	7(10,6%)
Total		6(10,6%)	60(89,4%)	66(100%)

Tabla 28. Tabla cruzada de localización lobar y AP definitiva.

Según lo expresado en la tabla anterior, de las lesiones situadas en el LSD, 27/29 tuvieron diagnóstico de malignidad y las del LSI, 16/18 también tuvieron diagnóstico de malignidad.

1.1.2.2 Tomografía por emisión de positrones (PET)

La PET se llevó a cabo en 54 de los 67 pacientes incluidos en el estudio:

		PET		Total
		No PET	Sí PET	
NDV	Mixto	4	28	32(47,8%)
	Puro	9	26	35(52,2%)
Total		13(19,4%)	54(80,6%)	67(100%)

Tabla 29. Tabla cruzada de realización de la PET y tipo de NVD.

Como se puede observar, no hubo diferencias en la realización o no de la PET según las características del nódulo ($p=0,172$).

Se pudo valorar, así mismo, la actividad metabólica de la lesión (considerando aumento de la actividad metabólica con SUVmax > 2) y si hubiera afectación locorregional ganglionar o a distancia donde se obtuvieron los siguientes resultados:

		SUV		Total
		No captación o menor de 2	Sí captación mayor a 2	
NVD	Mixto	15	13	28(51,8%)
	Puro	20	6	26(48,2%)
Total		35(64,8%)	19(35,2%)	54(100%)

Tabla 30. Tabla de captación SUV y tipo de NVD.

En relación a sus características anatomopatológicas, un 64,8% de las lesiones evaluadas en la PET, independientemente de su condición pura o mixta, no presentaron captación del radiotrazador. Del 35,2% restante, que sí presentó afinidad por el radiotrazador, los NVD de carácter mixto presentaron una mayor captación del radiotrazador (46,4% de ellos) que los NVD de carácter puro (23%).

Revisando el resultado anatomopatológico definitivo según la captación de la lesión, obtenemos la siguiente tabla:

		Resumen definitivo AP		Total
		Benigno	Maligno	
SUV	No captación o menor de 2	3	31	34(64,2%)
	Sí captación mayor a 2	1	18	19(35,8%)
Total		4(7,5%)	49(92,5%)	53(100%)

Tabla 31. Tabla de captación SUV y resumen de AP definitiva.

Dentro de los NVD que presentaron afinidad por el radiotrazador (19/53), un 94,7% de ellos, tuvieron una anatomía patológica definitiva de neoplasia pulmonar, por lo que, aunque la mayoría de los NVD no presenten afinidad por el radiotrazador por sus características anatomopatológicas, los pocos que sí presentan afinidad, tienen una alta probabilidad de ser lesiones malignas.

En cambio, las lesiones que no presentaron un SUVmax >2 (34/53) un 93,9% de ellos, obtuvieron, aun así, una anatomía patológica definitiva de neoplasia pulmonar, por lo que se deduce que, aunque este tipo de lesiones no tengan afinidad por el radiotrazador no garantiza en absoluto la naturaleza benigna de la lesión.

A nivel ganglionar se revisó la captación de las estaciones ganglionares torácicas desde la estación 2 a la 11, donde se observaron:

- 1 captación de la estación ganglionar 2R y 2L.
- 3 captaciones de la estación ganglionar 4R y 1 de 4L.
- 1 captación de la estación ganglionar 5.
- 1 captación de la estación ganglionar 6.

- 3 captaciones de la estación ganglionar 7.
- 5 captaciones de la estación ganglionar 10R y 3 de 10L.

A su vez, si el NVD presentaba actividad metabólica y captación ganglionar, el estadio clínico de la lesión sería de afectación locorregional. Esta situación aconteció en 4 pacientes de los cuales 3 fueron NVD de carácter mixto y 1 NVD de características puras.

1.1.2.3 Fibrobroncoscopia (FBC)

La fibrobroncoscopia permite la evaluación del árbol bronquial previo a la cirugía de resección pulmonar y la posibilidad de realizar una biopsia transbronquial (BTB) guiada por radioscopia para diagnóstico de lesiones pulmonares:

		FBC realizada		Total
		No FBC	Sí FBC	
NVD	Mixto	11	21	32(47,8%)
	Puro	18	17	35(52,2%)
Total		29(43,2%)	38(56,8%)	67(100%)

Tabla 32. Realización de FBC y tipo de NVD.

Se realizaron al 56,8% de los pacientes del estudio, pero en ninguno de los pacientes realizados se obtuvo un diagnóstico preoperatorio o se evidenciaron hallazgos que modificaran la actitud terapéutica.

1.1.3 Mediastinoscopia

Como se ha expuesto anteriormente, hubo 4 pacientes con NVD con captación patológica del nódulo y ganglionar hilar/mediastínica a los cuales se le realizaron una mediastinoscopia pronóstica para despistaje de afectación ganglionar tumoral mediastínica:

		Mediastinoscopia		Total
		No mediastinoscopia	Sí mediastinoscopia	
NVD	Mixto	31	1	32(47,8%)
	Puro	32	3	35(52,2%)
Total		63(94%)	4(6%)	67(100%)

Tabla 33. Realización de mediastinoscopia y tipo de NVD.

De las 4 mediastinoscopias realizadas, todas ellas fueron informadas como “ sin evidencia de malignidad”. Las mediastinoscopias realizadas fueron sobre pacientes que en la anatomía patológica definitiva del NVD resultaron lesiones pulmonares malignas.

1.1.4 Tomografía computarizada con punción

Otro método de diagnóstico preoperatorio es la punción guiada por TAC siempre y cuando la localización de la lesión es favorable a dicho abordaje. En este estudio se realizó dicha técnica:

		TAC-BAG		Total
		No TAC-BAG	Sí TAC-BAG	
NVD	Mixto	30	2	32(47,8%)
	Puro	34	1	35(52,2%)
Total		64(95,5%)	3(4,5%)	67(100%)

Tabla 34. Realización de TAC-BAG y tipo de NVD.

De los 3 pacientes sometidos a TAC punción ninguno de ellos consiguió un diagnóstico preoperatorio. Cabe destacar una complicación derivada de la técnica en uno de ellos en forma de contusión pulmonar autolimitada.

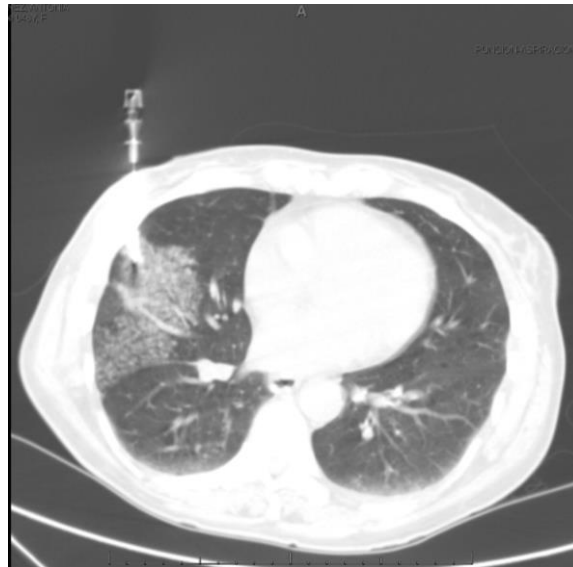


Figura 1. TC con punción de NVD.

1.1.5 Clasificación TNM clínica

El TNM clínico más frecuente tras las pruebas preoperatorias fue el T1bN0M0, tanto en NVD puros como mixtos, siendo la mayoría de ellos catalogados en el estadio IA2 de la 8ª clasificación del TNM del cáncer de pulmón.

		NVD		Total
		Mixto	Puro	
TNM clínico	TisN0M0	0	3	3(4,5%)
	T1a(mi)N0M0	0	1	1(1,4%)
	T1aN0M0	9	4	13(19,4%)
	T1bN0M0	14	19	33(49,3%)
	T1cN0M0	9	8	17(25,4%)
Total		32(47,8%)	35(52,2%)	67(100%)

Tabla 35. Clasificación del TMNc y tipo de NVD.

Esta clasificación fue realizada por los radiólogos a raíz de los resultados de la TC.

1.1.6 Operabilidad

Se revisó cada espirometría preoperatoria de los pacientes incluidos en el estudio constatando la reserva pulmonar funcional preoperatoria.

El FEV1 más bajo registrado fue del 50% y el más alto del 125%. La media de todos los pacientes incluidos en el estudio fue 93,12%.

También se valoró DLCO preoperatoria de los pacientes, el valor más bajo fue del 43% y el más alto del 151%. La media de todos los pacientes incluidos en el estudio fue del 87,02%.

1.2 Periodo peri/intraoperatorio

1.2.1 Arpón

Previa a la intervención quirúrgica y según la localización de la lesión, junto a la decisión del cirujano, en algunos pacientes se colocó una guía metálica (arpón) guiada por TC por el radiólogo intervencionista a fin de facilitar la localización de la lesión para realizar la biopsia intraoperatoria (BIO).

		ARPÓN		Total
		Arpón NO	Arpón Sí	
NVD	Mixto	19	13	32(47,8%)
	Puro	24	11	35(52,2%)
Total		43(64,2%)	24(35,8%)	67(100%)

Tabla 36. Colocación de arpón y tipo de NVD.

Se colocaron en total 24 arpones de manera preoperatoria, no hubo diferencias en la distribución de los NVD según sus características puras o mixtas. Durante el procedimiento, se evidenciaron complicaciones leves en la mitad de los sujetos que no repercutieron en la intervención posterior.

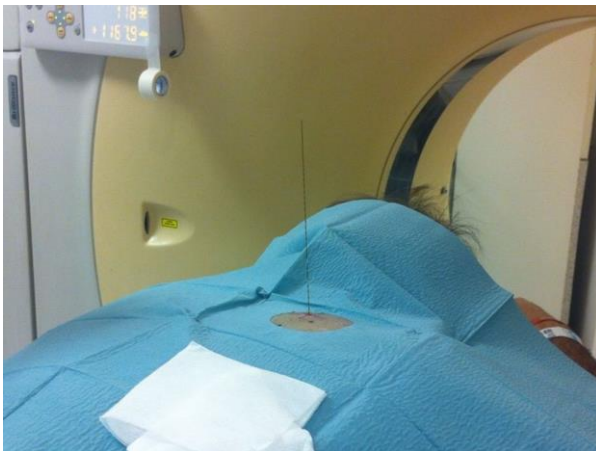


Figura 2. Arpón colocado en un paciente.

<i>Complicaciones leves</i>	
<i>Contusión pulmonar</i>	5
<i>Neumotórax residual</i>	6
<i>Neumotórax y drenaje</i>	1

Tabla 37. Complicaciones tras el arpón.

Tras su colocación y traslado del paciente al quirófano, en el inicio de la intervención quirúrgica, se evidenció en 5 pacientes que la guía metálica se había movilizado o desprendido del pulmón, sin embargo, este hecho no fue un condicionante para extirpar la lesión de forma completa ya que se visualizaba en el pulmón el punto de punción de la guía metálica.

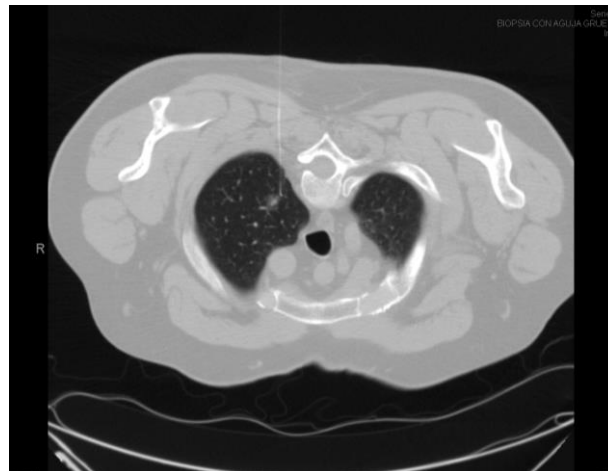


Figura 3. Arpón colocado con NVD.

1.2.2 Biopsia intraoperatoria (BIO)

Una vez iniciada la intervención quirúrgica se procede a localización del NVD ya sea por palpación digital o por medio de la guía metálica (arpón) y se realiza una resección pulmonar atípica (resección en cuña) donde subyace la lesión para su análisis anatomopatológico por medio de técnicas de congelación por el servicio de Anatomía Patológica.

La mayoría de los pacientes del estudio, al no tener diagnóstico previo, fueron sometidos a la BIO (si la localización lo permitía). De los NVD puros, la BIO dio como malignos al 40% de ellos, y a los NVD mixtos el 84,3%. Del resto de pacientes cabe destacar:

		NVD		Total
		Mixto	Puro	
AP biopsia intraoperatoria	No realizan	0	8	8(12%)
	No encuentra la lesión el patólogo	3	2	5(7,5%)
	Benigno	1	4	5(7,5%)
	Hiperplasia adenomatosa	0	1	1(1,5%)
	Proliferación lepidica	1	6	7(10,5%)
Total	Epidermoide	1	1	2(2,9%)
	AdenoC sin especificar	21	11	32(47,8%)
	AdenoC in situ	3	0	3(4,4%)
	AdenoC Mínimamente invasivo	1	2	3(4,4%)
	AdenoC invasivo	1	0	1(1,5%)
		32(47,8%)	35(52,2%)	67(100%)

Tabla 38. AP de la BIO y tipo de NVD.

- En 8 pacientes no se realizó BIO (1 de ellos no se realizó cirugía).
- En 5 pacientes la BIO fue diagnóstica de lesión benigna.
- En 5 pacientes el patólogo no encontró la lesión en la BIO.
- En 1 paciente la BIO fue de hiperplasia adenomatosa atípica.
- En 7 pacientes la BIO fue de proliferación lepidica.

Como resumen, la BIO diagnosticó de 13 lesiones benignas (las proliferaciones lepidicas, la hiperplasia adenomatosa y los benignos) y 41 malignas (2 epidermoides y 39 adenocarcinomas).

		NVD		Total
		Mixto	Puro	
Resumen BIO	Maligno	27	14	41(61,2%)
	Benigno	1	4	5(7,5%)
	Indeterminados	1	7	8(11,9%)
	No realizan	0	8	8(11,9%)
	No encuentran/diferencian	3	2	5(7,5%)
Total		32(47,8%)	35(52,2%)	67(100%)

Tabla 39. Resumen de la AP de la BIO y tipo de NVD.

El resultado más frecuente tanto en los NVD de carácter puro y mixto (31,4% en NVD puros y en los 65,6% en los de carácter mixto) fue el de adenocarcinoma pulmonar sin poder especificar el componente de invasividad.

Hubo un paciente dentro del grupo “no se realizó BIO” donde tampoco se realizó resección pulmonar ya que no se encontró la lesión pulmonar a la palpación digital y no presentaba marcaje con arpón. De ahí la razón de que en total de pacientes con resección pulmonar sea 66 en vez de 67.

1.2.3 Tratamiento quirúrgico

Una vez comunicado el resultado de la BIO el cirujano debe decidir qué tipo de resección pulmonar realizar al paciente en función de la información aportada por el patólogo

junto a las pruebas preoperatorias realizadas. En los siguientes apartados, aparecerán 66 pacientes de cómputo total ya que en un paciente no se encontró el NVD y no se realizó ninguna resección.

