



Valor pronóstico de la determinación del antígeno Ki-67 en estadios quirúrgicos del cáncer de pulmón no célula pequeña

Ignacio Escobar Campuzano

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



Departament de Ciències Clíiques

**VALOR PRONÓSTICO DE LA DETERMINACIÓN
DEL ANTÍGENO Ki-67 EN ESTADIOS
QUIRÚRGICOS DEL CÁNCER DE PULMÓN NO
CÉLULA PEQUEÑA**

Doctorando: Ignacio Escobar Campuzano
Director de la tesis: Prof. Dr. Juan A. Moya Amorós

**UNIVERSIDAD DE BARCELONA
FACULTAD DE MEDICINA**

TESIS DOCTORAL

**VALOR PRONÓSTICO DE LA DETERMINACIÓN DEL
ANTÍGENO Ki-67 EN ESTADIOS QUIRÚRGICOS DEL
CÁNCER DE PULMÓN NO CÉLULA PEQUEÑA**

**Doctorando: Ignacio Escobar Campuzano
Director de la tesis: Prof. Dr. Juan A. Moya Amorós**

L'Hospitalet de Llobregat/Barcelona, 2010

ÍNDICE GENERAL

ABREVIATURAS
ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS
I.- INTRODUCCIÓN

	1
Epidemiología.....	2
A.- Incidencia.....	2
B.- Prevalencia y mortalidad.....	2
C.- Factores de riesgo.....	3
1.- Tabaco.....	3
2.- Exposición ambiental.....	7
2.1.- Uranio, arsénico, asbesto y níquel.....	8
2.2.- Hidrocarburos aromáticos policíclicos.....	8
2.3.- Radiación.....	9
2.3.1.- Rayos X y gamma.....	9
2.3.2.- Radón.....	9
2.4.- Contaminación atmosférica.....	10
2.5.- Otros carcinógenos humanos conocidos.....	10
3.- Otras enfermedades pulmonares crónicas adquiridas	10
4.- Dieta.....	11
5.- Predisposición genética.....	12
6.- Factores hormonales.....	12
7.- Nivel socioeconómico.....	14
8.- Alteraciones moleculares.....	14
8.1.- Asociación con fenotipos metabólicos.....	16
8.1.1- Polimorfismo de los genes P450.....	16
8.1.1.1.- CYP1A1.....	16
8.1.1.2.- CYP2D6.....	16
8.1.2.- Glutación s-transferasa (GST).....	16
8.2.- Polimorfismos de los oncogenes y genes supresores tumorales.....	17
8.2.1.- Oncogenes.....	17
8.2.1.1.- Myc.....	18
8.2.1.2.- Ras.....	18
8.2.1.3.- c-jun y c-fos.....	19
8.2.1.4.- bcl-2.....	19
8.2.2.- Genes de supresión tumoral.....	20
8.2.2.1.- p53.....	20
8.2.2.2.- RB gen de supresión tumoral del retinoblastoma.....	21
8.2.2.3.- p16.....	22
D.- Clasificación histológica del cáncer de pulmón.....	22
1.- Carcinoma escamoso.....	23
2.- Adenocarcinoma.....	24

3.- Carcinoma indiferenciado de célula grande.....	25
4.- Carcinoma microcítico o de célula pequeña.....	25
5.- Carcinomas mixtos.....	25
E.- Formas de diseminación neoplásica.....	26
F.- Manifestaciones clínicas.....	27
1.- Síntomas locales.....	28
2.- Síntomas derivados de la diseminación regional.....	28
3.- Síntomas derivados de la diseminación a distancia.....	30
4.- Síntomas derivados de los síndromes paraneoplásicos...	30
G.- Diagnóstico.....	32
1.- Pruebas de imagen.....	33
1.1.- Radiología simple de tórax.....	33
1.2.- Tomografía axial computarizada.....	33
1.3.- Punción percutánea transtorácica.....	35
1.4.- Resonancia magnética nuclear.....	35
1.5.- Tomografía de emisión de positrones.....	36
2.- Citología de esputo.....	38
3.- Fibrobroncoscopia.....	39
4.- Otras técnicas diagnósticas.....	39
H.- Estadificación de la enfermedad.....	40
I.- Tratamiento.....	43
1.- Tratamiento quirúrgico.....	43
1.1.- Operabilidad.....	44
1.1.1.- Criterios de inoperabilidad.....	45
1.1.1.1.- Generales.....	45
1.1.1.2.- Pulmonares.....	46
1.1.1.3.- Cardiovasculares.....	46
1.2.- Resecabilidad.....	47
1.2.1.- Criterios de resección completa.....	49
2.- Tratamiento multidisciplinario del CPNCP.....	51
2.1.- Estadio I.....	51
2.2.- Estadio II.....	52
2.3.- Estadio IIIA.....	52
2.4.- Estadio IIIB.....	53
2.5.- Estadio IV.....	53
3.- Tratamiento del CPCP.....	54
3.1.- Enfermedad limitada.....	54
3.2.- Enfermedad extendida.....	55
4.- Complicaciones postoperatorias.....	55
J.- Pronóstico.....	56
1.- Factores pronósticos.....	58
2.- Antígeno Ki-67 y SUVmax (PET).....	61

II.- JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DE TRABAJO	66
1.- Justificación e hipótesis de trabajo.....	67
III.- OBJETIVOS DE LA TESIS	68
1.- Objetivos de la tesis.....	69
IV.- MATERIAL Y MÉTODO	70
1.- Material.....	71
1.1.- Diseño.....	71
1.2.- Población a estudio.....	71
1.3.- Selección de la muestra.....	71
1.3.1.- Criterios de inclusión.....	72
1.3.2.- Criterios de exclusión.....	72
1.4.- Variables a estudio.....	73
1.5.- Características de la muestra.....	75
2.- Método.....	77
2.1.- Fuentes de información e instrumentos de estudio.....	78
2.2.- Consideraciones éticas.....	85
2.3.- Análisis estadístico.....	85
2.3.1.- Recogida de datos.....	85
2.3.2.- Análisis descriptivo.....	86
2.4.- Metodología bibliográfica.....	87
V.- RESULTADOS	88
Estudio epidemiológico.....	89
1.- Análisis bivariante de las variables asociadas al tumor.....	89
1.1.- SUVmax del tumor y edad.....	89
1.2.- SUVmax del tumor y grado de tabaquismo.....	89
1.3.- Estadío clínico y patológico.....	89
1.4.- Tamaño tumoral de la pieza operatoria y del PET.....	90
1.5.- Tamaño tumoral de la pieza operatoria y grupo histológico.....	91
1.6.- SUVmax tumoral y tamaño del tumor.....	92
1.7.- Grado de diferenciación celular del tumor y SUVmax tumoral.....	95
1.8.- Grado de diferenciación celular del tumor y tamaño tumoral.....	95
2.- Análisis bivariante del índice de proliferación celular Ki-67...	96
2.1.- Índice Ki-67 y grupo histológico.....	98

2.2.- Índice Ki-67 y tamaño tumoral.....	104
2.3.- Índice Ki-67 y SUVmax tumoral.....	105
2.4.- Índice Ki-67 y estadio patológico.....	106
2.5.- Índice Ki-67 y grado de diferenciación celular.....	107
3.- Análisis bivalente de incidencia de la recidiva.....	109
3.1.- Recidiva y tamaño tumoral (PET).....	111
3.2.- Recidiva y tamaño tumoral (pieza operatoria).....	112
3.3.- Recidiva y SUVmax tumoral.....	113
3.4.- Recidiva y estadio ganglionar clínico (PET).....	113
3.5.- Recidiva y estadio clínico.....	114
3.6.- Recidiva y estadio patológico de la enfermedad.....	114
3.7.- Recidiva e índice Ki-67.....	114
3.8.- Recidiva y mortalidad.....	116
4.- Análisis bivalente de incidencia de mortalidad.....	116
4.1.- Mortalidad y tamaño tumoral.....	119
4.2.- Mortalidad y grado de diferenciación celular.....	121
4.3.- Mortalidad e índice Ki-67.....	121
5.- Análisis multivariante del índice Ki-67.....	122
6.- Análisis multivariante de la recidiva.....	123
7.- Análisis multivariante de la mortalidad.....	124

VI.- DISCUSIÓN 125

1.- Análisis de las variables relacionadas con el tumor.....	127
1.1.- Tamaño tumoral y SUVmax del tumor.....	127
1.2.- Grupo histológico e índice Ki-67 del tumor.....	127
1.3.- Tamaño tumoral e índice Ki-67 del tumor.....	128
1.4.- SUVmax tumoral e índice Ki-67 del tumor.....	129
1.5.- Estadio patológico de la enfermedad e índice Ki-67 del tumor.....	129
1.6.- Grado de diferenciación celular del tumor e índice Ki-67 tumoral.....	130
2.- Análisis de la incidencia de la recidiva y TLE.....	130
2.1.- Recidiva e índice Ki-67.....	130
2.2.- Recidiva, tamaño tumoral, SUVmax del tumor y estadio patológico de la enfermedad.....	131
3.- Análisis de la incidencia de la mortalidad y supervivencia.....	132
3.1.- Mortalidad e índice Ki-67.....	132
3.2.- Mortalidad, tamaño tumoral y grado de diferenciación celular del tumor.....	133

<u>VII.- CONCLUSIONES</u>	134
1.- Conclusiones.....	135
<u>VIII.- BIBLIOGRAFÍA</u>	136
1.- Bibliografía.....	137
<u>IX.- APÉNDICE: ANÁLISIS ESTADÍSTICO</u>	159
Estudio estadístico.....	160
1.- Análisis descriptivo.....	160
2.- Análisis bivariante de las variables asociadas al ki-67...	187
3.- Análisis bivariante de las variables asociadas a la recidiva	208
4.- Análisis bivariante de las variables asociadas a la mortalidad.....	214
5.- Análisis multivariante de las variables asociadas al ki-67	219
6.- Análisis multivariante de las variables asociadas a la recidiva.....	222
7.- Análisis multivariante de las variables asociadas a la a la mortalidad.....	223

ABREVIATURAS

ADH	hormona anti diurética
ATS	american thoracic society
BAL	lavado bronquiolo alveolar
CB	carcinoma broncogénico
CO	anhídrido carbónico
CPCP	carcinoma pulmonar célula pequeña
CPNCP	carcinoma pulmonar no célula pequeña
CVF	capacidad vital forzada
^{18}F -FDG	^{18}F -fluoro-2-desoxi glucosa
DLco	capacidad de difusión del monóxido de carbono
DNA	ácido desoxinucleótido
EBUS	punción aspiración transbronquial por endoscopia
EPOC	enfermedad pulmonar obstructiva crónica
EUS	ecografía transesofágica
FEV ₁	volumen espiratorio forzado en el 1º segundo
FSH	hormona folículo estimulante
GLUT1-3	transportadores celulares de la glucosa
IASLC	international association for the study of lung cancer
LDH	lactato deshidrogenasa
MO	microscopia óptica
OMS	organización mundial de la salud
Paco ₂	presión arterial del dióxido de carbono

PAAF	punción aspiración transparietal con aguja fina
PAH	hidrocarburos poli cíclicos aromáticos
PET	tomografía de emisión de positrones
RB	gen de supresión tumoral del retinoblastoma.
RNM	resonancia nuclear magnética
SEPAR	sociedad española patología del aparato respiratorio
SUVmax	standerdized uptatke values
TC	tomografía computarizada
TLE	tiempo libre de enfermedad
TNM	clasificación tumores malignos

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

<u>TABLAS</u>	Pág.
I.- Síntomas iniciales del CB y sus causas.....	27
II.- Patrones orientativos según el tipo histológico.....	28
III.- Síntomas ocasionados por el crecimiento local y la afectación regional del tumor.....	29
IV.- Síndromes paraneoplásicos asociados al CB.....	31
V.- Criterios clínicos y radiológicos de orientación benigna y maligna de nódulos y masas pulmonares solitarios.....	34
VI.- Clasificación TNM según Mountain (1997).....	41
VII.- Agrupación por estadios.....	42
VIII.- Estado clínico: índice de Karnofsky.....	46
IX.- Situaciones de resección completa improbable.....	49
X.- Complicaciones postoperatorias.....	56
XI.- Supervivencia del CPNCP según el estadio clínico.....	57
XII.- Supervivencia del CPNCP según el estadio patológico.....	57
XIII.- Características de la muestra del estudio.....	75
XIV.- Concordancia entre el tamaño tumoral de la pieza y el grupo histológico.....	92
XV.- Concordancia entre el tamaño tumoral y el SUVmax del tumor.....	94
XVI.- Comparativa del SUVmax entre grupos según el tamaño tumoral.....	95
XVII.- Concordancia entre el grado de diferenciación celular y el tamaño del tumor.....	96
XVIII.- Resultados del análisis bivalente del antígeno Ki-67.....	96
	XI

XIX.- Distribución del índice Ki-67 medio en los diferentes grupos histológicos.....	98
XX.- Diferencias en el índice Ki-67 continuo entre los grupos histológicos.....	104
XXI.- Distribución del índice Ki-67 continuo en los grupos pTNM	106
XXII.-Distribución del índice Ki-67 continuo en los grupos del estadio patológico.....	107
XXIII.-Distribución del índice Ki-67 continuo según el grado de diferenciación celular del tumor	108
XXIV.-Distribución del índice Ki-67 continuo en los 4 grupos de diferenciación celular tumoral.....	108
XXV.-Diferencias en el índice Ki-67 continuo entre los 4 grupos de diferenciación celular del tumor.....	109
XXVI.-Resultados del análisis bivalente de incidencia de la recidiva.....	110
XXVII.-Incidencia de la recidiva en los grupos T1-T2.....	114
XXVIII.-Tiempo libre de enfermedad según el índice Ki-67 dicotómico.....	115
XXIX.-Resultados del análisis bivalente de incidencia de la mortalidad.....	117
XXX.-Incidencia de la mortalidad según el tamaño tumoral.....	119
XXXI.-Resultados del análisis multivalente del índice Ki-67 dicotómico.....	122
XXXII.-Resultados del análisis multivalente de la recidiva.....	123
XXXIII.-Resultados del análisis multivalente de la mortalidad..	124

FIGURAS

	Pág.
1.- Preparación en microscopia óptica (MO) con tinción de inmunohistoquímica anti-antígeno Ki-67 (x200) de un carcinoma indiferenciado de célula grande.....	63
2.- Gráfica de correlación del índice Ki-67 y el SUVmax del tumor.....	64
3.- Seguimiento de los pacientes de la muestra.....	78
4.- Imagen de radiografía simple de tórax.....	80
5.- Imagen del TC.....	80
6.- Imagen del PET de cuerpo entero.....	81
7.- Imagen del PET del pulmón.....	81
8.- Imagen TC-PET del pulmón.....	82
9.- Imagen en MO con tinción inmunohistoquímica de parénquima pulmonar sano.....	84
10.- Imagen en MO con tinción inmunohistomica de un CB....	84
11.- Gráfica comparativa del cTNM y el pTNM.....	89
12.- Gráfica de concordancia entre el tamaño tumoral del PET y de la pieza operatoria.....	90
13.- Gráfica de Pearson de correlación del tamaño tumoral en el PET y en la pieza operatoria.....	91
14.- Gráfica de Pearson de correlación entre el tamaño tumoral del PET y el SUVmax del tumor.....	93
15.- Gráfica de Pearson de correlación entre el tamaño tumoral de la pieza operatoria y el SUVmax del tumor.....	93
16.- Caso nº 1 en MO con tinción de hematoxilina-eosina de un carcinoma bronquiolo alveolar.....	100

17.-	Caso nº 1 en MO con tinción inmunohistoquímica de un carcinoma bronquiolo alveolar.....	100
18.-	Caso nº 2 en MO con tinción de hematoxilina-eosina de un carcinoma escamoso.....	101
19.-	Caso nº 2 en MO con tinción de inmunohistoquímica de un carcinoma escamoso.....	101
20.-	Caso nº 3 en MO con tinción de hematoxilina de un adenocarcinoma.....	102
21.-	Caso nº 3 en MO con tinción inmunohistoquímica de un adenocarcinoma.....	102
22.-	Caso nº 4 en MO con tinción de hematoxilina-eosina de un carcinoma indiferenciado de célula grande.....	103
23.-	Caso nº4 en Mo con tinción inmunohistoquímica de un carcinoma indiferenciado de célula grande.....	103
24.-	Gráfica de Pearson de correlación entre el índice Ki-67 y el SUVmax del tumor.....	105
25.-	Gráfica de Pearson del tiempo libre de enfermedad según el tamaño del tumor.....	113
26.-	Gráfica de Pearson del tiempo libre de enfermedad según el índice Ki-67 dicotómico.....	116
27.-	Gráfica de Pearson de la incidencia de mortalidad según el tamaño tumoral.....	120
28.-	Gráfica de Pearson de la incidencia de mortalidad según el índice Ki-67 dicotómico.....	121

I. INTRODUCCIÓN

EPIDEMIOLOGÍA

A.- INCIDENCIA

El carcinoma de pulmón es actualmente el tumor maligno de mayor incidencia en varones y el tercero en mujeres. Más de un millón de personas son diagnosticadas cada año de cáncer de pulmón, representando el 12.8% del total de los nuevos casos de cáncer¹. Por sexos, se observa un aumento progresivo de la incidencia de la enfermedad en la mujer, al haberse incorporado al hábito tabáquico posteriormente, mientras que respecto al hombre se observa una disminución.

El cáncer de pulmón es más frecuente en los países desarrollados como Norteamérica y Europa, y menos frecuente en los países en desarrollo como África y Suramérica, cuya incidencia es comparable a la de Norte América en 1930².

B.- PREVALENCIA Y MORTALIDAD

Es la primera causa de muerte por cáncer en los países desarrollados, representando el 17.8% de todas las muertes por cáncer. Es un tumor cuya letalidad es muy elevada, ya que tiene unas tasas de mortalidad (49,2 casos/100.000) muy cercanas a las de incidencia (55,8 casos/100.000), entre otras razones porque, aproximadamente el 70% de los pacientes, se diagnostican de cáncer de pulmón localmente avanzado o con enfermedad metastásica a distancia. Por lo que la prevalencia del cáncer de pulmón (número de casos existentes) es relativamente baja debido a la elevada letalidad de la enfermedad^{3,4}.

El pronóstico de la enfermedad es malo, a pesar de las nuevas técnicas diagnósticas, de los avances en los procedimientos quirúrgicos y el desarrollo de las modalidades terapéuticas no quirúrgicas.

La supervivencia global del cáncer de pulmón a los 5 años en los países desarrollados, ha pasado de un 8% en 1960 a no superar el 14% en la actualidad. El diagnóstico tardío de la enfermedad condiciona una mortalidad del 86%.

Aunque el tratamiento médico ha mejorado en los últimos años, la supervivencia a largo plazo ha aumentado discretamente ya que depende sobre todo de la proporción de pacientes susceptibles de tratamiento quirúrgico radical.

Como se puede observar en todas guías oncológicas, antes de plantear una terapia es necesario un preciso diagnóstico histológico, un adecuado estudio de extensión de la enfermedad y una valoración del estado del paciente, que evalúe el posible beneficio terapéutico en relación con la morbimortalidad del mismo.

C.- FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo externos son casi todos evitables, incluyendo el humo inhalado del tabaco, la exposición a los carcinógenos ocupacionales (minas de carbón, asbesto, gas mostaza, radón o exposición a la radiación ionizante) y la dieta.

Existen otros factores internos que justificarían la enfermedad en ausencia de los anteriores y son los hormonales, los factores genéticos de susceptibilidad individual como historia familiar de cáncer de pulmón, un perfil genotípico específico del metabolismo y el antecedente de enfermedad pulmonar previa entre otros⁵.

1.- TABACO

El tabaquismo forma parte de la estructura cultural y económica del mundo occidental desde los tiempos de Colon, inicialmente en forma de pipa y posteriormente de cigarrillos a partir de la segunda mitad del siglo XIX. Pero es a partir del inicio del siglo XX y de forma progresiva cuando ha tenido una mayor trascendencia, siendo el consumo medio por persona y año en 1900 de 100 cigarrillos, en 1950 se alcanzó los 3.500 cigarrillos, llegándose a un máximo de 4.400 cigarrillos en la década de los 60 del siglo XX⁶.

El primer estudio que relacionó el humo del tabaco con cáncer de pulmón lo publicaron Wynder y Graham en 1950⁷.

A pesar de ser el principal causante de la enfermedad, no es hasta el año 1964, en que el Servicio Público de Sanidad de los Estados Unidos⁸ hizo evidente la relación entre el tabaquismo y la enfermedad:

- Se asoció con un incremento del 70% de mortalidad edad/específico en el hombre, y un menor incremento en la mujer.

- El consumo de tabaco, tanto en los fumadores activos como en los pasivos^{9,10,11}, se considera responsable directo del 90% de los casos de cáncer de pulmón en el hombre, y entre el 60% y 80% de los diagnosticados en la mujer.
- El humo de combustión del tabaco además es el principal causante de la bronquitis crónica entre otras neumopatías¹².
- Los hombres fumadores padecen una mayor mortalidad por enfermedad coronaria que los no fumadores.

En las poblaciones donde la exposición al tabaco es prácticamente nula, el cáncer de pulmón es una enfermedad muy poco frecuente, casi excepcional, como ocurre por ejemplo, en algunas poblaciones femeninas africanas.

Actualmente, en la sociedad desarrollada, el carcinógeno ambiental más prevalente, evitable y a la vez incontrolado es el humo de tabaco de los cigarrillos, estimándose que hay en el mundo más de mil trescientos millones de fumadores.

Los datos de la Encuesta Nacional de Salud Española realizada en el año 2003, revelan que el porcentaje de fumadores varones era del 37,56%, mientras que el de las mujeres era del 24,7%. La incorporación masiva de las mujeres al tabaquismo se produjo hace 35 años, por lo que posiblemente se producirá un aumento de la incidencia del cáncer en este grupo¹³.

El humo del tabaco contiene una mezcla de entre 400 y 500 componentes gaseosos como el CO (gas tóxico, inodoro, incoloro e insípido), que se produce por la combustión incompleta de materias orgánicas) y más de 4.500 compuestos tóxicos diferentes, incluidos más de 40 carcinógenos animales conocidos.

Dos de los carcinógenos pulmonares más significativos derivados del tabaco son los hidrocarburos policíclicos aromáticos (PAH) y los derivados de la N-nitrosaminas como el 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanol (con una vida media larga de 40 a 45 días) encontrados en la sangre y en los órganos diana, especialmente en el parénquima pulmonar, bronquios, laringe, así como en la orina de fumadores activos y pasivos, confirmándose así su absorción por el organismo^{14,15,16,17,18}.

Algunos autores como Boffeta P. y colaboradores¹⁹ conceden al nivel de estos derivados en sangre un valor predictivo del riesgo a padecer un cáncer de pulmón. Es conocida la asociación de riesgo a padecer el cáncer de pulmón y de vejiga urinaria.

La actividad mutágena de estos compuestos, ocurre después de su activación por enzimas de hidroxilación que se encuentran en muchos de los tejidos, incluyendo el pulmón humano. Los carcinógenos activados forman enlaces covalentes o puentes con macromoléculas celulares, fundamentalmente DNA. Este grado de unión tiene una fuerte correlación con la intensidad del tabaquismo, decreciendo proporcionalmente al tiempo de abandono del mismo^{20,21}.

Se ha comprobado, además, que el humo produce la activación de macrófagos alveolares, los cuales dan lugar a una inflamación crónica potencialmente capaz de favorecer la transformación maligna.

Riesgo de desarrollar un cáncer de pulmón

El riesgo de desarrollar un cáncer de pulmón tiene una alta correlación con la susceptibilidad intrínseca a la exposición individual al humo de tabaco; con la intensidad en forma de número de cigarrillos fumados al día; el contenido de nicotina; la profundidad de las inhalaciones²²; y la duración del tabaquismo, ya que cuanto más temprana es la edad de inicio, mayor es el riesgo. Por lo que la prevención debe ir encaminada a evitar el inicio del hábito en la adolescencia.

El riesgo de padecer un cáncer de pulmón disminuye en proporción al tiempo de abandono del hábito tras un periodo aproximado de 20 años, pero nunca se iguala con el del no fumador. De hecho, dado el incremento en la expectativa de vida en el mundo occidental, una considerable proporción de los nuevos diagnósticos de carcinoma broncogénico (CB) lo son en ex fumadores de larga duración, en algunos países alcanza hasta un 50%, ya que se ha detectado un daño genético en el epitelio respiratorio expuesto al tabaco inhalado, que puede persistir durante muchos años aunque se abandone éste hábito.

Aquellos pacientes que hayan sido tratados con éxito de un cáncer primario pulmonar, pueden desarrollar un segundo cáncer primario pulmonar con un porcentaje del 1-5% por año en el caso del carcinoma no célula pequeña (CPNCP) y entre un 2-14% por año en los casos de carcinoma de célula pequeña (CPCP), es un fenómeno conocido como “*campo de carcinogénesis*”. Por lo que es imprescindible en estos

pacientes, realizar un seguimiento posterior para el diagnóstico precoz y tratamiento adecuado de posteriores neoplasias.

Entre los fumadores, los consumidores de cigarrillos puros y de tabaco en pipa, el riesgo de padecer un CB es menor, debido fundamentalmente a que consumen cantidades inferiores de tabaco, y con inhalaciones más superficiales que las observadas en los fumadores de cigarrillos.

Uno de los mejores métodos de evaluación de la exposición al tabaco y el valor predictivo del riesgo a padecer un cáncer de pulmón, es el cálculo aproximado del tabaco consumido, en forma de paquetes/año. Esto se realiza, contabilizándose el número de paquetes de cigarrillos fumados al día, multiplicado por el número de años que ha fumado.

Existe una relación dosis-respuesta, de tal forma que, el aumento por tres del número de cigarrillos fumados al día, multiplica por tres el riesgo de padecer un cáncer de pulmón, mientras que el aumento por tres de la duración del hábito, se estima en una elevación por 100, el riesgo a padecer la enfermedad.

No está comprobado un nivel mínimo de exposición al tabaco, por debajo del cual no hay riesgo de padecer la enfermedad.

El tabaco induce cáncer de pulmón de cualquiera de los mayores grupos histológicos, pero sobre todo el carcinoma escamoso y el carcinoma indiferenciado de célula pequeña.

En los últimos años, el *National Cancer Institute* ha observado una mayor incidencia del adenocarcinoma pulmonar en relación a otros tipos histológicos, que podría estar relacionado con un cambio en el hábito tabáquico, consistente en el aumento del consumo de cigarrillos con bajo contenido en nicotina y alquitrán pero con la misma cantidad de carcinógenos.

Antes de la utilización del filtro, la cantidad de nicotina aspirada era de 3.4 a 3.8 miligramos por cigarrillo; a partir de 1950 con la incorporación del filtro, la cantidad de nicotina aspirada descendió a 0.85-0.9 miligramos por cigarrillo^{23,24}. A su vez, se observó un mayor número de cigarrillos fumados, con aspiraciones de humo de tabaco repetidas, más rápidas y profundas.

El riesgo de padecer un cáncer de pulmón también está relacionado con el tipo de tabaco fumado. El riesgo es dos o tres veces superior para los fumadores de tabaco negro (países mediterráneos y América Latina) que los fumadores de tabaco rubio. Así como los varones fumadores de raza negra tienen un mayor riesgo de padecer cáncer de pulmón, ya que existe una preferencia por fumar tabaco mentolado, el cual tiene una mayor cantidad de nicotina²⁵.

Respecto a los fumadores pasivos o involuntarios, existe la evidencia epidemiológica de un mayor riesgo de padecer la enfermedad que la población no fumador, equiparándose al de los fumadores de 1 a 9 cigarrillos al día. Aunque generalmente la exposición a los carcinógenos es menor en los fumadores pasivos respecto a los activos, existe un factor que confirma el papel etiológico del cáncer de pulmón en el fumador pasivo, y es la detección de niveles de nicotina y puentes de hemoglobina de 4-aminobifenil en sangre de fumadores pasivos^{26,27}.

Aproximadamente el 10% de todos los cánceres de pulmón, lo padecen la población no fumadora o fumadores pasivos, siendo desproporcionalmente más elevada la incidencia en mujeres respecto al de los hombres. Se desconoce en estos casos la etiología exacta de la enfermedad, aunque puede ser debido a una combinación de factores ambientales tales como, la exposición al radón, asbesto, metales pesados y a una mayor susceptibilidad genética. El tipo histológico más frecuente en este grupo de pacientes es el adenocarcinoma^{28,29,30}.

Como última observación, el tabaquismo es un factor de alto riesgo para desarrollar no sólo el CB, sino también el cáncer de cavidad oral y faringe, esófago, gástrico, renal, vejiga urinaria, páncreas, cérvix uterino y leucemias entre otros³¹.

2.-EXPOSICIÓN AMBIENTAL

La exposición a distintos carcinógenos en el ámbito laboral, aumenta el riesgo de padecer cáncer de pulmón, esta asociación puede ser independiente del tabaco en algunos casos o tener un efecto aditivo entre el tabaco y otros carcinógenos conocidos en el lugar de trabajo.

En los países industrializados, la contribución de la exposición ocupacional al cáncer de pulmón es pequeña comparado con el tabaco, entre el 9% y el 15% de estos tumores diagnosticados en hombres³² y alrededor del 5% de los que asientan en mujeres, pueden ser atribuidos a la exposición a sustancias carcinógenas del medio laboral.

2.1- URANIO, ARSÉNICO, ASBESTO Y NIQUEL

El riesgo a padecer un cáncer de pulmón y de pleura (mesotelioma) es elevado, y está en relación al de la presencia de industrias que manejan el asbesto, arsénico y níquel³³.

Las profesiones relacionadas con estos elementos son:

- 1) Arsénico: minería, fundición de metales, producción y uso de pesticidas (agricultura).
- 2) Níquel: aleaciones metálicas, acero inoxidable, galvanización, fabricación de baterías, cerámicas, circuitos eléctricos y el refinado del petróleo o del propio mineral; incluso se ha observado en la población con exposición no ocupacional como pueden ser los familiares de los trabajadores.

La exposición al asbesto presenta un efecto dosis-respuesta y un sinergismo claro con el tabaco, ajustado más a un modelo multiplicativo que a otro aditivo, por el aumento de la retención de las fibras de asbesto inhaladas (ceocidolita, amosita y antrofilita)³⁴.

El período de latencia desde la exposición al desarrollo del tumor puede ser muy prolongado (3 ó 4 décadas), con un pico de incidencia a los 30-35 años después del inicio del contacto con el asbesto³⁵, habiéndose encontrado una asociación con el CB, en un 4% de la población susceptible.

El mecanismo por el cual el asbesto desarrolla su carcinogenia, parece tener relación con las características físicas de las fibras, las cuales son largas y finas, por lo que poseen un mayor poder de penetración y de retención en los pulmones³⁶. Por estas razones, los tumores relacionados con el asbesto suelen tener unas localizaciones periféricas y en los lóbulos inferiores.

No se ha encontrado un tipo histológico predominante en esta población de pacientes.

2.2- HIDROCARBUROS AROMÁTICOS POLICÍCLICOS (PAH)

En los trabajadores de altos hornos de carbón mineral, personal en contacto con asfalto y derivados del petróleo, se ha determinado en sangre

niveles elevados de puentes de DNA-benzopireno, el cual es un marcador eficaz de la exposición a los PAH, considerado a su vez como un carcinógeno ocupacional.

También el uso de ciertos combustibles orgánicos para cocinar en algunas zonas de China, ha sido reconocido como un factor de riesgo para padecer carcinoma broncogénico.

2.3- RADIACIÓN

Existen dos tipos de radiación relevantes para padecer un CB, diferenciados por el rango de energía transferida al tejido, y son:

- Radiación de baja energía (rayos x y gamma).
- Radiación de alta energía (radón), este produce un mayor daño histológico.

2.3.1- Rayos X y gamma

En este apartado existen tres grupos de población susceptibles de padecer un CB: los supervivientes a la bomba atómica de Hiroshima y Nagasaki en Japón³⁷; aquellos pacientes con enfermedades crónicas tales como espondilitis anquilopoyética³⁸ o tuberculosis que reciben radioterapia; y los grupos de profesionales expuestos a la radiación³⁹.

2.3.2- Radón

Es un gas químicamente inerte que procede de la desintegración del radio, el cual a su vez es producto del uranio 238, que se encuentra en suelos y minas subterráneas.

La descomposición del gas radón libera gran cantidad de isótopos radioactivos (polonio 218, 214 y 210), que se adhieren a las partículas suspendidas en la atmósfera y una vez inhaladas, poseen un débil poder radiactivo de vida media corta.

El efecto carcinógeno resultaría de eventos no letales en el núcleo celular (DNA) de las células del epitelio respiratorio. Tiene una influencia sinérgica con el tabaco inhalado respecto al CB⁴⁰.

El radón ambiental o doméstico se encuentra en el subsuelo y/o en los materiales de construcción de los edificios. A pesar de que la concentración de radón en el hogar es de 50 a 100 veces inferior al hallado en las minas de uranio, se le atribuye el 9% su contribución a este tipo de tumores.

2.4- CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA

La polución o contaminación urbana, puede tener un papel etiológico en el cáncer de pulmón por su contenido en carcinógenos ya conocidos y que proceden de la combustión de los derivados del petróleo (PAH), de la combustión del carbón y la presencia de metales tales como el arsénico, níquel, zinc y cromo.

Se le atribuye del 1% al 2% de los cánceres de pulmón; pueden interactuar con el tabaco y con las características individuales, como son el lugar de trabajo y de la vivienda, variando según la estación del año⁴¹.

2.5- OTROS CARCINÓGENOS HUMANOS CONOCIDOS

Con una asociación al cáncer de pulmón más modesta, encontramos los siguientes elementos: berilio, éter clorometílico, éter bisclorometílico, cadmio, cromo, gas mostaza, sílice cristalina, aceites minerales, etc⁴².

3.- OTRAS ENFERMEDADES PULMONARES CRÓNICAS ADQUIRIDAS

Existen unas situaciones clínicas, consideradas factores de riesgo para el CB, como es la presencia de dos tipos de enfermedades pulmonares:

- La obstructiva aérea como es el caso de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)⁴³, quizás por las dificultades en el aclaramiento de carcinógenos y la inflamación crónica de la mucosa.
- Algunos procesos que desembocan en fibrosis como es la neumoconiosis (silicosis)⁴⁴, la tuberculosis, esclerodermia, sarcoidosis, etc., los cuales son procesos de larga duración, que ocasionan una restricción pulmonar y una disminución de la capacidad pulmonar.

4.- DIETA

En general un tercio de todos los cánceres pueden estar influenciados por algún tipo de dieta, esta relación permanece aún desconocida en el CB⁴⁵.

Los mecanismos por los cuales, los agentes ingeridos con la comida, pueden aumentar el riesgo de desarrollar un cáncer, son los siguientes:

- ❑ Actúa directamente como carcinógeno o como precursor de la carcinogénesis.
- ❑ Influye en el proceso de la formación del carcinógeno.
- ❑ Actúa como determinante del carcinógeno activador/inhibidor.
- ❑ Actúa como destructor de los agentes anticancerosos.
- ❑ Promueve el crecimiento de las células que intervienen en el proceso de carcinogénesis.
- ❑ Facilita el contacto del carcinógeno con las células madre.
- ❑ Altera la actividad hormonal⁴⁶.

Las recomendaciones generales de carácter preventivo, pueden sintetizarse en:

- El porcentaje de calorías procedente de las grasas no debe ser superior al 30%, ya que puede facilitar el crecimiento tumoral.
- Dieta rica en vegetales y fruta fresca, ricos en micro nutrientes antioxidantes como los beta-carotenos, selenio y vitamina C y E. Como efecto protector, su acción consiste en destruir los radicales libres endógenos y exógenos producidos por el humo del tabaco o la polución. Por lo que una dieta deficiente en estos elementos puede contribuir a aumentar el riesgo de padecer una neoplasia⁴⁷.

Es conocido que los fumadores ingieren menores cantidades de fruta que los no fumadores.

El alcohol por sí sólo no es un mutágeno a nivel pulmonar, pero en asociación con el tabaco está demostrada la implicación en la patogénesis del cáncer de cabeza y cuello (boca, faringe, esófago y laringe). Produce además mutaciones del p53 en el CPNCP, sugiriendo la posibilidad de que el alcohol potencia el efecto mutágeno del humo de tabaco en el pulmón.

5.- PREDISPOSICIÓN GENÉTICA

A pesar de que una de las causas directas del CB es el tabaco inhalado y cuyo riesgo está calculado en 22 veces superior respecto al de los no fumadores, existe una variación a nivel individual en cuanto a la susceptibilidad de contraer la enfermedad sobre todo a edades tempranas, ya que tan sólo entre el 10% y 15% de fumadores desarrollarán la enfermedad a lo largo de su vida⁴⁸.

Es sabido que los factores genéticos y hereditarios influyen en la susceptibilidad de cada individuo a padecer una neoplasia. La presencia de algún gen o característica genética que comporte algún riesgo a padecer cáncer de pulmón, asociado al tabaco, puede llegar a duplicar o triplicar dicho riesgo. Esto se deduce al observar que la presencia de un marcador genético determinado, se halla en una proporción muy superior en una población afecta de cáncer de pulmón en comparación con otra población control⁴⁹.

Dentro de los diferentes tipos histológicos, el adenocarcinoma, especialmente en mujeres, es el que tiene una menor relación con el consumo de tabaco, por lo que se ha especulado que podría tener un mayor componente familiar o hereditario, seguido por el carcinoma escamoso y el CPCP.

Hasta el momento, no ha sido posible la identificación de un gen o genes, probablemente autosómicos recesivos, responsables del cáncer de pulmón, debido al peso relativamente elevado de los factores ambientales, en comparación con el riesgo familiar.

6.- FACTORES HORMONALES

Hay estudios epidemiológicos, estadísticamente significativos, que evidencian un mayor riesgo de padecer un CB y de vejiga urinaria en las mujeres fumadoras que en los varones de la misma condición, por lo que el estado hormonal tendría un papel significativo^{50,51}.

El hecho de una mayor incidencia de CB en la mujer fumadora respecto al hombre fumador, vendría dado por los siguientes factores, verificados en estudios de laboratorio:

- 1.- Entre los carcinógenos contenidos en el tabaco inhalado, los PAHs juegan un papel importante en el desarrollo del CB. Una vez ajustado el dato de paquetes de cigarrillos fumados por año, estos productos se han encontrado en mayor cantidad en el tejido pulmonar de las mujeres fumadoras, respecto al de los hombres fumadores.
- 2.- El gen CYP1A1, el cual es un miembro de la familia de genes P-450, se cree que juega un papel central en la activación metabólica del PAH. Los niveles de expresión CYP1A1 en el tejido pulmonar normal de mujeres fumadoras es sustancialmente mayor que en el de los hombres fumadores. Los estudios *in vitro* sugieren complejas interacciones entre los receptores estrogénicos y los receptores de hidrocarburos patógenos.
- 3.- Se ha localizado en el cromosoma X un gen cuya expresión, el cual es un péptido promotor de la proliferación del epitelio bronquial, el cual participa en el desarrollo del CB. La expresión de dicho gen se encuentra más elevada en la mujer (duplicado XX) que en el hombre (simple XY).

Respecto al pronóstico de la enfermedad, en un estudio de Visbal sobre 4.618 pacientes y otro similar de Ferguson sobre 772 pacientes, diagnosticados todos ellos de CB entre 1997 y 2002, apreciaron que el 16,4% de las mujeres tenían un estadio IA, frente al 12,1% de los hombres, los porcentajes en el estadio III fue de 35,4% en las mujeres, frente al 44,4% en los hombres. Tras el ajuste por edad en el momento del diagnóstico, tipo histológico, estadio patológico, grado de tabaquismo y el tratamiento seguido, se apreció que el sexo masculino tiene mayor riesgo de mortalidad por la enfermedad, en relación a las mujeres^{52,53}.

Revisada la literatura médica sobre el tema, se podría afirmar que, la supervivencia de los varones en estadio IA es similar a la de las mujeres en estadio IB, la supervivencia de los varones en estadio IIA similar a la de las mujeres en estadio IIB, y así sucesivamente. De este modo, la supervivencia en varones suele equipararse a la de las mujeres en un estadio inmediatamente superior⁵⁴.

7.- NIVEL SOCIOECONÓMICO

Un bajo nivel socioeconómico se asocia a una constelación de factores favorecedores del CB como son: el tabaco, la dieta y la exposición a agentes inhalados en el ambiente laboral o de la vivienda.

8.- ALTERACIONES MOLECULARES

La biología molecular está tratando de definir el sustrato en el cual actúan los carcinógenos desencadenantes del CB, como es el caso del tabaco.

En los últimos 20 años, los avances en la biología molecular y celular, ha repercutido en un mejor conocimiento del desarrollo y progresión del CB.

Se sabe, que la carcinogénesis pulmonar es el resultado de una serie de mutaciones genéticas que se acumulan progresivamente en el epitelio bronquial, generando inicialmente una lesión pre maligna y resultando finalmente tras la persistencia de la causa en un carcinoma invasivo. Estos cambios genéticos premalignos pueden ocurrir muchos años antes de la aparición del carcinoma invasivo.

En el caso del carcinoma escamoso, el espectro de los cambios histológicos del epitelio bronquial va desde la hiperplasia inicial, siguiendo la metaplasia escamosa, la displasia leve, moderada y severa, el carcinoma “in situ” y finalmente desarrollar un carcinoma invasivo. Sin embargo, el desarrollo en el caso del adenocarcinoma no está tan bien identificado, aunque parece que la hiperplasia bronquioloalveolar es una lesión precancerosa que puede transformarse en un adenocarcinoma.

La continua exposición del epitelio bronquial a los cancerígenos presentes en el tabaco inhalado, predispone a toda la mucosa respiratoria a desarrollar múltiples e independientes lesiones pre malignas que desencadenen en tumores, es el concepto denominado “cancerización de campo” descrito por Slaughter⁵⁵ en los años 50 del siglo XX, el cual implica la posibilidad mutágena de todo el epitelio respiratorio⁵⁶ y la posibilidad de desarrollar una segunda neoplasia pulmonar primaria en 1-3% de los pacientes⁵⁷.

La adicción al tabaco, produce un incremento de sustancias carcinogénicas que pueden ser metabolizadas y excretadas por el organismo. Sin embargo, estas mismas sustancias pueden producir lesiones

en el DNA genómico del organismo, que en condiciones normales puede ser reparado, sin embargo la persistencia de la acción del carcinógeno puede ocasionar lesiones en distintos genes, que conducen a la muerte celular o más frecuentemente a neoplasias tumorales⁵⁸.

El tabaco determina variaciones en la actividad de las enzimas pulmonares que metabolizan los derivados carcinógenos. Esta actividad, depende de la edad del paciente, ya que la capacidad de reparar el DNA decrece con la edad⁵⁹.

En definitiva, se sugiere que hay un metabolismo genotípico con un alto riesgo de asociación de tabaco y CB.

Marcadores de susceptibilidad genética en el CB

El daño producido de forma crónica por los carcinógenos (componente extrínseco), provoca:

- 1.- Unas lesiones histológicas pre neoplásicas a nivel de la mucosa bronquial como la metaplasia escamosa y el hallazgo de una leve, moderada o severa atipia, evidenciado en la citología del esputo.
- 2.- Unas alteraciones genéticas, como las mutaciones, los cambios groseros de los cromosomas (3p14, 9p21, 13q14 y 17p13) y la hipermetilación del DNA en el pulmón.

Estos cambios se aprecian en un 80% de las biopsias bronquiales en los fumadores activos, reduciéndose en un 50% a los 6 meses del abandono del tabaco, al tratarse de lesiones reversibles al cesar el factor extrínseco⁶⁰.

Existe una gran variedad de mecanismos que ocasionan una susceptibilidad inherente y de forma individualizada a padecer el CB y que corresponden al componente intrínseco. Estos mecanismos vienen determinados por el polimorfismo de los genes citocromo P450; los diferentes rangos de eliminación de los carcinógenos determinados por la Glutación S-transferasa; el polimorfismo de los oncogenes (que promueven la neoplasia); y los genes supresores tumorales (que inhiben el crecimiento celular tumoral).

8.1- ASOCIACIÓN CON FENOTIPOS METABÓLICOS

8.1.1- POLIMORFISMO DE LOS GENES P450

Los principales carcinógenos incluidos en el humo del tabaco inhalado, como son las nitrosaminas y los PAH, sufren una activación metabólica por el grupo enzimático P450, presentes en muchos tejidos como la mucosa oral y el parénquima pulmonar. Esta activación, crea unos metabolitos intermedios tóxicos que ocasionan un daño en el DNA celular en forma de alteración del material genético.

