



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, OFTALMOLOGÍA,
OTORRINOLARINGOLOGÍA Y FISOTERAPIA

TESIS DOCTORAL

**ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE MORBILIDAD Y MORTALIDAD
EN LARGOS SUPERVIVIENTES DESPUÉS DE CIRUGÍA DE
RESECCIÓN PULMONAR POR CARCINOMA BRONCOGÉNICO
DEL ANÁLISIS DE LOS DATOS A UN DISEÑO DE SEGUIMIENTO ÚTIL**

Ángel Cilleruelo Ramos

D. Mariano García Yuste Martín, Doctor en Medicina y Cirugía, Catedrático del Departamento de Cirugía, Oftalmología, Otorrinolaringología y Fisioterapia de la Facultad de Medicina de Valladolid. Especialista en Cirugía Torácica. Jefe del Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

D. José María Matilla González, Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor Asociado del Departamento de Cirugía, Oftalmología, Otorrinolaringología y Fisioterapia de la Facultad de Medicina de Valladolid. Licenciado Especialista en Cirugía Torácica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

CERTIFICAN: Que D. Ángel Cilleruelo Ramos ha realizado bajo la dirección de los doctores Mariano García Yuste Martín y José María Matilla González el trabajo que presenta para optar al grado de Doctor con el título:

“ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE MORBILIDAD Y MORTALIDAD EN LARGOS SUPERVIVIENTES DESPUÉS DE CIRUGÍA DE RESECCIÓN PULMONAR POR CARCINOMA BRONCOGÉNICO. DEL ANÁLISIS DE LOS DATOS A UN DISEÑO DE SEGUIMIENTO ÚTIL”.

Estimado dicho trabajo damos nuestra conformidad para su presentación y defensa como tesis doctoral. Y para que así conste y obre a los efectos oportunos, firmamos la presente certificación, en Valladolid, abril de 2015.

Firmado:

Prof. Dr. M. García Yuste Martín

Dr. J.M. Matilla González

A mi familia y a Gloria

AGRADECIMIENTOS:

Quiero manifestar mi agradecimiento hacia todas las personas que de alguna manera han colaborado en que este trabajo pudiese ser realizado:

A mis directores de tesis, Prof. García Yuste y Dr. Matilla González, impulsores académicos de este proyecto, maestros durante mi formación y ejemplos de tenacidad, esfuerzo y dedicación tanto en los aspectos asistenciales como docentes e investigadores de la Cirugía Torácica.

A M^a Fe Muñoz Moreno, por su disponibilidad y apoyo fundamental en el desarrollo estadístico de este trabajo.

A todos mis compañeros del Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, por su trabajo diario y su apoyo en la realización de este trabajo.

A mis padres, por su sacrificio para que yo pudiese cumplir mis sueños.

A Gloria, por todo.

**ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE MORBILIDAD
Y MORTALIDAD EN LARGOS SUPERVIVIENTES
DESPUÉS DE CIRUGÍA DE RESECCIÓN
PULMONAR POR CARCINOMA BRONCOGÉNICO.
DEL ANÁLISIS DE LOS DATOS A UN DISEÑO DE
SEGUIMIENTO ÚTIL.**

ÍNDICE

1. RESUMEN	17
2. INTRODUCCIÓN	23
2.1. ASPECTOS GENERALES.....	25
2.2. EPIDEMIOLOGÍA	26
2.3. FACTORES DE RIESGO	30
2.4. DESARROLLO HISTÓRICO DE LA CIRUGÍA CBP.....	31
2.4.1. Tratamiento quirúrgico. Desarrollo histórico.....	31
2.4.2. Evaluación oncológica del CBP. Sistema TNM. .	39
2.4.3. Evaluación mediante técnicas de imagen.....	46
2.4.4. Exploraciones instrumentales del mediastino. EBUS, EUS, Videomediastinoscopia.....	50
2.4.5. Modalidades quirúrgicas. Resección sublobar. Cirugía extendida. Cirugía Videotoracoscópica.....	53

2.4.6. Tratamientos oncológicos complementarios. Terapéutica guiada sobre nuevas dianas moleculares.	60
2.5. ESTUDIO DE COMORBILIDAD, MORBILIDAD Y MORTALIDAD POSTOPERATORIA.....	65
2.6. PRONÓSTICO Y SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO EN LOS PACIENTES INTERVENIDOS DE CBP.....	74
3. JUSTIFICACIÓN.....	79
4. HIPÓTESIS DE TRABAJO	83
5. MATERIAL Y MÉTODOS	87
5.1. Material.....	89
5.2. Método.....	92
5.2.1. Tipo de estudio.....	92
5.2.2. Datos clínicos	92
5.2.3. Seguimiento de los pacientes en Consultas Externas	94
5.2.4. Evaluación de la mortalidad	95
5.2.5. Análisis estadístico.....	95

6. RESULTADOS.....	99
6.1. Análisis general descriptivo de la muestra.....	101
6.2. Análisis de la muestra por grupos	123
6.2.1. Grupo A	123
6.2.2. Grupo B	131
6.2.3. Comparación de grupos A y B.....	141
6.3. Análisis por subgrupos de grupo B	147
6.3.1. Grupo B1.....	147
6.3.2. Grupo B2	157
6.3.3. Comparación de grupos B1 y B2	165
7. DISCUSIÓN.....	173
7.1. ¿Existe un esquema uniforme y adecuado de seguimiento de los pacientes tratados quirúrgicamente de un cáncer de pulmón?	175
7.2. En los modelos de seguimiento existentes ¿Qué datos condicionan su estructura y predicciones?.....	177

7.2.1. ¿Cómo repercuten en su diseño los datos de la estadificación tumoral postquirúrgica?	177
7.2.2. ¿Cuál es la influencia de la resección pulmonar practicada?	179
7.2.3. ¿Qué posibilidad de control de la enfermedad aporta la detección precoz de la recidiva tumoral?	182
7.2.4. ¿Cómo debe ser considerada para el diseño del seguimiento la repercusión funcional de la resección pulmonar practicada?	188
7.2.5. ¿Cuál debe ser el peso en este proceso del resto de la comorbilidad previa y la postoperatoria surgida?	190
7.2.6. En razón de la probabilidad de aparición de nuevas neoplasias ¿Cómo puede influir este factor en el diseño de seguimiento a largo plazo de los pacientes?	197
7.3. Del análisis de los datos a un diseño de seguimiento útil...199	
8. CONCLUSIONES	205
9. BIBLIOGRAFÍA	211

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ALK	Kinasa del Linfoma anaplásico
CBP	Carcinoma broncopulmonar
Desv Típ	Desviación típica
DLCO	Difusión pulmonar de monóxido de carbono
DM	Diabetes mellitus
EBUS	Ecobroncoscopia
EGFR	Receptor del factor de crecimiento epidérmico
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
EUS	Ecoesofoscopia
FEV1	Volumen espiratorio forzado en 1 segundo
ILE	Intervalo libre de enfermedad
M1	Metástasis
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Ods ratio
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa
PET	Tomografía de Emisión de Positrones
PTFE	Politetrafluoroetileno
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
TAC	Tomografía Axial Computerizada
TBC	Tuberculosis
TKIS	Inhibidores de Tirocin Kinasa
VATS	Cirugía Videotorascópica
VEGF	Factor de Crecimiento Endotelial Vascular
VEGFR	Receptor de Factor de VEG

1. RESUMEN

El cáncer de pulmón es actualmente la primera causa de mortalidad por cáncer en varones, aumentando su incidencia en mujeres en los últimos años, fundamentalmente debido a la incorporación de éstas al hábito tabáquico. Su tratamiento con intención curativa se centra en la posibilidad de la resección quirúrgica. Existen claras discrepancias en cuanto al tipo de seguimiento a realizar y la periodicidad del mismo tras la intervención quirúrgica. Esta falta de consenso puede repercutir sobre el modelo de seguimiento de los pacientes intervenidos de cáncer de pulmón en los diferentes centros hospitalarios, existiendo incluso disparidad de criterios dentro de una misma Área Asistencial.

Este trabajo se ha realizado bajo la necesidad del diseño de un esquema uniforme y adecuado de seguimiento de los pacientes tratados quirúrgicamente de un cáncer de pulmón que permita conocer de un modo eficaz y eficiente, su pronóstico de vida a largo plazo y los parámetros para predecirle en el aspecto oncológico, funcional y general de los pacientes.

En los intervenidos quirúrgicamente en nuestro Servicio de un cáncer de pulmón entre los años 1979 y 2000, se analizaron y compararon dos grupos, los que supervivieron menos de 10 años y los que superaron ese periodo de seguimiento. Su comparación, permitió establecer diferencias significativas entre ambos respecto a los siguientes parámetros: edad superior a 70 años en el momento de la intervención, la afectación ganglionar N2-N3, y el desarrollo durante el seguimiento de metástasis y/o de recidiva loco - regional.

Resumen

En el grupo de pacientes con supervivencia mayor de 10 años, se estableció a su vez la comparación entre los fallecidos más allá de dicho periodo y los que continuaban vivos al cierre de este estudio. La comparación de estos subgrupos permitió establecer como factores significativamente diferentes la continuidad del hábito tabáquico, el desarrollo de enfermedad vascular periférica, la recidiva tumoral y la aparición de segundas neoplasias.

En el total de los pacientes, el análisis de la curva de supervivencia demostró una probabilidad de estar vivo a los dos años de la intervención del 45%. Entre el segundo y el quinto año se siguió de un descenso del 12% y del quinto al décimo del 5%. A partir de los diez años, la caída de la supervivencia fue lenta y progresiva, descendiendo ésta desde el 28% a los 120 meses hasta el 2% registrado en el punto máximo del seguimiento, 372 meses. La consideración conjunta de estos datos de supervivencia y los anteriormente expuestos, permiten la configuración de forma razonada del algoritmo de seguimiento postoperatorio propuesto.

Acorde con lo expuesto, nuestro planteamiento se centra en la realización de revisiones periódicas a los 6, 12, 18 y 24 meses de la intervención durante los dos primeros años, anualmente entre el segundo y el quinto. Entre los seis y los diez años, la revisión se plantea bianual, o anual en razón de la constatación de la existencia de factores de riesgo con demostrada influencia (supervivencia y área bajo curva ROC 0,852). En los supervivientes de más de diez años, planteamos revisión trianual, o anual si existiera constatación de factores de riesgo con demostrada influencia (supervivencia y área bajo curva ROC 0,746).

Lung cancer is currently the leading cause of cancer mortality in men. Its incidence has been growing in women for years, principally due to the fact that women are starting to smoke tobacco. Curing lung cancer focuses on the possibility of surgical resection. There are clear discrepancies as to the type of postoperative treatment and its timing. This lack of consensus can influence patient follow-up models for those receiving lung cancer operations in different hospital centres, and there can even be inconsistencies in criteria within the same healthcare area.

This study was based on the need to design an appropriate, uniform follow-up regime for patients treated surgically for lung cancer, a plan that made it possible to ascertain effectively and efficiently such patients' long-term prognosis for survival and their general, functional and oncological parameters for predicting it.

Two groups of patients with lung cancer operated on in our Service between 1979 and 2000 were analysed and compared: patients that survived less than 10 years and those that survived for a longer follow-up period. There were significant differences between the two groups in the following parameters: aged over 70 years at time of surgery, N2-N3 lymph node involvement, and the development of locoregional recurrence during follow-up.

In the patient group whose survival was longer than 10 years, we also compared the patients that died after that point with those that were still living at the end of this study. Comparing these 2 subgroups, we established that factors of significant difference were continuing tobacco

Resumen

habit, developing peripheral vascular disease, tumour recurrence and appearance of second malignancies.

Survival curve analysis on the total of patients showed an after-operation 2-year survival rate of 45%. There was a drop of 12% between the second and fifth years, and of 5% from the fifth to the tenth. After 10 years, the decrease in survival was slow and progressive, declining from 28% at 120 months to the 2% registered at the maximum follow-up point, 372 months. Considering these survival data with those mentioned previously led to the well-reasoned proposed postoperative follow-up algorithm.

Accordingly, our approach focuses on periodic follow-ups at 6, 12, 18 and 24 months after the operation during the first 2 years, and annually between the second and fourth years. The follow-ups would then be annually or every 2 years during years 6 to 10, depending on findings of proven risk factors (survival and area under the ROC curve of 0.852). Patients surviving longer than 10 years would receive follow-up every 3 years, or annually with verification of proven risk factors (survival and area under the ROC curve of 0.746).

2. INTRODUCCIÓN

2.1 ASPECTOS GENERALES.

El cáncer de pulmón es un importante problema de salud pública en España y en el mundo. En nuestro país es en la actualidad el tumor más frecuente en varones y es la principal causa de muerte atribuida a cáncer. A pesar de los avances realizados en el tratamiento a lo largo de las últimas décadas, la supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón es todavía pobre. La tasa de supervivencia a los cinco años para todos los estadios combinados e independientemente de su tratamiento, es de sólo el 14%. Las tasas de supervivencia a los cinco años están alrededor del 50% para los pacientes con enfermedad localizada, del 20% con enfermedad regional y del 2% para aquellos pacientes con enfermedad metastásica¹.

Así mismo, existe un déficit de estudios de supervivencia mayor que la señalada de 5 años, lo que supone una importante deficiencia en el conocimiento de esta enfermedad. Aproximadamente un 20% de los cánceres de pulmón son diagnosticados cuando aún están localizados. La prevención y la detección precoz del cáncer de pulmón han demostrado ser difíciles. Los métodos de cribado poblacional con radiografía de tórax, citología de esputo y fibrobroncoscopia han mostrado una eficacia limitada. En la actualidad, estudios radiológicos más sensibles, como la tomografía computerizada helicoidal (TAC) de dosis bajas ha mostrado su utilidad en el screening de cáncer de pulmón en población de riesgo².

El estudio del cáncer de pulmón para el intento de llegar a una mayor supervivencia requiere de los esfuerzos combinados de

Introducción

investigadores y clínicos, así como de la educación social sobre los factores de riesgo, aclarando los mecanismos de la enfermedad y mejorando la atención clínica.

Los tratamientos locales y sistémicos (cirugía, radioterapia y quimioterapia) pueden mejorar la supervivencia del cáncer de pulmón; la opción terapéutica más adecuada depende de una correcta estadificación del tumor previa a la instauración del tratamiento. En los pacientes con enfermedad mas avanzada, un abordaje multidisciplinario, con valoraciones y recomendaciones del cirujano, el oncólogo médico y el radioterapeuta, y en último caso de los médicos especialistas en cuidados paliativos es la mejor manera de alcanzar un tratamiento óptimo.

En el futuro, el conocimiento de los cambios moleculares que predisponen al desarrollo de la enfermedad puede llevar a estrategias de quimioprevención o a tratamientos dirigidos a alteraciones genéticas. En la actualidad, ya están instaurados los tratamientos con fármacos inhibidores de la tirosin-quinasa en pacientes con mutaciones genéticas (EGFR, ALK).

2.2. EPIDEMIOLOGÍA

En 1912, Adler en su libro *Primary Malignant Growths of the Lungs and Bronchi*, donde recogió todos los casos de cáncer de pulmón publicados en la literatura mundial, sólo pudo verificar 374 casos³.

Hace 60 años todavía se estimaba que el carcinoma broncogénico era una enfermedad poco común, pero desde la década de los ochenta se ha convertido en el tumor mas frecuente a nivel mundial. Se estima que el

cáncer de pulmón constituye el 12.8% de todos los tumores diagnosticados en el mundo ³ , pudiendo ser catalogado como de auténtica epidemia.

La asociación epidemiológica entre tabaco y cáncer de pulmón fue demostrada en los años 50, produciéndose el reconocimiento por las autoridades sanitarias una década después. Debido a la elevada mortalidad de esta enfermedad y a la evidente relación con el consumo de tabaco, en algunas de sus variedades histológicas, el cáncer de pulmón constituye una de las principales causas de muerte evitable a nivel mundial. Por ello, las últimas campañas de Salud Pública desarrolladas por la OMS a nivel mundial, y las estrategias emprendidas por los diferentes países, han ido encaminadas a la concienciación de la población de la toxicidad del hábito tabáquico, conllevando a una disminución importante de este hábito; por esta razón, en los últimos datos epidemiológicos, se ha visto un incremento en la incidencia del CBP en estirpes histológicas que, en principio, no están relacionadas con el tabaquismo, como el adenocarcinoma, en detrimento de otras que sí lo están, como el carcinoma epidermoide.

En el mundo, el cáncer de pulmón presenta una clara distribución geográfica y por sexos en estrecha relación con el consumo de tabaco. De esta forma, en 1990 las mayores tasas de incidencia se registraban en países como Estados Unidos, Canadá y Reino Unido, y las más bajas en India, Uganda y Mali ⁴ . La incidencia en mujeres es más alta en USA, Canadá, Dinamarca e Inglaterra, mientras que en países como Francia, Japón o España presentan valores más bajos debido al reciente aumento

Introducción

en la prevalencia del hábito tabáquico en el sexo femenino. En 1999 la tasa de incidencia en hombres del cáncer de pulmón en los países en vías de desarrollo era de 14,1 por 100.000 frente a una tasa de 71,4 por 100.000 en los países desarrollados. Para las mujeres la tasa de incidencia es de 5,1 por 100.000 en países en vías de desarrollo y de 21,2 por 100.000 en países desarrollados⁵. Las cifras en los países en vías de desarrollo pueden subestimar las reales ya que muchos casos pueden ser no diagnosticados o no declarados en áreas donde la cobertura sanitaria es precaria. Una excepción a la falta de datos es China, donde se han hecho grandes estudios epidemiológicos en cáncer de pulmón. Liu y colaboradores estimaron que cerca de 800.000 hombres chinos murieron de cáncer de pulmón en 1998⁶. Otros han predicho que en China, donde reside un tercio de la población fumadora del mundo, habrá millones de muertes anuales por cáncer de pulmón hacia la mitad del siglo XXI⁷.

En España los tumores más frecuentes son el carcinoma broncogénico seguido de lejos por el colorrectal para hombres, y el cáncer de mama y el colorrectal en mujeres. El cáncer de pulmón en España supone 26715 casos nuevos al año y fue el responsable de 21118 muertes en el año 2012⁸. Es mucho más frecuente entre los hombres españoles que entre las mujeres, como posible reflejo del retraso en la adquisición del hábito de fumar tabaco por parte de las mujeres y por un menor riesgo laboral. Sin embargo la tendencia del consumo de tabaco de las mujeres españolas empieza a mostrar su efecto en la evolución observada en los últimos años.

La mortalidad por cáncer de pulmón en nuestro país muestra una mayor heterogeneidad en hombres que en mujeres. Las tasas más altas se concentran en el suroeste (Cádiz y Sevilla) y en provincias del norte (Asturias y Vizcaya). Sorprende la alta mortalidad femenina en Canarias. En el análisis de la evolución de la mortalidad se observa que experimentó una ralentización en el ritmo de crecimiento a partir de 1988, y en 1994 comenzó a descender un 0,35% anual. Sin embargo existen comunidades autónomas en las que no se ha interrumpido el ascenso como son Aragón, Castilla y León, Murcia, Navarra y La Rioja. Es destacable el fuerte descenso sufrido en el País Vasco (un 2% anual). En las mujeres se está produciendo un aumento de la mortalidad a un ritmo anual del 2,4% desde 1990, especialmente en Aragón, Castilla y León, País Vasco y la Comunidad Valenciana ⁹.

Hablando particularmente de nuestro medio, un estudio publicado en 2010 sobre los datos recogidos por la Sociedad Castellano y Leonesa y Cántabra de Patología del Aparato Respiratorio (SOCALPAR)¹⁰ recoge una relación varón – mujer en estas Comunidades Autónomas de 6,8 a 1. La tasa bruta detectada fue de 45,29 casos de CBP por 100.000 habitantes, algo mayor que la registrada por esta misma Sociedad en el año 1997 (39,86). Continuando con la relación varón / mujer, se ha observado un leve aumento en la incidencia del CBP en el sexo femenino, pasando del 9,3% al 11,8%.

Histológicamente, continúa siendo el carcinoma epidermoide el más frecuente (35%), aunque en claro retroceso respecto al estudio de 1997, en el que suponía el 50 % de las neoplasias.

2.3. FACTORES DE RIESGO

Aunque las causas de cáncer de pulmón son casi exclusivamente ambientales, existe con toda probabilidad una diferencia individual en la susceptibilidad a los agentes carcinógenos respiratorios. El riesgo de desarrollar la enfermedad vendría dado por la relación entre la exposición a agentes etiológicos o protectores y la susceptibilidad individual a esos agentes. La etiología es pues multifactorial y existen interacciones sinérgicas entre los diferentes factores de riesgo como ocurre entre el consumo de tabaco y la exposición al asbesto. Dada la multiplicidad de los factores de riesgo, una pregunta práctica sería cuál es la contribución relativa de cada uno de ellos en el desarrollo del cáncer de pulmón; y dada la interacción entre ellos, la suma de riesgos atribuibles puede superar el 100%. En Estados Unidos, el tabaquismo activo sería responsable de un 90% de los carcinomas broncogénicos; la exposición a agentes carcinógenos ocupacionales lo serían en 9 al 15%; el contacto con gas radón estaría relacionado con un 10% ⁸, y la polución atmosférica con quizás un 1 o 2% ¹¹. La contribución de los factores nutricionales no puede ser estimada aún de forma precisa.

2.4. DESARROLLO HISTÓRICO DE LA CIRUGÍA CBP.

2.4.1. Tratamiento quirúrgico. Desarrollo histórico.

Como se ha comentado, a pesar de los progresos terapéuticos conseguidos, el carcinoma broncopulmonar tiene en este momento un pronóstico mediocre, siendo hoy la resección quirúrgica, pese a sus propias limitaciones y frecuente necesidad de asociación con otros tratamientos, el medio más eficaz para obtener su curación.

Efectuar esta afirmación resume en términos concisos la experiencia acumulada en este campo, e invita, por la misma razón, al conocimiento de las circunstancias que han concurrido en el origen y desarrollo del tratamiento quirúrgico de esta afección.

El hecho de que incida en la actualidad con alta frecuencia en el mundo desarrollado ^{12,13}, que las cifras de mortalidad debidas al mismo alcancen más del 25% de la seciente a todos los cánceres ¹⁴, y que la investigación quirúrgica haya encaminado la tecnología al logro de la exéresis tumoral con el menor trauma y el mayor éxito, contrasta con el de que hasta mediados de los años 30 fuera una enfermedad con escaso relieve clínico y consideración terapéutica ¹⁵.

En efecto, hasta que en 1933 Evarts Graham llevara a cabo con pleno éxito la primera neumonectomía por cáncer, los intentos de tratamiento quirúrgico de esta afección habían sido escasos en número, heterogéneos en el procedimiento técnico, y poco mensurables en los resultados obtenidos. Sin embargo, el propio Graham, cuando publica los resultados de esa primera neumonectomía ¹⁶ hace referencia a la revisión

Introducción

efectuada ese mismo año por Carlson y Ballou¹⁷ sobre los casos tratados hasta esa fecha con éxito mediante resección quirúrgica: dos habían sido operados por Sauerbruch, otros dos por Edwards, uno por Churchill y otro por Allen y Smith, y todos ellos, en el momento de emitir este informe, sobrevivían más de un año después de la operación. La misma revisión, hacía referencia a otros seis casos tratados mediante resección endoscópica, reseñando que ninguno de los pacientes había sobrevivido más de un año. Es así como, a pesar de las dificultades enumeradas, se hacía ya notoria, por primera vez, la validez del tratamiento quirúrgico.

Sin embargo, como hemos comentado, las limitaciones técnicas habían impedido, hasta ese momento, que la extensión de la resección pulmonar hubiera sobrepasado, pese a su posible necesidad, la extensión de su lóbulo, salvo en el caso de la bilobectomía media e inferior practicada al paciente intervenido por Edwards y el de una neumonectomía realizada en 1910 con escaso éxito por Kummel¹⁸. Por otra parte, la disección y ligadura por separado de los elementos hiliares no había sido definitivamente establecida, de modo que Graham¹⁶ efectuaba aún la primera neumonectomía por cáncer mediante ligadura en bloque del hilio.

Es posteriormente Rienhoff¹⁹ quien, en el mismo año y a semejanza de lo que a nivel lobar habían ya realizado Davies¹⁸ en 1912 y Churchill¹⁷ en 1930, llevará a cabo en otros dos pacientes, con resultado favorable, la neumonectomía con ligadura individual de las estructuras hiliares.

La idoneidad del tratamiento quirúrgico del carcinoma broncopulmonar mediante neumonectomía se realizó progresivamente en los años siguientes ^{20, 21}, notificando el propio Graham en 1944 la utilidad de esta intervención en base a los resultados de 81 neumonectomías practicadas en pacientes afectos de cáncer de pulmón ²², **constatando las primeras supervivencias superiores a los 5 años**, y las bajas cifras de mortalidad operatoria -12% en los últimos 25 casos intervenidos.

Resuelto de manera definitiva el problema técnico, la progresiva experiencia objetivó que con una resección más económica como la lobectomía, podían conseguirse resultados tan satisfactorios como con la neumonectomía siempre que la lesión no sobrepase los límites anatómicos de la unidad pulmonar extirpada. Este hecho, sumado a la disminución de la morbilidad y mortalidad postoperatorias secuentes a una mayor preservación de parénquima pulmonar y menor interferencia en la función cardiopulmonar del paciente, conduce a que la lobectomía se muestre ya en los años 50 ²³ como el método ideal para el tratamiento de tumores lobares periféricos, con logros de baja tasa de mortalidad postoperatoria y alta supervivencia a los 5 años. Es de este modo, como el cirujano va comprendiendo poco a poco y de manera más adecuada el comportamiento biológico del carcinoma broncopulmonar, y comienza a plantearse la conveniencia de adecuar la resección pulmonar a cada caso, en base a la extensión y la naturaleza histológica de la lesión, las condiciones generales y funcionales del paciente, y la posibilidad de asociación con la cirugía de otros tratamientos.

Introducción

La influencia que las características histológicas del tumor tienen sobre los resultados del tratamiento quirúrgico, comienza ya a reseñarse en las primeras publicaciones donde estos son analizados ^{16, 17}. No obstante, aún habrán de pasar varios años para que la observación de múltiples casos y las primeras publicaciones extensas sobre el problema ^{23, 24}, permitan intentar realizar en 1958 a la Organización Mundial de la Salud una primera clasificación ordenada de los tumores broncopulmonares, aunque la misma no sea definitivamente establecida y dada a conocer hasta 1967 ²⁴.

En relación con el problema anterior, el cirujano se encontró, desde un principio, con la dificultad de poder expresar de forma concreta la situación anatómica del tumor en cada caso, a fin de poder determinar a través de la comparación de unos con otros los criterios de operabilidad y resecabilidad, y poder emitir un juicio diagnóstico.

Haciéndose eco de esta preocupación, Graham ²² en 1944, de acuerdo con su propia experiencia, se muestra ya capaz de sentar criterios de inoperabilidad correctamente estandarizados, y, siguiendo la misma tendencia, tan solo dos años después Denois ²⁵ introduce un sistema de codificación denominado TNM que permite estudiar la extensión tumoral de acuerdo con el tamaño del tumor, la existencia o no de ganglios y la de metástasis.

A partir de este momento, la cirugía del carcinoma broncopulmonar podrá ser realizada con la ayuda que aporta la posibilidad de predecir sus resultados mediante la consideración previa de criterios uniformes respecto al tipo histológico y extensión tumoral. Criterios, que sumados a

los que pronto elaboran para la evaluación del estado general del paciente –Karforski, 1957²⁶ se habrán de ir modificando de acuerdo con los avances diagnósticos y terapéuticos hasta llegar a las actuales clasificaciones^{27, 28}.

Instaurados estos hechos, el quehacer quirúrgico en el tratamiento del carcinoma broncopulmonar encaminará la ampliación de su radio de acción de forma ordenada, de modo que la consecución del éxito terapéutico estará sometida a la consideración de la extensión del tumor, las condiciones generales y funcionales del paciente, y el desarrollo de los medios diagnósticos y técnicos. Sin duda, la aplicación de los criterios enumerados permitirá, por una parte intentar realizar la resección pulmonar adecuada en cada paciente y, por otra, que la mortalidad postoperatoria descienda notoriamente.

Si como se ha comentado, la lobectomía fue, a partir de los años 50, considerada frente a la neumonectomía como la resección idónea para el tratamiento de tumores periféricos, no es menos cierto que las cifras de baja mortalidad secuentes a esta intervención se veían muy incrementadas, e incluso la contraindicación quirúrgica llegaba a plantearse, en pacientes con deterioro severo de la reserva funcional pulmonar y cardiorrespiratoria. Por otra parte, los estudios de las vías de diseminación neoplásica ponían progresivamente de manifiesto que algunos carcinomas serían potencialmente curables mediante resecciones mínimas, mientras que otros, debido a la afectación vascular y presencia de metástasis ocultas, serían incurables aunque se practicasen grandes resecciones. Es por todo ello que, intentando

Introducción

preservar parénquima pulmonar, se intenten desarrollar procedimientos distintos a la neumonectomía y la lobectomía.

Surge de este modo la denominada cirugía conservadora. Las resecciones en manguito (lobectomía y broncoplastia) y las segmentarias o en cuña, serán entonces las sustitutivas de las resecciones estándar cuando se juzgue necesaria la preservación, con miras funcionales, del parénquima.

La posibilidad de realizar las denominadas resecciones en manguito –Cirugía broncoplástica- supone para el tratamiento del carcinoma broncopulmonar poder llevar a cabo, como alternativa a la neumonectomía, intervenciones quirúrgicas con perspectivas funcionales en pacientes con tumores lobares que afectan al bronquio principal.

El desarrollo de los procedimientos broncoplásticos comenzó en 1932, cuando Bigger llevó a cabo una broncotomía para extirpar un tumor del bronquio principal izquierdo a un paciente de 14 años, que una semana más tarde, ante los hallazgos microscópicos de malignidad hubo de ser sometido a una neumonectomía., la cual complicada con una pericarditis purulenta le condujo a la muerte ²⁹. En 1939 Eloesser realizó con éxito una broncotomía para extirpar un adenoma originado en el bronquio del lóbulo inferior izquierdo. No obstante, las técnicas más usadas en operaciones broncoplásticas derivan de la aplicada en 1947 por Price Thomas, quien efectuó la primera resección en manguito del bronquio principal derecho por un adenoma. Una neumonectomía, la única alternativa quirúrgica posible en aquel tiempo, habría privado al paciente, cadete de la Royal Air Force, de llegar a ser piloto ²⁹.

La aplicación posterior de este tipo de intervenciones al tratamiento quirúrgico del cáncer broncopulmonar permite, en ciertas condiciones, utilizarlas como alternativa a la neumonectomía en tumores lobares con afectación del orificio bronquial lobar o extensión limitada al eje bronquial principal. A los primeros éxitos logrados con estas técnicas, Allison, 1952³⁰, Paulson y Shaw 1955³¹, y a la comunicación de supervivencias a largo plazo tras su realización, Johnston y Jones, 1959³², suceden otras publicaciones^{33,34,35} que concluyen en la delimitación de las condiciones en que la ampliación en cuña o en manguito de una resección lobar al bronquio principal, puede mostrarse como una alternativa a la neumonectomía, con garantías semejantes en lo que a resolución oncológica y obtención de supervivencias a largo plazo se refiere.

Las resecciones segmentarias o en cuña (wedge resection) preconizadas por Churchill³³ a partir de 1939 para el tratamiento de afecciones inflamatorias, encuentran su aplicación para el tratamiento de pacientes con deterioro marcado de la función respiratoria y tumores periféricos confinados a una unidad segmentaria hasta entonces sólo subsidiarios de lobectomía. Los criterios de selección para este tipo de intervención preconizados de modo formal a partir de 1970 por Jensik³⁶, y la posterior utilización y evaluación de resultados de esta técnica por distintos grupos de trabajo –Jensik³⁷, Hoofman³⁸, Erret³⁹, Stair⁴⁰– permiten preconizar la idoneidad de la segmentectomía versus “wedge resection” como alternativa a la lobectomía para el tratamiento del cáncer broncopulmonar en pacientes con deterioro de la función pulmonar y cardiocirculatoria.

Introducción

Del mismo modo, y en contraposición, pronto se advierte que la neumonectomía y la lobectomía no resultan siempre suficientes para erradicar el proceso, aún desde el punto de vista macroscópico. Resultaría para ello necesario extender la resección a otras estructuras, tales como ganglios mediastínicos, pared torácica, eje traqueobronquial o grandes vasos. Surge así la idea de la cirugía extendida, cuya identificación y práctica quedan supeditadas a las circunstancias oncológicas y funcionales de los pacientes y al perfeccionamiento técnico de los medios diagnósticos y terapéuticos.

La invasión ganglionar mediastínica se muestra desde un principio como un hecho anatomopatológico que ensombrece notoriamente el pronóstico. Es por ello, que los intentos de predecir dicha invasión, determinar en que circunstancias hace permisible el tratamiento quirúrgico, y precisar el papel coadyuvante de otros tratamientos complementarios, se hacen necesarios desde el momento que se plantea la posibilidad de realizar cirugía del carcinoma broncopulmonar con extensión ganglionar.

Si la radiología convencional sólo había permitido afirmar, de acuerdo con las correlaciones anatomo - radiológicas, en qué casos sería predecible la invasión ganglionar, la introducción en 1959 por Carlens⁴¹ de la mediastinoscopia y más tarde por Stemmer⁴² de la mediastinotomía anterior, suponen el primer medio fehaciente de determinar preoperatoriamente, con cierta seguridad, dicha invasión y poder seleccionar aquellos casos que puedan beneficiarse de la práctica de cirugía extendida. La aparición a principio de los años 80, de la

Tomografía axial computerizada (TAC) y de la resonancia nuclear magnética (RMN) y su aplicación al estudio de extensión del carcinoma broncopulmonar, permitirán aumentar el valor predictivo de la radiología convencional y hacer más selectiva la necesidad de las exploraciones instrumentales del mediastino.

Ulteriormente, los criterios respecto a la influencia que la topografía de los ganglios afectados ^{43,44,45,46}, las características macroscópicas e histológicas del tumor ^{14,47,48}, y los tratamientos complementarios ^{49,50} tienen en el pronóstico de la cirugía con extensión ganglionar se van configurando, convirtiendo en plenamente justificada la realización de esta modalidad terapéutica cuando se cumplen los mismos.

2.4.2. Evaluación oncológica del CBP. Sistema TNM.

Los esfuerzos para desarrollar un lenguaje internacional para la clasificación del cáncer describiendo la extensión anatómica comenzaron a principios del siglo XX ⁵¹. Durante la primera mitad del siglo pasado, un buen número de organizaciones intentaron lograr un consenso internacional. Desde 1929, la Subcomisión Radiológica de la Comisión para el Cáncer de la Organización Sanitaria de la Liga de Naciones tomó el relevo. Desarrollaron reglas y definiciones, crearon una clasificación según la extensión anatómica de la enfermedad, identificaron los elementos de los datos requeridos para la valoración de los resultados del tratamiento y continuaron publicando un Atlas, en 3 idiomas, en el que se mostraba la clasificación el cáncer por estadios. Aunque centraba su preocupación principalmente en el carcinoma del cuello del útero, estos

Introducción

principios fueron aceptados posteriormente por otras organizaciones. En 1950 otras 3 sociedades establecieron comités centrados en este aspecto del cáncer: el Comité Experto en Estadísticas Sanitarias de la Organización Mundial de la Salud estableció su subcomité del Registro de Casos de Cáncer, así como su presentación estadística; el 6º Congreso Internacional de Radiología creó la Comisión Internacional de definición y agrupación por estadios del cáncer y Presentación de los resultados del cáncer (ICPR) y la Unión Internacional contra el cáncer (UICC) fundada en París en 1934, la actual Unión Internacional contra el Cáncer, estableció un Comité de Nomenclatura Tumoral de Estadísticas (CTNS). Durante este periodo, el Profesor Pierre Denoix, un cirujano de París, desarrolló su sistema de clasificación de tumores malignos basándose en la TNM, publicando una serie de artículos entre 1943 y 1952 ⁵².

En 1968 las propuestas contenidas en los folletos de las reuniones previas, se reunieron en la “Clasificación TNM de tumores malignos” de la UICC ⁵³ siendo incluido el cáncer de pulmón, entre otras localizaciones.

En 1973 los doctores Mountain, Carr y Anderson informaron de los resultados de un estudio, emprendido bajo el auspicio del Grupo de trabajo sobre Cáncer de pulmón de la AJC (Comité Conjunto Americano para la Estadificación del Cáncer y Comunicación de los resultados finales creado en 1959) para desarrollar “un sistema de estadificación Clínica del Cáncer de pulmón” ⁵⁴. Sus propuestas se derivaron de una base de 2155 casos de cáncer de pulmón, 1712 de histología no microcítico. Se realizaron varias propuestas, algo erróneas, que representaron la primera tentativa para la realización de una Clasificación TNM del cáncer de

pulmón. Fueron incorporadas a la segunda Clasificación TNM de Tumores Malignos de la UICC, publicada en 1975⁵⁵ y en la primera edición del Manual para la Estadificación del Cáncer, publicada en 1977 por la AJC⁵⁶ (En 1980 cambió el nombre a American Joint Comité on Cancer AJCC).

La tercera edición del manual de la UICC, publicada en 1978⁵⁷ y ampliada y revisada en 1982, fue aprobada por los Comités Nacionales TNM en Canadá, Alemania y Japón y por la ICPR.

En 1986 el Dr. Mountain publicó “Un nuevo sistema de estadificación Internacional del Cáncer Pulmonar”⁵⁸ basándose en su propia base de datos, la cual, en aquel tiempo contenía 3753 casos de cáncer pulmonar con un seguimiento mínimo de 2 años. Tras varias discusiones entre la AJCC, la UICC y los comités de Alemania y Japón, fueron aceptadas e introducidas en la cuarta edición del manual, publicada en 1987⁵⁹ y en la tercera edición del manual americano en 1988⁶⁰.

La AJCC publicó su cuarta edición de la TNM en 1992⁶¹. No se produjo cambio alguno en cuanto al cáncer de pulmón, pero se incluyó por primera vez al mesotelioma en un capítulo distinto.

La siguiente revisión fue en 1997, aumentando la base del Dr. Mountain a 5319 casos. Se dividió el Estadio I en IA y IB, además de otros cambios en los grupos de ubicación en los diferentes estadios. Todas sus recomendaciones fueron aceptadas por la AJCC y por el Comité del Proyecto de Factores Pronósticos TNM de la UICC, y fueron incorporadas en su quinta edición, publicada en 1997^{62,63}.