		Tipo de Cirugía				Total
		Lobectomía	Resección sublobar	Resección atípica	Bilobectomía	
AP biopsia intraoperatoria	No realizan BIO	5	1	1	0	7(10,6%)
	No encuentra la lesión el patólogo	0	1	4	0	5(7,6%)
	Benigno	1	0	4	0	5(7,6%)
	Hiperplasia adenomatosa	0	0	1	0	1(1,5%)
	Proliferación lepidica	2	0	5	0	7(10,6%)
	Epidermoide	1	0	1	0	2(3,1%)
	AdenoC sin especificar	28	2	1	1	32(48,5%)
	AdenoC in situ	1	1	1	0	3(4,5%)
	AdenoC Mínimamente invasivo	2	1	0	0	3(4,5%)
	AdenoC invasivo	1	0	0	0	1(1,5%)
Total		41(62,1%)	6(9%)	18(27,4%)	1(1,5%)	66(100%)

Tabla 40. AP de la BIO y tipo cirugía realizada.

La tabla anterior pone de manifiesto la cirugía definitiva realizada según las opciones acontecidas a raíz de la BIO. Debe tomarse en consideración, que las resecciones atípicas son la cirugía de resección pulmonar realizada para enviar el NVD a la BIO.

La resección pulmonar más frecuente realizada fue la lobectomía pulmonar (62,1%) con resección ganglionar sistemática. De las lobectomías realizadas, todas menos las 5 lobectomías directas, realizaron una BIO previa en forma de resección atípica. Ninguna de las lobectomías directas fueron mandadas como BIO. Como ya se ha comentado, el

resultado más frecuente de la BIO fue el adenocarcinoma sin especificar el grado de invasión de la lesión por lo que el cirujano en la mayoría de los casos optó por la realización de una lobectomía si el paciente partía de buena operabilidad.

La resección sublobar se realizó en 6 pacientes y no se relacionó con menores pruebas de función pulmonar preoperatorias, ya que al paciente que se le realizó una resección sublobar con menor FEV1 preoperatorio fue del 88%. Esta resección dependió del resultado de la biopsia intraoperatoria y de las características radiológicas del nódulo como se evidencia en la siguiente tabla:

		NVD		Total
		Mixto	Puro	
Tipo de Cirugía	Lobectomía	24	17	41(62,1%)
	Resección sublobar	1	5	6(9%)
	Resección atípica	6	12	18(27,4%)
	Bilobectomía	1	0	1(1,5%)
Total		32(48,5%)	34(51,5%)	66(100%)

Tabla 41. Tipo de cirugía realizada y tipo de NVD.

La mayoría de las resecciones sublobares y resecciones atípicas fueron realizadas en los NVD de características puras (50%).

El abordaje más frecuentemente usado para dichas resecciones pulmonares fue la VATS tanto en los NVD puros como en los mixtos:

		Abordaje Qx		Total
		Cirugía abierta	VATS	
NVD	Mixto	13	19	32(47,8%)
	Puro	8	27	35(52,2%)
Total		21(31,4%)	46(68,6%)	67(100%)

Tabla 42. Abordaje quirúrgico y tipo de NVD.

1.3 Periodo postoperatorio

1.3.1 Complicaciones postoperatorias y días de ingreso

En relación con las complicaciones postoperatorias del tipo de resección realizada, un 19,7% de los pacientes intervenidos sufrió algún tipo de complicación postoperatoria como se describe a continuación:

		Complicaciones postoperatorias			Total
		No complicaciones	Sí complicaciones leves	Sí complicaciones graves	
Tipo de Cirugía	Lobectomía	32	8	1	41(62,1%)
	Resección sublobar	6	0	0	6(9%)
	Resección atípica	14	4	0	18(27,4%)
	Bilobectomía	1	0	0	1(1,5%)
Total		53(80,3%)	12(18,2%)	1(1,5%)	66(100%)

Tabla 43. Tipo de cirugía y complicaciones postoperatorias.

Al ser la lobectomía la cirugía más frecuentemente realizada, fue la que mayor tasa de complicaciones obtuvo. Cabe destacar que la mayoría de ellas fueron complicaciones de carácter leve que solo aumentaron la estancia hospitalaria.

Desglosando las complicaciones postquirúrgicas, obtenemos:

<i>Complicaciones leves</i>		<i>Complicaciones graves</i>	
<i>Neumonía</i>	2	<i>Reintervención por fuga aérea persistente</i>	1
<i>Fibrilación auricular</i>	2		
<i>Enfisema y drenaje</i>	3		
<i>Fuga aérea > 4 días</i>	7		

Tabla 44. Complicaciones postquirúrgicas leves y graves.

Cabe destacar que se comparó la media de estancia hospitalaria entre los dos abordajes (cirugía abierta y videotorascópica), calculada en base a la diferencia entre la fecha de quirófano y la fecha del alta hospitalaria obteniendo que la media de estancia en VATS fue de 3,97 días y en cirugía abierta 5,23 días.

1.3.2 Anatomía patológica definitiva

Una vez realizada la intervención quirúrgica se manda a anatomía patológica la pieza quirúrgica para su análisis diferido.

En relación al resultado de la BIO, en la anatomía patológica definitiva, también se vuelve a realizar un análisis patológico de la muestra remitida en la BIO donde se obtuvieron algunas diferencias:

		NVD		Total
		Mixto	Puro	
AP	Benigno	1	3	4(6%)
Definitiva	AdenoC in situ	1	2	3(4,5%)
	AdenoC Mínimamente invasivo	5	7	12(18,2%)
	AdenoC invasivo	23	18	41(62,1%)
	Epidermoide	1	1	2(3%)
	Proliferación epitelial lepidica	0	1	1(1,6%)
	Tumorlet	1	0	1(1,6%)
	Linfoproliferativo	0	2	2(3%)
	Total	32(47%)	34(53%)	66(100%)

Tabla 45. AP definitiva y tipo de NVD.

Se corroboraron 6 lesiones de características benignas, (sumando la proliferación epitelial lepidica y el tumorlet) dentro de los NVD.

De los NVD puros un 11,7% (4 casos) obtuvieron un resultado definitivo de benignidad y su resultado anatomopatológico más frecuente fue el adenocarcinoma invasivo en un 52,9%. De los NVD mixtos hubo un 6,2% (2 casos) de diagnóstico definitivo de benignidad y el diagnóstico más frecuente también fue el de adenocarcinoma invasivo en un 72%.

A nivel comparativo con la BIO, se destaca: **(Tabla 46 en anexo, página 230)**

- De las 7 proliferaciones lepidicas diagnósticas en la BIO, 3 fueron adenocarcinomas mínimamente invasivos y 4 adenocarcinomas invasivos.

- De las intervenciones donde no se realizaron BIO se diagnosticaron 1 lesión benigna, 1 adenocarcinoma in situ y 5 adenocarcinomas invasivos (el paciente 67 no se realizó BIO ni cirugía).
- De las intervenciones donde no encontraron la lesión en la BIO de la resección atípica se evidenciaron 2 adenocarcinomas in situ, 1 adenocarcinoma invasivo, 1 proliferación lepidica y 1 tumorlet.
- De las 5 lesiones que la BIO dio diagnóstico de benignidad, se confirmaron 3 de ellas y las 2 restantes fueron diagnosticadas de tumor linfoproliferativo.
- El paciente diagnosticado en la BIO de hiperplasia adenomatosa en la anatomía patológica definitiva se diagnosticó de adenocarcinoma invasivo.

Continuando con la comparación de BIO con la anatomía patológica definitiva:

		NVD		Total
		Mixto	Puro	
Resumen definitivo AP	Benigno	2	4	6(3%)
	Maligno	30	30	60(97%)
Total		32(47%)	34(53%)	66(100%)

Tabla 47. Resumen de AP definitiva y tipo de NVD.

De lo que se concluye que en este estudio el 88% de NVD puros fueron diagnosticados de malignidad y el 93% en el caso de los NVD de carácter mixto. A raíz de estos datos, se calcula que el porcentaje de acierto de la BIO en lesiones malignas fue de un 90 % en NVD mixtos y 46% en NVD puros.

Como resumen de la cirugía realizada en comparación con la anatomía patológica definitiva de obtiene el siguiente cuadro:

		Tipo de Cirugía				Total
		Lobectomía	Resección sublobar	Resección atípica	Bilobectomía	
AP	Benigno	1	0	3	0	4(6%)
Definitiva	AdenoC in situ	0	1	2	0	3(4,5%)
	AdenoC Mínimamente invasivo	7	1	3	1	12(18,4%)
	AdenoC invasivo	31	4	6	0	41(62,1%)
	Epidermoide	1	0	1	0	2(3%)
	Proliferación epitelial lepidica	0	0	1	0	1(1,5%)
	Tumorlet	0	0	1	0	1(1,5%)
	Linfoproliferativo	1	0	1	0	2(3%)
Total		41(62,1%)	6(9%)	18(27,4%)	1(1,5%)	66(100%)

Tabla 48. Resumen de AP definitiva y cirugía realizada.

Cabe destacar en la tabla la realización de una lobectomía a una lesión benigna, dicha cirugía fue sobre una lesión en la que se realizó una lobectomía directa sin realizar BIO.

Tras la comparación, se debe incidir que hubo pacientes a los que la BIO les catalogó de lesiones benignas, pero que, tras la revisión en diferido, se evidenció que eran lesiones malignas. Este hecho aconteció en 9 pacientes (13,6 %):

- 2 lesiones catalogadas de lesiones benignas en la BIO, tuvieron diagnóstico definitivo de lesiones linfoproliferativas.
- De las 7 proliferaciones lepidicas diagnosticadas en la BIO 3 fueron adenocarcinomas mínimamente invasivos y 4 adenocarcinomas invasivos.

Revisando dichos pacientes en la base de datos se obtienen las siguientes tablas:

<i>Pacientes</i>	<i>BIO</i>	<i>Cirugía Realizada</i>	<i>AP definitiva</i>
Paciente 1	Benigno	Resección atípica	Benigno
Paciente 2	Benigno	Resección atípica	Linfoproliferativo
Paciente 3	Benigno	Resección atípica	Benigno
Paciente 4	Benigno	Resección atípica	Benigno
Paciente 5	Benigno	Resección atípica	Linfoproliferativo

Tabla 49. Pacientes con BIO de benignidad y AP definitiva.

En estos pacientes al ser lesiones poco comunes las lesiones linfoproliferativas pulmonares, precisando un tratamiento sistémico quimioterápico en caso de estar presente en algún otro órgano, no se amplía la cirugía siempre y cuando se ha asegurado la resección completa de la lesión.

En cambio, en cuestión a los pacientes diagnosticados en la BIO de proliferaciones lepidicas:

<i>Pacientes</i>	<i>BIO</i>	<i>Cirugía Realizada</i>	<i>AP definitiva</i>
Paciente 1	P. Lepídica	Resección atípica	Adeno. Mínimamente invasivo
Paciente 2	P. Lepídica	Resección atípica	Adeno. invasivo
Paciente 3	P. Lepídica	Lobectomía	Adeno. Mínimamente invasivo
Paciente 4	P. Lepídica	Lobectomía	Adeno. invasivo
Paciente 5	P. Lepídica	Resección atípica	Adeno. Mínimamente invasivo
Paciente 6	P. Lepídica	Resección atípica	Adeno. invasivo
Paciente 7	P. Lepídica	Resección atípica	Adeno. Mínimamente invasivo

Tabla 50. Pacientes con BIO de proliferación lepidica y AP definitiva.

De las proliferaciones lepidicas diagnosticadas en la BIO de los pacientes del estudio ninguna de ellas se confirmó en la anatomía patológica diferida, siendo así mismo, diagnosticados de adenocarcinoma pulmonar con componente invasivo en 3 de ellos. En 5 de estos 7 pacientes se realizó únicamente la resección atípica que se llevó a cabo para realizar la BIO.

1.3.3 Clasificación TNM patológica

Dentro de la clasificación de la 8ª edición del TNM el estadio más frecuentemente registrado fue el T1bN0M0 que corresponde al estadio IA2. Cabe destacar que ninguno de los pacientes del estudio tuvo afectación ganglionar.

1.3.4 Resecabilidad (R)

Se obtuvo la resección completa de todas las lesiones salvo un paciente registrado que, al no encontrarse la lesión en el periodo intraoperatorio, no se llevó a cabo ninguna resección pulmonar (R2) y se realizó seguimiento del paciente radiológico operándose en un segundo tiempo.

1.3.5 Tratamiento adyuvante

Tras conocer el estadio patológico y la R de las lesiones, ninguno de los pacientes incluidos en el estudio precisó tratamiento adyuvante (quimioterapia, radioterapia o ambos) debido a la ausencia de afectación ganglionar y la cirugía con R0.

1.3.6 Espirometría postoperatoria

Se realizó dicha espirometría en 40 pacientes, donde se obtuvo una media de FEV1 postoperatorio del 85,85% y una moda del 71 %, registrando un valor máximo postoperatorio de 128% y un valor mínimo de 34%.

1.3.7 Marcadores tumorales

El oncogen con más expresión en este tipo de lesiones dentro del estudio fue el EGFR en 9 pacientes (4 NVD mixtos y 5 NVD puros), seguido de ALK en 2 pacientes y PDL-1 en 1 paciente.

1.3.8 Recidiva tumoral

Se registró únicamente una recidiva en uno de los pacientes a los dos años de la intervención tras realizar una resección atípica en un NVD con anatomía patológica definitiva de carcinoma epidermoide. La recidiva se localizó a nivel de la sutura de la resección pulmonar realizándose una lobectomía pulmonar en un segundo tiempo.

1.3.9 Éxitus

Así mismo, durante la revisión de los estudios de seguimiento se registraron 8 éxitus, pero ninguno de ellos relacionado con la patología oncológica pulmonar.

2. RESULTADOS DEL ANÁLISIS BIVARIABLE Y MULTIVARIABLE _____

2.1 Asociación estadística

Mediante diferentes análisis estadísticos se llevaron a cabo las siguientes asociaciones:

2.1.1 Captación del NVD en el PET y su relación con el diagnóstico de malignidad

Se realizó el análisis estadístico a fin de establecer si la captación del NVD con SUV > 2 estaba asociado estadísticamente a un diagnóstico de malignidad.

		Resumen AP definitiva		Total
		Benigno	Maligno	
SUV	No captación o menor de 2	3	31	34(64,2%)
	Sí captación mayor a 2	1	18	19(35,8%)
Total		4(7,5%)	49(92,5%)	53(100%)

Tabla 51. Resumen de la AP definitiva y captación SUV.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,221 ^a	1	,638		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,547
N de casos válidos	53				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,73.

Tabla 52. Chi-cuadrado del resumen de la AP definitiva y captación SUV.

El valor de la chi-cuadrado y test de Fisher referida en la tabla anterior fue de 0,63 y 0,54, junto a un error alfa del 5 %, se establece que no existe relación entre la captación del NVD y su resultado anatomopatológico.

2.1.2 Tipo de resección pulmonar realizada en relación con las características del NVD

También se realizó el análisis estadístico chi-cuadrado para establecer si el tipo de resección pulmonar realizada estaba en relación con las características del NVD (mixto o puro):

		Tipo de cirugía				Total
		Lobectomía	Resección sublobar	Resección atípica	Bilobectomía	
NVD	Mixto	24	1	6	1	32(48,5%)
	Puro	17	5	12	0	34(51,5%)
Total		41(62,2%)	6(9%)	18(27,3%)	1(1,5%)	66(100%)

Tabla 53. Tipo de cirugía según tipo de NVD.

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6,807 ^a	3	,078
N de casos válidos	66		

a. 4 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,48.

Tabla 54. Chi-cuadrado del tipo de cirugía según el tipo de NVD.

El valor de la chi-cuadrado fue de 0,078 por lo que se establece que no existe relación entre las características del nódulo y la cirugía realizada.

2.1.3 Tipo de resección pulmonar realizada y relación con las complicaciones postoperatorias.

Según la resección pulmonar realizada se indagó, mediante el análisis estadístico chi-cuadrado, si al ser la resección pulmonar mayor o menor se asociaba con un mayor índice de complicaciones postoperatorias.