Dos de estas enzimas tienen un elevado protagonismo en el riesgo a padecer un CB, y son: CYP1A1 y CYP2D6.

8.1.1.1- CYP1A1

Se ha observado una relación entre la alteración del gen regulador de la enzima CYP1A1 en pacientes fumadores y el CB. La asociación con polimorfismos de otros miembros del grupo P450, como el CYP2E1, evidencia un aumento del riesgo de padecer la enfermedad⁶¹.

8.1.1.2- CYP2D6

El principal componente adictivo del tabaco es la nicotina, la cual tiene una vida media en sangre corta, siendo un metabolito de esta, la cotinina, que tiene la vida media en sangre más prolongada (11 a 37 horas) y que se elimina por vía urinaria, es utilizada más frecuentemente como biomarcador para la medición de la exposición al tabaco.

No obstante, hay diferencias individuales en el metabolismo de la nicotina en cotinina, debido a la intervención del citocromo P450 y en especial la CYP2D6, cuyo aumento de la actividad de esta puede aumentar significativamente la susceptibilidad a padecer un CB⁶².

8.1.2- GLUTATION S-TRANSFERASA (GST)

Es una enzima destoxicante de carcinógenos, actúa en la neutralización de los metabolitos de los PAH, para formar derivados más hidrosolubles y fácilmente eliminables, por lo que una elevada actividad de la misma se relaciona con un menor riesgo a padecer un CB^{63,64}.

Se han detectado niveles elevados del carcinógeno 7-methylguanine y Glutación S-transferasa en los leucocitos de fumadores, que a su vez se asocian a un menor riesgo de padecer un CB⁶⁵.

Se ha encontrado una asociación entre el polimorfismo de CYP1A1, una deficiente actividad de una isoenzima de la glutatión s-transferasa (GSTM1) y un riesgo extremadamente alto a padecer la enfermedad, entre otras neoplasias, con una menor exposición al humo del tabaco⁶⁶.

8.2- POLIMORFISMOS DE LOS ONCOGENES Y GENES SUPRESORES TUMORALES

El conjunto de genes que intervienen en la regulación del crecimiento y en la diferenciación normal de la vida celular, se les denomina proto-oncogenes.

El daño a nivel celular, inicialmente consiste en alteraciones de la regulación de la diferenciación celular, la proliferación y finalmente la muerte de las células epiteliales de la mucosa bronquial normal.

Al igual que sucede en otras neoplasias, se han descrito múltiples lesiones genéticas, como son la activación de los oncogenes y la inactivación de genes supresores tumorales.

8.2.1- ONCOGENES

La expresión génica anormal del proto-oncogén, se la conoce como oncogén.

Se desconoce el mecanismo molecular exacto por el cual se produce la transformación, sin embargo se sabe que diversos factores externos o internos, conocidos como carcinógenos, pueden activar dicha transformación y alterar drásticamente el control del crecimiento y la diferenciación celular.

La génesis y el desarrollo tumoral, son el resultado de numerosas alteraciones moleculares que se producen en el DNA, lugar donde están implicados los oncogenes, que a través de variaciones en la secuencia de nucleótidos, adquieren la capacidad oncogénica.

Estos genes están formados por unas proteínas que regulan el crecimiento celular, su diferenciación y la proliferación normal de las células. Los eventos oncogénicos inducen mutaciones, amplificaciones y

translocaciones de estos genes, resultando en una sobreexpresión de su función y provocando una inadecuada e incontrolada activación del crecimiento celular. Así pues, es común encontrar oncogenes en el CB.

Existe un amplio espectro de proto-oncogenes, los más significativos son los *myc*, *ras*, *c-jun*, *c-fos* y *bcl-2*.

8.2.1.1- Myc

A su vez está compuesto por 3 genes: *C-myc*, *L-myc* y *N-myc*, que son importantes mediadores de la proliferación, diferenciación y muerte celular (apoptosis). La ausencia de regulación y la sobreexpresión de estos genes desencadenan una transformación maligna de la célula⁶⁷.

Se asocia a un peor pronóstico de la enfermedad, hallándose más frecuentemente en el CPCP⁶⁸.

8.2.1.2- Ras

Lo forman los oncogenes *H-ras*, *K-ras* y *N-ras* y su alteración provoca una falta de regulación en la proliferación celular. Se ha descrito especialmente en el CPNCP, y dentro de este tipo, en un 30% a 40% de los pacientes fumadores afectados de un adenocarcinoma y en el 10% de los carcinomas escamosos, pero nunca en el CPCP⁶⁹.

La mayoría de mutaciones afectan al gen *K-ras* que se encuentra en el codón 12 del gen.

Aunque es más frecuente encontrar estas mutaciones en fumadores y antiguos fumadores, también se observa en no fumadores, siendo diferente el tipo de mutación encontrado en los dos grupos⁷⁰.

La experiencia confirma el mal pronóstico que confiere la presencia de mutaciones del gen *K-ras* en enfermos operados de CB en estadios I-III A, ya que la supervivencia a los 5 años de aquellos pacientes con mutación de *K-ras* es del 40% en comparación con el 70% de supervivencia de los pacientes que no portaban dicha mutación.

Además, se ha observado una resistencia a la terapia citotóxica de la quimioterapia en aquellos pacientes con mutaciones del *K-ras*.

En un estudio realizado por Woo T. y colaboradores⁷¹, en 190 pacientes afectos de un adenocarcinoma pulmonar en estadio I, observaron una menor supervivencia postoperatoria en aquellos enfermos en que se asociaba la mutación del K-ras (5 años el tiempo libre de enfermedad TLE 61,0% vs 85,8%, P = 0,017) y una expresión superior al 10% del antígeno K-67 marcador de proliferación celular (5-años TLE 68,7% vs 93,2%, P <0,001), El uso combinado de ambos mostraron un mayor riesgo de recurrencia en el grupo de pacientes con un elevado índice de Ki-67 y mutaciones del K-ras, en comparación con el de bajo índice del Ki-67 y sin mutaciones del K-ras (5-años TLE 37,5% vs 93,3%, P <0,001), equiparándose la supervivencia del primer grupo a la de los pacientes afectos de un adenocarcinoma en estadio II.

8.2.1.3- c-jun y c-fos

Una inapropiada expresión de uno o de ambos oncogenes, puede ocasionar una activación crónica de la proliferación celular patológica y un crecimiento neoplásico. Se ha observado una asociación sinérgica del tabaco y el asbesto en esta activación.

Los genes *c-jun* y *c-fos* se expresa en un 30-60% en los CPNCP, en las lesiones bronquiales y alveolares preneoplásicas, pero nunca en el epitelio pulmonar sano.

8.2.1.4- bcl-2

El oncogén *bcl-2* es el responsable de la proteína inhibidora del final común apoptótico celular.

La apoptosis describe los hechos morfológicos y bioquímicos, que conducen de forma programada y fisiológica a la muerte celular. Estos consisten en el deterioro de la membrana, reducción del citoplasma, condensación de la cromatina y la fragmentación nuclear.

En el epitelio bronquial normal, la expresión del *bcl-2* está limitado a las células basales, que constituyen el compartimiento renovable de la mucosa bronquial.

El gen *bcl-2* se altera cuando se produce la traslocación t (14;18). Esta proteína protege a la célula de la muerte celular programada o apoptosis, siendo el efecto oncogénico, secundario a una sobre expresión, una ganancia en su función derivando en un crecimiento neoplásico.

En los CACP, se encuentra una sobre expresión en 70-90% de los casos, mientras que en los CPNCP, el gen bcl-2 se expresa en 15-40%, y dentro de estos se encuentra en una mayor proporción en los carcinomas escamosos respecto a los adenocarcinomas⁷².

Mediante el uso de anticuerpos monoclonales, se han detectado en el 25% de carcinomas epidermoides y el 12% de los adenocarcinomas intervenidos. La supervivencia de estos enfermos parece ser mejor.

8.2.2- GENES DE SUPRESIÓN TUMORAL

Estos regulan el crecimiento, la diferenciación celular y los procesos de apoptosis.

La ausencia de estos genes o la existencia de mutaciones implican la pérdida de sus funciones, como es, la supresión del control del crecimiento celular y en consecuencia la adquisición de un fenotipo maligno.

Entre los genes supresores más estudiados están el p53, RB y p16, los cuales son reguladores negativos del ciclo celular. Su inactivación producida a su vez por una mutación, puede ocasionar una incontrolada proliferación celular y la transformación maligna, observado tanto en los CPNCP como en los CACP^{73,74}.

8.2.2.1- p53

El gen p53 es un gen supresor tumoral, cuyo locus se encuentra en el cromosoma 17p.

Es el responsable de la detención del ciclo celular y de la muerte celular o apoptosis en el caso de que se produzca un daño en el DNA.

El tabaco es un factor contributivo en la mutación del gen supresor tumoral p53, existiendo una relación dosis/respuesta entre el número de cigarrillos fumados y la frecuencia de mutaciones de p53 en pacientes con CB^{75,76}.

La detección de alteraciones del p53 en las células exfoliadas presentes en el esputo y en el lavado bronquio-alveolar, puede ayudar a identificar los pacientes fumadores de alto riesgo y en el diagnóstico precoz del CB. Ocurre como un evento temprano en el desarrollo de la enfermedad, estando ya presente en lesiones preneoplásicas.

Las mutaciones en este gen se han descrito igualmente en tejido sano, periférico a las lesiones tumorales en pacientes con CB.

El gen p53 es una proteína de vida media corta, a veces de difícil detección por métodos de inmunohistoquímica habituales, juega un importante papel en el ciclo celular, como es: la reparación y síntesis del DNA, la diferenciación celular, la transcripción genética, y es la responsable de la muerte celular o apoptosis.

De todas las alteraciones genéticas descritas en el CB, la alteración y mutación del p53 (exones 5-9), con alta prevalencia de G:C a T:A, es el hecho más importante y frecuente de la patogénesis, observándose en un 30% de los pacientes fumadores con CB respecto al 12% de los que lo padecen sin fumar.

Estas mutaciones son frecuentes en otras neoplasias epiteliales de diferente localización, como es el caso de cabeza y cuello, pero infrecuente en otras neoplasias, como es el caso de los hepatocarcinomas^{77,78,79}.

Las mutaciones del gen p53 y dentro del CB, son las más frecuentes del grupo de los genes de supresión tumoral, encontrándose en los CPNCP entre el 75% de los carcinomas escamosos, el 50% de los adenocarcinomas y menos del 20% en los adenocarcinomas bronquioalveolares. En el caso de los CPCP oscila entre el 75 y el 100%⁷³.

La angiogenesis está regulado por varios oncogenes y por genes de supresión tumoral, incluido el p53, ya que éste es un reconocido gen anti angiogénico. El estudio de la mutación del gen p53 en la mucosa bronquial, ofrece un sistema estudio *in vitro* adecuado del efecto del tabaco.

La asociación de la alteración del gen p-53 con la mutación del gen K-ras, se vincula a un peor pronóstico, en comparación con aquellos pacientes afectados de CB y cuyos tumores no contienen ninguna de las dos perturbaciones moleculares.

La pérdida de la función del p53, confiere además una quimioresistencia en las células tumorales tanto *in vivo* como *in vitro*⁸⁰.

8.2.2.2- Gen de supresión tumoral del retinoblastoma (RB)

Es una proteína, localizada en el cromosoma 13p14 y juega un papel central en la regulación de la progresión del ciclo celular. Una pérdida de la

expresión, de la función o de ambos, puede resultar en una incontrolada proliferación celular.

Esta alteración se observa en un 90% de los CPCP, siendo infrecuentes en los CPNCP^{81,82}.

La presencia de esta alteración, asociada a la mutación del gen p53, tiene un significativo impacto negativo, en la supervivencia de pacientes intervenidos quirúrgicamente de CPCNP en estadios I y II.

8.2.2.3- p16

Es una proteína reguladora de la progresión del ciclo celular, localizado en el cromosoma 9p21 y cuya pérdida de la función resulta en una proliferación neoplásica.

Se ha observado alteraciones del gen supresor tumoral p16, en las siguientes situaciones:

- El esputo de fumadores con una correlación con el grado y duración del habito tabáquico (paquetes/año)⁸³.
- En el tejido bronquial normal de fumadores.
- En lesiones premalignas.
- En el 60% de los CPCNP (40% carcinomas escamosos y 20% adenocarcinomas) y tan sólo en el 5% de los CPCP.

Estudios multivariantes han demostrado que la mutación del gen p16, junto con la presencia de mutaciones del oncogén K-ras, se asocian a un peor pronóstico del CB, debido a un mayor porcentaje de recidivas en forma de metástasis a distancia⁸⁴.

D.- CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DEL CB

Se consideran neoplasias pulmonares primarias a aquellos tumores que asientan en el territorio broncopulmonar y que son originarias de sus propias estructuras.

Según la última clasificación de las neoplasias pulmonares primitivas, publicada en el año 1999 y sustentada por la *Organización Mundial de la Salud* (OMS) y por la *Asociación Internacional para el*

*Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC)*⁸⁵, se denominan genéricamente carcinomas broncogénicos, que representan el 90% de todas las neoplasias primitivas de pulmón, a todos aquellos tumores relacionados con el hábito tabáquico y lo componen dos grupos mayores:

- ❖ Carcinoma pulmonar de célula pequeña o microcítico (CPCP), que representan el 20-25%.
- ❖ Carcinoma pulmonar de célula no pequeña (CPNCP), que constituyen el 75-80% restante de las neoplasias pulmonares. A su vez, este grupo está compuesto por:
 - Adenocarcinoma. El cual tiene un subtipo denominado carcinoma bronquioloalveolar.
 - Carcinoma escamoso.
 - Carcinoma indiferenciado de célula grande.

1.- Carcinoma escamoso:

Afecta preferentemente a fumadores.

En nuestra área, es el tipo histológico diagnosticado con mayor frecuencia y representa el 50,6% de todas las neoplasias primarias pulmonares.

Se inicia como una metaplasia escamosa, que evoluciona a carcinoma “in situ” y posteriormente se produce la invasión de la membrana basal y progresión endobronquial. Dos tercios de los tumores tienen una localización central, por lo que ocasiona una obstrucción bronquial, asociándose a neumonitis obstructiva, colapso pulmonar y atelectasia segmentaria, lobar o pulmonar completa según el bronquio afecto.

Dada la particularidad de ser un tumor que produce exfoliación de las células, puede ser detectado en fases iniciales en el estudio citológico del esputo.

Los carcinomas bien diferenciados, se asocian a necrosis tumoral central por la presencia de queratina, dando como resultado una cavitación.

Tiene un crecimiento relativamente lento, necesitando más de 3 ó 4 años para que un carcinoma “in situ” llegue a producir alguna sintomatología.

Tiene tendencia a metastatizar tardíamente, la recidiva local es más frecuente⁸⁶.

Se considera que a igual TNM, tiene un mejor pronóstico que el adenocarcinoma.

2.- Adenocarcinoma:

Representan el 17,7% de las neoplasias de pulmón diagnosticadas en nuestro medio, pero es el tipo histológico más frecuente en Estados Unidos (40%).

Se observa con mayor frecuencia en pacientes jóvenes, en mujeres y en pacientes no fumadores.

Tiene una localización periférica, se producen en el epitelio alveolar, en las glándulas de la mucosa bronquial y en algunas ocasiones se desarrolla en antiguas lesiones infecciosas pulmonares.

Son de crecimiento más rápido, con una mayor y temprana progresión linfático-vascular, respecto a los carcinomas escamosos. Pueden progresar en forma de recidivas a distancia o metástasis, por lo que tienen un peor pronóstico.

Histológicamente están formados por glándulas que producen mucina.

El cambio de composición de los cigarrillos, con un menor contenido de alquitrán y mayor proporción de nitrosaminas, y la utilización de filtros, permite la entrada selectiva de partículas más pequeñas, que se depositan en los bronquios de menor calibre y más periféricos, que es el lugar de asiento preferente de esta estirpe histológica.

Dentro de este grupo y por sus diferentes características histológicas se ha identificado un subtipo, es el carcinoma bronquioloalveolar, que representa entre el 1,5% y el 7% de todos los carcinomas bronquiales. Tiene tres formas de presentación: solitaria, multinodular y difusa.

Hay tumores mixtos con presencia de las dos extirpes celulares hasta ahora mencionadas, en diferentes proporciones llamados carcinomas adenoescamosos y que su incidencia representa entre el 0.4% y el 4%. La localización es frecuentemente periférica. Suelen ser tumores de mayor tamaño (1,5-6 cm de diámetro). Es común la diseminación vascular a

distancia y la metástasis linfática loco regional que se observa en un 50% de los casos. El pronóstico es peor en comparación con los carcinomas escamosos y adenocarcinomas simples de similar estadio clínico.

3.- Carcinoma indiferenciado de célula grande:

Es el tumor menos frecuente del grupo de CPNCP y representa el 6,8% de todos los carcinomas pulmonares.

La localización puede ser indistinta, tanto central como periférica. Tiene una diseminación precoz y un peor pronóstico respecto al resto de CPNCP más diferenciados.

Los tumores periféricos pueden llegar a cavitarse con menor frecuencia (6%), en relación a los carcinomas escamosos (15%-20%).

Dentro de este grupo, se incluye el carcinoma de células claras y el tumor de células gigantes, con una incidencia menor del 1% y con peor pronóstico.

4.- Carcinoma microcítico o de célula pequeña (CPCP):

En nuestra área, es el segundo tipo histológico en frecuencia y representa el 19,4% de todos los carcinomas broncogénicos.

Se relaciona de forma directa con pacientes fumadores.

Es un tumor muy agresivo y pocos pacientes se benefician de la cirugía, ya que se trata de neoplasias muy evolucionadas en el momento del diagnóstico, ya que tiene una tasa mitótica elevada.

Tienen una localización predominantemente central y una progresión precoz local en forma de metástasis linfática hilio-mediastínica y a distancia.

5.- Carcinomas mixtos:

Están compuestos por más de un tipo celular y representan el 5% de todos los carcinomas primarios pulmonares.

E.- FORMAS DE DISEMINACIÓN NEOPLÁSICA

Después de un periodo de tiempo variable en el que el tumor crece en el parénquima pulmonar o en la pared bronquial, se produce una invasión vascular y linfática que drena a los ganglios linfáticos regionales.

Ocasionalmente, metastatiza por vía aérea bronquial, linfática o hematógena, ocasionando nódulos satélites en el parénquima pulmonar, próximos al tumor primario en el mismo lóbulo o en diferente lóbulo del mismo pulmón. Estos nódulos satélites representan un estadio más avanzado, con peor pronóstico.

El drenaje linfático está compuesto por una red de pequeños vasos que acompañan a las ramas bronquioarteriales. Estos canales linfáticos confluyen y drenan sucesivamente a los ganglios linfáticos situados alrededor de los bronquios segmentarios, lobares, principales y mediastínicos.

El drenaje linfático de los lóbulos inferiores y lóbulo medio, se realiza hacia el ligamento pulmonar y el espacio subcarinal. El del lóbulo superior derecho es hacia el espacio traqueobronquial y subcarinal. El parénquima pulmonar dependiente del bronquio lobar superior izquierdo drena hacia el espacio traqueobronquial, región prevascular mediastínica y ventana aortopulmonar. Finalmente todos ellos desembocan en el conducto torácico.

De todas formas, la progresión neoplásica linfática puede ser de forma retrograda hacia la superficie pleural, especialmente en los tumores periféricos.

El tumor primario puede tener un crecimiento local, invadiendo estructuras vecinas, incluyendo y sobrepasando la pleura mediastínica y la pared torácica.

Una vez que se produce la invasión vascular o linfática, las metástasis a distancia son comunes. Aunque en estudios necropsícos, se han encontrado metástasis en cualquier órgano, las localizaciones más frecuentes son: hueso, hígado, glándulas adrenales y cerebro.

F.- MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Una minoría de los pacientes diagnosticados de neoplasia pulmonar, aproximadamente el 5%, no presentan manifestación clínica alguna, siendo el diagnóstico un hallazgo casual.

Los síntomas iniciales de la mayoría, puede ser consecuencia del tumor a nivel local, de su extensión regional intratorácica, de las metástasis a distancia o de algún síndrome paraneoplásico derivado del mismo tumor, como muestra la tabla I⁸⁷.

Tabla I
Frecuencia de los síntomas iniciales del carcinoma broncogénico y posibles causas

Síntomas	Rango frecuencias	Posibles causas
Tos	8-75%	Infiltración tumoral bronquial. Infección acompañante
Pérdida de peso	0-68%	Carcinoma avanzado. Metástasis a distancia
Disnea	3-60%	Obstrucción bronquial, derrame pleural, linfangitis carcinomatosa
Dolor torácico	20-49%	Invasión o compresión de estructuras torácicas
Dolor óseo	6-25%	Invasión local o metástasis ósea
Síntomas neurológicos	3-21%	Invasión local o metástasis cerebrales
Acropaquias	0-20%	Mecanismos neurológicos, hormonales o vasculares
Fiebre	0-20%	Neumonía obstructiva, fiebre tumoral
Disfonía	3-13%	Afectación del nervio recurrente por el tumor o adenopatías mediastínicas metastásicas
Astenia	0-10%	Mecanismos hormonales-inmunológicos. Neuropatía
Disfagia	0-5%	Compresión del esófago, habitualmente por adenopatías mediastínicas aumentadas de tamaño
Síndrome vena cava superior	0-4%	Compresión o infiltración de la vena cava superior
Sibilancias, estridor	0-2%	Obstrucción tumoral de la vía aérea

1.- SÍNTOMAS LOCALES

El carcinoma escamoso y el CPCP, suelen tener una localización central, preferentemente en los bronquios principales, lobares y segmentarios proximales.

A diferencia de los anteriores, el adenocarcinoma y el carcinoma de célula grande, suelen tener una localización más periférica.

La tos, puede ser de aparición reciente o presentar cambios en las características de la misma, cuando es crónica. Estos cambios pueden significar un signo de para el paciente, cuando se acompaña de esputos hemoptoicos.

En ocasiones, los síntomas pueden ya orientarnos sobre el tipo histológico tumoral, como muestra la tabla II. La presencia de estos síntomas aumentaran las sospechas en pacientes de riesgo, por lo que las pruebas diagnósticas irán encaminadas al estudio de la enfermedad.

Tabla II
Patrones orientativos según el tipo histológico

Grupo histológico	Tumor primario	Diseminación regional	Diseminación a distancia	Síndrome paraneoplásico
Carcinoma escamoso	> 50%	<10%	<10%	10-25%
Adenocarcinoma	10-25%	10-25%	10-25%	10-25%
Carcinoma indiferenciado célula grande	<10%	10-25%	10-25%	10-25%
Carcinoma microcítico	20%	50%	50%	50%

2.- SÍNTOMAS DERIVADOS DE LA DISEMINACIÓN REGIONAL

Están causados por el propio tumor o por la presencia de adenopatías aumentadas de tamaño secundario a la progresión linfática metastásica. Pueden apreciarse alteraciones neurológicas por afectación del nervio recurrente laríngeo (disfonía) en los tumores del lóbulo superior izquierdo

y del nervio frénico (parálisis hemidiafragmática) por progresión a nivel mediastínico, como muestra la tabla III.

Tabla III
Síntomas ocasionados por el crecimiento local y la afectación regional del tumor

Carcinoma central	Carcinoma periférico
<u>Por crecimiento local:</u>	
Tos seca	Tos
Hemoptisis	Disnea
Disnea	Dolor torácico, localizado
Estridor, sibilancias	Dolor pleurítico
Fiebre	
Dolor torácico vago	
<u>Por afectación regional:</u>	
Parálisis diafragmática	Dolor hombro/brazo
Disfonía	Síndrome de Horner
Disfagia	Linfangitis carcinomatosa
Fístula broncoesofágica	Derrame pleural
Arritmias, derrame pericárdico	
Síndrome obstrucción vena cava superior	
Derrame pleural	

Los tumores que están situados en el sulcus superior o tumores de Pancoast, pueden afectar al plexo braquial, algunas raíces nerviosas (C8, D1 y D2), y a veces, dañan la cadena simpática torácica y el ganglio estrellado, causando el síndrome de Horner (ptosis palpebral, miosis, enoftalmos y anhidrosis facial homolateral).

Dentro de los tumores periféricos, no resulta extraño la progresión e invasión local de las costillas y/o cuerpos vertebrales.

Los tumores del lóbulo superior derecho pueden tener una progresión hacia el mediastino y condicionar una compresión de la vena cava superior, dando lugar al síndrome de obstrucción de la misma, que cursa con cefalea, edema cervico-facial, circulación colateral venosa torácica, hombros y de las extremidades superiores.

La invasión cardiaca es rara, pero puede infiltrar el pericardio, pudiendo ocasionar una pericarditis (derrame pericárdico, arritmias, etc.).

Puede producirse una compresión o invasión del esófago, desencadenando una disfagia, inicialmente a sólidos y posteriormente a líquidos.

3.- SÍNTOMAS DERIVADOS DE LA DISEMINACIÓN A DISTANCIA EN FORMA DE METÁSTASIS

Alrededor del 40% de los pacientes afectos de CPNCP, presentan inicialmente metástasis a distancia, siendo el porcentaje aún superior en los CPCP.

Aunque pueden asentar prácticamente en cualquier órgano, las localizaciones más frecuentes son: huesos, hígado, cerebro, pleura, glándulas suprarrenales y piel.

Las metástasis óseas (cuerpos vertebrales, costillas, etc.) se encuentran alrededor del 20% de los enfermos en el momento del diagnóstico, manifestándose con dolor intenso bien localizado. Es frecuente la hipercalcemia y la elevación de la fosfatasa alcalina sanguínea.

La localización en el sistema nervioso central inicialmente ocurre en un 10% de los pacientes y otro 15-20% se diagnostican posteriormente. Los síntomas más frecuentes son cefaleas, náuseas, vómitos, déficit motor y alteraciones mentales.

Las metástasis hepáticas se detectan entre el 10% y el 25% de los carcinomas pulmonares, dando lugar a astenia, anorexia, dolor abdominal y hepatomegalia; en la analítica sanguínea se aprecia elevaciones enzimáticas (transaminasas, LDH y fosfatasa alcalina).

Las metástasis suprarrenales suelen cursar de forma asintomática en la mayoría de los casos, hallándose de forma casual en el estudio de extensión de la enfermedad.

4.- SÍNTOMAS DERIVADOS DE LOS SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS

Constituyen un grupo de alteraciones clínicas asociadas a la enfermedad neoplásica, pero sin relación directa con los efectos

locorreccionales ni metastáticos del tumor (tabla IV). En determinados casos, preceden en el tiempo al diagnóstico de la enfermedad⁸⁸.

Tabla IV
Síndromes paraneoplásicos asociados al CB

Sistémicos:
Síndrome tóxico: anorexia y pérdida de peso
Fiebre
Hipotensión ortostática
Hipertensión arterial
Cutáneos:
Eritrodermia
Hipertrichosis lanuginosa adquirida
Eritema giratum repens
Acroqueratosis paraneoplásica
Acantosis nigricans
Queratodermia palmoplantar
Prurito-urticaria
Síndrome de Sweet
Signo de Láser-Trelat
Endocrino-metabólicos:
Síndrome de Cushing
Hipercalcemia no metastásica
Hiponatremia
Secreción inadecuada de ADH
Ginecomastia
Síndrome carcinoide
Hipercalcitoninemia
Elevación de FSH y LH
Hipoglucemia
Hipertiroidismo
Acidosis láctica
Hiperamilasemia
Hipouricemia
Hematológicos-Coagulopatías:
Anemia y policitemia
Leucocitosis y eosinofilia
Trombocitosis
Purpura trombocitopénica
Reacciones leucemoides
Coagulación intravascular diseminada
Tromboflebitis

Esqueléticos:
Osteo-artropatía hipertrófica neumica Acropaquias
Renales:
Glomerulonefritis Síndrome nefrótico
Neurológicos:
Neuropatía periférica Síndrome de Eaton-Lambert Mielopatía necrotizante Retinopatía Encefalopatía Mononeuritis múltiple Pseudo-obstrucción intestinal
Colágeno-vasculares:
Dermatomiositis Polimiositis Lupus eritematoso sistémico Vasculitis

Estos síndromes, se presentan en un 10% de los pacientes, pero su aparición no es impedimento para llevar a cabo un tratamiento potencialmente radical, si así está indicado.

Estos síndromes tienen una evolución paralela al cáncer, requiriendo unas medidas específicas para su tratamiento, ya que en algunos casos pueden comprometer la vida del paciente.

Algunos de estos síndromes, están mediados por sustancias tumorales biológicamente activas, como son hormonas polipeptídicas, prostaglandinas, citoquinas, inmunocomplejos entre otros.

G.- DIAGNÓSTICO

Se deberá alcanzar un diagnóstico citohistológico de certeza por medio de las técnicas diagnósticas instrumentales, que será en lo posible, lo menos molestas y agresivas para el paciente.

En el caso de que se contemple un tratamiento quirúrgico radical, se considerará tanto la resecabilidad del tumor como la operabilidad del paciente.

1.- PRUEBAS DE IMAGEN

1.1.- Radiología simple de tórax:

La radiografía de tórax en dos posiciones, anteroposterior y lateral, es habitualmente la primera técnica utilizada.

La detección de una imagen patológica, ya sea una masa pulmonar, atelectasia, alteraciones hiliares, adenopatías, etc., sugiere la existencia de un CB. Aunque no es útil en la estadificación del tumor.

Es más efectiva en la identificación de los adenocarcinomas pulmonares, ya que su localización más frecuente es periférica^{89,90}.

Además aporta información sobre su extensión y la presencia simultánea de otras enfermedades torácicas, orientando las pruebas exploratorias que se realizarán posteriormente.

1.2.- Tomografía axial computarizada (TC):

Desde que se introdujo esta exploración en la década de los 70 del siglo XX, es la técnica de elección para estudiar el CB, pudiendo servir como guía para realizar otros procedimientos diagnósticos invasivos.

Detecta lesiones menores de 1 centímetro de diámetro, que no son vistas en la radiografía de tórax convencional.

El TC es útil para:

- Obtener datos anatómicos del tumor más precisos como son: las características de la lesión, tamaño, su localización y la relación con las estructuras vecinas.
- Estudio de la presencia y localización de las adenopatías a nivel del mediastino para completar el estudio de estadificación preoperatorio.
- Evaluar la resecabilidad del tumor y poder seleccionar el paciente con enfermedad localizada y evitar así toracotomías innecesarias por tumores irresecables.
- Completar el estudio de extensión del abdomen superior que incluya el hígado y las glándulas suprarrenales^{91,92}.

Las limitaciones de esta exploración, las encontramos en:

- Los pacientes alérgicos a los contrastes yodados.
- En aquellos tumores con infiltración mediastinica, pared torácica y en los tumores del sulcus superior, siendo más útil la Resonancia Magnética Nuclear.
- Una evaluación deficiente de las metástasis ganglionares hiliomediastinicas por una baja sensibilidad (ganglios de tamaño normal pueden tener metástasis microscópicas) y una baja especificidad (el aumento del tamaño ganglionar puede ser reactivo a un proceso benigno).
- La incapacidad de diferenciar una lesión benigna de una maligna^{93,94}.

En ocasiones, los síntomas que presenta un enfermo son poco claros, por lo que deberemos tener en cuenta diversos criterios que pueden orientarnos sobre la naturaleza benigna o maligna de la lesión, como muestra la tabla V.

Tabla V
Criterios clínicos y radiológicos de orientación benigna y maligna de nódulos y masas pulmonares solitarias

	Benignos	Malignos
<u>Clínicos:</u>		
Edad	< 35 años	> 35 años
Síntomas	Ausentes	Presentes
Antecedentes	No fumador Exposición a tuberculosis	Fumador Exposición a. carcinógenos Tumor primario otra localización
<u>Radiológicos convencionales:</u>		
Tamaño	Pequeño (diámetro < 3cm.)	Grande (> 3cm.)
Contorno	Bordes regulares	Bordes especulados
Calcificación	Láminas, difusas, centrales	Rara y excéntrica
Lesiones satélites	Más frecuentes	Menos frecuentes
Igual tras 2 años	Sí	No, hay crecimiento
Tiempo duplicación	< 30 ó > 490 días	Entre 30 y 490 días
<u>Tomografía axial computarizada:</u>		
Calcificación	Difusa o central	Ausente o excéntrica
Grasa	Muy probable hamartoma	Ausente
Contraste venoso	Intensificación < 15 UH	Intensificación > 25 UH

1.3.- Punción Percutánea Transtorácica (PAAF):

Cuando la lesión tiene una localización periférica, la PAAF dirigida por control radioscópico o por TC, puede resultar más rentable para el diagnóstico histológico que la fibrobroncoscopia.

Tiene una sensibilidad de 0.9, pero tiende a disminuir si el diámetro de la lesión es menor a 2 centímetros. La tasa de falsos negativos es del 20-30%.

La complicación más frecuente es el neumotórax, que se presenta entre el 12% y el 30% de los casos, en relación directa con la profundidad del tumor, el tamaño de la lesión, el número de veces que se introduzca la aguja y la coexistencia de enfisema pulmonar. Sólo en una minoría de casos, precisan de la colocación de un drenaje pleural.

En aquellos casos sospechosos de un CB, carentes de enfermedad regional o a distancia, que sean operables, se puede obviar la PAAF y valorar directamente la cirugía.

La PAAF está recomendada en los siguientes casos:

- ❑ Pacientes con un elevado riesgo quirúrgico.
- ❑ Lesiones que clínica y radiológicamente tienen características de benignidad.
- ❑ Paciente no candidato a la cirugía por ser inoperable y/o tener un tumor irresecable, pero que requiere de un diagnóstico histológico para recibir quimioradioterapia.

1.4.- Resonancia Nuclear Magnética (RNM):

Debido a las limitaciones inherentes de la propia técnica, no es útil en el estudio del CB a nivel torácico.

Las principales limitaciones son:

- ❑ Su elevada susceptibilidad a los artefactos provocados por el movimiento (respiratorio y cardiaco).
- ❑ Baja densidad protónica del parénquima pulmonar.

- ❑ Múltiples artefactos generados por las numerosas interfaces entre el aire y los tejidos blandos del parénquima pulmonar.

Sus ventajas diagnósticas son:

- ❑ Facilidad para valorar las estructuras vasculares hiliares y mediastínicas sin necesidad de administrar contraste endovenoso.
- ❑ Mayor capacidad de diferenciación tisular, que permite distinguir entre diferentes tipos de lesiones.

En la estadificación del cáncer de pulmón, la RMN es útil principalmente para:

- ❑ Valorar la invasión de la pared torácica.
- ❑ Estudio de los tumores del surco torácico superior.
- ❑ Evaluación de la extensión tumoral a nivel mediastínico.
- ❑ Valoración de la invasión de las estructuras vasculares en pacientes alérgicos a los contrastes yodados.
- ❑ Caracterización de las adenopatías mediastínicas^{95,96}.
- ❑ Diferenciación entre la recidiva local y los cambios post-tratamiento.
- ❑ Estudio de las metástasis extratorácicas como las suprarrenales, sistema nervioso central, óseas, etc.^{97,98}.

1.5.- Tomografía de emisión de positrones (PET):

Desde tiempos más recientes y en concreto desde la década de los 90 del siglo pasado, se dispone del PET que utiliza un radiofármaco análogo a la glucosa que se denomina ¹⁸F-fluoro-2-desoxi-glucosa (¹⁸F-FDG), y que aporta información sobre las características metabólicas de la lesión y permite ver detalles anatómicos de la vecindad del tumor^{99,100,101,102}.

La fusión de la tomografía de emisión de positrones y la TC permite ver detalles anatómicos y metabólicos con gran precisión, minimizando las desventajas inherentes a ambas técnicas cuando se utilizan aisladamente.

El tiempo transcurrido entre el momento de la inyección endovenosa del radiofármaco ^{18}F -FDG y el momento de obtención de las imágenes es de 60 minutos, puesto que el equilibrio no se alcanza generalmente hasta los 45 a 60 minutos después de la inyección.

Detecta el incremento de la captación glucosa por parte de las células que tienen un elevado metabolismo de glucosa, como son las tumorales, dando la posibilidad de obtener datos semicuantitativos de la captación del ^{18}F -FDG en el organismo, mediante el llamado índice de captación estandarizado (SUV *standardized uptake values*).

El SUVmax es un indicador aproximado del índice metabólico del tumor, se define como la captación del trazador en el tumor, dividida por la dosis inyectada normalizada para el peso del paciente:

$$\text{SUVmax} = \text{Captación tumoral (kBq/ml)} / (\text{Dosis inyectada kBq} / \text{Peso del paciente gr}).$$

De Geus-Oei LF y colaboradores¹⁰³ en su estudio sobre biología del ^{18}F -FDG en los CPNCP, observan en los tumores diferenciados, una sobreexpresión de los transportadores celulares de la glucosa (GLUT-1 y GLUT-3) que determinan un aumento de la acumulación del ^{18}F -FDG, siendo mayor en los carcinomas escamosos (SUVmax medio 13.4 gr/ml +/- 4.9) respecto a los adenocarcinomas (SUVmax medio 7.1 gr/ml +/- 3.3) y los carcinomas indiferenciados de célula grande (SUVmax medio 5.9 gr/ml +/- 1.9). En definitiva, el grado de acumulación del ^{18}F -FDG depende especialmente de GLUT-1, GLUT-3 y de la diferenciación celular del tumor.

Es un instrumento de diagnóstico por la imagen, útil para la estadificación tumoral^{104,105}. Estos son:

- La diferenciación entre los tumores malignos y benignos¹⁰⁶.
- La medición del tamaño tumoral a partir de los 7 milímetros de diámetro con una sensibilidad del 89%.
- La delimitación del tumor de las estructuras vasculares es relevante.
- Identificación de los ganglios metastásicos a nivel del hilio y del mediastino^{107,108}.

- Identificación de posibles metástasis a distancia.
- La estadificación pre y post tratamiento¹⁰⁹.
- Evaluar los cambios postoperatorios.
- Determinar la respuesta al tratamiento quimioterápico mediante la medición del SUVmax^{110,111}.
- Identificación de las posibles recidivas tumorales. Hanin y colaboradores¹¹² le dan un valor pronóstico en tumores en estadios I y II.

Uno de los inconvenientes son los falsos negativos, como es el caso de los carcinomas bronquioloalveolares que pueden ser metabólicamente inactivos, y falsos positivos como es el caso de los procesos inflamatorios/infecciosos que son metabólicamente activos, estos requerirán de la confirmación histológica por biopsia o punción¹¹³.

Se ha estudiado, el uso del valor de captación estandarizado (SUVmax) del tumor primario como posible factor pronóstico respecto a la supervivencia, confirmándose que el aumento del SUVmax del tumor primario se correlaciona con los tumores menos diferenciados¹¹⁴, siendo un factor de mal pronóstico en los pacientes afectados de CB, incluso independientemente del estadio de la enfermedad^{115,116,117}.

Varios estudios, revelan que el TLE tiene una significativa correlación con el valor del SUVmax (<7 gr/ml versus ≥ 7 gr/ml)^{118,119}.

2.- CITOLOGÍA DE ESPUTO

Se realizan tres citologías de esputo matutino seriadas en días consecutivos. La especificidad global de la técnica como método diagnóstico del CB alcanza el 0,99. La sensibilidad general es de 0,66, aunque difiere según la localización anatómica de la lesión, central (0,71) o periférica (0,49)¹²⁰.

En la práctica, los pacientes que presentan hemoptisis, tumores mayores de 2,4 centímetros de diámetro, de localización central y del grupo histológico carcinoma escamoso, tienen mayores posibilidades de ser diagnosticados mediante el estudio citológico del esputo.

3.- FIBROBRONCOSCOPIA

Esta exploración es utilizada para el diagnóstico, estadificación y en algunos casos para el tratamiento del CB.

Las técnicas diagnósticas incluyen: la biopsia endobronquial, el lavado bronquioalveolar (BAL), el cepillado bronquial y la punción aspiración transbronquial por eco endoscopia (EBUS)¹²¹.

Es una prueba útil y de elección para el diagnóstico de los tumores centrales del árbol traqueobronquial hasta la 3ª división bronquial (subsegmentaria).

En las lesiones radiológicas centrales, las biopsias bronquiales proporcionan la mayor sensibilidad (0,74), seguidas del cepillado bronquial (0,59) y los lavados bronquiales (0,48)^{122,123}.

Globalmente, en el caso de la lesión endobronquial de situación radiológica central, la sensibilidad de todas las técnicas broncoscópicas combinadas alcanza un 0.88. Mientras que, en el caso de que la lesión no sea visible en la fibrobroncoscopia, debido a su localización radiológica más periférica, la sensibilidad se reduce al 0.69, con los siguientes valores parciales: cepillado bronquial 0.52, biopsia transbronquial 0.46 y el lavado broncoalveolar 0.43.

La sensibilidad de la punción-aspiración transbronquial es de 0,56. Esta técnica resulta de gran ayuda, tanto para el diagnóstico de las adenopatías peribronquiales, como en los casos de tumores extrabronquiales con presencia de mucosa sana, pero que condicionan una compresión extrínseca tumoral. También es útil en las lesiones con gran contenido necrótico.

Tiene una tasa de complicaciones y mortalidad de 0,12% y 0,04% respectivamente. La biopsia transbronquial, aún en manos expertas, puede ocasionar hemoptisis en un 3,7% de los pacientes y neumotórax en un 5,5%.

4.- OTRAS TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS:

4.1.- Ecografía transesofágica (EUS) es útil para la valoración del factor T a nivel mediastínico (T3 y T4) y del factor N (tamaño, definición de los bordes del ganglio y su estructura ecográfica) con una sensibilidad y especificidad de 89% y 83%, respectivamente^{124,125}.

4.2.- Mediastinoscopia cervical convencional y extendida permite explorar los ganglios linfáticos de las regiones pretraqueal, paratraqueal y subcarinal anterior que corresponden a los niveles 2L, 2R, 4L, 4R y 7. Esta exploración puede ser extendida a los espacios subaortico (nivel 5) y paraaortico (nivel 6). Tiene una baja morbimortalidad^{126,127,128}.

4.3.- Mediastinotomía anterior, consiste en el acceso quirúrgico del mediastino de forma extra pleural a través del 2º cartílago costal paraesternal. En el lado derecho, este procedimiento permite tomar biopsias de los ganglios hiliares, los cercanos a la vena cava superior, tráquea y arteria pulmonar. En el lado izquierdo evalúa los ganglios situados en el espacio subaórtico (nivel 5) y paraaórtico (nivel 6).

4.4.- Videotoracoscopia, es una técnica mínimamente invasiva, útil en el diagnóstico y estadificación del cáncer de pulmón. Tanto en el estudio del tumor (T) en nódulos, masas pulmonares y posible progresión de la enfermedad a nivel pleural, así como de los ganglios mediastínicos de los niveles 5, 6, 7, 8 y 9 (N)^{129,130,131}.

H.- ESTADIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD

El estadio del cáncer es en la actualidad, el factor pronóstico más importante para conocer la supervivencia, y tiene también repercusión en la estrategia del tratamiento.

Este trabajo realizado durante los años 2006-2010, utiliza la sexta edición de la Clasificación TNM de los Tumores Malignos que publicó Mountain¹³² en el año 1997 (tabla VI).

Tabla VI
Clasificación TNM según Mountain (1997)
Tumor primario (T)

Tx	Tumor probado por la presencia de células neoplásicas en el esputo o lavado bronquial, pero sin evidencia radiológica o broncoscópica.
To	No hay evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma “in situ”.
T1	Tumor de ≤ 3 cm en su diámetro mayor, rodeado por pulmón o pleura visceral libre de enfermedad, sin evidencia broncoscópica de invasión del bronquio principal.
T2	Tumor > 3 cm de diámetro mayor, invasión del bronquio principal a más de 2 cm de la carina y/o invasión de la pleura visceral.
T3	Tumor de cualquier tamaño que invade una de estas estructuras: pared torácica (incluyendo el sulcus superior), diafragma, pleura mediastínica, pericardio parietal, tumor en el bronquio principal a menos de 2 cm de la carina, atelectasia asociada o neumonitis obstructiva de todo el pulmón.
T4	Tumor de cualquier tamaño que invade las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, cuerpo vertebral, carina, tumor con derrame pleuropericárdico maligno, presencia de nódulos satélites tumorales en el mismo lóbulo del tumor primario. Si el derrame pleural y pericárdico no tiene células neoplásicas y no está relacionado directamente con el tumor, debe ser excluido como elemento de estadificación y el tumor debe ser estadificado como T1, T2 o T3.