Introducción

En el año 2002 se publicó la sexta edición de los manuales de la UICC y la AJCC, sin cambios sustanciales respecto a la edición de 1997^{64,65}.

Desde el año 2000, tras varias reuniones y Conferencias Mundiales, se decidió solicitar los casos de bases de datos de todo el mundo, tratados por todas las modalidades clínicas, registrados entre 1990 y 2000, un periodo durante el cual se había dado una relativa estabilidad en los métodos de estadificación. Esto aseguraría un seguimiento de 5 años cuando se llegara al momento del análisis. En colaboración con el Cancer Research And Biostatistics (CRABS) se finalizaron los campos y el diccionario de datos. Ese mismo año se obtuvieron el total de los fondos de financiación a través de la IASLC mediante un acuerdo de colaboración con una compañía farmacéutica. La recogida se interrumpió en 2005 con más de 100.000 casos. Con estos datos, en 2009 se publicó la séptima edición TNM, considerándose única: es la primera que se basa en datos globales, datos de casos tratados por todas las modalidades de tratamiento y la primera en haber sido validada intensamente tanto interna como externamente.

Para el estudio del tamaño tumoral se utilizó la población de pacientes con tumores T1 y T2N0M0 patológicos, completamente resecaos y que no hubieran recibido tratamiento de inducción⁶⁶. En las múltiples permutaciones aleatorias de los datos, se utilizó el estadístico de orden logarítmico móvil para determinar los puntos de corte del tamaño tumoral. En la población de pacientes con tumores T1N0M0 patológicos, el estadístico mayor se situó en los 2 cm. En la población de pacientes

con tumores T2N0M0 patológicos, los 2 estadísticos mayores se situaron en 7 y 5 cm. Estos 3 puntos de corte, añadidos al límite de 3 cm que divide a los T1 de los T2, generaron 5 grupos de tumores con supervivencia significativamente diferente y peor a medida que aumenta el tamaño tumoral: a) igual o menor que 2 cm; b) mayor de 2 y menor o igual que 3 cm; c) mayor de 3 cm y menor o igual a 5 cm; d) mayor de 5 cm y menor o igual a 7 cm, y e) mayor de 7 cm. Estos tamaños tumorales se analizaron en la población con tumores T1 y T2N0M0 clínicos, y también resultaron en grupos de pronóstico significativamente diferente. Estos hallazgos motivaron la subclasificación de los tumores T1 y T2 y la reclasificación de los T2 de mayor tamaño, cuya supervivencia fue similar a la de los T3. En los otros descriptores, al comparar la supervivencia de los pacientes con tumores T4 por nódulo/s adicional/es en el mismo lóbulo del tumor primario con la de los que tenían tumores T3 y T4 por otros motivos, se observó que su supervivencia era más parecida a la de los T3 y, por lo tanto, se recomendó su reclasificación. Lo mismo sucedió al estudiar la supervivencia de los pacientes con tumores M1 por nódulo/s adicional/es en lóbulo homolateral diferente de aquel del tumor primario y compararla con la de los pacientes con tumores T4 y M1 a distancia. Su supervivencia era más parecida a la de aquellos con tumores T4, y esto motivó también que se recomendara su reclasificación. Sin embargo, la supervivencia de los pacientes con derrame pleural maligno o nódulos pleurales fue similar a la de los que tenían metástasis y, por lo tanto, se reclasificaron como M1. (**Tabla I**)

Introducción

El análisis del componente N no originó ningún cambio, pero validó la clasificación actual porque confirmó la degradación pronóstica al incrementarse la N, tanto en la población total como en la tratada quirúrgicamente que disponía de clasificación N clínica y patológica. Al comparar la supervivencia de los pacientes atendiendo a las estaciones ganglionares afectadas, no se encontró ninguna con una supervivencia significativamente diferente, aunque se objetivó una tendencia a peor pronóstico si la estación afectada era la subcarínica. Al no haberse encontrado diferencias pronósticas entre las estaciones, el CIE propuso la agrupación de estaciones ganglionares en zonas con la finalidad de facilitar la descripción de la afectación ganglionar y estudiarlas de forma prospectiva. Un análisis más detallado en un grupo de pacientes procedentes en su mayoría de Asia y Australia evidenció la importancia pronóstica del número de zonas afectadas, así como la posibilidad de modificar la clasificación N de acuerdo con estos hallazgos. Según el número de zonas afectadas pueden establecerse 3 grupos pronósticos: afectación de una sola zona N1; afectación N1 múltiple o N2 de una sola zona, y afectación de N2 múltiple. Estos hallazgos no pudieron validarse por regiones geográficas ni por tipo de bases de datos, y tampoco por las distintas categorías del componente T, por lo que no pudieron recomendarse como cambios para la nueva clasificación.

El componente M se analizó comparando las supervivencias de los pacientes con nódulo/s adicional/es en un lóbulo homolateral diferente de aquel del tumor primario, aquellos con diseminación pleural, los que tenían nódulos contralaterales y, finalmente, aquellos con metástasis

extratorácicas. Ya se vio en el análisis del componente T que el primer grupo de tumores tenía un pronóstico similar al de los tumores T4, y por lo tanto, así se reclasificaron. También se vio que los pacientes con diseminación pleural y nódulos pulmonares contralaterales tenían un pronóstico significativamente mejor que aquellos con metástasis distantes, lo que motivó la subclasificación de M1.

Las estrictas validaciones interna y externa motivaron cambios en las posiciones relativas de los diferentes subgrupos de TNM dentro de los estadios. Así, los tumores T2bN0M0 pasan del estadio IB al IIA; los T2aN1M0, del estadio IIB al IIA, y los T4N0-N1M0, del estadio IIIB al IIIA. En comparación con la sexta edición de la clasificación, los cambios en los componentes T y M y en los estadios de la séptima edición ofrecen una mejor discriminación pronóstica ⁶⁷.

Novedades introducidas TNM 2009

- I** **T1** se subclasifica en:
 T1a: tumor menor de 2cm
 T1b: tumor mayor de 2cm y mayor de 3 cm
- T2** se subclasifica en:
 T2a: tumor mayor 3cm y menor 5 cm (o tumor con cualquiera de los descriptores de T2, pero menor 5 cm)
 T2b: tumor entre 5cm y 7 cm
 T2 mayor de 7 cm se reclasifica como T3
- T4** por nódulo/s adicional/es en el mismo lóbulo del tumor primario se reclasifica como T3
- M1** por nódulo/s adicional/es en lóbulo homolateral diferente de aquel del tumor primario se reclasifica como T4
- T4** por derrame pleural maligno se reclasifica como M1a
- N** Sin cambios
- M** **M1** se subclasifica en:
 M1a: nódulo/s tumoral/es separado/s en un lóbulo contralateral; tumor con nódulos pleurales o derrame pleural (o pericárdico) maligno
 M1b: metástasis distantes

Tabla I. Novedades de la clasificación TNM 2009.

2.4.3. Evaluación mediante técnicas de imagen.

En 1963 los trabajos de Cormak, demostraron la posibilidad de efectuar una reconstrucción matemática de diferentes órganos a partir de cortes tomográficos radiológicos de los mismos; el problema de la teórica reconstrucción queda de forma práctica solucionado en 1972 gracias al adelanto de las técnicas informáticas, y el desarrollo del primer prototipo

de uso clínico para visualización del cerebro por Hounsfield. La tomografía computerizada (TAC) de todo el cuerpo sólo tardará unos años en hacerse realidad, y su consecución valdrá el Premio Nobel a Cormack y Hounsfield en 1979 ⁶⁸. Actualmente la TAC se considera como técnica radiológica idónea para obtener imágenes del mediastino, glándulas suprarrenales, páncreas y cerebro, así como para la investigación sistemática de la existencia de metástasis pulmonares y hepáticas pudiendo remplazar a técnicas más cruentas. Estudios recientes informan del uso de la tomografía computerizada helicoidal de dosis bajas y su utilidad en el screening de cáncer de pulmón en poblaciones de riesgo ².

Paralelamente, la importancia clínica de la TAC indujo a desarrollar grandes esfuerzos para producir imágenes sin superposiciones del cuerpo humano con otras formas de radiación o energía. Uno de estos métodos es la tomografía de spin nuclear denominada “resonancia nuclear magnética”, lograda gracias a la demostración de 1971 por Damadian ⁶⁹ de su capacidad para diferenciar diferentes tejidos, la obtención de las primeras imágenes dos años más tarde por Lauterburg ⁷⁰ y el desarrollo clínico del procedimiento en los años 80 a partir de las experiencias de Higgins ⁷¹. Su utilización y comparación con las imágenes aportadas por la TAC han demostrado su utilidad, e incluso su superioridad, a la hora de determinar la extensión intratorácica de un tumor cuando ésta se refiere a la pared torácica o los vasos ⁷². Así mismo, los estudios isotópicos han supuesto una importante contribución para la valoración preoperatoria y seguimiento de los pacientes. En efecto, a partir de que Sugramanian ⁷³

Introducción

lograra en 1971 marcar con ^{99m}Tc el anión fosfato, la gammagrafía ósea se ha revelado como el método más eficaz para la detección precoz de metástasis de esta localización, junto a la PET. A nivel pulmonar, los trabajos iniciales de Taplin ⁷⁴ en la década de los 60 permiten objetivar las ventajas del uso de los isótopos en la valoración funcional preoperatoria del carcinoma broncopulmonar (gammagrafía de ventilación con ^{133}Xe y gammagrafía de perfusión con ^{99m}Tc – MAA). Las observaciones de Ramson – Bitker ⁷⁵, Olsen ⁷⁶, Kristerson ⁷⁷, contribuyen, entre otros, en los años 70 a fijar los conceptos que deben regir el cálculo de la función pulmonar postoperatoria a través de estos estudios. Estadísticas posteriores de notoria importancia –Couraud ⁷⁸, Witz ⁷⁹, Mountain ⁸⁰, pusieron de relieve su utilidad.

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) supuso un gran avance en el campo de la oncología torácica en el estudio de los nódulos pulmonares y en el estudio de extensión del Cáncer broncopulmonar. En su desarrollo histórico, investigadores de distintas disciplinas (físicos, matemáticos, químicos, médicos y biólogos) se han visto involucradas en distintas épocas. Un aspecto fundamental de la historia del estudio PET comienza con el descubrimiento teórico y experimental del positrón. La existencia y propiedades del positrón fueron predichas en 1927 por un físico francés P. A. M. Dirac ⁸¹. Posteriormente, en 1932 C. D. Anderson, fue el primero en detectar los positrones en los rayos cósmicos ⁸². El positrón es una partícula subatómica que posee la misma masa del electrón pero con carga eléctrica opuesta, la cual es la antimateria del electrón. El positrón posee una característica básica y fundamental, la

cual es su aniquilación con el electrón; como producto de este fenómeno se generan dos fotones los cuales viajan en direcciones opuestas. Muchos investigadores demostraron la ventaja de la imagen por positrones empleando técnicas de detección^{83,84}.

En 1975 el químico Michael Phelps desarrolló la versión más moderna del PET, centrándose en la disponibilidad de generar en grandes cantidades los radionucleótidos emisores de positrones necesarios para la producción de los radiofármacos PET⁸⁵.

Combinación PET-TAC: Townsend y Cherry⁸⁶ fueron los primeros en realizar la combinación de ambas modalidades en 2001. El PET-TAC fue rápidamente aceptado en la práctica oncológica, ya que no aporta únicamente mediciones eficientes de la captación de glucosa, también combina la integración de información metabólica y morfológica para la detección, fase de estadio del tumor y control de la terapia.

La utilidad de esta técnica en el estudio del nódulo pulmonar se basa en su capacidad para discriminar entre aquellos que son sospechosos de malignidad de los que no lo son; los nódulos pulmonares con hallazgos negativos por PET suponen una muy baja probabilidad de malignidad, aunque no la descarta. Los resultados falsos negativos por PET se pueden dar en nódulos pequeños (efecto de volumen parcial) y en ciertos tipos de cáncer pulmonar como el adenocarcinoma. Los resultados falsos positivos pueden ser causados por lesiones inflamatorias, como en la tuberculosis, o por infecciones por hongos o sarcoidosis. Los nódulos

Introducción

pulmonares solitarios hipermetabólicos deben ser considerados como malignos hasta no demostrar lo contrario.

En el estudio de metástasis a distancia, es bien conocida la capacidad de la PET para identificar lesiones no sospechadas por radiología, previniendo la aplicación de terapéuticas con intención curativa inútiles. La PET es más precisa que la gammagrafía ósea en la detección de metástasis a hueso, que la tomografía axial computarizada para definir las masas adrenales como benignas o malignas, y que la TAC en la detección de metástasis hepáticas. PET/TAC tiene más precisión que la TAC y el PET individualmente.

2.4.4. Exploraciones instrumentales del mediastino. EBUS, EUS, Videomediastinoscopia.

Continuando con el estudio de afectación mediastínica ganglionar, en ausencia de enfermedad extratorácica, cuando la afectación N2 es detectada, el tratamiento inicial de estos pacientes se centra en la terapia de inducción. Actuando de este modo, la supervivencia de los pacientes que tras tratamiento de inducción sufren una favorable migración de estadio, puede resultar aceptable. En razón de este hecho, la resección quirúrgica del carcinoma pulmonar no células pequeñas en estadio IIIA (N2), debería ser reservada para aquellos pacientes en los que la desaparición de esta afectación puede ser constatada tras tratamiento de inducción.

Aunque la videomediastinoscopia es la prueba más frecuentemente usada para probar enfermedad N2, habitualmente no es repetida tras la

realización del tratamiento de inducción. La inexactitud en sus resultados^{87,88} y el riesgo derivado de la repetición de la exploración⁸⁹ constituyen los factores que comúnmente condicionan su realización. Intentando evitar estos condicionantes e incrementar la seguridad en la toma de decisión terapéutica, otras exploraciones con elevada especificidad diagnóstica de la persistencia o no de enfermedad ganglionar han sido desarrolladas ya entrado el siglo XXI; la ultrasonografía endoscópica seguida de aspiración ganglionar con aguja fina a través de broncoscopia (EBUS) o esofagoscopia (EUS) reúnen dichas características y pueden ser repetidas con seguridad^{90,91}; desafortunadamente esta técnica no puede ser aún rutinariamente practicada en todos los centros. Son estos los motivos por los que los cirujanos realizan todavía comúnmente la re-estadificación mediante tan solo repetición del TC o PET-TAC^{87,91} (pese al conocimiento de que en la estadificación previa al tratamiento de inducción la seguridad diagnóstica de estas pruebas no alcanza el 70%).

Pese a todos los avances reseñados, como afirma Goldstraw⁹² la incorporación de la PET al diagnóstico preoperatorio de la enfermedad N2 ha planteado dos nuevos problemas: 1. Si la especificidad con el que la PET identifica la enfermedad nodal no es perfecta, con tasa de falsos positivos alrededor del 10%. ¿Cómo asegurar que en estos pacientes se procede adecuadamente con el tratamiento quirúrgico? 2. En los pacientes en los que la sugerencia de la PET es confirmada histológicamente ¿Cómo seleccionar los pacientes en los que se debería proceder a la resección del tumor? La simple respuesta a la primera pregunta es la de realizar mediastinoscopia en todos los casos con PET

Introducción

positivo a nivel ganglionar mediastínico y no evidencia de enfermedad extratorácica. La contestación a la segunda pregunta se corresponde con la respuesta observada en los pacientes tras tratamiento de inducción, traducida en la erradicación de los depósitos ganglionares del marcador; teniendo en cuenta esta respuesta favorable es posible también subrogar a la misma la erradicación de posibles metástasis ocultas por el tratamiento de inducción. En aquellos con persistente enfermedad N2 -escasa posibilidad de larga supervivencia tras la cirugía- la mejor indicación terapéutica será la de la consolidación del tratamiento radioquimioterápico. En la re-estadificación de la afectación ganglionar el hallazgo de la prueba perfecta debería conseguir incrementar la especificidad asegurando el inapropiado rechazo de pacientes para la cirugía, y la sensibilidad evitando el daño quirúrgico innecesario en los casos de subestimación del estadio post-tratamiento de inducción. Adicionalmente, un SUV máximo persistente en un ganglio mediastínico previamente afectado debería ser inicialmente percibido no como la ineludible evidencia de enfermedad residual sino como la necesidad de indicación de la repetición de biopsia ganglionar.

En acuerdo con lo comentado, el algoritmo de estadificación actual para pacientes con sospecha de enfermedad N2 podría concretarse en: 1. Sospecha de N2 por diagnóstico de imagen TC o PET-TAC. 2. Confirmación patológica de enfermedad N2 (EBUS / EUS, mediastinoscopia o VATS (estaciones ganglionares 5, 7, 8, 9)). 3. N2 negativo: cirugía; N2 positivo: tratamiento de inducción. 4. Re-estadificación (4 a 8 semanas después) TC, PET-TAC, EBUS /EUS. 5. N2

negativo: cirugía; N2 positivo confirmado patológicamente remitir a oncología.

Es así como la capacidad de modificar la indicación quirúrgica, en el sentido de adecuar la resección pulmonar a las circunstancias oncológicas y funcionales del enfermo, resulta posible, y como la cirugía extendida y la cirugía con perspectivas funcionales pueden ponerse en práctica con criterios basados en el beneficio estadísticamente demostrado.

2.4.5. Modalidades quirúrgicas. Resección sublobar. Cirugía extendida. Cirugía Videotoracoscópica.

La cirugía estándar en el carcinoma broncogénico ha evolucionado desde la neumonectomía, a la mayoritaria realización de lobectomía aceptada en general como la mínima resección aconsejable. El desarrollo de las técnicas diagnósticas por imagen han permitido un diagnóstico de CBP en estadios iniciales, que de forma conjunta al desarrollo de técnicas quirúrgicas bronco y angioplásticas han llevado a que, en la actualidad, exista una clara disminución del porcentaje de pacientes a los que es necesario realizar una neumonectomía para control de la enfermedad, pudiéndose llevar a cabo una lobectomía, la resección “estándar” en el CBP. Tomando como referencia el estudio prospectivo de 1997 sobre complicaciones tras cirugía del CBP de Duque et al ⁹³, en el que el porcentaje de neumonectomías se estimaba en el 29%, se ha ido reflejando un progresivo descenso.

Introducción

Desde que los estudios de “screening”, han posibilitado el diagnóstico de un gran número de tumores de pequeño tamaño, de un segundo tumor y del carcinoma bronquioloalveolar “puro”, las resecciones sublobares han ido aumentando en interés. Sin embargo, aunque el aumento progresivo de las resecciones sublobares ha venido a demostrar que estas se ven seguidas de resultados “casi” tan buenos como las de la lobectomía, este tema no deja de ser controvertido.

La indicación de la resección sublobar en pequeños tumores periféricos sólidos o parcialmente sólidos, es aconsejable en pacientes con mala función respiratoria, cardiopatía, edad avanzada o tratamiento quirúrgico previo. Recientemente han aparecido varios estudios acerca del resultado de resecciones sublobares practicadas en pacientes con tumores en estadio I, e incluso en estadios superiores, con tolerancia para la lobectomía^{94,95}.

Respecto a los tipos de resección sublobar, los autores describen la segmentectomía reglada anatómica y la resección en cuña, tanto por toracotomía como por videotoracoscopia.

En relación con la edad, un análisis del registro de la SEER americana, ha demostrado que la supervivencia en pacientes mayores de 75 años tratados con resección sublobar es similar a la de la lobectomía. Del mismo modo, otro estudio de González- Aragonese y cols, realizado en pacientes de la misma edad con tumores en estadio IA, demuestra incluso mejores resultados con la resección en cuña^{96,97}.

En general la supervivencia a los 5 años es similar para lobectomía y resección sublobar e incluso en algunas series, especialmente en el

grupo de tumores con tamaño menor de 2 cm, superior en la resección sublobar ^{94,98,99}. No obstante, la probabilidad de recidiva local resulta superior en la resección sublobar ¹⁰⁰. En general la segmentectomía anatómica obtiene mejores resultados que la resección en cuña por los mayores márgenes libres de resección, con mayor número de recidivas cuando este es menor de 1 cm ^{101,102,103}.

Un reciente estudio japonés sobre 1737 casos de pacientes con CBP estadio IA que tolerarían una resección lobar, y que se realizó una resección sublobar, obtiene datos de supervivencia, tasa de recidiva y de metástasis similares a la cirugía estándar ¹⁰⁴.

Los estudios de función pulmonar postoperatoria, demuestran que la reducción en CVF y FEV1 obviamente es menor en la resección sublobar. Un estudio demuestra que el beneficio obtenido en la segmentectomía frente a la lobectomía en el FEV1 se mantiene durante 12 meses, pero no ocurre así con la CVF ¹⁰⁵.

En relación con los tratamientos combinados, existen estudios acerca de las resecciones en cuña seguidas de radioterapia. Algunos autores recomiendan la braquiterapia cuando se realiza una resección en cuña en tumores IB ¹⁰⁶. También se ha aplicado la radiofrecuencia intraoperatoria seguida de resección en cuña, pudiendo también ser usada la radiofrecuencia como tratamiento adyuvante a la cirugía ¹⁰⁷.

Continuando con los datos históricos, el tratamiento quirúrgico del cáncer de pulmón con extensión parietal, fue considerado hasta mediados los años 60 como una modalidad terapéutica con pocas perspectivas para

Introducción

la consecución de supervivencia; las afirmaciones de Graham en 1944²² y de Coleman en 1947¹⁰⁸ así lo demuestran. Pero a partir de la experiencia comunicada por Geha¹⁰⁹ en 1967, del logro de supervivencias aceptables cuando la resección pulmonar extendida a la pared torácica se realiza en condiciones concretas, distintos autores^{110,111,112} demuestran la validez de dicha afirmación. Las características que en extensión debe reunir la resección de la pared torácica, la influencia que en el pronóstico tiene la existencia o no de invasión ganglionar mediastínica^{113,114}, y el efecto beneficioso del tratamiento radioterápico complementario, acaban por configurar las características necesarias para que un tumor con invasión de la pared torácica sea beneficiario de este tipo de tratamiento.

Especial consideración dentro de este capítulo merece el tratamiento de los tumores con invasión del sulcus superior –Síndrome de Pancoast-Tobias-. La irresecabilidad y radioresistencia afirmada por Pancoast^{114,115} en las consideraciones realizadas tras la descripción de este síndrome, permanecieron como conceptos inalterados hasta que en la década de los 50, las publicaciones de Chardack¹¹⁶ y Shaw¹¹⁷ pusieron de manifiesto la eficacia de la asociación radioterapia-cirugía para el tratamiento de estos tumores. Distintas escuelas^{114,118,119}, matizando ulteriormente las indicaciones y condiciones teóricas que deben regir la asociación radioterapia-cirugía, acaban obteniendo resultados cuantitativa y cualitativamente satisfactorios.

Otro reto desde el punto de vista técnico le supuso la posibilidad de tratamiento quirúrgico de los tumores con afectación de la carina traqueal o porción yuxtacarinal de la tráquea. La publicación a partir de 1950, por Abbot ¹²⁰ y Chamberlain ¹²¹ de resecciones con éxito de tumores broncopulmonares afectando la pared lateral de la tráquea, la posterior descripción por Gibbon ¹²² de la resección en manguito de la carina traqueal, y la comunicación, a finales de los años 60, de las primeras supervivencias a largo plazo tras la exéresis de carcinomas broncopulmonares resecados mediante esta técnica, Mathey ¹²³, Jensik ¹²⁴, se ven refrendados por los resultados reflejados posteriormente por distintos grupos de trabajo –Abbey Smith ¹²⁵, Deslauriers ¹²⁶, Jensik ¹²⁷, Grillo ^{128,129}, con resultados hoy aceptables en series estadísticamente considerables, unidos en su consecución a la selección previa de los pacientes y la reflexión sobre las condiciones técnicas y medios complementarios terapéuticos, cuando se pone en marcha esta modalidad de cirugía extendida. Aún cuando los factores que concurren en la predicción pronóstica de este tipo de resecciones no están aún totalmente resueltos, su realización es hoy posible gracias a los comentados progresos en cirugía broncoplástica y su aplicación a la resección y reconstrucción de la carina traqueal.

En lo que respecta a la exéresis del carcinoma broncopulmonar con extensión a la vena cava superior, hasta que en 1954 Jarvis ¹³⁰ y posteriormente en 1959 Thomas ¹³¹ publicaran los primeros casos tratados con este tipo de resección extendida, estos tumores eran considerados como irresecables.

Introducción

Si en un primer momento, el necesario clampaje temporal de la vena cava superior condicionaba con frecuencia el daño cerebral postoperatorio, el posterior perfeccionamiento de los medios técnicos, anestésicos y de anticoagulación, permitieron llegar a poder efectuar el clampaje de la vena cava superior, durante el tiempo necesario, sin repercusión cerebral ulterior; la reparación de la resección venosa lateral o circunferencial, será correctamente efectuada bien con vena autóloga, o bien mediante la utilización de los modernos materiales sintéticos como el PTFE ^{132,133}. Aún cuando los trabajos publicados no son todavía muy numerosos ni recogen suficiente números de casos, la obtención de supervivencias aceptables en series donde los pacientes han sido correctamente seleccionados, confirma la necesidad de proseguir en el perfeccionamiento de las indicaciones y ejecución de esta modalidad terapéutica.

En los últimos años se ha desarrollado de manera importante el desarrollo de la videotoracoscopia y el tratamiento del CBP por Cirugía Videoasistida. El internista sueco Hans Christiansen Jacobaeus utilizó un cistoscopio para efectuar la primera toracoscopia en 1910, lo que le permitió el estudio de pacientes con tuberculosis (TBC) al poder inspeccionar visualmente la cavidad pleural y estudiar su líquido ¹³⁴.

Posteriormente, publicó un par de trabajos donde no sólo describía los beneficios de este procedimiento, sino que se aventuró en el tratamiento de sus complicaciones, al ser capaz de desbridar las adherencias pleurales y posteriormente crear neumotórax localizados para el colapso

de las cavernas dejadas como secuela de la TBC pulmonar ^{134,135}. Esta técnica ganó gran aceptación en Europa y Norte América, donde ya en 1924, John Singer publicó el primer trabajo mostrando sus resultados con esta novedosa técnica ¹³⁶. De igual manera Félix Cova publicó en 1928 el primer: Atlas de Toracosopia, que contenía cerca de 50 ilustraciones con sus respectivos textos ¹³⁷. Tras el comienzo de la videotoracosopia por parte de Jacobaeus, se han desarrollado gran cantidad de aparatajes ópticos e instrumentales, que fueron utilizados para tratar de lograr una mejor imagen de la cavidad pleural: broncoscopios rígidos, broncoscopios flexibles, laparoscopios, mediastinoscopios ^{138,139}, etcétera. Pero no fue hasta el desarrollo tecnológico que de la década de los 80, que permitiera la realización de cirugías con video, primeramente abdominales, principalmente colecistectomía laparoscópica, y posterior desarrollo de la videotoracosopia ¹⁴⁰. Esta nueva técnica permitió abrir las fronteras de la cavidad pleural. En febrero de 1993, ya la comunidad quirúrgica internacional se reunió y realizó el: "1er Simposium Internacional de Cirugía Toracoscópica", que se llevó a cabo en San Antonio, Texas (USA) Al fin se podía acceder a la información, técnica y aprender a efectuar procedimientos quirúrgicos mayores evitando la tradicional vía abierta, con las mejoras estéticas, disminución de dolor postoperatorio y de días de estancia hospitalaria postoperatorio. Por otra parte, sus imágenes no sólo pertenecían al cirujano principal sino que se podían compartir con el resto del equipo quirúrgico y de igual forma grabarlas para poderlas reproducir posteriormente, con el valor que esto tiene en el campo de la docencia y del intercambio de información entre profesionales. El

Introducción

desarrollo de nuevos e ingeniosos instrumentos permitió cambiar el sentido de su uso, que de ser principalmente un procedimiento diagnóstico le amplió las posibilidades de transformarlo en un acto, además, terapéutico, realizándose, en la actualidad, en casi todos los Centros de prestigio mundiales.

2.4.6. Tratamientos oncológicos complementarios. Terapéutica guiada sobre nuevas dianas moleculares.

Para terminar, no deja de ser adecuado realizar algunos comentarios sobre el papel de los tratamientos complementarios en la ampliación de las posibilidades de acción del tratamiento quirúrgico. Si la radioterapia postoperatoria, en pacientes que se juzga necesaria una exéresis pulmonar extendida a otros territorios intratorácicos, han permitido continuar operando con criterios lícitos a estos pacientes, no es menos cierto que la supervivencia a 5 años próxima al 30% lograda por la cirugía, bien por sí misma o asociada a la radioterapia ^{141,142}, no parece haber mejorado demasiado desde hace 20 años. Es por ello, que la creciente frecuencia y gravedad del cáncer de pulmón obliga a numerosos equipos médicos y quirúrgicos a buscar sin cesar nuevos métodos terapéuticos a fin de obtener la mejoría en el pronóstico de esta afección.

En el sentido mencionado, los ensayos de la denominada terapéutica quimioterápica neoadyuvante -Israel ¹⁴³, Raut ¹⁴⁴-, intentan aumentar, mejorando la situación oncológica del paciente, el número de casos subsidiario de ser tratados quirúrgicamente. Así mismo, y siguiendo la misma tendencia, el carcinoma de células pequeñas considerado, hasta

hace poco tiempo, como una enfermedad no quirúrgica por su carácter extendido en inicio, empieza a ser, en determinadas condiciones, rescatado para la cirugía en estadios precoces; los resultados, gracias a la asociación de tratamiento preoperatorio quimioterápico y postoperatorio, quimio y radioterápico, son cada vez más alentadores.

La posibilidad de determinar alteraciones de oncogenes y genes supresores de tumores, ha permitido la detección de nuevos factores pronósticos en el CBP ¹⁴⁵:

- K-ras es el miembro más importante de la familia de oncogenes ras en el carcinoma broncopulmonar no microcítico. Es en el adenocarcinoma donde se observan la mayoría de las mutaciones de este oncogen. Se ha encontrado una clara relación entre la activación de K-ras y riesgo de recaída en adenocarcinomas resecaados. El riesgo relativo de muerte en pacientes con mutaciones de este oncogen es 5,6, comparado con aquellos que no la presentan. A pesar de que la información procede de estudios retrospectivos, hay muy poca controversia acerca de su valor como marcador molecular.

- Los protooncogenes C-erbB-1 y C-erbB-2(HER-2/neu) también han sido objeto de estudio. C-erbB-1 codifica un receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFr). Las mutaciones en C-erbB-1 pueden dar lugar a activación de EGFr, con el resultado de crecimiento tumoral descontrolado. Aunque existe alguna relación documentada entre sobreexpresión de EGFr y supervivencia acortada en el carcinoma broncopulmonar no microcítico estadio I, todavía no hay datos suficientes

Introducción

para considerarlo un marcador molecular con significación pronóstica en este estadio. C-ErbB-2 codifica una tirosin-quinasa transmembrana (p185neu), que funciona también como un receptor de factor de crecimiento. La sobreexpresión de p185neu en adenocarcinomas se considera actualmente como un factor pronóstico negativo independiente.

- Las mutaciones del gen supresor de tumor p53 son las que con más frecuencia se asocian con cánceres humanos y ocurren en el 50% de los carcinomas broncopulmonares no microcíticos. Hay una gran controversia sobre su aceptación como factor pronóstico molecular en esta enfermedad, dada la disparidad de resultados existentes.

- El gen supresor de tumor del retinoblastoma (RB) codifica una proteína nuclear que interactúa con la proteína p53. La pérdida de expresión de la proteína de RB, sobre todo si es simultánea a la sobreexpresión de la proteína p53, se considera un factor pronóstico negativo.

- La sobreexpresión del protooncogen BCL-2, sorprendentemente parece relacionarse con mejoría en la supervivencia.

- Los marcadores de proliferación tumoral estiman la proporción de células tumorales cercanas a la mitosis. Ki-67 es el que más utilidad tiene como factor pronóstico. Esta proteína se utiliza para identificar tumores que se dividen rápidamente. Varias series han asociado altos índices de proliferación usando Ki-67 con una reducción en la supervivencia. Se está investigando actualmente el papel pronóstico de una proteína implicada

en la replicación de ADN (PCNA), presente en células en rápida proliferación. A pesar del interés suscitado por otros marcadores como la ploidía, contenido de ADN celular, índice mitótico o fracción de células en fase S del ciclo celular, hoy ninguno de ellos tiene valor reconocido como factor pronóstico.

La angiogénesis y la degradación de la membrana basal son dos procesos necesarios para que un tumor crezca y se haga invasivo. La neovascularización inducida por el tumor o angiogénesis, se mide identificando el número de microvasos por técnicas como el anticuerpo monoclonal CD34, específico para células endoteliales o la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular, entre otros. Así, los tumores más vascularizados ocasionan una significativa disminución de la supervivencia. Del mismo modo, los tumores que producen mayor cantidad de proteasas que degradan la matriz mucoproteica que rodea el epitelio bronquial normal, son más proclives a la invasión y metastatización. Una mayor expresión de metaloproteinasas, activadores de plasminógeno y catepsina B, se acompaña de acortamiento en la supervivencia ¹⁴⁶.

La detección de micrometástasis ocultas, por medio de marcadores biológicos moleculares a nivel de ganglios linfáticos o de médula ósea, se ha mostrado como un factor predictivo negativo para la supervivencia. Usando técnicas inmunohistológicas o especialmente técnicas de rt-PCR se ha llegado a detectar la presencia de una célula tumoral entre 105 a 108 células normales. El receptor del factor de crecimiento epidérmico y la

Introducción

expresión de p53 han sido los marcadores moleculares utilizados para ello.

Tradicionalmente las estrategias de tratamiento del cáncer de pulmón se basaban exclusivamente en aspectos histológicos y las terapias consistían en tratamientos citotóxicos muy generalizados. En la última década, los grandes avances en los análisis masivos y mutacionales del cáncer de pulmón han permitido un desarrollo paralelo de las terapias moleculares ya que conforme se identifican nuevos oncogenes alterados en cáncer de pulmón se diseñan nuevos agentes terapéuticos contra los mismos. Las terapias moleculares más desarrollados hasta el momento son las dirigidas contra receptores tirosin-quinasa y moléculas de transducción de partículas.

Terapia molecular contra receptores tirosin-quinasa: Son pequeñas moléculas inhibidoras de la actividad tirosin-quinasa (TKIs) y anticuerpos monoclonales.

La terapia molecular más ampliamente utilizada en cáncer de pulmón es el uso de inhibidores de EGFR. Los agentes terapéuticos contra EGFR incluyen los TKIs gefitinib y erlotinib y los anticuerpos monoclonales cetuximab y panitumumab

El VEGF es el factor de crecimiento más importante en el control de angiogénesis, y esta vía regulada por VEGF y su receptor VEGFR está frecuentemente activada en el cáncer de pulmón ¹⁴⁷. Los agentes terapéuticos contra esta vía son bevacizumab y aflibercept.

Con el estudio molecular del cáncer de pulmón, se está consiguiendo un tratamiento cada vez más individualizado del mismo atendiendo a sus características genéticas.

Llegados al momento actual, el tratamiento quirúrgico del carcinoma broncopulmonar a pesar de estar plenamente reconocido como el medio más eficaz para el control de esta afección, no deja de ofrecer aún importantes deficiencias en sus resultados, dejando por ello abiertas numerosas parcelas de investigación; labor, que más que sobre el proceder técnico, se centra en las circunstancias oncológicas y terapéuticas que deben modelar la indicación quirúrgica para mejorar los resultados

2.5. ESTUDIO DE COMORBILIDAD, MORBILIDAD Y MORTALIDAD POSTOPERATORIA.

En el estudio de la cirugía del CBP, resulta de gran importancia el conocimiento de sus complicaciones. La cirugía de resección pulmonar, es una de las actividades quirúrgicas con mayor tasa de complicaciones y de mortalidad. En el comienzo de la cirugía torácica, en la década de los treinta, la mortalidad por lobectomía era de aproximadamente el 55% ¹⁴⁸. Con el desarrollo de las técnicas quirúrgicas expuestas en el desarrollo histórico, de las técnicas anestésicas, la prevención de infección con el

Introducción

correcto lavado de manos, profilaxis antibiótica, la selección correcta de los pacientes y de las mejores opciones terapéuticas para ellos, y la mejora de los cuidados postoperatorios, hicieron rebajar drásticamente estos datos. No obstante, incluso en nuestra época, la exéresis pulmonar sigue siendo una cirugía de considerable riesgo.

Es por ello, que el conocimiento de las complicaciones (las variedades y las frecuencias) y de la mortalidad tenga gran significación clínica: mediante su estudio, investigando los factores con influencia en la morbi-mortalidad de la cirugía, evitaremos o minimizaremos los factores de riesgo conocidos y potenciaremos los factores de protección. Así mismo, podremos dar la información individualizada al paciente de su riesgo particular para una intervención concreta teniendo en cuenta sus datos previos, y obtener un beneficio mayor. La morbilidad y la mortalidad son, en realidad, los parámetros de medición del riesgo al que el paciente tiene que someterse para conseguir una potencial mejora en la calidad de vida y la supervivencia después de la intervención quirúrgica. Sólo con la información correcta de las posibles complicaciones y de sus factores de riesgo en cada situación quirúrgica, el médico puede aconsejar al paciente para que opte por el mejor tratamiento de su enfermedad.

Los principales parámetros asociados con un incremento de riesgo quirúrgico que se exponen en la literatura son los siguientes:

1. Edad: En una mayoría de estudios se correlaciona la edad con un incremento en el riesgo.

2. Presencia de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Las pruebas de función pulmonar son imprescindibles para la correcta

valoración del riesgo quirúrgico del paciente con carcinoma broncogénico y la estimación de la repercusión funcional que tendrán. En la actualidad, siguiendo el algoritmo de la European Society of Thoracic Surgery (ESTS) y la European Respiratory Society (ERS) ¹⁴⁹, todo paciente que vaya a ser sometido a una exéresis pulmonar, debe de realizarse estudio de FEV1 y DLCO; si estos son mayores al 80% del teórico, se podrá realizar la intervención pulmonar sin necesidad de más pruebas. Cuando alguno de estos parámetros sea inferior de 80%, se realizará Prueba de Consumo Máximo de oxígeno: si este es menor del 35% o de 10 ml/Kg/min, se rechazará la intervención; si es mayor de 75% o de 20 ml/Kg/min, se podrá realizar la exéresis pulmonar que precise. En los casos con un Consumo Máximo de Oxígeno en 35% o 10 ml/Kg/min y 75% o 20 ml/Kg/min, se calculará los valores previstos postoperatorios de FEV1 y DLCO (FEV1ppo y DLCOppo) mediante gammagrafía pulmonar o con un cálculo por segmentos: si ambos son mayores al 30%, se podrá realizar la intervención para la que se haya calculado. Si uno de estos valores es inferior a 30%, se deberá calcular el Consumo Máximo de Oxígeno previsto postoperatorio: si es menor de 35% o 10 ml/Kg/min, se descartará la cirugía; si es mayor de este valor, se podrá realizar la intervención para la que ha sido calculada.