		Complicaciones postoperatorias			Total
		No complicaciones	Sí complicaciones leves	Sí complicaciones graves	
Tipo de cirugía	Lobectomía	32	8	1	41(62,1%)
	Resección sublobar	6	0	0	6(9%)
	Resección atípica	14	4	0	18(27,4%)
	Bilobectomía	1	0	0	1(1,5%)
Total		53(80,3%)	12(18,2%)	1(1,5%)	66(100%)

Tabla 55. Complicaciones postoperatorias según el tipo de cirugía.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,462 ^a	6	,873
N de casos válidos	66		

a. 9 casillas (75,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,02.

Tabla 56. Chi-cuadrado de complicaciones postoperatorias según el tipo de cirugía.

El valor obtenido del análisis chi-cuadrado fue de 0,873, por ello no existe relación entre las complicaciones postoperatorias y la cirugía realizada.

2.1.4 Tipo de resección pulmonar realizada y recidiva de la lesión

Se investigó si el tipo de resección pulmonar (mayor o menor) se correlacionaba con la recidiva de la patología:

		Recidiva		Total
		No recidiva	Sí recidiva	
Tipo de cirugía	Lobectomía	41	0	41(62,2%)
	Resección sublobar	6	0	6(9%)
	Resección atípica	17	1	18(27,3%)
	Bilobectomía	1	0	1(1,5%)
Total		65(98,5%)	1(1,5%)	66(100%)

Tabla 57. Recidiva neoplásica según el tipo de cirugía.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,708 ^a	3	,439
N de casos válidos	66		

a. 5 casillas (62,5%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,02.

Tabla 58. Chi-cuadrado de recidiva neoplásica según el tipo de cirugía.

Según el valor de la chi-cuadrado de Pearson reflejada en la tabla anterior de 0,439 no hubo relación el tipo de cirugía con la recidiva tumoral.

2.1.5 Localización lobar del NVD y su relación con diagnóstico de malignidad

Se indagó si la localización de la lesión pulmonar guarda asociación estadística con el diagnóstico de malignidad de esta:

		Resumen AP definitiva		Total
		Benigno	Maligno	
Localización lobar	LSD	2	27	29(43,9%)
	LM	0	5	5(7,6%)
	LID	0	7	7(10,6%)
	LSI	2	16	18(27,3%)
	LII	2	5	7(10,6%)
Total		6(9,1%)	60(90,9%)	66(100%)

Tabla 59. Localización lobar y resumen de la AP definitiva.

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,515 ^a	4	,238
N de casos válidos	66		

a. 6 casillas (60,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,38.

Tabla 60. Chi-cuadrado de la localización lobar y resumen definitivo AP.

El valor reflejado por la chi-cuadrado de Pearson fue de 0,238 lo que concluye que no existe relación entre la localización lobar y la asociación con el diagnóstico de malignidad.

2.1.6 Histología tumoral y su relación con los marcadores tumorales EGFR, ALK y PDL-1.

Durante el análisis anatomopatológico definitivo se realizan técnicas de inmunohistoquímica de marcadores tumorales y se indagó si guardaban relación con alguna histología:

- ALK:

		Definitiva AdenoC u otro		Total
		AdenoC	Resto	
ALK	negativo o no realizan	55	10	65(98,5%)
	positivo	1	0	1(1,5%)
Total		56(84,9%)	10(15,1%)	66(100%)

Tabla 61. Relación del ALK con adenocarcinoma.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,181 ^a	1	,670		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,848
N de casos válidos	66				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,33.

Tabla 62. Chi-cuadrado de la relación de ALK con adenocarcinoma.

- PDL 1:

		Definitiva AdenoC u otro		Total
		AdenoC	Resto	
PDL1	negativo o no realizan	55	10	65(98,5%)
	positivo	1	0	1(1,5%)
Total		56(84,9%)	10(15,1%)	66(100%)

Tabla 63. Relación del PDL 1 con adenocarcinoma.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,181 ^a	1	,670		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,848
N de casos válidos	66				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,16.

Tabla 64. Chi-cuadrado de la relación de PDL 1 con adenocarcinoma.

- EGFR:

		Definitiva AdenoC u otro		Total
		AdenoC	Resto	
EGFR	negativo o no realizan	48	9	57(86,4%)
	positivo	8	1	9(13,6%)
Total		56(84,9%)	10(15,1%)	66(100%)

Tabla 65. Relación del EGFR con adenocarcinoma.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,132 ^a	1	,716		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,588
N de casos válidos	66				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,48.

Tabla 66. Chi-cuadrado de la relación de EGFR con adenocarcinoma.

Según los resultados reflejados en las tablas anteriores, los resultados de la chi-cuadrado de Pearson en relación a los marcadores tumorales ALK, PDL-1 y EGFR fueron respetivamente: 0,67, 0,67 y 0,71 (test de Fisher 0,84, 0,84 y 0,58) que junto al error alfa del 5% se establece que no existe relación entre histología tumoral y el marcador tumoral.

2.1.7 Abordaje quirúrgico y su relación con las complicaciones postoperatorias

Otro punto de interés en el estudio fue si alguno de los dos abordajes empleados se correlaciona con mayores complicaciones postoperatorias, para lo cual se estableció:

		Complicaciones postoperatorias			Total
		No complicaciones	Sí complicaciones leves	Sí complicaciones graves	
Abordaje Qx	Cirugía abierta	15	6	0	21(31,3%)
	VATS	39	6	1	46(68,7%)
Total		54(80,6%)	12(18%)	1(1,4%)	67(100%)

Tabla 67. Complicaciones postoperatorias según abordaje quirúrgico.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,717 ^a	2	,257
N de casos válidos	67		

a. 3 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,31.

Tabla 68. Chi-cuadrado de las complicaciones postoperatorias según abordaje quirúrgico.

El valor del estadístico Chi-cuadrado es de 0,257 lo que nos lleva a afirmar que no existe relación entre el abordaje quirúrgico y las complicaciones postoperatorias.

2.1.8 Abordaje quirúrgico y su relación con los días de ingreso de los pacientes

Otro aspecto que se correlacionó fue si el abordaje quirúrgico empleado estaba relacionado con los días postoperatorios en el hospital:

		Abordaje Qx		Total
		Cirugía abierta	VATS	
Días de ingreso	2	0	6	6(8,9%)
	3	4	24	28(41,8%)
	4	5	6	11(16,5%)
	5	3	3	6(8,9%)
	6	4	2	6(8,9%)
	7	3	1	4(6%)
	8	0	1	1(1,5%)
	9	2	1	3(4,5%)
	13	0	1	1(1,5%)
	17	0	1	1(1,5%)
Total		21(31,3%)	46(68,7%)	67(100%)

Tabla 69. Días de ingreso en relación al abordaje quirúrgico.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	18,644 ^a	9	,028
N de casos válidos	67		

a. 17 casillas (85,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,31.

Tabla 70. Chi-cuadrado de los días de ingreso en relación al abordaje quirúrgico.

El valor del estadístico Chi cuadrado fue de 0,028 por lo que podemos afirmar que existe relación entre el abordaje quirúrgico y el número de días postoperatorios del paciente.

2.1.9 Tamaño de los NVD e invasividad de los adenocarcinomas pulmonares

El último aspecto que se correlacionó fue si el tamaño de los NVD estaba relacionado con su componente anatomopatológico de invasividad, tomando como punto de referencia los 10,5 mm.

- NVD puros

		AdenoC invasivos		Total
		AdenoC no Invasivo	AdenoC Invasivo	
Tamaño NVD puros	Tamaño < 10.5 mm	4	4	8(29,6%)
	Tamaño > 10.5 mm	5	14	19(70,4%)
Total		9(33,3%)	18(66,7%)	27(100%)

Tabla 71. Tamaño de los NVD puros y su componente de invasividad.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,421 ^a	1	,233		
Prueba exacta de Fisher				,375	,226
N de casos válidos	27				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2,67.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 72. Chi-cuadrado del tamaño de los NVD puros en relación a su componente de invasividad.

- NVD mixtos

		AdenoC invasivos		Total
		AdenoC no Invasivo	AdenoC Invasivo	
Tamaño NVD mixtos	Tamaño < 10.5 mm	3	5	8(27,6%)
	Tamaño > 10.5 mm	3	18	21(72,4%)
Total		6(20,7%)	23(70,3%)	29(100%)

Tabla 73. Tamaño de los NVD mixtos y su componente de invasividad.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,903 ^a	1	,168		
Prueba exacta de Fisher				,305	,190
N de casos válidos	29				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,66.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 74. Chi-cuadrado del tamaño de los NVD mixtos en relación a su componente de invasividad.

El valor del estadístico Chi cuadrado fue de 0,233 y del test de Fisher 0,226 para los NVD puros y de 0,168 y 0,190 para los NVD mixtos, por lo que establecemos que no hay relación entre el tamaño de los NVD y su componente de invasividad.

2.2 Regresión logística binaria

Se realizó una regresión logística binaria para expresar la probabilidad de que un NVD fuese maligno en función de ciertas variables que se presumen relevantes o influyentes.

Resumen de procesamiento de casos

Casos sin ponderar ^a		N	Porcentaje
Casos seleccionados	Incluido en el análisis	66	98,5
	Casos perdidos	1	1,5
	Total	67	100,0
Casos no seleccionados		0	,0
Total		67	100,0

a. Si la ponderación está en vigor, consulte la tabla de clasificación para el número total de casos.

Tabla 75. Resumen del procesamiento de casos de la regresión.

El cuadro anterior resume con el número de casos introducidos, los seleccionados para el análisis y los excluidos (casos perdidos, por tener algún valor faltante). La codificación de la variable dependiente fue: benigno 0 y maligno 1.

La siguiente tabla muestra la codificación empleada en las variables independientes categóricas y de control (covariables), además de señalar la frecuencia absoluta de cada valor:

Codificaciones de variables categóricas

		Frecuencia	Codificación de parámetro
			(1)
SUV	No captación o menor de 2	47	1,000
	Si captación mayor a 2	19	,000
Fumador	No fumador	20	1,000
	Si fumador	46	,000
Antecedente de neoplasia	No neo previa	33	1,000
	Si neo previa	33	,000
Recopilación NVD	NDV puro	34	1,000
	NVD mixto	32	,000
sexo	Varón	29	1,000
	Mujer	37	,000

Tabla 76. Codificación de las variables de la regresión.

La siguiente tabla permite evaluar el ajuste del modelo de regresión (hasta este momento, con un solo parámetro en la ecuación), comparando los valores predichos con los valores observados. El modelo ha clasificado correctamente a un 91% de los casos y ningún sujeto “benigno” ha sido clasificado correctamente:

Tabla de clasificación

		Observado	Pronosticado		
			Resumen definitivo AP		Porcentaje correcto
			Benigno	Maligno	
Paso 0	Resumen definitivo AP	Benigno	0	6	,0
		Maligno	0	60	100,0
		Porcentaje global			90,9

Tabla 77. Tabla cruzada del observado y pronosticado de la regresión.

Finalmente se presenta el parámetro estimado (B), su error estándar (E.T.) y su significación estadística con la prueba de Wald que es un estadístico que sigue una ley Chi cuadrado con 1 grado de libertad y la estimación de la OR (Exp(B)):

Variables en la ecuación

		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 0	Constante	2,303	,428	29,919	1	,000	10,000

Tabla 78. Variables de la ecuación de la regresión.

Sin embargo, como vemos en la subtabla inferior, como no se adquiere una significación estadística asociada al índice de Wald menor de 0,05 el proceso automático por pasos no continua, y no la incorpora a la ecuación. La siguiente tabla expresa la significación de las variables seleccionadas:

Las variables no están en la ecuación			Puntuación	gl	Sig.
Paso 0	Variables	SEXO(1)	1,993	1	,158
		SUVMAX(1)	,473	1	,492
		FUMADOR(1)	,029	1	,865
		NEOPREVIA(1)	2,933	1	,087
		NVDpm(1)	,607	1	,436
		Estadísticos globales	6,133	5	,293

Tabla 79. Significación de las variables de la regresión.

No encontramos una significación estadística en el modelo de regresión en las variables independientes. El más próximo a ello es el antecedente de neoplasia previa con una significación de 0,087.

3. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Para realizar el análisis de supervivencia de los pacientes con NVD entre enero de 2011 y junio de 2019 se realizó una revisión en agosto de 2021 de todos pacientes revisando la supervivencia y la recurrencia de la enfermedad.

Dentro del análisis de supervivencia no se incluyó al paciente que no se encontró la lesión en NDV que fue operado en un segundo tiempo ya que cuando se operó ya no constituía radiológicamente un NVD.

En nuestro estudio fueron 58 pacientes los que no presentaron el evento y 8 pacientes fueron sujetos ``perdidos'' ya que fallecieron por otras causas ajenas al evento terminal (censura por la derecha)⁹⁴.

3.1 Tiempo de recurrencia en caso de neoplasia de los NVD

El primer análisis realizado sobre los pacientes fue el análisis de la recurrencia de la neoplasia en el tiempo de observación descrito tras la intervención, obteniendo el siguiente gráfico:

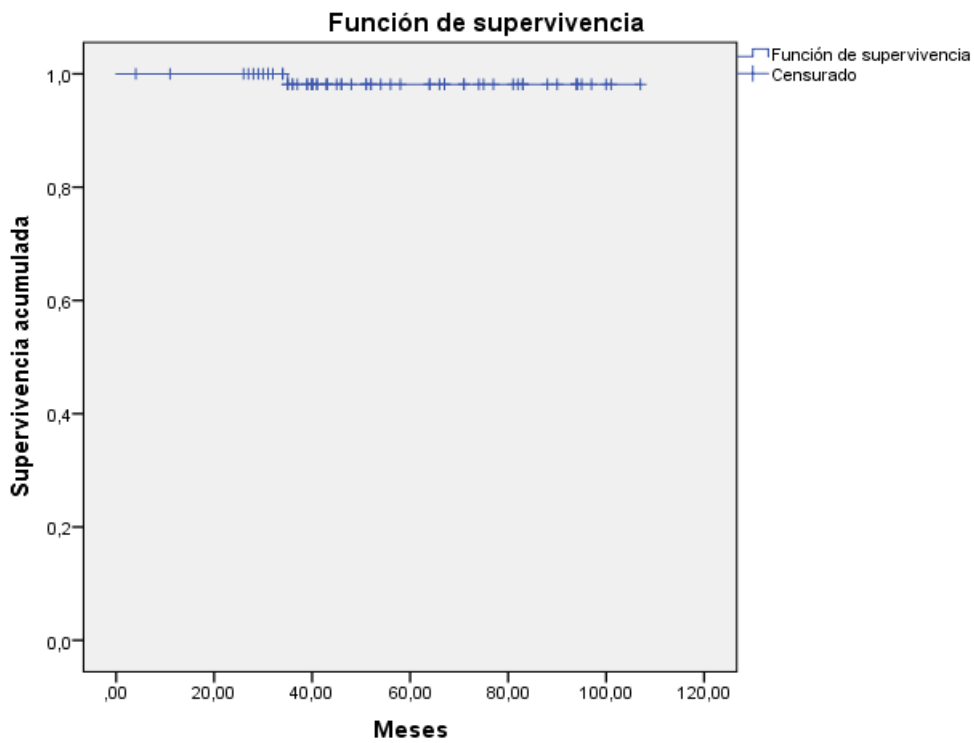


Gráfico 10. Tiempo de recurrencia de enfermedad.

Media ^a			
Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior
105,667	1,321	103,078	108,256

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Tabla 80. Media de tiempo de recurrencia.

El tiempo de recurrencia media fue de 105 meses. Solo hubo un caso de recurrencia de enfermedad en este estudio, fue a nivel sutura mecánica realizada tras una resección atípica dos años después de la cirugía. Se resolvió reinterviniendo al paciente con una lobectomía.