Ganglios linfáticos regionales (N)

Nx	Los ganglios no pueden ser determinados.
No	Ausencia de metástasis ganglionares
N1	Ganglios peribronquiales o hiliares ipsilaterales metastásicos y ganglios intrapulmonares comprometidos por extensión directa del tumor primario.
N2	Ganglios mediastínicos y/o subcarinales metastáticos.
N3	Metástasis en los ganglios hiliares y mediastinales contralaterales, escalénicos o supraclaviculares ipsilaterales o contralaterales.

Metástasis a distancia (M)

Mx	No se puede establecer la presencia de metástasis.
Mo	Ausencia de metástasis.
M1	Presencia de metástasis. Nódulos tumorales en diferente lóbulo del tumor primario.

El sistema TNM, de forma secundaria, ayuda a la selección del tratamiento más adecuado para cada situación y permite aventurar un pronóstico aproximado sobre la supervivencia del paciente (tabla VII).

Tabla VII
Agrupación por estadios

Estadio 0	Carcinoma “in situ”
Estadio Ia	T1NoMo
Estadio Ib	T2NoMo
Estadio IIa	T1N1Mo
Estadio IIb	T2N1Mo T3NoMo
Estadio IIIa	T3N1Mo T1N2Mo T2N2Mo T3N2Mo
Estadio IIIb	T4NoMo T4N1Mo T4N2Mo T4N3Mo T1N3Mo T2N3Mo T3N3Mo
Estadio IV	Cualquier T, cualquier N, M1

La evaluación de la extensión tumoral, se inicia también con la anamnesis y la exploración física, que pueden ser determinantes en el estadio tumoral (presencia de parálisis recurrencial, síndrome de compresión de la vena cava superior o adenopatías supraclaviculares).

Puede completarse con métodos de imagen o instrumentales, como endoscopias o técnicas quirúrgicas poco invasivas (mediastinoscopia, toracoscopia, etc.). Cuanto mayor es la intensidad de la exploración, mayor

certeza clasificatoria y mayor concordancia con la clasificación patológica tras la resección tumoral.

Si bien un estadio avanzado (afectación de cuerpo vertebral, aurícula, esófago y grandes vasos), no contraindica la resección, la complejidad de estas resecciones, la morbimortalidad asociada y la alta probabilidad de realizar resecciones incompletas, desaconsejan en la mayoría de los casos, su realización.

La *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) ha creado recientemente un grupo de trabajo, para proponer modificaciones para la 7ª edición de la Clasificación TNM en lo relativo al CB (2009). En este contexto, un grupo de expertos ha evaluado la posible utilidad de nuevos factores pronósticos^{133,134}.

I.- TRATAMIENTO

A pesar de los constantes avances en el conocimiento de la biología y etiopatogénesis de esta enfermedad, así como de las innovaciones diagnósticas y terapéuticas, la tasa de supervivencia a los 5 años está entre el 13 y el 15%, ha permanecido estable durante las últimas 3 décadas.

La cirugía persiste como la base del tratamiento de los tumores resecables en pacientes operables, mientras que la quimioterapia y la radioterapia son las alternativas de elección en pacientes con enfermedades avanzadas o inoperables.

La histología, la extensión del tumor y el estado clínico del paciente, son los principales factores que han de ser considerados, a la hora de decidir la modalidad terapéutica idónea.

1.- TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El objetivo del tratamiento quirúrgico del CB es la erradicación de la enfermedad mediante su extirpación completa.

La evolución postoperatoria a medio y largo plazo, muestra que alrededor de la mitad de los pacientes a quienes se ha sometido una resección quirúrgica aparentemente completa, tiene una recidiva de su enfermedad, principalmente en forma de metástasis a distancia. Esto indica que el carcinoma estaba ya diseminado en el momento de su evaluación inicial, y que la estadificación de la lesión identificada y extirpada, no coincidía con la extensión total de la enfermedad.

Los métodos actuales de clasificación de la extensión anatómica tumoral tienen limitaciones para diagnosticar metástasis subclínicas. Asumida está premisa, la misión de la cirugía es la extirpación total de las lesiones identificadas, única maniobra terapéutica que se asocia a largas remisiones de la enfermedad y a su curación.

Ante la posibilidad de ofrecer el tratamiento quirúrgico a un paciente con CB, es necesario plantearse dos dudas: ¿está el paciente en condiciones de ser sometido a la intervención planeada? y ¿permite la extensión tumoral una resección completa?

La valoración de la operabilidad, es decir la capacidad del paciente de ser sometido a una resección pulmonar con un riesgo aceptable y con posibilidad de recuperación postoperatoria suficiente para llevar una vida digna, contestará la primera pregunta.

La estadificación clínica del tumor, que evalúa su extensión anatómica, contestará la segunda.

1.1.- OPERABILIDAD

Representa la capacidad del paciente, a ser sometido a una resección pulmonar con un riesgo aceptable, con la posibilidad de una recuperación postoperatoria suficiente para llevar una vida diaria correcta.

La valoración de la operabilidad se inicia con la historia clínica y la exploración física, donde se evaluará el estado general del paciente, la comorbilidad y las enfermedades incapacitantes entre otras.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica se asocia frecuentemente al CB, por lo que la operabilidad se centra principalmente en la evaluación de la función pulmonar y en el cálculo de la capacidad pulmonar postoperatoria residual^{135,136,137}.

Esta evaluación requerirá de pruebas de creciente complejidad, realizadas de forma secuencial:

- Se debe de disponer de una gasometría arterial basal.
- En primer lugar unas pruebas funcionales respiratorias, que incluirán: el volumen espiratorio en el primer segundo (FEV¹), la capacidad vital forzada (CVF) y la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLco).

- En segundo lugar, la gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión cuantificada para el cálculo de la función pulmonar post-resección. Indicada en aquellos casos, en que el volumen máximo espiratorio en el primer segundo (FEV¹) o la DLco sean inferiores al 80% del valor teórico¹³⁸.
- En tercer lugar, pruebas de esfuerzo incremental para la valoración de la capacidad cardiopulmonar, indicadas en aquellos casos en que el FEV1 y la difusión de CO estuviera por debajo del 80% del valor teórico^{139,140}.

1.1.1.- Criterios de inoperabilidad:

Hay una serie de situaciones del propio paciente que desaconsejan la intervención quirúrgica:

1.1.1.1.- Generales:

- Estado clínico deteriorado e irreversible (índice de Karnofski < 60%) (tabla VIII).
- Enfermedades graves e incontrolables que alteran de forma permanente las capacidades básicas físicas y fisiológicas del paciente.
- Enfermedades asociadas de mal pronóstico a corto plazo.
- Edad mayor de 80 años que requieran de una resección mayor, como una neumonectomía, salvo en casos muy seleccionados.
- Negativa del paciente a ser intervenido.

Tabla VIII
Estado clínico: índice de Karnofsky

%	Estado
100	Normal. Asintomático
90	Mínimos síntomas con actividad normal
80	Actividad normal sin esfuerzo
70	No trabaja, cuida de sí mismo
60	Requiere de asistencia ocasional
50	Cuidados médicos frecuentes
40	Incapacitado. Cuidado y asistencia especial
30	Indica hospitalización
20	Muy enfermo, precisa de hospitalización
10	Moribundo
0	Fallecido

1.1.1.2.- Pulmonares:

- ❑ Presión arterial del Co₂ (PaCo₂) superior a 45 mmHg e irreversible.
- ❑ CVF inferior al 45% e irreversible.
- ❑ FEV₁ preoperatorio real inferior al 1 litro e irreversible.
- ❑ FEV₁ predictivo postoperatorio inferior a 800 cc o inferior al 30% del valor teórico¹⁴¹.

1.1.1.3.- Cardiovasculares:

- ❑ Infarto agudo de miocardio seis semanas antes de la intervención. La resección pulmonar deberá demorarse seis semanas o realizarse posteriormente a la revascularización miocárdica.
- ❑ Arritmia ventricular e insuficiencia cardíaca congestiva incontroladas.
- ❑ Enfermedad vascular periférica. En casos de estenosis carotídeas superior al 50% del calibre de la arteria en pacientes mayores de 75 años, y en estenosis del 70% en pacientes más

jóvenes. Se considerará previamente la revascularización arterial.

Un reciente documento de consenso de la *Internacional Association for Study of Lung Cancer (IASLC)* recomienda que la evaluación del paciente se realice en el seno de un grupo de expertos (radiólogo, cirujano torácico, oncólogo médico, anatomopatólogo, neumólogo y radioterapeuta médico), para la toma de decisiones sobre la mejor opción terapéutica.

1.2.- RESECABILIDAD

La resecabilidad se contempla cuando el tumor puede extirparse en su totalidad en el procedimiento quirúrgico, para ello es imprescindible haber realizado una acertada estadificación clínica del tumor.

La estadificación o clasificación de la extensión tumoral, es básica entre otros objetivos, para la toma de decisiones terapéuticas, para la homogeneización de criterios dentro de los grupos de trabajo y para la información pronóstica.

La estadificación clínica del tumor, que evalúa su extensión anatómica, se realiza mediante el sistema internacional T (tumor), N (ganglio linfático) y M (metástasis), define la extensión anatómica del tumor y la resecabilidad del mismo.

La recomendación más reciente de la (IASLC)¹⁴² se basa en el uso secuencial de exploraciones de creciente complejidad e invasión, agrupadas en tres fases:

1. En la fase 1, para la evaluación inicial de la extensión tumoral se incluye la anamnesis, la exploración física, la radiografía de tórax anteroposterior y lateral y la analítica sanguínea. Pueden determinar un aproximado estadio tumoral, como en el caso de la presencia de una parálisis recurrencial, un síndrome de compresión de la vena cava superior o la presencia de unas adenopatías supraclaviculares.
2. En la fase 2 están incluidas la fibrobroncoscopia, la TC, el PET exploración útil en la estadificación ganglionar y en la detección de metástasis a distancia¹⁴³ y la resonancia magnética cerebral en pacientes sintomáticos, de alto riesgo o en aquellos que recibirán tratamiento de inducción.

3. Para la fase 3, se reservarán los métodos más invasivos, como la mediastinoscopia (para tumores potencialmente resecables con adenopatías superiores a 10 mm en su eje menor vistas en la TC); la mediastinotomía paraesternal izquierda (como complemento a la mediastinoscopia en tumores izquierdos); la broncoscopia y esofagoscopia con punción dirigida por ecografía (para la exploración de las adenopatías paraesofágicas, de la ventana aortopulmonar y traqueobronquiales); la toracocentesis en el caso de que se deba de filiar un derrame pleural; y la toracoscopia para completar el estudio de la cavidad pleural en el caso de presencia de derrame pleural con citología negativa.

Si bien un estadio avanzado no contraindica la resección, teniendo en cuenta los adelantos en las técnicas quirúrgicas y anestésicas que permiten la resección de cualquier estructura intratorácica (cuerpo vertebral, aurícula, esófago y grandes vasos), la complejidad de estas resecciones, la elevada morbimortalidad asociada y la alta probabilidad de practicar resecciones incompletas, desaconsejan en la mayoría de los casos, su realización. La tabla IX muestra los casos de dudosa resección completa.

Tabla IX
Situaciones en las que la resección completa es improbable o
desaconsejada por su elevada complejidad y morbimortalidad

<u>Invasión del mediastino</u>
Síndrome de vena cava superior Invasión esofágica Invasión intrapericárdica de las venas y arterias pulmonares Invasión de arteria pulmonar común Invasión de la aorta Invasión cardiaca Afectación del nervio recurrente Parálisis frénica por invasión del mediastino
<u>Invasión de la vía aérea</u>
Invasión traqueal extensa Invasión de la carina asociada a afectación ganglionar
<u>Invasión de serosas</u>
Derrame pleural maligno Derrame pericárdico malino
<u>Otras situaciones</u>
Invasión de cuerpos vertebrales Salvo excepciones, metástasis a distancia

1.2.1.- CRITERIOS DE RESECCIÓN COMPLETA

El tipo de intervención quirúrgica realizada tiene una indudable repercusión pronóstica.

La cirugía denominada completa (R0), curativa o presuntamente curativa es la que se asocia a una supervivencia más prolongada en comparación con las resecciones incompletas (R1). No es posible evaluar la cirugía, cuando no se realiza la exploración del mediastino y se completa la linfadenectomía hiliomediastinica, en estos casos se considera la resección como Rx.

Para que una resección pueda considerarse completa (R0), toda la enfermedad conocida debe haberse extirpado, así como los márgenes de

resección deben estar libres de tumor confirmado microscópicamente, y debe de haberse realizado una linfadenectomía hiliomediastínica completa^{144,145}.

La resección completa, precisa de las siguientes condiciones para considerarla como tal:

- La resección pulmonar mínima, salvo cuando haya compromiso funcional, será la lobectomía, ya que las resecciones sublobares tienen una mayor tasa de recidiva local^{146,147,148}.
- Las estructuras vecinas del tumor que estén claramente infiltradas o íntimamente adheridas al tumor, se extirparán en bloque con la porción parenquimatosa que se reseque, con la finalidad de no atravesar el tumor y evitar la diseminación de células tumorales en el campo quirúrgico.
- Los márgenes de resección del tumor, tienen que estar libres de enfermedad comprobados microscópicamente. Se consideran márgenes de resección, los muñones bronquiales, venosos y arteriales, el tejido blando peribronquial y cualquier margen periférico cerca del tumor o del tejido reseado adicionalmente.
- La disección ganglionar debe ser completa, o bien, una disección ganglionar sistemática específica del lóbulo. Esta última implica la disección y el estudio histológico de los ganglios intrapulmonares e hiliares y, al menos, tres de las siguientes estaciones ganglionares mediastínicas dependiendo de la localización lobar del tumor primario:

1.- Para el lóbulo superior derecho y lóbulo medio, estas estaciones ganglionares son la subcarínica y dos de las siguientes estaciones: región paratraqueal superior derecha, paratraqueal inferior derecha y pretraqueal.

2.- Para el lóbulo inferior derecho, las estaciones subcarínica, paratraqueal inferior derecha y paraesofágica o la del ligamento pulmonar inferior.

3.- Para el lóbulo superior izquierdo, las estaciones subcarínica, subaórtica y la mediastínica anterior.

4.- Para el lóbulo inferior izquierdo, las estaciones subcarínica, paraesofágica y la del ligamento pulmonar inferior.

La linfadenectomía hiliomediastínica debe de incluir un mínimo de seis ganglios, tres procedentes de las estaciones intrapulmonares o hiliares y tres ganglios de las estaciones mediastínicas, una de las cuales debe ser la subcarínica¹⁴⁹.

- No debe haber extensión extracapsular de la enfermedad en los ganglios extirpados separadamente o en aquellos que están incluidos en el espécimen pulmonar principal¹⁵⁰.
- El ganglio mediastínico más alto y más bajo que se han extirpado, deben de estar libres de enfermedad.

2.- TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL CPNCP

2.1- Estadio I

El estadio clínico I lo componen los subtipos IA que es el T1N0M0 y el IB o T2N0M0. Los pacientes con un carcinoma en estos estadios, deben ser tratados como primera opción mediante la intervención quirúrgica siempre que no hallan circunstancias que lo impidan, como es la elevada comorbilidad, reserva respiratoria muy deteriorada, etc. Se procede de esta forma, ya que tras realizarse una resección pulmonar reglada completa (lobectomía, bilobectomía y neumonectomía), se obtienen los mejores resultados en términos de supervivencia, siendo está a los 5 años, alrededor del 80% en el estadio IA y del 60% en el estadio IB¹⁵¹.

La lobectomía es la resección más habitual en este estadio, pero la invasión endobronquial puede obligar a realizar en algunos casos la resección del bronquio en manguito para preservar el resto del pulmón.

El traspaso de la cisura por parte del tumor, puede obligar a la realización de una resección atípica de un segmento de ese lóbulo, bilobectomía o incluso una neumonectomía¹⁵².

La morbilidad se incrementa en pacientes mayores de 60 años y la mortalidad operatoria admitida es inferior al 2%.

Actualmente no se realiza quimioterapia ni radioterapia antes de la cirugía (tratamientos neoadyuvantes). Tampoco la radioterapia postcirugía

(adyuvante) ha logrado mejorar el pronóstico cuando la resección pulmonar fue completa, pero si se aconseja cuando la resección no fue radical.

Los pacientes que no puedan ser intervenidos, es aconsejable realizar radioterapia (65 Gray) ya que se alcanzan supervivencias de entre el 6% y el 32% a los 5 años.

2.2.- Estadio II

El estadio clínico II, lo componen los subtipos IIA que corresponde al T1N1M0 y el IIB que lo componen el T2N1M0 y T3N0M0.

La afectación ganglionar intrapulmonar o hiliar y la invasión de las estructuras periféricas clasificadas como T3, hacen descender la supervivencia a 5 años al 40-45%.

La afectación ganglionar N1, es de difícil evaluación preoperatoria y no se la considera para valorar la reseccabilidad, salvo en aquellos pacientes que la afectación tumoral obligue a una resección pulmonar amplia, como pudiera ser la neumonectomía y su función pulmonar no lo permitiera.

Cuando hay afectación de la pleura parietal o mediastínica, diafragma, bronquio principal a menos de 2 centímetros de la carina, pared torácica y del pericardio parietal, todos ellos considerados T3, no impiden la resección quirúrgica, que deberá realizarse en bloque para asegurar la radicalidad de la exeresis^{153,154}.

2.3.- Estadio IIIA

El estadio clínico III se subdivide en IIIA y IIIB.

El subestadio IIIA está formado por el T3N1M0 y los T1-3N2M0.

La indicación terapéutica se ajustará a cada situación concreta; así los casos estadificados como T3N1M0, deberán ser sometidos a tratamiento quirúrgico radical, con el que se ha referido una supervivencia a los 5 años alrededor del 25%; se podría completar con radioterapia, en aquellos casos que la resección no haya sido radical.

Los pacientes incluidos en el estadio IIIA por el componente N2, constituyen un grupo heterogéneo en cuanto a la supervivencia se refiere, ya que depende del momento del diagnóstico: preoperatorio,

intraoperatorio o en la pieza quirúrgica; del número de ganglios y de los niveles ganglionares afectos^{155,156}.

La indicación en estos casos será el de tratamiento multimodal, combinación de quimioterapia y/o radioterapia neoadyuvantes de forma concurrente en el mismo tiempo, y seguido de cirugía con finalidad radical, en aquellos casos en los que se aprecie una respuesta al tratamiento.

2.4.- Estadio IIIB

El subestadio IIIB, comprende los casos estadificados como T4N0-3M0 y T1-3N3M0. Globalmente la supervivencia a los 5 años desciende al 5%.

Deberán recibir quimioterapia y radioterapia de forma combinada. Cuando hay presencia de derrame pleural maligno (T4), se indicará únicamente quimioterapia.

Se puede plantear el tratamiento quirúrgico en unas circunstancias especiales, como son los T4N0-1M0¹⁵⁷ con la presencia de nódulos satélites en el mismo lóbulo pulmonar que el tumor primario, la afectación de la carina principal y la invasión de un cuerpo vertebral, siempre y cuando hubiera posibilidades de realizar una resección radical y no exista afectación ganglionar mediastínica.

La afectación ganglionar N3, por tratarse de una enfermedad localmente extendida, se la considera no tributaria de cirugía.

2.5.- Estadio IV

Se caracteriza por la presencia de metástasis a distancia, independientemente de cualquier T o N.

El tratamiento de elección en este estadio es la quimioterapia.

El tratamiento quirúrgico se contempla en pacientes seleccionados, en aquellos casos que tanto la lesión pulmonar como la metastásica (cerebral, pulmonar homolateral y suprarrenal), puedan extirparse completamente, y descartada preoperatoriamente la existencia de adenopatías mediastínicas.

El factor pronóstico más importante en estos casos, es la resección radical¹⁵⁸.

3.- TRATAMIENTO DEL CPCP

En general, el pronóstico de esta estirpe tumoral, es peor que el de los no microcíticos, ya que sin tratamiento, la media de supervivencia de la enfermedad es de 2 a 3 meses, y tan sólo un 4% de los pacientes tratados superan los 5 años.

Los principios generales de la cirugía se aplican tanto al carcinoma microcítico como al no microcítico. Sin embargo, el hecho de que la mayoría de pacientes con CPCP en el momento del diagnóstico, presentan ya metástasis a distancia o infiltración del mediastino, sea directa o ganglionar, hace que pocos enfermos sean candidatos a la resección quirúrgica.

Algunos aparecen en forma de nódulo pulmonar solitario y son diagnosticados en el momento del acto quirúrgico. En estos casos se recomienda la resección quirúrgica radical y posteriormente quimioterapia adyuvante.

Para estadios más avanzados, la resección pulmonar se añade a un tratamiento multidisciplinario.

Otra indicación para la resección quirúrgica sería la extirpación de lesiones residuales después de la quimio-radioterapia.

Dentro del carcinoma microcítico contemplamos dos situaciones: la limitada y la extendida.

3.1- Enfermedad limitada

En este caso, la enfermedad está circunscrita al tórax, incluyendo los ganglios mediastínicos homo y contralaterales que sean abarcables en un campo de radioterapia. Se corresponde a los clasificados entre los estadios I y IIIB del TNM.

Deben ser tratados con quimioterapia y radioterapia torácica de forma concurrente.

Se logran respuestas completas en el 45-70% y medias de supervivencia en torno a los 14 a 16 meses. Cuando se obtenga respuesta completa se completará con radioterapia craneal profiláctica.

Si tras una reestadificación exhaustiva, el tumor se clasifica en el estadio I, se valorará la resección quirúrgica seguida de quimioterapia e irradiación craneal profiláctica.

3.2- Enfermedad extendida

En estos casos se demuestra la presencia de metástasis a distancia (estadio IV).

Se aconseja el tratamiento quimioterápico, lográndose un 20-30% de respuestas completas y medias de supervivencia de 8 a 9 meses.

Se completará con radioterapia craneal profiláctica, en aquellos casos de respuesta completa.

4.- COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

Alrededor de una tercera parte de los pacientes intervenidos tienen algún tipo de complicación postoperatoria (ver tabla X) y un 6% fallecerá en el postoperatorio inmediato.

Los factores que incrementan la morbimortalidad^{159,160} son:

- La edad superior a 70 años.
- La neumonectomía, en especial la derecha.
- La comorbilidad, sobre todo la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cardiopatías, enfermedad vascular periférica y la diabetes mellitus.
- La terapia de inducción.

Tabla X
Complicaciones postoperatorias más frecuentes y su frecuencia relativa

<u>Relacionadas con la cirugía</u>
Fugas aéreas (1,6-6,8%)
Cámara pleural residual (4,6%)
Empiema (2,4-4,4%)
Infección de herida (0,3-3%)
Fístula bronco-pleural (1,4-4,4%)
Neumotórax (2%)
Hemotórax (0,7-3%)
<u>Respiratorias</u>
Neumonía (1,4-11,3%)
Atelectasia (2,5-5,5%)
Insuficiencia respiratoria (0,6-5,1%)
Embolismo pulmonar (0,3-0,8%)
Edema pulmonar (3,7%)
<u>Cardiovasculares</u>
Arritmia cardíaca (4-8,9%)
Insuficiencia cardíaca (1%)
Infarto de miocardio (0,3-0,8%)
<u>Complicaciones extratorácicas</u>
Insuficiencia renal (0,5-2%)
Infarto cerebral (0,1-1%)
Gastrointestinales (0,4-3,1%)
Tromboflebitis (0,3%)

J.- PRONÓSTICO

En general, el pronóstico de los pacientes afectados de CB es malo; teniendo en cuenta todos los estadios, la supervivencia a los 5 años del diagnóstico, es de entre el 10 y el 15%.

El factor pronóstico más importante a tener en cuenta es la clasificación TNM/estadios, centrada en los parámetros anatómicos de la lesión.

La elaboración del TNM realizada por Mountain, se ha basado en las diferencias estadísticamente significativas entre la supervivencia de los CB encuadrados en los diferentes estadios, como muestran la tablas XI (clínico) y XII (patológico).

Tabla XI

Tasa de supervivencia acumulada del CPNCP según el estadio clínico (*)

Meses después del tratamiento (porcentaje supervivencia) *					
Estadio	12 meses	24 meses	36 meses	48 meses	60 meses
IA	91	79	71	67	61
IB	72	54	46	41	38
IIA	79	49	38	34	34
IIB	59	41	33	26	24
IIIA	50	25	18	14	13
IIIB	34	13	7	6	5
IV	19	6	2	2	1

(*) La estadificación clínica está basada en la clínica de la enfermedad, la radiología y las técnicas preoperatorias.

Tabla XII

Tasa de supervivencia del CPNCP según el estadio patológico¹⁶¹

Meses después del tratamiento (porcentaje supervivencia)*					
Estadio	12 meses	24 meses	36 meses	48 meses	60 meses
IA	94	86	80	73	67
IB	87	76	67	62	57
IIA	89	70	66	61	55
IIB	73	56	46	42	39
IIIA	64	40	32	26	23

(*) La estadificación patológica está basada en los hallazgos de la toracotomía y de la pieza operatoria.

Otros factores tienen una relevancia menor en el pronóstico, como es la edad y el grupo histológico, donde se observa un mejor pronóstico de los carcinomas bronquioloalveolares respecto a los carcinomas escamosos y los adenocarcinomas.

El tamaño tumoral (T1 versus T2), por sí mismo tiene un impacto pronóstico valorable, apreciándose estratos de tamaños que agrupan tumores de similar pronóstico: de 0 a 2 cm, de 2.1 a 4 cm, de 4,1 a 7 cm y mayor de 7 cm, con supervivencias a los 5 años estadísticamente significativas del 63%, 56%, 49% y 38% respectivamente.

El grado de diferenciación tumoral, según Nguyen en un análisis univariante, revela una correlación significativa ($p=0,011$) con el TLE tras la resección quirúrgica radical del tumor.

La presencia de afectación de la pleura visceral se asocia a una mayor incidencia de afectación ganglionar mediastínica y por tanto el pronóstico empeora.

La afectación ganglionar intrapulmonar o hiliar (N1) y la afectación de estructuras periféricas clasificadas como T3, condicionan un descenso de la supervivencia, siendo a los 5 años del 40-50%.

El hecho de la afectación ganglionar mediastínica y en concreto, cuanto mayor es el número de ganglios y las estaciones ganglionares afectas, implica un empeoramiento del pronóstico de la enfermedad.

Los pacientes afectados de CPCP con enfermedad extendida (presencia de metástasis) tienen una supervivencia significativamente peor, que aquellos que debutan con la forma limitada, la esperanza de vida al año del diagnóstico es de 16% y 48%, respectivamente.

1.- FACTORES PRONÓSTICOS:

Es conocido que dentro de un mismo estadio tumoral, pueden identificarse enfermos con pronósticos muy distintos entre sí, por lo que, además de los factores anatómicos, existen otras variables a tener en cuenta, que condicionan un peor pronóstico, estos son:

- Pérdida de peso.
- Edad.

- Sexo.
- Estado funcional (PS).
- Grupo histológico¹⁶² que implica una velocidad de crecimiento del tumor diferente. La forma más simple para determinar el ritmo de crecimiento tumoral es mediante el tiempo de duplicación de su volumen; en el caso del carcinoma de célula pequeña es de 55 días, el carcinoma de célula grande requiere 92 días para duplicarse, el carcinoma epidermoide 100 días y el adenocarcinoma 183 días.

Medidas sobre el crecimiento tumoral: el diámetro menor sobre el que, en general, puede hacerse el diagnóstico de un CB es de 1 centímetro. Cuando alcanza tal diámetro el tumor se ha duplicado 30 veces y su capacidad para producir metástasis es elevada.

No obstante, el diagnóstico se realiza de manera habitual cuando la neoplasia tiene alrededor de 3 centímetros y se ha duplicado 35 veces. Por lo tanto, en el momento que se produce el diagnóstico, el tumor ha recorrido más de las tres cuartas partes de su historia natural.

La muerte del paciente que padece un CB, se produce cuando la neoplasia se ha duplicado aproximadamente 40 veces.

Se ha calculado que el tiempo medio transcurrido desde el primer cambio celular maligno, hasta que se realiza el diagnóstico, es aproximadamente de 10 años, y desde el diagnóstico hasta la muerte de 18 meses.

- Micrometástasis en ganglios o médula ósea.
- Elevado número o densidad de microvasos en el tumor.
- Mutaciones de oncogenes.
- La elevación del calcio, LDH, alguno de los marcadores tumorales, así como otros parámetros biológicos como la albumina, la hemoglobina, el sodio y las células blancas

sanguíneas, puede tener un papel pronóstico de la enfermedad^{163,164,165,166,167,168}.

- El SUVmax tumoral elevado se ha relacionado con los tumores más indiferenciados^{169,170,171}. También se ha encontrado una correlación significativa ($p=0,00033$) entre el SUVmax y el tamaño del tumor¹⁷².
- Índice de Karnofsky (ver tabla VIII).

La eficacia del cribado del CB en poblaciones de riesgo (tabaco, edad, EPOC, etc.), para tratar de detectar precozmente la enfermedad y así mejorar su pronóstico, se ha reflejado en el mayor número de diagnósticos de neoplasias con estadios menos avanzados, pero no se ha podido evidenciar un descenso significativo de la mortalidad atribuible a la enfermedad.

La utilización en un futuro próximo, de métodos prometedores como la TC helicoidal en la detección de nódulos pulmonares y en menor medida, de los métodos endoscópicos (fluorescencia, eco endoscopia) o la detección de marcadores biológicos, podrá mejorar la estadística.

La evolución de la enfermedad posterior al tratamiento quirúrgico, en algunos casos es predecible por los parámetros antes mencionados como son entre otros, el grupo histológico, el grado de diferenciación celular del tumor, el pTNM cuyas supervivencias a los 5 años ya se han mencionado anteriormente; en otros, es menos previsible al intervenir otros factores no evaluados correctamente; y en otros casos son completamente desconocidos en la actualidad.

Estudios inmunohistoquímicos y clínicos, han utilizado varios marcadores moleculares de hipoxia (HIF-1 α y CAIX), transportadores de la glucosa (GLUT-1 y GLUT-3), así como de proliferación tumoral (cyclin E, cyclin D1, Ki-67 y ras p21), mostrando un significativo descenso de la supervivencia en pacientes con una elevada concentración de alguno de estos marcadores¹⁷³.

Estos marcadores, deberían ser valorados como un factor pronóstico del CB, útil en la selección de los pacientes que podrían beneficiarse de un tratamiento adyuvante, así como la identificación del tumor sensible a un tratamiento quimioterápico específico.

2.- ANTIGENO Ki-67 Y SUVmax (PET)

Existe una fuerte correlación del SUVmax y el antígeno Ki-67 del CPNCP, como factores proliferativos de las células tumorales y el pronóstico de la enfermedad, que requiere una valoración específica^{174,175,176,177,178}.

En el caso concreto del antígeno Ki-67, es una proteína nuclear implicada en la regulación de la proliferación celular, que únicamente se expresa en las células que están en fase de proliferación o de mitosis, principalmente en células epiteliales y en mucha menor medida en las células inflamatorias. Se identifica durante todas las fases del ciclo celular, excepto en el G0 e inicialmente en el G1. Se expresa más concretamente en las fases proliferativas G1 tardía, S, G2 y M.

Es sintetizado por la propia célula para su proliferación, por lo que se asocia a un elevado nivel mitótico. Es útil para cuantificar la proporción de células en proliferación en un área determinada de tejido¹⁷⁹.

Cavarga y colaboradores¹⁸⁰ observan que en las lesiones preneoplásicas, el porcentaje de células Ki67 positivas, fue menor en comparación con las halladas en los carcinomas invasivos 37,4% + / - 5,8 versus 58,6% + / - 8,4 (p=0,043).

Meert AP y colaboradores¹⁸¹, en un estudio realizado en pacientes afectos de CPNCP y lesiones bronquiales premalignas, encontraron una diferencia significativa en la supervivencia en favor de los pacientes con tumores que no expresaban el marcador Ki-67.

Una vez revisada la literatura sobre el tema, se ha encontrado una significativa correlación entre el índice del Ki-67 (<25% versus > ó = 25%) y el TLE (p= 0.047). Dicho índice varía según el grupo histológico del tumor, siendo significativamente diferente entre el adenocarcinoma y el carcinoma escamoso (p=< 0.001)¹⁸².

Al dato del SUVmax del tumor primario, se le ha dado un valor predictivo en el TLE y en la supervivencia global de los pacientes afectos de un CB en estadios tributarios de cirugía, independientemente del estadio de la enfermedad y de las características del tumor¹⁸³. Este dato puede ser útil en la estrategia terapéutica y una aproximación al pronóstico de la enfermedad¹⁸⁴.

Dentro del grupo de los adenocarcinomas, los carcinomas bronquioloalveolares por tratarse de tumores con un grado de diferenciación celular alto, tienen un bajo índice Ki-67 tumoral y un SUVmax también bajo. Es conocido que, este subgrupo histológico de adenocarcinoma, es el CPNCP con el mejor pronóstico.

Todos los CPNCP, contienen siempre células con un elevado índice Ki-67, con un índice medio de $\geq 39.6\%$ (+/- 18.9%) (rango de 5-75%), como se puede observar en la figura 1.

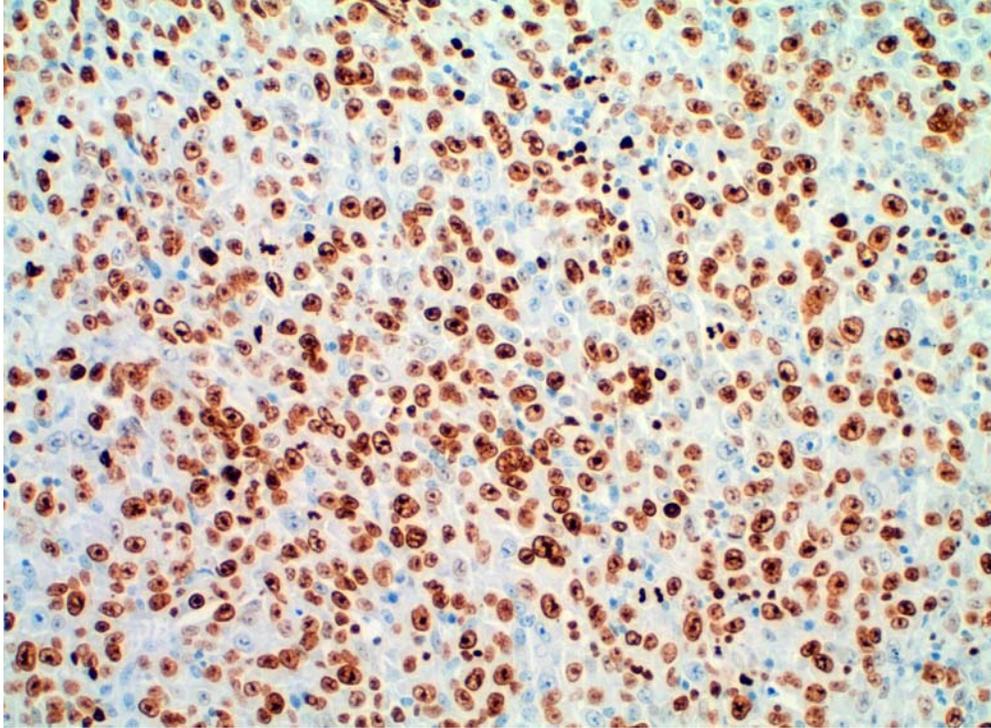


Fig. 1. Preparación en microscopia óptica (MO) con tinción de inmunohistoquímica anti-antígeno Ki-67 (x200) de un carcinoma indiferenciado de célula grande, que pone en evidencia el núcleo positivo (oscuro), pudiéndose calcular el índice de proliferación celular (Ki-67), que en este caso es de 53,79%.

Estudios inmuno-histoquímicos dirigidos hacia los factores pronósticos y realizados recientemente, evidencian que el índice Ki-67 es un buen indicador de la actividad proliferativa en el tejido tumoral pulmonar. Se ha encontrado también una significativa correlación entre el índice ki-67 y el SUVmax del mismo tumor ($r=0.81$, $p=<0.0001$)^{185,186,187,188}, (ver figura 2).

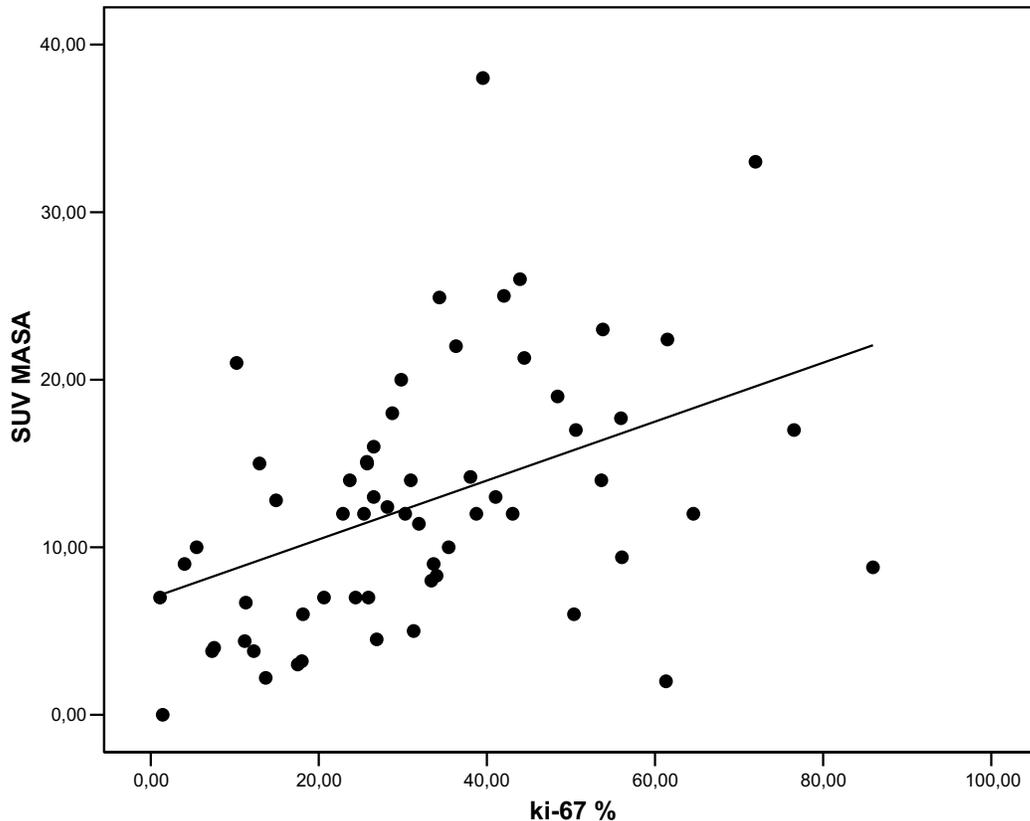


Fig. 2. Esta gráfica muestra una significativa correlación entre la actividad proliferativa (índice Ki-67) y el SUVmax del tumor en el CPNCP ($r=0.81$ y $p=<0.0001$).

Vesselle H. y colaboradores¹⁸⁹, no han encontrado diferencias significativas entre el índice Ki-67 procedente del tumor primario y el hallado en las adenopatías hilio-mediastínicas metastásicas.

Los CPCP, tienen una elevación constante del índice Ki-67 (>90%), por lo que no es útil esta tinción para la identificación de los tumores con mayor o menor riesgo de progresión.

Nguyen y colaboradores¹⁹⁰ en un análisis bivariante, revelan que el TLE tras la resección quirúrgica radical del tumor, tiene una correlación significativa con el SUVmax del tumor (<7 gr/ml vs ≥ 7 gr/ml, $p=0.001$), con el índice de expresión Ki-67 ($<25\%$ versus $\geq 25\%$, $p=0.047$), con el tamaño tumoral (<3 centímetros frente a ≥ 3 centímetros, $p=0,027$) y con el grado de diferenciación de las células tumorales (bueno, moderado frente a los pobremente diferenciados, $p=0,011$). En el análisis multivariado de la misma serie, tan sólo el SUVmax del tumor es determinante en el TLE.

Saad¹⁹¹ en un grupo de 54 pacientes, diagnosticados e intervenidos de un CPNCP en el periodo comprendido entre los años 1989 y 2003, evidenció durante el seguimiento posterior (media de 12,5 meses), una progresión de la enfermedad en forma de metástasis cerebral y en consecuencia una menor supervivencia global, en aquellos enfermos con un elevado índice ki-67 del tumor.

II. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DE TRABAJO

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DE TRABAJO

Como se puede observar, los factores pronósticos del CPNCP, son clásicamente conocidos: el grupo histológico, el grado de diferenciación celular del tumor (G), el estadio patológico de la enfermedad (pTNM), el tamaño del tumor, el valor del SUVmax tumoral en el PET e incluso la radicalidad del tratamiento quirúrgico realizado; pero a pesar de ello, dentro de estos grupos poblacionales en apariencia homogéneos en cuanto a las características antes mencionadas, tienen una respuesta diferente al tratamiento evidenciado en términos de supervivencia, intervalo libre de enfermedad y la forma de recidiva.

En un intento de disponer de otros indicadores pronósticos, han surgido estudios sobre el valor de los receptores de proliferación celular, concretamente el antígeno Ki-67. Por lo que, hemos creído conveniente realizar un estudio que correlacione un indicador de proliferación celular sintetizado por las células tumorales como es el Ki-67, medido en forma de índice, con los factores pronósticos del cáncer de pulmón, la incidencia de la recidiva de la enfermedad y la supervivencia.

No es de extrañar que estando dedicados al tratamiento quirúrgico del cáncer de pulmón, en el momento de elegir nuestra tesis doctoral, hemos dirigido nuestra atención y esfuerzo hacia el estudio de la correlación de este factor de proliferación celular con la supervivencia global y el tiempo libre de enfermedad.

Como resultado de este estudio, podremos identificar el grupo de enfermos más susceptible a padecer una recidiva de la enfermedad, y así poderles realizar un seguimiento más exhaustivo y poderles administrar un tratamiento adyuvante precoz.

Así pues, nuestra hipótesis de trabajo es:

“Valor pronóstico de la determinación del antígeno ki-67 en estadios quirúrgicos del cáncer de pulmón no célula pequeña”

III. OBJETIVOS DE LA TESIS

Principal:

1.-Determinar la concordancia del factor de proliferación celular Ki-67, con los factores de mayor valor pronóstico conocido, como son: el tamaño tumoral, el grupo histológico de la neoplasia, el SUVmax tumoral del PET, el estadio patológico de la enfermedad y el grado de diferenciación celular del tumor.

Secundarios:

1.- Determinar la relación entre el índice de proliferación celular Ki-67 del tumor primario y la incidencia postquirúrgica de la recidiva de la enfermedad.

2.- Determinar la relación entre el índice de proliferación celular Ki-67 del tumor primario y la incidencia postquirúrgica de mortalidad.

Para poder llevar a cabo estos objetivos, se propone el siguiente material y método:

IV. MATERIAL Y MÉTODO

1. MATERIAL

1.1- DISEÑO

Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo con un muestreo consecutivo.

1.2.- POBLACIÓN A ESTUDIO

Los pacientes que acudieron de forma consecutiva al Servicio de Cirugía Torácica del Hospital de Bellvitge, entre agosto de 2006 y junio de 2008, con el diagnóstico de CPNCP. Previamente, fueron sometidos por parte de la Unidad Funcional de Cáncer de Pulmón (UFP) al protocolo de estudio habitual, para identificar los enfermos operables con tumores potencialmente resecables.

Durante este periodo, fueron intervenidos un total de 173 pacientes, que tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión que se describen a continuación, se descartaron 112 pacientes (65%), por lo que esta serie quedo reducida a 61 pacientes (35%).

La distribución y las causas por las cuales, los pacientes fueron excluidos de este estudio, es la siguiente:

- 58 pacientes por la no disposición de PET, ya que hasta el año 2007 no se empezó a realizar de forma sistemática.
- 23 pacientes por no cumplir los criterios de resección radical.
- 15 pacientes por haber recibido algún tratamiento neoadyuvante.
- 6 pacientes por haber sido exitus en el postoperatorio inmediato (antes de los 30 días).
- 5 pacientes por falta de seguimiento ambulatorio posterior a la cirugía.
- 5 pacientes por la coexistencia de otra neoplasia no controlada.

1.3.- SELECCIÓN DE LA MUESTRA

La selección de los pacientes en este estudio, se ha basado en unos criterios de inclusión y exclusión.