3. Enfermedad cardiovascular. Se debe realizar estudio cardiológico completo en aquellos pacientes con antecedentes cardiacos que vayan a ser sometidos a tratamiento quirúrgico de exéresis pulmonar, dado el aumento en el riesgo de desarrollo de complicaciones y de mortalidad del procedimiento.

Introducción

4. Diabetes mellitus. En algunos estudios se relaciona con un aumento de la morbilidad, probablemente relacionado con la inmunodepresión y el desarrollo de complicaciones cardiovasculares en la evolución de la enfermedad.

Durante los últimos 20 años se han publicado numerosos trabajos, generalmente estudios retrospectivos, que analizan los múltiples aspectos de las complicaciones perioperatorias de la cirugía torácica ya sea de forma global ^{150,151} según la edad de los pacientes, la enfermedad y el tipo de cirugía ^{93,150,152}, o bien según algunas complicaciones específicas.

La morbimortalidad de la cirugía torácica está influida por unas variables intrínsecas del paciente y de la enfermedad (sexo, edad, estado general, hábito, reserva cardiorrespiratoria, tipo y estadio de la enfermedad y comorbilidad) y otras variables extrínsecas relacionadas con la cirugía (técnica anestésica, tipo de cirugía y vía de abordaje, habilidad y experiencia del equipo quirúrgico, medicamento y cuidado perioperatorio). En 1983 se publicó la experiencia del LCSC (Lung Cancer Study Group), formado por 12 hospitales de EE.UU ¹⁵³, que reflejaba la experiencia tras el análisis de 2.200 resecciones pulmonares, con un 3,7% de mortalidad quirúrgica global; un 6,2% para la neumonectomía y un 2,9% para la lobectomía.

Estos resultados se han establecido, desde entonces, como los de referencia para el análisis de mortalidad de la cirugía de cáncer de pulmón. La primera discrepancia surgió cuando Romano y Mark ¹⁵⁴ analizaron la mortalidad sobre una base de más de 12.439 casos de

resecciones pulmonares en 389 hospitales no federales del estado de California y obtuvieron unas cifras mucho más elevadas: del 4,2% para la lobectomía y del 11,6% para la neumonectomía. En las publicaciones más recientes sobre el resultado inmediato de la cirugía pulmonar por toracotomía se pueden encontrar tasas de morbilidad que varían del 15 al 47% ^{155,156} y de mortalidad del 0,6 al 7,9% ^{157,158}. Esta diferencia en los resultados entre unos autores y otros puede deberse a los diferentes diseños de estudio, a los sesgos en la recogida de datos (especialmente en los estudios retrospectivos), a la falta de uniformidad de definición de las complicaciones, a los criterios de selección de pacientes y a la experiencia de cada hospital.

La falta de unanimidad en la definición de las complicaciones y de la mortalidad es un gran obstáculo a la hora de analizar los resultados de los estudios. Para el cálculo de la mortalidad postoperatoria la mayoría de los autores incluye los fallecimientos que ocurren en los 30 días posteriores a la operación, aunque en los últimos años, con el desarrollo tecnológico de los cuidados intensivos postoperatorios, se ha comprobado que pueden sobrevivir más de esos 30 días, y fallecer más tarde dentro del mismo ingreso. Este dato lo apoya el estudio de Watanabe et al ¹⁵⁹: en una serie de 3000 resecciones, observaron que la tasa de mortalidad calculada con todas las muertes ocurridas durante la estancia hospitalaria es 3 veces mayor que la calculada con sólo las de los primeros 30 días.

Las complicaciones postoperatorias se pueden entender como aquellos acontecimientos que se presentan en el curso evolutivo después

Introducción

de la cirugía y que, sin ser propios de éste, dificultan o agravan la normal recuperación del paciente. Las complicaciones en cirugía torácica suelen dividirse en mayores o menores, según tengan o no una influencia directa sobre la mortalidad (**Tabla II**). Las dificultades en los estudios de morbilidad son, por una parte, la falta de unanimidad en las definiciones de las complicaciones, lo que le impregna un halo de subjetividad; para evitarlo, se han de realizar unas definiciones muy concretas y específicas que dejen poco margen a la interpretación. Por otra parte, en la recogida de datos en las bases retrospectivas, las complicaciones menores se subestiman, dada su escasa correlación e influencia sobre la mortalidad. De entre los trabajos clásicos del estudio de las complicaciones fue el de Nagasaki et al ¹⁶⁰, del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, quienes publicaron en 1982 la experiencia sobre 961 toracotomías por cáncer de pulmón. Hubo un 19% de morbilidad y se registraron 22 tipos de complicaciones, de las cuales 16 se consideraron mayores. Los autores comprobaron que las complicaciones cardiorrespiratorias fueron las causas principales de muerte posquirúrgica

En 3 estudios prospectivos (Deslauriers et al ¹⁶¹, Bernard et al ¹⁶² y Duque ¹⁶³), (**Figura 1**) que reúnen unos 2.000 casos de cirugía de cáncer de pulmón, la morbilidad fue del 32 al 48% y se registraron de 14 a 16 tipos de complicaciones.

El fallo respiratorio fue la complicación más frecuente (68-76%) de los fallecidos. En las series publicadas, salvo algunas pocas excepciones, las complicaciones respiratorias son las más frecuentes y, junto con las

cardíacas, son las que más contribuyen a la muerte de los pacientes en el postoperatorio.

Se ha realizado un estudio prospectivo publicado por la ESTS en 2010 ¹⁶⁴; se trata de una base prospectiva, multicéntrico, en el que a fecha de 2010 se habían recogido 4303 resecciones pulmonares; la morbilidad registrada fue del 15 % (**Figura 1**), y la mortalidad bruta del 3%. Esa menor morbilidad que el resto de estudios prospectivos se puede justificar por la falta de recogida como complicaciones de hemotórax, fístula broncopleurales, empiema, infección de la herida quirúrgica o neumotórax; la morbilidad es similar en complicaciones cardio-respiratorias, neurológicas o nefrológicas (**Tabla II**).

Se puede observar que una buena parte de estas complicaciones (empiema, fístulas bronquiales, hemotórax) está relacionada con las técnicas quirúrgicas y son evitables. Las otras complicaciones están asociadas más a las condiciones particulares de los pacientes. Su prevención se basa en una buena selección del paciente y en extremar las medidas del cuidado perioperatorio.

En resumen, la morbilidad y la mortalidad perioperatoria son los parámetros para medir el riesgo de la cirugía torácica. El reconocimiento de las complicaciones y la identificación de los factores de riesgo son esenciales para mejorar el resultado del tratamiento quirúrgico, el cual sigue siendo la mejor opción en el cáncer de pulmón. En muchos estudios las complicaciones respiratorias mayores aparecen como la principal causa de muerte postoperatoria. Las investigaciones futuras deben centrarse en definir con mayor precisión los indicadores de riesgo para

Introducción

poder ofrecer a los pacientes seleccionados la máxima posibilidad de curación de su enfermedad.

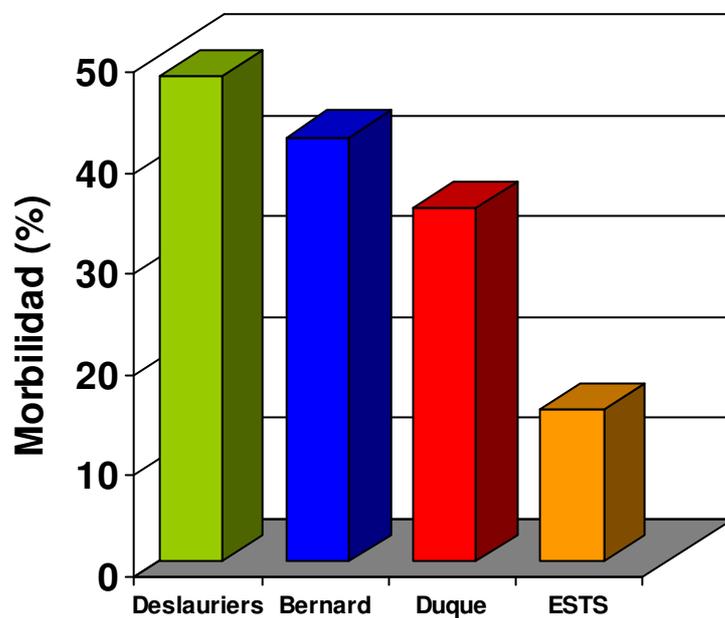


Figura 1. Morbilidad detectada tras exéresis por CBP en estudios prospectivos.

COMPLICACIONES EN CIRUGÍA TORÁCICA:

- MENORES:**
- Fuga aérea
 - Cámara residual
 - Atelectasia
 - Arritmia supraventricular
 - Parálisis de nervio recurrente
 - Parálisis de nervio frénico
 - Infección de la herida quirúrgica

- MAYORES:**
- Neumonía
 - SDRA
 - Embolismo pulmonar
 - Infarto agudo de miocardio
 - Insuficiencia cardiaca
 - Hemotórax
 - Empiema
 - Fístula broncopleurales
 - Ictus
 - Insuficiencia renal aguda

Tabla II. Complicaciones en Cirugía Torácica.

Introducción

2.6 PRONÓSTICO Y SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO EN LOS PACIENTES INTERVENIDOS DE CBP.

Se han expuesto previamente los estudios que existen en la bibliografía internacional sobre la morbi-mortalidad del carcinoma broncopulmonar; sin embargo, son aún más escasos los estudios que valoran la supervivencia a largo plazo. En el año 2003, Okada ¹⁶⁵ analizó la supervivencia a 5 años de los pacientes intervenidos quirúrgicamente de carcinoma broncopulmonar con resección completa; sobre una muestra de 848 pacientes, 421 (49,6%) sobrevivieron 5 años o más. La probabilidad de supervivencia a largo plazo se relacionó con una p estadísticamente significativa con el estadio, el factor N, el sexo (mayor supervivencia en mujeres) y tipo histológico (mayor supervivencia en el carcinoma epidermoide que en el resto). Sin embargo, en los que sobrevivieron más de 5 años, ninguno de estos factores influyeron en la supervivencia ulterior; estos datos, junto al dato de que la frecuencia de recidivas locales después de los 5 años fue del 3% y de metástasis del 6%, hicieron concluir al autor que, por tanto, se podían considerar como “curados” del carcinoma broncopulmonar intervenido. Esta afirmación contrasta con The Lung Cancer Study Group ^{166,167} que recomienda el seguimiento de estos pacientes más allá de los 5 años, ya que sugieren que la incidencia de segundas neoplasias se darían más allá de ese límite marcado en los 5 años.

Esta discrepancia, junto al hecho de la falta de estudios posteriores que apoyen una u otra de estas teorías, se suman a la falta de bibliografía

en la literatura internacional de estudios sobre la supervivencia del carcinoma broncopulmonar tras resección quirúrgica en un tiempo mayor a 5 años, y calibrar que factores determinan la supervivencia una vez superados los 10 años tras la intervención torácica.

Así mismo, existen discrepancias en la literatura sobre la idoneidad de hacer un seguimiento exhaustivo de los pacientes intervenidos de CBP. Diversas series históricas ^{168,169} apoyaban que el seguimiento de estos pacientes no incrementaba la supervivencia global. Se estimó que en estos pacientes se desarrollaban entre un 20 a 30% metástasis, que en su mayor parte no eran subsidiarias de recibir un tratamiento curativo con cirugía o radioterapia, ^{168,170,171} por lo que su diagnóstico no implicaba un aumento de la supervivencia.

Sin embargo, con el desarrollo del screening mediante Tomografía Axial Computerizada (TAC), se documentó un incremento de los diagnósticos de recidivas loco – regionales que permitían un tratamiento potencialmente curativo, frente al diagnóstico en fases avanzadas de la enfermedad, aumentando por tanto las tasas de supervivencia ^{171,172,173}. Se estima una incidencia global de recidivas de entre 15 y 39 % ¹⁷⁴, estimándose que entre un 25 a un 30 % de ellas son subsidiarias de un tratamiento potencialmente curativo ¹⁷⁵; el mayor riesgo es en los primeros dos años tras la resección, por lo que se recomienda un seguimiento exhaustivo en este periodo ¹⁷⁶.

Adicionalmente, estos pacientes son más susceptibles a padecer otros tumores metacrónicos. Cuando se ha realizado un seguimiento

Introducción

adecuado, hasta en 75 – 81 % de los pacientes permiten un tratamiento curativo quirúrgico o con radioterapia ^{173,177}.

Existen discrepancias en la frecuencia y en las pruebas complementarias a utilizar en el seguimiento de los pacientes intervenidos de CBP en las diferentes sociedades científicas. La American Society of Clinical Oncology recomienda un seguimiento clínico cada 3 meses los dos primeros años, de 3 a 5 años cada 6 meses, y anual a partir del quinto año; no recomienda la utilización de ninguna prueba complementaria salvo que exista sospecha clínica ¹⁷³.

- La *American College of Chest Physicians* recomienda una revisión cada 6 meses los 2 primeros años, con una exploración clínica y radiografía simple de tórax o con TAC, y a partir del segundo año anual con las mismas pruebas complementarias ¹⁷¹.

- La *American Association of Thoracic Surgeons* recomienda seguimiento cada 6 meses los primeros 2 años con TAC, y anual a partir de ese momento con TAC ¹⁷⁷.

En ninguna de estas guías hace referencia al momento en que podría dejarse de hacer seguimiento, o si estas revisiones podrían ser con una periodicidad menor a partir de un tiempo determinado.

3. JUSTIFICACIÓN

A la vista del análisis sobre el tema realizado en la primera parte de este trabajo, se plantea la necesidad del diseño de un esquema uniforme y adecuado de seguimiento de los pacientes tratados quirúrgicamente de un cáncer de pulmón que permita conocer de un modo eficaz y eficiente, su pronóstico de vida a largo plazo y los parámetros para predecirle en el aspecto oncológico, funcional y general de los pacientes.

Para este propósito, teniendo en cuenta los modelos de seguimiento existentes cabe plantearse cuáles son los datos que condicionan su estructura y capacidad de predicción.

El partir de esta premisa e intentando elaborar un diseño de seguimiento útil, estaría justificado el plantearse en esta investigación las siguientes cuestiones:

- a. ¿Cómo repercuten en su diseño los datos de la estadificación tumoral postquirúrgico?
- b. ¿Cuál es la importancia de la resección pulmonar practicada?
- c. ¿Qué posibilidad de control de la enfermedad aporta la detección precoz de la recidiva?
- d. ¿Cómo debe considerarse en el diseño de seguimiento la repercusión funcional de la resección pulmonar aplicada?
- e. ¿Cuál debe ser el peso en este proceso de la comorbilidad previa y la postoperatoria surgida?
- f. En razón de su probabilidad ¿Cómo debe influir en el diseño la aparición de nuevas neoplasias?

4. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Basados en lo expuesto, consideramos útil plantear la siguiente hipótesis de trabajo:

En los pacientes intervenidos de CBP con supervivencia mayor de 10 años, se pueden definir parámetros que permitan predecir su pronóstico oncológico, funcional y general a largo plazo, y en base a ello establecer un adecuado diseño de su seguimiento.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. Material.

-Población y selección de la muestra para el estudio:

La población de la zona político – administrativa correspondiente a la Comunidad Autónoma de Castilla y León se ha mantenido estable a lo largo de los años incluidos en el periodo estudiado; esta estabilidad poblacional coloca al número de habitantes en torno a los 2,5 millones desde 1970 y no hay variación en la razón hombre / mujer (1,25 millones hombres / 1,25 millones mujeres).

En la provincia de Valladolid, igualmente han permanecido estables las cifras de población, con un ligero descenso desde los 330.242 habitantes de 1980 hasta los 316.580 del año 2001, con un equilibrio entre los habitantes de distintos sexos: la población masculina se mantiene en torno a 155.000 habitantes y la de mujeres en torno a 165.000 habitantes desde el año 1980. Desde 1970, con la progresiva industrialización de la capital, no ha habido ningún incidente sanitario o social que haya influido en la población¹⁷⁸.

El Hospital Clínico Universitario pertenece al Área de Salud Valladolid Este, junto al Hospital Comarcal de Medina del Campo y los Centros de Atención Primaria y Especializada integrados en dicho Área de Salud, teniendo adscrita una población de 279.723 habitantes en 2008

¹⁷⁸.

Material y métodos

En la Comunidad de Castilla y León se han establecido dos demarcaciones asistenciales de atención especializada: Zona Oeste y Zona Este. La Zona Oeste agrupa las Áreas de Salud de Ávila, El Bierzo, León, Salamanca y Zamora, mientras que la Zona Este comprende las Áreas de Salud de Burgos, Palencia, Segovia, Soria, Valladolid Este y Valladolid Oeste. El Servicio de Cirugía Torácica es centro de referencia de esta especialidad en el Área de Salud Este de Castilla y León desde el año 1996, con una población adscrita en 2012 de 1.337.744 habitantes según datos del Instituto Nacional de Estadística ¹⁷⁸, siendo referencia hasta esa fecha de toda la Comunidad Autónoma desde su creación en 1978.

Entre los años 1980 y 2010 1430 pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente por un carcinoma broncopulmonar en el Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. De ellos, 638 tratados entre los años 1980 y 2000 fueron considerados para la realización de este estudio. 35 pacientes (5.5%) se consideraron perdidos durante el seguimiento, 430 (67.4%) sobrevivieron tras la intervención quirúrgica menos de 10 años, y en 173 (27.1%) fue constatada una supervivencia por encima de este límite.

Tras el estudio anatomopatológico completo del tumor pulmonar resecado, todos los pacientes fueron codificados de acuerdo al sistema de estadificación TNM, adaptando para este estudio el resultado de la estadificación inicial de cada caso a los criterios de la 7ª edición de la clasificación TNM 2009.

Considerando el objetivo planteado, se estableció el desarrollo de las comparaciones necesarias para determinar las diferencias existentes entre supervivientes de menos y más de 10 años, y los factores con influencia en la supervivencia, morbilidad y mortalidad de los que sobrevivieron más de 10 años.

Para la realización del estudio planteado, cuatro grupos de pacientes fueron considerados, estableciéndose para la determinación de los resultados, la comparación de variables entre los diferentes grupos.

Grupo A: Pacientes intervenidos con una supervivencia menor de 10 años.

Grupo B: Pacientes intervenidos con una supervivencia mayor o igual de 10 años.

A su vez, el grupo B se subdividió en grupos B1 y B2:

Grupo B1: Pacientes intervenidos con una supervivencia mayor de 10 años fallecidos a fecha igual o anterior de 31 de diciembre de 2010.

Grupo B2: Pacientes intervenidos con una supervivencia mayor de 10 años que permanecían vivos a fecha 31 de diciembre de 2010.

Material y métodos

5.2. Método:

5.2.1. Tipo de estudio.

Estudio ambispectivo de seguimiento. Estudio retrospectivo sobre base prospectiva de análisis de supervivencia y determinación de factores pronósticos con influencia en el resultado de supervivencia menor o mayor de 10 años y de la morbilidad y mortalidad observada en los supervivientes por encima de este límite.

5.2.2. Datos clínicos.

Los datos clínicos de los pacientes fueron recogidos en un protocolo y posteriormente introducidos en una base de datos SPSS 20.0 para los análisis estadísticos.

El protocolo utilizado para la recogida de los datos incluye variables clínicas (edad, sexo), procedimiento quirúrgico, datos del tumor (histología, afectación ganglionar, estadio patológico) y presentación de metástasis o recurrencia con el intervalo libre de enfermedad (ILE).

Adicionalmente, en los supervivientes de más de 10 años, fueron también consideradas la presencia de comorbilidad preoperatoria (diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) , enfermedad cardiológica, enfermedad vascular, diagnóstico previo de otras neoplasias) así como la morbilidad sobrevenida tras la intervención en relación con los mismos factores, la continuidad en el hábito tabáquico y el desarrollo de nuevas neoplasias. La definición de estas variables se recogen en la siguiente tabla: **(Tabla III)**.

Morbilidad	Definición
EPOC	Pacientes con espirometría FEV1/CVF < 0,70 y FEV1 < 80 % (GOLD 2 o superior).
Diabetes mellitus	Glucemia plasmática en ayunas > 126 mg / dl. Glucemia plasmática 2 horas tras test de tolerancia oral de glucosa > 200 mg / dl.
Enfermedad cardiológica	Diagnóstico de arritmia cardiológica por electrocardiograma, enfermedad vascular coronaria sintomática o enfermedad valvular diagnosticada por Ecocardiograma.
Enfermedad vascular	Arteriopatía periférica crónica, aún siendo asintomática, con índice tobillo – brazo < 0,9 (grado I de Fontaine).
Enfermedad neoplásica previa	Diagnóstico previo a la exéresis pulmonar de cualquier otro tipo de proceso neoplásico.
Tabaquismo postoperatorio	Continuidad del hábito tabáquico activo tras la intervención, en cualquier grado.
Desarrollo de nuevas neoplasias	Diagnóstico de otros procesos neoplásicos diferentes al CBP intervenido, en cualquier localización.

Tabla III: Definición de variables de morbilidad.

Del protocolo de intervención quirúrgica y del informe de Anatomía Patológica se recogió información sobre la fecha de intervención, el tipo de resección practicada, el tamaño tumoral, el tipo histológico y el grado de diferenciación tumoral, la detección de adenopatías mediastínicas o hiliares positivas, y el estadio quirúrgico patológico de acuerdo a la codificación TNM de 2009.

De la evolución postoperatoria se recogió información del seguimiento periódico realizado a cada paciente en la Consulta Externa, así como de

Material y métodos

la información telefónica obtenida en respuesta a distintas preguntas realizadas al paciente o su familia en relación con la evolución y la supervivencia cuando no existían datos recientes de seguimiento del paciente en los informes de consulta. Todos los entrevistados manifestaron su conformidad con los objetivos de este estudio.

En conjunto, un protocolo conteniendo un número total de 14 variables, a las que se complementan 11 más en los pacientes con una supervivencia mayor de 10 años, correspondientes a los distintos apartados señalados. Distintas posibilidades para cada una de las variables de los distintos apartados fueron también consideradas. La nominación y posibilidades de cada una de las variables fueron diseñadas para su fácil introducción en un programa estadístico para la codificación y análisis de los resultados.

5.2.3. Seguimiento de los pacientes en Consultas Externas.

Todos los pacientes intervenidos de carcinoma broncopulmonar fueron seguidos en nuestra consulta. En aquellos pacientes que el seguimiento se realizaba adicionalmente por otros servicios, se realizaba de forma coordinada con estos con el fin de evitar exploraciones complementarias. De forma general, el seguimiento se realizó cada 3 meses el primer año, con realización de TAC cada 6 meses. Durante el segundo año, las revisiones con TAC se realizaron con una frecuencia de 6 meses. Posteriormente, se realizó un TAC anual hasta el quinto año; a partir de ese quinto año, se realizó una revisión bianual con TAC.

5.2.4. Evaluación de la mortalidad.

De la evolución postoperatoria se recogió información del seguimiento periódico realizado a cada paciente en la consulta externa. Se recogió información del sistema de recogida de datos informático de Informes Clínicos de nuestro Hospital para recoger los datos de mortalidad cuando el éxitus fue durante un ingreso en el Hospital Clínico Universitario. En aquellos casos en que los pacientes abandonaron las revisiones periódicas en nuestro Servicio y sin constancia de su fallecimiento en nuestro Gestor de Historias, se realizó una entrevista telefónica, obteniendo información, en su caso a través de los familiares, de la fecha del éxitus y de sus causas. Todos los entrevistados manifestaron su conformidad con los objetivos de este estudio.

5.2.5. Análisis estadístico.

Las variables cuantitativas se presentaron con la media y la desviación típica y las cualitativas según su distribución de frecuencias.

Mediante el test Chi-cuadrado de Pearson (χ^2) se ha analizado la asociación de las variables cualitativas. En el caso de que el número de celdas con valores esperados menores de 5 fuese mayor de un 20%, se utilizó el test exacto de Fisher o el test razón de verosimilitud para variables con más de dos categorías.

Las comparaciones de los valores cuantitativos se realizó mediante la prueba t de Student para muestras independientes.

Material y métodos

El estudio de supervivencia, analizada de forma global y según los grupos de estudio, se realizó mediante el análisis de Kaplan-Meier y las comparaciones con el test de Log Rank o el de Tarone-Ware cuando los riesgos a comparar no eran proporcionales.

Se realizaron dos modelos de regresión logística multivariante con el fin de predecir aquellos pacientes intervenidos con una supervivencia menor de 10 años y los que teniendo una supervivencia mayor de 10 años fallecieron a fecha igual o anterior de 31 de diciembre de 2010.

En la realización de los modelos de regresión logística multivariante la metodología fue la misma. Se incluyeron las variables que habían resultado ser estadísticamente significativas en los modelos de regresión univariante a nivel 0,1 y fueron ajustados por los grupos de de edad analizados. Se utilizó el método de pasos hacia delante de Wald.

Las predicciones obtenidas en los modelos finales fueron utilizadas para calcular curvas ROC y ver la capacidad de cada modelo de discriminar los grupos de estudio.

Los datos fueron analizados con el programa estadístico IBM SPSS statistics versión 20.0. para Windows. Los valores con $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

6. RESULTADOS

6.1. ANÁLISIS GENERAL DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA.

La muestra seleccionada para el estudio se compone de 638 pacientes intervenidos quirúrgicamente de CBP entre los años 1979 y 2000, con resección completa y con seguimiento postoperatorio protocolizado.

Las variables a estudio fueron sexo, edad, tipo de intervención, histología tumoral, factores T, N y M, lateralidad del tumor y estadificación. Adicionalmente, se estudió el desarrollo durante el seguimiento de metástasis, de recidiva, su localización, y la causa del éxitus si se produjo.

El análisis de la muestra total de pacientes mostró:

En la variable del **sexo**, 605 fueron varones (94,8%) y 33 mujeres (5,2%).

(Tabla IV).

Global		Casos	Porcentaje
Sexo	Varón	605	94,8
	Mujer	33	5,2
	Total	638	100,0

Tabla IV. Muestra global. Distribución por sexo.

Resultados

La **edad** media fue de 62 años, con una desviación típica de 9, mediana de 63, mínimo 30 y máximo 79. (**Tabla V**).

Global		Edad en el momento de la IQ (años)
Casos	Válidos	638
	Perdidos	0
	Media	62
	Mediana	63,00
	Desv. Típ.	9
	Mínimo	30
	Máximo	79

Tabla V: Muestra global. Edad.

En la estratificación de la muestra por grupos de edad, 225 pacientes (35,3%) tenían una edad igual o menor de 59 años, 313 (49,1%) entre 60 y 70 años, y 100 (15,6%) tenían en el momento de la intervención una edad mayor de 70 años. (**Tabla VI**).

Global		Frecuencia	Porcentaje
Grupos de edad	<= 59 años	225	35,3
	60 – 70 años	313	49,1
	> 70 años	100	15,6
	Total	638	100,0

Tabla VI: Muestra global. Distribución por grupos de edad.

Se realizó una valoración y clasificación según el **tipo de intervención** al que se vieron sometidos los pacientes, con los siguientes resultados: Lobectomía: 255 pacientes (40%) (bilobectomía en 10 de estos

pacientes); Resección broncoplástica: 18 (2,8%); Neumonectomía: 306 (48%) (Tumores centrales T3 o T4, o hallazgo intraoperatorio de infiltración tumoral cisural impidiendo la lobectomía o la resección broncoplástica); Resección sublobar: 59 casos (9,2%). **(Tabla VII).**

Global		Casos	Porcentaje
Resección	Lobectomía	255	40
	R. broncoplástica	18	2,8
	Neumonectomía	306	48
	R. sublobar	59	9,2
	Total	638	100,0

Tabla VII. Muestra global. Distribución por tipo de intervención.

De acuerdo con la **clasificación histológica** de la OMS del año 2004, la estirpe más frecuente fue el carcinoma epidermoide (406 pacientes, 63,6%). La segunda variante histológica más frecuente fue el adenocarcinoma (111, 17,4%). Las otras estirpes presentaron la siguiente frecuencia: tumor de células grandes (53 casos, 8,3%); tumor mixto (43, 6,7%); tumor de células pequeñas (nódulo pulmonar no filiado histológicamente en el preoperatorio y diagnosticado tras análisis anatomopatológico postoperatorio, 25 casos, 3,9%). **(Tabla VIII).**

Global		Casos	Porcentaje
Histología	Epidermoide	406	63,6
	Adenocarcinoma	111	17,4
	Células grandes	53	8,3
	Mixto	43	6,7
	Células pequeñas	25	3,9
	Total	638	100,0

Tabla VIII. Muestra global. Distribución por histología tumoral.

Resultados

Estudiando el **factor T**, 60 pacientes (9,4%) presentaban un tumor que cumplía los criterios T1 de la Clasificación TNM; 412 (64,6%) T2; 138 (21,6%) T3 y 29 pacientes (4,5%) T4. (**Tabla IX**).

Global		Frecuencia	Porcentaje
Descriptor T	T 1	60	9,4
	T 2	412	64,6
	T 3	137	21,5
	T 4	29	4,5
	Total	638	100,0

Tabla IX. Muestra global. Distribución por descriptor T.

En la valoración de **extensión loco-regional tumoral**, tras estadificación postoperatoria anatomopatológica, fueron clasificados como N0 453 pacientes (71% de la muestra); N1: 71 (11,1%); N2-3 114 (17,9%). (**Tabla X**).

Global		Casos	Porcentaje
Descriptor N	N 0	453	71,0
	N 1	71	11,1
	N 2-3	114	17,9
	Total	638	100,0

Tabla X. Muestra global. Distribución por descriptor N.

En 631 (98,9%) de los 638 pacientes no se evidenciaron **metástasis** en el momento de la cirugía, habiendo por tanto 7 pacientes (1,1%) clasificados como M1. Estas metástasis fueron 5 únicas de localización suprarrenal, y 2 únicas de localización cerebral. La cirugía de exéresis

pulmonar fue realizada tras la exéresis de las metástasis extratorácicas. (Tabla XI).

Global		Casos	Porcentaje
Metástasis	M 0	631	98,9
	M 1	7	1,1
	Total	638	100,0

Tabla XI. Muestra global. Distribución por descriptor M.

En cuanto a la **localización del tumor**, 328 (51,41%) estaban situados en el hemitórax derecho, y 310 (48,59%) en el izquierdo.

Respecto al **estadio tumoral**, 75 pacientes (11,8%) presentaban un CBP en estadio IA, 277 (43,4%) en estadio IB, 11 (1,7%) estadio IIA, 142 (22,3%) estadio IIB, 102 (16%) estadio IIIA, 24 pacientes (3,8%) en estadio IIIB, y finalmente 7 pacientes (1,1%) estadio IV. (Tabla XII).

Global		Casos	Porcentaje
Estadio	IA	75	11,8
	IB	277	43,4
	IIA	11	1,7
	IIB	142	22,3
	IIIA	102	16
	IIIB	24	3,8
	IV	7	1,1
	Total	638	100,0

Tabla XII. Muestra global. Distribución por estadios.

De los 638 pacientes, 115 (18%) desarrollaron **metástasis en el periodo de seguimiento**. En 20 de estos 115 pacientes (17,4%) pudo realizarse

Resultados

un tratamiento potencialmente curativo con cirugía, radioterapia o ambas.

(Tabla XIII).

Global		Casos	Porcentaje
Desarrollo	No	523	82,0
Metástasis	Si	115	18,0
	Total	638	100,0

Tabla XIII. Muestra global. Distribución por desarrollo de metástasis.

250 pacientes (39,2%) desarrollaron **recidiva en el periodo de seguimiento.** (Tabla XIV).

Global		Casos	Porcentaje
Desarrollo	No	388	60,8
recidiva	Si	250	39,2
	Total	638	100,0

Tabla XIV. Muestra global. Distribución por desarrollo de recidiva.

En el estudio de la localización de la recidiva tumoral, en 183 casos (73,2%) se trató de una recidiva mediastínica - pulmonar; en 51 (20,4 %) la recidiva fue parietal; y en 16 (6,4%) hubo afectación en ambas localizaciones. En 58 de estos 250 (23,2%) pudo realizarse un tratamiento potencialmente curativo con cirugía, radioterapia o ambas. (Tabla XV).

Global		Casos	Porcentaje
Tipo recidiva	Mediastínica - pulmonar	183	73,2
	Pared torácica	51	20,4
	Ambas	16	6,4
	Total	638	100,0

Tabla XV. Muestra global. Distribución por tipo de recidiva.

La media del intervalo libre de enfermedad (ILE), ya fuese recidiva o metástasis, en la muestra total fue de 64 meses, con mediana de 20. (Tabla XVI).

Global	ILE (meses)
Media	64
Mediana	20
Desv. típ.	79
Mínimo	0
Máximo	376

Tabla XVI. Muestra global. Intervalo libre de enfermedad.

Durante el seguimiento **fallecieron** 483 pacientes. En el postoperatorio inmediato, 30 primeros días, 6 pacientes (1,2%). A medio y largo plazo: 54 debido a metástasis (11,2%); 176 por recidiva tumoral (36,4%); 76 por causa funcional (15,7%), y por otras causas independientes del CBP 171 casos (35,4%). (Tabla XVII).

Global		Casos	Porcentaje
Causa éxitus	Postoperatorio inmediato	6	1,2
	Metástasis	54	11,2
	Recidiva tumoral	176	36,4
	Funcional	76	15,7
	Otras	171	35,4
	Total	483	75,7

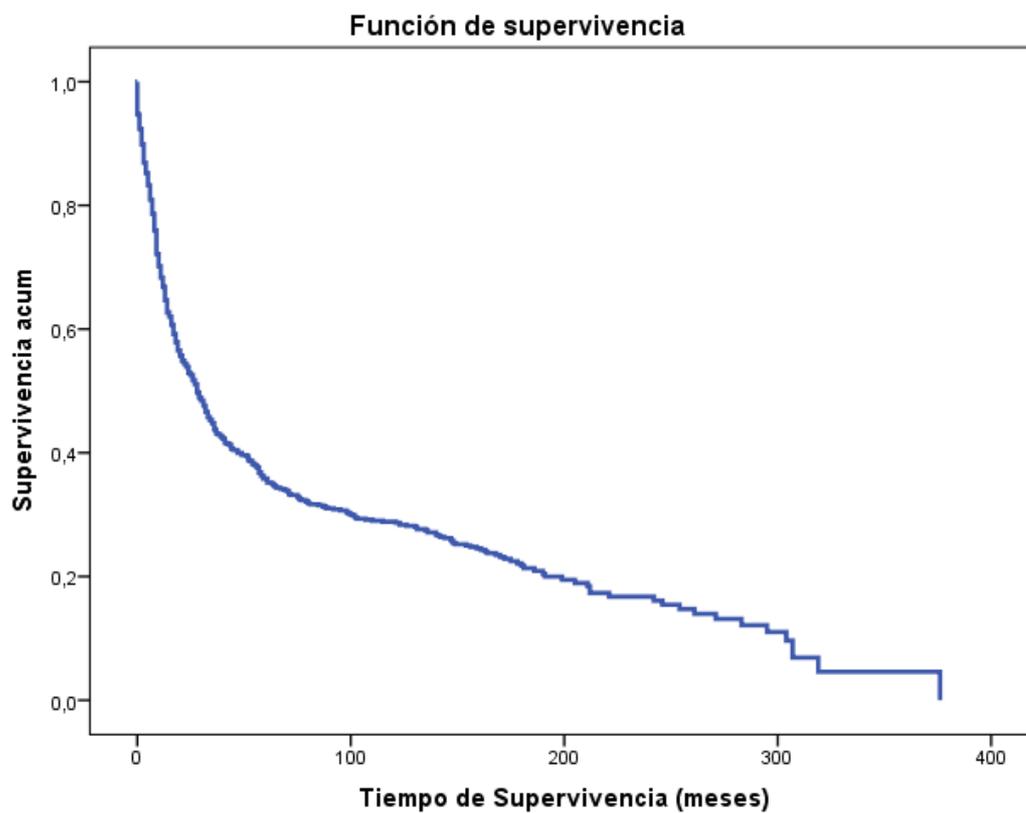
Tabla XVII. Muestra global. Causa de éxitus.

Resultados

Análisis de la supervivencia.

La curva de supervivencia global obtenida de la muestra fue la siguiente:

(Figura 2). (Tabla XVIII).



Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Media ^a				Mediana			
Estimación	Error típico	IC 95%		Estimación	Error típico	IC 95%	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
90,05	5,24	79,77	100,33	28,00	2,79	22,53	33,47

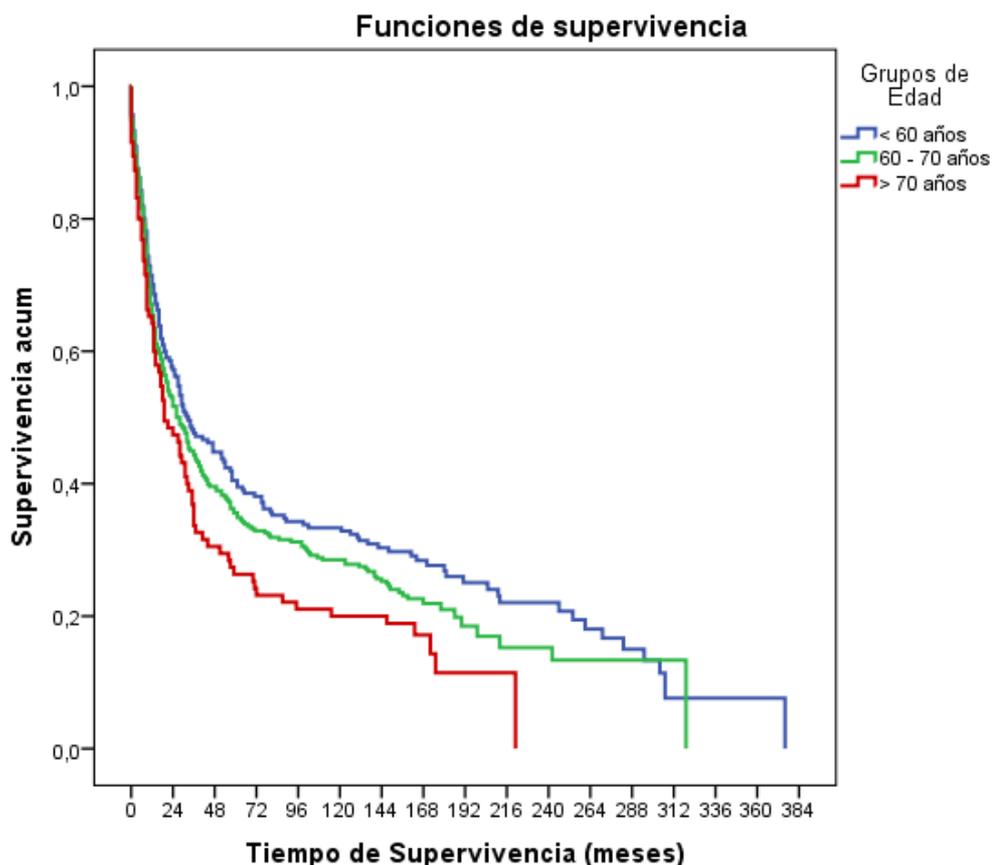
Figura 2. Curva de supervivencia global.

Tabla de mortalidad		
Momento de inicio del intervalo	Número que entra en el intervalo	Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo
0	603	0,68
12	412	0,54
24	325	0,45
36	270	0,40
48	241	0,36
60	216	0,33
72	201	0,32
84	191	0,31
96	185	0,29
108	176	0,29
120	174	0,28
132	159	0,26
144	138	0,25
156	112	0,24
168	80	0,22
180	58	0,20
192	42	0,19
204	37	0,17
216	31	0,17
228	29	0,17
240	26	0,15
252	22	0,14
264	17	0,13
276	16	0,12
288	11	0,11
300	9	0,07
312	5	0,05
324	2	0,05
336	2	0,05
348	2	0,05
360	2	0,05
372	2	0,02

Tabla XVIII. Muestra global. Tabla de mortalidad.

Resultados

Las curvas de supervivencia obtenidas en los grupos de pacientes menores de 60 años, de entre 60 y 70 años, y mayores de 70 años, son las que se muestran a continuación (**Figura 3**):



Resumen del procesamiento de los casos

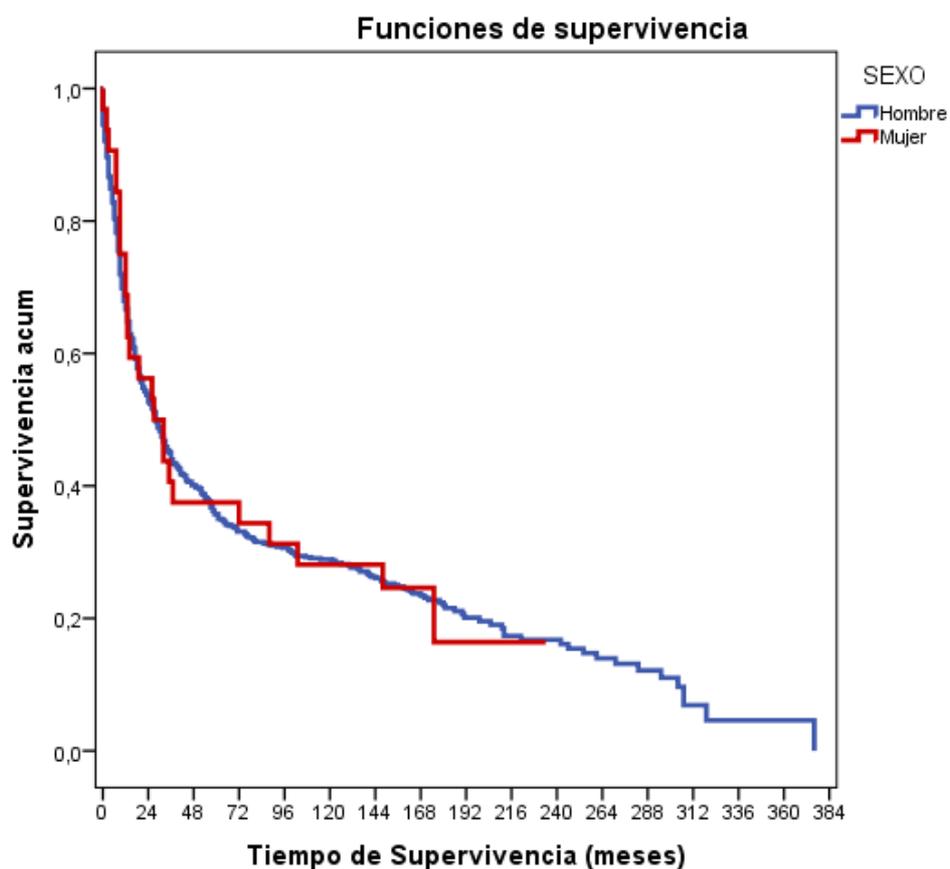
Grupos de Edad	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
< 60 años	210	166	44	21,0%
60 - 70 años	298	236	62	20,8%
> 70 años	95	81	14	14,7%
Global	603	483	120	19,9%

Comparaciones globales

	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	0,032

Figura 3. Curva de supervivencia por grupos de edad.

Las curvas de supervivencia obtenidas por sexo son las que se muestran a continuación (**Figura 4**):



SEXO	Media ^a			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
Hombre	90,06	5,37	79,53	100,58
Mujer	76,11	15,58	45,56	106,65
Global	90,05	5,24	79,77	100,33

Comparaciones globales

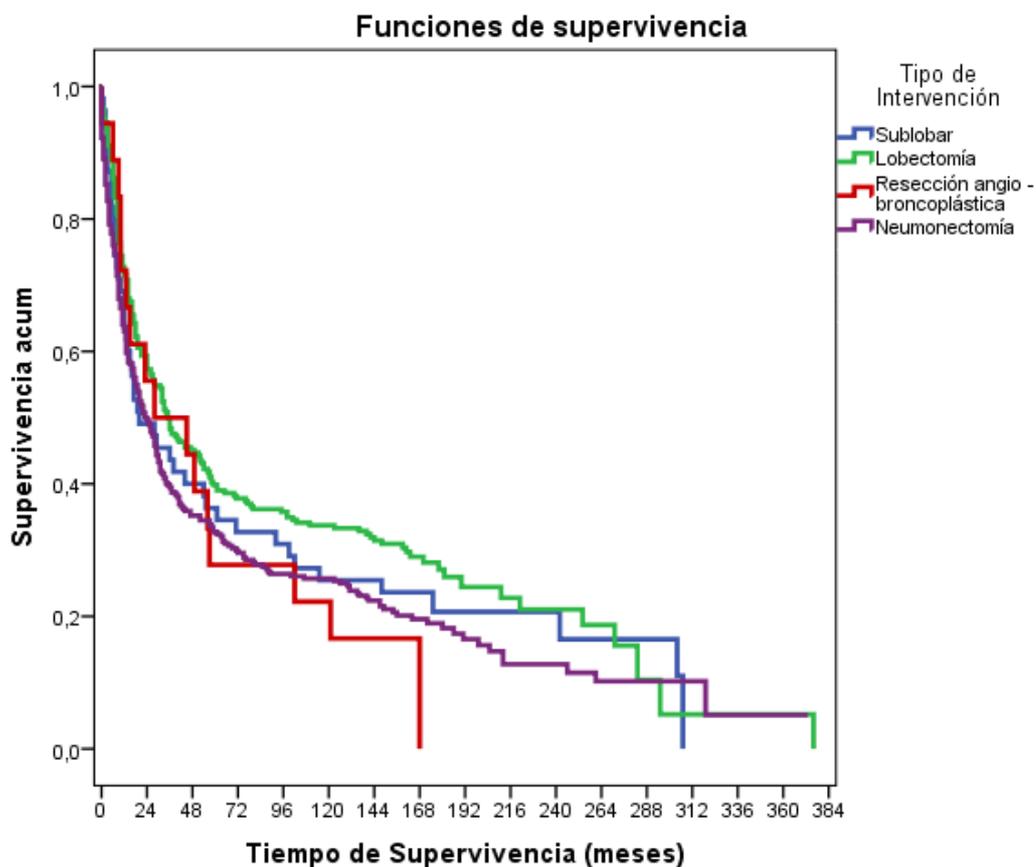
	Sig.
Tarone-Ware	0,842

Figura 4. Curva de supervivencia por sexo.

Resultados

Curvas de supervivencia obtenidas según el tipo de resección pulmonar

(Figura 5):



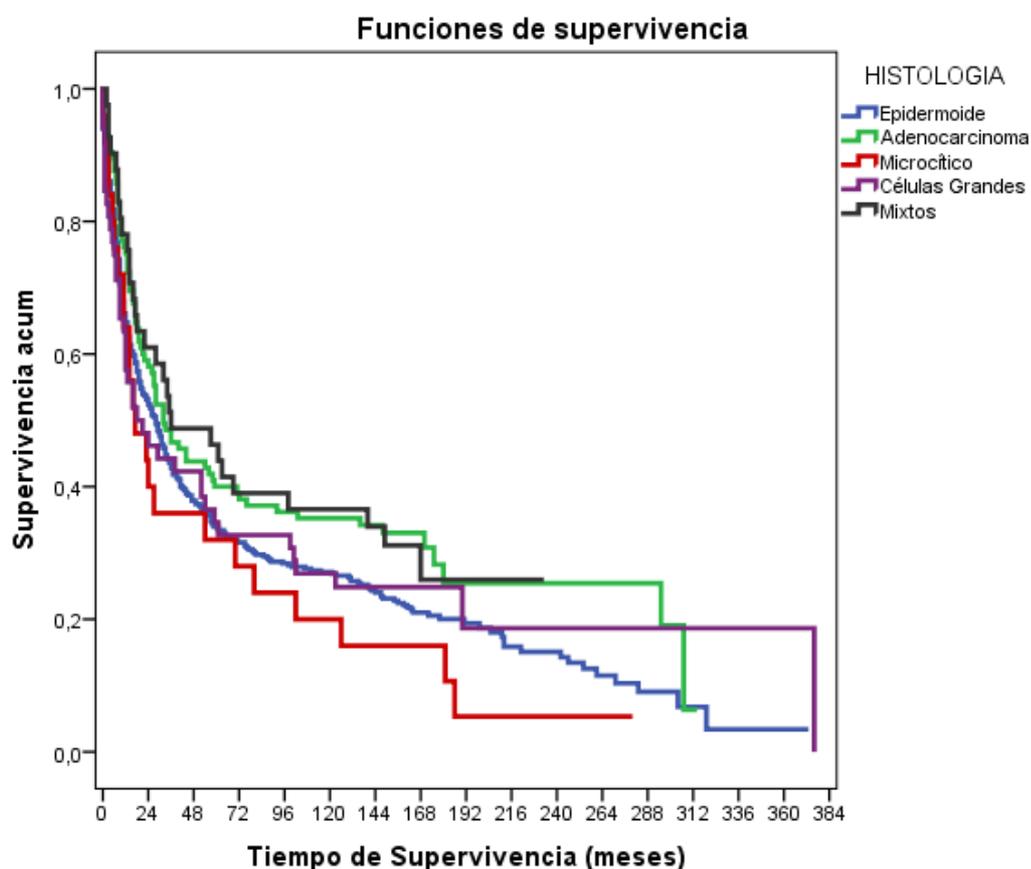
Tipo de Intervención	Media ^a			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
Sublobar	88,05	15,58	57,51	118,58
Lobectomía	102,95	9,00	85,31	120,58
Resección angio - broncoplástica	58,22	14,23	30,33	86,12
Neumonectomía	79,51	7,26	65,27	93,75
Global	90,05	5,24	79,77	100,33

Comparaciones globales

	Sig.
Tarone-Ware	0,035

Figura 5. Curva de supervivencia según tipo de resección.

Curvas de supervivencia obtenidas según histología tumoral (**Figura 6**):



HISTOLOGIA	Media ^a			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
Epidermoide	83,67	6,11	71,69	95,66
Adenocarcinoma	109,34	12,77	84,31	134,36
Células grandes	101,13	21,44	59,10	143,15
Mixtos	93,67	14,79	64,69	122,66
Células pequeñas	59,11	15,67	28,40	89,82
Global	90,05	5,24	79,77	100,33

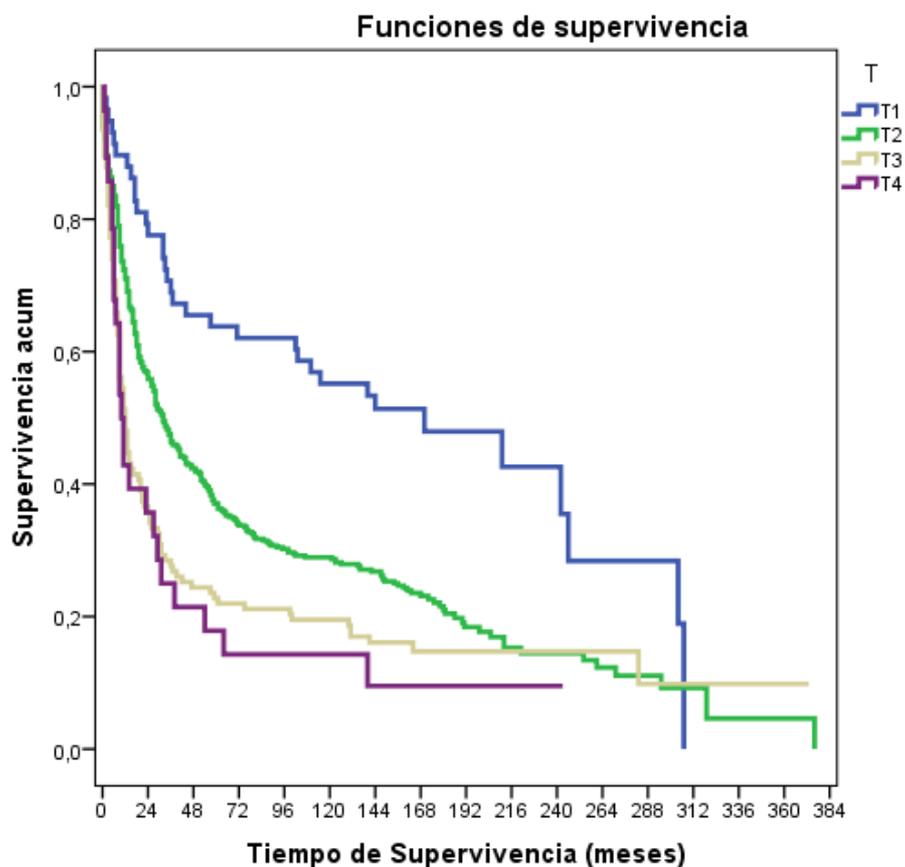
Comparaciones globales

	Sig.
Tarone-Ware	0,139

Figura 6. Curva de supervivencia según histología tumoral.

Resultados

Curvas de supervivencia obtenidas según el descriptor T (**Figura 7**):



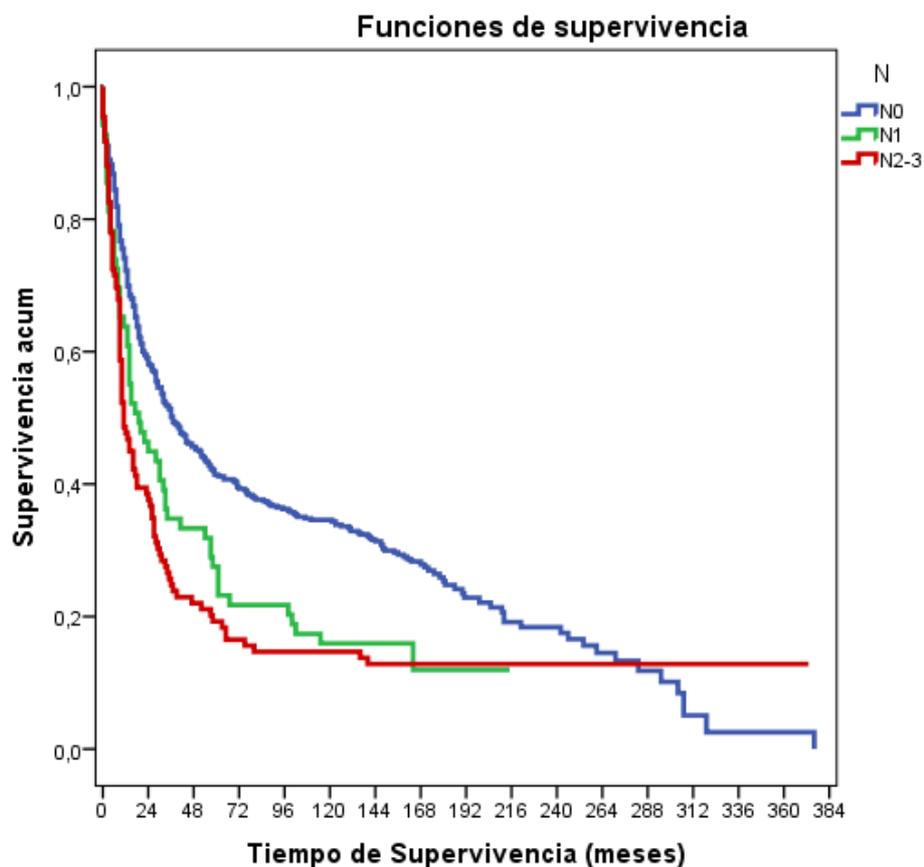
T	Media ^a			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
T1	160,54	17,20	126,83	194,24
T2	89,80	6,44	77,18	102,42
T3	69,73	11,35	47,48	91,97
T4	43,45	13,66	16,67	70,24
Global	90,05	5,24	79,77	100,33

Comparaciones globales

	Sig.
Tarone-Ware	<0,001

Figura 7. Curva de supervivencia según descriptor T.

Curvas de supervivencia obtenidas según el descriptor N (**Figura 8**):



N	Media ^a			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
N0	99,76	6,06	87,88	111,63
N1	53,59	8,59	36,76	70,43
N2-3	64,87	11,55	42,24	87,51
Global	90,05	5,24	79,77	100,33

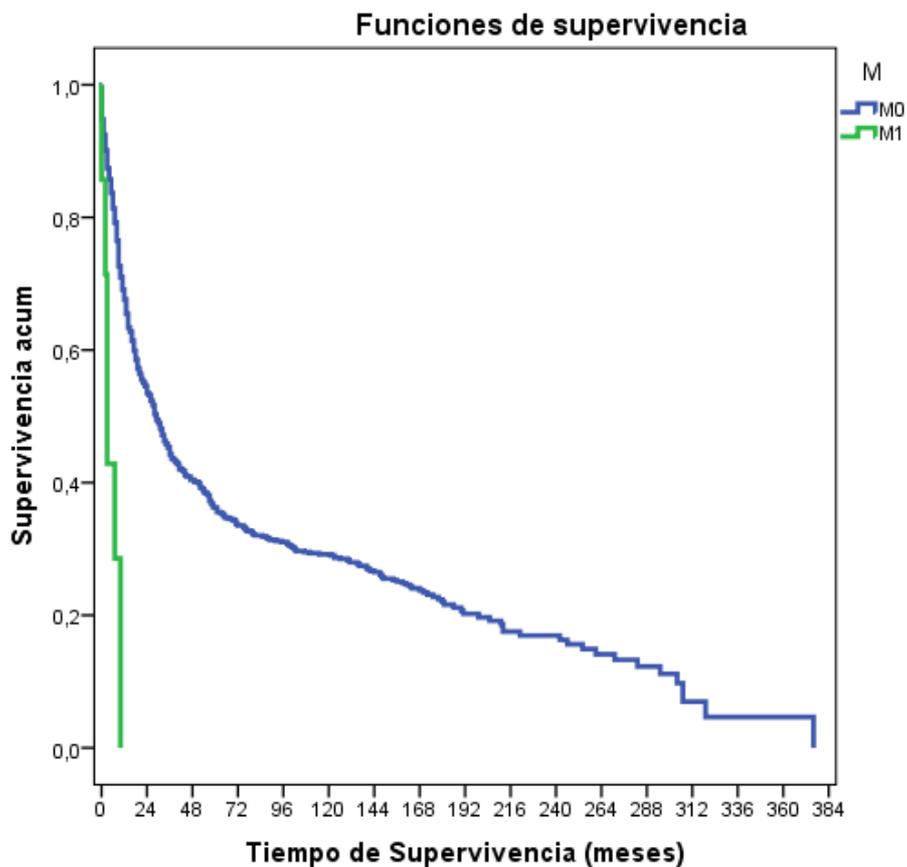
Comparaciones globales

	Sig.
Tarone-Ware	<0,001

Figura 8. Curva de supervivencia según descriptor N.

Resultados

Curvas de supervivencia obtenidas según el descriptor M (**Figura 9**):



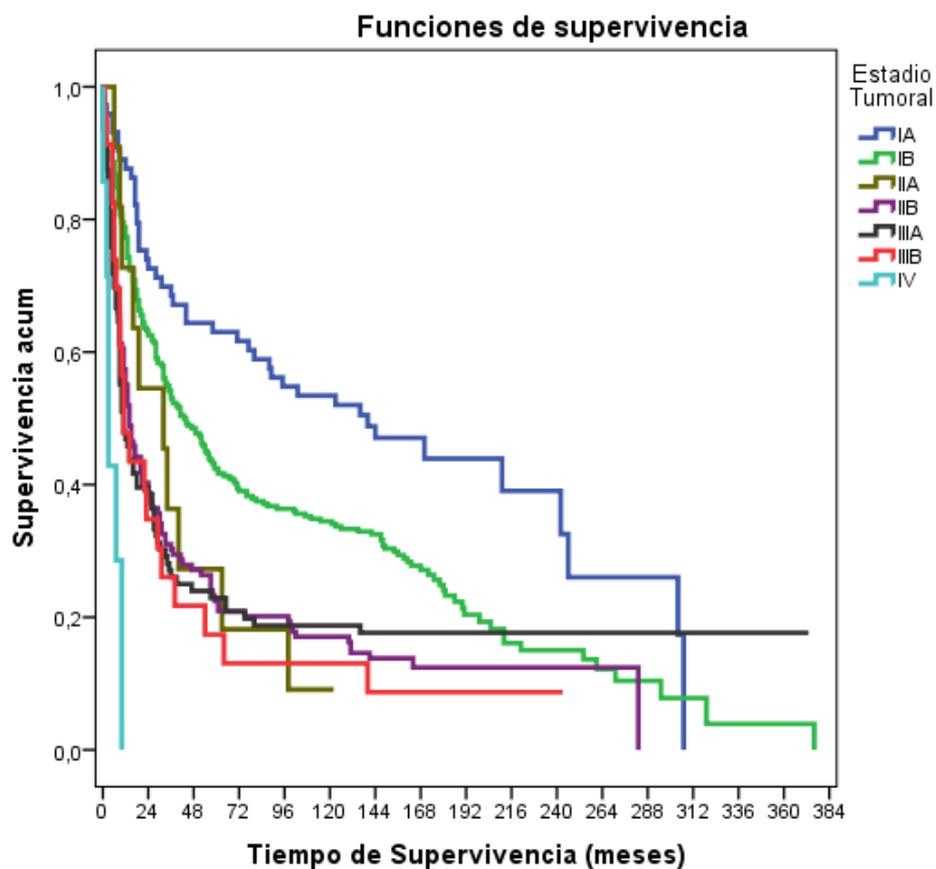
M	Media ^a			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
M0	91,05	5,29	80,68	101,42
M1	5,00	1,51	2,04	7,96
Global	90,05	5,24	79,77	100,33

Comparaciones globales

	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	<0,001

Figura 9. Curva de supervivencia según descriptor M.

Curvas de supervivencia obtenidas según el estadio tumoral (**Figura 10**):



Estadio Tumoral	Media ^a			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
IA	151,29	15,39	121,12	181,46
IB	99,63	7,62	84,70	114,55
IIA	40,82	11,04	19,18	62,45
IIB	57,92	8,14	41,97	73,87
IIIA	79,84	14,02	52,37	107,32
IIIB	42,74	14,28	14,76	70,72
IV	5,00	1,51	2,04	7,96
Global	90,05	5,24	79,77	100,33

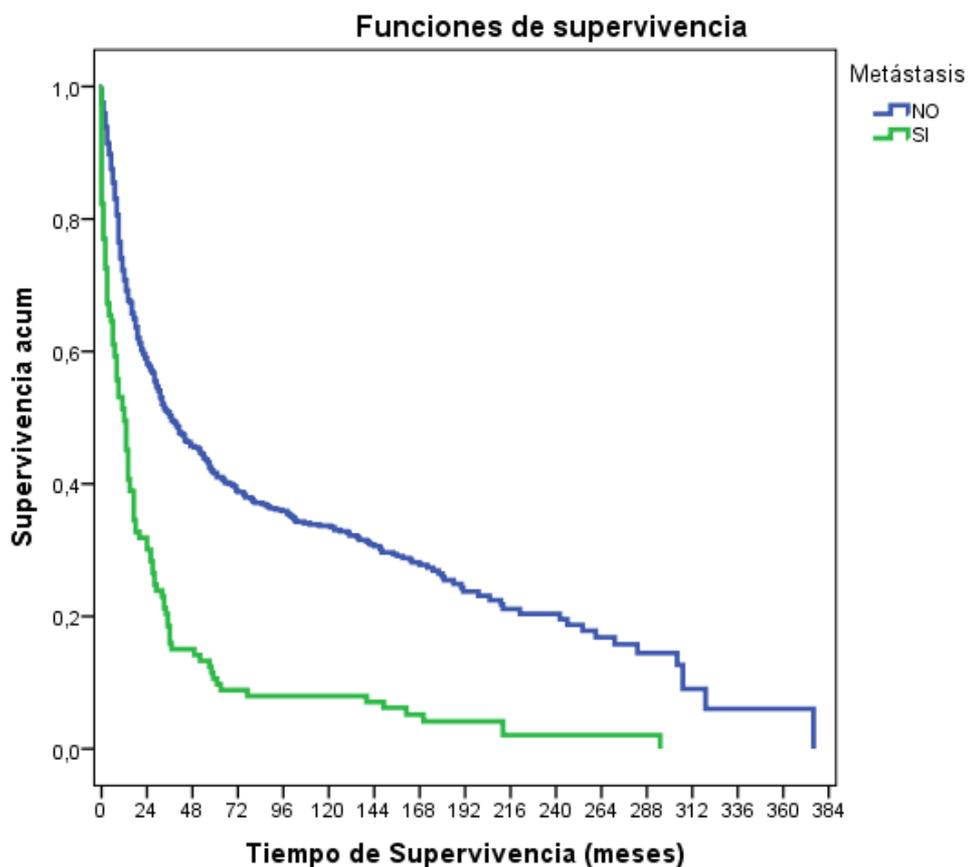
Comparaciones globales

	Sig.
Tarone-Ware	<0,001

Figura 10. Curva de supervivencia según estadio tumoral.

Resultados

Curvas de supervivencia obtenidas según el desarrollo postquirúrgico de metástasis a distancia (**Figura 11**):



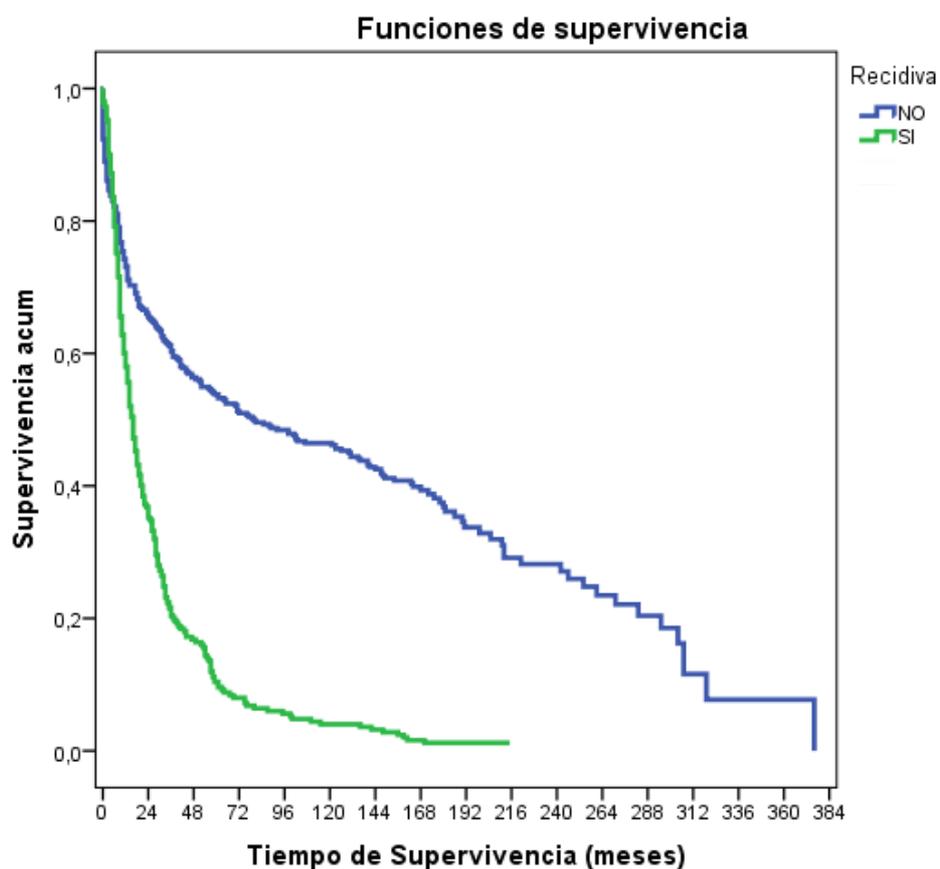
Metástasis	Media ^a			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
NO	104,43	6,24	92,20	116,66
SI	30,23	5,46	19,54	40,92
Global	90,05	5,24	79,77	100,33

Comparaciones globales

	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	<0,001

Figura 11. Curva de supervivencia según desarrollo de metástasis.

Curvas de supervivencia obtenidas según desarrollo o no de recidiva tumoral (**Figura 12**):



Recidiva	Media ^a			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
NO	133,65	7,99	117,99	149,32
SI	28,26	2,32	23,71	32,81
Global	90,05	5,24	79,77	100,33

Comparaciones globales

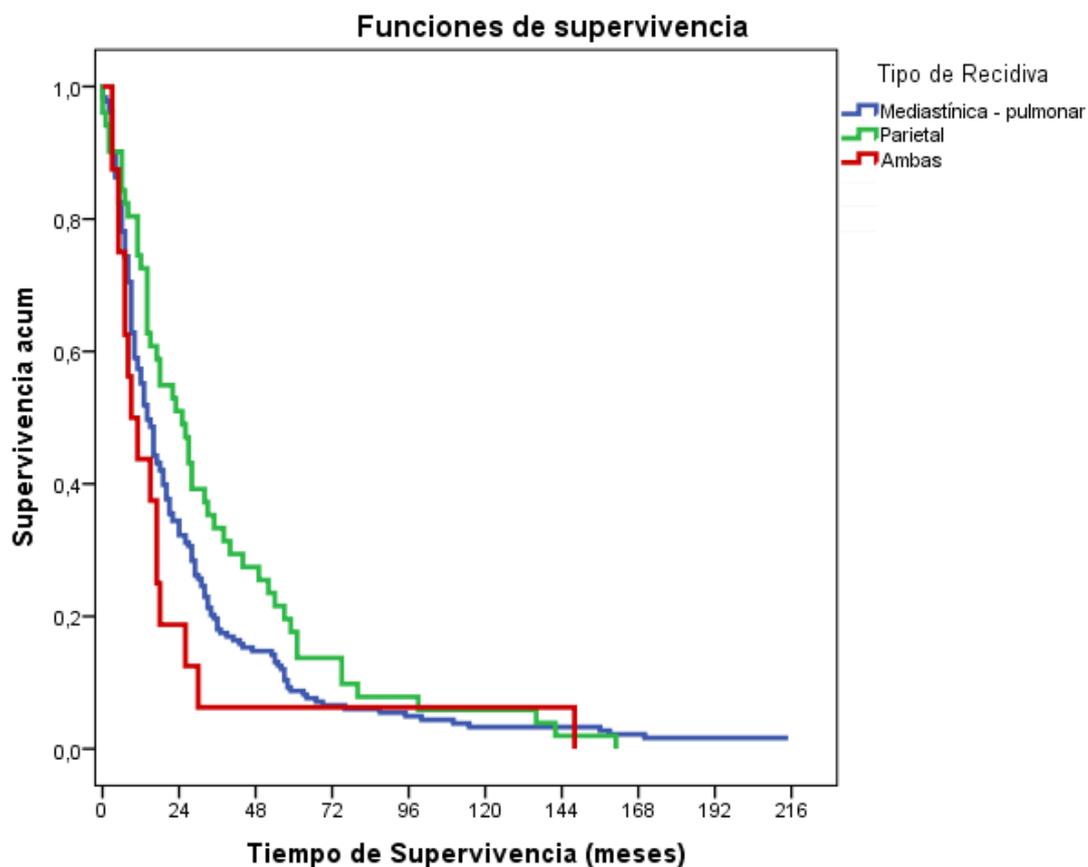
	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	<0,001

Figura 12. Curva de supervivencia según desarrollo de recidiva.

Resultados

Curvas de supervivencia obtenidas según la localización de la recidiva

(Figura 13):



Tipo de Recidiva	Media ^a			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
Mediastínica - pulmonar	26,913	2,721	21,579	32,246
Parietal	35,490	5,108	25,479	45,501
Ambas	20,563	8,726	3,460	37,665
Global	28,256	2,321	23,706	32,806

Comparaciones globales

	Sig.
Tarone-Ware	0,029

Figura 13. Curva de supervivencia según tipo de recidiva.

Esta fue la curva de supervivencia Kaplan – Meier obtenida según el Intervalo libre de enfermedad (**Figura 14**):

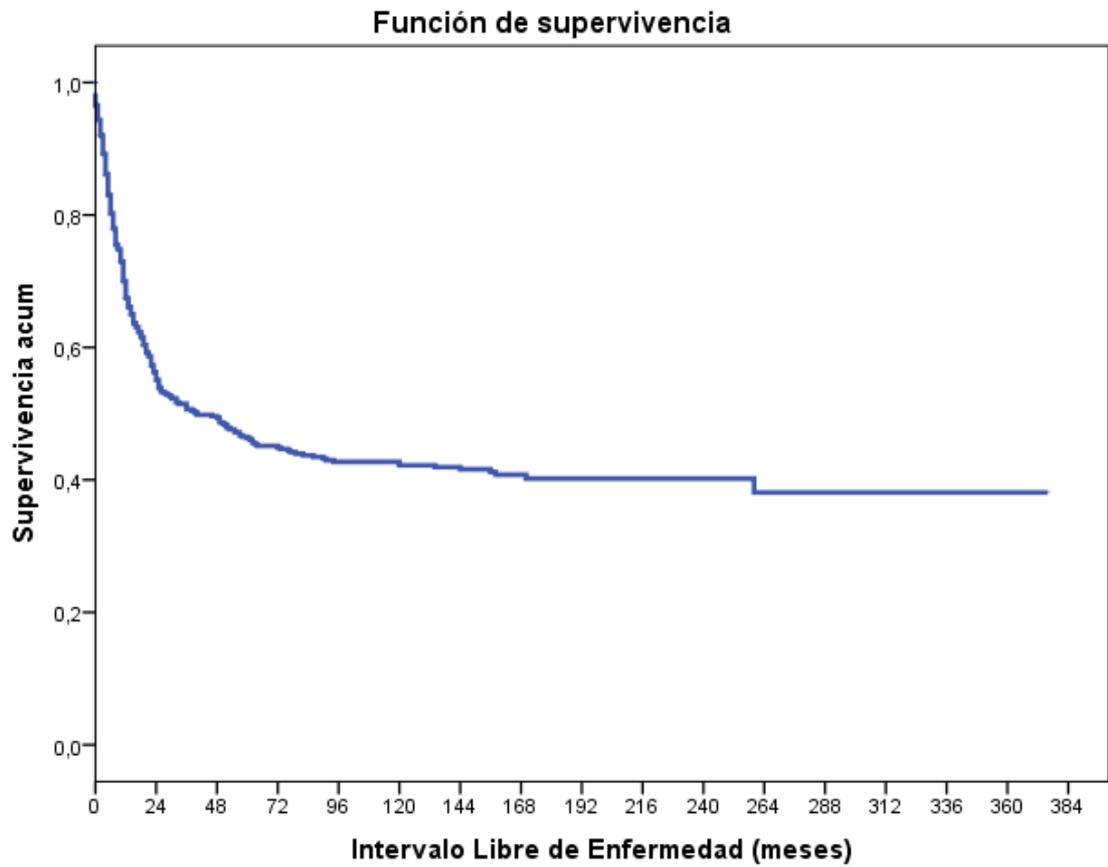


Figura 14. Curva de supervivencia según intervalo libre de enfermedad.

Resultados

El **compendio de resultados del análisis de supervivencia** se resume en la siguiente tabla: (**Tabla XIX**).

Variable	p - valor
Sexo	0,842
Grupos de edad	0,032
Tipo de intervención	0,035
Histología	0,139
Factor T	<0,001
Factor N	<0,001
Factor M	<0,001
Estadio	<0,001
Metástasis	<0,001
Recidiva	<0,001
Tipo de recidiva	0,029

Tabla XIX. Resumen de resultados en análisis de supervivencia.

6.2. ANÁLISIS DE LA MUESTRA POR GRUPOS:

6.2.1. GRUPO A:

Pacientes intervenidos de CBP entre los años 1979 y 2000 con supervivencia menor de 10 años.

Del total de 638 pacientes, 430 (67,39%) tuvieron una supervivencia menor de 10 años.

En este grupo, las variables a estudio fueron: sexo, edad, tipo de intervención, histología tumoral, factores T, N y M, estadificación, supervivencia, desarrollo de metástasis y/o recidiva y causa de muerte.