3.2 Supervivencia global de los pacientes con NVD

A continuación, se expresa la supervivencia global de los pacientes con NVD en el periodo de observación establecido de 124 meses obteniéndose el siguiente gráfico de Kaplan-Meier:

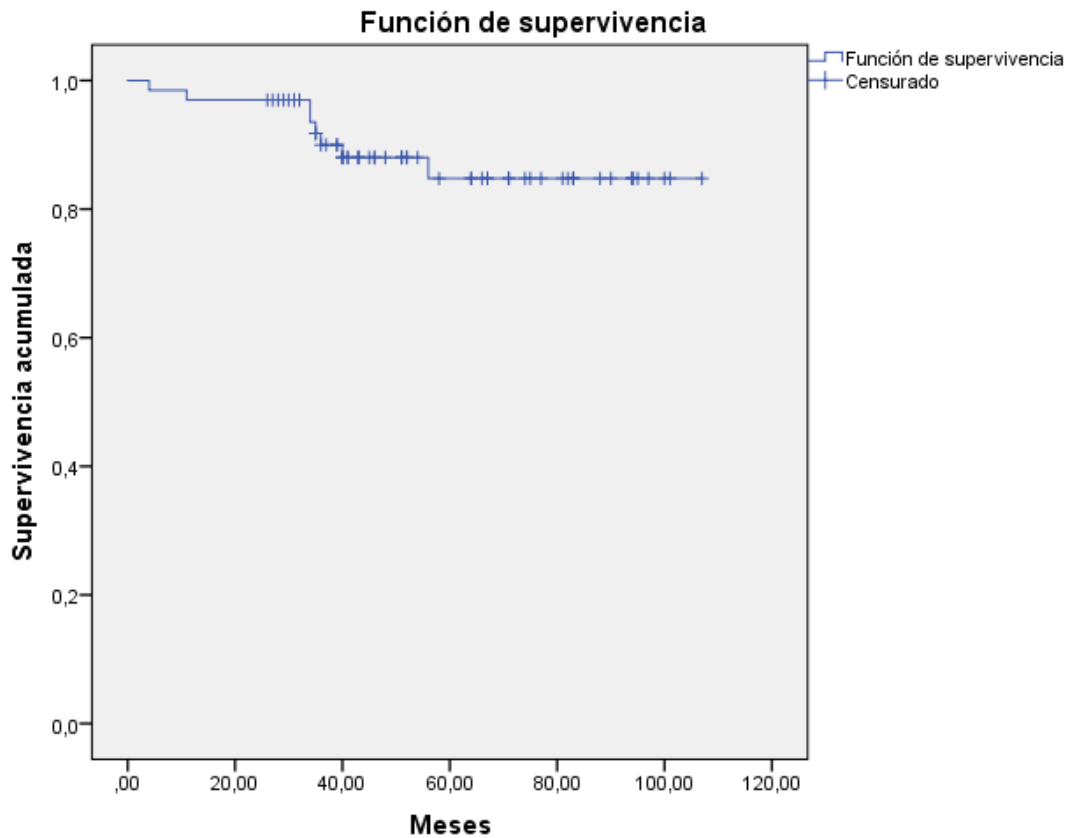


Gráfico 11. Supervivencia global de los pacientes.

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Media ^a			
Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior
95,959	3,654	88,797	103,122

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Tabla 81. Media de supervivencia global.

El tiempo medio de supervivencia fue de 96 meses. A los 5 años (60 meses) de la cirugía la probabilidad acumulada de supervivencia es del 85%. La tasa de supervivencia de los

NVD de los pacientes observados desde 2011 a 2019 analizando su supervivencia en agosto de 2021 fue superior al 80%.

3.3 Supervivencia de los pacientes de NVD con anatomía patológica definitiva de malignidad

Se obtuvo la gráfica de función de supervivencia de los pacientes con NVD con diagnóstico definitivo de malignidad:

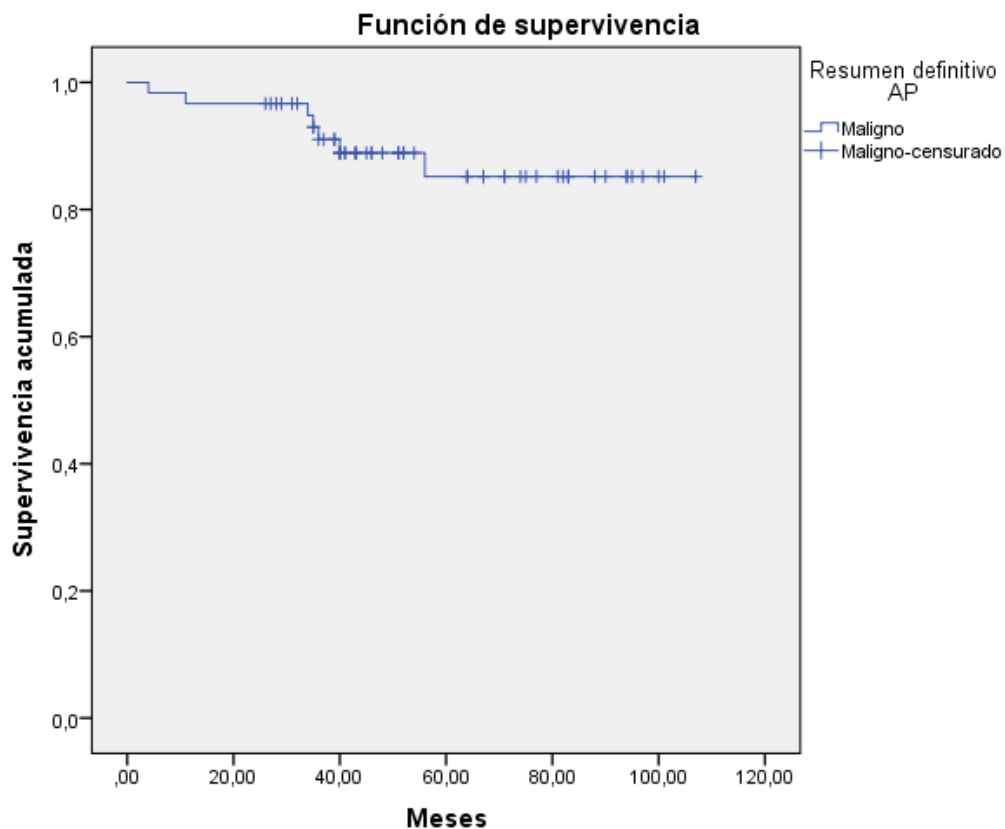


Gráfico 12. Supervivencia de los pacientes con AP definitiva de malignidad.

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Media ^a			
Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior
96,306	3,807	88,844	103,767

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Tabla 82. Media de supervivencia con AP definitiva de malignidad.

Acontecieron 7 exitus en los pacientes con diagnóstico de malignidad, la estimación del evento fue de 96,3 meses. La supervivencia a 5 años fue alrededor del 85% y al final de la observación (124 meses), más del 80% de los pacientes con diagnóstico de neoplasia no habían fallecido.

3.4 Supervivencia de los pacientes con adenocarcinoma según el estadio patológico

Se seleccionaron los pacientes con anatomía definitiva de adenocarcinoma pulmonar y se clasificaron según el estadio patológico de la octava edición del TNM:

Estadio	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
0	4	1	3	75,0%
IA1	21	2	19	90,5%
IA2	24	2	22	91,7%
IA3	6	1	5	83,3%
IB	1	0	1	100,0%
Global	56	6	50	89,3%

Tabla 83. Relación de pacientes con adenocarcinoma y estadio patológico.

A partir de estos datos se calculó la supervivencia de los pacientes obteniendo la siguiente gráfica:

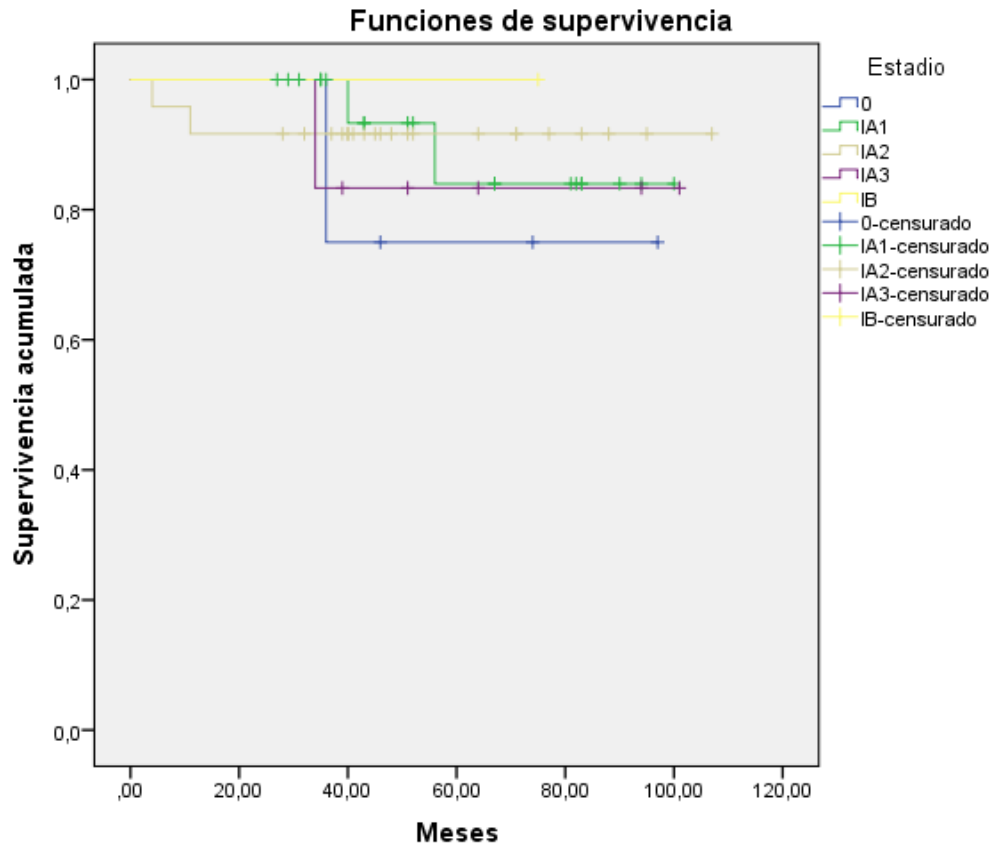


Gráfico 13. Supervivencia de los pacientes con adenocarcinoma según el estadio patológico.

Como se observa en la tabla, el estadio con mayor número de pacientes censurados fue el estadio IA2 (estadio patológico más frecuente). También cabe destacar, que los pacientes de los estadios más frecuentes (IA1 y IA2) presentan una supervivencia mayor del 80% en el periodo de observación.

La supervivencia a 5 años de los pacientes según su estadio patológico fue:

- Estadio 0: 75%
- Estadio IA1: 85%
- Estadio IA2: 90%
- Estadio IA3: 85%
- Estadio IB: 100%

3.5 Supervivencia de las neoplasias pulmonares según el tipo de cirugía realizada

Se seleccionaron los pacientes con anatomía definitiva de neoplasia de origen pulmonar (adenocarcinoma y carcinomas epidermoides) y su relación con la cirugía pulmonar realizada, obteniendo la siguiente relación:

Tipo de cirugía	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
Lobectomía	39	3	36	92,3%
Resección sublobar	6	0	6	100,0%
Resección atípica	12	4	8	66,7%
Bilobectomía	1	0	1	100,0%
Global	58	7	51	87,9%

Tabla 84. Relación de pacientes con neoplasia pulmonar y cirugía realizada.

Como se observa, el porcentaje de pacientes censurados para cada tipo de cirugía es también bastante alto. A continuación, se expresa la gráfica de supervivencia:

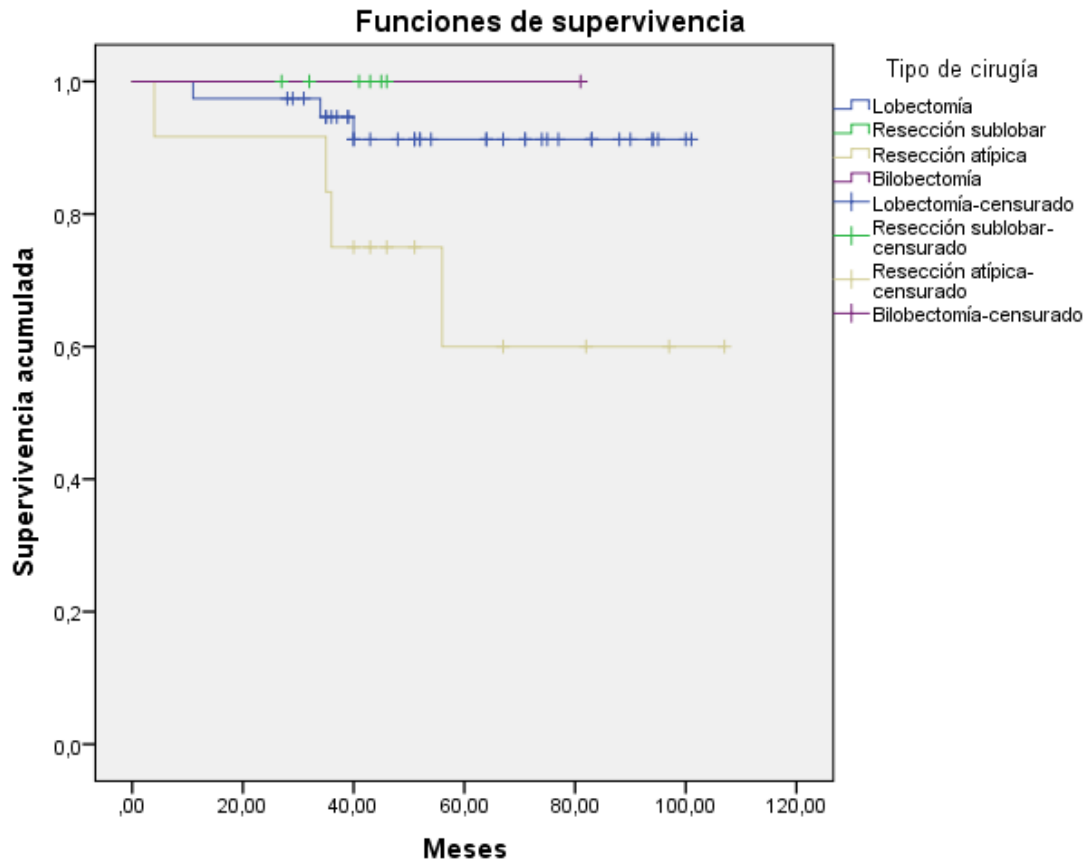


Gráfico 14. Supervivencia de los pacientes con neoplasia pulmonar según la cirugía realizada.

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	5,749	3	,124

Tabla 85. Comparaciones de la relación de pacientes con neoplasia pulmonar y cirugía realizada.

Como podemos observar los pacientes que presentan peor porcentaje de supervivencia son aquellos sometidos a resección atípica, pero como se objetiva en la prueba de Log Rank, no se observan diferencias significativas entre los tratamientos realizados.

3.6 Supervivencia de los pacientes con NVD con evento final el fallecimiento relacionado con la neoplasia pulmonar

Para realizar el análisis de supervivencia de los pacientes con NVD con evento terminal el fallecimiento por la neoplasia pulmonar, los pacientes fallecidos por otras causas pasan a ser pacientes censurados (por la derecha) por lo que el análisis de supervivencia de los pacientes en los 124 meses observados fue del 100% independientemente de la cirugía realizada.

Dicho resultado hay que interpretado con cautela ya que significa que en periodo observado no se ha llevado a cabo el evento final del estudio por lo que es posible que ocurra más tarde del periodo observado (ya sea la recurrencia de la enfermedad y/o fallecimiento por la misma).