1.3.1- CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- ❑ Diagnosticado de un CPNCP (80% de todas las neoplasias pulmonares): adenocarcinoma, el subgrupo carcinoma bronquioloalveolar, carcinoma escamoso y carcinoma indiferenciado de célula grande.
- ❑ Estadificación clínica que incluya un estudio PET-TC con ¹⁸F-FDG, realizado 2 meses antes de la intervención.
- ❑ Pacientes cuya intervención halla consistido como mínimo en una resección lobar y se haya realizado al mismo tiempo, una linfadenectomía hilio-mediastínica lóbulo dependiente.

1.3.2- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- ❑ Aquellos pacientes cuyo tumor tenga un alto componente inflamatorio/infeccioso (absceso), que pudiera interferir con la interpretación del PET-TC y la detección del antígeno Ki-67.
- ❑ Los pacientes afectos de un tumor menor de 1 centímetro, por la dificultad que comporta filiar la morfología de la lesión.
- ❑ Aquellos pacientes diagnosticados de un CPCP (20% de todas las neoplasias pulmonares), ya que tienen un SUVmax indetectable y un índice Ki-67 tumoral constantemente elevado.
- ❑ Aquellos pacientes con antecedentes de una neoplasia torácica, que no ha sido tratada de forma radical y que el TLE no sea suficiente para considerarlo como curado (5 años).
- ❑ Aquellos enfermos, cuya resección pulmonar, ha sido sublobar y/o no se les haya realizado una linfadenectomía hilio-mediastínica completa, considerándose el tratamiento quirúrgico como no radical.
- ❑ Cuando la resección pulmonar realizada no ha sido radical o completa, por persistencia microscópica o macroscópica de tumor residual.
- ❑ Aquellos pacientes que han recibido tratamiento quimio-radioterápico neoadyuvante, que pudiera interferir la cuantificación del SUVmax y del índice Ki-67.

- Aquellos pacientes que han sido exitus durante el periodo postoperatorio inmediato, o sea dentro de los primeros 30 días después de la intervención quirúrgica.
- Aquellos pacientes que no se les ha podido realizar el seguimiento postoperatorio habitual.

1.4.- VARIABLES A ESTUDIO

En todos los pacientes, han sido evaluadas las siguientes variables:

- Edad.
- Sexo.
- Historia de tabaquismo, medido en forma de paquetes/año.
- Antecedentes oncológicos del paciente.
- Diagnóstico de una segunda neoplasia pulmonar o de otra localización, de nueva aparición encontrado durante el periodo de seguimiento.
- Localización anatómica del tumor.
- La resección pulmonar prevista y la realizada.
- Resecabilidad del tumor y radicalidad de la resección quirúrgica, considerándose R0 como radical. Se han seguido las recomendaciones de la *American Thoracic Society* (ATS) y de la *Sociedad Española de la Patología del Aparato Respiratorio* (SEPAR).
- Índice de proliferación del antígeno Ki-67 de forma dicotómica (<25% vs ≥25%), siguiendo las recomendaciones de la literatura publicada sobre el tema (Medhi 1998).
- Histología del tumor, clasificación publicada por la OMS y la IASLC en 1999, contemplándose mayoritariamente los cuatro tipos de carcinomas epiteliales más frecuentes excepto el CPCP, como son: el carcinoma escamoso, el adenocarcinoma incluyendo el subtipo carcinoma bronquioloalveolar y el carcinoma indiferenciado de célula grande.

□ Grado de diferenciación celular del tumor (G), utilizando de forma gradual 4 grados, de mayor a menor diferenciación celular¹⁹²:

- ✓ G1 bien diferenciado
- ✓ G2 moderadamente diferenciado
- ✓ G3 pobremente diferenciado
- ✓ G4 indiferenciado

Ante el escaso número de casos incluidos en el primer grupo (G1), y siendo metodológicamente correcto, se han reagrupado en dos grupos de tumores: G1-G2 vs G3-G4.

□ Estadificación clínica (cTNM) y patológica (pTNM) de la enfermedad, según la clasificación de Mountain 1997.

□ El SUVmax (gr/ml) del tumor y adenopatías hilio-mediastínicas patológicas, encontrado en el PET ¹⁸F-FDG. Se ha evaluado de forma dicotómica (<7 gr/ml vs ≥7 gr/ml), siguiendo los trabajos publicados sobre el tema (Nguyen 2007).

□ El tamaño del tumor medido en el PET.

□ El tamaño del tumor encontrado en la pieza quirúrgica. Se han agrupado en 3 grupos según el tamaño:

✓ Grupo 1: tumores de diámetro comprendido entre 0 y 2 centímetros.

✓ Grupo 2: tumores de diámetro comprendido entre 2,1 y 4 centímetros.

✓ Grupo 3: tumores de diámetro superior a 4 centímetros.

□ Tratamiento adyuvante a la cirugía: quimioterapia y radioterapia solas o combinadas. La indicación en todos los casos, fue el tamaño del tumor, el hallazgo de la enfermedad localmente avanzada en forma de metástasis ganglionar hilio-mediastínica y/o el hallazgo de metástasis en el mismo pulmón.

□ Recurrencia de la enfermedad en forma de recidiva local o a distancia, evidenciada mediante parámetros clínicos, analíticos, anatomopatológicos y pruebas de imagen (radiología simple de tórax, TC Torácico, Resonancia Nuclear Magnética y PET).

- Supervivencia global en un periodo mínimo de 12 meses que corresponden a los últimos pacientes incorporados al estudio y de 34 meses como máximo, el tiempo de seguimiento de los primeros enfermos incluidos en el estudio.

1.5.- CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

La composición de los pacientes incluidos en esta serie y las características de los tumores analizados en este trabajo, son las que muestra la tabla XIII.

Tabla XIII
Características de la muestra

I. SOCIODEMOGRÁFICO		N (%)
Sexo:	♀ (%)	6 (9,8%)
	♂ (%)	55 (90,2%)
Edad:	media (DE)	63,67 (8,041)
II. ANTECEDENTES PATOLÓGICOS		
Tabaquismo:	Si (%)	56 (91,8%)
	No (%)	5 (8,2%)
	Paquetes/año (DE)	49,67 (26,031)
Oncológicos previos:	Si (%)	13 (21,3%)
	No (%)	48 (78,7%)
Oncológicos posterior:	Si (%)	3 (4,9%)
	No (%)	58 (95,1%)
III. CLÍNICA		
Tipo histológico:		
	Adenocarcinoma	21 (34,4%)
	Carcinoma bronquioloalveolar	8 (13,1%)
	Carcinoma escamoso	26 (42,6%)
	Carcinoma indiferenciado de célula grande	6 (9,8%)
Localización anatómica:		
	<u>Pulmón derecho</u>	34 (55,3%)
	LSD	20 (32,8%)
	LM	4 (6,6%)
	LID	10 (16,4%)
	<u>Pulmón izquierdo</u>	27 (44,7%)
	LSI	14 (22,9%)
	LII	13 (21,3%)
Tipo de resección pulmonar:		
	Neumonectomías	9 (14,8%)
	Derechas	2
	Izquierdas	7
	Bilobectomías	1 (1,6%)
	Lobectomías	51 (83,6%)
	LSD	19
	LM	4
	LID	8
	LSI	10
	LII	10
Resecabilidad y radicalidad:		61 (100%)
Tamaño tumoral según PET (cm): mediana (DE)		3,53 (1,918)
rango		1/8,8

MATERIAL Y MÉTODO

Tamaño tumoral pieza operatoria (cm):		3,466 (1,928)
	Mediana (DE)	0,7/9
	rango	16 (26,2%)
	0-2 centímetros	30 (49,2%)
	2,1-4 centímetros	15 (24,6%)
	> 4 centímetros	
SUVmax tumor según PET:		
	mediana (DE)	12,66 (7,688)
	rango	0/38
	SUVmaxdicotómico < 7 gr/ml	14 (23%)
	≥ 7 gr/ml	47 (77%)
Afectación ganglionar según PET (cN): N (%)		9 (14,5%)
	N1/N2	6/3
	mediana	7
	DE	2,767
	rango	3/11
cTNM:	T1N0M0	25(40,9%)
	T2N0M0	22 (36,1%)
	T2N1M0	3 (4,9%)
	T3N0M0	4 (6,6%)
	T1N2M0	2 (3,3%)
	T2N2M0	2 (3,3%)
	T3N2M0	2 (3,3%)
	T4N0M0	1 (1,6%)
Estadio clínico:	IA	25 (40,9%)
	IB	22 (36,1%)
	IIB	7 (11,5%)
	IIIA	6 (9,8%)
	IIIB	1 (1,6%)
pTNM:	T1N0M0	18 (29,5)
	T2N0M0	20 (32,8%)
	T1N1M0	3 (4,9%)
	T2N1M0	4 (6,6%)
	T3N0M0	4 (6,6%)
	T3N1M0	1 (1,6%)
	T1N2M0	2 (3,3%)
	T2N2M0	6 (9,8%)
	T3N2M0	1 (1,6%)
	T4N1M0	1 (1,6%)
	T4N1M1	1 (1,6%)
Estadio patológico:	IA	18 (29,5%)
	IB	20 (32,8%)
	IIA	3 (4,9%)
	IIB	8 (13,1%)
	IIIA	10 (16,4%)
	IIIB	1 (1,6%)
	IV	1 (1,6%)
Grado de diferenciación celular:		
	G1 y G2	39 (63,9%)
	G3 y G4	22 (36,1%)
Índice Ki-67 (%):	Mediana	32,468
	DE	18,978
	Rango	1,11/85,92
	Ki-67 dicotómico < 25%	20 (32,8%)
	≥ 25%	41 (67,2%)

IV. EVOLUCIÓN		
Tratamiento adyuvante:	No	42 (68,9%)
	Si	19 (31,1%)
	- Quimioradioterapia	6
	- Quimioterapia	11
	- Radioterapia	2
Recidiva:	No	44 (72,1%)
	Si	17 (27,9%)
	- A distancia	14
	- Local	3
Exitus:	No	53 (86,9%)
	Si	8 (13,1%)
	- Atribuible a neoplasia	7 (11,5%)
	- No atribuible a neoplasia	1 (1,6%)

Dentro del apartado de antecedentes oncológicos, 13 enfermos (21,3%) han padecido una neoplasia primaria previa, diferente al carcinoma pulmonar de este estudio, habiéndose tratado de forma radical y considerándose en el momento del estudio, libres de enfermedad.

La distribución según la localización de la neoplasia es como sigue:

- 4 de ellos habían padecido una neoplasia del tracto otorrinolaringológico.
- 3 pacientes sufrieron una neoplasia del tracto digestivo.
- 2 pacientes la neoplasia se ubicó en el tracto urinario.
- 2 pacientes tuvieron una neoplasia de pulmón.
- 1 paciente padeció una neoplasia de piel.
- 1 paciente se había tratado de una neoplasia de partes blandas.

Durante el periodo de seguimiento, a 3 pacientes (4,9%), se les diagnosticó una segunda neoplasia diferente a la pulmonar, siendo la localización en piel, ORL y vejiga urinaria, que fueron tratadas de forma radical.

2.- MÉTODO

El periodo de recogida de pacientes se inició el día 21.VIII.2006 y finalizó el día 23.VI.2008.

Los pacientes incluidos en este trabajo, se les realizó un seguimiento durante un mínimo de 12 meses y un máximo de 34 meses, siendo cerrado el estudio de seguimiento el día 23 de junio de 2009.

El tiempo de seguimiento medio ha sido de 20,3 meses con un Rango Intercuartílico (p75-p25) de 13,93 (desviación estándar 8,38), como muestra la figura 3.

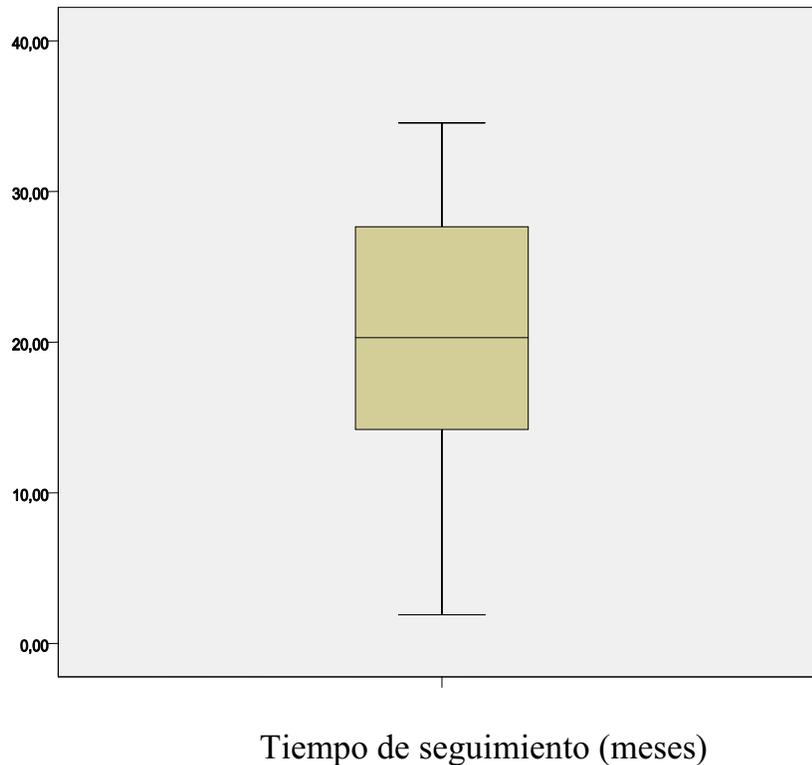


Fig. 3. Diagrama de cajas que representa el seguimiento medio y su desviación, hasta la fecha de muerte o de la última visita.

2.1.- FUENTES DE INFORMACIÓN E INSTRUMENTOS DE ESTUDIO

Se han utilizado para ello las siguientes fuentes de información:

2.1.1- El PET-TC, necesario en el estudio de extensión del cáncer de pulmón, utilizada de forma sistemática y protocolizada desde hace unos años.

La fusión de la tomografía de emisión de positrones y la Tomografía Computadorizada permite ver detalles anatómicos y metabólicos con gran precisión, minimizando las desventajas inherentes a ambas técnicas cuando se utilizan aisladamente.

En la siguiente secuencia de imágenes (figuras 4, 5, 6, 7 y 8), perteneciente a un paciente diagnosticado de un CB, se puede apreciar la utilidad de dichas exploraciones en el estudio de extensión del cáncer de pulmón.

La imagen se obtiene 60 minutos después de la administración endovenosa del radio trazador (^{18}F -FDG) e interpretada por miembros experimentados del Servicio de Medicina Nuclear.



Fig. 4. Imagen de la radiografía de tórax simple en proyección anteroposterior, de un paciente con el diagnóstico de una neoplasia pulmonar, en la que se aprecia un aumento de densidad en el campo medio derecho.



Fig. 5. Imagen de la TC del mismo paciente que la radiografía de tórax anterior, en la que se aprecia el tumor de márgenes mal definidos, en contacto con el bronquio del lóbulo inferior derecho.

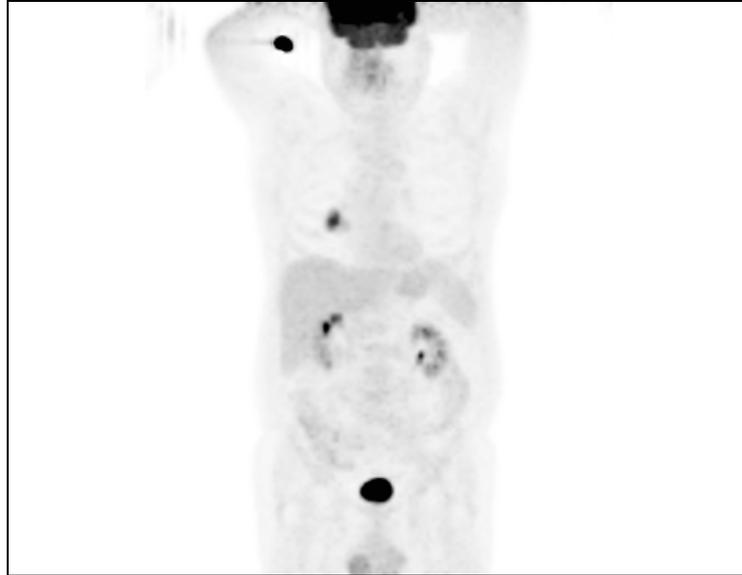


Fig. 6. Correspondencia del mismo caso en la imagen del PET del cuerpo entero, se puede observar la elevada concentración de ^{18}F -FDG en el campo medio del pulmón derecho.

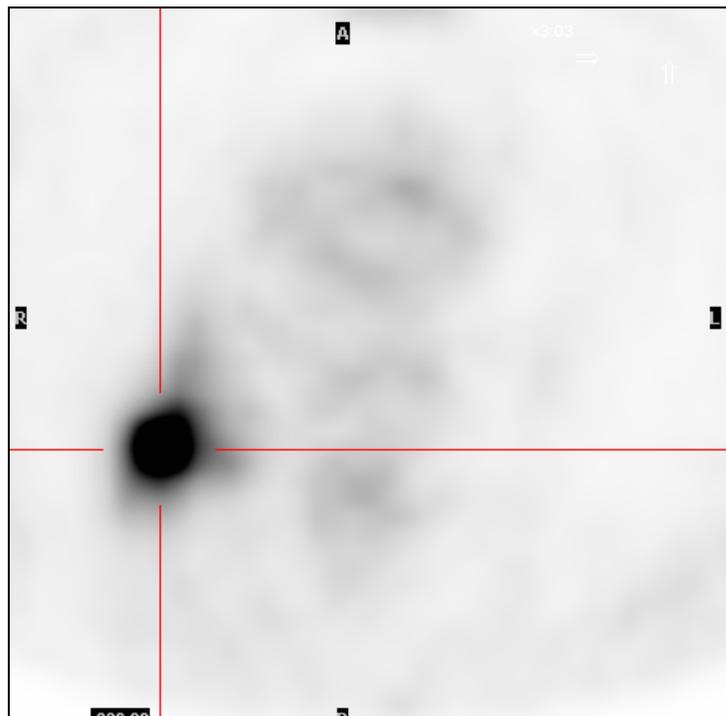


Fig. 7. Imagen del tumor pulmonar derecho, visualizada en el PET como una lesión hipermetabólica, en correspondencia con el TC.

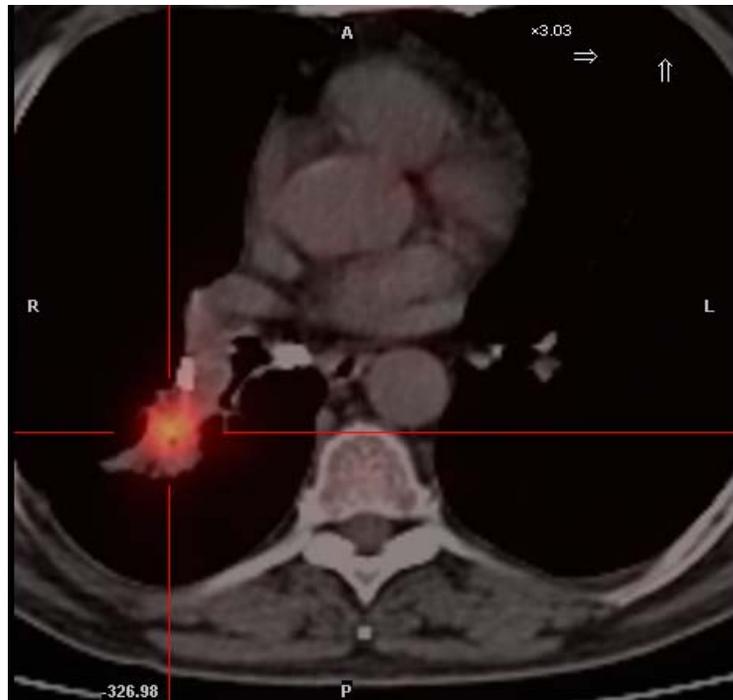


Fig. 8. La fusión de las imágenes del TC y del PET, nos muestra una mayor definición anatómica, de la tumoración pulmonar metabólicamente activa.

La lesión tumoral, es identificada como un área con un incremento de la captación del trazador excediendo al del resto del tejido pulmonar sano, dado por el dato del SUVmax^{193,194}, como muestra la figura 8.

Las exploraciones del PET se han realizado e informado de forma protocolizada en el Hospital de Bellvitge, dentro del estudio de estadificación del cáncer de pulmón.

2.1.2.- Los pacientes, siguiendo el procedimiento habitual, han sido intervenidos por el Servicio de Cirugía Torácica del Hospital de Bellvitge, después de haber sido valorados por el Comité de Cáncer de Pulmón en el Hospital Duran i Reynalds.

La pieza operatoria que la compone, el parénquima pulmonar con la masa tumoral incluida, los ganglios linfáticos hiliares y mediastínicos que se extraen de forma sistemática, es analizada siempre por el mismo equipo de Anatomía Patológica, mediante el estudio de las secciones teñidas con hematoxilina-eosina siguiendo los criterios de la OMS, para la tipificación histológica, el grado de diferenciación celular del tumor y la estadificación de la enfermedad (pTNM).

Para el cálculo del índice del Ki-67, se selecciona un bloque de parafina de cada lesión, con criterios de máxima representatividad del tejido tumoral.

De cada bloque seleccionado, se obtiene una sección de 3 micras de grosor que es sometida, sucesivamente a procesos de desparafinado, rehidratación y desenmascaramiento del antígeno mediante citrato tamponado 10 mM (pH6). Para la tinción inmunohistoquímica se empleó el antígeno Ki67, clon MM1, de Novocastra Laboratorios, Newcastle (UK).

La valoración de la tinción es realizada por un único observador, utilizando un microscopio óptico Leitz Laborlux S, con retículo. El porcentaje de expresión de Ki67 se determina calculando la media de 10 campos de gran tamaño (400x) sobre la zona seleccionada del tumor con máxima densidad de expresión, hasta superar los 2.000 núcleos en cada caso.

La contabilización de los núcleos celulares Ki-67 positivos (de 0 a 100%), corresponde a aquella población celular cuyos núcleos tienen una tinción intensamente oscura sobre el total de núcleos celulares, como muestran las figuras 9 y 10.

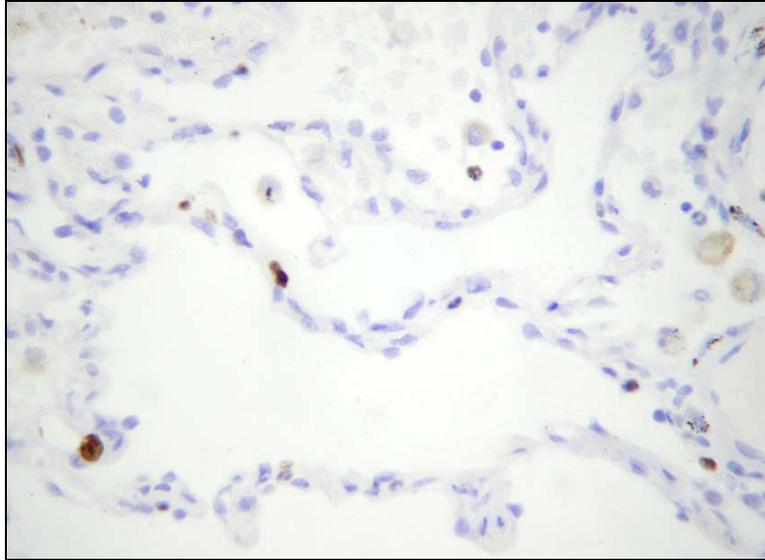


Fig. 9. Imagen en MO de una muestra de parénquima pulmonar sano, en la que se puede apreciar, la presencia de algún macrófago en fase de duplicación con escasa captación inmunohistoquímica del anticuerpo monoclonal del antígeno Ki-67.

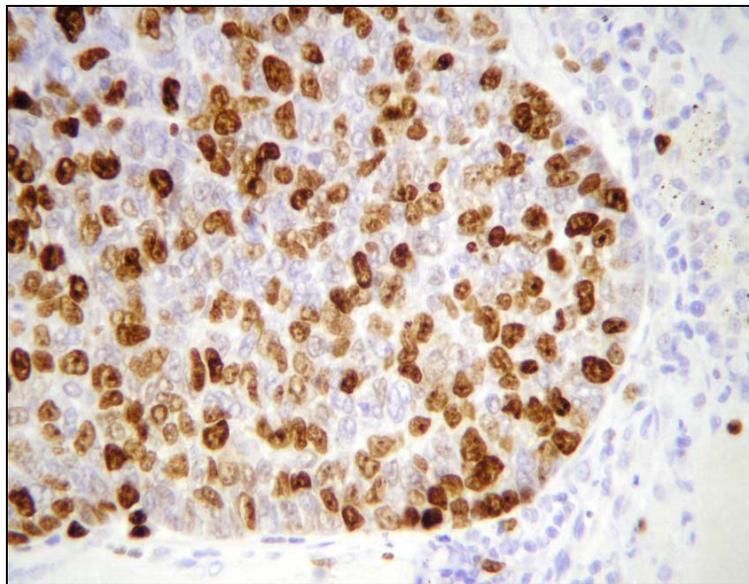


Fig. 10. Imagen de una muestra en MO, en la que se aprecia, la presencia de gran cantidad de células con hipercaptación inmunohistoquímica del anticuerpo monoclonal del antígeno Ki67, en una muestra de tumor pulmonar.

Las muestras quirúrgicas han sido procesadas según la técnica habitual en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Bellvitge y evaluadas por el mismo patólogo.

2.1.3.- Se realizará un seguimiento de estos pacientes durante un periodo de tiempo mínimo de doce meses y un máximo de treinta y cuatro meses, para evaluar el TLE, la recidiva tumoral si la hubiera y la supervivencia.

El seguimiento se realizará mediante el sistema informático de la Estación de Trabajo Clínico (*Estació de Treball Clínic* o ETC), contacto personal rutinario y periódico en las consultas externas, y en ausencia del anterior, mediante el contacto telefónico de acuerdo con la práctica habitual.

2.2.- CONSIDERACIONES ÉTICAS

A los pacientes seleccionados, previamente al tratamiento quirúrgico, se les ha sometido al protocolo de estudio de diagnóstico y de extensión de la enfermedad, de acuerdo a las guías de estadificación aceptadas internacionalmente.

Posteriormente se han evaluado, tanto la operabilidad del paciente, como la reseccabilidad del tumor por parte del Comité de Cáncer de Pulmón del Hospital de Bellvitge, siguiendo la rutina habitual en estos casos.

Este estudio, no es de naturaleza experimental sino observacional. No se modifican las pautas diagnósticas y terapéuticas ya establecidas, por lo que no se ha creído necesario requerir el consentimiento informado de los pacientes.

Este proyecto de investigación ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de Bellvitge (ref. PR 126/08).

2.3.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

2.3.1.- Recogida de datos:

Este estudio recoge una serie de parámetros: clínicos, histológicos, el estadio clínico de la neoplasia obtenido gracias al PET preoperatorio, el estadio patológico tras el análisis de la pieza quirúrgica, así como la cuantificación de la proliferación de las células tumorales que se obtiene al determinar la presencia del antígeno nuclear Ki-67, relacionado

directamente con una alta actividad mitótica, asociados al TLE y de supervivencia de un número determinado de pacientes diagnosticados e intervenidos de CB.

Se contrastan los datos entre sí, para intentar determinar, aquellos enfermos que tengan un mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad después de la resección quirúrgica, los cuales podrían ser susceptibles de beneficiarse de una terapia adicional.

2.3.2.- Análisis descriptivo:

Por consiguiente se procede a un análisis descriptivo según medidas de tendencia central (media o mediana) y de dispersión (desviación estándar y rango intercuartílico) así como frecuencias, determinando la normalidad de sus distribuciones mediante el test de Kolmogorov-Smirnov ($p > 0,05$ considerado como normal).

Posteriormente se procede a un estudio analítico comparativo entre variables cualitativas mediante test de Chi-cuadrado o Fisher según convenga, variables cuantitativas mediante test de correlación de Pearson o Spearman, y entre ellas mediante test de ANOVA con determinación posthoc de Bonferroni para determinar posibles diferencias entre ambos grupos. Y el estudio de concordancia entre variables cualitativas se realizará mediante el índice de kappa.

Para evaluar la supervivencia y recurrencia así como sus factores pronósticos se procederá a un estudio de Kaplan-Meier, con test de Breslow para determinar posibles diferencias entre categorías, y para determinar los factores pronósticos asociados de manera independiente y obtener las “hazard ratios” individuales se procederá a un modelo de regresión de Cox, una vez determinada la ausencia de interacciones entre las variables asociadas estadísticamente en el análisis bivariado.

Por último, se procederá a un análisis multivariado de las variables de interés de este estudio, como son: el índice Ki-67, la incidencia de la recidiva de la enfermedad y la incidencia de mortalidad.

El software utilizado será el SPSS 15.0 (Chicago, Illinois), y se considera el p-valor estadísticamente significativo $p < 0,05$.

2.4.- METODOLOGÍA BIBLIOGRÁFICA

Las citas bibliográficas de publicaciones y libros, se han ordenado según el orden de aparición.

Se ha seguido el sistema Vancouver, a continuación del apellido de los autores, se señala el título del artículo, la revista, año, número y páginas.

V. RESULTADOS

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO

La edad media de los pacientes de este trabajo, en el momento de la intervención era de 63 años (rango: 44-79), de los cuales 55 son hombres y 6 mujeres (ver tabla XIII).

1.- ANÁLISIS BIVARIANTE DE LAS VARIABLES ASOCIADAS AL TUMOR

1.1.- SUVmax DEL TUMOR Y EDAD

No existe correlación entre el SUVmax del tumor y la edad ($r_s = -0,102$), con un grado de significación de $p = 0,433$.

1.2.- SUVmax DEL TUMOR Y GRADO DE TABAQUISMO

No se ha encontrado una correlación entre el SUVmax tumoral y el grado de tabaquismo ($r_s = 0,120$), con un grado de significación de $p = 0,355$.

1.3.- ESTADIO CLÍNICO Y PATOLÓGICO

Si comparamos el estadio clínico con el patológico de esta serie de pacientes, apreciamos una tendencia a la subestadificación clínica de la enfermedad respecto a la patológica, como muestra la siguiente gráfica representada en la figura 11.

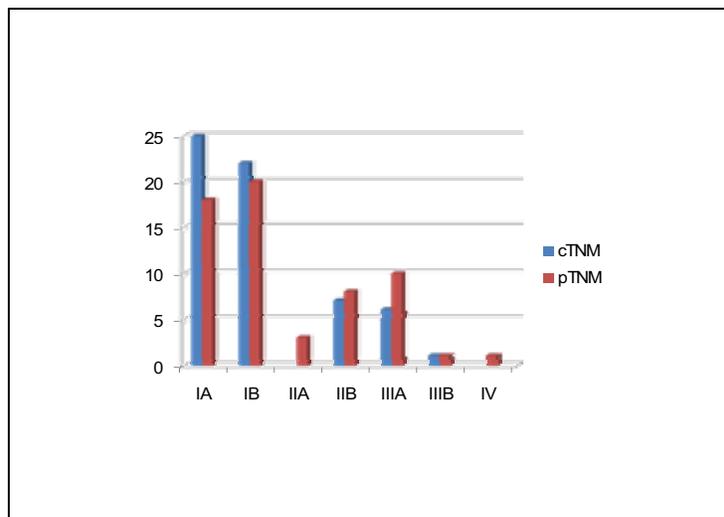


Fig. 11. Gráfica comparativa del cTNM y el pTNM

Apreciamos una discordancia entre el estadio clínico y el patológico en 30 casos (49,2%), habiéndose subestadificado en 22 pacientes, y en los 8 enfermos restantes se ha sobreestadificado.

1.4.-TAMAÑO TUMORAL DE LA PIEZA OPERATORIA Y DEL PET

Ya que este trabajo está basado en los factores pronósticos del tumor propiamente dicho, como es el caso del tamaño tumoral, esta variable se ha analizado independientemente de la pT del TNM, dado que este, además de valorar el tamaño del tumor en la pieza quirúrgica, tiene en cuenta otros factores, como la situación anatómica del mismo y la relación de la masa con las estructuras vecinas, como es el caso de la distancia del tumor a la carina principal y de la presencia de invasión neoplásica de la pleura, entre otros factores.

Hemos constatado que ambos tamaños son similares, dado que el tamaño medio del tumor medido en el PET es de 3,53 centímetros y el encontrado en la pieza operatoria de 3,46 centímetros, también son parecidos sus rangos 1/8,8 y 0,7/9, respectivamente.

Estos resultados quedan patentes con un coeficiente de correlación interclase (CCI) elevado entre ambos tamaños, el cual es de 0,87 (IC95% 0,79-0,919), como se puede ver en las figuras 12 y 13.

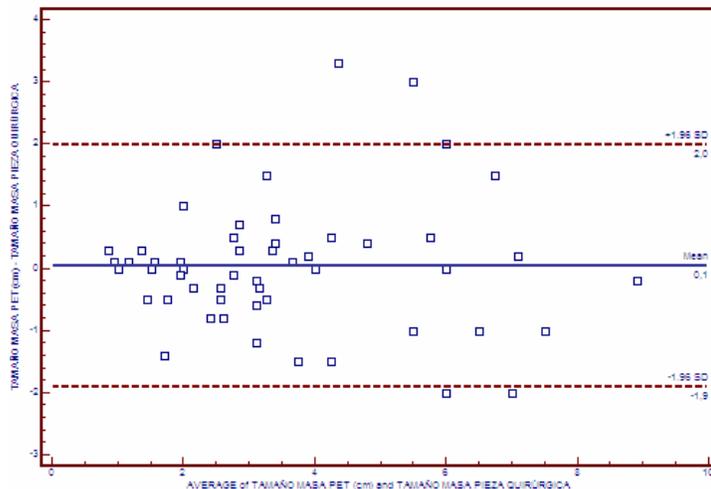


Fig. 12. En esta gráfica se puede apreciar que la concentración de los casos es mayoritariamente alrededor de la línea 0 de máxima concordancia entre el tamaño del tumor visto en el PET y el encontrado en la pieza operatoria.

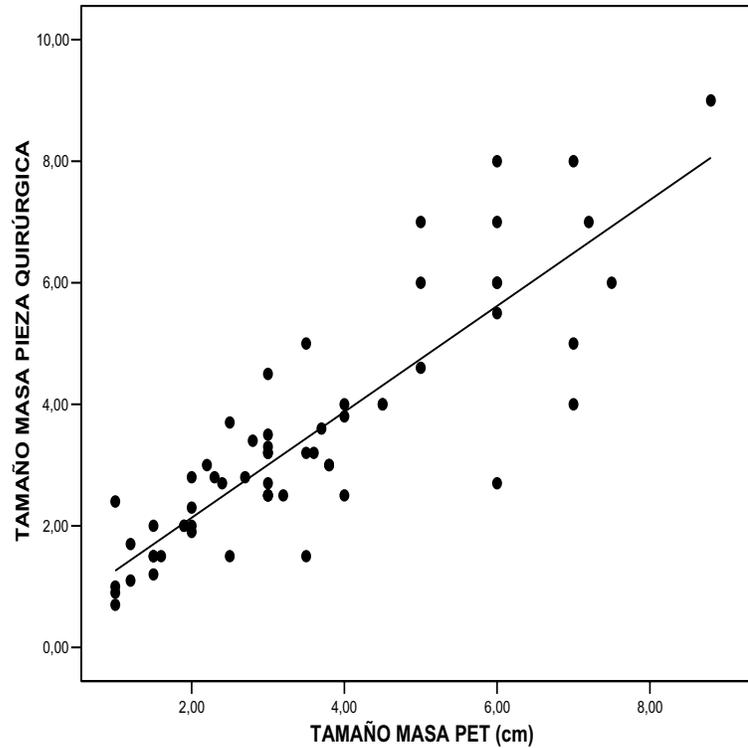


Fig. 13. En esta gráfica de Pearson, se puede observar una elevada correlación entre el tamaño del tumor de la pieza operatoria y el medido en el PET, con una significación de $p < 0,05$.

Del análisis de los resultados obtenidos, podemos deducir que queda excluido de la medición del tumor, el tejido inflamatorio/infeccioso peritumoral, que se puede encontrar en las situaciones en que la localización central del tumor bronquial, provoque una obstrucción del bronquio y a su vez una neumonitis obstructiva.

1.5.-TAMAÑO TUMORAL DE LA PIEZA OPERATORIA Y EL GRUPO HISTOLÓGICO

Si contrastamos el grupo histológico del tumor y el tamaño tumoral medido en la pieza quirúrgica, obtenemos los resultados que muestra la tabla XIV.

Tabla XIV

Tabla comparativa entre el tamaño del tumor de la pieza quirúrgica y el grupo histológico

Grupo histológico	Tamaño pieza quirúrgica			Total
	0-2 cm	2,1-4 cm	>4 cm	
Adenocarcinoma				
N	6	10	5	21
% Histológico	28,6%	47,6%	23,8%	100%
% Tamaño tumor	37,5%	33,3%	33,3%	34,4%
Carcinoma Bronquioloalveolar				
N	4	4	0	8
% Histológico	50%	50%	0%	100%
% Tamaño tumor	25,1%	13,3%	0%	13,1%
Carcinoma Escamoso				
N	5	12	9	26
% Histológico	19,2%	46,2%	34,6%	100%
% Tamaño tumor	31,3%	40%	60%	42,6%
Carcinoma Ind. de célula grande				
N	1	4	1	6
% Histológico	25%	66,6%	25%	100%
% Tamaño tumor	6,3%	13,4%	6,7%	9,9%
Total				
N	16	30	15	61
% Histológico	26,2%	49,2%	24,6%	100%
% Tamaño tumor	100%	100%	100%	100%

La distribución de los diferentes tipos histológicos en los 3 grupos de tumores según la franja de tamaño del tumor, no evidencia diferencias estadísticamente significativas entre ellos ($p=0,524$), en parte debido a que algunos grupos histológicos como el carcinoma indiferenciado de célula grande, la muestra es pequeña.

1.6.- SUV_{max} TUMORAL Y TAMAÑO DEL TUMOR

Existe una alta correlación ($r=0,629$), con una significación de $p<0,001$ entre el SUV_{max} del tumor y el tamaño de la masa observado en el PET, como muestra la figura 14.

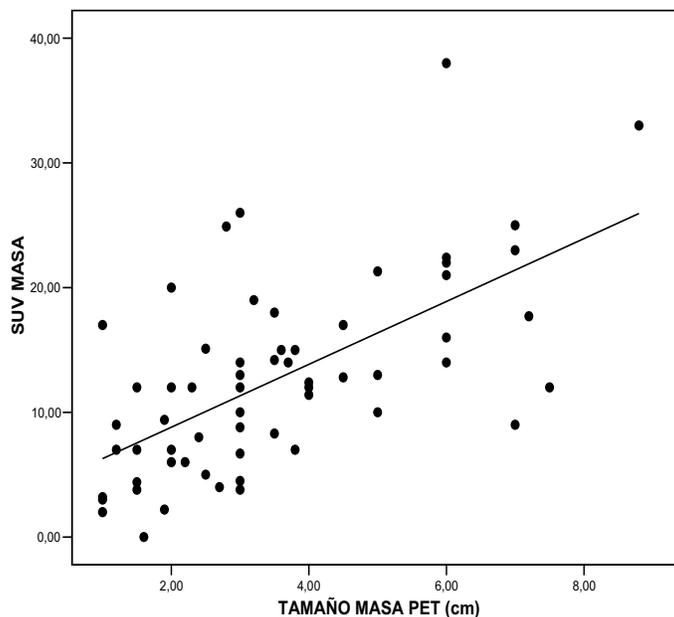


Fig. 14. En esta gráfica de Pearson, se puede apreciar la correlación entre el tamaño del tumor medido en el PET y el SUVmax de la masa.

Igualmente y como era de esperar, también encontramos una elevada correlación ($P_c=0,663$) entre el SUVmax del tumor medido en el PET y el tamaño del tumor hallado en la pieza quirúrgica (fig. 15).

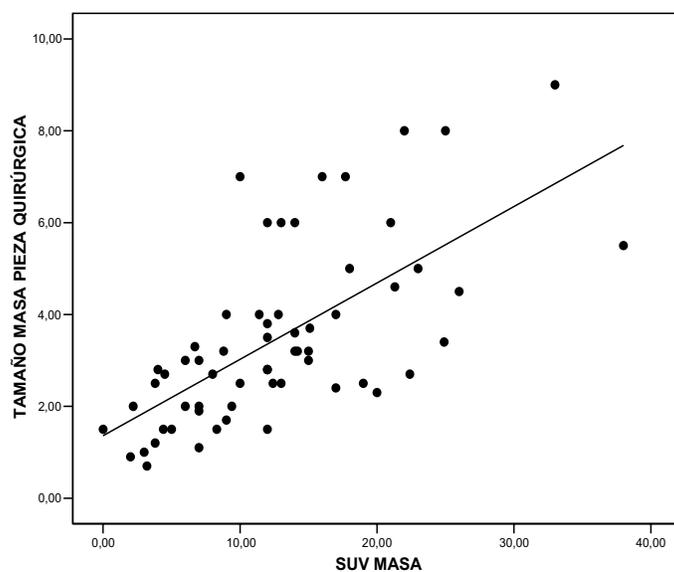


Fig. 15. Esta gráfica de Pearson tiene una disposición similar a la anterior, evidenciando la correlación entre el tamaño del tumor medido en la pieza operatoria y el SUVmax tumoral.

Si cruzamos los datos entre el SUVmax tumoral observado en el PET y el tamaño de la masa encontrado en la pieza quirúrgica (según la franja), obtenemos los resultados expuestos en la tabla XV.

Tabla XV
Concordancia entre el tamaño tumoral y el SUVmax del tumor

Tamaño tumor pieza quirúrgica	N	Media SUVmax (gr/ml)	Mínimo	Máximo
0-2 cm	16	5,58	0	12
2,1-4 cm	30	12,43	4	25
>4 cm	15	20,67	10	38
Total	61	12,66	0	38

El SUVmax medio del grupo de tumores de menor tamaño (0-2 centímetros) es 5,58 gr/ml, el cual está por debajo de la media del SUVmax tumoral de esta serie (12,66 gr/ml). El SUVmax medio del grupo de tumores de mayor tamaño (>4 centímetros) es 20,67 gr/ml, el cual está por encima de la media de la serie. Estas diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

También es significativo que el tumor con el SUVmax más bajo (0 gr/ml) este en el grupo de tumores más pequeños (0-2 centímetros) y que el tumor con el SUVmax más elevado (38 gr/ml), este incluido en el grupo de tumores de mayor tamaño (>4 centímetros).

Si comparamos el SUVmax tumoral de los 3 grupos según la franja del tamaño, entre ellos mismos, podemos observar también, que hay diferencias estadísticamente significativas en todas ellas, como muestra la tabla XVI.

Tabla XVI
Comparativa del SUV_{max} entre grupos según el tamaño tumoral

Tamaño tumoral		Diferencia media SUV _{max}	Grado de significación
0-2 cm	2,1-4 cm	-6,852*	<i>0,001</i>
	>4 cm	-15,085*	<i>0,000</i>
2,1-4 cm	0-2 cm	6,852*	<i>0,001</i>
	>4 cm	8,233*	<i>0,000</i>
>4 cm	0-2 cm	15,085*	<i>0,000</i>
	2,1-4 cm	8,233*	<i>0,000</i>

*La diferencia es significativa cuando es inferior a 0,05.

1.7.-GRADO DE DIFERENCIACIÓN CELULAR DEL TUMOR Y SUV_{max} TUMORAL

Observamos un aumento paulatino del SUV_{max} tumoral con la disminución del grado de diferenciación celular del tumor, de tal forma que: el SUV_{max} medio encontrado en el grupo de tumores más diferenciados (G1) es de 9,46 gr/ml; el grupo de neoplasias moderadamente diferenciadas (G2) tiene un SUV_{max} medio de 12 gr/ml; el grupo de neoplasias mal diferenciadas (G3) tiene un SUV_{max} medio de 13,14 gr/ml y el grupo de tumores peor diferenciados (G4), el SUV_{max} medio es de 14,2 gr/ml.

1.8.-GRADO DE DIFERENCIACIÓN CELULAR DEL TUMOR Y TAMAÑO TUMORAL

Si analizamos el grado de diferenciación celular del tumor en los tres grupos de tamaño según la franja, obtenemos los resultados que muestra la tabla XVII.