Por **sexo**, 407 (94,7%) fueron varones y 23 (5,3%) mujeres. (**Tabla XX**).

Grupo A		Frecuencia	Porcentaje
Sexo	Varón	407	94,7
	Mujer	23	5,3
	Total	430	100,0

Tabla XX. Grupo A. Distribución por sexo.

La media de **edad** fue de 62 años, con una mediana de 63, mínimo de 30 y máximo de 79. (**Tabla XXI**).

Resultados

Grupo A		Edad en el momento de la IQ (años)
Casos	Válidos	430
	Perdidos	0
	Media	62,07
	Mediana	63,00
	Desv. típ.	9
	Mínimo	30
	Máximo	79

Tabla XXI. Grupo A. Edad.

En la estratificación de la muestra por grupos de edad, 140 pacientes (32,6%) tenían una edad igual o menor de 59 años, 214 (49,8%) entre 60 y 70 años, y 76 (17,6%) tenían en el momento de la intervención una edad mayor de 70 años. (**Tabla XXII**).

Grupo A		Frecuencia	Porcentaje
Grupos de edad	<= 59 años	140	32,6
	60 - 70 años	214	49,8
	> 70 años	76	17,6
	Total	430	100,0

Tabla XXII. Grupo A. Distribución por grupos de edad.

Se realizó una valoración y clasificación según el **tipo de intervención**, con los siguientes resultados: Lobectomía - bilobectomía: 164 pacientes (38,1%); Resección broncoplástica: 14 (3,3%); Neumonectomía: 211 (49,1%); Resección sublobar: 41 casos (9,5%). (**Tabla XXIII**).

Grupo A		Casos	Porcentaje
Resecciones	Lobectomía	164	38,1
	R. broncoplástica	14	3,3
	Neumonectomía	211	49,1
	R. Sublobar	41	9,5
	Total	430	100,0

Tabla XXIII. Grupo A. Distribución por tipo de intervención.

De acuerdo con la **clasificación histológica** de la OMS del año 2004, las frecuencias de las variantes anatomopatológicas fueron las siguientes: carcinoma epidermoide (277 pacientes, 64,4%), adenocarcinoma (68, 15,8%), carcinoma de células grandes (39, 9,1%); tumores mixtos (26, 6%); carcinoma de células pequeñas (nódulo pulmonar no filiado histológicamente en el preoperatorio y diagnosticado tras análisis anatomopatológico postoperatorio) (20 casos, 4,7%). (**Tabla XXIV**).

Grupo A		Casos	Porcentaje
Histología	Epidermoide	277	64,4
	Adenocarcinoma	68	15,8
	Células grandes	39	9,1
	Mixto	26	6,0
	Células pequeñas	20	4,7
	Total	430	100,0

Tabla XXIV. Grupo A. Distribución según histología tumoral.

Estudiando el **factor T**, 27 pacientes (6,3%) padecieron un tumor que cumplía los criterios T1 de la Clasificación TNM; 280 (65,1%) T2; 99 (23%) T3 y 24 pacientes (5,6%) T4. (**Tabla XXV**).

Resultados

Grupo A		Casos	Porcentaje
Descriptor T	T 1	27	6,3
	T 2	280	65,1
	T 3	99	23
	T 4	24	5,6
	Total	430	100,0

Tabla XXV. Grupo A. Distribución según descriptor T.

En la valoración de **extensión loco-regional tumoral**, fueron clasificados como N0 279 pacientes (64,9% de la muestra); N1: 58 (13,5%); N2: 93 (21,6%). (Tabla XXVI).

Grupo A		Casos	Porcentaje
Descriptor N	N 0	279	64,9
	N 1	58	13,5
	N 2	93	21,6
	Total	430	100,0

Tabla XXVI. Grupo A. Distribución según descriptor N.

En 423 (98,4%) de los 430 pacientes que componen este grupo no se evidenció metástasis en el momento de la intervención quirúrgica, habiendo por tanto, 7 pacientes (1,6%) clasificados como M1. (5 con metástasis suprarrenal única resecada, y 2 con metástasis cerebral única igualmente resecada). (Tabla XXVII).

Grupo A		Casos	Porcentaje
Descriptor M	M 0	423	98,4
	M 1	7	1,6
	Total	430	100,0

Tabla XXVII. Grupo A. Distribución según descriptor M.

En cuanto al **estadio tumoral**, 34 pacientes (7,9%) presentaban un CBP en estadio IA, 174 (40,5%) estadio IB, 10 (2,3%) estadio IIA, 107 (24,9%) estadio IIB, 78 (18,1%) estadio IIIA, (4,7%) estadio IIIB, y finalmente 7 pacientes (1,6%) estadio IV. (**Tabla XXVIII**).

Grupo A		Casos	Porcentaje
Estadio	IA	34	7,9
	IB	174	40,5
	IIA	10	2,3
	IIB	107	24,9
	IIIA	78	18,1
	IIIB	20	4,7
	IV	7	1,6
	Total	430	100,0

Tabla XXVIII. Grupo A. Distribución según estadio tumoral.

De los 430 pacientes, 104 (24,2 %) desarrollaron enfermedad metástasica en el seguimiento. (**Tabla XXIX**).

Grupo A		Casos	Porcentaje
Desarrollo metástasis	No	326	75,8
	Si	104	24,2
	Total	430	100,0

Tabla XXIX. Grupo A. Distribución según desarrollo de metástasis.

240 pacientes (55,8 %) desarrollaron recidiva tumoral en el seguimiento. (**Tabla XXX**).

Resultados

Grupo A		Casos	Porcentaje
Desarrollo recidiva	No	190	44,2
	Si	240	55,8
	Total	430	100,0

Tabla XXX. Grupo A. Distribución según desarrollo de recidiva.

Dentro de estos 240 pacientes que desarrollaron recidiva tumoral, en 177 fue mediastínica - pulmonar, 48 en la pared torácica, y 15 en ambas localizaciones. (Tabla XXXI).

Grupo A		Casos	Porcentaje
Tipo recidiva	Mediastínica - pulmonar	177	73,8
	Pared torácica	48	20
	Ambas	15	6,3
	Total	430	100,0

Tabla XXXI. Grupo A. Distribución según tipo de recidiva.

La media del intervalo libre de enfermedad (ILE), ya fuese recidiva o metástasis, en el grupo A fue de 20 meses, con mediana de 11. (Tabla XXXII).

Grupo A	ILE (meses)
Media	20
Mediana	11
Desv. típ.	24
Mínimo	0
Máximo	120

Tabla XXXII. Grupo A. Intervalo libre de enfermedad.

El análisis de la **causa de mortalidad** en los pacientes de este grupo fue: por complicaciones en el postoperatorio inmediato 6 pacientes (1,4%); por metástasis, 53 casos (12,4%); por recidiva tumoral 171 (39,9%); por

causa funcional, 71 (16%), y por otras causas independientes del CBP, 128 casos (29,8%). (Tabla XXXIII).

Grupo A		Casos	Porcentaje
Causas de éxitus	Postoperatorio inmediato	6	1,4
	Metástasis	53	12,4
	Recidiva tumoral	171	39,9
	Funcional	71	16
	Otras	128	29,8
	Total	430	100,0

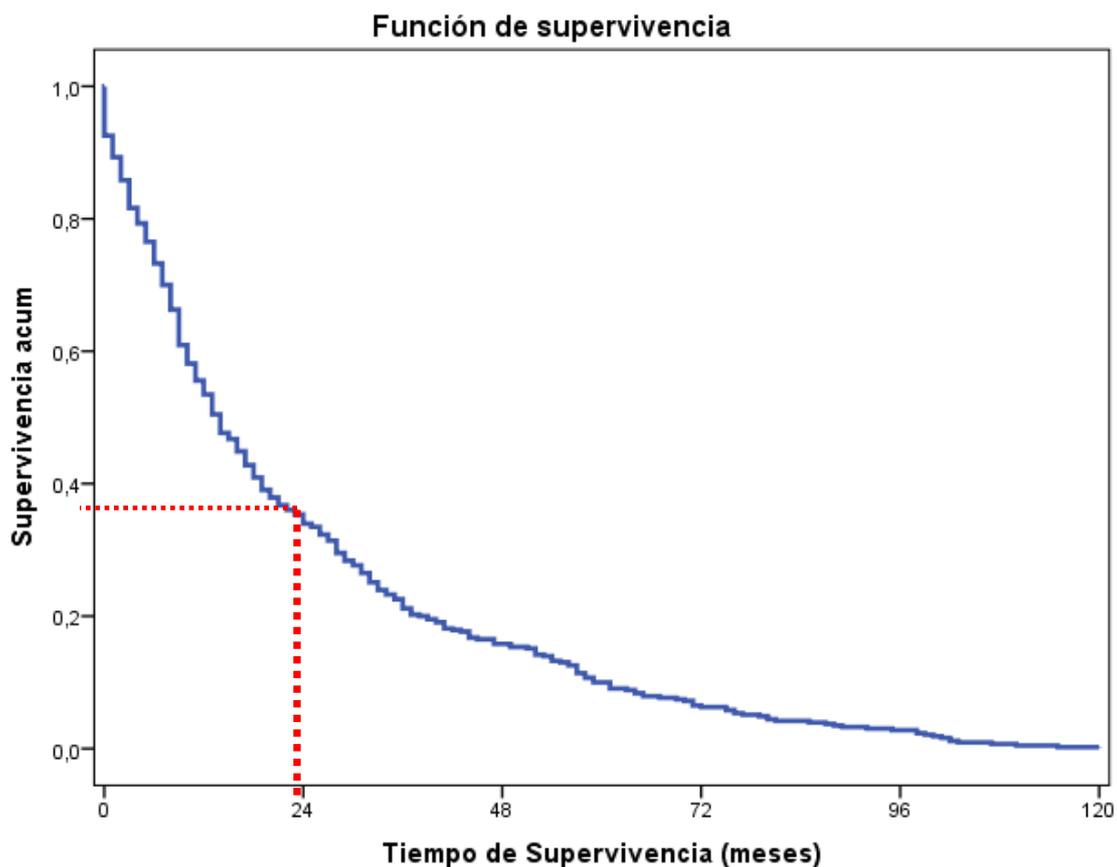
Tabla XXXIII. Grupo A. Distribución según causa de muerte.

Resultados

Análisis de la supervivencia.

La curva de supervivencia global obtenida de la muestra fue la siguiente

(Figura 15).



Media ^b		Intervalo de confianza al 95%	
Estimación	Error típico	Límite inferior	Límite superior
23,44	1,21	21,07	25,81

Figura 15. Curva de supervivencia grupo A.

6.2.2. GRUPO B:

Pacientes intervenidos de CBP entre los años 1979 y 2000 que tuvieron una **supervivencia igual o mayor de 10 años**.

173 pacientes del total (27,12%) tuvieron una supervivencia igual o mayor de 10 años. Las variables a estudio fueron sexo, edad, comorbilidad preoperatoria, tipo de intervención, histología tumoral, factores T, N y M, estadio tumoral, desarrollo de morbilidad postoperatoria, desarrollo de metástasis y/o recidiva, y en el caso de los fallecidos posteriormente a los 10 años, la causa de su muerte.

Se recogió información sobre la comorbilidad presentada por los pacientes, recogiendo el diagnóstico de las siguientes enfermedades: EPOC, enfermedad cardiológica, enfermedad vascular, diabetes mellitus y diagnóstico previo de otras neoplasias.

Igualmente, se estudió la morbilidad desarrollada por este grupo de pacientes tras el periodo de larga supervivencia, recogiendo las siguientes enfermedades: tabaquismo, EPOC, enfermedad cardiológica, enfermedad vascular, diabetes mellitus y desarrollo de otras neoplasias.

Por **sexo**, 164 (94,8%) fueron varones y 9 (5,2%) mujeres. (**Tabla XXXIV**).

Grupo B		Casos	Porcentaje
Sexo	Varón	164	94,8
	Mujer	9	5,2
	Total	173	100,0

Tabla XXXIV. Grupo B. Distribución por sexo.

Resultados

La media de **edad** fue de 61 años, con una mediana de 63, mínimo de 37 y máximo de 78. (**Tabla XXXV**).

Grupo B		Edad en el momento de la IQ (años)
Casos	Válidos	173
	Perdidos	0
	Media	61
	Mediana	62
	Desv. típ.	8
	Mínimo	37
	Máximo	78

Tabla XXXV. Grupo B. Edad.

En la estratificación de la muestra por grupos de edad, 70 pacientes (40,5%) tenían una edad igual o menor de 59 años, 84 (48,5%) entre 60 y 70 años, y 19 (11%) tenían en el momento de la intervención una edad mayor de 70 años. (**Tabla XXXVI**).

Grupo B		Frecuencia	Porcentaje
Grupos de edad	<= 59 años	70	40,5
	60 - 70 años	84	48,5
	> 70 años	19	11
	Total	173	100,0

Tabla XXXVI. Grupo B. Distribución por grupos de edad.

Análisis de comorbilidad preoperatoria:

Como morbilidad previa, 38 pacientes (22%) fueron clasificados como EPOC; 7 (4%) padecían diabetes mellitus; 20 (11,6%) presentaban enfermedad cardiológica; 9 (5,2%) presentaban enfermedad vascular periférica; y un paciente (0,6%) había padecido previamente a la exéresis pulmonar una enfermedad neoplásica. **(Tabla XXXVII).**

Grupo B		Casos	Porcentaje
Comorbilidad	EPOC	38	22
	Diabetes mellitus	7	4
	Enf. cardiológica	20	11,6
	Enf. vascular	9	5,2
	Neoplasias previas	1	0,6

Tabla XXXVII. Grupo B. Comorbilidad.

Se realizó una valoración y clasificación según el **tipo de intervención**, con los siguientes resultados: lobectomía - bilobectomía: 82 pacientes (47,4%); resección broncoplástica: 4 (2,3%); neumonectomía: 73 (42,2%); resección sublobar: 14 casos (7,5%). **(Tabla XXXVIII).**

Grupo B		Casos	Porcentaje
Resección	Lobectomía	82	47,4
	R. broncoplástica	4	2,3
	Neumonectomía	73	42,2
	R. sublobar	14	8,1
	Total	173	100,0

Tabla XXXVIII. Grupo B. Distribución según tipo de intervención.

Resultados

De acuerdo con la **clasificación histológica** de la OMS del año 2004, las frecuencias de las variantes anatomopatológicas fueron las siguientes: carcinoma epidermoide (103 pacientes, 59,5%), adenocarcinoma (37 pacientes, 21,4%); carcinoma de células grandes (13, 7,5%); tumores mixtos (15, 8,7%); carcinoma de células pequeñas (nódulo pulmonar no filiado histológicamente preoperatoriamente y diagnosticado tras análisis anatomopatológico postoperatorio) (5 casos, 2,9%). (**Tabla XXXIX**).

Grupo B		Casos	Porcentaje
Histología	Epidermoide	103	59,5
	Adenocarcinoma	37	21,4
	Células grandes	13	7,5
	Mixto	15	8,7
	Células pequeñas	5	2,9
	Total	173	100,0

Tabla XXXIX. Grupo B. Distribución según histología tumoral.

Estudiando el **factor T**, 31 pacientes (17,9%) presentaban un tumor que cumplía los criterios de la Clasificación TNM como T1; 114 (65,9%) T2; 24 (13,9%) T3 y 4 pacientes (2,4%) T4. (**Tabla XL**).

Grupo B		Casos	Porcentaje
Descriptor T	T 1	31	17,9
	T 2	114	65,9
	T 3	24	13,9
	T 4	4	2,3
	Total	173	100,0

Tabla XL. Grupo B. Distribución según descriptor T.

En la valoración de **extensión loco-regional tumoral**, fueron clasificados como N0 146 pacientes (84,4% de la muestra); N1: 11 pacientes (6,4%); N2: 16 pacientes (9,2%). **(Tabla XLI).**

Grupo B		Casos	Porcentaje
Descriptor	N 0	146	84,4
N	N 1	11	6,4
	N 2	16	9,2
	Total	173	100,0

Tabla XLI. Grupo B. Distribución según descriptor N.

No se constató presencia de **metástasis** en el momento de la intervención entre los 173 pacientes con supervivencia mayor de 10 años. **(Tabla XLII).**

Grupo B		Casos	Porcentaje
Descriptor M	M 0	173	100,0

Tabla XLII. Grupo B. Distribución según descriptor M.

En cuanto al **estadio tumoral**, 39 pacientes (22,5%) presentaban un CBP en estadio IA, 90 (52%) en estadio IB, 1 (0,6%) estadio IIA, 22 casos en estadio IIB (12,7%) 18 (10,4%) en estadio IIIA, 3 en estadio IIIB (1,7%), y ningún paciente sobrevivió más de 10 años habiendo padecido un CBP en estadio IV. **(Tabla XLIII).**

Resultados

Grupo B		Casos	Porcentaje
Estadio	IA	39	22,5
	IB	90	52,0
	IIA	1	0,6
	IIB	22	12,7
	IIIA	18	10,4
	IIIB	3	1,7
	Total	173	100,0

Tabla XLIII. Grupo B. Distribución según estadio tumoral.

Análisis de morbilidad postoperatoria:

Tras la resección pulmonar, 73 pacientes (42,2%) del grupo B continuaron con su hábito tabáquico; 59 (34,1%) fueron diagnosticados de EPOC; 8 (4,6%) diabetes mellitus; 37 (21,4%) enfermedad cardiológica; 15 (8,7%) enfermedad vascular periférica; 18 (10,4%) padecieron otras enfermedades neoplásicas. (Tabla XLIV).

Grupo B		Casos	Porcentaje
Morbilidad postoperatoria	Tabaquismo continuado	73	42,2
	EPOC	59	34,1
	Diabetes mellitus	8	4,6
	Enf. cardiológica	37	21,4
	Enf. vascular	15	8,7
	Otras neoplasias	18	10,4

Tabla XLIV. Grupo B. Morbilidad postoperatoria.

Las localizaciones de estas neoplasias desarrolladas en los pacientes con una supervivencia mayor de 10 años fueron las que figuran en la tabla siguiente: (Tabla XLV).

Grupo B		Casos	Porcentaje
Otras neoplasias	Pulmón	9	50
	Colon	4	22,2
	Estómago	1	5,6
	Génito - urinario	3	16,6
	ORL	1	5,6
	Total	18	100,0

Tabla XLV. Grupo B. Localización de las nuevas neoplasias desarrolladas.

El desarrollo de los segundos procesos neoplásicos se produjeron en 5 (27,7%) en los primeros 10 años de supervivencia, y 13 (72,3%) después de este periodo.

Por otra parte, 9 pacientes con una supervivencia mayor de 10 años desarrollaron **metástasis** en su evolución. (**Tabla XLVI**).

Grupo B		Casos	Porcentaje
Metástasis postoperatoria	No	164	94,8
	Si	9	5,2
	Total	173	100,0

Tabla XLVI. Grupo B. Distribución según desarrollo de metástasis.

Dentro del grupo B, 10 pacientes (5,8%) desarrollaron **recidiva tumoral** en el seguimiento. (**Tabla XLVII**).

Grupo B		Casos	Porcentaje
Recidiva	No	163	94,2
	Si	10	5,8
	Total	173	100,0

Tabla XLVII. Grupo B. Distribución según desarrollo de recidiva.

Resultados

De estas 10 recidivas, 6 fueron de localización mediastínica - pulmonar, 3 en pared torácica y una en ambas. (**Tabla XLVIII**).

Grupo B		Casos	Porcentaje
Tipo recidiva	No recidiva	163	94,2
	Mediastínica - pulmonar	6	3,5
	Pared torácica	3	1,7
	Ambas	1	,6
	Total	173	100,0

Tabla XLVIII. Grupo B. Distribución según localización de la recidiva.

La media del intervalo libre de enfermedad (ILE), ya fuese recidiva o metástasis, en el grupo B fue de 173 meses, con mediana de 163. (**Tabla XLIX**).

Grupo B	ILE (meses)
Media	173
Mediana	163
Desv. típ.	62
Mínimo	5
Máximo	376

Tabla XLIX. Grupo B. Intervalo libre de enfermedad.

La causa de fallecimiento fue por desarrollo de metástasis en 1 paciente (0,6%); por recidiva tumoral 5 (9,3%); por causa funcional, 5 (9,3%), y por otras causas independientes del CBP intervenido, 43 casos (79,6%). (**Tabla L**).

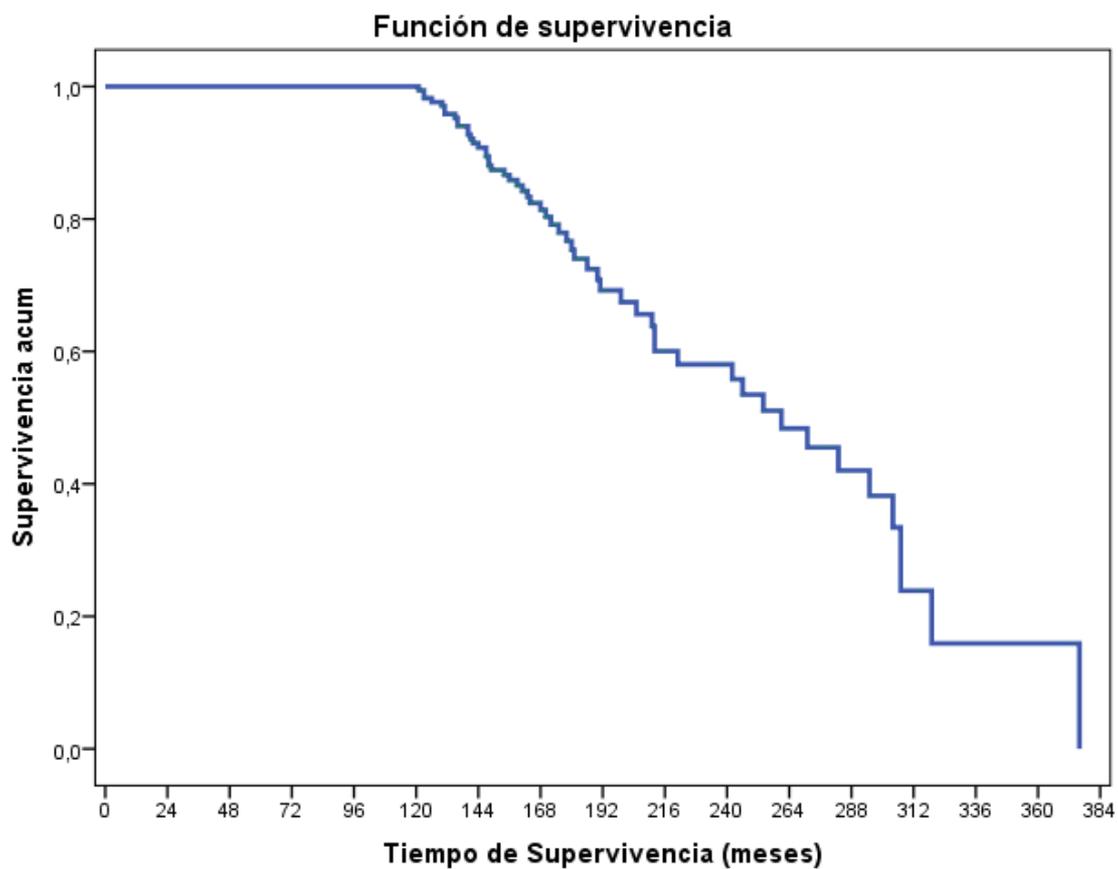
Grupo B		Casos	Porcentaje
Causa de éxitus	Metástasis	1	1,9
	Recidiva tumoral	5	9,3
	Funcional	5	9,3
	Otras	43	79,6
	Total	53	100,0

Tabla L. Grupo B. Causa de fallecimiento.

Resultados

Análisis de supervivencia:

La curva de supervivencia del grupo B fue la siguiente (**Figura 16**):



Media ^b			
		Intervalo de confianza al 95%	
Estimación	Error típico	Límite inferior	Límite superior
254,82	10,17	234,89	274,76

Figura 16. Grupo B. Curva de supervivencia.

6.2.3. COMPARACIÓN DE LOS GRUPOS A Y B.

Se realizó estudio de la comparación de los grupos A y B, no habiendo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad, sexo, histología tumoral y tipo de intervención quirúrgica.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos A y B en cuanto a estadio, descriptores T, N y M, y desarrollo de metástasis postquirúrgicas y recidivas. (**Tabla L**).

Comparación A y B	p-valor
Sexo	0,942
Grupos de edad	0,056
Tipo de intervención	0,214
Histología	0,269
Descriptor T	<0,001
Descriptor N	<0,001
Descriptor M	0,201
Estadio tumoral	<0,001
Éxito	<0,001
Metástasis	<0,001
Recidiva	<0,001
Tipo de recidiva	0,651

Tabla L. Grupo B. Comparación de grupos A y B.

La media del intervalo libre de enfermedad (ILE) en el grupo A (supervivencia menor de 10 años) fue de 20 meses, con mediana de 11. En el grupo de largos supervivientes (grupo B) la media fue de 173 meses, con mediana de 163.

Resultados

En la siguiente tabla se reflejan las diferentes causas de mortalidad en los grupos A y B: (**Tabla LI**).

Comparación A y B		Grupo A (%)	Grupo B (%)
Causa éxitus	Postoperatorio inmediato	1,4	0
	Metástasis	12,4	1,9
	Recidiva tumoral	39,9	9,3
	Funcional	16	9,3
	Otras	29,8	79,6
	Total	100,0	100

Tabla LI. Grupos A y B. Causas de mortalidad.

Estas fueron las curvas de supervivencia Kaplan – Meier obtenidas según el ILE en los grupos A y B (**Figura 17**):

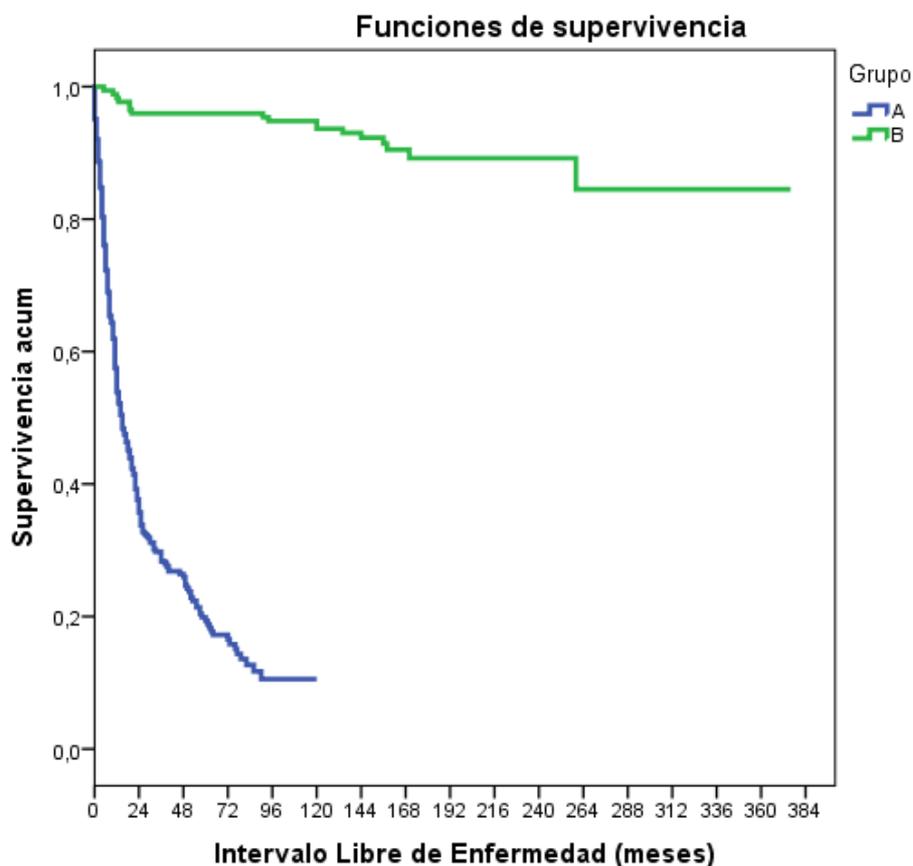
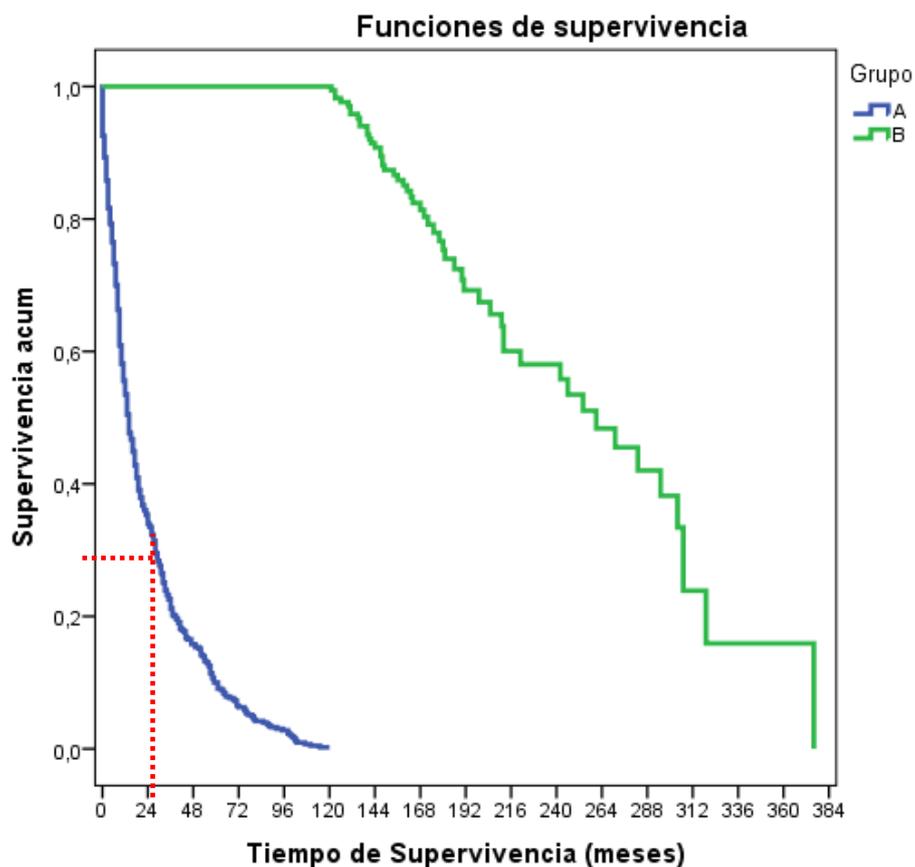


Figura 17. Grupos A y B. Curvas de supervivencia según Intervalo libre de enfermedad.

La curva de supervivencia obtenida para el grupo B comparada con la del grupo A se muestra en la siguiente gráfica (**Figura 18**).



Grupo	Media ^a			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
A	23,44	1,21	21,07	25,81
B	254,82	10,17	234,89	274,76
Global	90,05	5,24	79,77	100,33

Comparaciones globales

	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	0,000

Figura 18. Grupos A y B. Curvas de supervivencia.

Resultados

En la realización del modelo de **regresión logística**, en el **análisis univariante**, se observó significación estadística en las variables estadio tumoral ($p < 0,001$), descriptores T y N ($p < 0,001$) y desarrollo de metástasis y recidiva ($p < 0,001$).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las variables sexo, grupos de edad, histología tumoral ni tipo de intervención realizada. (**Tabla LII**).

GRUPOS A Y B		p-valor	OR	I.C. 95% para OR	
				Inferior	Superior
SEXO (Mujer vs Hombre)		0,942	1,03	0,47	2,27
Grupos de Edad	< 60 años (Ref)	0,059			
	60 - 70 años	0,214	1,27	0,87	1,87
	> 70 años	0,019	2,00	1,12	3,57
HISTOLOGIA	Epidermoide (ref)	0,274			
	Adenocarcinoma	0,105	0,68	0,43	1,08
	Células Grandes	0,748	1,12	0,57	2,17
	Mixtos	0,202	0,64	0,33	1,27
	Células pequeñas	0,439	1,49	0,54	4,07
T	T1 (Ref.)	<0,001			
	T2	<0,001	2,82	1,61	4,94
	T3	<0,001	4,74	2,39	9,37
	T4	0,001	6,89	2,12	22,36
N	N0 (Ref)	<0,001			
	N1	0,003	2,76	1,40	5,42
	N2-3	<0,001	3,04	1,73	5,36
Estadio Tumoral	IA	<0,001			
	IB	0,003	2,22	1,31	3,75
	IIA	0,023	11,47	1,40	94,28
	IIB	<0,001	5,58	2,91	10,68
	IIIA	<0,001	4,97	2,50	9,90
	IIIB	0,002	7,65	2,09	28,00
	IV		----		
Tipo de Intervención	Sublobar	0,216			
	Lobectomía	0,259	0,68	0,35	1,32
	Resección angio - broncoplástica	0,783	1,20	0,34	4,24
	Neumonectomía	0,969	0,99	0,51	1,91
Metástasis (SI vs NO)		<0,001	5,81	2,87	11,78
Recidiva (SI vs NO)		<0,001	20,59	10,58	40,09

Tabla LII. Grupos A y B. Análisis univariante.

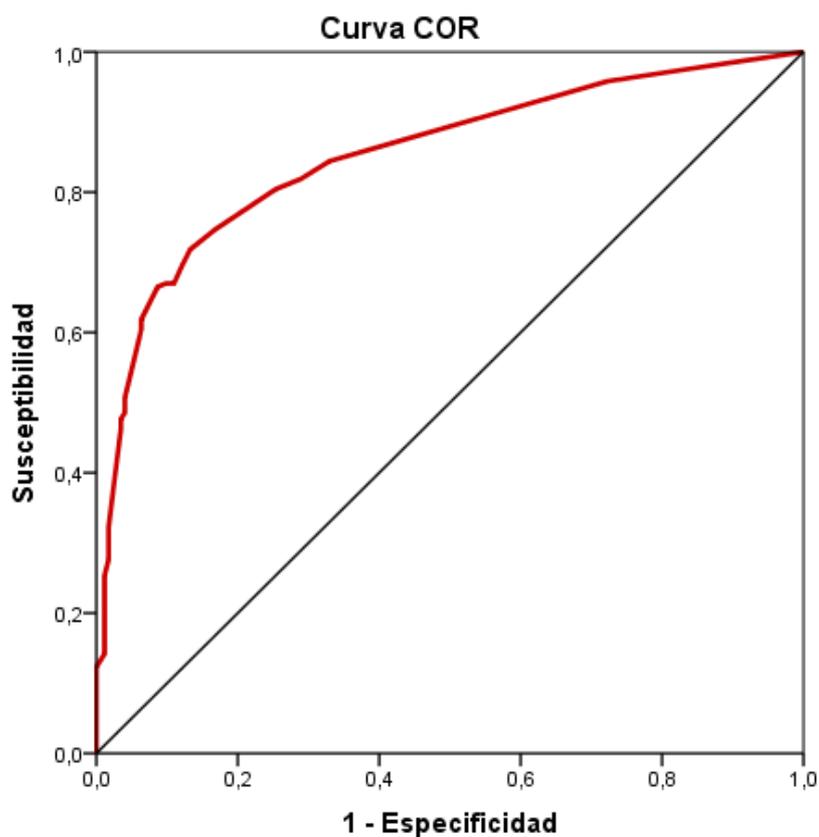
En la realización del modelo de **regresión logística**, en el **análisis multivariante** ajustado se observó significación estadística en las variables grupos de edad, descriptor N y desarrollo de metástasis y de recidiva tumoral. (**Tabla LIII**).

MULTIVARIANTE A Y B		p-valor	OR	I.C. 95% para OR	
				Inferior	Superior
Grupos de Edad	< 60 años	0,001			
	60 - 70 años	0,008	1,93	1,19	3,13
	> 70 años	<0,001	3,68	1,84	7,37
N	N0	<0,001			
	N1	0,005	3,04	1,40	6,62
	N2-3	0,001	3,01	1,54	5,87
Metástasis (SI vs NO)		<0,001	7,74	3,64	16,46
Recidiva (SI vs NO)		<0,001	24,36	12,19	48,69

Tabla LIII. Grupos A y B. Análisis multivariante.

Resultados

Aplicando los resultados obtenidos en el análisis multivariante de regresión logística, las predicciones obtenidas fueron incluidas en una curva operador – receptor (curva ROC) con el propósito de valorar el valor predictivo para el proceso muerte del modelo final. Se obtuvo un área bajo la curva que arrojó un resultado de 0,852, con un IC95% (0,821 – 0,884), alcanzando significación estadística ($p < 0,001$). (**Figura 19**).



Área bajo la curva

Variables resultado de contraste: Probabilidad pronosticada

Área	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
0,852	0,000	0,821	0,884

Figura 19. Curva ROC tras análisis multivariante de grupos A y B.

6.3. Los pacientes con una supervivencia mayor de 10 años, grupo B, fueron subdivididos a su vez en dos grupos; **B1:** los **fallecidos** durante el seguimiento **más allá de 10 años**, y grupo **B2**, los que permanecían **vivos al cierre de este estudio**.

6.3.1. GRUPO B1:

Grupo de pacientes **con supervivencia mayor de 10 años fallecidos** durante el seguimiento ulterior en fecha previa a 31 de diciembre de 2010.

54 pacientes (31,21% del grupo B, 8,46% de la muestra total) tuvieron una supervivencia igual o mayor de 10 años, falleciendo ulteriormente durante su evolución.

Las variables a estudio fueron sexo, edad, comorbilidad previa registrada, tipo de intervención, histología tumoral, factores T, N y M, estadio tumoral, morbilidad añadida en el seguimiento más allá de los 10 años, desarrollo de metástasis y/o recidiva, supervivencia y causa de muerte.

Por **sexo**, 52 (96,3%) fueron varones y 2 (3,7%) mujeres. (**Tabla LIV**).

Grupo B1		Casos	Porcentaje
Sexo	Varón	52	96,3
	Mujer	2	3,7
	Total	54	100,0

Tabla LIV. Grupo B1. Distribución por sexo.

Resultados

La media de **edad** fue de 61 años, con una mediana de 62, mínimo de 48 y máximo de 78. (**Tabla LV**).

Grupo B1		Edad en el momento de la IQ (años)
Casos	Válidos	54
	Perdidos	0
	Media	61
	Mediana	62
	Desv. Típ.	7
	Mínimo	48
	Máximo	78

Tabla LV. Grupo B1. Edad.