DISCUSIÓN

Desde la introducción de la TC de baja dosis y la implantación de los programas de screening de cáncer de pulmón, cada vez es más habitual la descripción de los NVD. Este tipo de lesiones suponen un desafío diagnóstico ya que abarca dentro de su diagnóstico diferencial patologías benignas y lesiones precursoras o estadios iniciales del cáncer de pulmón.

En referencia a las lesiones precursoras del adenocarcinoma de pulmón estas pueden manifestarse tanto en forma de NVD puros o mixtos. Su naturaleza es indolente y característicamente los NVD mixtos presentan mayor probabilidad de malignidad, siendo el tamaño de la lesión y el tamaño de la parte sólida sus variables pronósticas más importantes. La parte sólida de la lesión se presenta como el descriptor clínico de la T en la clasificación TNM en vez del tamaño completo de la lesión. En cambio, a nivel patológico se describiría la T únicamente con el tamaño de la parte invasiva de la lesión⁹⁵.

A la hora de decidir cuándo intervenir un NVD se recomienda seguir las guías clínicas que describen que si un NVD persiste en el tiempo, aumenta ligeramente su tamaño o si aparece un componente sólido previamente no descrito se debe iniciar el estudio de dicha lesión. Este protocolo ha sido el seguido por nuestro grupo a la hora de sentar la indicación quirúrgica de los NVD. Como hemos podido observar previamente, el método más rentable de diagnóstico de estas lesiones actualmente es la biopsia quirúrgica (BIO)⁹⁶.

Respecto al tipo de cirugía a realizar en cuestión a la presencia de un NVD aún no tenemos ninguna recomendación categórica. Sin embargo la sociedad japonesa, siendo una de las entidades con mayor experiencia, recomienda la siguiente pauta:

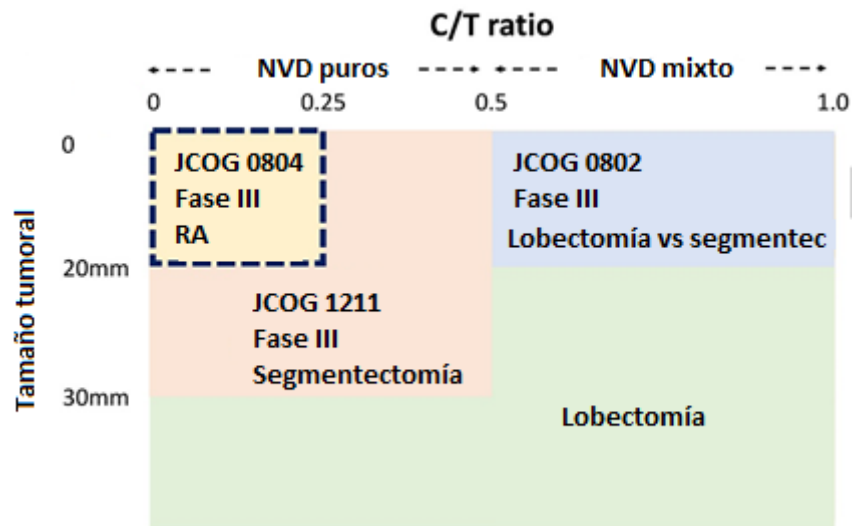


Tabla 86. Recomendación de cirugía a realizar y características del NVD. Sociedad japonesa⁹⁷.

Observando en detalle el esquema anterior, una de las herramientas que usan los grupos más experimentados a la hora de planificar la resección quirúrgica de un NVD es la medición de coeficiente C/T. Donde la "C" es el diámetro del NVD medido en la TC y "T" es el diámetro del componente mixto (si tiene). El resultado de esta proporción tiene como valor de corte el 25%, donde si es mayor que dicho porcentaje la probabilidad de invasión aumenta y si es menor dicha probabilidad disminuye⁹⁷.

A raíz de esto, los especialistas basan su recomendación a la hora de realizar segmentectomías anatómicas o resecciones en cuña:

- Resecciones en cuña o atípicas: NVD con un índice C/T menor a 0,25 y tamaño menor a 20 mm.
- Resecciones sublobares: NVD con un índice C/T menor a 0,5 y tamaño máximo de 30 mm.
- Lobectomías: NVD puros mayores a 30 mm y mayores de 20 mm en los NVD mixtos.

Siguiendo con las recomendaciones de dicha sociedad, estos expertos refieren que para los AMI se puede realizar únicamente una resección atípica y para los adenocarcinomas invasivos una resección más anatómica (segmentectomía vs lobectomía). Para tomar dicha decisión de forma correcta se precisa de una buena correlación entre la BIO y la anatomía patológica definitiva. En cuanto dispongamos de los resultados de los estudios prospectivos se podrá arrojar mayor evidencia a la hora de que tipo de resección realizar, pero lo que sí se puede concluir es que el tratamiento quirúrgico de este tipo de lesiones presenta muy buen pronóstico.

A día de hoy la lobectomía pulmonar con disección ganglionar mediastínica es el tratamiento estándar del estadio I de cáncer de pulmón de células no pequeñas⁹⁸.

Desde hace tiempo existe el interés clínico de confirmar si en los estadios precoces o en las lesiones de pequeño tamaño, las resecciones sublobares ofrecen los mismos beneficios que la resección pulmonar mayor respecto a supervivencia y recurrencia de enfermedad. Entre 1982 y 1988 `` *The Lung Cancer Study Group* `` realizó el primer ensayo clínico aleatorizado donde se comparó la lobectomía pulmonar con las resecciones sublobares obteniendo estas últimas el doble de tasas de recurrencia y peor supervivencia.

A pesar de estos hallazgos, a día de hoy, las modalidades de diagnóstico y estadificación han variado debido al avance de las pruebas de imagen en particular de la TC⁶¹. Actualmente, múltiples estudios retrospectivos han demostrado que tras una segmentectomía anatómica para nódulos sólidos menores de 2 cm se podrían obtener resultados comparables a la lobectomía en cuestiones de pronóstico y recurrencia local²² como se observa a continuación:

Autores	Tipo de estudio	Conclusión
Onatis et al. ⁹⁹	Retrospectivo de 12.632 pacientes estadio IA.	Lobectomía y segmentectomía presentan misma supervivencia.
Landreneau et al. ¹⁰⁰	Retrospectivo caso-control de 312 pacientes en cada brazo. Estadio IA.	La lobectomía presenta una mayor tasa de supervivencia global y menor recurrencia respecto a la segmentectomía, pero no es significativa.
Cao et al. ¹⁰¹	Retrospectivo de 16.819 pacientes estadio IA.	<p>-Lesiones menores a 1 cm: misma supervivencia entre resección atípica (RA), segmentectomía y lobectomía.</p> <p>-Lesiones 1,1 a 2 cm: misma supervivencia entre la segmentectomía y lobectomía.</p> <p>-Lesiones 2,1 a 3 cm: mejor supervivencia en la lobectomía.</p>
Wang et al. ¹⁰²	Metaanálisis estadio I. Pacientes mayores de 65 años. 60 cohortes.	La segmentectomía y la lobectomía no presentan diferencias significativas en supervivencia, en cambio, la RA tienen mayor riesgo de recurrencia.
Winckelmans et al. ¹⁰³	Metaanálisis estadio I. Lesiones menores a 2cm.	No se encontraron diferencias entre la segmentectomía y la lobectomía.

Tabla 87. Estudios comparativos entre lobectomía y segmentectomía.

Hasta la fecha el único estudio aleatorizado publicado es el realizado por Suzuki et al.¹⁰⁴, donde pretendían demostrar la no inferioridad de las segmentectomías anatómicas respecto a la lobectomía en lesiones sólidas menores de 2 cm en cuanto a supervivencia, mortalidad y morbilidad postoperatorias. Encontraron que, en el periodo postoperatorio, las segmentectomías anatómicas presentaban mayor fuga aérea que las lobectomías pero no en cuestión a supervivencia o morbilidad. Como conclusión resaltaron la necesidad de más estudios en este sentido, ya que podría darse un cambio de paradigma a la hora de realizar lobectomías pulmonares en estas lesiones si se confirmase una supervivencia similar y una mejoría en la función pulmonar postoperatoria.

En la mayoría de los estudios reflejados anteriormente no se especifica la presencia de los NVD, ya que estos presentan la peculiaridad de no ser sólidos (los puros) o ser subsólidos (los mixtos). A día de hoy se están realizando estudios prospectivos que arrojarán más evidencia de cara realizar resecciones sublobares en pacientes que presentan nódulos sólidos periféricos de pequeño tamaño, como es el estudio japonés (JCO0802/WJOG4607L) actualmente en fase III, donde se están esperando sus resultados próximamente¹⁰⁵.

Teniendo en cuenta la guía clínica NCCN 2021³⁷ las resecciones sublobares, incluyendo la segmentectomía anatómica y la resección en cuña, se podrían realizar en las siguientes circunstancias:

- Reserva pulmonar limitada¹⁰⁶ o comorbilidad que impide realizar una lobectomía.
- Nódulo periférico menor de 2 cm con alguna de las siguientes características¹⁰⁷:
 - ✓ Histología de adenocarcinoma in situ.
 - ✓ Nódulo con porcentaje mayor del 50% de NVD puro en la TC.
 - ✓ Tiempo de desdoblamiento en la TC mayor de 400 días.

La resección sublobar en comparación con la resección atípica/en cuña presenta la ventaja teórica de obtener mejores márgenes quirúrgicos ya que representa una resección anatómica del árbol bronquial y una mayor resección linfática al incluir los planos intersegmentarios pulmonares¹⁰⁸. Por ello, se define la resección en cuña como una resección oncológicamente menor respecto a la sublobar⁶⁰. En este sentido, cabe destacar que según la localización del NVD en ocasiones no se puede realizar la resección atípica para la BIO o su realización dificulta después, por alteración de la arquitectura anatómica pulmonar, la realización de la resección anatómica. Por esto mismo en 6 pacientes (5 lobectomías y 1 resección sublobar) no se realizó la BIO.

Otro punto de interés reside en comprobar si, específicamente en los NVD, las resecciones sublobares o las resecciones en cuña, proporcionan una supervivencia similar a la lobectomía ya que a día de hoy no hay una homogeneidad total en las recomendaciones⁹⁸. Un ejemplo de esto es el estudio de Zhang et al.¹⁰⁹ donde evidenciaron que en pacientes añosos (mayores de 70), dicha condición por si sola, no

puede justificar la realización de una resección en cuña ya que encontraron una peor supervivencia respecto a la lobectomía en pacientes con estadios precoces de cáncer de pulmón. Sin embargo, las resecciones sublobares anatómicas, al ser resecciones más limitadas presentan el beneficio de mayor preservación de la función pulmonar y menor morbilidad para el paciente^{61,110,111}.

En el análisis de nuestro estudio observamos una relación de 30 hombres (44,8%) y de 37 mujeres (55,2%) con una media de edad de $66 \pm 9,4$ años que se corresponde con los datos epidemiológicos de aparición del cáncer de pulmón, siendo más frecuente a partir de los 65 años y cada vez mayor la tendencia diagnóstica en las mujeres¹¹².

La mayoría de estos pacientes (70,2%) tuvo antecedente de hábito tabáquico (factor de riesgo más importante para el desarrollo de cáncer de pulmón)¹¹² y más de la mitad de ellos (50,7%) presentó antecedente de neoplasia previa, siendo la más frecuente la de origen digestivo.

La mayoría de los NVD de los pacientes del estudio presentó una localización en los lóbulos superiores, que constituye uno de los factores de riesgo según el modelo predictivo de Brock para el cáncer de pulmón.

Para caracterizar dichos NVD la TC fue la prueba complementaria de elección en cuanto a T y N. Una de las diferencias entre un NVD puro y uno mixto radica en que, al cambiar

la ventana del visor de la TC de pulmón a partes blandas, el componente sólido de los NVD se mantiene visible. Este sencillo paso a su vez sirve de técnica radiológica para medir en mm el porcentaje del componente sólido.

A partir de dicha prueba, se describieron 32 NVD de carácter mixto y 35 de carácter puro. El tamaño medio de los NVD puros fue de 14,7 mm y los mixtos presentaron un tamaño medio mayor de 16,7 mm debido en cierta parte a su componente sólido.

Continuando la caracterización de los NVD, según la literatura, la PET se muestra como una herramienta útil para diferenciar si un NVD presenta o no características de invasividad de la membrana basal según la captación del radiotrazador. Niu et al.¹¹³ mediante un estudio retrospectivo con 89 pacientes desde 2011 al 2018 evidenció que la combinación de la TC de alta resolución junto a la PET podría ser un método eficaz para diferenciar entre NVD preinvasivos e invasivos. En vez de utilizar el SUV máximo del NVD como índice, emplearon una corrección del mismo dividido entre el SUV del hígado (SUV índice). Los autores evidenciaron que dicho parámetro tenía mayor sensibilidad y exactitud que el SUV máximo del NVD. Como factor limitante del estudio se constató que los investigadores conocían previamente que todas las lesiones presentaban histología de malignidad.

La caracterización de si un NVD es benigno o maligno a través de la PET genera controversia debido a la cantidad de falsos negativos en nódulos menores de 8-10 mm, carcinomas in situ, carcinomas mínimamente invasivos y adenocarcinomas mucinosos de bajo grado¹¹⁴. Su utilidad está más indicada en los NVD mixtos¹¹⁵. La sensibilidad y especificidad de la PET en nódulos sólidos es alta (96,8 % y 77,8% respectivamente) pero en los NVD la sensibilidad cae en torno al 50%¹¹⁶.

A pesar de lo expuesto, en nuestro estudio la PET se realizó a la mayoría de los NVD (80,6%) independientemente de su naturaleza pura o mixta. Los resultados obtenidos mostraron que no se encontró una relación causal entre la captación del NVD y su resultado anatomopatológico, ya que la mayoría de los nódulos malignos no presentaron un SUV mayor de 2.

Además, la PET en nuestro estudio mostró un aumento de la captación a nivel ganglionar en 4 pacientes que tuvieron que someterse a una prueba invasiva para la obtención de material histológico que demostrara la ausencia de afectación maligna de los mismos antes de la cirugía de resección pulmonar. Estos hallazgos concuerdan con los obtenidos por Suh et al¹¹⁷ que obtuvieron un valor predictivo positivo de la captación ganglionar en pacientes con nódulos subsólidos de 9,6% y un valor predictivo negativo del 97%. Así mismo, se han descrito dificultades también a la hora de detectar afectación ganglionar o metástasis a distancia incluso en lesiones mixtas con una porción sólida de 3 cm o menor⁹⁶.

Como hemos podido observar, en nuestro estudio, la PET presenta una utilidad prequirúrgica limitada para diferenciar entre lesiones malignas o benignas según la captación de los NVD.

Tras la evaluación de los NVD con la TC y con la PET se realizó la clasificación clínica de los NVD según la octava edición del TNM. La mayoría de los NVD tanto puros como mixtos fue catalogada con T1bN0M0, todos entrando dentro del estadio I de la clasificación del cáncer de pulmón.

En relación a establecer un diagnóstico prequirúrgico de este tipo de lesiones, en nuestro estudio se destaca el uso de la FBC con BTB y la punción transtorácica guiada por TAC.

La BTB guiada por FBC puede presentar una baja rentabilidad debido en parte a los siguientes aspectos¹¹⁸:

- La limitación de que la mayoría de los NVD puros no se observan mediante la fluoroscopia.
- La dificultad de identificar el bronquio cuya ruta lleva a la lesión.
- La dificultad de estar efectuando la biopsia del NVD una vez que estás realizando la BTB.