Tabla XVII
Concordancia entre el grado de diferenciación celular y el tamaño del tumor

Grado de diferenciación	Tamaño tumor			Total
	0-2 cm	2,1-4 cm	>4 cm	
G1 N	1	2	0	3
% grado	33,3%	66,7%	0%	100%
% tamaño	6,3%	6,7%	0%	4,9%
G2 N	10	19	7	36
% grado	27,8%	52,8%	19,4%	100%
% tamaño	62,5%	63,3%	46,7%	59%
G3 N	3	5	6	14
% grado	21,4%	35,7%	42,9%	100%
% tamaño	18,8%	16,7%	40%	23%
G4 N	2	4	2	8
% grado	25%	50%	25%	100%
% tamaño	12,5%	13,3%	13,3%	13,1%
Total N	16	30	15	61
% grado	26,2%	49,2%	24,6%	100%
% tamaño	100%	100%	100%	100%

Aunque se aprecia una tendencia a la disminución del grado de diferenciación celular del tumor con el aumento del tamaño de la masa, las diferencias encontradas no llegan a ser estadísticamente significativas ($p=0,671$).

2.- ANÁLISIS BIVARIANTE DEL ÍNDICE DE PROLIFERACIÓN CELULAR Ki-67

Tabla XVIII
Resultados del análisis bivalente del antígeno Ki-67

	Ki-67 < 25% N (%)	Ki-67 ≥ 25% N (%)	p-valor*
Edad media (DE)	65,20 (8,063)	62,93 (8,023)	0,304
Sexo: ♂	3	3	0,344
♀	17	38	
Tabaquismo (paquetes/año) (DE)	41,35 (22,425)	53,73 (26,945)	0,081

RESULTADOS

Antecedente oncológico previo: Si	2 (10%)	11 (26,8%)	0,81
No	18 (90%)	30 (73,2%)	
Neoplasia posterior: Si	1 (5%)	2 (4,8%)	0,388
No	19 (95%)	39 (95,1%)	
Grupo histológico:			0,034
Adenocarcinoma	7 (35%)	14 (34,1%)	
Car. bronquioloalveolar	6 (30%)	2 (4,9%)	
Carcinoma escamoso	5 (25%)	21 (51,2%)	
Car. Ind. célula grande	2 (10%)	4 (9,8%)	
Localización anatómica:			
Pulmón derecho	<u>10 (50%)</u>	<u>24 (58,5%)</u>	0,878
LSD	6 (30%)	14 (34,1%)	
LM	1 (5%)	3 (7,3%)	
LID	3 (15%)	7 (17,1%)	
Pulmón izquierdo	<u>10 (50%)</u>	<u>17 (41,5%)</u>	
LSI	6 (30%)	8 (19,5%)	
LII	4 (20%)	9 (22%)	
Tipo de resección pulmonar:			0,970
Neumonectomía	3 (15)	6 (14,6)	
Lobectomía-Bilobectomía	17 (85)	35 (85,4)	
Tamaño tumoral según PET: Medio (DE)	3,20 (1,953)	3,69 (1,905)	0,353
Tamaño tumoral según pieza operatoria:			
Medio (cm) (DE)	2,950 (1,746)	3,717 (1,983)	0,146
0-2 cm	9 (45%)	7 (17,1%)	0,031
2,1-4 cm	8 (40%)	22 (53,7%)	
>4 cm	3 (15%)	12 (29,3%)	
SUVmax tumoral: Mediana (DE)	7,595 (5,198)	15,131 (7,532)	< 0,001
Estación ganglionar (PET): Si	3 (15%)	6 (14,6%)	0,970
No	17 (85%)	35 (85,4%)	
Estadio clínico: IA	10 (50%)	15 (36,6%)	0,278
IB	4 (20%)	18 (43,9%)	
IIB	3 (15%)	4 (9,8%)	
IIIA	2 (10%)	4 (9,8%)	
IIIB	1 (5%)	0	
Estadio patológico: IA	9 (45%)	9 (22%)	0,052
IB	3 (15%)	17 (41,5%)	
IIA	0	3 (7,3%)	
IIB	2 (10%)	6 (14,6%)	
IIIA	5 (25%)	5 (12,2%)	
IIIB	0	1 (2,4%)	
IV	1 (5%)	0	
Grado de diferenciación celular:			0,068
G1-G2	16	23	
G3-G4	4	18	
Recidiva: Si	3	14	0,117
No	17	27	
Mortalidad: Si	1	7	0,190
No	19	34	

* Según t Student

Como muestra la tabla XVIII, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de pacientes con tumores según el índice Ki-67 dicotómico y las variables que se mencionan a continuación:

- ❑ edad media (p=0,304)
- ❑ sexo (p=0,344)
- ❑ grado de tabaquismo (p=0,081)
- ❑ antecedente oncológico (p=0,81)
- ❑ historia oncológica posterior (p=0,388)
- ❑ localización anatómica del tumor (p=0,878)
- ❑ tipo de resección pulmonar realizada (p=0,97)
- ❑ tamaño tumoral según el PET (p=0,353)
- ❑ estadificación ganglionar clínica según el PET (p=0,97)
- ❑ estadio clínico (p=0,278)
- ❑ incidencia de recidiva (p=0,117)
- ❑ incidencia de mortalidad (p=0,19)

Las variables que si hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas con el índice Ki-67 (rojo en la gráfica), son las siguientes:

2.1.- ÍNDICE Ki-67 Y GRUPO HISTOLÓGICO

Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en el índice Ki-67 entre los grupos histológicos estudiados (p=0,034). La distribución de los valores de los índices medios Ki-67 de forma continua, en los diferentes grupos histológicos, es como muestra la tabla XIX.

Tabla XIX
Distribución del índice Ki-67 medio en los diferentes grupos histológicos

Grupo histológico	N	Media (%)	Mínimo (%)	Máximo (%)
Adenocarcinoma	21	28,36	1,11	71,94
Carcinomas bronquioloalveolar	8	16,82	1,42	43,06
Carcinoma escamoso	26	37,62	5,46	76,53
Carcinoma indiferenciado de célula grande	6	45,36	12,95	85,92
Total	61	32,46	1,11	85,92

El índice medio de proliferación celular Ki-67 más bajo se observa en el grupo de los carcinomas bronquioloalveolares (16,82%), el más elevado se encuentra en el grupo de los carcinomas indiferenciados de célula grande (45,36%), en una situación intermedia están situados el grupo de los adenocarcinomas (28,36%) y el de los carcinomas escamosos (37,62%).

Por otra parte, los dos tumores con el índice Ki-67 más bajos (1,11% y 1,42%), se observan en el grupo de los adenocarcinomas y en el de los carcinomas bronquioloalveolares respectivamente. Así mismo, los tumores con los índices Ki-67 más elevados (76,53% y 85,92%), se encuentran en el grupo de carcinomas escamosos y en el de los carcinomas indiferenciados de célula grande respectivamente.

Para mostrar en imágenes las diferencias existentes en el índice Ki-67 entre los diferentes grupos histológicos de la serie, hemos seleccionado un caso representativo de cada grupo: adenocarcinoma, carcinoma bronquioloalveolar, carcinoma escamoso y carcinoma indiferenciado de célula grande. De cada uno de estos tumores, hemos realizado una fotografía de la preparación con tinción de hematoxilina-eosina y otra con tinción inmunohistoquímica de anticuerpo monoclonal anti-antígeno Ki-67 a 400 aumentos, (ver figuras 16-23).

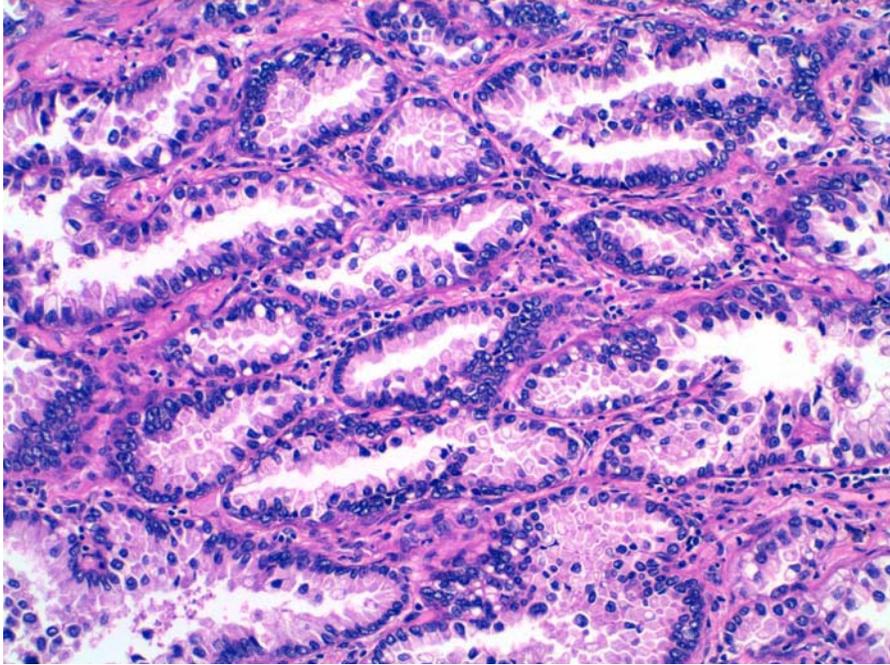


Fig. 16. Caso n° 1: Preparación en MO con tinción de hematoxilina-eosina de un carcinoma bronquioloalveolar, donde se puede apreciar la disposición glandular de las células.

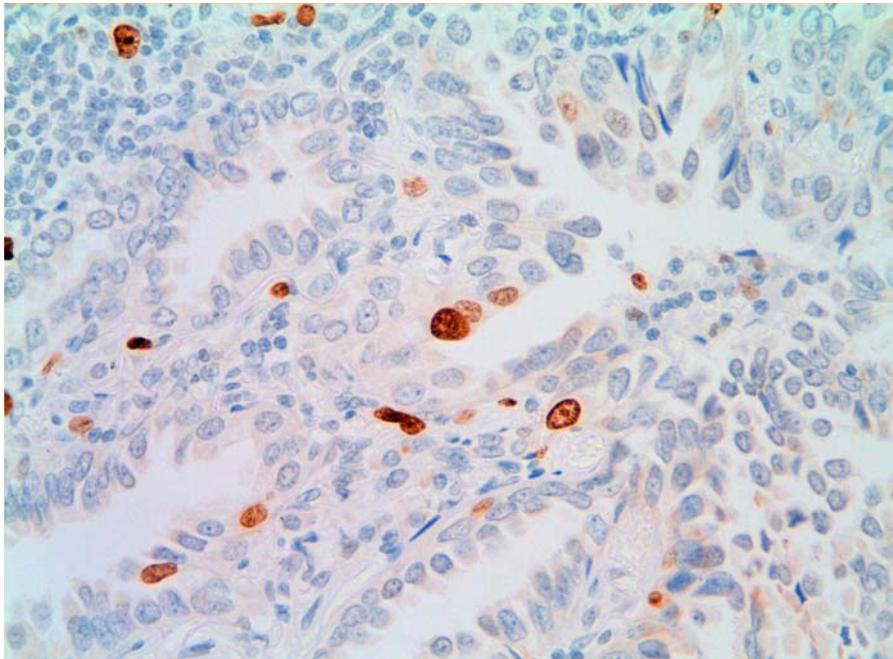


Fig. 17. Caso n° 1: Preparación en MO del mismo caso anterior, con tinción inmunohistoquímica anti-antígeno ki-67 (x400), en la que queda evidente la escasa población celular Ki-67 positivo (13,68%) con un SUVmax tumoral de 2,2 gr/ml.

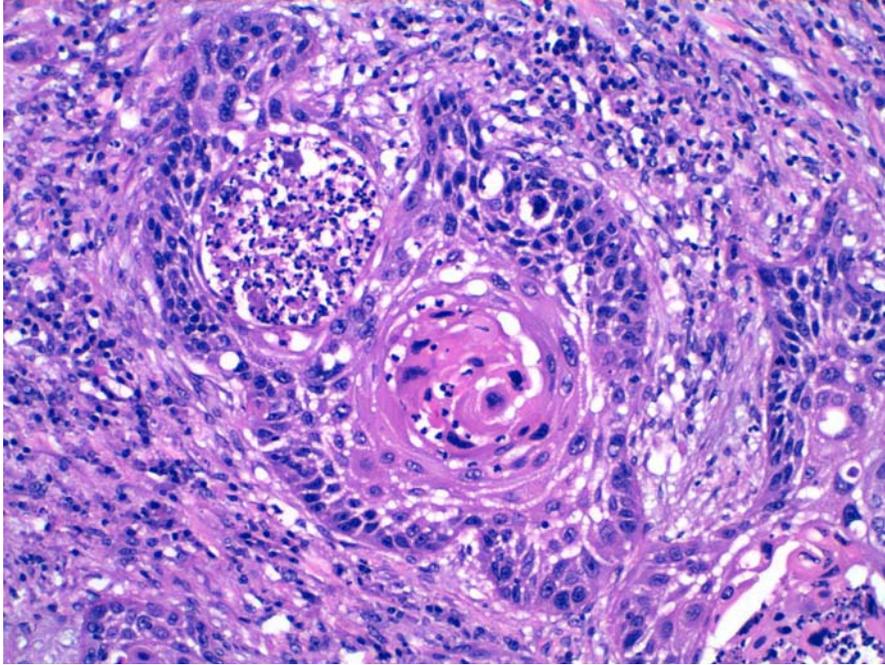


Fig. 18. Caso n° 2: Preparación en MO con tinción de hematoxilina-eosina de un carcinoma escamoso, en la que se puede apreciar la presencia de queratina rodeada de grupos celulares epiteliales.

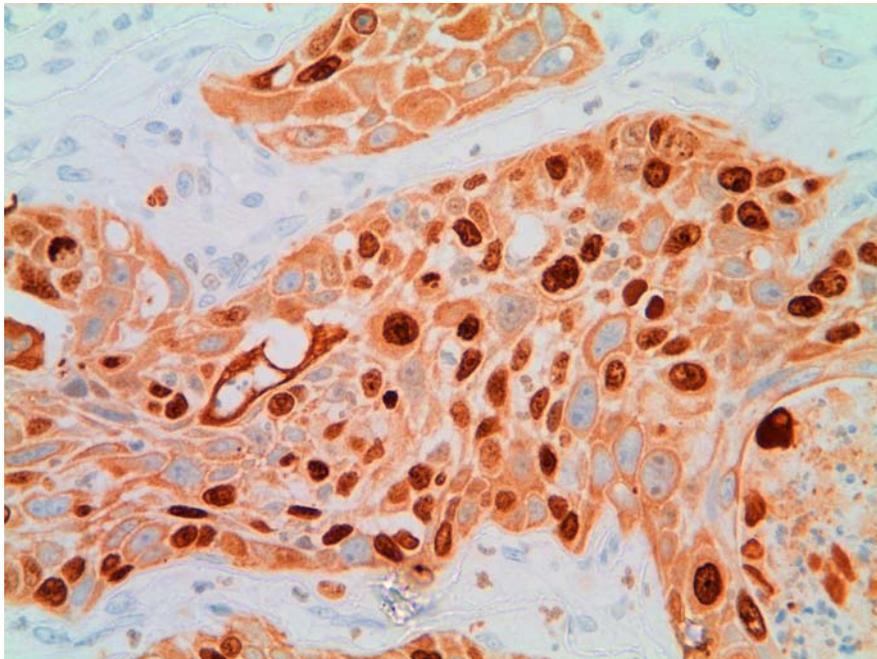


Fig. 19. Caso n° 2: La misma preparación del tumor anterior, en MO con tinción de inmunohistoquímica anti-antígeno ki-67 (x 400), cuyo índice Ki-67 es de 38,04% y el SUVmax tumoral de 14,2 gr/ml.

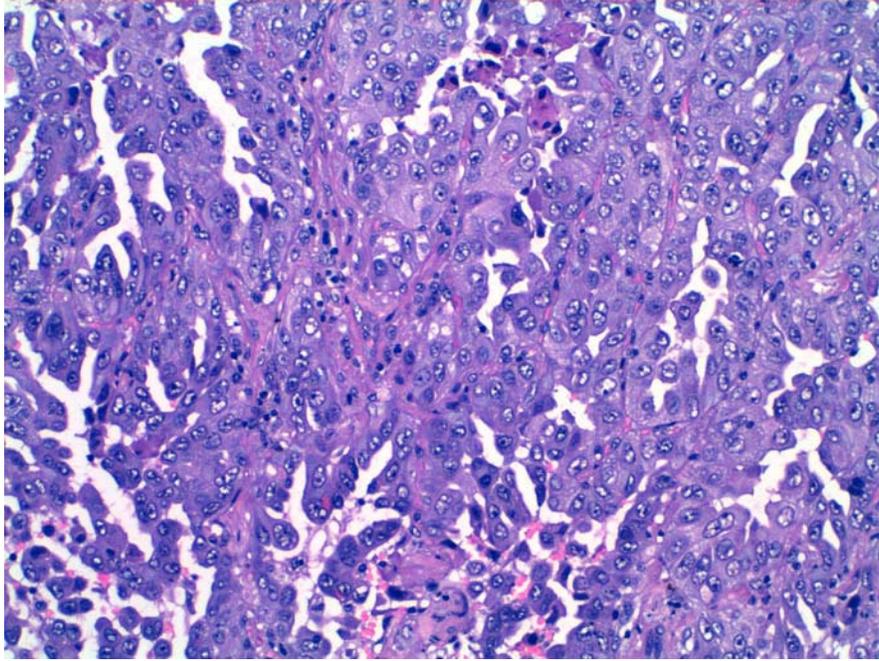


Fig. 20. Caso n° 3: Preparación en MO con tinción de hematoxilina-eosina de un adenocarcinoma.

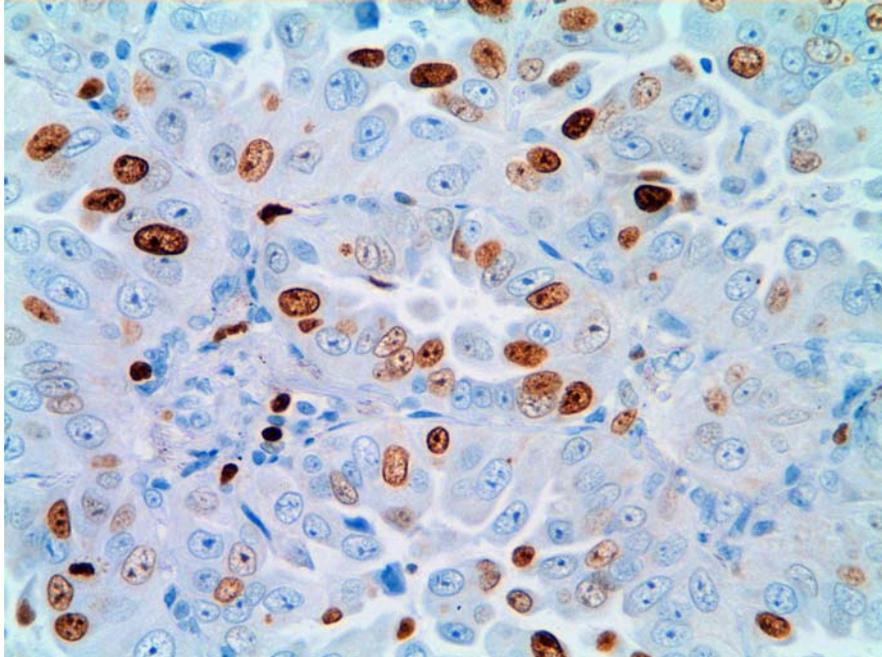


Fig. 21. Caso n° 3: La misma muestra que la anterior en MO con tinción de inmunohistoquímica anti-antígeno Ki-67 (x 400) y cuyo índice Ki-67 es de 26,88% y el SUVmax tumoral de 4,5 gr/ml.

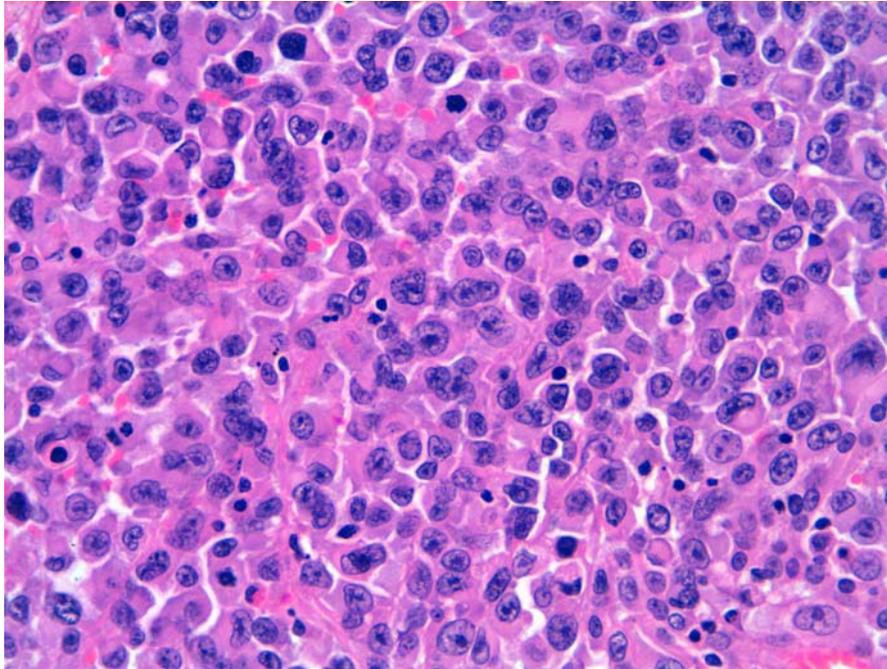


Fig. 22. Caso n° 4: Preparación bajo MO con tinción de hematoxilina-eosina, que corresponde a un carcinoma indiferenciado de célula grande.

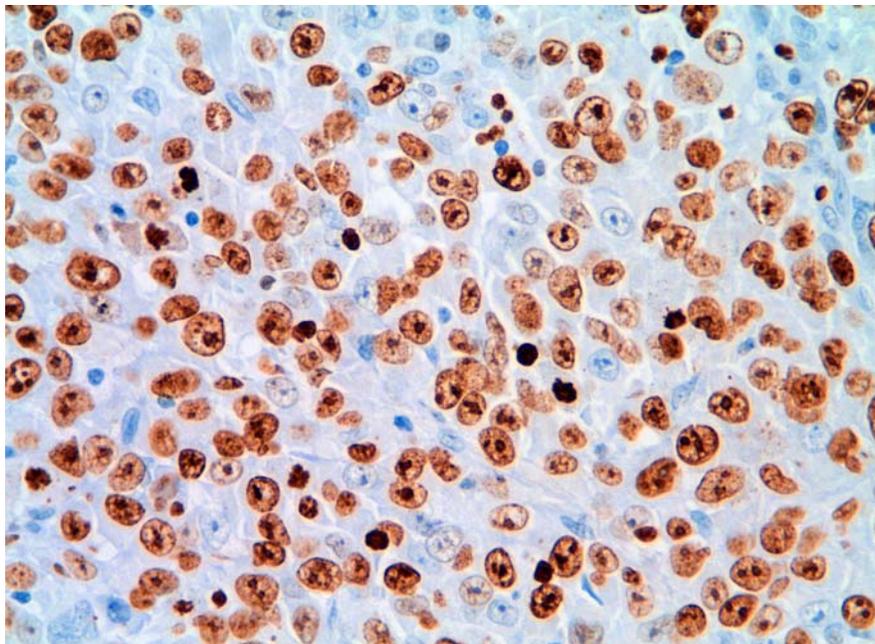


Fig. 23. Caso n° 4: La misma muestra que la imagen anterior bajo MO, con tinción de inmunohistoquímica anti-antígeno Ki-67 (x 400), muestra la numerosa presencia de células con un índice Ki-67 positivo, en la cual el índice es de 53,79% y el SUVmax tumoral de 23 gr/ml.

Si el análisis del índice de expresión Ki-67 de forma continua, lo realizamos contrastando los diferentes grupos histológicos entre sí, las diferencias encontradas entre estos grupos, son también estadísticamente significativas (en rojo), como muestra la tabla XX.

Tabla XX
Diferencias en el índice Ki-67 continuo entre los grupos histológicos

Grupo histológico		Diferencia media	Grado de significación
Adenocarcinoma	C.Bronquioloalveolar	11,54	0,717
	Carcinoma escamoso	-9,25	0,468
	Carcinoma ind. cel. grande	-16,99	0,247
C.Bronquioloalveolar	Adenocarcinoma	-11,54	0,717
	Carcinoma escamoso	20,79	0,029*
	Carcinoma ind. cel. grande	28,53	0,024*
Carcinoma escamoso	Adenocarcinoma	9,25	0,468
	C.Bronquioloalveolar	20,79	0,029*
	Carcinoma ind. cel. grande	-7,73	1,000
C. Ind. célula grande	Adenocarcinoma	16,99	0,247
	C.Bronquioloalveolar	28,53	0,024*
	Carcinoma escamoso	7,73	1,000

*Grado de significación <0,05.

Contrastando los 4 grupos histológicos entre sí, apreciamos unas diferencias estadísticamente significativas en el índice medio Ki-67. En concreto, las diferencias significativas las encontramos entre los carcinomas bronquioloalveolares y los carcinomas escamosos ($p=0,029$) y también entre los carcinomas bronquioloalveolares y los carcinomas indiferenciados de célula grande ($p=0,024$). No son significativas, entre los demás grupos histológicos ($p=>0,05$).

2.2.- ÍNDICE Ki-67 Y TAMAÑO TUMORAL

El tamaño medio del tumor en la pieza operatoria del grupo de pacientes con tumores con un índice Ki-67 <25% es de 2,95 centímetros y el del grupo de tumores con el índice Ki-67 $\geq 25\%$ es de 3,717 centímetros, esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p=0,146$). Parecidos resultados hemos encontrado con el análisis del tamaño del tumor según el PET.

Si el análisis lo realizamos en los tres grupos de tamaño, según la franja (ver tabla XVIII), la diferencia entre ellos, si es estadísticamente significativa ($p=0,031$).

2.3.- ÍNDICE Ki-67 Y SUV_{max} TUMORAL

El SUV_{max} medio del tumor encontrado en el grupo de pacientes con tumores con un índice Ki-67 <25% es de 7,595 gr/ml, a diferencia del grupo con el índice ki-67 ≥25%, que es 15,131 gr/ml. Esta diferencia observada, es estadísticamente significativa ($p=<0,001$) (ver tabla XVIII).

Hemos encontrado una moderada correlación ($Pc=0,434$) con una elevada significación ($p=<0,05$) entre el índice Ki-67 continuo tumoral y el SUV_{max} del tumor. Dicho de otra forma, apreciamos un paralelismo entre el SUV_{max} de la masa tumoral observado en el PET y el índice de proliferación celular Ki-67 del tumor de la pieza operatoria, como muestra la figura 24.

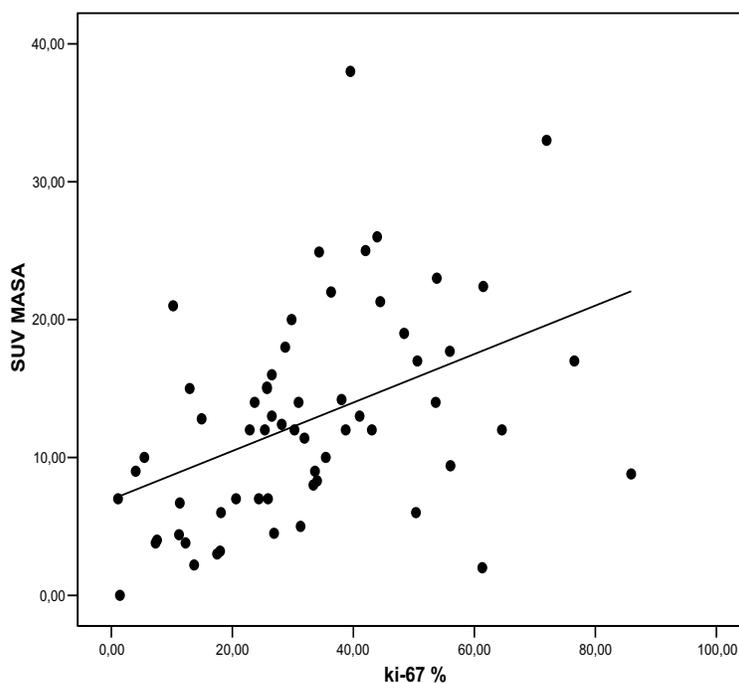


Fig. 24. Gráfica de Pearson que muestra una correlación entre el SUV_{max} del tumor y el índice Ki-67 tumoral.

2.4- ÍNDICE Ki-67 Y ESTADIO PATOLÓGICO

Aunque no son significativas las diferencias en cuanto al índice Ki-67 dicotómico, entre los diferentes grupos del estadio patológico, son bastante más notorias que en el estadio clínico ($p=0,052$), ver tabla XVIII.

Si profundizamos en el estudio del índice Ki-67 continuo y agrupamos los pacientes según el TNM patológico, se puede observar que las diferencias encontradas entre los 11 grupos, si son estadísticamente significativas ($p=0,014$), como podemos ver en la tabla XXI.

Tabla XXI
Distribución del índice Ki-67 continuo en los grupos pTNM

pTNM	N	Ki-67 media (%)	Mínimo (%)	Máximo (%)
pT1N0M0	18	23,433	1,11	61,31
pT2N0M0	20	44,939	12,95	85,92
pT1N1M0	3	41,636	31,27	50,58
pT2N1M0	4	27,27	22,87	30,94
pT3N0M0	4	25,302	10,21	36,32
pT1N2M0	2	16,91	4,02	29,80
pT2N2M0	6	28,835	11,32	55,94
pT3N1M0	1	5,46	5,46	5,46
pT3N2M0	1	53,61	53,61	53,61
pT4N1M0	1	43,93	43,93	43,93
pT4N1M1	1	14,92	14,92	14,92
Total	61	32,468	1,11	85,92

Analizando con detalle la tabla anterior, se puede apreciar que, en el grupo de neoplasias con un estadio pT1N0M0, compuesto por tumores, con la característica entre otras, de tener un tamaño <3 centímetros, tienen un índice medio Ki-67 de 23,433%; y en el grupo de neoplasias con un estadio pT2N0M0, formado por los tumores de mayor tamaño (>3 centímetros), entre otras características, tienen un índice Ki-67 de 44,939%. Esta diferencia es estadísticamente significativa ($p=0,006$).

Los grupos T1N0M0 y T2N0M0 son además, los más numerosos de la serie, 18 y 20 pacientes respectivamente. Es significativo, que el tumor

con el menor índice Ki-67 (1,11%) pertenece al grupo de tumores de menor tamaño (T1N0M0) y el tumor con el mayor índice Ki-67 (85,92%) pertenece al grupo de tumores de mayor tamaño (T2N0M0).

Si agrupamos los tumores según la pT del TNM, independientemente de la pN y pM, se puede observar que el índice medio de proliferación celular Ki-67 es más elevado en los tumores pT2 (39,36%), respecto al resto de grupos pT, en los que el índice Ki-67 es más homogéneo: pT1 (25,24%), pT3 (26,71%) y pT4 (29,42%).

Si analizamos el índice medio Ki-67 de cada estadio, observamos que las diferencias entre ellos, son estadísticamente significativas ($p=0,006$), como muestra la tabla XXII.

Tabla XXII
Distribución del índice Ki-67 continuo en los grupos del estadio patológico

Estadio patológico	N	Ki-67 medio (%)	Mínimo (%)	Máximo (%)
IA	18	23,433	1,11	61,31
IB	20	44,939	12,95	85,92
IIA	3	41,636	31,27	50,58
IIB	8	26,286	10,21	36,32
IIIA	10	26,59	4,02	55,94
IIIB	1	43,93	43,93	43,93
IV	1	14,92	14,92	14,92
Total	61	32,468	1,11	85,92

Entre los subestadios IA y IB, con unos índices medios de 23,433% y 44,939% respectivamente, las diferencias son las más notorias y estadísticamente significativas ($p=0,006$).

2.5.- ÍNDICE Ki-67 Y GRADO DE DIFERENCIACIÓN CELULAR DEL TUMOR

El análisis del índice Ki-67 dicotómico entre los dos grupos según el grado de diferenciación celular (G1-G2 y G3-G4), muestra unas diferencias notables, pero no llegan al grado de significación ($p=0,068$).

Si el índice Ki-67 se evalúa de forma continua en los dos grupos de diferenciación celular, las diferencias entre estos, son importantes 27,46% (G1 y G2) y 41,32% (G3 y G4), siendo estas, estadísticamente significativas ($p=0,005$), como podemos observar en la tabla XXIII.

Tabla XXIII
Distribución del índice Ki-67 continuo según el grado de diferenciación celular del tumor

Grado de diferenciación	N	Media ki-67%	Significación
Grado 1-2	39	27,469	P=0,005
Grado 3-4	22	41,329	

Si analizamos el índice Ki-67 continuo en los 4 grupos de diferenciación celular, como muestra la tabla XXIV, observamos que los grupos con tumores más diferenciados (G1 y G2), tienen un índice medio Ki-67 parecido: 27,48% y 27,46% respectivamente; a diferencia de los dos grupos menos diferenciados (G3 y G4), que tienen un índice Ki-67 medio más elevado, de 38,25% y 46,71% respectivamente. Estas diferencias entre los 4 grupos, son estadísticamente significativas ($p=0,032$).

Es de remarcar, que el tumor con el índice Ki-67 más bajo (1,11%), se encuentra en el grupo de tumores con un grado de diferenciación G2, y el tumor con el índice Ki-67 más elevado (85,92%), se encuentra en el grupo de tumores con el grado de diferenciación mayor (G4).

Tabla XXIV
Distribución del índice Ki-67 continuo en los 4 grupos de diferenciación celular tumoral

Grado de diferenciación	N	Ki-67 medio (%)	Ki-67 mínimo (%)	Ki-67 máximo (%)
G1	3	27,48	7,30	61,47
G2	36	27,46	1,11	76,53
G3	14	38,25	17,97	61,31
G4	8	46,71	12,26	85,92

Si comparamos el índice medio Ki-67 entre estos mismos 4 grupos de diferenciación celular (G), la diferencia es estadísticamente significativa ($p < 0,05$) tan sólo entre los grupos G2 y G4 (en rojo en la gráfica), al tener una diferencia media entre estos dos grupos de 19,247%, como muestra la tabla XXV.

Tabla XXV
Diferencias en el índice Ki-67 continuo entre los 4 grupos de diferenciación celular del tumor

Grado de diferenciación		Diferencia media	Significación
G1	G2	0,015	1,000
	G3	-10,767	1,000
	G4	-19,232	0,725
G2	G1	-0,015	1,000
	G3	-10,782	0,377
	G4	-19,247	<0,05*
G3	G1	10,767	1,000
	G2	10,782	0,377
	G4	-8,465	1,000
G4	G1	19,232	0,725
	G2	19,247	<0,05*
	G3	8,465	1,000

*Grado de significación $< 0,05$.

3.- ANÁLISIS BIVARIANTE DE INCIDENCIA DE LA RECIDIVA

Durante el seguimiento se han detectado 17 recidivas en el mismo número de pacientes, que representan el 27,9% del total de pacientes.

En este apartado analizamos la relación entre la incidencia de recidiva de la enfermedad, con las diferentes variables asociadas al tumor, como muestra la tabla XXVI.

Tabla XXVI
Resultados del análisis bivariante de incidencia de la recidiva

	Si recidiva N (%)	No recidiva N (%)	p-valor*	
Edad media (DE)	64,75 (10,13)	63,67 (7,30)	0,648	
Sexo: ♂	14 (82,4)	41 (93,2)	0,335	
♀	3 (17,6)	3 (6,8)		
Tabaquismo: Si	14 (82,4)	42 (95,5)	0,127	
No	3 (17,6)	2 (4,5)		
Tabaco (paquetes/año) mediana (DE)	45,65 (33,49)	51,23 (22,79)	0,533	
Antecedente oncológico previo: Si	3 (17,6)	10 (22,7)	1	
No	14 (82,4)	34 (77,3)		
Neoplasia posterior: Si	0	3 (6,8)	0,553	
No	17 (100)	41 (93,2)		
Grupo histológico:			0,49	
Adenocarcinoma	8 (47,1)	13 (29,5)		
Car. Bronquioloalveolar	1 (5,9)	7 (15,9)		
Carcinoma escamoso	6 (35,3)	20 (45,5)		
Car. Ind. célula grande	2 (11,8)	4 (9,1)		
Localización anatómica:			0,996	
Pulmón derecho	LSD	5 (29,4)		15 (34,1)
	LM	1 (5,9)		3 (6,8)
	LID	3 (17,6)		7 (15,9)
Pulmón izquierdo	LSI	4 (23,5)		10 (22,7)
	LII	4 (23,5)		9 (20,5)
Tipo de resección pulmonar:			0,699	
Neumonectomía	3 (17,6)	6 (13,6)		
Lobectomía- Bilobectomía	14 (82,4)	38 (86,4)		
Tipo de cirugía (R0)	17 (100)	44 (100)	1	
Tamaño tumoral según PET			<0,05	
Mediana (RIC)	4,5 (3,5)	2,9 (2,07)		
Tamaño tumoral en la pieza operatoria:			<0,05 0,01	
Mediana (RIC)**	3,8 (3,65)	2,75 (2,18)		
0-2 cm	0	16 (36,4)		
2,1-4 cm	10 (58,8)	20 (45,5)		
>4 cm	7 (41,2)	8 (18,1)		
SUVmax tumoral:			0,004	
Mediana (DE)	17,14 (9,04)	10,93(6,41)		
Dicotómico < 7 gr/ml	2 (11,8)	12 (27,3)		
≥ 7 gr/ml	15 (88,2)	32 (72,7)	0,311	
SUVmax medio adenopatía			0,043	
Mediana (DE)	4,8 (1,7)	8,4 (2,4)		
Estadio clínico: IA	3 (17,6)	22 (50)	0,09	
IB	9 (52,9)	13 (29,5)		
IIB	2 (11,8)	7 (15,9)		
IIIA	2 (11,8)	2 (4,5)		
IIIB	1 (5,9)	1 (5,9)		

	Si recidiva N (%)	No recidiva N (%)	p-valor*
Estadio patológico:			
IA	1 (5,9)	17 (38,6)	0,036
IB	8 (47,1)	12 (27,3)	
IIA	0	3 (6,8)	
IIB	3 (17,6)	5 (11,4)	
IIIA	4 (23,5)	6 (13,6)	
IIIB	0	1 (2,3)	
IV	1 (5,9)	0	
Grado de diferenciación celular:			0,373
G1-G2	9 (53,9)	30 (68,2)	
G3-G4	8 (47,1)	14 (31,8)	
Índice Ki-67 dicotómico:			
Mediana (DE)	37,94 (15,89)	30,35 (19,8)	0,163
Dicotómico < 25%	3 (17,6)	17 (38,6)	0,141
≥ 25%	14 (82,4)	27 (61,4)	
Exitus:			
Si	7 (41,2)	1 (2,3)	<0,001
No	10 (58,8)	43 (97,7)	

*Según t Student

**RIC: Rango Inter Cuartílico

Como muestra la tabla XXVI, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes recidivados y el grupo de pacientes sin recidiva, en las variables siguientes:

- edad media (p=0,648)
- sexo (p=0,335)
- tabaquismo (p=0,127)
- grado de tabaquismo (p=0,533)
- antecedente oncológico (p=1)
- historia oncológica posterior (p=0,553)
- grupo histológico (p=0,49)
- localización anatómica del tumor (p=0,996)
- tipo de resección pulmonar realizada (p=0,699)
- grado de diferenciación celular del tumor (p=0,373)
- índice Ki-67 (p=0,163)

Respecto a las variables en las cuales, hemos encontrado unas diferencias significativas (en rojo en la gráfica), son las siguientes:

3.1.- RECIDIVA Y TAMAÑO TUMORAL (PET)

Entre los dos grupos de pacientes con y sin recidiva, teniendo en cuenta el tamaño tumoral medio encontrado en el PET, las diferencias encontradas, son estadísticamente significativas (p=<0,05), dado que en el

grupo de pacientes sin recidiva de la enfermedad, el tamaño medio del tumor es de 2,9 centímetros, mientras que en el grupo de pacientes con recidiva, el tamaño medio del tumor es de 4,5 centímetros.

3.2.- RECIDIVA Y TAMAÑO TUMORAL EN LA PIEZA OPERATORIA

En cuanto a la incidencia de la recidiva y el tamaño del tumor medio medido en la pieza operatoria, hemos observado que el tamaño del tumor del grupo de pacientes sin recidiva de la enfermedad es de 2,75 centímetros, mientras que el tamaño del tumor del grupo de pacientes que han padecido una recidiva es de 3,8 centímetros, siendo esta diferencia significativa ($p < 0,05$).

Si el análisis lo realizamos por grupos según la franja de tamaño, la diferencia también es significativa ($p = 0,01$). En el primer grupo de tumores (0-2 centímetros), no se ha detectado ninguna recidiva en los 16 pacientes; en el segundo grupo (2,1-4 centímetros), se han diagnosticado 10 recidivas que representan el 33,3% del grupo y el 58,8% del total; y en el tercer grupo de 15 pacientes, son 7 enfermos los que han padecido una recidiva, que representan el 46,7% del grupo y el 41,2% del total de recidivas.

En la siguiente gráfica de Pearson (fig. 25), respecto al TLE, se puede apreciar la diferente evolución de los tres grupos de pacientes, según la franja de tamaño del tumor.

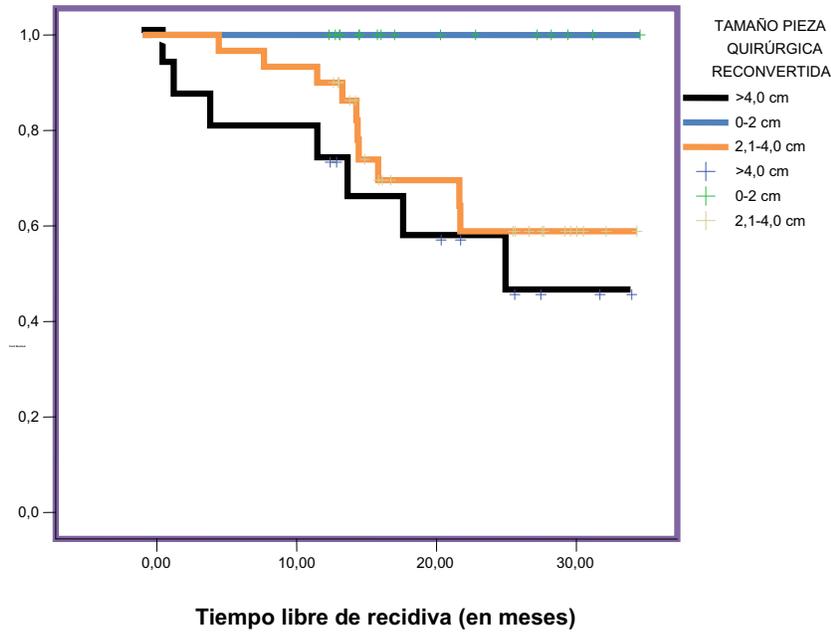


Fig. 25. En cuanto al TLE, la trayectoria horizontal del grupo de pacientes con tumores de menor tamaño (0-2 centímetros) sin recidivas, contrasta con la línea descendente de los dos grupos de pacientes con tumores de mayor tamaño que evidencia la presencia de episodios de recidiva.

En cuanto al TLE, el tiempo medio del 1º grupo (0-2 centímetros) sin recidiva es de 34 meses, el del 2º grupo (2,1-4 centímetros) es de 26,7 meses, y el del 3º grupo (>4 centímetros), es de 22,07 meses.

3.3.- RECIDIVA Y SUV_{max} TUMORAL

Hemos observado que el SUV_{max} tumoral medio del grupo de pacientes sin recidiva es de 10,93 gr/ml, y el del grupo de pacientes con recidiva asciende a 17,14 gr/ml, siendo esta diferencia, estadísticamente significativa (p=0,004).

3.4.- RECIDIVA Y ESTADIO GANGLIONAR CLÍNICO (PET)

Por el escaso número de pacientes (9 casos), el resultado no es valorable.

3.5.- RECIDIVA Y ESTADIO CLÍNICO

En lo que se refiere a la incidencia de la recidiva, hemos encontrado unas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,09$) en los cinco grupos de pacientes según el estadio clínico. El grupo de pacientes con el mayor número de recidivas es el IB, 9 casos que son el 52,9% del total.

3.6.- RECIDIVA Y ESTADIO PATOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD

Respecto al estadio patológico, hemos encontrado que las diferencias entre el grupo de pacientes recidivados y el grupo de pacientes no recidivados, son estadísticamente significativas ($p=0,036$).