En la estratificación de la muestra por grupos de edad, 26 pacientes (48,1%) tenían una edad igual o menor de 59 años, 23 (42,6%) entre 60 y 70 años, y 5 (9,3%) tenían en el momento de la intervención una edad mayor de 70 años. (**Tabla LVI**).

Grupo B1		Casos	Porcentaje
Grupos edad	<= 59 años	26	48,1
	60 - 70 años	23	42,6
	> 70 años	5	9,3
	Total	54	100,0

Tabla LVI. Grupo B1. Distribución por grupos de edad.

Análisis de comorbilidad preoperatoria:

Como morbilidad previa, 14 pacientes (25,9%) fueron clasificados como EPOC; 1 (1,9%) padecía diabetes mellitus; 8 (14,8%) presentaban enfermedad cardiológica; 4 (7,4%) presentaban enfermedad vascular periférica; y un paciente (1,9%) había padecido previamente a la exéresis pulmonar una enfermedad neoplásica. **(Tabla LVII).**

Grupo B1		Casos	Porcentaje
Comorbilidad	EPOC	14	25,9
	Diabetes mellitus	1	1,9
	Enf. cardiológica	8	14,8
	Enf. vascular	4	7,4
	Neoplasias previas	1	1,9

Tabla LVII. Grupo B1. Comorbilidad.

Se realizó una valoración y clasificación según **el tipo de intervención**, con los siguientes resultados: Lobectomía - bilobectomía: 20 pacientes (37,1%); Resección broncoplástica: 2 (3,7%); Neumonectomía: 26 (48,1%); Resección sublobar: 6 casos (11,1%). **(Tabla LVIII).**

Grupo B1		Casos	Porcentaje
Resección	Lobectomía	20	37,1
	R. broncoplástica	2	3,7
	Neumonectomía	26	48,1
	R. sublobar	6	11,1
	Total	54	100,0

Tabla LVIII. Grupo B1. Distribución por tipo de intervención.

Resultados

De acuerdo con la **clasificación histológica** de la OMS del año 2004, las frecuencias de las variantes anatomopatológicas fueron: carcinoma epidermoide (37 pacientes, 68,5%). adenocarcinoma (8, 14,8%); carcinoma de células grandes (3, 5,6%); tumor mixto (3, 5,6%); carcinoma de células pequeñas (nódulo pulmonar no filiado histológicamente en el preoperatorio y diagnosticado tras análisis anatomopatológico postoperatorio) (3 casos, 5,6%). (**Tabla LIX**).

Grupo B1		Casos	Porcentaje
Histología	Epidermoide	37	68,5
	Adenocarcinoma	8	14,8
	Células grandes	3	5,6
	Mixto	3	5,6
	Células pequeñas	3	5,6
	Total	54	100,0

Tabla LIX. Grupo B1. Distribución según histología tumoral.

Estudiando el **factor T**, 9 pacientes (16,7%) padecieron un tumor que cumplía los criterios de la Clasificación TNM como T1; 38 (70,4%) T2; 6 (11,1%) T3 y 1 paciente (1,9%) T4. (**Tabla LX**).

Grupo B1		Casos	Porcentaje
Descriptor T	T 1	9	16,7
	T 2	38	70,4
	T 3	6	11,1
	T 4	1	1,9
	Total	54	100,0

Tabla LX. Grupo B1. Distribución según descriptor T.

En la valoración de **extensión loco-regional** tumoral, fueron clasificados como N0 51 pacientes (94,4% de la muestra); N1: 1 (1,9%); N2: 2 (3,7%).
(Tabla LXI).

Grupo B1		Casos	Porcentaje
Descriptor N	N 0	51	94,4
	N 1	1	1,9
	N 2	2	3,7
	Total	54	100,0

Tabla LXI. Grupo B1. Distribución según descriptor N.

Entre los 54 pacientes con supervivencia mayor de 10 años no se constató previamente a la intervención quirúrgica en ninguno de ellos, la presencia de **M1** previamente resecada. (Tabla LXII).

Grupo B1		Casos	Porcentaje
Descriptor M	M 0	54	100,0

Tabla LXII. Grupo B1. Distribución según descriptor M.

En cuanto al **estadio tumoral**, 11 pacientes (20,4%) presentaron un CBP en estadio IA, 35 (64,8%) en estadio IB, 6 (11,1%) estadio IIB, y 1 paciente en los grupos IIIA y IIIB (1,9%). (Tabla LXIII).

Resultados

Grupo B1		Casos	Porcentaje
Estadio	IA	11	20,4
	IB	35	64,8
	IIA	0	0
	IIB	6	11,1
	IIIA	1	1,9
	IIIB	1	1,9
	IV		
Total		54	100,0

Tabla LXIII. Grupo B1. Distribución según estadio tumoral.

Análisis de morbilidad postoperatoria:

Tras la resección pulmonar, 30 pacientes (55,6%) del grupo B1 continuaron con su hábito tabáquico; 20 (37%) fueron diagnosticados de EPOC; 1 (1,9%) diabetes mellitus; 15 (27,8%) enfermedad cardíaca; 9 (16,7%) enfermedad vascular periférica; 13 (24,1%) padecieron otras enfermedades neoplásicas. (**Tabla LXIV**).

Grupo B1		Casos	Porcentaje
Morbilidad postoperatoria	Tabaquismo continuado	30	55,6
	EPOC	20	37
	Diabetes mellitus	1	1,9
	Enf. cardíaca	15	27,8
	Enf. vascular	9	16,7
	Otras neoplasias	13	24,1

Tabla LXIV. Grupo B1. Morbilidad postoperatoria.

Las localizaciones de las neoplasias desarrolladas en el seguimiento fueron las que figuran en la tabla siguiente: (**Tabla LXV**).

Grupo B1		Casos	Porcentaje
Otras neoplasias	Pulmón	7	53,8
	Colon	3	23
	Estómago	1	7,7
	Génito - urinario	1	7,7
	ORL	1	7,7
	Total	13	100,0

Tabla LXV. Grupo B1. Localización de las nuevas neoplasias desarrolladas.

El desarrollo de los segundos procesos neoplásicos se produjeron en 4 (30,8%) en los primeros 10 años de supervivencia, y 9 (69,2%) después de este periodo.

En 6 pacientes se demostró durante el seguimiento el desarrollo de **metástasis** (11,1%). (**Tabla LXVI**).

Grupo B1		Casos	Porcentaje
Desarrollo metástasis	No	48	88,9
	Si	6	11,1
	Total	54	100,0

Tabla LXVI. Grupo B1. Distribución según desarrollo de metástasis.

7 pacientes (13%) desarrollaron **recidiva** en su evolución. (**Tabla LXVII**).

Grupo B1		Casos	Porcentaje
Desarrollo recidiva	No	47	87
	Si	7	13
	Total	54	100,0

Tabla LXVII. Grupo B1. Distribución según desarrollo de recidiva.

Resultados

De estos 7 pacientes que desarrollaron recidiva, 3 fueron en localización mediastínica - pulmonar, 3 en pared torácica, y en un caso se presentó en ambas localizaciones. **(Tabla LXVIII).**

Grupo B1		Frecuencia	Porcentaje
Tipo recidiva	Mediastínica- pulmonar	3	42,9
	Pared torácica	3	42,9
	Ambas	1	14,3
	Total	7	100,0

Tabla LXVIII. Grupo B1. Distribución según tipo de recidiva.

La media del intervalo libre de enfermedad (ILE), ya fuese recidiva o metástasis, en el grupo B1 fue de 177 meses, con mediana de 166. **(Tabla LXIX).**

Grupo B1	ILE (meses)
Media	177
Mediana	166
Desv. típ.	75
Mínimo	10
Máximo	376

Tabla LXIX. Grupo B1. Intervalo libre de enfermedad.

La **causa de fallecimiento** de estos pacientes durante el seguimiento fue: por desarrollo de metástasis, 1 (1,9 %); por recidiva tumoral 5 (9,3 %); por causa funcional, 5 (9,3 %), y por causas independientes del CBP intervenido, 43 (79,6 %). **(Tabla LXX).**

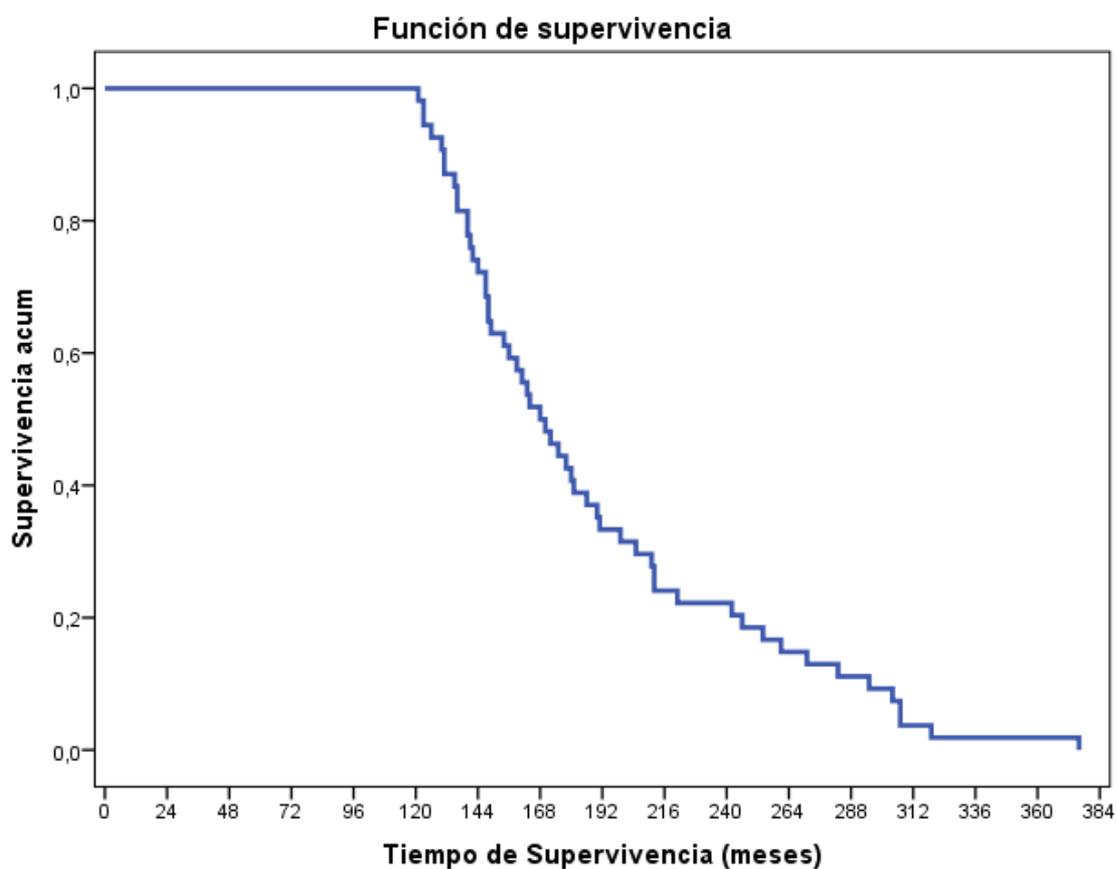
Grupo B1		Casos	Porcentaje
Causas éxitus	Metástasis	1	1,9
	Recidiva tumoral	5	9,3
	Funcional	5	9,3
	Otras	41	79,6
	Total	54	100,0

Tabla LXX. Grupo B1. Causa de fallecimiento.

Resultados

Análisis de supervivencia:

Esta es la curva de supervivencia obtenida en el grupo B1 (**Figura 20**).



Media ^b			
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
189,09	8,38	172,67	205,51

Figura 20. Grupo B1. Curva de supervivencia.

6.3.2. GRUPO B2

Grupo de pacientes con una supervivencia mayor de 10 años que continuaban vivos a fecha 31 de diciembre de 2010.

119 pacientes (68,78% de los correspondientes al grupo B, 18,65% de la muestra total) tuvieron una supervivencia igual o mayor de 10 años, permaneciendo vivos en la fecha de finalización del estudio.

Las variables a estudio fueron: sexo, edad, comorbilidad preoperatoria, tipo de intervención realizada, histología tumoral, factores T, N y M, estadio tumoral, morbilidad adquirida durante el seguimiento, desarrollo de metástasis y/o recidiva y supervivencia.

Por **sexo**, 112 (94,1%) fueron varones y 7 (5,9%) mujeres. **(Tabla LXXI).**

Grupo B2		Casos	Porcentaje
Sexo	Varón	112	94,1
	Mujer	7	5,9
	Total	119	100,0

Tabla LXXI. Grupo B2. Distribución por sexo.

La media de **edad** fue de 61 años, con una mediana de 63, mínimo de 37 y máximo de 75. **(Tabla LXXII).**

Resultados

Grupo B2		Edad en el momento de la IQ (años)
N	Válidos	120
	Perdidos	0
	Media	61
	Mediana	63
	Desv. típ.	9
	Mínimo	37
	Máximo	75

Tabla LXXII. Grupo B2. Distribución por sexo.

En la estratificación de la muestra por grupos de edad, 44 pacientes (37 %) tenían una edad igual o menor de 59 años, 61 (51,3 %) entre 60 y 70 años, y 14 (11,7%) tenían en el momento de la intervención una edad mayor de 70 años. (Tabla LXXIII).

Grupo B2		Casos	Porcentaje
Grupos de edad	<= 59 años	44	37
	60 - 70 años	61	51,3
	> 70 años	14	11,7
	Total	119	100,0

Tabla LXXIII. Grupo B2. Distribución por grupos de edad.

Análisis de comorbilidad preoperatoria:

Como morbilidad previa, 24 pacientes (20,2%) fueron clasificados como EPOC; 6 (5%) padecían diabetes mellitus; 12 (10,1%) presentaban enfermedad cardiológica; 5 (4,2%) presentaban enfermedad vascular periférica; ningún paciente había padecido previamente a la exéresis pulmonar otra enfermedad neoplásica. (Tabla LXXIV).

Grupo B2		Casos	Porcentaje
Comorbilidad	EPOC	24	20,2
	Diabetes mellitus	6	5
	Enf. cardiológica	12	10,1
	Enf. vascular	5	4,2
	Neoplasias previas	0	0

Tabla LXXIV. Grupo B2. Comorbilidad.

Se realizó una valoración y clasificación según el **tipo de intervención**, con los siguientes resultados: Lobectomía: 62 pacientes (52,1%); Resección broncoplástica: 2 (1,7%); Neumonectomía: 47 (39,5%); Resección sublobar: 8 casos (6,7%). (**Tabla LXXV**).

Grupo B2		Casos	Porcentaje
Resección	Lobectomía	62	52,1
	R. broncoplástica	2	1,7
	Neumonectomía	47	39,5
	R. sublobar	8	6,7
	Total	119	100,0

Tabla LXXV. Grupo B2. Distribución por tipo de intervención.

De acuerdo con la **clasificación histológica** de la OMS del año 2004, las frecuencias de las variantes anatomopatológicas fueron las siguientes: carcinoma epidermoide (66 pacientes, 55,5%); adenocarcinoma (29, 24,4%); carcinoma de células grandes (10, 8,4%); tumor mixto (12, 10%); carcinoma de células pequeñas (nódulo pulmonar no filiado histológicamente en el preoperatorio y diagnosticado tras análisis anatomopatológico postoperatorio) (2, 1,7%). (**Tabla LXXVI**).

Resultados

Grupo B2		Casos	Porcentaje
Histología	Epidermoide	66	55,5
	Adenocarcinoma	29	24,4
	Células grandes	10	8,4
	Mixto	12	10
	Células pequeñas	2	1,7
Total		119	100,0

Tabla LXXVI. Grupo B2. Distribución según histología tumoral.

Estudiando el **factor T**, 22 pacientes (18,5%) padecieron un tumor que cumplía los criterios de la Clasificación TNM como T1; 76 (63,9%) T2; 18 (15,1%) T3 y 3 (2,5%) T4. (Tabla LXXVII).

Grupo B2		Casos	Porcentaje
Descriptor T	T 1	22	18,5
	T 2	76	63,9
	T 3	18	15,1
	T 4	3	2,5
	Total	119	100,0

Tabla LXXVII. Grupo B2. Distribución según descriptor T.

En la valoración de **extensión loco-regional tumoral**, fueron clasificados como N0 95 pacientes (79,8% de la muestra); N1: 10 (8,4%); N2: 14 (11,8%). (Tabla LXXVIII).

Grupo B2		Casos	Porcentaje
Descriptor N	N 0	95	79,8
	N 1	10	8,4
	N 2	14	11,8
	Total	119	100,0

Tabla LXXVIII. Grupo B2. Distribución según descriptor N.

Entre los 119 pacientes con supervivencia mayor de 10 años no se constató previamente a la intervención quirúrgica en ninguno de ellos, la presencia de **M1** previamente reseca. (**Tabla LXXIX**).

Grupo B2		Casos	Porcentaje
Descriptor M	M 0	119	100,0

Tabla LXXIX. Grupo B2. Distribución según descriptor M.

En cuanto al **estadio tumoral**, 28 pacientes (23,5%) presentaban un CBP en estadio IA; 55 (46,2%) estadio IB; 1 (0,8%) estadio IIA; 16 (13,4%) estadio IIB; 17 estadio IIIA (14,3%); y 2 (1,7%) estadio IIIB. Ningún paciente sobrevivió más de 10 años habiendo padecido un CBP en estadio IV. (**Tabla LXXX**).

Grupo B2		Casos	Porcentaje
Estadio	IA	28	23,5
	IB	55	46,2
	IIA	1	0,8
	IIB	16	13,4
	IIIA	17	14,3
	IIIB	2	1,7
	IV	0	0
	Total	119	100,0

Tabla LXXX. Grupo B2. Distribución según estadio tumoral.

Resultados

Análisis de morbilidad postoperatoria:

Tras la resección pulmonar, 43 pacientes (36,1%) continuaron con su hábito tabáquico; 39 (32,8%) desarrollaron EPOC; 7 (5,9%) diabetes mellitus; 22 (18,5%) enfermedad cardiológica; 6 (5%) enfermedad vascular periférica; 5 (4,2%) padecieron otras enfermedades neoplásicas.

(Tabla LXXXI).

Grupo B2		Casos	Porcentaje
Morbilidad postoperatoria	Tabaquismo continuado	43	36,1
	EPOC	39	32,8
	Diabetes mellitus	7	5,9
	Enf. cardiológica	22	18,5
	Enf. vascular	6	5
	Otras neoplasias	5	4,2

Tabla LXXXI. Grupo B2. Morbilidad postoperatoria.

La localización de las nuevas neoplasias fueron las que figuran en la tabla siguiente: (Tabla LXXXII).

Grupo B2		Casos	Porcentaje
Otras neoplasias	Pulmón	2	40
	Colon	1	20
	Génito - urinario	2	40
	Total	5	100,0

Tabla LXXXII. Grupo B2. Localización de las nuevas neoplasias desarrolladas.

El desarrollo de los segundos procesos neoplásicos se produjo en 1 caso (25%) en los primeros 10 años de supervivencia, y 4 (75%) después de este periodo.

Durante el seguimiento:

Tres de los 119 pacientes (2,5 %) desarrollaron **metástasis**. (Tabla LXXXIII).

Grupo B2		Casos	Porcentaje
Metástasis postquirúrgicas	No	116	97,5
	Si	3	2,5
	Total	119	100,0

Tabla LXXXIII. Grupo B2. Distribución según desarrollo de metástasis.

Tres pacientes (2,5 %) desarrollaron **recidiva tumoral**. Las tres fueron de localización mediastínica - pulmonar. (Tablas LXXXIV y LXXXV).

Grupo B2		Casos	Porcentaje
Recidiva postquirúrgica	No	116	97,5
	Si	3	2,5
	Total	120	100,0

Tabla LXXXIV. Grupo B2. Distribución según desarrollo de recidiva.

Grupo B2		Casos	Porcentaje
Tipo de recidiva	No recidiva	116	97,5
	Mediastínica - pulmonar	3	2,5
	Total	119	100,0

Tabla LXXXV. Grupo B2. Localización de recidiva tumoral.

La media del intervalo libre de enfermedad (ILE), ya fuese recidiva o metástasis, en el grupo B2 fue de 171 meses, con mediana de 162. (Tabla LXXXVI).

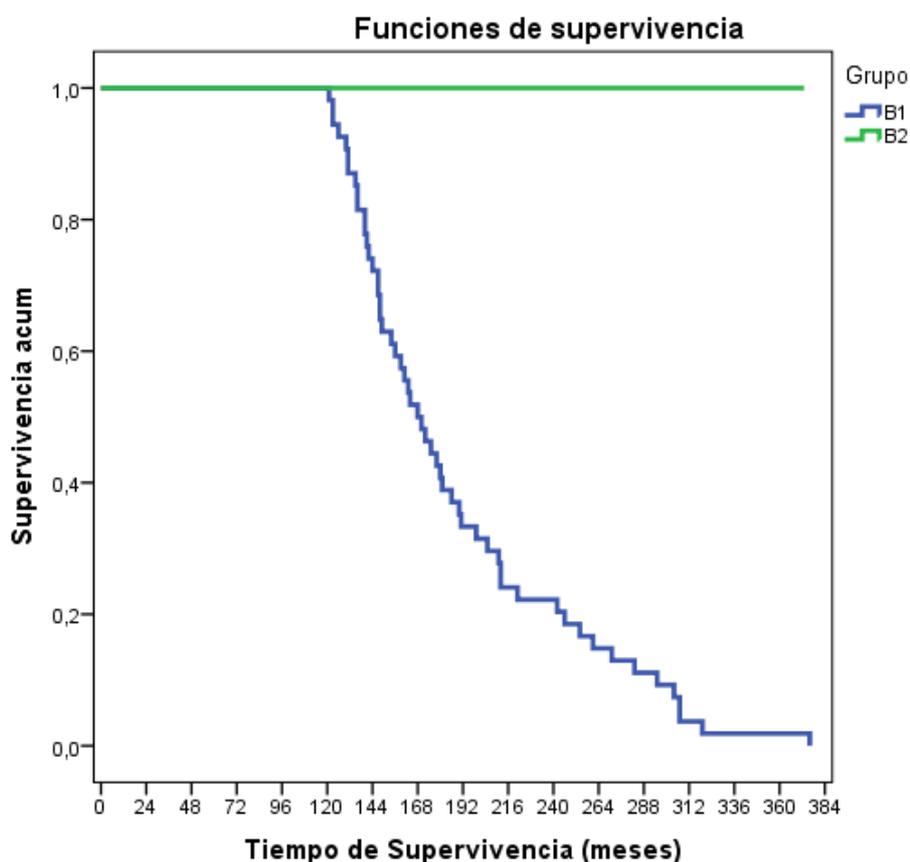
Resultados

Grupo B2	ILE (meses)
Media	171
Mediana	162
Desv. típ.	55
Mínimo	5
Máximo	373

Tabla LXXXVI. Grupo B2. Intervalo libre de enfermedad.

6.3.3. COMPARACIÓN DE GRUPOS B1 Y B2:

A continuación se exponen las curvas de supervivencia de los grupos B1 y B2 (**Figura 21**):



Comparaciones globales

	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	0,000

Figura 21. Grupos B1 y B2. Curvas de supervivencia.

Resultados

Se realizó estudio de la comparación entre los grupos B1 y B2, no habiendo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad, sexo, histología tumoral, tipo de intervención quirúrgica, descriptor T, estadio tumoral, diagnóstico preoperatorio de EPOC, enfermedad cardiológica o vascular y diabetes mellitus, así como el desarrollo de morbilidad postoperatoria en cuanto a EPOC, enfermedad cardiológica o diabetes mellitus.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos B1 y B2 en el descriptor N ($p=0,029$), desarrollo de enfermedad vascular en el seguimiento ($p=0,018$), continuidad en el hábito tabáquico tras la intervención ($p=0,017$), desarrollo de recidiva loco – regional ($p=0,011$), aparición de metástasis ($p=0,027$) y en el desarrollo de otras neoplasias ($p<0,001$). (**Tabla LXXXVII**).

Comparación B1 y B2	p - valor
Sexo	0,842
Grupos de edad	0,032
Tipo de intervención	0,035
Histología	0,139
Factor T	<0,001
Factor N	<0,001
Factor M	<0,001
Estadio	<0,001
Metástasis	<0,001
Recidiva	<0,001
Tipo de recidiva	0,029
EPOC preoperatoria	0,397
DM preoperatoria	0,437
Enf. Cardiológica preoperatoria	0,367
Enf. Vascular preoperatoria	0,463
Neoplasias previas	0,312
Continuidad de hábito tabáquico	0,017
EPOC postoperatoria	0,584
DM postoperatoria	0,438
Enf. Cardiológica postoperatoria	0,167
Enf. Vascular postoperatoria	0,018
Desarrollo de otras neoplasias	<0,001

Tabla LXXXVII. Comparación grupos B1 y B2.

La media del ILE en el subgrupo B1 (fallecidos con supervivencia mayor de 10 años) fue de 177 meses, con mediana de 166. En el subgrupo B2 la media fue de 171 meses, con mediana de 162. Estas fueron las curvas de supervivencia Kaplan – Meier obtenidas según el ILE en los subgrupos B1 y B2 (**Figura 22**):

Resultados

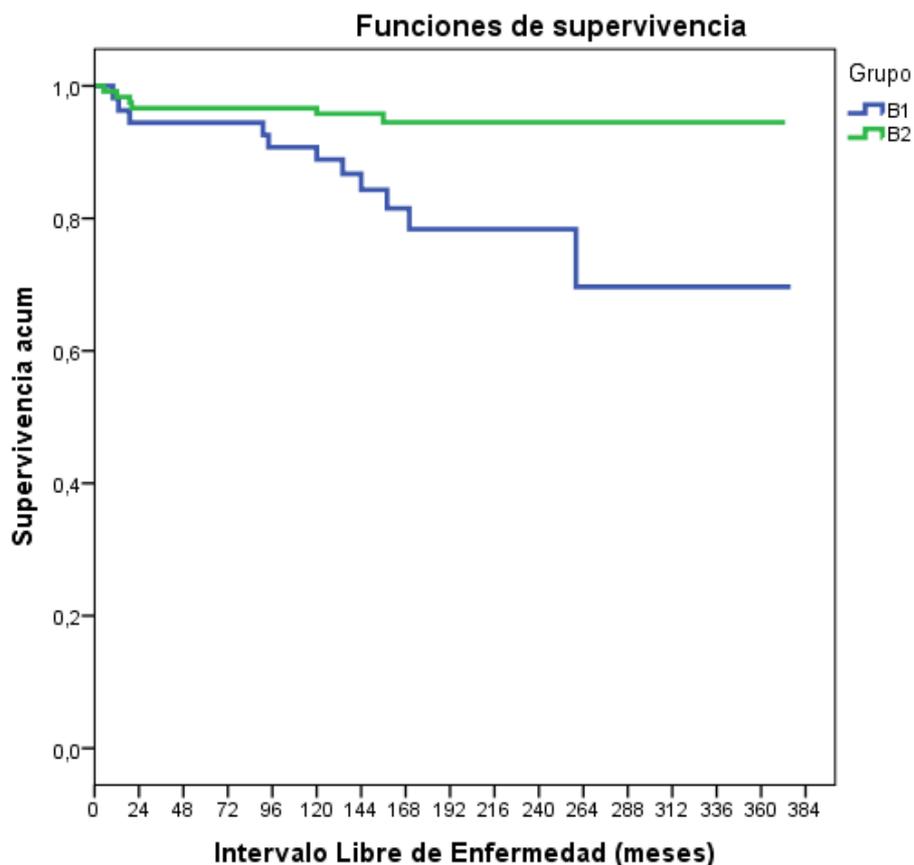


Figura 22. Grupos B1 y B2. Intervalo libre de enfermedad.

En la realización del modelo de **regresión logística**, en el **análisis univariante**, se observa significación estadística en las variables desarrollo de metástasis ($p=0,030$) y recidiva ($p=0,014$), continuidad en el hábito tabáquico tras la intervención realizada ($p=0,018$), desarrollo de enfermedad vascular en el seguimiento ($p=0,017$) y desarrollo de otras neoplasias ($p=0,001$). (**Tabla LXXXVIII**).

UNIVARIANTE B1 y B2		p-valor	OR	I.C. 95% para OR	
				Inferior	Superior
SEXO (Mujer vs Hombre)		0,553	0,62	0,12	3,06
Grupos de Edad	< 60 años	0,383			
	60 - 70 años	0,197	0,64	0,32	1,26
	> 70 años	0,383	0,60	0,20	1,87
HISTOLOGIA	Epidermoide	0,235			
	Adenocarcinoma	0,114	0,49	0,20	1,19
	Microcítico	0,293	2,68	0,43	16,75
	Células Grandes	0,365	0,54	0,14	2,07
	Mixtos	0,233	0,45	0,12	1,68
T	T1	0,848			
	T2	0,650	1,22	0,51	2,91
	T3	0,739	0,81	0,24	2,72
	T4	0,867	0,81	0,07	8,91
N	N0	0,073			
	N1	0,114	0,19	0,02	1,50
	N2-3	0,088	0,27	0,06	1,22
Estadio Tumoral	IA	0,270			
	IB	0,247	1,62	0,72	3,66
	IIA	1,000	0,00	0,00	
	IIB	0,938	0,95	0,30	3,07
	IIIA	0,081	0,15	0,02	1,26
	IIIB	0,850	1,27	0,10	15,50
Tipo de Intervención	Sublobar	0,273			
	Lobectomía	0,158	0,43	0,13	1,39
	Resección angio - broncoplástica	0,800	1,33	0,14	12,37
	Neumonectomía	0,608	0,74	0,23	2,36
Metástasis		0,030	4,83	1,16	20,12
Recidiva		0,014	5,76	1,43	23,22
Fumador tras intervención		0,018	2,21	1,15	4,25
EPOC postoperatoria		0,584	1,21	0,62	2,36
Enf. Cardiológica postoperatoria		0,170	1,70	0,80	3,61
Diabetes postoperatoria		0,268	0,30	0,04	2,52
Enf vascular postoperatoria		0,017	3,77	1,27	11,19
Desarrollo de otras neoplasias		<0,001	7,23	2,43	21,53

Tabla LXXXVIII. Grupos B1 y B2. Análisis univariante.

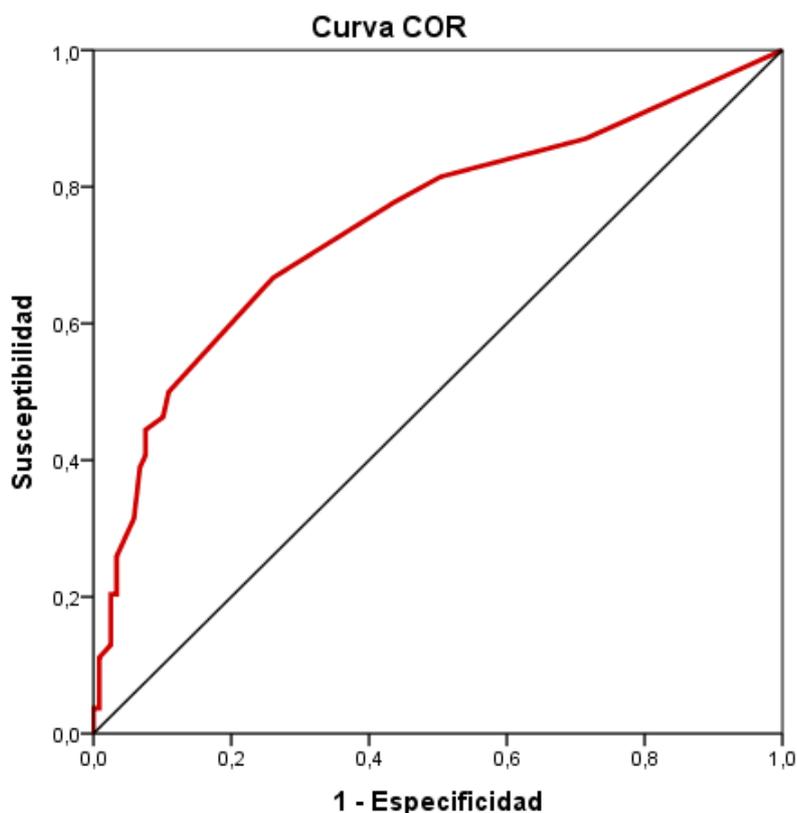
Resultados

En la realización del modelo de **regresión logística**, en el **análisis multivariante ajustado por edad** se observó significación estadística en las variables desarrollo de recidiva tumoral ($p=0,006$), continuidad en el hábito tabáquico tras la intervención ($p=0,031$), desarrollo de enfermedad vascular en el postoperatorio ($p=0,016$) y desarrollo de otras neoplasias ($p<0,001$). (**Tabla LXXXIX**).

MULTIVARIANTE B1 Y B2		p-valor	OR	I.C. 95% para OR	
				Inferior	Superior
Grupos de Edad	< 60 años	0,848	0,91	0,42	1,99
	60 - 70 años	0,815			
	> 70 años	0,690			
Recidiva		0,006	7,95	1,83	34,51
FUMADOR tras la intervención		0,031	2,22	1,07	4,59
Enf vascular postoperatoria		0,016	4,43	1,32	14,79
Desarrollo de otras neoplasias		<0,001	9,44	2,96	30,17

Tabla LXXXIX. Grupos B1 y B2. Análisis multivariante.

Aplicando los resultados obtenidos en el análisis multivariante de regresión logística, las predicciones obtenidas fueron incluidas en una curva operador – receptor (curva ROC) con el propósito de valorar el valor predictivo para el proceso muerte del modelo final. Se obtuvo un área bajo la curva que arrojó un resultado de 0,746, con un IC95% (0,662 – 0,831), alcanzando significación estadística ($p < 0,001$) (**Figura 23**).



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Área bajo la curva

Variables resultado de contraste: Probabilidad pronosticada

Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
0,746	0,043	0,000	0,662	0,831

Figura 23. Grupos B1 y B2. Curva ROC tras análisis multivariante.

7. DISCUSIÓN

7.1. ¿Existe un esquema uniforme y adecuado de seguimiento de los pacientes tratados quirúrgicamente de un cáncer de pulmón?

Históricamente, diferentes corrientes científicas expertas en cáncer de pulmón, defendieron que un seguimiento exhaustivo en los pacientes intervenidos quirúrgicamente de esta patología no era necesario, basándose en algunos estudios que tenían como conclusiones la ineffectividad de los programas de seguimiento por no influir estos significativamente en la supervivencia^{168, 169}. En la actualidad, no existe un consenso generalizado en el método, la frecuencia y los estudios complementarios a realizar en el seguimiento de los pacientes a los que se ha practicado una cirugía de exéresis pulmonar por carcinoma broncopulmonar con intención curativa. Las diferentes sociedades científicas, incluso las pertenecientes al mismo país, ofrecen diferentes recomendaciones¹⁷⁹:

- A. El *American College of Chest Physicians* recomienda el seguimiento cada 6 meses durante los primeros 2 años tras la intervención. En estas revisiones, señala como conveniente la realización de una exploración física completa y de una radiografía simple de tórax, o la de una TAC, sin definir la idoneidad de una prueba u otra según los casos. El seguimiento tras los primeros 2 años pasa a recomendarse con una periodicidad anual, con el mismo régimen de pruebas complementarias aconsejado en los

Discusión

primeros 24 meses. No se hace referencia sobre cuando debe dejar de realizarse seguimiento a estos pacientes.

- B. La *American Society of Clinical Oncology* recomienda seguimiento clínico cada 3 meses en los primeros dos años tras la cirugía pulmonar; cada 6 meses entre el tercer y el quinto año, y anual posteriormente. No se realiza ninguna referencia sobre la necesidad de practicar algún tipo de exploración complementaria.
- C. La *American Association of Thoracic Surgeons* recomienda seguimiento semestral con realización de TAC en los dos primeros años; posteriormente, la revisión recomendada es anual con la realización de la misma prueba complementaria.
- D. La *European Society for Medical Oncology* recomienda la realización de un seguimiento semestral con exploración física y TAC en los primeros dos años tras la resección, y anual tras este periodo.
- E. La *Sociedad Española de Oncología Médica* recomienda una revisión clínica con radiografía de tórax cada 3 meses los 2 primeros años, y cada 6 meses hasta los 5 años. Considera conveniente la realización de al menos una analítica anual, y la TAC sólo se indica cuando exista una sospecha clínica de recidiva. Aconseja suspender el seguimiento a partir del quinto año.

Por tanto, se puede concluir que existen claras discrepancias en cuanto al tipo de seguimiento a realizar y la periodicidad del mismo. Esta falta de consenso puede repercutir sobre el modelo de seguimiento en los pacientes intervenidos de cáncer de pulmón en los diferentes centros hospitalarios, existiendo incluso disparidad de criterios dentro de una misma Área Asistencial entre los diferentes Servicios (Neumología, Cirugía Torácica, Oncología), lo que refuerza la justificación de la búsqueda de un modelo uniforme, eficaz y eficiente para detectar la aparición de nuevos eventos patológicos y su posible solución.

7.2. En los modelos de seguimiento existentes ¿Qué datos condicionan su estructura y predicciones?

7.2.1 ¿Cómo repercuten en su diseño los datos de la estadificación tumoral postquirúrgica?

La estadificación tumoral está correlacionada directamente con la probabilidad de supervivencia tras la cirugía de exéresis pulmonar por CBP. En el sistema de estadificación de la séptima edición se utilizaron datos de 17726 pacientes, cuyas características fueron analizadas y que tuvo como consecuencia inmediata una reordenación de los estadios tumorales, teniendo en cuenta las tasas de supervivencia de los mismos ⁶⁷. Teniendo en cuenta la estadificación clínica, los resultados a 5 años para los distintos estadios fueron los siguientes: Estadio IA: 50 %. Estadio IB: 43 %. Estadio IIA: 36 %. Estadio IIB: 25 %. Estadio IIIA: 19 %. Estadio

Discusión

IV: 2 %. Cuando la estadificación considerada fue la patológica, los correspondientes resultados fueron: Estadio IA: 73 %. Estadio IB: 58 %. Estadio IIA: 46 %. Estadio IIB: 36 %. Estadio IIIA: 24 %. Estadio IV: 13 %

Los resultados de nuestro estudio fueron acordes con los de la bibliografía existente. Las tasas de supervivencia a 5 años en los distintos estadios patológicos fueron: Estadio IA: 69 %. Estadio IB: 54 %. Estadio IIA: 32 %. Estadio IIB: 33 %. Estadio IIIA: 26 %. Estadio IV: 0 %, con diferencia estadísticamente significativa entre ellos.