La FBC se realizó a más de la mitad de los pacientes (56,7%) con el objetivo de evaluar el árbol bronquial, comprobar la ausencia de lesión endobronquial y realizar una BTB para la obtención de un diagnóstico prequirúrgico. En referencia a lo anterior, en ninguno de los pacientes evaluados en nuestro estudio se obtuvo un diagnóstico preoperatorio o hallazgos que modificaran la actitud terapéutica. Fruto de esta evidencia, en los últimos años estamos dejando de realizar FBC diagnósticas preoperatorias en los pacientes quirúrgicos con NVD.

Por el contrario, Ikezawa et al.¹¹⁹ demostraron que el uso del EBUS asociado a la navegación broncoscópica virtual puede aumentar la tasa de diagnóstico de estas lesiones. Específicamente, mediante esta técnica, consiguieron diagnosticar al 69% de los pacientes con NVD mixtos y puros (65% en puros y 70% en mixtos). Cabe destacar, que los diagnosticados tuvieron un tamaño de la lesión mayor que los no diagnosticados y la tasa de éxito aumentaba en cuanto un bronquio segmentario se dirigía directamente a la lesión.

En este mismo sentido, Ikezawa et al.¹¹⁸ también evidenciaron que con el uso de la EBUS y de una guía aumentaba el rendimiento diagnóstico de estas lesiones. Concretamente en su estudio, de los 67 pacientes sometidos a biopsia (11 NVD puros y 56 NVD mixtos) el 57% de estos (el 46% de los NVD puros y el 59% de los NDV mixtos) fueron diagnosticados sin ninguna complicación mayor.

Como podemos observar, a la hora del diagnóstico prequirúrgico de las lesiones la FBC convencional no obtiene tasas de diagnóstico rentables. El uso de otras técnicas como la broncoscopia de navegación electromagnética combinada con la TAC helicoidal (quirófano híbrido) podrían mejorar estos resultados.

El otro método de diagnóstico preoperatorio empleado en nuestra revisión fue el uso de la TC para realizar una biopsia transtorácica. Según la literatura el porcentaje diagnóstico de los NVD mediante esta técnica varía según el tamaño y las características del nódulo. Para los NVD puros menores de 10 mm la rentabilidad diagnóstica ronda el 32 %, para NVD puros de 11 a 15 mm un 50% y para NVD puros de 16 a 20 mm sube al 80%. Para los NVD mixtos, dichos porcentajes suben al 62%, al 75% y al 85 % respectivamente según su tamaño¹²⁰.

En el presente estudio, dicha técnica fue realizada en 3 pacientes: 2 NVD mixtos y 1 puro. Los NVD mixtos sometidos a TC punción presentaron un tamaño de 25 mm y 13 mm, en cambio, el NVD puro presentó un tamaño de 6,5 mm.

En ninguno de los pacientes se obtuvo un diagnóstico prequirúrgico y en uno de los NVD mixtos, como complicación derivada de la TC punción, se produjo una contusión pulmonar autolimitada. Dicha técnica se realiza con más asiduidad en nódulos pulmonares sólidos de mayor tamaño y obteniendo mejores porcentajes diagnósticos.

El valor preoperatorio de la espirometría puede ser determinante a la hora de realizar una resección pulmonar mayor o una resección sublobar según la capacidad pulmonar posterior. Por un lado, la única bilobectomía registrada en el estudio se le realizó al paciente con el FEV1 más bajo. Por el otro, al paciente con la DLCO más baja, se le realizó una resección atípica a un NVD de características puras cuya biopsia intraoperatoria fue de adenocarcinoma por lo que el valor preoperatorio de la DLCO pudo jugar un papel determinante en la decisión del tipo de cirugía realizada¹¹¹.

A nivel intraoperatorio la guía metálica (arpón) fue el método de elección para la localización intraquirúrgica de los NVD en nuestro estudio. Se realizó la misma mañana de la cirugía con el paciente en decúbito supino o prono (según la localización de la lesión) mediante anestesia local. Tras su colocación y comprobación de ausencia de complicaciones mayores, se trasladó el paciente al área prequirúrgica monitorizado en todo momento antes de la entrada en quirófano.

Una vez en el quirófano, estando el paciente preparado, a la hora de realizar la incisión y entrar en la cavidad pleural, se debe clampar y dejar sin ventilar el pulmón con el arpón colocado para evitar su desprendimiento prematuro.

Se colocó un arpón en 24 pacientes, 11 de ellos en NVD puros y 13 en NVD mixtos. Tras su aplicación se evidenciaron complicaciones de carácter leve en la mitad ellos (tasa del 50%), siendo la complicación más frecuente una vez iniciada la intervención el

desprendimiento del arpón del parénquima pulmonar; sucediendo este hecho en 5 de los pacientes. Según la literatura, el desprendimiento suele presentarse entre el 0,4 y el 6%⁷⁵ de los casos, en nuestro estudio dicho porcentaje fue del 20,8%. A pesar de ello, la efectividad del arpón en localizar los NVD fue del 83,3% en nuestra serie dado que la visualización del punto de inserción de la guía metálica en los casos en los que se desprendió también facilitó la localización del NVD.

Una vez localizado el NVD y si la localización lo permitía, se llevó a cabo una resección atípica pulmonar que contenía la lesión para su análisis intraoperatorio mediante técnicas de congelación.

Recuperando la tabla número 38 expuesta en el apartado de resultados de la BIO podemos deducir que en un 62% se obtuvo un diagnóstico de malignidad, siendo el resultado más frecuente el adenocarcinoma pulmonar sin especificar el grado de invasión. En 5 pacientes que fueron sometidos a BIO, el patólogo no identificó la lesión dentro de la resección atípica. Este hecho, aunque fue aislado, puede suceder debido a la selección del corte de la pieza analizada y no observar ninguna patología pulmonar macroscópica o microscópica.

Destacamos también que hubo 5 lesiones benignas que sumadas a las lesiones indeterminadas (la proliferación epitelial lepidica y la hiperplasia neumocitaria), obtenemos un total de 13 lesiones no concluyentes de malignidad.

El resultado anatomopatológico recibido es de vital importancia para el cirujano, ya que a raíz de la información recibida, optará por la realización de una cirugía u otra. En nuestro estudio la BIO diagnosticó con mayor proporción lesiones malignas en NVD mixtos y más benignas e indeterminadas en los NVD puros. La resección pulmonar más frecuentemente realizada fue la lobectomía pulmonar con resección ganglionar sistemática. En la tabla número 40 del apartado de resultados, se expone la cirugía realizada según la AP de la BIO. De dicha tabla podemos destacar aspectos notables como:

- A los que no se realizó BIO: de los 8 pacientes (teniendo en cuenta que a 1 de ellos no se le encontró la lesión y tampoco se le realizó resección pulmonar) se efectuaron 5 lobectomías directas cuyas lesiones se enviaron directamente a análisis diferido con la pieza quirúrgica. Este hecho se explica debido a la posible localización intrapulmonar de los NVD que no permitió realizar la BIO. Un acontecimiento semejante podría pasar sobre el paciente al que se le hizo una resección sublobar directa. En cambio, sobre el último paciente, se destaca que presentó un NVD puro periférico por el cual se optó por realizar simplemente una resección atípica amplia con grandes márgenes quirúrgicos.

- De los 5 pacientes donde no se encontró la lesión en la BIO, 4 cirujanos decidieron no ampliar más cirugía que la realizada con la BIO y 1 de ellos prefirió realizar una resección sublobar como ampliación de márgenes.
- Hubo 3 pacientes que a pesar del resultado de la BIO de lesiones no malignas (2 proliferaciones lepidicas y 1 lesión benigna) se les realizaron a todos ellos lobectomías pulmonares, al no concordar el resultado anatomopatológico recibido con la probabilidad de malignidad de la lesión.

Una vez realizada la cirugía se llevó a cabo de nuevo un análisis en parafina de las lesiones pulmonares. En los resultados obtenidos de dicho análisis se observaron diferencias sustanciales respecto a los identificados en la BIO (tabla 46 del anexo):

- El número de lesiones benignas bajó de 13 (incluyendo las lesiones benignas, la hiperplasia adenomatosa y la proliferación lepidica) a 6 (incluye al tumorlet, a la proliferación lepidica y a las lesiones benignas).
- Todas las proliferaciones lepidicas diagnosticadas por la BIO (7) fueron catalogadas en la AP definitiva como adenocarcinomas (3 mínimamente invasivos y 4 invasivos). Además, sólo se confirmó 1 proliferación lepidica dentro de los pacientes a los que no se encontró la lesión en la BIO por parte del patólogo.

- De los 7 pacientes sometidos a cirugías directas (donde no se realizó la BIO), hubo 1 paciente con diagnóstico de lesión benigna y el resto de lesiones fueron malignas.
- En referencia a los pacientes donde el patólogo no identificó lesión en la BIO, en la anatomía definitiva se confirmó 1 lesión benigna y el resto fueron lesiones malignas.
- El paciente que en la BIO fue diagnosticado de hiperplasia adenomatosa, tras el análisis definitivo dicho diagnóstico fue corregido a adenocarcinoma invasivo.

Las lobectomías pulmonares realizadas a los pacientes cuya lesión en la BIO resultó ser no maligna (1 lesión benigna y 2 proliferaciones lepidicas) se llevaron a cabo por decisión del cirujano responsable; ya que, conociendo de antemano que la BIO presenta ciertas limitaciones a la hora de establecer un diagnóstico preciso (sobre todo en este tipo de lesiones) se puso en contexto la lesión radiológica, los antecedentes y la opinión del paciente comentada previamente antes de la intervención.

Profundizando en dichas lesiones:

- El primer paciente presentó un NVD de características puras en el lóbulo medio con antecedente neoplásico de origen urológico que, a pesar de que la BIO señaló una anatomía de lesión de benigna, se le realizó una lobectomía. La

anatomía patológica definitiva de dicha lesión resultó de tumor linfoproliferativo pulmonar.

- El segundo paciente presentó también un nódulo de características puras en el lóbulo inferior izquierdo y no presentaba antecedentes de neoplasia previa. La BIO informó de proliferación lepidica, pero se decidió realizar una lobectomía inferior izquierda. La anatomía patológica de dicho NVD concluyó en adenocarcinoma mínimamente invasivo.
- El tercer paciente presentó un NVD de características puras en el lóbulo superior derecho. Este paciente tampoco presentaba antecedentes personales de neoplasia previa. La BIO informó la lesión de proliferación lepidica pero también se realizó una lobectomía pulmonar. El resultado definitivo de la lesión fue de adenocarcinoma invasivo.

Como podemos observar, en los 3 pacientes las lesiones que presentaron fueron NVD puros los cuales muestran mayores problemas a la hora de interpretarlos mediante las técnicas de congelación de la BIO. Concretamente, 2 de los 3 pacientes presentaban las lesiones en lóbulos de pequeño tamaño (3 segmentos en el LSD y 2 segmentos en el LM) y asumiendo que el porcentaje de variabilidad diagnóstica en este tipo de lesiones es alto se optó por un tratamiento radical. En nuestro estudio, el porcentaje de acierto de la BIO en las lesiones malignas fue del 90% en NVD mixtos y del 46% para NVD puros.

Respecto al paciente al cual no se le encontró la lesión durante la cirugía, presentó un nódulo de características puras ubicado en el lóbulo superior derecho, habiendo sido intervenido por cirugía abierta en el 2012. Durante dicha exploración quirúrgica no se logró localizar la lesión pulmonar, siendo así necesario acudir a diferentes compañeros de especialidad para su ubicación sin éxito. Teniendo en cuenta que no se utilizó ningún marcaje prequirúrgico de la lesión y sumado a la dificultad de localizar estas lesiones por palpación, en ese momento se optó por no realizar ninguna resección pulmonar. A este paciente se le mantuvo seguimiento hasta que en 2017 se le realizó una lobectomía superior derecha.

Por último, también llama la atención el paciente que presentando un NVD la cirugía realizada fuera una bilobectomía pulmonar. Revisando dicho caso, el NVD se ubicaba en el LSD y tras observar que el lóbulo medio se encontraba hipoplásico, se le practicó la bilobectomía superior y media.

Los NVD muestran mejores tasas de supervivencia respecto a los pacientes con nódulos sólidos⁵⁹ ya que presentan histologías más favorables (AIS, AMI, etc.)⁶⁰. Debido a esto, se obtienen tasas de supervivencia libre de enfermedad a 5 años superiores a los de pacientes con nódulos sólidos (95 % en pacientes con NVD vs 65% en sólidos)⁹⁸. La incidencia de cáncer de pulmón en forma de NVD ha aumentado en torno a un 63%¹¹⁶, motivo por el cual nuestro estudio se centra en el tratamiento quirúrgico de lesiones precoces neoplásicas como pueden ser los NVD.

El siguiente gráfico pertenece al grupo clínico oncológico japonés¹²¹ donde se observa la comparación de supervivencias entre los nódulos con componente deslustrado y las lesiones sólidas:

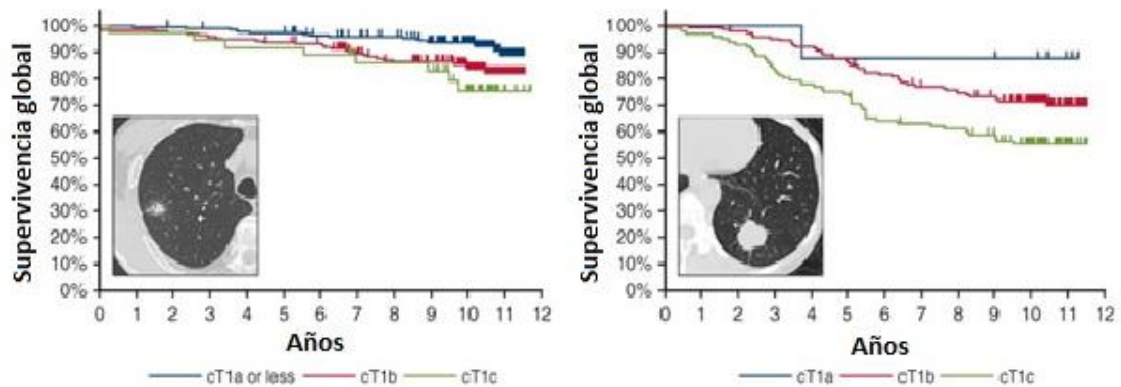


Gráfico 15. Comparación entre la supervivencia de nódulos sólidos y NVD¹²¹.

Como se puede observar, a misma T clínica de la clasificación TNM, según presente o no cierto componente de NVD, las curvas de supervivencia son distintas en cuanto aumenta el tamaño de la lesión pulmonar.

En nuestro análisis, el tiempo de observación fue de 124 meses (siendo el mayor tiempo de 124 meses y el menor de 26 meses) obteniéndose una supervivencia global de los pacientes superior al 80%. Estratificando dicha supervivencia por la patología neoplásica pulmonar, la supervivencia global de los pacientes intervenidos fue del 100%, ya que los éxitos acontecidos no tuvieron relación con la neoplasia pulmonar.

La supervivencia resultó ser independiente de la cirugía realizada (lobectomía, resección atípica o resección sublobar)¹²² siendo el estadio clínico mayoritario el IA2 (T1bN0M0). La mayoría de las resecciones atípicas (segunda cirugía más realizada en frecuencia) se llevaron a cabo en NVD puros y, a pesar de obtener resultados de neoplasias infiltrantes en la anatomía definitiva, los pacientes prefirieron mantener el seguimiento radiológico más que la reintervención quirúrgica.