Si tenemos en cuenta tan solo la pT del TNM, independientemente de la pN y la pM, los hemos agrupado en 4 categorías: la primera pT1 compuesta por 23 neoplasias, de los cuales han recidivado 2 pacientes (8,7%); la segunda pT2 formada por 30 pacientes, de los cuales han recidivado 13 pacientes (43,3%); la tercera pT3 con 6 pacientes, en la cual ha habido 2 recidivas; y la cuarta categoría pT4 formada por 2 pacientes en el que ha habido una recidiva.

Tabla XXVII
Incidencia de la recidiva en los grupos T1-T2

		Recidiva		
	pT	No	Si	Total
T1	N	21	2	23
	% grupo	91,3%	8,7%	100%
T2	N	17	13	30
	% grupo	56,7%	43,3%	100%
Total N		38 (71,7%)	15 (28,3%)	53 (100%)

Entre los dos grupos de pacientes (53 casos) con tumores pT1 y pT2, en cuanto a la incidencia de recidiva, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p=0,006$) (ver tabla XXVII).

3.7.- ÍNDICE Ki-67 Y RECIDIVA

En cuanto a la incidencia de la recidiva de la enfermedad, el índice medio Ki-67 tumoral de los pacientes que no han recidivado durante el seguimiento es de 30,35 gr/ml, en contraste con los 37,94 gr/ml del grupo

de pacientes que si han recidivado. Aunque apreciable, esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p=0,163$).

Si analizamos el índice Ki-67 de forma dicotómica en cuanto al TLE, las diferencias observadas aunque notables, no llegan a la significación ($p=0,141$), como muestra la tabla XXVIII.

Tabla XXVIII
Tiempo libre de enfermedad según el índice Ki-67 dicotómico

Ki-67 (%) dicotómico	Recidivas/grupo	Recidivas (%)	TLE (meses)
<25%	3/20	15%	30,68
≥25%	14/41	34,15%	24,60
Total	17/61	27,87%	26,63

En el primer grupo de 20 pacientes, con el índice Ki-67 <25%, se han diagnosticado 3 recidivas (15% del grupo), a los 3, 14 y 22 meses de la intervención, por lo que están libres de enfermedad 17 pacientes (85%). El TLE de este grupo es de 30,68 meses.

En el segundo grupo con el índice Ki-67 ≥25%, están incluidos los 41 pacientes restantes, en los que se han diagnosticado 14 recidivas (34,15% del grupo), antes de cumplir el mes, al mes, a los 3, 4, 7, 11(x2), 13(x2), 14, 17, 21(x2) y 25 meses de la intervención, por lo que están libres de enfermedad 27 pacientes (65,85%). El TLE de este grupo es de 24,60 meses, 6 meses menos que el grupo de pacientes con el índice inferior al 25% y 2 meses menos que la media de toda la serie.

Las diferencias encontradas en estos dos grupos según el índice Ki-67 dicotómico (<25% vs ≥25%), en cuanto al TLE o tiempo de aparición de la recidiva, aunque notables, no llegan a la significación estadística ($p=0,075$), como podemos ver en la figura 26.

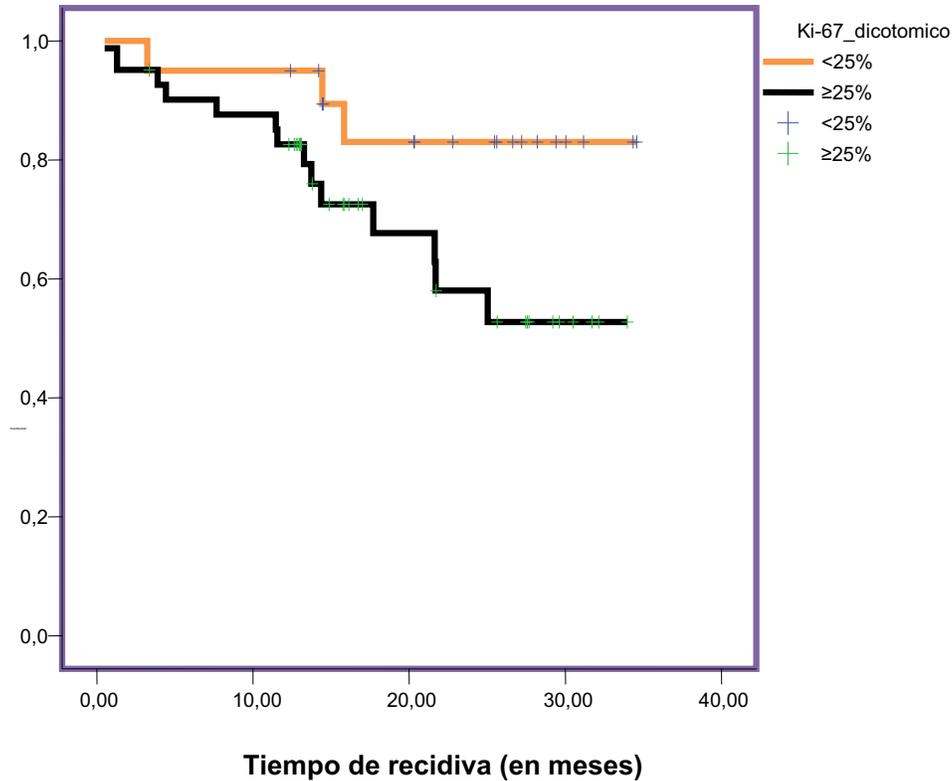


Fig. 26. Esta gráfica de Pearson muestra la diferente evolución de los dos grupos de pacientes según el índice Ki-67 dicotómico en cuanto al TLE.

3.8.- RECIDIVA Y MORTALIDAD

Si analizamos la incidencia de mortalidad entre el grupo de pacientes con recidiva de la enfermedad y el grupo de pacientes sin recidiva, como es de esperar, las diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

4.- ANÁLISIS BIVARIANTE DE INCIDENCIA DE MORTALIDAD

Durante el seguimiento han ocurrido 8 defunciones, que representan el 13,1% del total. La correlación de incidencia de la mortalidad con las diferentes variables la mostramos en la tabla XXIX.

Tabla XXIX
Resultados del análisis bivariante de incidencia de la mortalidad

	Si (exitus) N (%)	No (vivo) N (%)	p-valor*
Edad media (DE)	65,06 (9,04)	63,81 (8,05)	0,686
Sexo: ♂	8 (100)	47 (88,7)	1
♀	0	6 (11,3)	
Tabaquismo: Si	8 (100)	48 (90,6)	1
No	0	5 (9,4)	
Tabaco (paquetes/año) mediana (DE)	62,13 (25,10)	47,79 (25,88)	0,148
Antecedente oncológico previo			1
Si	2 (25)	11 (20,8)	
No	6 (75)	42 (79,2)	
Neoplasia posterior: Si	0	3 (5,7)	1
No	8 (100)	50 (94,3)	
Tipo histológico:			0,702
Adenocarcinoma	3 (37,5)	18 (34)	
Car. Bronquioloalveolar	0	8 (15,1)	
Carcinoma escamoso	4 (50)	22 (41,5)	
Car. Ind. célula grande	1 (12,5)	5 (9,4)	
Localización anatómica			0,821
Pulmón derecho LSD	2 (25)	18 (34)	
LM	0	4 (7,5)	
LID	1 (12,5)	9 (17)	
Pulmón izquierdo LSI	2 (25)	12 (22,6)	
LII	3 (37,5)	10 (18,9)	
Tipo de resección pulmonar			0,336
Neumonectomía	2 (25)	7 (13,2)	
Lobectomía- Bilobectomía	6 (75)	46 (86,8)	
Tipo de cirugía (R0)	8 (100)	53 (100)	1
Tamaño tumoral según PET Mediana (RIC)**	5,5 (4,32)	3 (2)	0,07
Tamaño tumoral según pieza operatoria Mediana (RIC)**	5,75 (3,85)	2,8 (2)	0,025
0-2 cm	1 (12,5)	15 (28,3)	0,028
2,1-4 cm	2 (25)	28 (52,8)	
>4 cm	5 (62,5)	10 (18,9)	
SUVmax tumoral Mediana (DE)	17,46 (12,35)	17,94(6,6)	0,252
Dicotómico < 7 gr/ml	2 (25)	12 (22,6)	1
≥ 7 gr/ml	6 (75)	41 (77,4)	
SUVmax medio adenopatía Mediana (DE)	3	7,3 (2,5)	0,157
Estadio clínico: IA	2 (25)	23 (43,4)	0,719
IB	4 (50)	18 (34)	
IIB	2 (25)	8 (15,1)	
IIIA	0	3 (5,7)	
IIIB	0	1 (1,9)	
Estadio patológico: IA	1 (12,5)	17 (32,1)	0,735
IB	4 (50)	16 (30,2)	
IIA	0	3 (5,7)	
IIB	2 (25)	6 (11,3)	
IIIA	1 (12,5)	9 (17)	
IIIB	0	1 (1,9)	
IV	0	1 (1,9)	

		Si (exitus) N (%)	No (vivo) N (%)	p-valor*
Grado de diferenciación celular dicotómica	G1-G2	2 (25)	37 (69,8)	0,021
	G3-G4	6 (75)	16 (30,2)	
Índice Ki-67 Mediana (DE):		44,47 (18,15)	30,66 (18,59)	0,054
Dicotómico:	< 25%	1 (12,5)	19 (35,8)	0,253
	≥ 25%	7 (87,5)	34 (64,2)	
Tratamiento adyuvante:	Si	3 (37,5%)	16 (30,2%)	0,695
	No	5 (62,5%)	37 (69,8%)	

*Según t Student **RIC: Rango Inter Cuartílico

La interpretación de los resultados obtenidos en este apartado, debido a la escasa representación (8 casos exitus), deben de tomarse en cuenta con cierta relatividad.

Como muestra la tabla XXIX, en este estudio no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes que han sido exitus durante el periodo de seguimiento y el grupo de pacientes que ha sobrevivido, teniendo en cuenta las variables que se mencionan a continuación:

- edad media (p=0,686)
- sexo (p=1)
- tabaquismo (p=1)
- grado de tabaquismo (p=0,148)
- antecedente oncológico (p=1)
- historia oncológica posterior (p=1)
- grupo histológico (p=0,702)
- localización anatómica del tumor (p=0,821)
- tipo de resección pulmonar realizada (p=0,336)
- tamaño tumoral según PET (p=0,07)
- SUVmax tumoral (p=0,252)
- estadificación ganglionar clínica según PET (p=0,157)
- estadio clínico (p=0,719)
- estadio patológico (p=0,735)
- índice Ki-67 (p=0,163)
- tratamiento adyuvante (p=0,695)

De todas las variables analizadas en este trabajo, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes que ha sobrevivido al periodo de seguimiento y el grupo compuesto por aquellos que no lo han hecho, en las siguientes variables (en rojo en la tabla XXIX).

4.1.- MORTALIDAD Y TAMAÑO TUMORAL

El tamaño medio del tumor medido en el PET del grupo de pacientes vivos tras el periodo de seguimiento es de 3 centímetros y de 5,5 centímetros el tamaño medio de los tumores de los pacientes que han sido exitus, la diferencia es notable pero sin llegar a ser significativa ($p=0,07$).

Las diferencias en el tamaño medio del tumor, medido en la pieza quirúrgica entre ambos grupos de pacientes, si son estadísticamente significativas ($p=0,025$); siendo de 2,8 centímetros en el grupo de pacientes que han sobrevivido al periodo de seguimiento y de 5,75 centímetros en el grupo de pacientes que no lo han hecho.

Si el análisis lo realizamos según la fracción de tamaño, las diferencias también son estadísticamente significativas ($p=0,028$), con una p de tendencia lineal también significativa ($p=0,029$), como muestra la tabla XXX.

Tabla XXX
Incidencia de la mortalidad según el tamaño tumoral

Supervivencia		Tamaño tumor pieza quirúrgica			Total
		0-2 cm	2,1-4 cm	>4 cm	
No	N	15	28	10	53
	% supervivencia grupo	93,8%	93,3%	66,7%	86,9%
	% supervivencia total	28,3%	52,8%	18,9%	100%
Si	N	1	2	5	8
	% exitus grupo	6,3%	6,7%	33,3%	13,1%
	% exitus total	12,5%	25%	62,5%	100%
Total	N	16	30	15	61
	% grupo	26,2%	49,2%	24,6%	100%
	% total	100%	100%	100%	100%

En el primer grupo de pacientes, con tumores de tamaño comprendido entre 0 y 2 centímetros, compuesto por 16 pacientes, durante el seguimiento ha habido una defunción (6,3% del grupo) a los 3 meses de la intervención, por lo que han sobrevivido el 93,8% de los pacientes y la supervivencia media es de 32,62 meses.

En el segundo grupo de 30 pacientes, con tumores de tamaño comprendido entre 2,1 y 4 centímetros, ha habido 2 defunciones (6,7% del grupo) a los 4 y 10 meses de la intervención, por lo que han sobrevivido el 93,3% de los pacientes y la supervivencia media es de 32,54 meses.

En el tercer grupo de 15 pacientes, con tumores de tamaño superior a 4 centímetros, ha habido 5 defunciones (33,3% del grupo) a los 2, 5, 19, 23 y 30 meses de la intervención, por lo que han sobrevivido el 66,67% de los pacientes y la supervivencia media es de 26,75 meses. Esta diferente evolución queda reflejada en la figura 27.

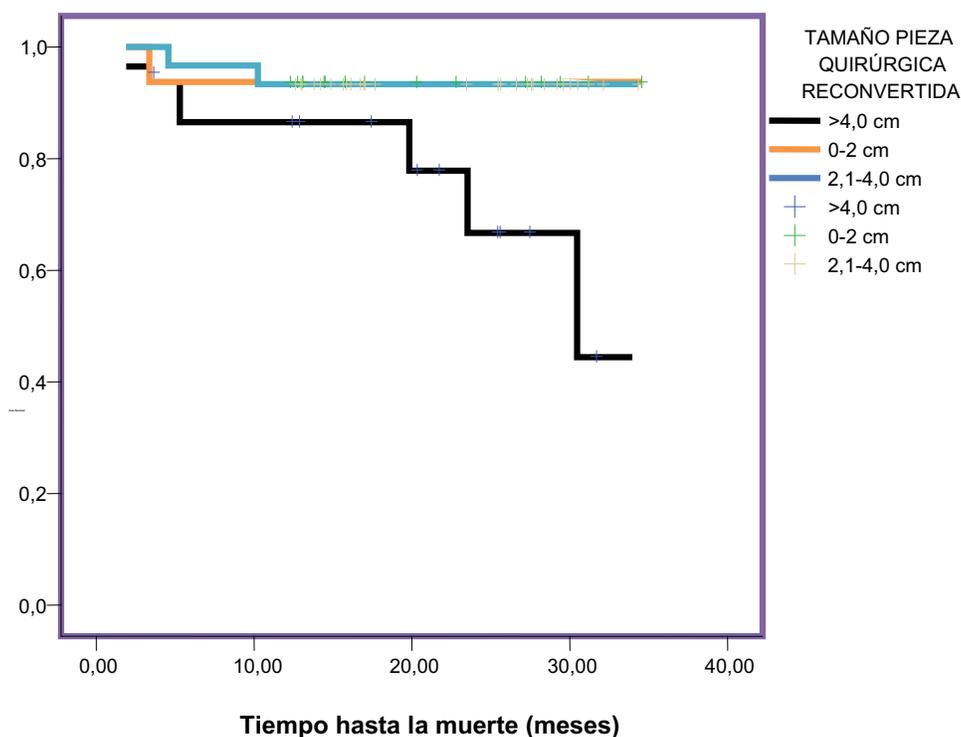


Fig. 27. En esta gráfica de Pearson, podemos apreciar el descenso brusco de la supervivencia del grupo de pacientes con tumores de >4 centímetros, respecto a los otros dos grupos.

4.2.- MORTALIDAD Y GRADO DE DIFERENCIACIÓN CELULAR DEL TUMOR

El grado de diferenciación celular del tumor, es otra de las variables donde hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p=0,021$), entre los dos grupos de pacientes (G1-G2 y G3-G4), ya que el 75% de los exitus han ocurrido en pacientes con tumores con el grado de diferenciación menor G3-G4 (ver tabla XXIX).

4.3.- MORTALIDAD E ÍNDICE Ki-67

El índice medio Ki-67 encontrado en los tumores de los pacientes que han sobrevivido al periodo de seguimiento, es de 30,66%, a diferencia del 44,47% del grupo de pacientes que no lo han hecho. Esta diferencia, aunque notable, no llega a ser estadísticamente significativa ($p=0,054$).

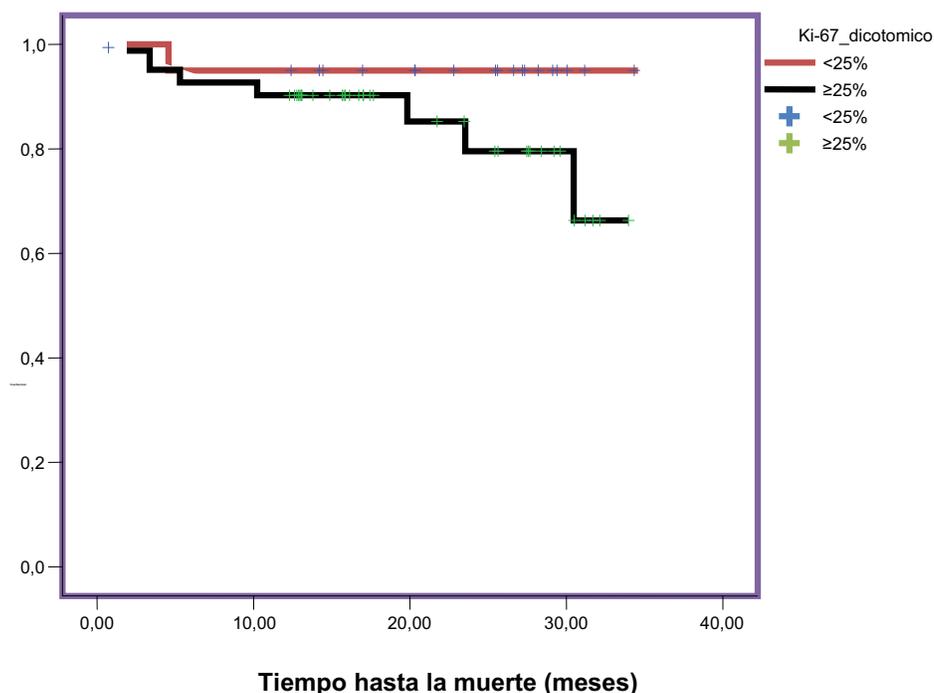


Fig. 28. En esta gráfica de Pearson, observamos la peor evolución en cuanto a supervivencia, en el grupo de pacientes con tumores con un índice Ki-67 $\geq 25\%$, respecto al otro grupo de pacientes con el índice Ki-67 $< 25\%$.

Si el análisis lo realizamos con el índice Ki-67 dicotómico, vemos que la supervivencia media del grupo de pacientes con tumores con el índice Ki-67 <25% es de 33,07 meses, a diferencia del grupo de pacientes con tumores con el índice Ki-67 ≥25%, que desciende a 29,39 meses (p=0,169), como vemos en la figura 28.

5.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE DEL ÍNDICE Ki-67

Tabla XXXI
Análisis multivariante del índice Ki-67

Variables dependientes del tumor	Odds Ratio	IC 95%
Grupo histológico:		
Adenocarcinoma		
Carcinoma bronquioloalveolar	1,102	0,112-10,891
Carcinoma escamoso	5,269	0,822-33,783
Carcinoma indif. célula grande	0,223	0,014-3,662
Tamaño tumoral de pieza quirúrgica:		
0-2 cm		
2,1-4 cm	0,952	0,159-5,707
>4 cm	0,061	0,003-1,280
Grado diferenciación celular tumoral	6,614	0,803-54,495
SUV masa tumoral	1,357	1,106-1,665

El índice de proliferación celular Ki-67 está asociado de manera estadísticamente significativa con el SUVmax del tumor, independientemente del grupo histológico, del tamaño del tumor de la pieza operatoria y del grado de diferenciación celular del tumor. Ello supone, que por cada incremento en una unidad del SUVmax de la masa, el índice Ki-67 aumenta 0,36 unidades.

Aunque sin llegar a ser significativa, existe una aproximación a la significación entre el grupo histológico de los carcinomas escamosos y el índice Ki-67 (p=0,08); y entre el grupo de tumores de mayor tamaño (> 4 centímetros de diámetro) y el índice Ki-67 (p = 0,072), como muestra la tabla XXXI.

En el resto de variables estudiadas, no se ha encontrado significación estadística con el índice Ki-67.

6.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE INCIDENCIA DE RECIDIVA DE LA ENFERMEDAD

Tabla XXXII
Resultados del análisis multivariante de la recidiva

Variables dependientes del tumor	Odds Ratio	IC 95%
Grupo histológico:		
Adenocarcinoma		
Carcinoma bronquioloalveolar	0,784	0,034-17,983
Carcinoma escamoso	0,360	0,080-1,607
Carcinoma indif. célula grande	0,518	0,042-6,313
Grado diferenciación celular tumoral	1,680	0,336-8,400
SUV masa tumoral	1,035	0,913-1,173
Índice Ki-67	1,421	0,195-10,378

*Odds ratios ajustadas según: Tamaño tumoral de la pieza quirúrgica.

Respecto a la incidencia de la recidiva, no se ha encontrado que esté asociada de manera estadísticamente significativa e independiente al SUVmax del tumor, al grupo histológico, al tamaño del tumor de la pieza operatoria, al grado de diferenciación celular del tumor, ni al índice de proliferación celular Ki-67 (ver tabla XXXII).

7.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE INCIDENCIA DE LA MORTALIDAD

Tabla XXXIII
Resultados del análisis multivariante de la mortalidad

Variables dependientes del tumor	Odds Ratio	IC 95%
Grupo histológico:		
Adenocarcinoma		
Carcinoma bronquioloalveolar	0,000	0,000
Carcinoma escamoso	0,957	0,128-7,154
Carcinoma indifer. célula grande	0,700	0,042-11,791
Tamaño tumoral de la pieza quirúrgica:		
0-2 cm	0,885	0,047-16,756
2,1-4 cm	3,999	0,115-139,563
>4 cm		
Grado de diferenciación celular tumoral	4,760	0,667-33,942
SUVmax masa tumoral	1,008	0,852-1,192
Ki-67	1,504	0,112-20,137

En cuanto a la incidencia de la mortalidad, no se ha demostrado que esté asociada de manera estadísticamente significativa e independiente al SUVmax del tumor, al grupo histológico, al tamaño del tumor de la pieza quirúrgica, al grado de diferenciación celular del tumor, ni al índice de proliferación celular Ki-67 (ver tabla XXXIII).

VI. DISCUSIÓN

La supervivencia global del CPNCP a los 5 años, no supera el 15%.

En el cáncer de pulmón, el factor pronóstico más importante a tener en cuenta es el estadio patológico/pTNM de la enfermedad, basado en los parámetros anatómicos del tumor. La finalidad de la clasificación pTNM es la de agrupar los pacientes en grupos homogéneos, basado en las diferencias estadísticas de supervivencia.

Chausky (2009) entre otros autores, en un estudio multicentrico sobre 9.137 pacientes intervenidos de un CPNCP, reconoce el sistema TNM como el factor pronóstico más importante, pero observa que dentro del mismo estadio de la enfermedad, hay otros factores que hacen que el pronóstico de la enfermedad sea diferente.

Dentro de los factores pronósticos del cáncer de pulmón, hay algunos que dependen del propio paciente, como son el estado funcional, la edad, el sexo, las modificaciones de los parámetros biológicos de la sangre o las mutaciones de oncogenes, entre otros.

Existen otros factores pronósticos directamente relacionados con el propio tumor según Van Baardwijk (2007), el cual, en un trabajo retrospectivo consistente en el estudio preoperatorio a la resección quirúrgica de 102 pacientes diagnosticados de un CPNCP, observó que el pronóstico de la enfermedad está relacionado con el grupo histológico, el tamaño del tumor, el grado de diferenciación celular del tumor y especialmente con el SUVmax tumoral medido en el PET, ya que cuanto mayor es este dato, el pronóstico empeora.

Dentro de los factores pronóstico dependientes del tumor, Martin y colaboradores (2004), en una revisión sistemática de la literatura, que incluye a 37 estudios con 3.983 pacientes intervenidos de un carcinoma pulmonar, ha encontrado en el meta-análisis una asociación significativa, entre la elevada concentración de alguno de estos marcadores celulares, como es el caso del antígeno Ki-67, y un descenso de la supervivencia de estos pacientes.

En nuestro estudio, hemos encontrado una elevada concordancia (coeficiente de correlación de 0,87) entre el tamaño tumoral medio, medido en el PET (3,53 centímetros) y el encontrado en la pieza operatoria (3,46 centímetros). Por lo que se puede deducir, que queda excluido el factor inflamatorio/infeccioso peritumoral que se puede encontrar en los tumores centrales asociados a neumonitis obstructiva, y que pueden interferir en la interpretación de los resultados. Por esta razón, siendo

metodológicamente correcto, hemos utilizado el tamaño del tumor obtenido de la medición en la pieza operatoria, para la interpretación de los resultados.

1.- ANÁLISIS DE LAS VARIABLES RELACIONADAS CON EL TUMOR

1.1.- TAMAÑO TUMORAL Y SUV_{max} DEL TUMOR

Los resultados obtenidos en nuestro estudio, muestran una elevada correlación ($r=0,629$), con una significación también alta ($p=<0,001$), entre el tamaño de la masa y el SUV_{max} del tumor.

Hemos apreciado que el aumento del tamaño del tumor va asociado a un aumento proporcional del valor del SUV_{max}, de tal forma que, los tumores de menor tamaño medio (<2 centímetros) tienen un SUV_{max} medio de 5,58 gr/ml; los tumores de tamaño medio intermedio (2,1-4 centímetros), el SUV_{max} medio es de 12,43 gr/ml; y los tumores con un mayor tamaño medio (>4 centímetros), tienen el SUV_{max} medio más elevado, que asciende a 20,67 gr/ml.

Similares resultados ha obtenido Usuda (2010), en un estudio retrospectivo sobre 34 pacientes diagnosticados e intervenidos de un CB, en él que encontró una correlación significativa ($p=0,00033$) entre el tamaño tumoral y el SUV_{max} del tumor.

1.2.- GRUPO HISTOLÓGICO E ÍNDICE Ki-67 DEL TUMOR

En el análisis bivalente del antígeno Ki-67 de nuestro estudio, hemos encontrado unas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,034$), en el índice medio Ki-67 tumoral de cada grupo histológico.

La asociación entre estas dos variables está en relación con la mayor o menor diferenciación celular del tumor. Así observamos que el índice medio Ki-67 más bajo (16,82%), lo encontramos en el tumor más diferenciado, que es el subgrupo carcinoma bronquioloalveolar, le sigue el adenocarcinoma con un índice medio Ki-67 de 28,36%, después el carcinoma escamoso con un índice medio Ki-67 de 37,82%, y por último el grupo histológico más indiferenciado, que es el carcinoma indiferenciado de célula grande, que tiene el índice medio de expresión Ki-67 más elevado (45,36%). Vesselle (2008) en un trabajo retrospectivo en 178 pacientes diagnosticados de CB e intervenidos quirúrgicamente, obtiene idénticos resultados en cuanto a la asociación significativa entre el grupo histológico

y el índice Ki-67, encontrando el índice Ki-67 más bajo en los tumores más diferenciados (carcinoma bronquioloalveolar), y los más elevados en los tumores menos diferenciados (carcinoma escamoso y carcinoma indiferenciado de célula grande).

Sin embargo, en el análisis multivariante de nuestro estudio, no hemos encontrado asociación con significación estadística entre el índice Ki-67 y el tipo histológico; únicamente el carcinoma escamoso ha presentado mayor aproximación con una $p=0,08$. Este resultado coincide con Mehdi (1998) en un estudio retrospectivo realizado en 260 pacientes diagnosticados de CPNCP en estadios I y II y resecaos quirúrgicamente, encontró una significativa elevación de la expresión del antígeno Ki-67 en los carcinomas escamosos respecto al resto de grupos histológicos ($p=0,03$).

1.3.- TAMAÑO TUMORAL E ÍNDICE Ki-67 DEL TUMOR

En nuestro estudio, hemos encontrado una correlación significativa ($p=0,031$), entre el índice Ki-67 dicotómico y el tamaño del tumor, de tal forma que cuanto mayor es el tamaño de la masa, más elevado es el índice Ki-67 tumoral.

Dentro de la franja de menor tamaño (≤ 2 centímetros) y según el índice Ki-67 dicotómico ($<25\%$ vs $\geq 25\%$), los tumores están repartidos de forma equilibrada entre los dos grupos, 53% - 47% respectivamente; en la franja intermedia de tamaño (2,1 a 4 centímetros), hay un predominio (73%) de los tumores con un índice Ki-67 $\geq 25\%$; mientras que en la franja de tumores de mayor tamaño (>4 centímetros), el 80% de los tumores tienen un índice Ki-67 $\geq 25\%$. Estos resultados, están de acuerdo con los obtenidos por Radovic y colaboradores (2007), en un estudio retrospectivo en 14 pacientes afectos de un CPNCP, sobre las proteínas de proliferación celular, encontraron una asociación significativa ($p=<0,05$) entre el tamaño tumoral y el índice Ki-67, concediéndoles un valor pronóstico.

En el análisis multivariante del índice Ki-67 de nuestro estudio, no hemos encontrado significación estadística entre el índice Ki-67 y el tamaño tumoral, únicamente hemos encontrado una aproximación a la significación, en la asociación entre el grupo de tumores de tamaño >4 centímetros y el índice Ki-67 ($p=0,072$).

Tampoco hemos encontrado diferencias significativas entre el índice Ki-67 procedente del tumor primario y el hallado en las adenopatías hilio-mediastínicas metastásicas. Resultados similares ha obtenido Vesselle

(2004) en un estudio prospectivo en 178 pacientes diagnosticados de un CPNCP en estadios quirúrgicos.

1.4.- SUV_{max} TUMORAL E ÍNDICE Ki-67 DEL TUMOR

En nuestro estudio, hemos observado una asociación significativa ($p < 0,001$) entre estas dos variables, de tal forma que el SUV_{max} tumoral medio del grupo de pacientes con el índice Ki-67 $< 25\%$ es 7,595 gr/ml, doblando la cifra del SUV_{max} (15,131 gr/ml) del grupo de pacientes con tumores con el índice Ki-67 $\geq 25\%$. Este hecho nos permite afirmar que el aumento del SUV_{max} tumoral, va acompañado del aumento del índice Ki-67.

Estos resultados son similares a los hallados por otros autores en diferentes trabajos publicados en la literatura, como Vesselle (2000 y 2002) en un estudio prospectivo en 10 pacientes encontró una correlación significativa ($p = 0,0043$) entre las dos variables. Pugsley (2002) en una revisión de la literatura sobre el tema, pone en evidencia la importancia pronóstica de la expresión de Ki-67 en el CPNCP, asociándolo con el SUV_{max} del PET. Watanabe (2006) en un estudio retrospectivo sobre 71 pacientes diagnosticados de adenocarcinomas en estadios quirúrgicos (I-III), encontró una correlación significativa ($p < 0,05$) entre el antígeno Ki-67 y el SUV_{max} tumoral. Veselle (2008), equipara el SUV_{max}, el tipo histológico y el antígeno Ki-67 como factores pronóstico en el CPNCP. Baardwijk (2007), Yamamoto (2007), Dooms (2009) y Pijuan (2010), en diferentes estudios retrospectivos encuentran también una correlación significativa entre el SUV_{max} y el antígeno Ki-67.

En nuestro estudio, el análisis multivariante del índice Ki-67, hemos encontrado que está asociado de manera estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con el SUV_{max} tumoral, independiente del grupo histológico, del tamaño tumoral y del grado de diferenciación celular del tumor; de tal forma que el incremento en una unidad del SUV_{max} de la masa, va acompañado de una elevación de 0,36 unidades del índice Ki-67.

1.5.-ESTADIO PATOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD E ÍNDICE Ki-67

En nuestro estudio, hemos encontrado una asociación significativa ($p = 0,006$), entre el índice Ki-67 y el estadio patológico, de tal forma que, cuanto más avanzado es el estadio patológico de la enfermedad, más elevado es el índice Ki-67 del tumor. Hemos registrado unas diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,006$) en el índice Ki-67 de los estadios

patológicos IA y IB, dado que la diferencia entre un grupo y el otro, es principalmente el tamaño tumoral (\leq ó >3 centímetros).

Resultados similares ha observado Cavarga (2009) en un estudio prospectivo realizado en 36 pacientes, en el cual compara los marcadores inmunohistoquímicos de proliferación celular entre los CPNCP precoces y los invasivos, observando unas diferencias significativas ($p=0,043$) en el índice Ki-67 de estos dos grupos, siendo el índice Ki-67 superior en los tumores invasivos, respecto al de los tumores precoces.

1.6.- GRADO DE DIFERENCIACIÓN CELULAR DEL TUMOR E ÍNDICE Ki-67

En nuestro estudio, hemos encontrado una relación significativa ($p=0,005$), entre el grado de diferenciación celular del tumor (G) y el índice medio de proliferación celular Ki-67, de tal forma que, cuanto más diferenciado es el tumor (G1) menor es el índice medio Ki-67 (27,48%) y cuanto más indiferenciado es el tumor (G4), mayor es el índice medio Ki-67 (46,71%). Otros autores como Nguyen (2007), en un estudio retrospectivo en 53 pacientes diagnosticados de CPCNP e intervenidos quirúrgicamente en estadios I-III, observa en el análisis univariante sin confirmarse en el multivariante, una correlación significativa ($p=0,011$) entre el antígeno Ki-67 y el grado de diferenciación celular del tumor. Sony (2009) en un estudio retrospectivo en 70 pacientes afectos de un CPNCP, encontró una asociación significativa ($p=0,01$) entre el grado de diferenciación celular del tumor y el índice Ki-67.

2.- ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA DE LA RECIDIVA Y EL TLE

2.1.- RECIDIVA E ÍNDICE Ki-67

En el análisis bivariante de nuestra serie sobre la incidencia de la recidiva de la enfermedad y el índice Ki-67, no hemos registrado diferencias estadísticamente significativas ($p=0,141$) entre el grupo de pacientes recidivados posteriormente a la resección quirúrgica y el grupo de pacientes no recidivados. Tampoco se ha registrado correlación estadísticamente significativa en el análisis multivariante entre la incidencia de recidiva de la enfermedad y el índice de proliferación celular Ki-67.

Después de analizar nuestros resultados, podemos afirmar, que el grupo de pacientes (20 casos) con tumores con el índice Ki-67 $<25\%$, tiene una incidencia de recidiva menor (18% del total de las recidivas), que el

grupo de pacientes (41 casos) con tumores con el índice Ki-67 $\geq 25\%$ (82% de las recidivas).

En cuanto al análisis bivariante del TLE después de la cirugía, en los dos grupos de pacientes según el índice Ki-67 dicotómico, observamos que tampoco hay significación estadística ($p=0,075$). A pesar de ello, podemos afirmar que el grupo de pacientes con tumores con el índice Ki-67 $< 25\%$, viven libres de enfermedad un promedio de 6 meses más, que el grupo de pacientes con tumores con el índice Ki-67 $\geq 25\%$.

Estos datos se aproximan a los obtenidos por Nguyen (2007), en un estudio retrospectivo en 53 pacientes, en el que el análisis bivariante del TLE después de la resección quirúrgica radical del tumor, pone en evidencia una correlación significativa ($p=0,047$) con el índice de expresión Ki-67 dicotómico. En este estudio, tampoco se observó significación estadística en el análisis multivariante.

2.2.- RECIDIVA, TAMAÑO TUMORAL, SUVmax DEL TUMOR Y ESTADIO PATOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD

En el análisis bivariante de incidencia de la recidiva de nuestro estudio, hemos observado una asociación estadísticamente significativa, de tal forma que, cuanto mayor es el tumor primario ($p=<0,05$), o es más elevado el SUVmax tumoral ($p=0,004$), o más avanzado es el estadio patológico de la enfermedad ($p=0,036$). Por otra parte, no hemos encontrado una asociación significativa ($p=0,373$), entre la incidencia de recidiva y el grado de diferenciación celular del tumor (G).

En el análisis del TLE de nuestro estudio, hemos encontrado una asociación estadísticamente significativa ($p=0,01$) con el tamaño del tumor, de tal forma que, en el caso de los pacientes con tumores de tamaño >4 centímetros el TLE medio es de 22 meses, los pacientes con tumores de $>2-4$ centímetros tienen un tiempo libre de enfermedad de 26 meses, y los pacientes con tumores ≤ 2 centímetros, viven libres de enfermedad un promedio de 34 meses.

En el análisis multivariante de la recidiva, no hemos encontrado una asociación de manera estadísticamente significativa e independiente al SUVmax del tumor, al grupo histológico, al tamaño del tumor, ni al grado de diferenciación celular del tumor.

Los resultados de nuestro estudio, coinciden parcialmente con los conseguidos por Nguyen (2007), en un estudio retrospectivo donde el

análisis univariante en 53 pacientes, obtiene una asociación significativa en el TLE, con las siguientes variables de valor pronóstico: SUVmax dicotómico del tumor ($p=0,001$), el tamaño tumoral (≤ 3 ó >3 centímetros) ($p=0,027$) y el grado de diferenciación de las células tumorales ($p=0,011$). En el análisis multivariante de la misma serie, tan sólo el SUVmax del tumor es determinante en el periodo libre de enfermedad.

Coincidiendo con nuestro estudio, Cerfolio y colaboradores (2005), en el análisis multivariante de un estudio retrospectivo de 315 pacientes diagnosticados de CPNCP, concede al SUVmax del tumor, un valor pronóstico de la enfermedad superior incluso al TNM patológico; de tal forma que un SUVmax ≥ 10 gr/ml, se asocia de forma significativa a los tumores poco diferenciados ($p=0,05$), al estadio patológico avanzado ($p=0,01$), a la posibilidad de no radicalidad de la cirugía ($p=0,004$), y en definitiva a una mayor incidencia de recidiva de la enfermedad y una menor supervivencia.

3.- ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA DE LA MORTALIDAD Y SUPERVIVENCIA

Ante el escaso número de defunciones ocurridas durante el seguimiento de este estudio (8 casos), los resultados los interpretamos con cierta relatividad.

3.1.- MORTALIDAD E ÍNDICE Ki-67

En el análisis bivariante de incidencia de la mortalidad de nuestro estudio, no hemos encontrado una asociación estadísticamente significativa ($p=0,054$) con el índice Ki-67 continuo, pero hemos observado que el grupo de pacientes que han fallecido durante el periodo de seguimiento, tenían un tumor con un índice Ki-67 medio de 44,47%, a diferencia del grupo de supervivientes, cuyos tumores tienen un índice medio Ki-67 de 30,66%.

En cuanto a la supervivencia se refiere, sin llegar a la significación estadística ($p=0,169$), podemos concluir que el grupo de pacientes con tumores con un índice Ki-67 $<25\%$, viven un promedio de 4 meses más, que el grupo de pacientes con tumores con un índice $\geq 25\%$.

En nuestro estudio, en el análisis multivariante de la incidencia de la mortalidad en relación con el índice Ki-67, no hemos encontrado una asociación estadísticamente significativa e independiente. Estos resultados coinciden con la revisión de 3.983 casos correspondientes a 37 estudios de

diferentes autores, en el meta-análisis concluyen que la sobreexpresión del antígeno Ki-67, es un factor de mal pronóstico para la supervivencia en el CPNCP (Martin (2004).

3.2.- MORTALIDAD, TAMAÑO TUMORAL Y GRADO DE DIFERENCIACIÓN CELULAR DEL TUMOR

En nuestro estudio, el análisis bivalente de la incidencia de la mortalidad en relación con el tamaño tumoral, hemos encontrado una relación estadísticamente significativa ($p=0,025$). De tal forma que, el tamaño medio de los tumores de los pacientes que han fallecido durante el periodo de seguimiento, es superior al doble (5,75 centímetros), del tamaño medio del tumor de los pacientes que han sobrevivido al mismo periodo de tiempo (2,8 centímetros).

Si el análisis de la supervivencia, lo realizamos según la franja de tamaño del tumor, podemos afirmar que hemos encontrado una asociación significativa ($p=0,028$) entre ambas, de tal forma que, los pacientes con tumores de mayor tamaño (>4 centímetros), viven un promedio de 6 meses menos (26 meses), que los otros dos grupos de pacientes con tumores menores (32 meses).

En nuestro estudio, el análisis bivalente entre la incidencia de mortalidad y el grado de diferenciación celular del tumor, hemos encontrado una asociación significativa ($p=0,021$); de tal forma que en el grupo de pacientes con los tumores más indiferenciados (G3-G4) se ha producido el 75% de las defunciones. En el análisis multivariante de incidencia de la mortalidad de nuestro trabajo, no hemos encontrado una asociación de manera estadísticamente significativa e independiente con el SUVmax del tumor, el grupo histológico, el tamaño del tumor, ni con el grado de diferenciación celular del tumor.

Estos resultados están en consonancia con los obtenidos por Hsu (2009), en un trabajo retrospectivo realizado en 272 pacientes diagnosticados de un CB en estadio patológico T2N0M0, el análisis univariante de supervivencia, encontró una asociación significativa con varios factores pronóstico, entre ellos el tamaño tumoral y el grado de diferenciación celular del tumor.

VII. CONCLUSIONES

1.- El antígeno de proliferación celular Ki-67 del tumor, está asociado de manera estadísticamente significativa, a las variables de mayor valor pronóstico en el CPNCP, como son: el estadio patológico de la enfermedad, el tipo histológico del tumor, el tamaño tumoral, el SUVmax del tumor (PET) y el grado de diferenciación celular del tumor.

2.- Podemos concretar que, los pacientes con perfil clínico: tumor con histología de carcinoma escamoso, de tamaño >4 centímetros, con descriptor T2, bajo grado de diferenciación celular (G3-G4) y SUVmax del tumor >17 gr/ml, se asocia a un índice Ki-67 $\geq 25\%$; lo cual obliga a extremar la valoración funcional pre quirúrgica.

3.- El índice del antígeno Ki-67, si bien no tiene significación estadística con la incidencia de la recidiva ni el TLE, consideramos que tiene significación clínica puesto que con un índice Ki-67 $\geq 25\%$ se registra el doble de posibilidades de recidiva de la enfermedad; así como de sufrir la recidiva 6 meses antes que los casos con un índice Ki-67 <25%. En este sentido, en un futuro, se debería contemplar la posibilidad de incluir a estos pacientes, en un protocolo de tratamiento adyuvante y de un exhaustivo seguimiento por parte del equipo médico.

4.- El índice del antígeno Ki-67, si bien no tiene significación estadística con la incidencia de la mortalidad ni el tiempo de supervivencia, consideramos que tiene significación clínica puesto que se registra el triple de posibilidades de mortalidad por progresión de la enfermedad cuando el índice Ki-67 $\geq 25\%$; así como de vivir 4 meses menos que los casos con un índice Ki-67 <25%. Por esta razón, en un futuro próximo, se deberá contemplar la posibilidad de incluir a estos pacientes, en un protocolo de tratamiento adyuvante y de un exhaustivo seguimiento por parte del equipo médico.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Toyooka S, Tsuda T, Gazdar AF. The TP-53 Gene, Tobacco Exposure and Lung Cancer. *Human Mutation* 2003; 21: 229-39.
- 2 Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, Gao Y, Feslay J, Powell J. Cancer incidence in Five Continents. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. *IARC Sci Publ.* 1992; (120): 45-173.
- 3 Vasallo B, Bravo JL, Lopez Encuentra A, Duque JL, Rami R. *Estadificación del carcinoma broncogénico.* Grupo Menarini, 2005. ISBN: 84-933481-2-0, pag. 53-189.
- 4 Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc.* 2008 May; 83 (5): 584-94.
- 5 Gealy R, Zhang L, Siegfried JM, Luketich JD, Heohavong P. Comparison of Mutations in the p53 and K-ras Genes in Lung Carcinomas from Smoking and Nonsmoking Women. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 1999 April; Vol 8, 297-302.
- 6 Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung. *Br Med J* 1950; 2:739-48.
- 7 Rosell R, Abad A, Monzo M, Molina E. *Oncología Médica.* Ediciones Ergon, 1995. ISBN: 84-86754-59-3, pag. 1-37.
- 8 U.S. Department of Health Education and Welfare. *Smoking and Health: Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service.* Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 1964.
- 9 *General Thoracic Surgery,* sixth edition 2005. Thomas W. Shields. ISBN: 0-7817-3889-X, pag. 1425-604.
- 10 Tweedie RL, Mengersen KL. Lung cancer and passive smoking: reconciling the biochemical and epidemiological approaches. *Br J Cancer.* 1992 Oct; 66 (4): 700-5.
- 11 Lee PN. "Marriage to a smoker" may not be a valid marker of exposure in studies relating environmental tobacco smoke to risk of lung cancer in Japanese non-smoking women. *Int Arch Occup Environ Health.* 1995; 67 (5): 287-94.