Por otra parte, es de destacar la ausencia de estudios en la literatura sobre la influencia del estadio tumoral en pacientes con larga supervivencia tras ser intervenidos de un CBP. En nuestro estudio, se ha analizado estadísticamente la relevancia de la estadificación tumoral patológica en aquellos pacientes con una supervivencia mayor de 10 años, resultando no significativa la influencia del estadio tumoral en la supervivencia a partir de ese momento.

Estos datos, nos llevan a inferir que el estadio tumoral patológico según la clasificación TNM tiene una importante relevancia en la supervivencia de los pacientes en los primeros años tras la intervención, no ocurriendo lo mismo cuando lo que se valora es la probabilidad de supervivencia de los pacientes una vez superados los 120 meses.

No obstante, la regresión logística practicada no mostró influencia significativa del estadio tumoral en la comparación entre los grupos de pacientes con supervivencia menor y mayor de 10 años, excepto cuando se estudió individualizadamente el descriptor N. El resultado de la

realización de la misma prueba en la comparación entre los grupos con larga supervivencia B1 (fallecidos tras 10 años o más de supervivencia) y B2 (vivos tras más de 10 años de supervivencia) constató el mismo hecho en cuanto a la estadificación global, no mostrando influencia del descriptor N individualmente como ocurrió en la comparación de los grupos A y B.

En conclusión, en nuestra experiencia el estadio tumoral no influye significativamente en la probabilidad de supervivencia superados los 10 años de seguimiento.

7.2.2. ¿Cuál es la influencia de la resección pulmonar practicada?

Un concepto aceptado por casi todos los grupos de trabajo es que el riesgo quirúrgico postoperatorio se incrementa en función de la amplitud de la resección. En la gran mayoría de estudios, la aparición de complicaciones y mortalidad tras lobectomía o más raramente resección sublobar, es inferior a la secuencia a neumonectomía, especialmente si esta es derecha ^{93,154,162}. En nuestro trabajo, el tipo de intervención realizada influyó significativamente en la supervivencia cuando la totalidad de los pacientes fue considerada. Sin embargo, no se halló diferencia significativa al respecto cuando la comparación fue realizada entre el grupo de supervivientes de menos de 10 años (grupo A) y los que permanecían vivos tras dicho periodo de seguimiento (grupo B).

Discusión

Sin embargo, lo que resulta también importante es determinar si el tipo de intervención quirúrgica influyó en la supervivencia a largo plazo. Al comparar el grupo de pacientes con larga supervivencia que tras 10 o más años de seguimiento habían fallecido o permanecían vivos en el momento de finalización de este estudio, se comprobó nuevamente que la variable “tipo de resección” no influenciaba significativamente su supervivencia. Adicionalmente, el análisis multivariante practicado tampoco mostró influencia significativa de la intervención en la supervivencia en la comparación de estos grupos. Probablemente, el aparentemente paradójico resultado de este análisis se pueda atribuir a la extensa serie de neumonectomías realizadas en el periodo cronológico inicial de este estudio. En efecto, aún teniendo en cuenta el largo periodo de tiempo considerado para la realización de este trabajo, el progresivo desarrollo de las técnicas permitiendo un diagnóstico del CBP en estadios iniciales, el avance continuo en la experiencia de los equipos quirúrgicos y el perfeccionamiento de las técnicas bronco y angioplásticas, han permitido la consecución de una importante y progresiva reducción en el número de neumonectomías practicadas, siendo hoy usualmente la lobectomía la resección mayoritariamente indicada ¹⁸⁰.

Comparando los datos de nuestra experiencia con los de otros estudios, el descenso del número de neumonectomías se hace patente. Citar la larga serie del estudio de Spiliopoulos, reflejando el descenso de la realización de esta técnica de un 42% a un 28% en 40 años ¹⁸¹. Más relevancia tiene el análisis de este dato en estudios más recientes. Como referencia citar el trabajo prospectivo multicéntrico de 1997 sobre

complicaciones tras cirugía del CBP de Duque et al (Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico SEPAR, GCCB) ⁹³ reflejando un porcentaje de realización de neumonectomías del 29%. En el año de esta publicación el porcentaje de neumonectomías practicadas en nuestro Servicio para el tratamiento del CBP fue del 31%. Posteriormente en el año 2002, un nuevo estudio prospectivo y multicéntrico del GCCB sobre 2992 pacientes, reflejó que en el 22% se realizó una neumonectomía ¹⁸². Este paulatino descenso ha llegado en la actualidad en nuestro Servicio al 8% en el año 2013. Este dato está en consonancia con el registrado en la base de la European Society of Thoracic Surgeons (ESTS): en el año 2010 el porcentaje de neumonectomías era del 11%, siendo en el año 2014 del 8,3% ¹⁸³. **(Figura 24).**

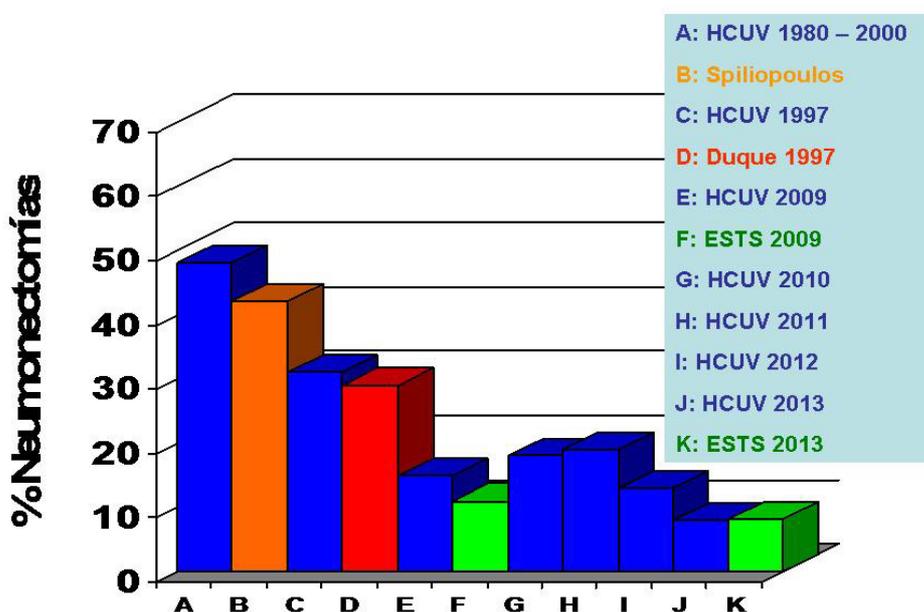


Figura 24. Porcentaje de neumonectomías realizadas en cirugías por CBP.

Discusión

Como conclusión, pese a la variación experimentada a lo largo de los años en la proporción de lobectomías y neumonectomías por año realizadas, siendo en la actualidad la lobectomía el procedimiento “gold standard” y la tasa de neumonectomías inferior al 10%, nuestro estudio demuestra que el tipo de resección practicada no parece influir de manera significativa en la supervivencia a medio y largo plazo de los pacientes.

7.2.3. ¿Qué posibilidad de control de la enfermedad aporta la detección precoz de la recidiva tumoral?

Según la bibliografía, la presentación de enfermedad metastásica a distancia tras la intervención quirúrgica por CBP tiene una incidencia del 20 al 30 % de los pacientes, siendo las localizaciones más frecuentes de afectación cerebro, hueso, hígado y glándulas suprarrenales ^{168,170,171}.

La diseminación metastásica se considera incurable, y el tratamiento en esta fase de enfermedad, en su mayor parte, tiene carácter paliativo. Esta es la premisa en la que se basan las guías internacionales sobre seguimiento en pacientes intervenidos de CBP, no recomendándose la realización de nuevas pruebas de imagen a nivel extratorácico.

Históricamente, la forma de presentación más común de recurrencia del CBP ha sido la diseminación metastásica no subsidiaria de tratamiento potencialmente curativo, por lo que se consideraba que el seguimiento de los pacientes con CBP resecado no era necesario, ya que su realización no influía beneficiosamente en la supervivencia ^{168,184,185,186}

Sin embargo, con la utilización de la TAC como método de screening en estos pacientes, diversas series han demostrado una inversión en los datos de incidencia de las distintas formas de presentación de recurrencia de la enfermedad, con una mayor proporción de diagnósticos de recidiva loco – regional y de metástasis únicas que de diseminación metastásica^{172,173}. Esta variación en la forma de presentación de la enfermedad es de gran importancia clínica, ya que las metástasis únicas y determinados casos de recidiva loco – regional pueden ser potencialmente tratables con intención curativa. Esta es la base de sustentación en la que se apoya la recomendación de una correcta vigilancia en los pacientes intervenidos de CBP.

En nuestro estudio, observamos una incidencia de aparición de metástasis a distancia del 18%. El periodo de mayor riesgo de desarrollo de metástasis fue en los primeros 2 años tras la resección. La mortalidad global causada por el desarrollo de metástasis fue del 11,2%. Esta diferencia entre el diagnóstico de metástasis y su mortalidad se debe a la proporción de pacientes que presentando metástasis única pudieron beneficiarse de un tratamiento potencialmente curativo (20 de los 115 pacientes diagnosticados: 17,4%).

Al comparar los grupos A y B según el desarrollo de metástasis, obtuvimos una incidencia del 24,2% en el grupo de pacientes con una supervivencia menor de 10 años siendo la causa fundamental de la muerte en el 51% de ellos. En el grupo de largos supervivientes, grupo B, obtuvimos una incidencia de 5,2% de desarrollo de metástasis, siendo sin embargo tan solo causa fundamental del fallecimiento en el 11% de estos

Discusión

pacientes. La diferencia respecto a la aparición de este evento negativo en ambos grupos de pacientes resultó estadísticamente significativa.

Por otra parte, analizando aisladamente los pacientes supervivientes a largo plazo (grupo B), resultó que los fallecidos tras una supervivencia mayor de 10 años (grupo B1) presentaron enfermedad metastásica en el 11,1% de los casos. En el grupo de pacientes que continuaban vivos (grupo B2) se presentó tan solo en un 2,5%, resultando la diferencia observada estadísticamente significativa.

El análisis multivariante realizado mostró el hallazgo de diferencia estadísticamente significativa del desarrollo de metástasis entre los grupos con supervivencia menor (A) y mayor de 10 años (B). Sin embargo no existió esta diferencia en el desarrollo de metástasis entre los subgrupos de pacientes catalogados como largos supervivientes, el grupo de pacientes que fallecieron durante el seguimiento más allá de 10 años (grupo B1) y el de los que continuaban vivos en el momento de finalización de este estudio (grupo B2).

En cuanto a la recidiva tumoral loco-regional intratorácica, la bibliografía refleja que su incidencia afecta del 15 al 39% de los pacientes, incrementando proporcionalmente su cuantía con la del estadio tumoral¹⁷⁴. Las formas más comunes de presentación son las lesiones pulmonares intraparenquimatosas, adenopatías hiliares, implantes pleurales, derrames pleurales, lesiones costales y lesiones tumorales sobre la cicatriz quirúrgica. Los casos de recidiva loco – regional única (25 – 30%), fundamentalmente a nivel pulmonar, bronquial y parietal, son

potencialmente tratables con un fin curativo, mediante tratamiento quirúrgico, radioterápico o ambos ¹⁷⁵. En caso de recidiva mediastínica deberá ser oncológicamente evaluada la posibilidad de tratamiento quimio – radioterápico. Datos de estudios recientes demuestran que el tratamiento con intención curativa de estas formas de presentación de recurrencia tumoral pueden conllevar a un incremento de la supervivencia, lo que parece hacer fehaciente la importancia de un adecuado seguimiento de los pacientes intervenidos de CBP ¹⁷⁰.

En nuestro estudio, observamos una incidencia de recidiva loco - regional del 39,2%. De ellos, el 70,4% fallecieron con este diagnóstico como causa fundamental de la muerte. El periodo de mayor riesgo de desarrollo de recidiva fue en los primeros 24 meses tras la resección. 58 de los 250 casos (23,2%) de recidiva loco – regional pudo ser tratada con intención curativa. De ellos, 20 (34,4%) fallecieron con este diagnóstico como causa fundamental.

El resultado de la comparación del desarrollo de recidiva en los grupos de pacientes con supervivencia menor y mayor de 10 años (A y B) fue el siguiente: En el grupo A, su incidencia fue del 55,8%, suponiendo la causa fundamental de su fallecimiento en el 72% de ellos. En el grupo B la incidencia de recidiva loco – regional fue del 5,8%, siendo ésta la causa fundamental de su fallecimiento en el 50% de ellos. El resultado del análisis estadístico univariante y multivariante mostró diferencia significativa en la incidencia de recidiva entre ambos grupos.

Discusión

Centrando el análisis en los pacientes con supervivencia mayor de 10 años (grupo B), observamos que los pacientes fallecidos tras este periodo de seguimiento (grupo B1) presentaron enfermedad recurrente loco - regional en el 13% de los casos, siendo ésta la causa fundamental de su fallecimiento en el 72% de ellos. En el grupo de pacientes que continuaban vivos (grupo B2) la recidiva se presentó en un 2,5 % de los casos. El análisis estadístico univariante y multivariante mostró diferencia significativa en la incidencia de recidiva entre ambos grupos.

La incidencia de recidiva loco-regional en la totalidad de los pacientes de nuestro estudio (39,2%) se mostró cercana al límite superior de las reseñadas en la bibliografía (15 – 39%), mientras que la incidencia de metástasis (18%) fue discretamente inferior a las descritas en la literatura (20 - 30%). Estos hechos pueden ser atribuidos a que en algunos estudios publicados, se cataloguen como tumores metacrónicos a recidivas pulmonares con intervalo libre de enfermedad mayor de 36 meses. En nuestro estudio, la detección de un nuevo tumor pulmonar fue clasificado como recidiva salvo en los casos en los que el análisis demostró la existencia de una histología diferente a la del tumor primitivo.

En consonancia con la bibliografía existente, el seguimiento de los pacientes intervenidos de CBP en nuestro Servicio, permitió la indicación de un tratamiento con intención curativa (quirúrgico, radioterápico o ambos), en el 17,4% de los pacientes diagnosticados de metástasis única a distancia, y en el 23,2% de los casos de recidiva loco – regional.

Al final del estudio, de los 78 pacientes tratados de metástasis única o recidiva loco – regional con intención curativa, 49 (62,8%) permanecen vivos. De ellos, 32 (65,3%) sin evidencia de enfermedad y 17 (34,7%) con evidencia de enfermedad en el momento de cierre del estudio.

La media del intervalo libre de enfermedad (ILE) en el grupo A (supervivencia menor de 10 años) fue de 20 meses, con mediana de 11. En el grupo de largos supervivientes (grupo B) la media fue de 173 meses, con mediana de 163.

La media del ILE en el subgrupo B1 (fallecidos con supervivencia mayor de 10 años) fue de 177 meses, con mediana de 166. En el subgrupo B2 la media fue de 171 meses, con mediana de 162.

Como conclusión, el desarrollo de metástasis, influye en que los pacientes sobrevivan más o menos de 10 años, pero no significativamente en la supervivencia de los que sobrepasan los 10 años tras la intervención. El desarrollo de recidiva tumoral, influye en la supervivencia de los pacientes tanto antes como después de los 10 años.

Discusión

7.2.4. ¿Cómo debe ser considerada para el diseño del seguimiento la repercusión funcional de la resección pulmonar practicada?

Es una premisa aceptada en la biografía existente, que el diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un factor de riesgo establecido en la cirugía oncológica pulmonar^{154, 163}. Por otra parte, la EPOC es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de CBP¹⁸⁷.

Sin embargo, existe un déficit de estudios sobre la influencia del diagnóstico de EPOC previo a la intervención en aquellos pacientes que han tenido una supervivencia mayor de 10 años tras la exéresis pulmonar. En razón de este hecho, se analizó en nuestro estudio: 38 de los 173 pacientes (22%) que tuvieron una supervivencia mayor de 10 años (grupo B) habían sido diagnosticados de EPOC previamente a la cirugía. Así mismo se estudió si el diagnóstico de EPOC previo a la intervención en los pacientes con una supervivencia mayor de 10 años (grupo B), era un factor de riesgo independiente con influencia en la supervivencia a largo plazo dentro del grupo: 14 de los 54 pacientes (25,9%) que fallecieron después de haber alcanzado una supervivencia mayor de 10 años (grupo B1) habían sido diagnosticados de EPOC en el momento de la exéresis quirúrgica. Por otra parte, 24 de los 119 pacientes (20,2%) que continuaban vivos con una supervivencia mayor de 10 años (grupo B2) habían sido diagnosticados de EPOC en el momento de la cirugía oncológica pulmonar. En los análisis estadísticos uni y multivariante, la

presencia de EPOC en el momento de la exéresis no demostró influenciar significativamente la supervivencia de estos pacientes.

En todos los pacientes con supervivencia mayor de 10 años (grupo B), se hizo una reevaluación del estado funcional respiratorio, hallando que 21 habían desarrollado EPOC en el seguimiento, lo que equivale a una prevalencia de desarrollo de EPOC a largo plazo del 34,1% en estos pacientes.

En el análisis de la aparición de EPOC en los pacientes con supervivencia de más de 10 años, se demostró que en los del grupo B1 20 de 54 (37%) desarrollaron esta afección respiratoria. El resultado del mismo análisis en los del grupo B2 puso de manifiesto que 39 de 119 (32,8%) adquirieron también esta afección. El análisis uni – multivariante de estos datos, no demostró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos B1 y B2 respecto a la aparición de EPOC a largo plazo.

Por tanto, podemos concluir que tanto el diagnóstico de EPOC previa a la intervención quirúrgica, como la aparición de la misma en el seguimiento postoperatorio a largo plazo, no influyeron significativamente en la supervivencia de los pacientes más allá de los 10 años.

Discusión

7.2.5. ¿Cuál debe ser el peso en este proceso del resto de la comorbilidad previa y la postoperatoria surgida?

- Comorbilidad:

- Edad.

Como primera variable de comorbilidad previa en el estudio, la edad se ha considerado tradicionalmente como factor de riesgo de morbimortalidad, con una mortalidad de hasta un 17,8% en pacientes mayores de 70 años con neumonectomía derecha¹⁸⁸, aunque no todos los autores encuentran los mismos resultados. La mayoría de estudios dividen a la población, en tres grupos: A. Pacientes menores de 60 años. B. Pacientes entre 60 y 70 años. C: Pacientes mayores de 70 años. Esta misma sistemática ha sido la seguida en nuestro estudio.

En nuestra experiencia, en el total de pacientes analizados, el 35,3% tenían menos de 60 años en el momento de la intervención, el 49,1% entre 60 y 70, y el 15,6% eran mayores de 70 años. La comparación de los grupos A y B, mostró respecto a la edad de los pacientes una diferencia en el límite de la significación ($p = 0,056$) en el análisis univariante, siendo ésta estadísticamente significativa en el análisis multivariante. Así mismo se comparó la influencia de la edad en la supervivencia entre los subgrupos B1 y B2, sin demostrarse diferencias significativas en los análisis uni y multivariante.

Se puede concluir, que en nuestra experiencia la edad menor o mayor de 70 años en el momento de la intervención, influyó en la

probabilidad de supervivencia durante los primeros 10 años de seguimiento. Sin embargo, esta variable no influyó en la de los que permanecían vivos más allá de 120 meses. Sin embargo, esta variable no influyó significativamente en los supervivientes más allá de los 120 meses.

-Enfermedad Cardiológica.

La prevalencia de enfermedad cardiovascular en los pacientes operados de CBP es del 15% al 20% según los estudios publicados, doblando la tasa de morbimortalidad de estos ^{154,160,162,163}. Como ocurre con otros tipos de comorbilidad, existe un déficit de estudios sobre la influencia de la patología cardiovascular previa en los pacientes vivos después de 10 años tras la intervención.

Nosotros, diseñamos el estudio para analizar separadamente la influencia en la supervivencia de la enfermedad cardiológica, ya fuese vascular, valvular o de otro tipo, y de la enfermedad vascular periférica.

En cuanto a la enfermedad cardiológica, obtuvimos que 20 de los 173 pacientes (11,73%) que sobrevivieron más de 10 años (grupo B) presentaban enfermedad cardiológica en el momento de la intervención. Estudiando la influencia de esta patología en la supervivencia del grupo, se comparó su prevalencia preoperatoria entre el grupo de pacientes que había fallecido (B1) y el grupo que continuaban vivos (B2), resultando del 14,8% en el primero y del 10,1% en el segundo, confirmándose la no existencia de diferencia entre ellos en los análisis uni y multivariante.

Discusión

La conclusión es que la presencia preoperatoria de enfermedad cardiológica controlada, no influyó significativamente en la supervivencia de los pacientes con seguimiento postoperatorio mayor de 10 años. Este hallazgo puede ser atribuido primeramente, a la correcta evaluación cardiológica preoperatoria en los pacientes que van a ser sometidos a la cirugía del CBP, en consonancia con las recomendaciones de la European Society of Thoracic Surgery (ESTS) y la European Respiratory Society (ERS) ¹⁴⁹. Además, el estricto seguimiento por los médicos especialistas en Cardiología resulta indispensable para la prevención y tratamiento de nuevos eventos.

-Enfermedad vascular periférica.

La enfermedad vascular periférica se ha postulado como factor de riesgo de morbimortalidad en la cirugía del cáncer de pulmón en algunos estudios ^{¡Error! Marcador no definido.}. En el nuestro, 9 de los 173 pacientes (5,2%) que sobrevivieron más de 10 años, presentaban enfermedad vascular periférica.

Intentando conocer la influencia de esta patología en los supervivientes de más de 10 años (grupo B), se comparó su incidencia preoperatorio en los pacientes de los subgrupos B1 y B2, resultando del 7,4% en el primero, y del 4,2% en el segundo, siendo su diferencia no estadísticamente significativa.

En conclusión, como ocurrió en la enfermedad cardiológica, la existencia de enfermedad vascular periférica controlada no influyó en la supervivencia de los pacientes a largo plazo.

Aunque hayan sido estudiadas de forma separada, las enfermedades cardiológicas y vasculares periféricas deben evaluarse en el seguimiento clínico de forma conjunta por compartir los mismos factores predisponentes y una misma etiopatogenia.

-Diabetes mellitus.

La influencia de la diabetes mellitus en la supervivencia del CBP ha sido poco estudiada, calculándose su incidencia en los pacientes sometidos a cirugía oncológica pulmonar entre 4,6% y 11,2%, describiéndose un aumento de la morbilidad postquirúrgica relacionada con este trastorno metabólico en algunos estudios ⁹³. En nuestra experiencia, la prevalencia preoperatoria de esta patología en el grupo de larga supervivencia (B) fue del 4%. De ellos, el 86% padecían diabetes mellitus tipo 2, en tratamiento con antidiabéticos orales, y el 14% padecía diabetes mellitus tipo 1 insulín-dependiente.

Al comparar los subgrupos B1 y B2, resultó que el 1,9% del primer grupo presentaba diabetes en el momento de la intervención, frente a un 5% de pacientes del segundo, sin observarse diferencia estadísticamente significativa en su incidencia en ambos grupos.

Discusión

Se puede concluir que el diagnóstico de diabetes mellitus en el preoperatorio no influyó en la mortalidad de los pacientes tras 10 años de la intervención.

-Morbilidad desarrollada durante el seguimiento en pacientes con supervivencia mayor de 10 años:

-Continuidad del hábito tabáquico.

El tabaquismo, además de ser el principal factor de riesgo para el desarrollo de CBP, incrementa la probabilidad de complicaciones postoperatorias; sin embargo, no hay estudios que relacionen el cese del hábito tabáquico con una menor mortalidad tras una supervivencia mayor de 10 años. En nuestro estudio, el 42,2% de los pacientes con una supervivencia mayor de 10 años (grupo B) continuaban fumando. Analizando por subgrupos, en los fallecidos (B1) el 55,6% habían continuado fumando, mientras que los que seguían vivos (B2) era el 36,1% los que continuaban con su tabaquismo, siendo esta diferencia estadísticamente significativa en los análisis uni y multivariante.

Se puede concluir que la persistencia del hábito tabáquico en los pacientes con una supervivencia mayor de 10 años influyó en la de estos a largo plazo.

-Enfermedad cardiológica.

17 pacientes que no padecían enfermedad cardiológica en el momento de la intervención, sí la presentaron después de los 10 años de ésta. Por tanto, sumando éstos a los 20 que padecían previamente este trastorno, entre los supervivientes a largo plazo, 37 de los 173 (21,4%) presentaban enfermedad cardiológica.

Estudiando la influencia de la patología cardiológica en estos pacientes (grupo B), se comparó su incidencia postoperatoria durante el seguimiento entre el subgrupo de fallecidos (B1) y los que continuaban vivos (B2), resultando ésta del 37% en el primero y del 32,8% en el segundo, diferencia sin embargo no significativa ($p=0,584$) en los análisis uni y multivariante.

La conclusión es que el desarrollo en el seguimiento de enfermedad cardiológica no influyó en la supervivencia tras 10 años de la intervención. El estricto seguimiento por los médicos especialistas en Cardiología resulta indispensable para la prevención y tratamiento de nuevos eventos cardiológicos que puedan hacer variar estos datos.

-Enfermedad vascular periférica:

En nuestro estudio, 6 pacientes que no padecían enfermedad vascular periférica en el momento de la intervención, sí lo hicieron después de 10 años. Sumados éstos a los 9 que presentaban previamente esta afectación, resultó que la enfermedad vascular

Discusión

periférica afectó a 15 de los 173 pacientes (8,7%) con larga supervivencia.

Estudiando la influencia de la patología vascular periférica en la supervivencia de los pacientes del grupo B, se comparó su incidencia postoperatoria entre el subgrupo de fallecidos (grupo B1) y el de los que continuaban vivos (B2), resultando ésta del 16,7% en el primero y del 5% en el segundo, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,018$) en los análisis uni y multivariante.

La conclusión es que el desarrollo de enfermedad vascular periférica en el seguimiento tuvo influencia negativa en la supervivencia de los pacientes que habían sobrepasado los 10 años desde la intervención. Por tanto, el estricto seguimiento tanto por los médicos de Atención Primaria como especialistas en Angiología y Cirugía Vascular resulta indispensable para la prevención y tratamiento de nuevos eventos, controlando los factores de riesgo como la diabetes mellitus o el tabaquismo, y la posible asociación de enfermedad cardiológica.

-Diabetes mellitus postoperatoria.

La incidencia de diabetes mellitus tras 10 años de supervivencia incidió en el 4,6% de los pacientes. De ellos, el 87% presentó diabetes mellitus tipo 2, tratada con antidiabéticos orales, y el 13% una diabetes mellitus tipo 1 insulino dependiente.

Al comparar los subgrupos de fallecidos a largo plazo (grupo B1) y de supervivientes (grupo B2), se observó que el 16,7% y el 5,9% de los segundos, habían desarrollado diabetes mellitus tras los 10 años de supervivencia, no existiendo diferencia significativa entre ambos grupos en los análisis uni y multivariante.

Se puede concluir que el diagnóstico de diabetes mellitus tras una supervivencia mayor de 10 años, no influyó significativamente en la mortalidad de los pacientes a partir de dicho momento.

7.2.6. En razón de la probabilidad de aparición de nuevas neoplasias ¿Cómo puede influir este factor en el diseño de seguimiento a largo plazo de los pacientes?

Posiblemente, un argumento importante para la realización del seguimiento a largo plazo de los pacientes intervenidos de CBP sea la posibilidad del desarrollo de nuevas neoplasias. La literatura científica refleja que los individuos que han desarrollado una primera neoplasia tienen un riesgo mayor de desarrollar una segunda. La presencia de 2 o más tumores malignos en un mismo paciente se ha incrementado en las últimas décadas, y de manera significativa en los tumores epiteliales, especialmente aquellos relacionados con el tabaco. El tumor más frecuentemente desarrollado después de haber sido tratado un CBP es un segundo tumor primario de pulmón. Distintas experiencias señalan que el

Discusión

riesgo de padecer un nuevo cáncer de pulmón metacrónico es de entre 1 – 2% por año ¹⁶⁶, afirmando que entre el 75% a 81% de los casos pudieran ser subsidiarios de tratamiento potencialmente curativo, con la repercusión asociada que ello conlleva en la supervivencia de los pacientes. Así mismo se estima que la incidencia de tumores primarios distintos al cáncer de pulmón es del 5 al 8%, siendo su frecuencia un 31% mayor que el porcentaje de su aparición en la población general. Las localizaciones extrapulmonares más frecuentes de estos segundos tumores son los aparatos genitourinario, digestivo y la esfera otorrinolaringológica ¹⁸⁹. Actualmente, hay un estudio en marcha cuyo objetivo principal es el análisis del impacto que tiene en la supervivencia de los pacientes intervenidos de CBP la realización de un seguimiento exhaustivo mediante TAC toraco-abdominal, con la finalidad de diagnosticar, además de los casos de recidiva y metástasis, nuevas neoplasias. La publicación de sus resultados está prevista para 2016 ¹⁷⁹.

En nuestro estudio, tan sólo un paciente que superó los 10 años de supervivencia había sido diagnosticado y tratado, previamente a la intervención quirúrgica del CBP, de un tumor primario no pulmonar. La incidencia de segundas neoplasias en los pacientes con una supervivencia mayor de 10 años fue del 10,4 %. Las localizaciones más frecuentes fueron pulmón, aparato digestivo, genitourinario y ORL. Su desarrollo se produjo en 5 casos (27,7%) en los primeros 10 años de supervivencia, y en 13 (72,3%) después de este periodo.

Se analizó su incidencia en los subgrupos de fallecidos (B1) y de vivos (B2) tras 10 años. En el primero, 13 de los 54 pacientes (24,1%) desarrollaron una segunda neoplasia, mientras que en el segundo grupo tan sólo lo hicieron 5 de los 119 (4,2%). Esta diferencia fue estadísticamente significativa en los análisis uni y multivariante. Estas nuevas neoplasias se dieron en los primeros 10 años en el 30,8 % en el subgrupo B1 y en un 25% en el B2.

Se puede concluir que el desarrollo de segundas neoplasias tuvo una alta incidencia en los pacientes tras 120 meses desde la intervención, influyendo su aparición negativamente en la supervivencia de dichos pacientes.

7.3. Del análisis de los datos a un diseño de seguimiento útil.

Como se ha expuesto, existen discrepancias en la bibliografía (incluidas las guías de las Sociedades científicas de referencia) sobre la modalidad de seguimiento a realizar en los pacientes intervenidos de CBP, en cuanto a su periodicidad, duración y pruebas complementarias a realizar.

Basándonos en los datos bibliográficos expuestos y los de nuestra experiencia, reflejados a continuación, podemos concluir en la

Discusión

recomendación de un algoritmo de seguimiento de acuerdo con los siguientes puntos:

A. El mayor riesgo de desarrollo de recidiva loco – regional y metástasis a distancia en los primeros 24 meses tras la resección pulmonar. En nuestros pacientes, la mayor caída en la curva de supervivencia se produce en ese espacio de tiempo (55%). Ello, permite aconsejar un seguimiento exhaustivo en este periodo, con evaluación clínica y radiológica con TAC con una periodicidad de 6 meses.

B. En nuestro estudio, tras los primeros 24 meses, existe disminución del riesgo de recidiva loco – regional y metástasis a distancia, y comienzo de la aparición de otras neoplasias, fundamentalmente tumores metacrónicos de pulmón. Entre el segundo y el quinto año se produce una caída de supervivencia del 12% y del quinto al décimo de un 5%. Estos hechos justifican en nuestro criterio la recomendación de seguimiento anual con evaluación clínica y radiológica mediante TAC toraco–abdominal. A partir del quinto año, la revisión se podrá realizar bianual siempre que la presencia de los factores de riesgo que se exponen a continuación no haga modificar dicha pauta:

- Edad mayor de 70 años en el momento de la intervención
- Descriptor N2 o N3 en el momento del diagnóstico.
- Desarrollo de metástasis y/o recidiva durante el seguimiento.

Aplicando los resultados obtenidos en el análisis multivariante de los datos, las predicciones obtenidas fueron incluidas en una curva operador

– receptor (curva ROC) con el propósito de valorar el valor predictivo para el proceso muerte del modelo final, hallando un área bajo la curva de 0,852.

C. Valoración de finalización de seguimiento. Se recomienda seguimiento del paciente durante toda su vida, con la adecuada periodicidad en cada etapa. Fundamentado principalmente por el riesgo de aparición a largo plazo de otras neoplasias y el incremento de este hecho con el paso del tiempo. Su diagnóstico y posible tratamiento precoz puede cambiar drásticamente el pronóstico de vida de estos pacientes. Así lo confirma nuestro estudio; siguiendo la pauta planteada, el seguimiento de nuestros pacientes a partir de 10 años permite constatar la existencia a los 120 meses de un 28% vivos, porcentaje que posteriormente desciende progresivamente hasta el 2% en el punto máximo del seguimiento (372 meses).

Del análisis pormenorizado de los datos al respecto, se pueden deducir los factores con influencia en la aparición de mortalidad en los largos supervivientes.

- Ser fumador activo.
- Desarrollo de enfermedad vascular.
- Presencia de recidiva loco – regional.
- Desarrollo de otras neoplasias.

Discusión

El resultado del análisis multivariante de estos datos, permitió recoger en una curva ROC el valor predictivo de estos factores para la producción de muerte del modelo final, mostrando un área bajo la curva de 0,746.

Teniendo en cuenta lo expuesto, a partir del décimo año, la periodicidad trianual de la revisión podría aconsejarse siempre y cuando no estén presentes los factores de riesgo señalados (**Figura 25**).

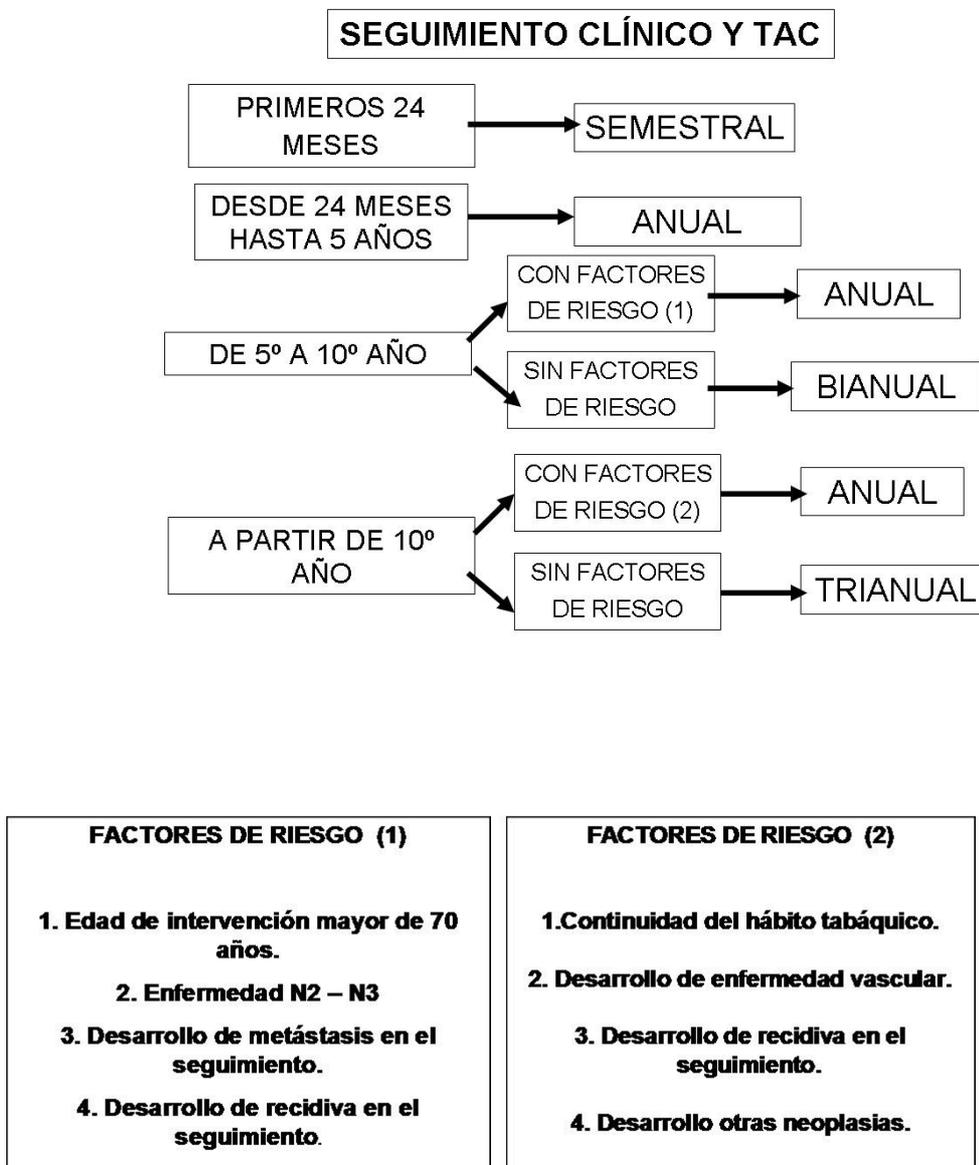


Figura 25. Algoritmo de seguimiento según tiempo desde la intervención del CBP.

Como corolario, podríamos añadir en que cuando en el seguimiento clínico y radiológico con TAC se diagnostique una sospecha de enfermedad neoplásica loco – regional, metástasis a distancia o tumor metacrónico, se recomienda la realización de PET – TAC que permita el diagnóstico diferencial entre lesiones benignas y malignas, evaluación preoperatoria ante una probable segunda resección pulmonar, y como indicador pronóstico de la enfermedad.

Si el PET – TAC es sospechoso de malignidad, se debe realizar la prueba diagnóstica más indicada según el caso (broncoscopia, EBUS, EUS, punción transtorácica, etc) que permita la confirmación histológica del mismo; dependiendo del resultado de las pruebas, del estado general del paciente, su reserva funcional respiratoria y la estadificación tumoral de la enfermedad surgida, se realizará la indicación del tratamiento indicado en cada caso (**Figura 26**).