Además, los resultados obtenidos en cuanto a la supervivencia se correlacionan a los de otros estudios como Tsutani et al.¹⁰⁸ donde en NVD puros obtenían una supervivencia similar a los 3 años tras realizar una lobectomía o una resección sublobar. También se correlacionan con el estudio de Sagawa et al.¹¹⁴, quienes compararon en un ensayo multicéntrico la supervivencia a 5 años de pacientes con NDV puros tratados con resección atípica o segmentectomía anatómica. En dicho estudio se obtuvieron supervivencias del 100% y del 98,1% sin ninguna recurrencia de enfermedad. Así mismo, también concuerda con el estudio de Moon et al.¹²³, quienes realizaron un análisis retrospectivo de 191 pacientes con NVD predominantemente puros sometidos a lobectomías o resecciones sublobares obteniendo ambos grupos obtuvieron una supervivencia libre de enfermedad a 5 años del 100%.

Cabe añadir que se ha observado cierta relación entre el componente sólido y la probabilidad de invasión de la membrana basal, pero también se ha descrito ampliamente la presencia de patología invasiva en NVD puros como ocurre en nuestro estudio^{33,114,123}. Siguiendo esta línea, el diagnóstico más frecuente tanto en NVD puros

como en mixtos fue de adenocarcinoma pulmonar invasivo (concretamente un 52,9% de los NVD puros y un 72% de los NVD mixtos diagnosticados de adenocarcinoma tuvieron un componente invasivo) y además, en nuestro estudio, la presencia del componente invasivo no se correlacionó con el tamaño de la lesión en ninguno de los dos tipos de NVD.

Ante los buenos resultados de supervivencia con el tratamiento quirúrgico y al no poder correlacionar los nódulos mixtos y puros con patología maligna o benigna preoperatoriamente, sugiere hacer un manejo quirúrgico de esta patología como si se tratase de una lesión maligna.

En relación a lo anterior, otro argumento a favor de un manejo quirúrgico en este sentido es que la mortalidad intra y perioperatoria de los pacientes sometidos a cirugía fue del 0%. La tasa de complicaciones postoperatorias varía en la bibliografía, pero en relación a la VATS se estima entre 15-16 % y en la cirugía abierta en torno al 25%¹²⁴. En nuestro estudio, dicha tasa resultó en un 19,7%. Desglosando este porcentaje obtenemos una tasa de complicaciones de la VATS del 10,6% y de la cirugía abierta del 9,09%. Dentro de las complicaciones postoperatorias hay que resaltar que la mayoría de ellas fue de carácter leve aumentando únicamente la estancia hospitalaria independientemente del abordaje quirúrgico y de la cirugía realizada.

En cuanto al tipo de cirugía, cabe destacar que la VATS se realizó en un 68,7% de los pacientes, siendo el más utilizado del presente estudio y que al ser un abordaje

mínimamente invasivo permitió una recuperación más temprana con una estancia hospitalaria media de 3,97 días en una cirugía mayor pulmonar.

Además, todos los pacientes intervenidos, presentaron una anatomía patológica de resección completa R0, no precisando en ninguno de los pacientes tratamiento adyuvante quimioterápico o radioterápico.

Es interesante destacar que en nuestro estudio solo hubo 1 paciente con recurrencia de la enfermedad a los 2 años de realizar una resección atípica en un NVD de características puras con anatomía patológica definitiva de carcinoma epidermoide (con recidiva en la sutura mecánica). Los factores de riesgo de recurrencia de este tipo de lesiones que se han descrito son el margen de resección y la presencia de un NVD de características mixtas, es decir, con cierto componente sólido¹²⁵. Dicho paciente, fue intervenido en un segundo tiempo realizándose una lobectomía y persistiendo libre de enfermedad al final del análisis temporal.

1. LIMITACIONES

Este estudio presenta las limitaciones de ser un estudio retrospectivo y ser de una sola institución. Por otra parte, los NVD que finalmente se sometieron a cirugía han sido previamente estudiados y seguidos clínicamente por el servicio de Neumología, de ahí la alta tasa de malignidad mostrada. Otro factor limitante ha sido que el periodo de observación de algunos pacientes ha sido limitado, siendo el menor periodo de 26

meses. Por último, en el análisis multivariable encontramos que intentar construir un modelo con muchas variables puede ser de gran complejidad cuando hay pocas observaciones, ocasionando estimaciones inestables y poco precisas.

Se obtendrá mayor evidencia científica y se propondrán nuevas recomendaciones cuando se obtengan los resultados de los estudios prospectivos y aleatorizados que pueden dar un cambio de paradigma en el tratamiento de estas lesiones pulmonares.

CONCLUSIONES

1-La capacidad de predicción de malignidad de la PET en los NVD es muy baja ya que no se encontró asociación estadística entre la captación del radiotrazador con el diagnóstico de malignidad.

2-La utilización de la guía metálica o arpón presentó una eficacia para la localización de los NVD del 83,3%.

3-El diagnóstico anatomopatológico definitivo más frecuente tanto en NVD puros como mixtos fue de adenocarcinoma invasivo.

4-La mortalidad quirúrgica de los pacientes del estudio fue del 0%.

5-El porcentaje de acierto de la biopsia intraoperatoria respecto a la anatomía patológica definitiva en los NVD mixtos fue de un 90% y respecto a los NVD puros fue de un 46%.

6-El abordaje quirúrgico videotoracoscópico se tradujo en una estancia hospitalaria postoperatoria menor estadísticamente significativa.

7-La fibrobroncoscopia y la tomografía computarizada con punción transtorácica no mostraron utilidad como técnica de diagnóstico preoperatorio de los nódulos en vidrio deslustrado puros o mixtos.

8-No existe relación estadísticamente significativa entre los marcadores tumorales EGFR, ALK y PDL-1 y la histología tumoral de los NVD.

9-El tratamiento quirúrgico de los adenocarcinomas descritos como NVD presenta muy buen pronóstico puesto que, independientemente de la cirugía realizada, la supervivencia de los pacientes fue del 100% en el periodo de observación con evento terminal el fallecimiento por la neoplasia pulmonar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global epidemiology of lung cancer. *Ann Glob Health*. 2019;85(1):1-16.

2. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 world health organization classification of lung tumors: Impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J Thorac Oncol*. 2015; 10(9):1243-1260.

3. Schabath MB, Cote ML. Cancer progress and priorities: Lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019; 28(10):1563-1579.

4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(1):7-34.

5. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11(1):39-51.

6. Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, la Vecchia C, Boffetta P. Risk factors for lung cancer worldwide. *Eur Respir J*. 2016;48(3):889-902.

7. Pallis AG, Syrigos KN. Lung cancer in never smokers: Disease characteristics and risk factors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88(3):494-503.

8. Brüske-Hohlfeld I. Environmental and occupational risk factors for lung cancer. En: Verma M. *Cancer Epidemiology Volume 2: Modifiable factors*. Bethesda: Humana Press; 2008. 3-24.

9. Samet JM, Avila-Tang E, Boffetta P, Hannan LM, Olivo-Marston S, Thun MJ, et al. Lung cancer in never smokers: Clinical epidemiology and environmental risk factors. *Clin Cancer Res*. 2009;15(18):5626-45.

10. Akhtar N, Bansal JG. Risk factors of lung cancer in nonsmoker. *Curr Prob Cancer*. 2017;41(5):328-339.

11. Ballester B, Milara J, Cortijo J. Idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer: Mechanisms and molecular targets. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3):593.

12. Bravo-Iñiguez CE, Fox SW, de Leon LE, Tarascio JN, Jaklitsch MT, Jacobson FL. Cumulative nonsmoking risk factors increase the probability of developing lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;158(4):1248-1254.

13. Qiu ZX, Cheng Y, Liu D, Wang WY, Wu X, Wu WL, et al. Clinical, pathological, and radiological characteristics of solitary ground-glass opacity lung nodules on high-resolution computed tomography. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:1445-1453.
14. Chang B, Hwang JH, Choi YH, Chung MP, Kim H, Kwon OJ, et al. Natural history of pure ground-glass opacity lung nodules detected by low-dose CT scan. *Chest.* 2013; 143(1):172-178.
15. Aoki T. Growth of pure ground-glass lung nodule detected at computed tomography. *J Thorac Dis.* 2015;7(9):E326-E328.
16. Sihoe ADL, Cardillo G. Solitary pulmonary ground-glass opacity: Is it time for new surgical guidelines? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;52(5):848-851.
17. Wang J, Ma H, Ni CJ, He JK, Ma HT, Ge JF. Clinical characteristics and prognosis of ground-glass opacity nodules in young patients. *J Thorac Dis.* 2019;11(2):557-563.
18. Lee CT. What do we know about ground-glass opacity nodules in the lung? *Transl Lung Cancer Res.* 2015;4(5):656-659.

19. Hiramatsu M, Inagaki T, Inagaki T, Matsui Y, Satoh Y, Okumura S, et al. Pulmonary ground-glass opacity (GGO) lesions-large size and a history of lung cancer are risk factors for growth. *J Thorac Oncol*. 2008;3(11):1245-1250.

20. Kobayashi Y, Sakao Y, Deshpande GA, Fukui T, Mizuno T, Kuroda H, et al. The association between baseline clinical-radiological characteristics and growth of pulmonary nodules with ground-glass opacity. *Lung Cancer*. 2014;83(1):61-66.

21. Álvarez Martínez CJ, Bastarrika Alemañ G, Disdier Vicente C, Fernández Villar A, Hernández Hernández JR, Maldonado Suárez A, et al. Normativa sobre el manejo del nódulo pulmonar solitario. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(7):285-293.

22. Korb ML, Burt BM. The elusive ground glass opacity, revealed. *J Thorac Dis*. 2018; 10(Suppl 33):S3828-S3830.

23. Travis WD, Asamura H, Bankier AA, Beasley MB, Detterbeck F, Flieder DB, et al. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for coding T categories for subsolid nodules and assessment of tumor size in part-solid tumors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11(8):1204-1223.

24. Wang L, Shen W, Xi Y, Liu S, Zheng D, Jin C. Nomogram for predicting the risk of invasive pulmonary adenocarcinoma for pure ground-glass nodules. *Ann Thorac Surg.* 2018;105(4):1058-1064.
25. Gao JW, Rizzo S, Ma LH, Qiu XY, Warth A, Seki N, et al. Pulmonary ground-glass opacity: Computed tomography features, histopathology and molecular pathology. *Transl Lung Cancer Res.* 2017; 6(1):68-75.
26. Lee SM, Park CM, Goo JM, Lee HJ, Wi JY, Kang CH. Invasive pulmonary adenocarcinomas versus preinvasive lesions appearing as ground-glass nodules: Differentiation by using CT features. *Radiology.* 2013;268(1):265-273.
27. Chae HD, Park CM, Park SJ, Lee SM, Kim KG, Goo JM. Computerized texture analysis of persistent part-solid ground-glass nodules: Differentiation of preinvasive lesions from invasive pulmonary adenocarcinomas. *Radiology.* 2014;273(1):285-293.
28. Montoro Zulueta J, Esteban Rodríguez I, Moreno Zabaleta R. Clasificación patológica de tumores pulmonares. Características histológicas, inmunocitoquímicas y moleculares. En: *Actualización en el carcinoma broncogénico. Volumen XIX.* Madrid: Editorial Ergon;2012. 25-40.

29. Garinet S, Wang P, Mansuet-Lupo A, Fournel L, Wislez M, Blons H. Updated prognostic factors in localized NSCLC. *Cancers (Basel)*. 2022;14(6):1400.
30. Suh YJ, Lee HJ, Kim YT, Kang CH, Park IK, Jeon YK, et al. Added prognostic value of CT characteristics and IASLC/ATS/ERS histologic subtype in surgically resected lung adenocarcinomas. *Lung Cancer*. 2018;120:130-136.
31. Zhang Y, Qiang JW, Ye JD, Ye XD, Zhang J. High resolution CT in differentiating minimally invasive component in early lung adenocarcinoma. *Lung Cancer*. 2014;84(3):236-241.
32. Matsuguma H, Mori K, Nakahara R, Suzuki H, Kasai T, Kamiyama Y, et al. Characteristics of subsolid pulmonary nodules showing growth during follow-up with CT scanning. *Chest*. 2013;143(2):436-443.
33. Jin X, Zhao S hong, Gao J, Wang D jun, Wu J, Wu C chong, et al. CT characteristics and pathological implications of early stage (T1N0M0) lung adenocarcinoma with pure ground-glass opacity. *Eur Radiol*. 2015;25(9):2532-2540.

34. Moon Y, Sung SW, Lee KY, Sim SB, Park JK. Pure ground-glass opacity on chest computed tomography: Predictive factors for invasive adenocarcinoma. *J Thorac Dis.* 2016;8(7):1561-1570.

35. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, Lee KS, Leung ANC, Mayo JR, et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology.* 2017;284(1):228-243.

36. Naidich DP, Bankier AA, MacMahon H, Schaefer-Prokop CM, Pistolesi M, Goo JM, et al. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: A statement from the Fleischner Society. *Radiology.* 2013;266(1):304-317.

37. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, et al. Non-small cell lung cancer, Version 3.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(5):497–530.

38. Hirsch FR, Scagliotti G v., Mulshine JL, Kwon R, Curran WJ, Wu YL, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. *Lancet.* 2017;389(10066):299-311.

39. Chung M, Tam K, Wallace C, Yip R, Yankelevitz DF, Henschke CI. International early lung cancer action program: update on lung cancer screening and the management of CT screen-detected findings. *AME Med J*. 2017;2:129.

40. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, et al. Early lung cancer action project: Overall design and findings from baseline screening. *Lancet*. 1999;354(9173):99-105.

41. Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med*. 2006;355(17):1763-1771.

42. Wood DE, Kazerooni EA, Aberle D, Berman A, Brown LM, Eapen GA, et al. Lung cancer screening, Version 1.2022 Featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(7):754-764.

43. Arbour KC, Riely GJ. Systemic therapy for locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer: A review. *JAMA*. 2019;322(8):764-774.

44. Oberndorfer F, Müllauer L. Molecular pathology of lung cancer: Current status and perspectives. *Curr Opin Oncol*. 2018;30(2):69-76.

45. Villalobos P, Wistuba II. Lung cancer biomarkers. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2017;31(1):13-29.
46. Sun F, Xi J, Zhan C, Yang X, Wang L, Shi Y, et al. Ground glass opacities: Imaging, pathology, and gene mutations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;156(2):808-813.
47. Liu X, Wang P, Zhang C, Ma Z. Epidermal growth factor receptor (EGFR): A rising star in the era of precision medicine of lung cancer. *Oncotarget.* 2017;8(30):50209-50220.
48. Yoneda K, Imanishi N, Ichiki Y, Tanaka F. Treatment of non-small cell lung cancer with EGFR-mutations. *J UOEH.* 2019;41(2):153-163.
49. Golding B, Luu A, Jones R, Vilorio-Petit AM. The function and therapeutic targeting of anaplastic lymphoma kinase (ALK) in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Mol Cancer.* 2018;17(1):52.
50. Sgambato A, Casaluce F, Maione P, Gridelli C. Targeted therapies in non-small cell lung cancer: a focus on ALK/ROS1 tyrosine kinase inhibitors. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018;18(1):71-80.

51. Rosas G, Ruiz R, Araujo JM, Pinto JA, Mas L. ALK rearrangements: Biology, detection and opportunities of therapy in non-small cell lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;136:48-55.

52. Yu H, Boyle TA, Zhou C, Rimm DL, Hirsch FR. PD-L1 expression in lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11(7):964-75.

53. Tsoukalas N, Kiakou M, Tsapakidis K, Tolia M, Aravantinou-Fatorou E, Baxevanos P, et al. PD-1 and PD-L1 as immunotherapy targets and biomarkers in non-small cell lung cancer. *J BUON.* 2019;24(3):883-888.

54. Abu Hejleh T, Furqan M, Ballas Z, Clamon G. The clinical significance of soluble PD-1 and PD-L1 in lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;143:148-152.