- 12 Patel RR, Ryu JH, Vassallo R. Cigarette smoking and diffuse lung disease. *Drugs*. 2008; 68(11):1511-27.
- 13 Izquierdo Alonso J.L., Sanchez Hernández I., Almonacid Sánchez C. El cáncer de pulmón en la mujer. *Archivos de Bronconeumología*. 2006; 42 (Supl 2): 19-24.
- 14 Klein-Szanto AJP, Iizasa T, Momiki S, Garcia-Palazzo I, Caamano J, Metcalf R, Welsh J, Harris CC. A tobacco-specific N-nitrosamine or cigarette smoke condensate causes neoplastic transformation of xenotransplanted human bronchial epithelial cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1992 August; Vol. 89, 6693-7. Medical Sciences.
- 15 Hecht SS. Carcinogen-derived biomarkers and lung cancer. *Prev Med*. 1996 Jan-Feb; 25(1): 7-9.
- 16 Phillips DH. DNA Adducts in Human Tissues: Biomarkers of Exposure to Carcinogens in tobacco smoke. *Environmental Health Perspectives*. 1996 May; Vol 104, Supplement 3, 453-8.
- 17 Shields PG. Tobacco Smoking, Harm Reduction, and Biomarkers. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002 October; Vol. 94, No. 19, 1435-44.
- 18 Hedley AJ, Mcghee SM, Repace JL; Wong LC, Yu MY, Wong TW, Lam TH. Risks for heart disease and lung cancer from passive smoking by workers in the catering industry. *Toxicol Sci*. 2006 Apr; 90 (2): 539-48. Epub 2006 Jan 20.
- 19 Boffetta P, Clark S, Shen M, Gislefoss R, Peto R, Andersen A. Serum cotinine level as predictor of lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Jun; 15 (6): 1184-8.
- 20 Bartsch H, Hietanen E, Petruzzelli S, Giuntini C, Saracci R, Mussi A, Angeletti CA. Possible prognostic value of pulmonary AH-locus-linked enzymes in patients with tobacco-related lung cancer. *Int J Cancer*. 1990 Aug 15; 46 (2): 185-8.
- 21 Cáncer de Pulmón. Documentos Consenso Oncología. Nova Sidonia. 1999. ISBN: 84-7885-217-4: 1-74.

- 22 Lee JJ, Liu D, Lee JS, Kurie JM, Khuri FR, Ibarguen H, Morice RC, Walsh G, Ro JY, Broxson A, Hong WK, Hittelman WN. Long-Term Impact of Smoking on Lung Epithelial Proliferation in Current and Former Smokers *Journal of the National Cancer Institute*. 2001 July; Vol. 93, No. 14, 1081-8.
- 23 Kado NY, McCurdy SA, Tesluk SJ, Hammond SK, Hsieh DP, Jones J, Schenker MB. Measuring personal exposure to airborne mutagens and nicotine in environmental tobacco smoke. *Mutat Res*. 1991 Sep; 261 (1): 75-82.
- 24 *Biology of Lung Cancer. Volume 122 Lung Biology in Health and Disease*. Edited by Madeleine A. Kane and Paul A. Bunn, 1998. ISBN: 0-8247-0132-1, 2-6.
- 25 Mustonen TK, Spencer SM, Hoskinson RA, Sachs DP, Garvey AJ. The influence of gender, race, and menthol content on tobacco exposure measures. *Nicotine Tob Res*. 2005 Aug; 7 (4): 581-90.
- 26 Kennedy TC, Franklin WA, Prindiville SA, Cook R, Dempsey EC, Keith RL, Hirsch FR, Merrick TA, Shroyer KR, Petty TL, Byers T, Bunn PA, Miller YE. High prevalence of occult endobronchial malignancy in high risk patients with moderate sputum atypia. *Lung Cancer*. 2005 Aug; 49 (2): 187-91. Epub 2005 Apr 14.
- 27 Nerín I. El fumador pasivo, ¿mito o realidad? *Arch Bronconeumol*. 2006; 42 (Supl 2): 35-21.
- 28 Sanchez-Cespedes M, Ahrendt SA, Piantadosi S, Rosell R, Monzo M, Wu L, Westra WH, Yang SC, Jen J, Sidransky D. Chromosomal Alterations in Lung Adenocarcinoma from Smokers and Nonsmokers. *Cancer Research* 61. 2001 February 1309-13.
- 29 Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review. *J Clin Oncol*. 2007 Feb 10; 25(5):469-71.
- 30 Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003; 123 (1 Suppl): 21-49.
- 31 Benner SE, Wargovich MJ, Lippman SM, Hong WK. Micronuclei: a potencial intermediate marker for chemoprevention of aerodigestive tract cancer. *J Cell Biochem Suppl*. 1993; 17F: 250-4.

- 32 Dave SK, Edling C, Jacobsson P, Axelson O. Occupation, smoking, and lung cancer. *Br J Ind Med* 1988; 45: 790-2.
- 33 Sunderman FW. A review of the carcinogenicities of nickel, chromium and arsenic compounds in man and animals. *Prev Med* 1976; 5: 279-94.
- 34 Seidman H, Selikoff IJ, Gelb SK. Mortality experience of amosite asbestos factory workers: dose-response relationships 5 to 40 years after onset of short-term work exposure. *Am J Ind Med.* 1986; 10 (5-6): 479-514.
- 35 Selikoff IJ. Latency of asbestos disease among insulation workers in the United States and Canada. *Cancer* 1980; 46: 2736-40.
- 36 Churg A, Stevens B. Enhanced retention of asbestos fibers in the airways of human smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1409-13.
- 37 Shimizu Y, Schull WJ, Kato H. Cancer risk among atomic bomb survivors. *JAMA* 1990; 264: 601-4.
- 38 Darby SC, Doll R, Gill SK, Smith PG. Long-term mortality after a single treatment course with X-rays in patients treated for ankylosing spondylitis. *Br J Cancer* 1987; 55: 179-190.
- 39 Gilbert ES, Cragle DL, Wiggs LD. Updated analyses of combined mortality data for workers at the Hanford Site, Oak Ridge National Laboratory, and Rocky Klats Weapons Plant. *Radiat Res* 1993; 136: 408-21.
- 40 Lubin JH, Boice JD, Edling C, Hornung RW, Howe GR, Kunz E, Kusiak RA, Morrison HI, Radford EP, Samet JM, Tirmarche M, Woodward A, Yao SX, Pierce DA. Lung cancer in radon-exposed miners and estimation of risk from indoor exposure. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 817-27.
- 41 Doll R, Peto R. *The Causes of Cancer*. Oxford: Oxford University Press, 1981. *J Natl Cancer Inst.* 1981 Jun; 66 (6): 1191-308.
- 42 Friberg L, Cederlof R. Late effects of air pollution with special reference to lung cancer. *Environ Health Perspect* 1978; 22: 45-66.

- 43 Tockman MS. Other host factors and lung cancer susceptibility. In: Samet JM, ed. *Epidemiology of Lung Cancer*. New York: Marcel Dekker, 1994: 397-412.
- 44 The birth and rearing of a textbook on pathology. Robbins SL. *Arch Pathol Lab Med*. 1996 Sep; 120 (9): 887-91.
- 45 Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66: 1191-308.
- 46 Doll R. Prospects for the prevention of cancer. *Clin Radiol* 1983; 34: 609-23.
- 47 Lippman SM, Benner SE, Hong WK. Cancer chemoprevention. *J Clin Oncol*. 1994 Apr; 12(4): 851-73.
- 48 Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003; 123: (1 Suppl) 21-49.
- 49 *Cáncer de Pulmón*. Biblioteca oncológica Roche. Editora You & Us, S.A., 13-45.
- 50 Castelao JE, Yuan JM, Skipper PL, Tannenbaum SR, Gago-Dominguez M, Crowder JS, Ross RK, Yu MC. Gender- and Smoking-Related Bladder Cancer Risk. *Journal of the National Cancer Institute*. *J Natl Cancer Inst*. 2001 Apr 4; 93 (7): 538-45.
- 51 *Medicina Respiratoria*. Segunda edición. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Ediciones Aula Medica 2005.
- 52 Visbal AL., Williams BA., Nichols FC., Marks RS., Jett JR., Aubry MC. Gender differences in non-small-cell lung cancer survival: an análisis of 4.618 patients diagnosed between 1997 and 2002. *Ann Thorac Surg*. 2004; 78: 209-15.
- 53 Ferguson MK., Skosey C., Hoffman PC., Golomb HM. Sex-associated differences in presentation and survival in patients with lung cancer. *J Clin Oncol*. 1990; 8: 1402-7.
- 54 McDuffie HH, Klaassen DJ, Dosman JA. Female-male differences in patients with primary lung cancer. *Cancer* 1987; 59: 1825-30.

-
- 55 Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium: clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 1953; 6: 963-8.
 - 56 Sozzi G, Miozzo M, Pastorino U, Pilotti S, Donghi R, Giarola M, Gregorio LD, Manenti G, Radice P, Minoletti F, Porta GD. Genetic evidence for an independent origin of multiple preneoplastic and neoplastic lung lesions. *Cancer Res* 1995; 55: 135-140.
 - 57 Thomas P, Rubinstein L, and the Lung Cancer Study Group. Cancer recurrence after resection: T1N0 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1990; 49: 242-7.
 - 58 Rosell R, Abad A, Monzó M, Barnadas A. *Manual de Oncología Clínica y Molecular*. Ediciones SA Aran, 2000. ISBN: 84-86725-61-5, 15-49.
 - 59 Bartsch H, Petruzzelli S, De Flora S, Hietanen E, Camus AM, Castegnaro M, Alexandrov K, Rojas M, Saracci R, Giuntini C. Carcinogen metabolism in human lung tissues and the effect of tobacco smoking: results from a case-control multicenter study on lung cancer patients. *Environ Health Perspect*, 1992 Nov; 98: 119-24.
 - 60 Slebos RJ, Livanos E, Yim HW, Randell SH, Parsons AM, Detterbeck FC, Rivera MP, Taylor JA. Chromosomal abnormalities in bronchial epithelium from smokers, nonsmokers, and lung cancer patients. *Cancer Genet Cytogenet*. 2005 Jun; 159 (2): 137-42.
 - 61 Wenzlaff AS, Cote ML, Bock CH, Land SJ, Santer SK, Schwartz DR, Schwartz AG. CYP1A1 and CYP1B1 polymorphisms and risk of lung cancer among never smokers: a population-based study. *Carcinogenesis*. 2005 Dec; 26(12): 2207-12. Epub 2005 Jul 28.
 - 62 Bouchardy C, Benhamou S, Dayer P. The effect of tobacco on lung cancer risk depends on CYP2D6 activity. *Cancer Res* 1996; 56:251-3.
 - 63 Miller DP, De Vivo I, Neuberg D, Wain JC, Lynch TJ, Su L, Christiani DC Association between self-reported environmental tobacco smoke exposure and lung cancer: modification by GSTP1 polymorphism. *Int J Cancer*. 2003 May 10; 104(6): 758-63.

-
- 64 Carlsten C, Sagoo GS, Frodsham AJ, Burke W, Higgins JP. Glutathione S-transferase M1 (GSTM1) polymorphisms and lung cancer: a literature-based systematic HuGE review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2008 Apr 1; 167(7): 759-74. Epub 2008 Feb 12.
- 65 Nazar-Stewart V, Motulsky AG, Eaton DL, White E, Hornung SK, Leng ZT, Stapleton P, Weiss NS. The glutathione S-transferase mu polymorphism as a marker for susceptibility to lung carcinoma. *Cancer Res*. 1993 May 15; 53 (10 Suppl): 2313-8.
- 66 Nakachi K, Imai K, Hayashi S, Kawajiri K. Polymorphisms of the CYP1A1 and glutathione S-transferase genes associated with susceptibility to lung cancer in relation to cigarette dose in a Japanese population. *Cancer Res* 1993; 53: 2994-9.
- 67 Zajac-Kaye M. Myc oncogene: a key component in cell cycle regulation and its implication for lung cancer. *Lung Cancer*. 2001 Dec; 34 Suppl 2: S43-6.
- 68 Yazawa T, Ito T, Kamma H, Suzuki T, Okudela K, Hayashi H, Horiguchi H, Ogata T, Mitsui H, Ikeda M, Kitamura H. Complicated mechanisms of class II transactivator transcription deficiency in small cell lung cancer and neuroblastoma. *Am J Pathol*. 2002 Jul; 161(1): 291-300.
- 69 Le Calvez F, Mukeria A, Hunt JD, Kelm O, Hung RJ, Tanière P, Brennan P, Boffetta P, Zaridze DG, Hainaut P. TP53 and Kras mutation load and types in lung cancers in relation to tobacco smoke: distinct patterns in never, former, and current smokers. *Cancer Res*. 2005 Jun 15; 65(12): 5076-83.
- 70 Sugio K, Ishida T, Yokoyama H, Inoue T, Sugimachi K, Sasazuki T. Ras gene mutations as a prognostic marker in adenocarcinoma of the human lung without lymph node metastasis. *Cancer Res*. 1992 May 15; 52 (10): 2903-6.
- 71 Woo T, Okudela K, Yazawa T, Wada N, Ogawa N, Ishiwa N, Tajiri M, Rino Y, Kitamura H, Masuda M. Prognostic value of KRAS mutations and Ki-67 expression in stage I lung adenocarcinomas. *Lung Cancer*. 2009 Sep; 65 (3): 355-62.

-
- 72 Han H, Landreneau RJ, Santucci TS, Tung MY, Macherey RS, Shackney SE, Sturgis CD, Raab SS, Silverman JF. Prognostic value of immunohistochemical expressions of p53, HER-2/neu, and bcl-2 in stage I non-small-cell lung cancer. *Hum Pathol.* 2002 Jan; 33(1): 105-10.
- 73 Danesi R, Pasqualetti G, Giovannetti E, Crea F, Altavilla G, Del Tacca M, Rosell R. Pharmacogenomics in non-small-cell lung cancer chemotherapy. *Adv Drug Deliv Rev.* 2009 Mar 16; 20; 61(5): 408-17.
- 74 Sugimura H, Weston A, Caporaso NE, Shields PG, Bowman ED, Metcalf RA, Harris CC. Biochemical and molecular epidemiology of cancer. *Biomed Environ Sci.* 1991 Jun; 4 (1-2): 73-92.
- 75 Haque AK, Au W, Cajas-Salazar N, Khan S, Ginzl AW, Jones DV, Zwischenberger JB, Xie J. CYP2E1 polymorphism, cigarette smoking, p53 expression, and survival in non-small cell lung cancer: a long term follow-up study *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2004 Dec; 12(4): 315-22.
- 76 Pfeifer GP, Denissenko MF, Olivier M, Tretyakova N, Hecht SS, Hainaut P. Tobacco smoke carcinogens, DNA damage and p53 mutations in smoking-associated cancers. *Oncogene.* 2002 Oct 21; 21(48): 7435-51.
- 77 Pfeifer GP, Hainaut P. On the origin of G --> T transversions in lung cancer. *Mutat Res.* 2004 Jan 12; 545(1-2): 141-4; author reply 145-6; discussion 147.
- 78 Rodin SN, Rodin AS. Origins and selection of p53 mutations in lung carcinogenesis. *Semin Cancer Biol.* 2005 Apr; 15(2): 103-12.
- 79 Esposito V, Baldi A, De Luca A, Micheli P, Mazarella G, Baldi F, Caputi M, Giordano A. Prognostic value of p53 in non-small cell lung cancer: relationship with proliferating cell nuclear antigen and cigarette smoking. *Hum Pathol.* 1997 Feb; 28 (2): 233-7.
- 80 Budak-Alpdogan T, Chen B, Warriar A, Medina DJ, Moore D, Bertino JR. Retinoblastoma tumor suppressor gene expression determines the response to sequential flavopiridol and doxorubicin treatment in small-cell lung carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2009 Feb 15; 15(4): 1232-40. Epub 2009 Jan 27.

-
- 81 Ho VM, Schaffer BE, Karnezis AN, Park KS, Sage J. The retinoblastoma gene Rb and its family member p130 suppress lung adenocarcinoma induced by oncogenic K-Ras. *Oncogene*. 2009 Mar 12; 28(10): 1393-9. Epub 2009 Jan 19.
- 82 Baryshnikova E, Destro A, Infante MV, Cavuto S, Cariboni U, Alloisio M, Ceresoli GL, Lutman R, Brambilla G, Chiesa G, Ravasi G, Roncalli M. Molecular alterations in spontaneous sputum of cancer-free heavy smokers: results from a large screening program. *Clin Cancer Res*. 2008 Mar 15; 14(6): 1913-9.
- 83 Dessy E, Rossi E, Berenzi A, Tironi A, Benetti A, Grigolato P. Chromosome 9 instability and alterations of p16 gene in squamous cell carcinoma of the lung and in adjacent normal bronchi: FISH and immunohistochemical study. *Histopathology*. 2008 Mar; 52(4): 475-82.
- 84 Brock MV, Hooker CM, Ota-Machida E, Han Y, Guo M, Ames S, Glöckner S, Piantadosi S, Gabrielson E, Pridham G, Pelosky K, Belinsky SA, Yang SC, Baylin SB, Herman JG. DNA methylation markers and early recurrence in stage I lung cancer. *N Engl J Med*. 2008 Mar 13; 358 (11): 1118-28.
- 85 Brambilla E, Lantuejoul S, Sturm N. Classification and pathogenesis of lung carcinoma. *Rev Prat*. 2003 Apr 1; 53(7): 714-20.
- 86 Solan MJ, Werner-Wasik M. Prognostic factors in non-small cell lung cancer. *Semin Surg Oncol* 2003; 21:64-73.
- 87 Spiro SG, Gould MK, Colice GL; American College of Chest Physicians. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007 Sep; 132 (3 Suppl): 149S-160S.
- 88 Jurado Gámez B, García de Lucas MD, Gudín Rodríguez M. Lung cancer and paraneoplastic síndromes. *An Med Interna*. 2001 Aug; 18 (8): 440-6.
- 89 Melamed MR. Lung cancer screening results in the National Cancer Institute New York study. *Cancer*. 2000 Dec 1; 89 (11 Suppl): 2356-62.

-
- 90 Petty TL. The early diagnosis of lung cancer. *Dis Mon.* 2001 Jun; 47 (6): 204-64.
 - 91 Quint LE, Francis IR. Radiologic staging of lung cancer. *J Thorac Imaging.* 1999 Oct; 14 (4): 235-46.
 - 92 Verschakelen JA, Bogaert J, De Wever W. Computed tomography in staging for lung cancer. *Eur Respir J Suppl.* 2002 Feb; 35: 40s-48s.
 - 93 Bonomo L, Ciccotosto C, Guidotti A, Storto ML. Lung cancer staging: the role of computed tomography and magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol.* 1996 Aug; 23 (1): 35-45.
 - 94 Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, Barker J, Detterbeck F; American College of Chest Physicians. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007 Sep; 132 (3 Suppl): 178S-201S.
 - 95 Ohno Y, Hatabu H, Takenaka D, Higashino T, Watanabe H, Ohbayashi C, Yoshimura M, Satouchi M, Nishimura Y, Sugimura K. Metastases in mediastinal and hilar lymph nodes in patients with non-small cell lung cancer: quantitative and qualitative assessment with STIR turbo spin-echo MR imaging. *Radiology.* 2004 Jun; 231 (3): 872-9.
 - 96 Takenaka D, Ohno Y, Hatabu H, Ohbayashi C, Yoshimura M, Ohkita Y, Sugimura K. Differentiation of metastatic versus non-metastatic mediastinal lymph nodes in patients with non-small cell lung cancer using respiratory-triggered short inversion time inversion recovery (STIR) turbo spin-echo MR imaging. *Eur J Radiol.* 2002 Dec; 44 (3): 216-24.
 - 97 Pope RJ, Hansell DM. Extra-thoracic staging of lung cancer. *Eur J Radiol.* 2003 Jan; 45 (1): 31-8.
 - 98 Inan N, Arslan A, Akansel G, Anik Y, Balci NC, Demirci A. Dynamic contrast enhanced MRI in the differential diagnosis of adrenal adenomas and malignant adrenal masses. *Eur J Radiol.* 2008 Jan; 65 (1): 154-62. Epub 2007 Apr 26.

-
- 99 Gámez C, Rosell R, Fernández A, Andía E, Arnáiz MD, Cardenal F, Lorenzo C. PET/CT fusion scan in lung cancer: current recommendations and innovations. *J Thorac Oncol*. 2006 Jan; 1 (1): 74-7.
- 100 Rosell Gratacós A, Ginés Gibert A, Serra Mitjans M, Gámez Cenzano C. Mediastinic staging of lung cancer in the 21st century: a multidisciplinary challenge. *Med Clin (Barc)*. 2008 Mar 29; 130 (11): 415-22.
- 101 Vansteenkiste JF. Imaging in lung cancer: positron emission tomography scan. *Eur Respir J Suppl*. 2002 Feb; 35: 49s-60s.
- 102 Yap CS, Czernin J, Fishbein MC, Cameron RB, Schiepers C, Phelps ME, Weber WA. Evaluation of thoracic tumors with 18F-fluorothymidine and 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *Chest*. 2006 Feb; 129 (2): 393-401.
- 103 De Geus-Oei LF, van Krieken JH, Aliredjo RP, Krabbe PF, Frielink C, Verhagen AF, Boerman OC, Oyen WJ. Biological correlates of FDG uptake in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2007 Jan; 55 (1): 79-87. Epub 2006 Oct 13.
- 104 Kohlmyer SG, Veselle H, Miyaoka RS, Kaplan MS, Lewellen TK. Comparison of recovery coefficients for PET based on maximum and average ROI pixel values. *Eur J Nuclear Med* 2000; 27: 977.
- 105 Ung YC, Maziak DE, Vanderveen JA, Smith CA, Gulenchyn K, Lacchetti C, Evans WK; Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care. 18Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic review. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Dec 5; 99 (23): 1753-67. Epub 2007 Nov 27.
- 106 Demura Y, Tsuchida T, Ishizaki T, Mizuno S, Totani Y, Ameshima S, Miyamori I, Sasaki M, Yonekura Y. 18F-FDG accumulation with PET for differentiation between benign and malignant lesions in the thorax. *J Nucl Med*. 2003 Apr; 44 (4): 540-8.
- 107 Halter G, Buck AK, Schirrmeister H, Aksoy E, Liewald F, Glatting G, Neumaier B, Mühling B, Nüssle-Kügele K, Hetzel M, Sunder-Plassmann L, Reske SN. Lymph node staging in lung cancer using [18F]FDG-PET. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2004 Apr; 52 (2): 96-101.

-
- 108 Vesselle H, Schmidt RA, Pugsley JM, Li M, Kohlmyer SG, Vallières E, Wood DE. Lung Cancer Proliferation Correlates with (F18) Fluorodeoxyglucose Uptake by Positron Emission Tomography. *Clinical Cancer Research*. 2000 October; vol 6: 3837-44.
- 109 Ryu JS, Choi NC, Fischman AJ, Lynch TJ, Mathisen DJ. FDG-PET in staging and restaging non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: correlation with histopathology. *Lung Cancer*. 2002 Feb; 35 (2): 179-87.
- 110 Yamamoto Y, Nishiyama Y, Monden T, Sasakawa Y, Ohkawa M, Gotoh M, Kameyama K, Haba R. Correlation of FDG-PET findings with histopathology in the assessment of response to induction chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006 Feb; 33 (2): 140-7. Epub 2005 Oct 12.
- 111 de Geus-Oei LF, van der Heijden HF, Corstens FH, Oyen WJ. Predictive and prognostic value of FDG-PET in nonsmall-cell lung cancer: a systematic review. *Cancer*. 2007 Oct 15; 110 (8): 1654-64.
- 112 Hanin FX, Lonneux M, Cornet J, Noirhomme P, Coulon C, Distexhe J, Poncelet AJ. Prognostic value of FDG uptake in early stage non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008 May; 33 (5): 819-23.
- 113 Gonzalez-Stawinski GV, Lemaire A, Merchant F, O'Halloran E, Coleman RE, Harpole DH, D'Amico TA. A comparative analysis of positron emission tomography and mediastinoscopy in staging non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003 Dec; 126 (6): 1900-5.
- 114 Pillot G, Siegel BA, Govindan R. Prognostic value of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in non-small cell lung cancer: a review. *J Thorac Oncol*. 2006 Feb; 1 (2): 152-9.
- 115 Cerfolio RJ, Bryant AS, Ohja B, Bartolucci AA. The maximum standardized uptake values on positron emission tomography of a non-small cell lung cancer predict stage, recurrence, and survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 151-9.
- 116 Geus-Oei LF, Oyen WJ. Predictive and prognostic value of FDG-PET. *Cancer Imaging*. 2008 Mar 25; 8: 70-80.

-
- 117 Downey RJ, Akhurst T, Gonen M, Vincent A, Bains MS, Larson S, Rusch V. Preoperative F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography maximal standardized uptake value predicts survival after lung cancer resection. *J Clin Oncol*. 2004 Aug 15; 22 (16): 3255-60.
- 118 Berghmans T, Dusart M, Paesmans M, Hossein-Foucher C, Buvat I, Castaigne C, Scherpereel A, Mascaux C, Moreau M, Roelandts M, Alard S, Meert AP, Patz EF Jr, Lafitte JJ, Sculier JP; European Lung Cancer Working Party for the IASLC Lung Cancer Staging Project. Primary tumor standardized uptake value (SUVmax) measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis (MA) by the European Lung Cancer Working Party for the IASLC Lung Cancer Staging Project. *J Thorac Oncol*. 2008 Jan; 3 (1): 6-12.
- 119 Jeong HJ, Min JJ, Park JM, Chung JK, Kim BT, Jeong JM, Lee DS, Lee MC, Han SK, Shim YS. Determination of the prognostic value of [(18)F]fluorodeoxyglucose uptake by using positron emission tomography in patients with non-small cell lung cancer. *Nucl Med Commun*. 2002 Sep; 23 (9): 865-70.
- 120 Reid PT, Rudd R. Diagnostic investigations in lung cancer. *Eur Respir Mon* 2001; 17: 151-169.
- 121 De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, Rami-Porta R, Passlick B, Zielinski M, Waller DA, Lerut T, Weder W. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007 Jul; 32 (1): 1-8. Epub 2007 Apr 19.
- 122 Schreiber G, McCrory DC. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence. *Chest*. 2003 Jan; 123(1 Suppl): 115S-28S.
- 123 Rivera MP, Mehta AC; American College of Chest Physicians. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007 Sep; 132 (3 Suppl): 131S-148S.
- 124 Hünerbein M, Ghadimi BM, Haensch W, Schlag PM. Transesophageal biopsy of mediastinal and pulmonary tumors by means of endoscopic ultrasound guidance. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998 Oct; 116 (4): 554-9.

- 125 Gill KR, Wallace MB. Endoscopic ultrasound and staging of non-small cell lung cancer. *Minerva Med.* 2007 Aug; 98 (4): 323-30.
- 126 Rami Porta R. Surgical exploration of the mediastinum by mediastinoscopy, parasternal mediastinotomy and remediastinoscopy: indications, technique and complications. *Ann Ital Chir.* 1999 Nov-Dec; 70 (6): 867-72.
- 127 Ginsberg RJ, Rice TW, Goldberg M, Waters PF, Schmocker BJ. Extended cervical mediastinoscopy. A single staging procedure for bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1987 Nov; 94 (5): 673-8.
- 128 Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA; American College of Chest Physicians. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007 Sep; 132 (3 Suppl): 202S-20S.
- 129 Chansky K, Sculier JP, Crowley JJ, Giroux D, Van Meerbeeck J, Goldstraw P; International Staging Committee and Participating Institutions. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: prognostic factors and pathologic TNM stage in surgically managed non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2009 Jul; 4 (7): 792-801.
- 130 Boffa DJ, Allen MS, Grab JD, Gaissert HA, Harpole DH, Wright CD. Data from The Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery database: the surgical management of primary lung tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008 Feb; 135 (2): 247-54. Epub 2007 Dec 21.
- 131 Landreneau RJ, Hazelrigg SR, Mack MJ, Fitzgibbon LD, Dowling RD, Acuff TE, Keenan RJ, Ferson PF. Thoracoscopic mediastinal lymph node sampling: useful for mediastinal lymph node stations inaccessible by cervical mediastinoscopy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993 Sep; 106 (3): 554-8.
- 132 Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest.* 1997 Jun; 111 (6): 1718-23.
- 133 Schneider BJ. Non-small cell lung cancer staging: proposed revisions to the TNM system. *Cancer Imaging.* 2008 Sep 30; 8: 181-5.

-
- 134 Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, Postmus PE, Rusch V, Sobin L; International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee; Participating Institutions. 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 Aug; 2 (8): 706-14.
- 135 Ninane V, Le Pechoux C, Curran W, Furuse K, Liptay M, Meert AP, Paesmans M, Rami-Porta R, Roelandts M, Ruckdeschel JC, Sculier JP, Senan S, Smit EF. Critical factors for patient management. *Lung Cancer.* 2003 Dec; 42 Suppl 1: S7-8.
- 136 De Rijke JM, Schouten LJ, ten Velde GP, Wanders SL, Bollen EC, Lalisang RI, van Dijck JA, Kramer GW, van den Brandt PA. Influence of age, comorbidity and performance status on the choice of treatment for patients with non-small cell lung cancer; results of a population-based study. *Lung Cancer.* 2004 Nov; 46 (2): 233-45.
- 137 Volpino P, Cangemi R, Fiori E, Cangemi B, De Cesare A, Corsi N, Di Cello T, Cangemi V. Risk of mortality from cardiovascular and respiratory causes in patients with chronic obstructive pulmonary disease submitted to follow-up after lung resection for non-small cell lung cancer. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2007 Jun; 48 (3): 375-83.
- 138 Fujiu K, Kanno R, Suzuki H, Shio Y, Higuchi M, Ohsugi J, Oishi A, Gotoh M. Preoperative pulmonary function as a predictor of respiratory complications and mortality in patients undergoing lung cancer resection. *Fukushima J Med Sci.* 2003 Dec; 49 (2): 117-27.
- 139 Ribas J, Díaz O, Barberà JA, Mateu M, Canalís E, Jover L, Roca J, Rodríguez-Roisin R. Invasive exercise testing in the evaluation of patients at high-risk for lung resection. *Eur Respir J.* 1998 Dec; 12 (6): 1429-35.
- 140 Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, Keenan R, Bolliger CT; American College of Chest Physicians. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007 Sep; 132 (3 Suppl): 161S-77S.
- 141 Gaballo A, Corbo GM, Valente S, Ciappi G. Preoperative evaluation and risk factors of lung cancer. *Rays.* 2004 Oct-Dec; 29 (4): 391-400.

- 142 Postmus PE, Rocmans P, Asamura H, Ball D, Belderbos J, Cappello M, Jassem J, Novello S, Pass H, Passlick B, Pirker R, Ready N, Sause W, Scagliotti G, Vansteenkiste J, Westeel V, van Zandwijk N. Consensus report IASLC workshop Bruges, September 2002: pretreatment minimal staging for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2003 Dec; 42 Suppl 1: S3-6.
- 143 Tateishi U, Nishihara H, Tsukamoto E, Morikawa T, Tamaki N, Miyasaka K. Lung tumors evaluated with FDG-PET and dynamic CT: the relationship between vascular density and glucose metabolism. *J Comput Assist Tomogr*. 2002 Mar-Apr; 26 (2): 185-90.
- 144 Grupo de Trabajo de la SEPAR. Normativa actualizada (1998) sobre diagnóstico y estadificación del carcinoma broncogénico. *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 437-452.
- 145 Whitson BA, Groth SS, Maddaus MA. Surgical assessment and intraoperative management of mediastinal lymph nodes in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2007 Sep; 84 (3): 1059-65.
- 146 Lung Cancer Study Group. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small cell lung cancer. *Ann thorac Surg* 1995; 60: 615-23.
- 147 Goldstraw P. Reporto n the Internacional workshop on intrathoracic staging. London, October 1996; *Lung Cancer* 1997; 18: 107-11.
- 148 Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (GCCB-S). Estadificación ganglionar intraoperatoria en la cirugía del carcinoma broncogénico. Documento de consenso. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 495-503.
- 149 Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P, Porta RR, Waller D, Passlick B, Zielinski M, Lerut T, Weder W. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006 Nov; 30 (5): 787-92. Epub 2006 Sep 12.
- 150 Orłowski TM, Szczesny TJ. Surgical treatment of stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2001 Dec; 34 Suppl 2: S137-43.

-
- 151 López-Encuentra A, Duque-Medina JL, Rami-Porta R, de la Cámara AG, Ferrando P; Bronchogenic Carcinoma Co-operative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery. Staging in lung cancer: is 3 cm a prognostic threshold in pathologic stage I non-small cell lung cancer? A multicenter study of 1,020 patients. *Chest*. 2002 May; 121 (5): 1515-20.
- 152 Warren WH, Faber LP. Segmentectomy versus lobectomy in patients with stage I pulmonary carcinoma. Five-year survival and patterns of intrathoracic recurrence. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994 Apr; 107 (4): 1087-93; discussion 1093-4.
- 153 Downey RJ, Martini N, Rusch VW, Bains MS, Korst RJ, Ginsberg RJ. Extent of chest wall invasion and survival in patients with lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1999 Jul; 68 (1): 188-93.
- 154 Lin YT, Hsu PK, Hsu HS, Huang CS, Wang LS, Huang BS, Hsu WH, Huang MH. En bloc resection for lung cancer with chest wall invasion. *J Chin Med Assoc*. 2006 Apr; 69 (4): 157-61.
- 155 Andre F, Grunenwald D, Pignon JP, Dujon A, Pujol JL, Brichon PY, Brouchet L, Quoix E, Westeel V, Le Chevalier T. Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. *J Clin Oncol*. 2000 Aug; 18 (16): 2981-9.
- 156 Iwasaki A, Shirakusa T, Miyoshi T, Hamada T, Enatsu S, Maekawa S, Hiratsuka M. Prognostic significance of subcarinal station in non-small cell lung cancer with T1-3 N2 disease. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2006 Feb; 54 (1): 42-6.
- 157 Shen KR, Meyers BF, Larner JM, Jones DR; American College of Chest Physicians. Special treatment issues in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007 Sep; 132 (3 Suppl): 290S-305S.
- 158 Tanvetyanon T, Robinson LA, Schell MJ, Strong VE, Kapoor R, Coit DG, Bepler G. Outcomes of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases in non-small-cell lung cancer: a systematic review and pooled analysis. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 1; 26 (7): 1142-7.

-
- 159 Duque JL, Ramos G, Castrodeza J, Cerezal J, Castanedo M, Yuste MG, Heras F. Early complications in surgical treatment of lung cancer: a prospective, multicenter study. Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. *Ann Thorac Surg.* 1997 Apr; 63 (4): 944-50.
- 160 Duque JL, Rami-Porta R, Almaraz A, Castanedo M, Freixinet J, Fernández de Rota A, López Encuentra A; Grupo Cooperativo del Carcinoma Broncogénico SEPAR. Risk factors in bronchogenic carcinoma surgery. *Arch Bronconeumol.* 2007 Mar; 43 (3): 143-9.
- 161 Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-7.
- 162 Sculier JP, Chansky K, Crowley JJ, Van Meerbeeck J, Goldstraw P. International Staging Committee and Participating Institutions. The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the proposals for the 7th Edition. *J Thorac Oncol.* 2008 May; 3 (5): 457-66.
- 163 Dosaka-Akita H, Hommura F, Mishina T, Ogura S, Shimizu M, Katoh H, Kawakami Y. A risk-stratification model of non-small cell lung cancers using cyclin E, Ki-67, and ras p21: different roles of G1 cyclins in cell proliferation and prognosis. *Cancer Res.* 2001 Mar 15; 61 (6): 2500-4.
- 164 Hommura F, Dosaka-Akita H, Mishina T, Nishi M, Kojima T, Hiroumi H, Ogura S, Shimizu M, Katoh H, Kawakami Y. Prognostic significance of p27KIP1 protein and ki-67 growth fraction in non-small cell lung cancers. *Clin Cancer Res.* 2000 Oct; 6 (10): 4073-81.
- 165 Mohamed S, Yasufuku K, Nakajima T, Hiroshima K, Chiyo M, Yoshida S, Suzuki M, Sekine Y, Shibuya K, Agamy G, El-Shahhat H, Fujisawa T, Yoshino I. Nuclear survivin in pN2 nonsmall cell lung cancer: prognostic and clinical implications. *Eur Respir J.* 2009 Jan; 33 (1): 127-33. Epub 2008 Aug 20.

-
- 166 Ludovini V, Pistola L, Gregorc V, Floriani I, Rulli E, Di Carlo L, Semeraro A, Daddi G, Darwish S, Stocchi L, Tofanetti FR, Bellezza G, Sidoni A, Tognellini R, Crinò L, Tonato M. Biological markers and DNA flow cytometric analysis in radically resected patients with non-small cell lung cancer. A study of the Perugia Multidisciplinary Team for Thoracic Tumors. *Tumori*. 2008 May-Jun; 94 (3): 398-405.
- 167 Zhu CQ, Shih W, Ling CH, Tsao MS. Immunohistochemical markers of prognosis in non-small cell lung cancer: a review and proposal for a multiphase approach to marker evaluation. *J Clin Pathol*. 2006 Aug; 59 (8): 790-800.
- 168 Chausky K, Sculier JP, Crowley JJ, Giroux D, Van Meerbeeck J, Goldstraw P; International Staging Committee and Participating institutions. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project prognostic factors and pathologic TNM stage in surgically managed non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2009 Jul; 4 (7): 785-6.
- 169 Goodgame B, Pillot GA, Yang Z, Shriki J, Meyers BF, Zoole J, Gao F, Dehdashti F, Patterson A, Siegel BA, Govindan R. Prognostic value of preoperative positron emission tomography in resected stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2008 Feb; 3 (2): 130-4.
- 170 Vesselle H, Salskov A, Turcotte E, Wiens L, Schmidt R, Jordan CD, Vallières E, Wood DE. Relationship between non-small cell lung cancer FDG uptake at PET, tumor histology, and Ki-67 proliferation index. *J Thorac Oncol*. 2008 Sep; 3 (9): 971-8.
- 171 Higashi K, Ueda Y, Arisaka Y, Sakuma T, Nambu Y, Oguchi M, Seki H, Taki S, Tonami H, Yamamoto I. 18F-FDG uptake as a biologic prognostic factor for recurrence in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. *J Nucl Med*. 2002 Jan; 43 (1): 39-45.
- 172 Usuda K, Sagawa M, Aikawa H, Ueno M, Tanaka M, Machida Y, Zhao XT, Ueda Y, Higashi K, Sakuma T. Correlation between glucose transporter-1 expression and 18F-fluoro-2-deoxyglucose uptake on positron emission tomography in lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2010 Aug; 58 (8): 405-10.

- 173 Martin B, Paesmans M, Mascaux C, Berghmans T, Lothaire P, Meert AP, Lafitte JJ, Sculier JP. Ki-67 expression and patients survival in lung cancer: systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer*. 2004 Dec 13; 91 (12): 2018-25.
- 174 Vesselle H, Grierson J, Muzi M, Pugsley JM, Schmidt RA, Rabinowitz P, Peterson LM, Vallières E, Wood DE. In vivo validation of 3'deoxy-3'-[(18)F]fluorothymidine [(18)F]FLT) as a proliferation imaging tracer in humans: correlation of [(18)F]FLT uptake by positron emission tomography with Ki-67 immunohistochemistry and flow cytometry in human lung tumors. *Clin Cancer Res*. 2002 Nov; 8 (11): 3315-23.
- 175 Buck AK, Halter G, Schirrmeister H, Kotzerke J, Wurziger I, Glatting G, Mattfeldt T, Neumaier B, Reske SN, Hetzel M. Imaging Proliferation in Lung Tumors with PET: 18F-FLT versus 18F-FDG. *The Journal of Nuclear Medicine*. 2003 September; Vol. 44. No.9: 1426-31.
- 176 Watanabe K, Nomori H, Ohtsuka T, Naruke T, Ebihara A, Orikasa H, Yamazaki K, Uno K, Kobayashi T, Goya T. ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography can predict Pathological Tumor Stage and Proliferative Activity determined by Ki-67 in clinical Stage IA Lung Adenocarcinomas. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36 (7) 403-9.
- 177 Van Baardwijk A, Doms C, Suylen RJ, Verbeken E, Hochstenbag M, Dehing-Oberije C, Rupa D, Pastorekova S, Stroobants S, Buell U, Lambin P, Vansteenkiste J, De Ruyscher D. The maximum uptake of 18-F-deoxyglucose on positron emission tomography scan correlates with survival, hypoxia inducible factor-1 α and GLUT-1 in non-small cell lung cancer. *European Journal of cancer*. 2007; 43: 1392-8.
- 178 Murakami S, Saito H, Sakuma Y, Mizutani Y, Ishikawa Y, Kondou T, Oshita F, Yokose T, Kameda Y, Suga Y, Ito H, Tsuboi M, Nakayama H, Noda K, Yamada K. Correlation of 18F-fluorodeoxyglucose uptake on positron emission tomography with Ki-67 index and pathological invasive area in lung adenocarcinomas 30 mm or less in size. *Eur J Radiol*. 2010 Aug;75(2):e62-6.
- 179 Travis, Celby, Koss, Rosado-De-Chirstensen, Rüller, King. Atlas of non tumor pathology non-neoplastic disorders of the lower respiratory tract, 2002. Tomo 2 Capitulo 2.

-
- 180 Cavarga I, Kocan P, Boor A, Belak J, Zak V, Kluchova Z, Slavik L, Tkacova R. Immunohistochemical markers of proliferation and vascularisation in preneoplastic bronchial lesions and invasive non-small cell lung cancer. *Neoplasma*. 2009; 56 (5): 414-21.
- 181 Meert AP, Martin B, Verdebout JM, Feoli F, Mascaux C, Ninane V, Sculier JP. EGFR, c-erbB-2 and ki-67 in NSCLC and preneoplastic bronchial lesions. *Anticancer Res*. 2006 Jan-Feb; 26 (1A): 135-8.
- 182 Mehdi SA, Etzell JE, Newman NB, Wedner N, Kohman LJ, Graziano SL. Prognostic significance of Ki-67 immunostaining and symptoms in resected stage I and II non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 1998 May; 20 (2): 99-108.
- 183 Kaira K, Oriuchi N, Otani Y, Shimizu K, Tanaka S, Imai H, Yanagitani N, Sunaga N, Hisada T, Ishizuka T, Dobashi K, Kanai Y, Endou H, Nakajima T, Endo T, Mori M. Fluorine-18- α -Methyrosine Positron Emission Tomography for Diagnosis and Staging of Lung Cancer: A Clinicopathologic Study. *Clin Cancer Res* 2007 November; 13 (21): 6369-78.
- 184 Cerfolio RJ, Bryant AS, Ohja B, Bartolucci AA. The maximum standardized uptake values on positron emission tomography of a non-small cell lung cancer predict stage, recurrence, and survival. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005 Jul; 130 (1): 151-9.
- 185 Pijuan L., Mestre-Fusco A., Juanpere N., Baró T., Trampal C., Simó M., Rodríguez A., Gispert J., Lloreta-Trull J. i Serrano S. Correlació entre l'expressió de Ki-67 en tumors de cèl·lula no-petita pulmonar i els valors de SUV (Valor de Captació Estandarizat) per FDG-PET. En premsa 2010.
- 186 Yamamoto Y, Nishiyama Y, Ishikawa S, Nakano J, Soo Chang S, Bandoh S, Kanaji N, Haba R, Kushida Y. Correlation of 18F-FLT and 18F-FG uptake on PET with Ki-67 immunohistochemistry in non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 1610-6.
- 187 Pugsley JM, Schmidt RA, Vesselle H. The Ki-67 index and survival in non-small cell lung cancer: a review and relevance to positron emission tomography. *Cancer J*. 2002 May-Jun; 8 (3): 222-33.