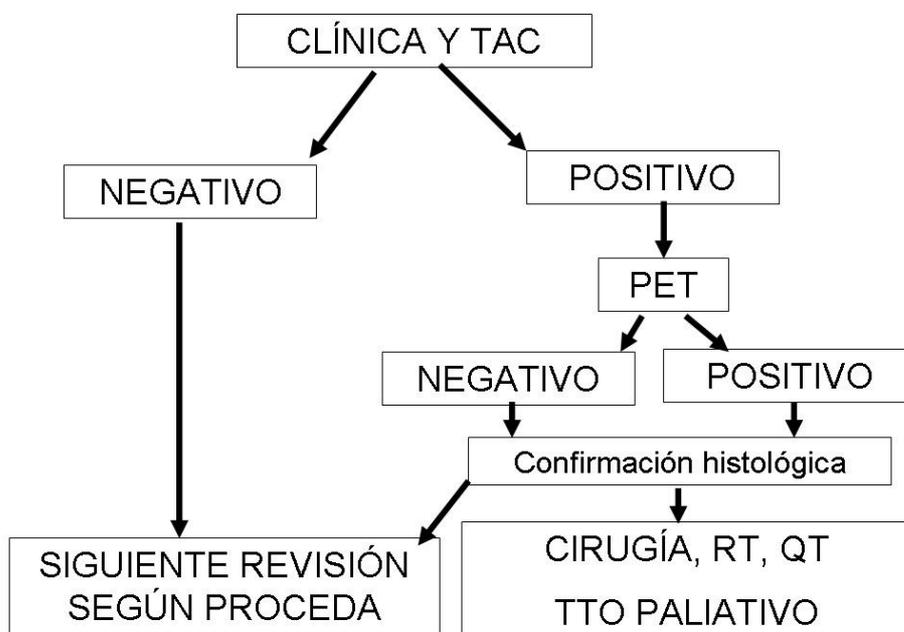


Figura 26. Esquema de seguimiento con las pruebas complementarias a utilizar.

8. CONCLUSIONES

1. Existen claras discrepancias en cuanto al tipo de seguimiento a realizar y la periodicidad del mismo. Esta falta de consenso puede repercutir sobre el modelo de seguimiento en los pacientes intervenidos de cáncer de pulmón en los diferentes centros hospitalarios, existiendo incluso disparidad de criterios entre los diferentes Servicios (Neumología, Cirugía Torácica, Oncología) dentro de una misma Área Asistencial, y justifica la necesidad de la búsqueda de un modelo uniforme, eficaz y eficiente para detectar la aparición de nuevos eventos patológicos y su posible solución.

2. En los supervivientes a largo plazo, más allá de los 10 años, el estadio tumoral no influye significativamente en la posibilidad de permanecer vivos.

3. Pese a la variación experimentada a lo largo de los años en la proporción de lobectomías y neumonectomías por año realizadas, siendo en la actualidad la lobectomía como procedimiento “gold standard” y la tasa de neumonectomías inferior al 10 %, nuestro estudio demuestra que el tipo de resección practicada no parece influir de manera significativa en la supervivencia a medio y largo plazo de los pacientes.

4. El desarrollo de metástasis, influye en que los pacientes sobrevivan más o menos de 10 años, pero no en la supervivencia de los que sobrepasan la barrera de los 10 años tras la intervención. El desarrollo

Conclusiones

de recidiva tumoral, influye en la supervivencia de los pacientes tanto antes como después de los 10 años.

5. Tanto el diagnóstico de EPOC previa a la intervención quirúrgica, como la aparición de la misma en el seguimiento postoperatorio a largo plazo, no influyeron significativamente en la supervivencia de los pacientes más allá de los 10 años.

6. En nuestra experiencia la edad menor o mayor de 70 años en el momento de la intervención, influyó en la probabilidad de supervivencia durante los primeros 10 años de seguimiento. Sin embargo, esta variable no influyó en la de los que permanecían vivos más allá de 120 meses.

7. La presencia preoperatoria de enfermedad cardiológica o vascular controlada o de diabetes mellitus no influyó significativamente en la supervivencia de los pacientes con seguimiento postoperatorio mayor de 10 años.

8. La continuidad del hábito tabáquico en el postoperatorio y el desarrollo de enfermedad vascular mostraron tener influencia significativa en la supervivencia de los pacientes con seguimiento postoperatorio mayor de 10 años.

9. El desarrollo durante el seguimiento de enfermedad cardíaca o de diabetes mellitus, no influyó significativamente en la supervivencia a largo plazo.

10. El desarrollo de segundas neoplasias tuvo una prevalencia en el grupo de pacientes con supervivencia mayor de 10 años del 10,4%, influyendo su aparición negativamente en la supervivencia.

11. El desarrollo del algoritmo de seguimiento postoperatorio propuesto, conlleva el planteamiento de revisiones periódicas a los 6, 12, 18 y 24 meses durante los dos primeros años, de forma anual entre el segundo y el quinto año. Anual o bianual a partir del sexto año, en razón de la presencia o no de los factores de riesgo con influencia en la supervivencia, y en los vivos más allá de 10 años, anual o trianual teniendo en cuenta la misma consideración.

12. El diseño de una adecuada estrategia en la prescripción durante el seguimiento de las pruebas necesarias puede, a nuestro juicio, mejorar la eficacia y la eficiencia de este proceso.

9. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA:

- ¹ Sánchez De Cos J, Hernández JR, Jiménez M et al. Normativa SEPAR Estadificación de Cáncer de pulmón. Arch bronconeumol. 2011; 47: 454-65.
- ² National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR et al. N Engl J Med. 2011;365(5): 395-409.
- ³ Adler I. Primary malignant growths of the lungs and bronchi. New York: Longmans. Green and Company;1912.
- ⁴ Parkin DM, Pisan P, Ferlay I. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. Int J Cancer 1999;80:827-41.
- ⁵ Ferlay J, Bray F, Parkin DM et al. Globocan 2000. Cancer incidence and mortality worldwide. IARC Cancer Bases 2001;5.
- ⁶ Liu BQ, Peto R, Chen ZM et al. Retrospective proportional mortality study of one million deaths. BMJ 1998;317:1411-1422.
- ⁷ Peto R, López AD, Boreham J, et al. Mortality from smoking in developed countries 1950-2000. Indirect estimates from national vital statistics. Oxford. UK: Oxford University Press: 1994.
- ⁸ Instituto Nacional de Estadística. Fallecimientos en España por todas las causas (año 2012). Disponible en: www.ine.es.
- ⁹ Health effects of exposure to radon (BEIR VI). Washington, DC: National Academy Press, National Research Council, Committee on Health Risks of Exposure to Radon, Board on Radiation Effects Research, Commission on Life. Sciences, 1999.

Bibliografía

- ¹⁰ Hernández-Hernández JR, Heras-Gómez F, Cordovilla-Pérez R, et al. Incidencia del carcinoma broncopulmonar en Castilla y León y en Cantabria durante el año 2007. Estudio de la Sociedad Castellano-Leonesa y Cántabra de Patología Respiratoria (SOCALPAR) Arch Bronconeumol. 2010;46(1):7–14.
- ¹¹ Samet JM, Cohen AJ. Air pollution and lung cancer. In: Holgate S, Samet JM, Koren HS, et al, eds. Air pollution and health. San Diego, CA: Academic Press, 1999; 841-864.
- ¹² Kouza NS and Bignon J. Introduction a la cancérogenése respiratoire. Enciclopedia Medico Chirurgical, Poumon, Plèvre, Mediastin., Editions Techniques, Paris, 1987; 2: 6002 G10.
- ¹³ Silverberg E and Lubera J.A. A review of American Cancer Society estimates of cancer cases and deaths, C.A 1983; 33: 2-8.
- ¹⁴ Temeck B.K, Flehinger G.J, and Martini N. A retrospective analysis of 10 years survivors from carcinoma of the lung. Cancer 1984; 53: 1405-1408.
- ¹⁵ Ochsner A. The development of pulmonary surgery, with special emphasis on carcinoma and bronchiectasis. Am. J. Surg., 1978; 135: 732-746.
- ¹⁶ Graham E.A. and Singer J.J. Successful removal of an entire lung for carcinoma of the bronchus, J.A.M.A., 1933, 101: 1371-1374.
- ¹⁷ Carlson H.A. and Ballou H.C. The operability of carcinoma of the lung, J. Thoracic. Surg 1933; 2: 32.
- ¹⁸ Ochsner A. Historia de la Cirugía Torácica, Clin. Quir. Norte Am. 1966; 12:1355-1370.

- ¹⁹ Rienhoff W.F. and Brayle E.W. The surgical treatment of carcinoma of the bronchi and lungs. J.A.M.A 1934; 103: 1121 – 1126.
- ²⁰ Samson P.C. and Holman E.F. Pneumonectomy for bronchiogenic carcinoma, West. J. Surg. Obst. Gynec.1940; 48: 275-283.
- ²¹ Crafoord C.L. On the technique of pneumonnectomy in man, Tricky Aktiebolaget Thule, Stokolm, Sweden, 1938.
- ²² Graham E.A. Indications for total pneumonectomy, Dis. Chest 1944;10: 87 – 94.
- ²³ Churchill E.D, Sweet R.H, Scannel J.G et al. Further studies in the surgical management of carcinoma of the lung. J. Thorac. Cardiovasc. Surg 1958; 36: 301-307.
- ²⁴ Kreyberg L.: Histological typing of lung tumors. International Histological Classification of Tumors, Work Health Organization, Ginebra, 1967.
- ²⁵ Spiro S.G. The diagnosis and staging of lung cancer. En SMITH, J.F. (ed): The management of lung cancer, Ed. Arnold, Edimburgo, 1984: 36-52.
- ²⁶ Karfnorski D.A, Golbsy R.B. and Pool J.L. Preliminary studies on the natural history of the lung cancer, Radiology, 1957; 69: 477-487.
- ²⁷ The World Health Organization Histological Typing of lung tumors, 2nd ed, Am. J. Clin. Pathol. 1982; 77: 123-136.
- ²⁸ Tisi G.M., Friedmen P.J, Peters R.M. et al. Clinical staging of primary lung cancer, American Thoracic Society, 1981, 659-664.

Bibliografía

²⁹ Lowe J.E, Bridgman H.A, and Sabiston D.C.Jr. The role of bronchoplastic procedures in the surgical management of benign and malignant pulmonary lesions, J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1982; 83: 227-234.

³⁰ Allison P.R. Meeting of Association of Thoracic Surgeons; quoted by Jones P.H., Ann. R. Coll. Surg. Engl., 1959; 25: 20-25.

³¹ Paulson D.L. and Shaw R.R. Bronchial anastomosis and bronchoplastic procedures in the interest of preservation of lung tissue J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1955; 29: 238-259.

³² Jhonston J.B. and Jones P.H. The treatment of bronchial carcinoma by lobectomy and sleeve resection of the main bronchus. Thorax, 1959, 14: 48-54.

³³ Paulson D.L, Urschel, H.C, McNamara J.J. et al. Bronchoplastic procedures for bronchogenic carcinoma, J. Thorac. Cardiovasc. Surg 1970, 59: 38-48.

³⁴ Rees G.M. and Paneth M. Lobectomy sleeve resection in the treatment of bronchial tumors, Thorax 1970; 25: 160-164.

³⁵ Jensik R.J., Faber L.P. Milloy F.J. et al Sleeve lobectomy for carcinoma. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1972; 64: 400-412.

³⁶ Jensik R.J, Faber L.P. and Manson D.O. Segmental resection for lung cancer. A fifteen years experience", J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1973; 66: 563-572.

³⁷ Jensik R.J, Faber L.P. and Kittle, C.F. Comparison of lobectomy and wedge resection for carcinoma of the lung, Ann. Thorac. Surg 1980; 79: 211-217.

- ³⁸ Hoffman T.H, and Ransdell H.T. Comparison of lobectomy and wedge resection for carcinoma of the lung, *Ann. Thorac. Surg.* 1980; 79: 211-217.
- ³⁹ Erret L.D, Wilson J, Chu-Jeng Chiu R. et al. Wedge resection as an alternative procedure for peripheral bronchogenic carcinoma in poor-risk patients. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1985; 90: 656-661.
- ⁴⁰ Stair J, Womble J. Scahefer R.F et al. Segmental pulmonary resection for cancer, *Am. J. Surg* 1985; 150: 660-664.
- ⁴¹ Carlens E. Mediastinoscopy: a method for inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum. *Dis. Chest* 1959; 36: 343-352.
- ⁴² Chandor A, Steebbins, B.; Stemmer, E.A. et al. Mediastinal biopsy for indeterminate chest lesions, *Thorax* 1966; 21: 522-537.
- ⁴³ Pearson F.G, Delarue N.C. and Ilves R. Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg* 1982; 83: 1-11.
- ⁴⁴ Martini N, Flehinger B.J, Zaman M.B et al. Results of resection in non oat cell carcinoma of the lung with mediasthinal limph node metastases, *Ann. Surg.*, 1983; 198: 386-397.
- ⁴⁵ Merlier M. and Le Brigand, H. Supervivencia a largo plazo de los cánceres bronquiales primitivos operados (excluyendo los cánceres anaplásicos), *Press. Med. Ed. Esp.* 1984; 3: 285-288.
- ⁴⁶ Paulson D.L. Selection of patients for surgery of bronchogenic carcinoma, *Ann. Surg* 1973; 38: 1-6.
- ⁴⁷ Stevenson R, Stair J. and Read R. Fifteen years surgical experience with carcinoma of the lung, *Am. J. Surg* 1983; 146: 708-711.

- ⁴⁸ Debesse B, Riquet M, Duouchel A et al. Valeur pronostique des TNM et de l'hystologie dans la survié á 5 ans des carcinomes bronchiques primitifs opérés. Rev. Fr. Mal. Resp, 1981; 9: 501-503.
- ⁴⁹ Roeslin N, Sebening, C.H, Crange B et al. Irradiation complementaire por cancer bronchique. Analyse de 294 observations, Ann. Chir.: Chir. Thorac. Cardiovasc. 1986; 40: 89-95.
- ⁵⁰ Kirsch M. and Sloam H. Mediastinal metastases in bronchogenic carcinoma: influence of postoperative irradiaton, cell type and location, Ann. Thorac. Surg 1982; 33; 459-463.
- ⁵¹ Sellers TA. Classification of Malignant Tumours by Anatomical Extent of Disease: The development of the TNM System. 1980.
- ⁵² Denoix PF. The TNM staging System. Bull Inst Nat Hyg (Paris) 1952;7:743.
- ⁵³ UICC. TNM Classification of Malignant Tumours. 1st. 1968. Geneva, UICC.
- ⁵⁴ Mountain CF, Carr DT, Anderson WAD. A system for the clinical staging of lung cancer. Am J Roentogenol Rad Ther Nucl Med 1974;120: 130-138.
- ⁵⁵ UICC. TNM Classification of Malignant Tumours 2nd. 1975. Geneva. UICC.
- ⁵⁶ American Joint Committee on Cancer Staging and End Results Reporting. AJC Cancer Staging Manual. 1st ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1977.

-
- ⁵⁷ UICC. TNM Classification of Malignant Tumours 3rd . 1978. Geneva. UICC.
- ⁵⁸ Mountain C.F. A new international staging system for lung cancer. Chest 1986; 89S:225S-32S.
- ⁵⁹ Hermanek P, Sobin LH, UICC. TNM Classification of Malignant Tumours. 4th. 1987. Berlin, Springer Verlag.
- ⁶⁰ American Joint Committee on Cancer. Manual for Staging of cancer. Behars OH, Henson DE, Hutter RVP, Myers MH, editors 3rd, 1988. Philadelphia J.B.Lippincott Co.
- ⁶¹ American Joint Committee on Cancer. Manual for Staging of cancer. Behars OH, Henson DE, Hutter RVP, Myers MH, editors 4th, 1992. Philadelphia J.B.Lippincott Co.
- ⁶² UICC International Union Against Cancer. TNM Classification of malignant tumours. Sobin LH, Wittekind. Editors 5th. 1997. New York., Wiley-Liss.
- ⁶³ American Joint Committee on Cancer. Manual for Staging of cancer. Behars OH, Henson DE, Hutter RVP, Myers MH, editors 5th, 1997. Philadelphia J.B.Lippincott Co.
- ⁶⁴ UICC International Union Against Cancer. TNM Classification of malignant tumours. 6th ed. New York., Wiley-Liss. 2002.
- ⁶⁵ American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual 6th ed. New York: Springer; 2002.
- ⁶⁶ Rami Porta R Nueva clasificación TNM del cáncer de pulmón. Arch Bronconeumol. 2009; 45(4):159–161.

Bibliografía

- ⁶⁷ Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol.* 2007; 2:706–14.
- ⁶⁸ Manchon Grimalt, A.: Tomografía computerizada del tórax, Harofarma S.A., Barcelona, 1982, p.15.
- ⁶⁹ Damadian R. Tumor detection by nuclear magnetic resonance, *Science*, 1971; 171: 1151-1153.
- ⁷⁰ Lauterburg P. Imagen formation by induced local interactions: examples employing NMR, *Nature* 1973; 242: 190-191.
- ⁷¹ Higgins C.B, Hricak H. and Gasmu G. Clinical NMR imaging of the body, *Sem. Nucl. Med* 1983; 13: 347-363.
- ⁷² Laurent F, Drouillard J, Dorcier F. et al. Tomografía computerizada y resonancia magnética, en el cáncer bronquial, *Cir. Esp.* 1989; 46: 56-65.
- ⁷³ Sugramanian G. and McAfee J. A new complex of 99 m Tc for skeletal imaging. *Radiology* 1971; 99: 192-196.
- ⁷⁴ Bayet J. and Hugues F.C. La scintigraphie pulmonaire, *Rev. Prat* 1971; 21: 2095-2107.
- ⁷⁵ Ranson-Bitker B, Silbert-Aidan D. and LE Roy Ladurie M. Signification de la repartition de la consommation de oxigéne et de la ventilacion avanti chirurgie thoracique, *Bull. Physiopath. Resp* 1970; 6: 687-699.

⁷⁶ Olsen G.N, Block A.J, and Tobins J.A. Prediction of postneumonectomy pulmonary function using quantitative macroaggregated lung scanning, Chest 1974; 66: 13-16.

⁷⁷ Kristerson S., Lindell S.E. and Svanverg L. Prediction of pulmonary function loss due to pneumonectomy using ¹³³Xe radiosprometry. Chest 1972; 62: 694-698.

⁷⁸ Couraud L, Chidler H.R., Gomez, F. Evaluación del riesgo funcional respiratorio en la cirugía de exéresis pulmonar. Predicción del VEMS y estudios hemodinámicas con bloqueo de la arteria pulmonar. Cir. Esp 1989; 46: 40-45.

⁷⁹ Batelier J, Roeslin N, Dumont P et al. Scintigraphie de perfusion et opérabilité dans le cancer bronchique. Ann. Chir Thorac. Cardio-vasc 1990; 44: 660-661.

⁸⁰ Mountain C.F. Biologic, Physiologic and technical determinans in surgical therapy for lung cancer. En: STRAUSS, M.J. (ed): Lung Cancer. Clinical Diagnosis and Treatment, Grune Stratton, New York, 1983: 245-261.

⁸¹ PET. P. A. M. Dirac. 1927.

⁸² C. D. Anderson. 1932.

⁸³ Sweet W. H. The use of nuclear disintegration in the diagnosis and treatment of brain tumor, New England Journal of Medicin, 1951; 245, 875-878.

⁸⁴ Brownell G. L, Burnham C. A, Hoop B. JR et al. Quantitative dynamic studies using short-lived radioisotopes and positron detection, Proceedings of the Symposium on Dynamic Studies with Radioisotopes in

Bibliografía

Medicine, Rotterdam. August 31 - September 4, 1970. IAEA:161-172, Vienna. 1971.

⁸⁵ Phelps M. E, Hoffman E. J, Mullani N. A. et al. Application of annihilation coincidence detection to transaxial reconstruction tomography, J. Nucl. Med 1975; 16: 210-224.

⁸⁶ Townsend DW, Beyer T, Townsend DW et al. Combining anatomy with function: the path to the true image fusion. Eur Radiol 2001;11:1968-1974.

⁸⁷ Mateu-Navarro M, Rami-Porta R, Bastus-Piulats R et al. Remediastinoscopy after induction chemotherapy in non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg. 2000;70:391-5.

⁸⁸ Van Schil P, Schoot Van Der J, Poniewierski J et al. Remediastinoscopy after neoadjuvant therapy for non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2002;37:281-5.

⁸⁹ Larsen K, Krasnik M, Vilmann P. et al. Endoscopic ultrasound guided biopsy of mediastinal lesions has a major impact on patient management. Thorax. 2002;57:98-103.

⁹⁰ Annema JT, Veselic M, Versteegh MI et al. Mediastinal restaging: EUS-FNA offers a new perspective. Lung Cancer. 2003;42:311-8.

⁹¹ Cerfolio RJ, Buddhiwardhan O, Bryant AS et al. The accuracy of integrated PET/CT compared with dedicated PET alone for the staging of patients with non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg. 2004; 78:1017-23.

⁹² Goldstraw P. Selection of patients for surgery after induction chemotherapy for N2 non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2006;24:3317-8.

-
- ⁹³ Duque JL, Ramos G, Castrodeza J et al. Early complications in surgical treatment of lung cancer: a prospective multicenter study. *Ann Thorac Surg*. 1997; 63: 944-50.
- ⁹⁴ Watanabe T, Okada A, Imakiire T et al. Intentional limited resection for small peripheral lung cancer based on intraoperative pathologic exploration. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 53: 29–35.
- ⁹⁵ Mondello B, Sibilio M, Pavone A et al. “Intentionally” limited pulmonary resection versus lobectomy for the treatment of peripheral stage IA non-small cell lung cancers. *G Chir* 2007; 28: 7–12.
- ⁹⁶ Mery CM, Pappas AN, Bueno R et al. Similar long-term survival of elderly patients with non-small cell lung cancer treated with lobectomy or wedge resection within the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Chest* 2005; 128: 237–245.
- ⁹⁷ González-Aragoneses F, Moreno N, Simón C, et al. Lung Cancer Surgery in the Elderly. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 71: 266-71.
- ⁹⁸ Okada M, Yoshikawa K, Hatta T et al. Is segmentectomy with lymph node assessment an alternative to lobectomy for non-small cell lung cancer of 2 cm or smaller? *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 956–961.
- ⁹⁹ Koike T, Yamato Y, Yoshiya K et al. Intentional limited pulmonary resection for peripheral T1N0M0 small-sized lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 924–928.
- ¹⁰⁰ Miller DL, Rowland CM, Deschamps C et al. Surgical treatment of non-small cell lung cancer 1 cm or less in diameter. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1545–1551.

Bibliografía

¹⁰¹ Siemel W, Stremmel C, Kirschbaum A et al. Frequency of local recurrence following segmentectomy of stage IA nonsmall cell lung cancer is influenced by segment localisation and width of resection margins – implications for patient selection for segmentectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 522–528.

¹⁰² El-Sherif A, Fernando HC, Santos R et al. Margin and local recurrence after sublobar resection of non-small cell lung cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2400–2405.

¹⁰³ Siemel W, Dango S, Kirschbaum A et al. Sublobar resections in stage IA non-small cell lung cancer: segmentectomies result in significantly better cancer-related survival than wedge resections. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33: 728–734.

¹⁰⁴ Jano M, Yoshida J, Koike T et al. Survival of 1737 lobectomy-tolerable patients who underwent limited resection for cStage IA non small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; 47: 135 – 42.

¹⁰⁵ Takizawa T, Haga M, Yagi N et al. Pulmonary function after segmentectomy for small peripheral carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118: 538–541.

¹⁰⁶ Voynov G, Heron DE, Lin CJ et al. Intraoperative 125I Vicryl mesh brachytherapy after sublobar resection for high-risk stage I non-small cell lung cancer. *Brachytherapy* 2005; 4: 278–285.

¹⁰⁷ Fukuse T, Ogawa E, Chen F et al. Limited surgery and radiofrequency ablation for recurrent lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 1506–1508.

-
- ¹⁰⁸ Coleman F.P. Primary carcinoma of the lung, with invasion of the ribs: pneumonectomy and simultaneous block resection of the chest wall, Ann. Surg. 1947; 126: 156-163.
- ¹⁰⁹ Geha A.S, Bernartz P.E and Wolner L.B. Bronchogenic carcinoma involving the thoracic wall: surgical treatment and prognostic significance. J. Thorac. Cardiovasc. Surg 1967; 54: 394-402.
- ¹¹⁰ Jamieson M.P.G, Walbaum P.R. and McCormack R.J.M. Surgical management of bronchial carcinoma invading the chest wall. Thorax 1979; 34: 612-620.
- ¹¹¹ Patterson G.A., Ilves R., Ginsberg, R.J. et al. The value of adjuvant radiotherapy in pulmonary and chest wall resection for bronchogenic carcinoma. Ann. Thorac. Surg 1982; 34: 692-697.
- ¹¹² Piehler J.M., Pairolero P.C, Wueiland L.H et al. Bronchogenic carcinoma with chest wall invasion: factors affecting survival following inblock resection. Ann. Thorac. Surg 1982; 34: 684-691.
- ¹¹³ Mishima H, Suemasu K, Yoney T et al. Surgical pathology and prognosis of the combined resection of chest wall and lung cancer. Jpn. J. Clin. Oncol. 1978; 8:161-168.
- ¹¹⁴ Pancoast H.K. Importance of careful roentgenray investigations of apical chest tumors. J.A.M.A 1924; 83,: 1407-1411.
- ¹¹⁵ Pancoast H.K. Superior pulmonary sulcus tumor. J.A.M.A 1932; 99: 1391-1396.
- ¹¹⁶ Chardack W.M. and Mc Callum J.D. Pancoast tumor five years survival without recurrence of metastases following radical resection and postoperative irradiation. J. Thorac. Surg 1956; 31: 535-542.

Bibliografía

¹¹⁷ Shaw R.R, Paulson D.L. and Kee, J.L. Treatment of the superior sulcus tumor by irradiation followed by resection. *Ann. Surg.* 1961; 154: 29-40.

¹¹⁸ Devine J.W., Medenhall W.M, Million R.R. et al. Carcinoma of the superior pulmonary sulcus treated with surgery and/or radiation therapy. *Cancer* 1986; 57: 941-943.

¹¹⁹ Paulson D.L. Carcinoma in the superior pulmonary sulcus, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg* 1975; 70: 1095-1104.

¹²⁰ Abbot O.A. Experiences with the surgical resection of the human carina, tracheal wall and contralateral bronchial wall in cases of right total pneumonectomy. *J. Thorac. Surg* 1950; 19: 906-992.

¹²¹ Chamberlein J.M., Mcneil T.; Parnassa P et al. Bronchogenic carcinoma. An aggressive surgical attitude. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg* 1959; 38: 727-745.

¹²² Gibbon J.H, Templeton J.I. and Nealon T.F. Factors which influence the long term survival of patients with cancer of the lung. *Ann Surg* 1957; 145: 637-644.

¹²³ Mathey J., Binnet J.P, Galley J.J et al Tracheal and tracheobronchial resection. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg* 1966; 51: 1-13.

¹²⁴ Jensik R.J, Faber P, Milloy F.J et al. Tracheal sleeve pneumonectomy for advanced carcinoma of the lung. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1972; 134; 231-236.

¹²⁵ Abbey-Smith R, and Nigan B.K.. Resection of proximal of left main bronchus carcinoma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg* 1977; 73, 936-943.

-
- ¹²⁶ Deslauriers J, Beaulieu M, Benazera A et al. Sleeve pneumonectomy for bronchogenic carcinoma. *Ann. Thorac. Surg.* 1979; 28: 465-474.
- ¹²⁷ Thacher W.C, and El –Baz, N. Survival in patients undergoing tracheal sleeve pneumonectomy for bronchogenic carcinoma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg* 1982; 84: 489-496.
- ¹²⁸ Grillo H.C: Carinal reconstruction. *Ann. Thorac. Surg* 1982; 34: 356-373.
- ¹²⁹ Grillo H.C. Carcinoma of the lung: what can be done in the carina is involved? *Ann. Thorac. Surg* 1982; 143: 694-696.
- ¹³⁰ Jarvis F.J. Physiologic changes following obstruction of the superior vena cava. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg* 1954; 27: 213-221.
- ¹³¹ Thomas C.P. Conservative and extensive resection for carcinoma of the lung, *Ann. R. Col. Surg., Engl.* 1959; 24: 345-365.
- ¹³² Yoshimura M, Kazama S, Asari N et al. Lung cancer involving the superior vena cava. Pneumonectomy with concomitant partial resection of superior vena cava. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg* 1979; 77: 83-86.
- ¹³³ Dartavelle PH, Levasseur PN, Rojas A. Les remplacements de la vein cave supérieure par prothèses en PTFE. A propos de 12 cas, *Chirurgie* 1982, 108; 671-677.
- ¹³⁴ Jacobaeus HC. Ubre die Möglichkeit, die Zystoskopie bei Untersuchung seroser Hohlungen anzuwenden. *Munich Med Wochenschr* 1910; 40: 2090-2.

Bibliografía

- ¹³⁵ Jacobaeus HC. The practical importance of thoracoscopy in surgery of the chest. Surg Gynecol Obstet. 1922; 34: 289-96.
- ¹³⁶ Singer JJ. The thoracoscope in pulmonary diagnosis. Am Rev Tuberculosis 1924; 10: 67.
- ¹³⁷ Cova F. Thoracoscopy: Atlas. Milan, Sperling and Kupfer, 1928.
- ¹³⁸ Deslauriers J. Mediastinopleuroscopy: A new approach to the diagnosis of intrathoracic diseases. Ann Thorac Surg 1975; 22: 265-72.
- ¹³⁹ Lewis RJ et al. Direct diagnostic thoracoscopy. Ann Thorac Surg 1976; 21: 536-42.
- ¹⁴⁰ Newman JH et al. Videoassisted thoracic surgery. Hosp Phys 1992; 28:15.
- ¹⁴¹ Stevenson DR, Stair JM, Read R.C. Fifteen years surgical experience with carcinoma in the lung. Am. J. Surg., 1983; 146: 708-711.
- ¹⁴² Martini N, Flehinger B, Zaman M et al. Results of resection in non oat-cell of the lung with mediastinal lymph node metastasis. Ann. Surg 1983; 198: 386-397.
- ¹⁴³ Israel L, Aguilera,J and Breu J.L. Traitement des cancers épidermoïdes par bleomycine et platine en administration continue prologue. Série préliminaire de 80 cas avec 75% de réponses objectives. Nouv. Presse. Méd 1981; 10: 1817-1824.
- ¹⁴⁴ Raut I, Nguyen HUU, Barra J.A et al. Association chimiothérapie et chirurgie dans le traitement du carcinome bronchique épidermoïde, Ann. Chir: Chir. Thorac. Cardiovasc. 1985; 39: 141-146.

-
- ¹⁴⁵ Espinosa J, González M, Jalón JI, Cáncer de pulmón (I). En: González Barón M (ed). *Oncología Clínica*, vol. 2. Interamericana. McGraw-Hill. 2.^a edición. Madrid, 1998; 35-55.
- ¹⁴⁶ Cox G, Jones JL, Walker RA et al. Angiogenesis and non small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2000; 27: 81-100.
- ¹⁴⁷ Fontanini G, Boldrini L, Chine S et al. Expression of vascular endothelial growth factor mRNA in non-small cell lung carcinomas. *Br J Cancer* 1999; 79: 363–369.
- ¹⁴⁸ Coryllos PN. Treatment for bronchiectasis: multiple staged lobectomy. *Arch Surg* 1930; 20:769.
- ¹⁴⁹ Brunelli A, Charloux C, Bolliger CT et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo – radiotherapy). *Eur Respir J* 2009; 34: 17-41.
- ¹⁵⁰ Regnard JF, Icard P, Magdeleina T et al. Completion pneumonectomy: experience in eighty patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117: 1095-101.
- ¹⁵¹ Harpole DH JR, Decamp MM JR, Daley J et al. Prognostic models of thirty-day mortality and morbidity after major pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117: 969-79.
- ¹⁵² Morandi U, Stefani A, Golinelli M, et al. Results of surgical resection in patients over the age of 70 years with non small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:432-9.
- ¹⁵³ Ginsberg RJ, Hill LD, Eagan RT et al. Modern thirty-day operative mortality for surgical resections in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86:654-8.

Bibliografía

¹⁵⁴ Romano PS, Mark DH. Patient and hospital characteristics related to inhospital mortality after lung cancer resection. *Chest* 1992;101:1332-7.

¹⁵⁵ Knott-Craig CJ, Howell CE, Parsons BD et al. Improved results in the management of surgical candidates with lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1405-9.

¹⁵⁶ Ferguson MK, Reeder LB, Mick R. Optimizing selection of patients for major lung resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:275-81.

¹⁵⁷ Miller JL JR. Physiologic evaluation of pulmonary function in the candidate for lung resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105:347-52.

¹⁵⁸ Ploeg AJ, Kappetein AP, Van Tongeren RB et al. Factors associated with perioperative complications and long-term results after pulmonary resection for primary carcinoma of the lung. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23: 26-9.

¹⁵⁹ Watanabe S, Asamura H, Suzuki K et al. Recent results of postoperative mortality for surgical resections in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004;78: 999-1003.

¹⁶⁰ Nagasaki F, Flehinger BJ, Martini N. Complications of surgery in the treatment of carcinoma of the lung. *Chest* 1982;82:25-9.

¹⁶¹ Deslauriers J, Ginsberg RJ, Piantadosi S, et al. Prospective assessment of 30 day operative morbidity for surgical resections in lung cancer. *Chest* 1994; 106(Suppl 6):329-30.

¹⁶² Bernard A, Ferrand L, Hagry O et al. Identification of prognostic factors determining risk groups for lung resection. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:1161-7.

-
- ¹⁶³ Duque JL, Rami-Porta R, Almaraz A et al. Parámetros de riesgo en la cirugía del carcinoma broncogénico. Arch Bronconeumol. 2007;43(3):143-9.
- ¹⁶⁴ The European Society of Thoracic Surgery Database. Silver Book. 2010.
- ¹⁶⁵ Okada M, Nishio W, Sakamoto T et al. Long-term survival and prognostic factors of five-year survivors with complete resection of non-small cell lung carcinoma. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. Volume 126, Number 2. 2003.
- ¹⁶⁶ Thomas PA JR, Rubinstein L. Malignant disease appearing late after operation for T1 N0 non-small-cell lung cancer. The Lung Cancer Study Group. J Thorac Cardiovasc Surg. 1993;106:1053-8.
- ¹⁶⁷ Thomas P, Rubinstein L. Cancer recurrence after resection: T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. Ann Thorac Surg. 1990;49:242-6.
- ¹⁶⁸ Younes RN. Follow up in lung cancer. How often and for what purpose? Chest 1999;115(6): 1494-1499.
- ¹⁶⁹ Naunheim KS., Virgo KS, Coplin MA et al. Clinical surveillance testing after lung cancer operations. Ann Thorac Surg 1995; 60:1612-1616.
- ¹⁷⁰ Rubins J, Unger M, Colice GL et al. Follow up and surveillance of the lung cancer patient following curative intent therapy. ACCP evidence based clinical practice guideline. 2nd edition. Chest 2007;132(3_suppl):355S-367S.

Bibliografía

¹⁷¹ Korst RJ, Kansler AL, Port JL et al. Accuracy of surveillance computed tomography in detecting recurrent or new primary lung cancer in patients with completely resected lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2006; 82(3):1009-1015.

¹⁷² Westeel V, Choma D, Clement F et al. Relevance of an intensive postoperative follow up after surgery for non small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2000; 70(4):1185-1190.

¹⁷³ Hanna WC, Paul NS, Darling GE et al. Minimal dose computed tomography is superior to chest X ray for the follow up and treatment of patients with resected lung cancer. Presented in the Annual Meeting of the American Association for Thoracic Surgery May 4-8 2013.

¹⁷⁴ Mollberg NM, Ferguson MK et al. Postoperative surveillance for non small cell lung cancer resected with curative intent.: Developing a patient-centered approach. *Ann Thorac Surg* 2013; 95(3):1112-1121.

¹⁷⁵ Lou F, Huang J, Sima CS et al. Patterns of recurrence and second primary lung cancer in early-stage lung cancer survivors followed with routine computed tomography surveillance. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145(1):75-81.

¹⁷⁶ Endo C, Sakurada A, Notsuda H et al. Results of long term follow up of patients with completely resected non small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2012; 93(4):1061-1068.

¹⁷⁷ Jaklitsch MT et al: The American Association for Thoracic Surgery guidelines for lung cancer screening using low- dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144(1):33-38.

- ¹⁷⁸ Instituto Nacional de Estadística. Disponible en: www.ine.es.
- ¹⁷⁹ Hanna HC, Keshavjee S. How to Follow up Patients After Curative Resection of Lung Cancer. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2013; 25: 213-17.
- ¹⁸⁰ Yoshino I, Yoshida S, Miyaoka E et al. Surgical outcome of Stage IIIA –cN2/pN2 non small cell lung cancer patients in japanese Lung Cancer Registry Study in 2004. *Journal Thorac Oncol*. 2012; 7:850-5.
- ¹⁸¹ Spiliopoulos A, de Perrot M. Four decades of surgery for bronchogenic carcinoma in one centre. *Eur Respir J* 2000; 15(3): 543-6.
- ¹⁸² López Encuentra A, Gómez de la Cámara A et al. Validation of a central review board of staging prior to surgery for non small cell lung cancer-impact on prognosis: a multicenter study. *Respiration* 2002; 69(1): 16-24.
- ¹⁸³ Database Report Silver Book 2014. Disponible en: www.ests.org.
- ¹⁸⁴ Cangemi V, Volpino P, D'Andrea N et al. Local and or distant recurrences in T1-2/N0-1 non small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995; 9: 473-478.
- ¹⁸⁵ Walsh GL, O'Connor M, Willis KM et al. Is follow-up of lung cancer patients alter resection medically indicated and cost-effective? *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1563-1571.
- ¹⁸⁶ Virgo KS, McKirgan LW, Caputo MCA, et al. Post-treatment Management options for patients with lung cancer. *Ann Surg* 1995; 222: 700-710.

Bibliografía

¹⁸⁷ Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH et al. Prospective study of pulmonary function and lung cancer. Am Rev Respir Dis. 1991; 144: 307-11.

¹⁸⁸ Van Meerbeeck JP, Damhuis RA, Vos de Wael ML. High postoperative risk after pneumonectomy in elderly patients with right-sided lung cancer. Eur Respir J. 2002; 19: 141-5.

¹⁸⁹ Surapanemi R, Singh P, Rajagopalan K et al. Stage I Lung Cancer Survivorship. J Thorac Oncol. 2012; 7: 1252-1256.