55. Sánchez de Cos Escuín J. Nueva inmunoterapia y cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol.* 2017;53(12):682-687.

56. Doroshov DB, Sanmamed MF, Hastings K, Politi K, Rimm DL, Chen L, et al. Immunotherapy in non-small cell lung cancer: Facts and hopes. *Clin Cancer Res.* 2019; 25(15):4592-4602.

57. Bodor JN, Boumber Y, Borghaei H. Biomarkers for immune checkpoint inhibition in non–small cell lung cancer (NSCLC). *Cancer*. 2020;126(2):260-270.
58. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non–small cell lung cancer: epidemiology, screening, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(8):1623-1640.
59. Zhong C, Sakurai H, Wei S, Fang W, Asamura H. Sublobar resections for small-sized stage Ia lung adenocarcinoma: A Sino-Japanese multicenter study. *J Thorac Dis*. 2018;10(2):991-998.
60. Sakurai H, Asamura H. Sublobar resection for early-stage lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2014;3(3):164-172.
61. Speicher PJ, Gu L, Gulack BC, Wang X, D’Amico TA, Hartwig MG, et al. Sublobar resection for clinical stage IA non-small-cell lung cancer in the United States. *Clin Lung Cancer*. 2016;17(1):47-55.
62. Datta D, Lahiri B. Preoperative evaluation of patients undergoing lung resection surgery. *Chest*. 2003;123(6):2096-2103.

63. Shamji FM, Beauchamp G. Assessment of operability and resectability in lung cancer. *Thorac Surg Clin.* 2021;31(4):379-391.

64. Matheos T, Ram L, Canelli R. Preoperative evaluation for thoracic surgery. *Thorac Surg Clin.* 2020;30(3):241-247.

65. Rocca G della, Vetrugno L, Coccia C, Pierconti F, Badagliacca R, Vizza CD, et al. Preoperative evaluation of patients undergoing lung resection surgery: Defining the role of the anesthesiologist on a multidisciplinary team. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016; 30(2):530-538.

66. Roy PM. Preoperative pulmonary evaluation for lung resection. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2018;34(3):296-300.

67. El-Sherief AH, Lau CT, Carter BW, Wu CC. Staging lung cancer: regional lymph node classification. *Radiol Clin North Am.* 2018;56(3):399-409.

68. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P. The IASLC lung cancer staging project: A proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2009;4(5):568-577.

69. El-Sherief AH, Lau CT, Wu CC, Drake RL, Abbott GF, Rice TW. International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) lymph node map: Radiologic review with CT illustration. *Radiographics*. 2014;34(6):1680-1691.

70. de Ieyn P, Doooms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;45(5):787-798.

71. Rami Porta R. Estadificación ganglionar intraoperatoria en la cirugía del carcinoma broncogénico. Documento de consenso. *Arch Bronconeumol*. 2001;37(11):495-503.

72. Suzuki K, Nagai K, Yoshida J, Ohmatsu H, Takahashi K, Nishimura M, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery for small indeterminate pulmonary nodules: Indications for preoperative marking. *Chest*. 1999;115(2):563-568.

73. Sortini A, Carrella G, Sortini D, Pozza E. Single pulmonary nodules: Localization with intrathoracoscopic ultrasound - a prospective study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;22(3):440-442.

74. Krinsky WS, Minnich DJ, Cattaneo SM, Sarkar SA, Harley DP, Finley DJ, et al. Thoracoscopic detection of occult indeterminate pulmonary nodules using bronchoscopic pleural dye marking. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2014;4(1).
75. Partik BL, Leung AN, Müller MR, Breitenseher M, Eckersberger F, Dekan G, et al. Using a dedicated lung-marker system for localization of pulmonary nodules before thoracoscopic surgery. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;180(3):805-809.
76. Rostambeigi N, Scanlon P, Flanagan S, Frank N, Talaie R, Andrade R, et al. CT fluoroscopic-guided coil localization of lung nodules prior to video-assisted thoracoscopic surgical resection reduces complications compared to hook wire localization. *J Vasc Interv Radiol.* 2019;30(3):453-459.
77. Grogan EL, Jones DR, Kozower BD, Simmons WD, Daniel TM. Identification of small lung nodules: technique of radiotracer-guided thoracoscopic biopsy. *Ann Thorac Surg.* 2008;85(2):S772-7.
78. Park CH, Han K, Hur J, Lee SM, Lee JW, Hwang SH, et al. Comparative effectiveness and safety of preoperative lung localization for pulmonary nodules: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2017;151(2):316-328.

79. Fang HY, Chang KW, Chao YK. Hybrid operating room for the intraoperative CT-guided localization of pulmonary nodules. *Ann Transl Med.* 2019;7(2):34.
80. Klapper J, D'Amico TA. VATS versus open surgery for lung cancer resection: Moving toward a minimally invasive approach. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015;13(2):162-4.
81. Cheng AM, Wood DE. VATS versus open surgery for lung cancer resection: Moving beyond the incision. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015;13(2):166-170.
82. Long H, Tan Q, Luo Q, Wang Z, Jiang G, Situ D, et al. Thoracoscopic surgery versus thoracotomy for lung cancer: short-term outcomes of a randomized trial. *Ann Thorac Surg.* 2018;105(2):386-392.
83. Rauma V, Andersson S, Robinson EM, Räsänen J v., Sintonen H, Salo JA, et al. Thoracotomy and VATS surgery in local non-small-cell lung cancer: differences in long-term health-related quality of life. *Clin Lung Cancer.* 2019;20(5):378-383.
84. Hernandez-Vaquero D, Vigil-Escalera C, Pérez-Méndez I, Gutiérrez A, Avanzas P, Wei Y, et al. Survival after thoracoscopic surgery or open lobectomy: systematic review and meta-analysis. *Ann Thorac Surg.* 2021;111(1):302-313.

85. Soliman BG, Nguyen DT, Chan EY, Chihara RK, Meisenbach LM, Graviss EA, et al. Impact of da Vinci Xi robot in pulmonary resection. *J Thorac Dis.* 2020;12(7):3561-3572.
86. Kaufmann K, Heinrich S. Minimizing postoperative pulmonary complications in thoracic surgery patients. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2021;34(1):13-19.
87. Leuzzi G, Facciolo F, Pastorino U, Rocco G. Methods for the postoperative management of the thoracic oncology patients: Lessons from the clinic. *Expert Rev Respir Med.* 2015;9(6):751-767.
88. Li YP, Shen L, Huang W, Hu XF, Xie D, Yang J, et al. Prevalence and risk factors of acute pulmonary embolism in patients with lung cancer surgery. *Semin Thromb Hemost.* 2018;44(4):334-340.
89. Muñoz de Cabo C, Hermoso Alarza F, Cossio Rodriguez AM, Martín Delgado MC. Manejo perioperatorio en cirugía torácica. *Med Intensiva.* 2020;44(3):185-191.
90. Batchelor TJP, Rasburn NJ, Abdelnour-Berchtold E, Brunelli A, Cerfolio RJ, Gonzalez M, et al. Guidelines for enhanced recovery after lung surgery: Recommendations of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;55(1):91-115.

91-Colice GL, Rubins J, Unger M. Follow-up and surveillance of the lung cancer patient following curative-intent therapy. *Chest*. 2003;123(1 Suppl):272S-283S.

92. Hanna WC, Keshavjee S. How to follow up patients after curative resection of lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;25(3):213-217.

93. Martinez de Pancorbo C. Hospital Universitario 12 de Octubre. Memoria 2019. Edicion 11/2020. Madrid. Servicio Madrileño de Salud. 2019.

94. Rebasa P. Conceptos básicos del análisis de supervivencia. *Cir Esp*. 2005;78(4):222-230.

95. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. The 2021 WHO classification of lung tumors: Impact of advances since 2015. *J Thorac Oncol*. 2022;17(3):362-387.

96. Kim YT. Management of ground-glass nodules: when and how to operate? *Cancers (Basel)*. 2022;14(3):715.

97. Handa Y, Tsutani Y, Okada M. Transition of treatment for ground glass opacity–dominant non-small cell lung cancer. *Front Oncol*. 2021;11:655651.

98. Moon Y, Sung SW, Moon SW, Park JK. Risk factors for recurrence after sublobar resection in patients with small (2 cm or less) non-small cell lung cancer presenting as a solid-predominant tumor on chest computed tomography. *J Thorac Dis.* 2016;8(8):2018-2026.

99. Onaitis MW, Furnary AP, Kosinski AS, Feng L, Boffa D, Tong BC, et al. Equivalent survival between lobectomy and segmentectomy for clinical stage IA lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2020;110(6):1882-1891.

100. Landreneau RJ, Normolle DP, Christie NA, Awais O, Wizorek JJ, Abbas G, et al. Recurrence and survival outcomes after anatomic segmentectomy versus lobectomy for clinical stage I non-small-cell lung cancer: A propensity-matched analysis. *J Clin Oncol.* 2014;32(23):2449-2555.

101. Cao J, Yuan P, Wang Y, Xu J, Yuan X, Wang Z, et al. Survival rates after lobectomy, segmentectomy, and wedge resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2018;105(5):1483-1491.

102. Wang P, Wang S, Liu Z, Sui X, Wang X, Li X, et al. Segmentectomy and wedge resection for elderly patients with stage I non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2022;11(2):294.

103. Winckelmans T, Decaluwé H, de Leyn P, van Raemdonck D. Segmentectomy or lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2020;57(6):1051-1060.

104. Suzuki K, Saji H, Aokage K, Watanabe S ichi, Okada M, Mizusawa J, et al. Comparison of pulmonary segmentectomy and lobectomy: Safety results of a randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;158(3):895-907.

105. Saji H, Okada M, Tsuboi M, Nakajima R, Suzuki K, Aokage K, et al. Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2022;399(10335):1607-1617.

106. Bade BC, Blasberg JD, Mase VJ, Kumbasar U, Li AX, Park HS, et al. A guide for managing patients with stage I NSCLC: deciding between lobectomy, segmentectomy, wedge, SBRT and ablation-part 3: systematic review of evidence regarding surgery in compromised patients or specific tumors. *J Thorac Dis*. 2022;14(6):2387-2411.

107. Stamatis G, Leschber G, Schwarz B, Brintrup DL, Flossdorf S, Passlick B, et al. Survival outcomes in a prospective randomized multicenter phase III trial comparing patients undergoing anatomical segmentectomy versus standard lobectomy for non-small cell lung cancer up to 2 cm. *Lung Cancer*. 2022;172:108–116.
108. Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H, Okumura S, Adachi S, Yoshimura M, et al. Appropriate sublobar resection choice for ground glass opacity-dominant clinical stage IA lung adenocarcinoma: Wedge resection or segmentectomy. *Chest*. 2014;145(1):66-71.
109. Zhang Y, Yuan C, Zhang Y, Sun Y, Chen H. Survival following segmentectomy or lobectomy in elderly patients with early-stage lung cancer. *Oncotarget*. 2016;7(14):19081-19086.
110. Godfrey CM, Marmor HN, Lambright ES, Grogan EL. Minimally invasive and sublobar resections for lung cancer. *Surg Clin North Am*. 2022;102(3):483-492.
111. Xu Y, Qin Y, Ma D, Liu H. The impact of segmentectomy versus lobectomy on pulmonary function in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *J Cardiothorac Surg*. 2022;17(1):107.

112. Bade BC, dela Cruz CS. Lung cancer 2020: Epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med.* 2020;41(1):1-24.

113. Niu R, Shao X, Shao X, Wang J, Jiang Z, Wang Y. Lung adenocarcinoma manifesting as ground-glass opacity nodules 3 cm or smaller: Evaluation with combined high-resolution CT and PET/CT modality. *AJR Am J Roentgenol.* 2019;213(5):W236-W245.

114. Sagawa M, Oizumi H, Suzuki H, Uramoto H, Usuda K, Sakurada A, et al. A prospective 5-year follow-up study after limited resection for lung cancer with ground-glass opacity. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;53(4):849-856.

115. Kandathil A, Kay FU, Butt YM, Wachsmann JW, Subramaniam RM. Role of FDG PET/CT in the eighth edition of TNM staging of non– small cell lung cancer. *Radiographics.* 2018;38(7):2134-2149.

116. Migliore M, Fornito M, Palazzolo M, Criscione A, Gangemi M, Borrata F, et al. Ground glass opacities management in the lung cancer screening era. *Ann Transl Med.* 2018;6(5):90.

117. Suh YJ, Park CM, Han K, Jeon SK, Kim H, Hwang EJ, et al. Utility of FDG PET/CT for preoperative staging of non-small cell lung cancers manifesting as subsolid nodules with a solid portion of 3 cm or smaller. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;214(3):514-523.
118. Ikezawa Y, Sukoh N, Shinagawa N, Nakano K, Oizumi S, Nishimura M. Endobronchial ultrasonography with a guide sheath for pure or mixed ground-glass opacity lesions. *Respiration.* 2014;88(2):137-143.
119. Ikezawa Y, Shinagawa N, Sukoh N, Morimoto M, Kikuchi H, Watanabe M, et al. Usefulness of endobronchial ultrasonography with a guide sheath and virtual bronchoscopic navigation for ground-glass opacity lesions. *Ann Thorac Surg.* 2017;103(2):470-475.
120. Shimizu K, Ikeda N, Tsuboi M, Hirano T, Kato H. Percutaneous CT-guided fine needle aspiration for lung cancer smaller than 2 cm and revealed by ground-glass opacity at CT. *Lung Cancer.* 2006;51(2):173-179.
121. Hattori A, Suzuki K, Takamochi K, Wakabayashi M, Aokage K, Saji H, et al. Prognostic impact of a ground-glass opacity component in clinical stage IA non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;161(4):1469-1480.

122. Detterbeck FC, Blasberg JD, Woodard GA, Decker RH, Kumbasar U, Park HS, et al.

A guide for managing patients with stage I NSCLC: deciding between lobectomy, segmentectomy, wedge, SBRT and ablation-part 1: a guide to decision-making. J

Thorac Dis.2022;14(6):2340-2356.

123. Moon Y, Lee KY, Park JK. The prognosis of invasive adenocarcinoma presenting as groundglass opacity on chest computed tomography after sublobar resection. J Thorac

Dis. 2017;9(10):3782-3792.

124. Vannucci F, Gonzalez-Rivas D. Is VATS lobectomy standard of care for operable non-small cell lung cancer? Lung Cancer. 2016;100:114-119.

125. Moon Y, Lee KY, Moon SW, Park JK. Sublobar resection margin width does not affect recurrence of clinical N0 non-small cell lung cancer presenting as GGO-

predominant nodule of 3 cm or less. World J Surg. 2017;41(2):472-479.

ANEXO

Tabla 46. Comparaciones diagnósticas entre la BIO y la AP definitiva.

	AP Definitiva								Total
	Benigno	AdenoC in situ	AdenoC Mínimamente invasivo	AdenoC invasivo	Epidermoide	Proliferación epitelial lepidica	Tumorlet	Linfoproliferativo	
AP biopsia intraoperatoria	1	1	0	5	0	0	0	0	7
-No realizan	0	0	1	2	0	0	0	0	3
-AdenoC Mínimamente invasivo	0	0	1	0	0	0	0	0	1
-AdenoC invasivo	0	0	0	3	0	0	0	0	3
-AdenoC in situ	0	0	1	0	0	0	0	0	1
-Hiperplasia adenomatosa	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-Epidermoide	0	0	0	0	2	0	0	0	2
-AdenoC sin especificar	0	0	6	26	0	0	0	0	32
-No encuentran la lesión	0	2	0	1	0	1	1	0	5
-Benigno	3	0	0	0	0	0	0	2	5
-Proliferación lepidica	0	0	3	4	0	0	0	0	7
Total	4	3	12	41	2	1	1	2	66