-
- 188 Dooms C, van Baardwijk A, Verbeke E, Van Suylen RJ, Stroobants S, De Ruyscher D, Vansteenkiste J. Association between ¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake values and tumor vitality: prognostic value of positron emission tomography in early-stage non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2009 Jul; 4 (7): 822-8.
- 189 Vesselle H, Turcotte E, Wiens L, Schmidt R, Takasugi JE, Lalani T, Vallières E, Wood DE. Relationship between non-small cell lung cancer fluorodeoxyglucose uptake at positron emission tomography and surgical stage with relevance to patient prognosis. *Clin Cancer Res*. 2004 Jul 15; 10 (14): 4709-16.
- 190 Nguyen XC, Lee WW, Chung JH, Park SY, Sung SW, Kim YK, So Y, Lee DS, Chung JK, Lee MC, Kim SE. FDG uptake, glucose transporter type 1, and Ki-67 expressions in non-small-cell lung cancer: Correlations and prognostic values. *Eur J of Radiology* 2007; 62: 214-9.
- 191 Saad AG, Yeap BY, Thunnissen FB, Pinkus GS, Pinkus JL, Loda M, Sugarbaker DJ, Johnson BE, Chirieac LR. Immunohistochemical markers associated with brain metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer*. 2008 Oct 15; 113 (8): 2129-38.
- 192 Sobin LH, Wittekind CH. TNM classification of malignant tumours. 6th edition. International Union Against Cancer (UICC). New York: Willey-Lis S; 2002.
- 193 Yap CS, Czernin J, Fishbein MC, Cameron RB, Schiepers C, Phelps ME, Weber WA. Evaluation of Thoracic Tumors with ¹⁸F-Fluorothymidine and ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography. *Chest* 2006 February; 129 (2): 393-401.
- 194 Muzi M, Veselle H, Grierson JR, Mankoff DA, Schmidt RA, Peterson L, Wells JM, Krohn KA. Kinetic Analysis of 3'-Deoxy-3'-Fluorothymidine PET Studies: Validation Studies in Patients with Lung Cancer. *The Journal of Nuclear Medicine*. 2005 February; Vol. 46. N° 2: 274-282.
- 194 Buchmann I, Vogg ATJ, Glatting G, Schultheib S, Möller P, Leithäuser F, Schulte M, Gfrörer W, Kotzerke J, Reske SN. (¹⁸F)5-Fluoro-2-Deoxyuridine-PET for Imaging of Malignant Tumors and for Measuring Tissue Proliferation. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*. 2003; Vol. 18. N° 3: 327-37.

IX. APÉNDICE

ESTUDIO ESTADÍSTICO**1.- ANÁLISIS DESCRIPTIVO**

Statistics

	N	
	Valid	Missing
NOMBRE Y APELLIDOS	61	0
TABACO (paq/año)	61	0
FECHA DE NACIMIENTO	61	0
NºHC	61	0
FECHA DE INTERVENCIÓN	61	0
EDAD	61	0
Neoplásia dicotómica	61	0
NEOPLASIA PREVIA	61	0
NEOPLASIA POSTERIOR	61	0
Sexo	61	0
Histología	61	0
LOCALIZACIÓN E INTERVENCIÓN PREVISTA	61	0
LOCALIZACIÓN E INTERVENCIÓN PREVISTA	61	0
TAMAÑO MASA PET (cm)	61	0
TAMAÑO MASA PIEZA QUIRÚRGICA	61	0
SUV MASA dicotómica	61	0
SUV MASA	61	0
SUV ADENOPATIA	61	0
TIPO INTERVENCIÓN	61	0
TIPO INTERVENCIÓN	61	0
cTNM	61	0
ESTADIO PREQ	61	0
pTNM	61	0
ESTADIO POSTQ	61	0
GRADO DE DIFERENCIACION	61	0
TIPO DE CIRUGIA	61	0
ki-67_dicotomico	61	0
ki-67 %	61	0
TTO ADYUVANTE	61	0
Exitus (no atribuible)	61	0
FECHA EXITUS	8	53
CAUSA DE EXITUS	61	0
RECIDIVA	61	0
Recidiva local	61	0
Recidiva a distancia	61	0
Recidiva (local y/o a distancia)	61	0
TIPO DE RECIDIVA	61	0
FECHA RECAIDA	17	44
ULTIMA FECHA VIVO	61	0
TELEFONO	61	0

Los 53 pacientes sin fecha de exitus es que no se han muerto.

TABACO (paq/año)

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid 0	5	8,2	8,2	8,2
12	1	1,6	1,6	9,8
15	1	1,6	1,6	11,5
20	1	1,6	1,6	13,1
21	1	1,6	1,6	14,8
22	1	1,6	1,6	16,4
24	1	1,6	1,6	18,0
25	1	1,6	1,6	19,7
26	1	1,6	1,6	21,3
28	1	1,6	1,6	23,0
30	1	1,6	1,6	24,6
35	1	1,6	1,6	26,2
36	1	1,6	1,6	27,9
37	1	1,6	1,6	29,5
40	4	6,6	6,6	36,1
43	1	1,6	1,6	37,7
44	1	1,6	1,6	39,3
45	1	1,6	1,6	41,0
46	1	1,6	1,6	42,6
47	1	1,6	1,6	44,3
48	1	1,6	1,6	45,9
50	4	6,6	6,6	52,5
51	1	1,6	1,6	54,1
52	1	1,6	1,6	55,7
54	1	1,6	1,6	57,4
55	1	1,6	1,6	59,0
56	1	1,6	1,6	60,7
57	1	1,6	1,6	62,3
58	1	1,6	1,6	63,9
60	3	4,9	4,9	68,9
63	1	1,6	1,6	70,5
64	1	1,6	1,6	72,1
65	1	1,6	1,6	73,8
67	1	1,6	1,6	75,4
70	3	4,9	4,9	80,3
76	1	1,6	1,6	82,0
79	1	1,6	1,6	83,6
80	3	4,9	4,9	88,5
82	1	1,6	1,6	90,2
86	1	1,6	1,6	91,8
88	1	1,6	1,6	93,4
90	1	1,6	1,6	95,1
92	1	1,6	1,6	96,7
95	1	1,6	1,6	98,4
106	1	1,6	1,6	100,0
Total	61	100,0	100,0	

Estos 0 se reconvierten en no fumadores.

Fumador

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid No	5	8,2	8,2	8,2
Si	56	91,8	91,8	100,0
Total	61	100,0	100,0	

Explore

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
TABACO (paq/año)	61	100,0%	0	,0%	61	100,0%

Descriptives

		Statistic	Std. Error	
TABACO (paq/año)	Mean	49,67	3,333	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	43,01	
		Upper Bound	56,34	
	5% Trimmed Mean	49,77		
	Median	50,00		
	Variance	677,624		
	Std. Deviation	26,031		
	Minimum	0		
	Maximum	106		
	Range	106		
	Interquartile Range	36		
	Skewness	-,128	,306	
	Kurtosis	-,459	,604	

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
TABACO (paq/año)	,060	61	,200*	,980	61	,404

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

FECHA DE NACIMIENTO

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	22-FEB-1929	1	1,6	1,6	1,6
	12-SEP-1929	1	1,6	1,6	3,3
	11-AUG-1930	1	1,6	1,6	4,9
	28-AUG-1932	1	1,6	1,6	6,6
	03-OCT-1932	1	1,6	1,6	8,2
	08-NOV-1932	1	1,6	1,6	9,8
	20-APR-1934	1	1,6	1,6	11,5
	27-APR-1934	1	1,6	1,6	13,1
	08-SEP-1934	1	1,6	1,6	14,8
	23-JUN-1935	1	1,6	1,6	16,4
	04-JUL-1935	1	1,6	1,6	18,0
	03-APR-1936	1	1,6	1,6	19,7
	16-JUN-1936	1	1,6	1,6	21,3
	18-SEP-1936	1	1,6	1,6	23,0
	03-MAR-1937	1	1,6	1,6	24,6
	12-MAR-1937	1	1,6	1,6	26,2
	03-MAY-1938	1	1,6	1,6	27,9
	20-JUL-1938	1	1,6	1,6	29,5
	05-NOV-1938	1	1,6	1,6	31,1
	19-MAR-1939	1	1,6	1,6	32,8
	10-JUN-1939	1	1,6	1,6	34,4
	18-NOV-1939	1	1,6	1,6	36,1
	18-DEC-1939	1	1,6	1,6	37,7
	07-JUL-1940	1	1,6	1,6	39,3
	20-DEC-1940	1	1,6	1,6	41,0
	25-JUL-1941	1	1,6	1,6	42,6
	19-NOV-1941	1	1,6	1,6	44,3
	27-DEC-1941	1	1,6	1,6	45,9
	21-FEB-1942	1	1,6	1,6	47,5
	28-AUG-1942	1	1,6	1,6	49,2
	10-OCT-1942	1	1,6	1,6	50,8
	12-SEP-1943	1	1,6	1,6	52,5
	08-OCT-1943	1	1,6	1,6	54,1
	16-JUN-1944	1	1,6	1,6	55,7
	30-JUN-1944	1	1,6	1,6	57,4
	16-NOV-1944	1	1,6	1,6	59,0
	10-DEC-1944	1	1,6	1,6	60,7
	23-JUL-1945	1	1,6	1,6	62,3
	10-AUG-1945	1	1,6	1,6	63,9
	02-SEP-1945	1	1,6	1,6	65,6
	20-SEP-1945	1	1,6	1,6	67,2
	18-JUN-1946	1	1,6	1,6	68,9
	27-MAR-1947	1	1,6	1,6	70,5
	02-NOV-1947	1	1,6	1,6	72,1
	08-DEC-1947	1	1,6	1,6	73,8
	03-JUL-1948	1	1,6	1,6	75,4
	11-JUL-1949	1	1,6	1,6	77,0
	22-JUN-1951	1	1,6	1,6	78,7
	15-DEC-1951	1	1,6	1,6	80,3
	17-DEC-1951	1	1,6	1,6	82,0
	21-MAR-1952	1	1,6	1,6	83,6
	29-SEP-1952	1	1,6	1,6	85,2
	05-DEC-1952	1	1,6	1,6	86,9
	13-APR-1955	1	1,6	1,6	88,5
	04-FEB-1956	1	1,6	1,6	90,2
	29-DEC-1956	1	1,6	1,6	91,8
	13-JAN-1957	1	1,6	1,6	93,4
	04-APR-1957	1	1,6	1,6	95,1
	23-DEC-1957	1	1,6	1,6	96,7
	10-OCT-1958	1	1,6	1,6	98,4
	12-MAY-1963	1	1,6	1,6	100,0
	Total	61	100,0	100,0	

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

FECHA DE INTERVENCIÓN

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	21-AUG-2006	1	1,6	1,6	1,6
	28-AUG-2006	1	1,6	1,6	3,3
	08-SEP-2006	1	1,6	1,6	4,9
	19-OCT-2006	1	1,6	1,6	6,6
	02-NOV-2006	1	1,6	1,6	8,2
	15-NOV-2006	1	1,6	1,6	9,8
	22-NOV-2006	1	1,6	1,6	11,5
	30-NOV-2006	1	1,6	1,6	13,1
	01-DEC-2006	1	1,6	1,6	14,8
	05-DEC-2006	1	1,6	1,6	16,4
	21-DEC-2006	1	1,6	1,6	18,0
	04-JAN-2007	1	1,6	1,6	19,7
	17-JAN-2007	1	1,6	1,6	21,3
	23-JAN-2007	1	1,6	1,6	23,0
	29-JAN-2007	1	1,6	1,6	24,6
	22-FEB-2007	1	1,6	1,6	26,2
	28-FEB-2007	1	1,6	1,6	27,9
	16-MAR-2007	1	1,6	1,6	29,5
	19-MAR-2007	1	1,6	1,6	31,1
	22-MAR-2007	1	1,6	1,6	32,8
	26-MAR-2007	1	1,6	1,6	34,4
	30-MAR-2007	1	1,6	1,6	36,1
	02-APR-2007	1	1,6	1,6	37,7
	05-APR-2007	1	1,6	1,6	39,3
	16-APR-2007	1	1,6	1,6	41,0
	16-MAY-2007	1	1,6	1,6	42,6
	17-MAY-2007	1	1,6	1,6	44,3
	21-MAY-2007	1	1,6	1,6	45,9
	22-MAY-2007	1	1,6	1,6	47,5
	20-JUL-2007	1	1,6	1,6	49,2
	09-AUG-2007	1	1,6	1,6	50,8
	10-SEP-2007	1	1,6	1,6	52,5
	22-OCT-2007	1	1,6	1,6	54,1
	23-OCT-2007	1	1,6	1,6	55,7
	10-JAN-2008	1	1,6	1,6	57,4
	17-JAN-2008	1	1,6	1,6	59,0
	29-JAN-2008	1	1,6	1,6	60,7
	30-JAN-2008	1	1,6	1,6	62,3
	31-JAN-2008	1	1,6	1,6	63,9
	07-FEB-2008	1	1,6	1,6	65,6
	20-FEB-2008	1	1,6	1,6	67,2
	25-FEB-2008	1	1,6	1,6	68,9
	28-FEB-2008	1	1,6	1,6	70,5
	04-MAR-2008	1	1,6	1,6	72,1
	07-MAR-2008	1	1,6	1,6	73,8
	10-MAR-2008	1	1,6	1,6	75,4
	03-APR-2008	1	1,6	1,6	77,0
	14-APR-2008	1	1,6	1,6	78,7
	16-APR-2008	1	1,6	1,6	80,3
	21-APR-2008	1	1,6	1,6	82,0
	23-APR-2008	1	1,6	1,6	83,6
	05-MAY-2008	1	1,6	1,6	85,2
	26-MAY-2008	1	1,6	1,6	86,9
	27-MAY-2008	1	1,6	1,6	88,5
	28-MAY-2008	1	1,6	1,6	90,2
	30-MAY-2008	1	1,6	1,6	91,8
	02-JUN-2008	1	1,6	1,6	93,4
	05-JUN-2008	1	1,6	1,6	95,1
	09-JUN-2008	1	1,6	1,6	96,7
	16-JUN-2008	1	1,6	1,6	98,4
	19-JUN-2008	1	1,6	1,6	100,0
	Total	61	100,0	100,0	

EDAD

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	44	1	1,6	1,6	1,6
	48	2	3,3	3,3	4,9
	50	1	1,6	1,6	6,6
	51	3	4,9	4,9	11,5
	54	2	3,3	3,3	14,8
	55	2	3,3	3,3	18,0
	56	2	3,3	3,3	21,3
	58	2	3,3	3,3	24,6
	59	2	3,3	3,3	27,9
	60	1	1,6	1,6	29,5
	61	3	4,9	4,9	34,4
	62	5	8,2	8,2	42,6
	63	3	4,9	4,9	47,5
	64	3	4,9	4,9	52,5
	65	2	3,3	3,3	55,7
	66	4	6,6	6,6	62,3
	67	1	1,6	1,6	63,9
	68	3	4,9	4,9	68,9
	69	1	1,6	1,6	70,5
	70	3	4,9	4,9	75,4
	71	6	9,8	9,8	85,2
	72	1	1,6	1,6	86,9
	73	2	3,3	3,3	90,2
	74	3	4,9	4,9	95,1
	76	1	1,6	1,6	96,7
	78	1	1,6	1,6	98,4
	79	1	1,6	1,6	100,0
Total		61	100,0	100,0	

Edad (Calculada USAR)

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	44,75	1	1,6	1,6	1,6
	48,06	1	1,6	1,6	3,3
	48,71	1	1,6	1,6	4,9
	50,33	1	1,6	1,6	6,6
	51,04	1	1,6	1,6	8,2
	51,21	1	1,6	1,6	9,8
	51,33	1	1,6	1,6	11,5
	52,86	1	1,6	1,6	13,1
	54,68	1	1,6	1,6	14,8
	55,02	1	1,6	1,6	16,4
	55,52	1	1,6	1,6	18,0
	55,64	1	1,6	1,6	19,7
	56,24	1	1,6	1,6	21,3
	56,25	1	1,6	1,6	23,0
	58,32	1	1,6	1,6	24,6
	58,98	1	1,6	1,6	26,2
	59,94	1	1,6	1,6	27,9
	60,39	1	1,6	1,6	29,5
	61,18	1	1,6	1,6	31,1
	61,23	1	1,6	1,6	32,8
	61,37	1	1,6	1,6	34,4
	61,99	1	1,6	1,6	36,1
	62,41	1	1,6	1,6	37,7
	62,72	1	1,6	1,6	39,3
	62,87	1	1,6	1,6	41,0
	62,90	1	1,6	1,6	42,6
	63,28	1	1,6	1,6	44,3
	63,70	1	1,6	1,6	45,9
	63,90	1	1,6	1,6	47,5
	64,04	1	1,6	1,6	49,2
	64,22	1	1,6	1,6	50,8
	64,24	1	1,6	1,6	52,5
	65,17	1	1,6	1,6	54,1
	65,38	1	1,6	1,6	55,7
	65,71	1	1,6	1,6	57,4
	66,14	1	1,6	1,6	59,0
	66,45	1	1,6	1,6	60,7
	66,67	1	1,6	1,6	62,3
	67,01	1	1,6	1,6	63,9
	68,25	1	1,6	1,6	65,6
	68,71	1	1,6	1,6	67,2
	68,89	1	1,6	1,6	68,9
	69,24	1	1,6	1,6	70,5
	69,38	1	1,6	1,6	72,1
	70,17	1	1,6	1,6	73,8
	70,59	1	1,6	1,6	75,4
	70,99	1	1,6	1,6	77,0
	71,14	1	1,6	1,6	78,7
	71,16	1	1,6	1,6	80,3
	71,18	1	1,6	1,6	82,0
	71,73	1	1,6	1,6	83,6
	71,78	1	1,6	1,6	85,2
	72,66	1	1,6	1,6	86,9
	73,83	1	1,6	1,6	88,5
	73,93	1	1,6	1,6	90,2
	74,02	1	1,6	1,6	91,8
	74,31	1	1,6	1,6	93,4
	74,45	1	1,6	1,6	95,1
	76,50	1	1,6	1,6	96,7
	78,38	1	1,6	1,6	98,4
	79,16	1	1,6	1,6	100,0
Total		61	100,0	100,0	

Explore

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Edad (Calculada USAR)	61	100,0%	0	,0%	61	100,0%

Descriptives

		Statistic	Std. Error	
Edad (Calculada USAR)	Mean	63,9725	1,03880	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	61,8945	
		Upper Bound	66,0504	
	5% Trimmed Mean	64,1260		
	Median	64,2247		
	Variance	65,826		
	Std. Deviation	8,11332		
	Minimum	44,75		
	Maximum	79,16		
	Range	34,42		
	Interquartile Range	12,14		
	Skewness	-,356	,306	
	Kurtosis	-,511	,604	

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Edad (Calculada USAR)	,070	61	,200*	,977	61	,290

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

NEOPLASIA PREVIA

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Adenocarcinoma de colon	2	3,3	3,3	3,3
Car. Escamoso base de lengua (pT4N2) RDT + QM +Cirugia (1991)	1	1,6	1,6	4,9
Carcinoma basocelular piel	1	1,6	1,6	6,6
Carcinoma de esofago (QM+RDT 2006)	1	1,6	1,6	8,2
Carcinoma de lengua (T4N0-1) RDT + QM	1	1,6	1,6	9,8
Carcinoma escamoso LSI (T4N1M0) 2005 QM + RDT	1	1,6	1,6	11,5
Carcinoma escamoso nasal	1	1,6	1,6	13,1
Carcinoma escamoso orofaringe (2000)	1	1,6	1,6	14,8
Linfoma B + Car Escamoso pulmón Iz (24.I.2008)	1	1,6	1,6	16,4
Neoplasia de partes blandas EID. Cirugia y RDT	1	1,6	1,6	18,0
Neoplasia de vejiga	1	1,6	1,6	19,7
Neoplasia de vejiga (cirugia)	1	1,6	1,6	21,3
NO	48	78,7	78,7	100,0
Total	61	100,0	100,0	

Neoplàsia previa (dicotòmica)

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid No	48	78,7	78,7	78,7
Si	13	21,3	21,3	100,0
Total	61	100,0	100,0	

Frequency Table

NEOPLASIA PREVIA Partes blandas

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid No	60	98,4	98,4	98,4
Si	1	1,6	1,6	100,0
Total	61	100,0	100,0	

NEOPLASIA PREVIA Vejiga

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid No	58	95,1	96,7	96,7
Si	2	3,3	3,3	100,0
Total	60	98,4	100,0	
Missing System	1	1,6		
Total	61	100,0		

NEOPLASIA PREVIA Esófago

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	No	59	96,7	98,3	98,3
	Si	1	1,6	1,7	100,0
	Total	60	98,4	100,0	
Missing	System	1	1,6		
Total		61	100,0		

NEOPLASIA PREVIA Pulmón

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	No	58	95,1	96,7	96,7
	Si	2	3,3	3,3	100,0
	Total	60	98,4	100,0	
Missing	System	1	1,6		
Total		61	100,0		

NEOPLASIA PREVIA ORL

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	No	56	91,8	93,3	93,3
	Si	4	6,6	6,7	100,0
	Total	60	98,4	100,0	
Missing	System	1	1,6		
Total		61	100,0		

NEOPLASIA PREVIA Piel

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	No	59	96,7	98,3	98,3
	Si	1	1,6	1,7	100,0
	Total	60	98,4	100,0	
Missing	System	1	1,6		
Total		61	100,0		

NEOPLASIA PREVIA Colon

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	No	58	95,1	96,7	96,7
	Si	2	3,3	3,3	100,0
	Total	60	98,4	100,0	
Missing	System	1	1,6		
Total		61	100,0		

NEOPLASIA POSTERIOR

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Car. Uretelial de vejiga (22/07/2008)	1	1,6	1,6	1,6
	Carcinoma basocelular nasal	1	1,6	1,6	3,3
	Neoplasia ORL (15.09.2008)	1	1,6	1,6	4,9
	NO	58	95,1	95,1	100,0
	Total	61	100,0	100,0	

NEOPLASIA POSTERIOR dicotómica

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	No	58	95,1	95,1	95,1
	Si	3	4,9	4,9	100,0
	Total	61	100,0	100,0	

NEOPLASIA POSTERIOR Vejiga

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	No	60	98,4	98,4	98,4
	Si	1	1,6	1,6	100,0
	Total	61	100,0	100,0	

NEOPLASIA POSTERIOR ORL

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	No	59	96,7	96,7	96,7
	Si	2	3,3	3,3	100,0
	Total	61	100,0	100,0	

Sexo

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Mujer	6	9,8	9,8	9,8
	Varón	55	90,2	90,2	100,0
	Total	61	100,0	100,0	

Histología

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Adenocarcinoma	21	34,4	34,4	34,4
	Adenocarcinoma bronquioloalveolar	8	13,1	13,1	47,5
	Carcinoma escamoso	26	42,6	42,6	90,2
	Carcinoma indiferenciado de celula grande	6	9,8	9,8	100,0
	Total	61	100,0	100,0	

LOCALIZACIÓN E INTERVENCIÓN PREVISTA

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	LID	10	16,4	16,4	16,4
	LII	13	21,3	21,3	37,7
	LM	4	6,6	6,6	44,3
	LSD	20	32,8	32,8	77,0
	LSI	14	23,0	23,0	100,0
	Total	61	100,0	100,0	

TAMAÑO MASA PET (cm)

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1,00	4	6,6	6,6	6,6
	1,20	2	3,3	3,3	9,8
	1,50	4	6,6	6,6	16,4
	1,60	1	1,6	1,6	18,0
	1,90	2	3,3	3,3	21,3
	2,00	4	6,6	6,6	27,9
	2,20	1	1,6	1,6	29,5
	2,30	1	1,6	1,6	31,1
	2,40	1	1,6	1,6	32,8
	2,50	2	3,3	3,3	36,1
	2,70	1	1,6	1,6	37,7
	2,80	1	1,6	1,6	39,3
	3,00	9	14,8	14,8	54,1
	3,20	1	1,6	1,6	55,7
	3,50	3	4,9	4,9	60,7
	3,60	1	1,6	1,6	62,3
	3,70	1	1,6	1,6	63,9
	3,80	2	3,3	3,3	67,2
	4,00	3	4,9	4,9	72,1
	4,50	2	3,3	3,3	75,4
	5,00	3	4,9	4,9	80,3
	6,00	6	9,8	9,8	90,2
	7,00	3	4,9	4,9	95,1
	7,20	1	1,6	1,6	96,7
	7,50	1	1,6	1,6	98,4
	8,80	1	1,6	1,6	100,0
	Total	61	100,0	100,0	

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
TAMANO MASA PET (cm)	61	100,0%	0	,0%	61	100,0%

Descriptives

		Statistic	Std. Error
TAMANO MASA PET (cm)	Mean	3,5295	,24563
	95% Confidence Interval for Mean	3,0382	
	Lower Bound		
	Upper Bound	4,0208	
	5% Trimmed Mean	3,4317	
	Median	3,0000	
	Variance	3,680	
	Std. Deviation	1,91845	
	Minimum	1,00	
	Maximum	8,80	
	Range	7,80	
	Interquartile Range	2,75	
	Skewness	,786	,306
	Kurtosis	-,127	,604

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
TAMANO MASA PET (cm)	,150	61	,002	,926	61	,001

a. Lilliefors Significance Correction

TAMAÑO MASA PIEZA QUIRÚRGICA

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid				
,70	1	1,6	1,6	1,6
,90	1	1,6	1,6	3,3
1,00	1	1,6	1,6	4,9
1,10	1	1,6	1,6	6,6
1,20	1	1,6	1,6	8,2
1,50	5	8,2	8,2	16,4
1,70	1	1,6	1,6	18,0
1,90	1	1,6	1,6	19,7
2,00	4	6,6	6,6	26,2
2,30	1	1,6	1,6	27,9
2,40	1	1,6	1,6	29,5
2,50	5	8,2	8,2	37,7
2,70	3	4,9	4,9	42,6
2,80	3	4,9	4,9	47,5
3,00	3	4,9	4,9	52,5
3,20	4	6,6	6,6	59,0
3,30	1	1,6	1,6	60,7
3,40	1	1,6	1,6	62,3
3,50	1	1,6	1,6	63,9
3,60	1	1,6	1,6	65,6
3,70	1	1,6	1,6	67,2
3,80	1	1,6	1,6	68,9
4,00	4	6,6	6,6	75,4
4,50	1	1,6	1,6	77,0
4,60	1	1,6	1,6	78,7
5,00	2	3,3	3,3	82,0
5,50	1	1,6	1,6	83,6
6,00	4	6,6	6,6	90,2
7,00	3	4,9	4,9	95,1
8,00	2	3,3	3,3	98,4
9,00	1	1,6	1,6	100,0
Total	61	100,0	100,0	

Explore

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
TAMAÑO MASA PIEZA QUIRÚRGICA	61	100,0%	0	,0%	61	100,0%

Descriptives

			Statistic	Std. Error
TAMAÑO MASA PIEZA QUIRÚRGICA	Mean		3,4656	,24694
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound Upper Bound	2,9716 3,9595	
	5% Trimmed Mean		3,3405	
	Median		3,0000	
	Variance		3,720	
	Std. Deviation		1,92863	
	Minimum		,70	
	Maximum		9,00	
	Range		8,30	
	Interquartile Range		2,25	
	Skewness		1,020	,306
	Kurtosis		,522	,604

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
TAMAÑO MASA PIEZA QUIRÚRGICA	,145	61	,003	,913	61	,000

a. Lilliefors Significance Correction

SUV MASA dicotómica

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	<7	14	23,0	23,0	23,0
	>=7	47	77,0	77,0	100,0
	Total	61	100,0	100,0	

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

SUV MASA

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid				
,00	1	1,6	1,6	1,6
2,00	1	1,6	1,6	3,3
2,20	1	1,6	1,6	4,9
3,00	1	1,6	1,6	6,6
3,20	1	1,6	1,6	8,2
3,80	2	3,3	3,3	11,5
4,00	1	1,6	1,6	13,1
4,40	1	1,6	1,6	14,8
4,50	1	1,6	1,6	16,4
5,00	1	1,6	1,6	18,0
6,00	2	3,3	3,3	21,3
6,70	1	1,6	1,6	23,0
7,00	4	6,6	6,6	29,5
8,00	1	1,6	1,6	31,1
8,30	1	1,6	1,6	32,8
8,80	1	1,6	1,6	34,4
9,00	2	3,3	3,3	37,7
9,40	1	1,6	1,6	39,3
10,00	2	3,3	3,3	42,6
11,40	1	1,6	1,6	44,3
12,00	6	9,8	9,8	54,1
12,40	1	1,6	1,6	55,7
12,80	1	1,6	1,6	57,4
13,00	2	3,3	3,3	60,7
14,00	3	4,9	4,9	65,6
14,20	1	1,6	1,6	67,2
15,00	2	3,3	3,3	70,5
15,10	1	1,6	1,6	72,1
16,00	1	1,6	1,6	73,8
17,00	2	3,3	3,3	77,0
17,70	1	1,6	1,6	78,7
18,00	1	1,6	1,6	80,3
19,00	1	1,6	1,6	82,0
20,00	1	1,6	1,6	83,6
21,00	1	1,6	1,6	85,2
21,30	1	1,6	1,6	86,9
22,00	1	1,6	1,6	88,5
22,40	1	1,6	1,6	90,2
23,00	1	1,6	1,6	91,8
24,90	1	1,6	1,6	93,4
25,00	1	1,6	1,6	95,1
26,00	1	1,6	1,6	96,7
33,00	1	1,6	1,6	98,4
38,00	1	1,6	1,6	100,0
Total	61	100,0	100,0	

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
SUV MASA	61	100,0%	0	,0%	61	100,0%

Descriptives

			Statistic	Std. Error
SUV MASA	Mean		12,6607	,98434
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	10,6917	
		Upper Bound	14,6296	
	5% Trimmed Mean		12,1985	
	Median		12,0000	
	Variance		59,105	
	Std. Deviation		7,68796	
	Minimum		,00	
	Maximum		38,00	
	Range		38,00	
	Interquartile Range		10,00	
	Skewness		,923	,306
	Kurtosis		1,140	,604

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
SUV MASA	,097	61	,200*	,948	61	,011

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

SUV ADENOPATIA

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	,0	52	85,2	85,2
	3,0	1	1,6	86,9
	4,0	1	1,6	88,5
	4,9	1	1,6	90,2
	5,2	1	1,6	91,8
	7,0	2	3,3	95,1
	9,0	1	1,6	96,7
	10,0	1	1,6	98,4
	11,0	1	1,6	100,0
Total	61	100,0	100,0	

Explore

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
SUV ADENOPATIA	9	14,8%	52	85,2%	61	100,0%

Descriptives

			Statistic	Std. Error
SUV ADENOPATIA	Mean		6,789	,9223
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	4,662	
		Upper Bound	8,916	
	5% Trimmed Mean		6,765	
	Median		7,000	
	Variance		7,656	
	Std. Deviation		2,7670	
	Minimum		3,0	
	Maximum		11,0	
	Range		8,0	
	Interquartile Range		5,1	
	Skewness		,241	,717
	Kurtosis		-1,234	1,400

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
SUV ADENOPATIA	,162	9	,200*	,953	9	,719

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
SUV ADENOPATIA (USAR)	9	14,5%	53	85,5%	62	100,0%

TIPO INTERVENCIÓN

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Bilobectomia inferior y media	1	1,6	1,6	1,6
	Lobectomia inferior derecha	8	13,1	13,1	14,8
	Lobectomia inferior izquierda	10	16,4	16,4	31,1
	Lobectomia media	4	6,6	6,6	37,7
	Lobectomia superior derecha	19	31,1	31,1	68,9
	Lobectomia superior izquierda	10	16,4	16,4	85,2
	Neumonectomia derecha	2	3,3	3,3	88,5
	Neumonectomia izquierda	7	11,5	11,5	100,0
	Total	61	100,0	100,0	

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

cTNM

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid T1N0M0	24	39,3	39,3	39,3
T1N2M0	3	4,9	4,9	44,3
T2N0M0	20	32,8	32,8	77,0
T2N1M0	5	8,2	8,2	85,2
T2N2M0	2	3,3	3,3	88,5
T3N0M0	4	6,6	6,6	95,1
T3N2M0	2	3,3	3,3	98,4
T4N0M0	1	1,6	1,6	100,0
Total	61	100,0	100,0	

Si tenemos en cuenta el SUV adenopatía:

SUV ADENOPATIA * cTNM Crosstabulation

Count		cTNM								Total
		T1N0M0	T1N2M0	T2N0M0	T2N1M0	T2N2M0	T3N0M0	T3N2M0	T4N0M0	
SUV	,0	24	1	20	2	0	4	0	1	52
ADENOPATIA	3,0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	4,0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	4,9	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	5,2	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	7,0	0	2	0	0	0	0	0	0	2
	9,0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	10,0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	11,0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Total		24	3	20	5	2	4	2	1	61

SUV ADENOPATIA * ESTADIO PREQ Crosstabulation

Count		ESTADIO PREQ					Total
		IA	IB	IIB	IIIA	IIIB	
SUV	,0	24	20	6	1	1	52
ADENOPATIA	3,0	0	0	1	0	0	1
	4,0	0	1	0	0	0	1
	4,9	0	0	1	0	0	1
	5,2	0	0	1	0	0	1
	7,0	1	0	0	1	0	2
	9,0	0	0	0	1	0	1
	10,0	0	0	1	0	0	1
	11,0	0	1	0	0	0	1
Total		25	22	10	3	1	61

cTNM * ESTADIO PREQ Crosstabulation

Count		ESTADIO PREQ					Total
		IA	IB	IIB	IIIA	IIIB	
cTNM	T1N0M0	24	0	0	0	0	24
	T1N2M0	1	0	0	2	0	3
	T2N0M0	0	20	0	0	0	20
	T2N1M0	0	0	5	0	0	5
	T2N2M0	0	2	0	0	0	2
	T3N0M0	0	0	4	0	0	4
	T3N2M0	0	0	1	1	0	2
	T4N0M0	0	0	0	0	1	1
Total		25	22	10	3	1	61

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

pTNM

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid T1N0M0	18	29,5	29,5	29,5
T1N1M0	3	4,9	4,9	34,4
T1N2M0	2	3,3	3,3	37,7
T2N0M0	20	32,8	32,8	70,5
T2N1M0	4	6,6	6,6	77,0
T2N2M0	6	9,8	9,8	86,9
T3N0M0	4	6,6	6,6	93,4
T3N1M0	1	1,6	1,6	95,1
T3N2M0	1	1,6	1,6	96,7
T4N1M0	1	1,6	1,6	98,4
T4N1M1	1	1,6	1,6	100,0
Total	61	100,0	100,0	

ESTADIO POSTQ

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid IA	18	29,5	29,5	29,5
IB	20	32,8	32,8	62,3
IIA	3	4,9	4,9	67,2
IIB	8	13,1	13,1	80,3
IIIA	10	16,4	16,4	96,7
IIIB	1	1,6	1,6	98,4
IV	1	1,6	1,6	100,0
Total	61	100,0	100,0	

pTNM * ESTADIO POSTQ Crosstabulation

Count		ESTADIO POSTQ							Total
		IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV	
pTNM	T1N0M0	18	0	0	0	0	0	0	18
	T1N1M0	0	0	3	0	0	0	0	3
	T1N2M0	0	0	0	0	2	0	0	2
	T2N0M0	0	20	0	0	0	0	0	20
	T2N1M0	0	0	0	4	0	0	0	4
	T2N2M0	0	0	0	0	6	0	0	6
	T3N0M0	0	0	0	4	0	0	0	4
	T3N1M0	0	0	0	0	1	0	0	1
	T3N2M0	0	0	0	0	1	0	0	1
	T4N1M0	0	0	0	0	0	1	0	1
	T4N1M1	0	0	0	0	0	0	1	1
Total		18	20	3	8	10	1	1	61

GRADO DE DIFERENCIACION

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid G1	3	4,9	4,9	4,9
G2	36	59,0	59,0	63,9
G3	14	23,0	23,0	86,9
G4	8	13,1	13,1	100,0
Total	61	100,0	100,0	

GRADO DE DIFERENCIACION (dicotómico)

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Grado 1-2	39	63,9	63,9	63,9
	Grado 3-4	22	36,1	36,1	100,0
	Total	61	100,0	100,0	

TIPO DE CIRUGIA

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	R0	61	100,0	100,0	100,0

ki-67 %

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1,11	1,6	1,6	1,6
	1,42	1,6	1,6	3,3
	4,02	1,6	1,6	4,9
	5,46	1,6	1,6	6,6
	7,30	1,6	1,6	8,2
	7,54	1,6	1,6	9,8
	10,21	1,6	1,6	11,5
	11,18	1,6	1,6	13,1
	11,32	1,6	1,6	14,8
	12,26	1,6	1,6	16,4
	12,95	1,6	1,6	18,0
	13,68	1,6	1,6	19,7
	14,92	1,6	1,6	21,3
	17,48	1,6	1,6	23,0
	17,97	1,6	1,6	24,6
	18,12	1,6	1,6	26,2
	20,61	1,6	1,6	27,9
	22,87	1,6	1,6	29,5
	23,67	1,6	1,6	31,1
	24,37	1,6	1,6	32,8
	25,37	1,6	1,6	34,4
	25,72	1,6	1,6	36,1
	25,75	1,6	1,6	37,7
	25,89	1,6	1,6	39,3
	26,52	1,6	1,6	41,0
	26,53	1,6	1,6	42,6
	26,88	1,6	1,6	44,3
	28,16	1,6	1,6	45,9
	28,74	1,6	1,6	47,5
	29,80	1,6	1,6	49,2
	30,27	1,6	1,6	50,8
	30,94	1,6	1,6	52,5
	31,27	1,6	1,6	54,1
	31,91	1,6	1,6	55,7
	33,39	1,6	1,6	57,4
	33,65	1,6	1,6	59,0
	34,01	1,6	1,6	60,7
	34,34	1,6	1,6	62,3
	35,44	1,6	1,6	63,9
	36,32	1,6	1,6	65,6
	38,04	1,6	1,6	67,2
	38,73	1,6	1,6	68,9
	39,51	1,6	1,6	70,5
	41,04	1,6	1,6	72,1
	42,01	1,6	1,6	73,8
	43,06	1,6	1,6	75,4
	43,93	1,6	1,6	77,0
	44,44	1,6	1,6	78,7
	48,39	1,6	1,6	80,3
	50,35	1,6	1,6	82,0
	50,58	1,6	1,6	83,6
	53,61	1,6	1,6	85,2
	53,79	1,6	1,6	86,9
	55,94	1,6	1,6	88,5
	56,04	1,6	1,6	90,2
	61,31	1,6	1,6	91,8
	61,47	1,6	1,6	93,4
	64,56	1,6	1,6	95,1
	71,94	1,6	1,6	96,7
	76,53	1,6	1,6	98,4
	85,92	1,6	1,6	100,0
Total	61	100,0	100,0	

ki-67_dicotomico

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	<25%	20	32,8	32,8	32,8
	>=25%	41	67,2	67,2	100,0
Total		61	100,0	100,0	

Explore

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
ki-67 %	61	100,0%	0	,0%	61	100,0%

Descriptives

			Statistic	Std. Error
ki-67 %	Mean		32,4680	2,42990
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	27,6075	
		Upper Bound	37,3285	
	5% Trimmed Mean		31,6231	
	Median		30,2700	
	Variance		360,168	
	Std. Deviation		18,97809	
	Minimum		1,11	
	Maximum		85,92	
	Range		84,81	
	Interquartile Range		25,45	
	Skewness		,607	,306
	Kurtosis		,170	,604

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
ki-67 %	,084	61	,200*	,969	61	,124

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Crosstabs

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
TTO ADYUVANTE dicotómico * TTO ADYUVANTE QMTRDT	61	100,0%	0	,0%	61	100,0%
TTO ADYUVANTE QMT * TTO ADYUVANTE QMTRDT	61	100,0%	0	,0%	61	100,0%
TTO ADYUVANTE RDT * TTO ADYUVANTE QMTRDT	61	100,0%	0	,0%	61	100,0%

TTO ADYUVANTE dicotómico * TTO ADYUVANTE QMTRDT Crosstabulation

Count

		TTO ADYUVANTE QMTRDT		Total
		No	Si	
TTO ADYUVANTE dicotómico	No	42	0	42
	Si	13	6	19
Total		55	6	61

TTO ADYUVANTE QMT * TTO ADYUVANTE QMTRDT Crosstabulation

Count

		TTO ADYUVANTE QMTRDT		Total
		No	Si	
TTO ADYUVANTE QMT	No	44	0	44
	Si	11	6	17
Total		55	6	61

TTO ADYUVANTE RDT * TTO ADYUVANTE QMTRDT Crosstabulation

Count

		TTO ADYUVANTE QMTRDT		Total
		No	Si	
TTO ADYUVANTE RDT	No	53	0	53
	Si	2	6	8
Total		55	6	61

Frecuencias

TTO ADYUVANTE dicotómico

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	No	42	68,9	68,9	68,9
	Si	19	31,1	31,1	100,0
	Total	61	100,0	100,0	

TTO ADYUVANTE QMT

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	No	44	72,1	72,1	72,1
	Si	17	27,9	27,9	100,0
	Total	61	100,0	100,0	

TTO ADYUVANTE RDT

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	No	53	86,9	86,9	86,9
	Si	8	13,1	13,1	100,0
	Total	61	100,0	100,0	

TTO ADYUVANTE QMTRDT

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	No	55	90,2	90,2	90,2
	Si	6	9,8	9,8	100,0
	Total	61	100,0	100,0	

Tabla de frecuencia

Exitus (no atribuible)

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	NO	53	86,9	86,9	86,9
	SI	8	13,1	13,1	100,0
	Total	61	100,0	100,0	

FECHA EXITUS

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	29-MAY-2007	1	1,6	12,5	12,5
	11-SEP-2007	1	1,6	12,5	25,0
	05-JUN-2008	1	1,6	12,5	37,5
	08-JUN-2008	1	1,6	12,5	50,0
	05-SEP-2008	1	1,6	12,5	62,5
	28-OCT-2008	1	1,6	12,5	75,0
	23-DEC-2008	1	1,6	12,5	87,5
	06-JUN-2009	1	1,6	12,5	100,0
	Total	8	13,1	100,0	
Missing	System	53	86,9		
Total		61	100,0		

CAUSA DE EXITUS

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid		53	86,9	86,9	86,9
	Insuf resp neumonitis radica	1	1,6	1,6	88,5
	Insuficiencia hepatica + HDA	1	1,6	1,6	90,2
	Progresión de la enfermedad	2	3,3	3,3	93,4
	Progresión enfermedad	2	3,3	3,3	96,7
	Progresión enfermedad SNC	1	1,6	1,6	98,4
	Sepsis por empiema	1	1,6	1,6	100,0
	Total	61	100,0	100,0	

RECIDIVA

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	NO	44	72,1	72,1	72,1
	SI	17	27,9	27,9	100,0
	Total	61	100,0	100,0	

Recidiva local

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	No	57	93,4	93,4	93,4
	Si	4	6,6	6,6	100,0
	Total	61	100,0	100,0	

Recidiva a distancia

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid No	46	75,4	75,4	75,4
Si	15	24,6	24,6	100,0
Total	61	100,0	100,0	

Recidiva (local y/o a distancia)

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid No	44	72,1	72,1	72,1
Si	17	27,9	27,9	100,0
Total	61	100,0	100,0	

TIPO DE RECIDIVA

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	44	72,1	72,1	72,1
Ganglionar laterocervical	1	1,6	1,6	73,8
Ganglionar supraclavicular derecha (QMT)	1	1,6	1,6	75,4
Local y M1 columna	1	1,6	1,6	77,0
Local: Mediastinica	1	1,6	1,6	78,7
M1 cerebral	1	1,6	1,6	80,3
M1 cerebral (cirugía 3/5/2007)	1	1,6	1,6	82,0
M1 columna (RDT)	1	1,6	1,6	83,6
M1 Pancreas (Quimioterapia)	1	1,6	1,6	85,2
M1 pulmonar contralateral	1	1,6	1,6	86,9
M1 pulmonar contralateral (Cirugía 17/6/2009)	1	1,6	1,6	88,5
M1 pulmonares	1	1,6	1,6	90,2
M1: Pared torácica	1	1,6	1,6	91,8
M1: pulmonar homolateral	1	1,6	1,6	93,4
M1: SNC (Cirugía 31.12.2008)	1	1,6	1,6	95,1
M1: SNC (radioterapia)	1	1,6	1,6	96,7
Pleuropulmonares bilaterales (QMT)	1	1,6	1,6	98,4
SNC (cirugía 14/12/08 + RDT)	1	1,6	1,6	100,0
Total	61	100,0	100,0	

FECHA RECAIDA

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	20-APR-2007	1	1,6	5,9	5,9
	11-MAY-2007	1	1,6	5,9	11,8
	01-OCT-2007	1	1,6	5,9	17,6
	09-NOV-2007	1	1,6	5,9	23,5
	08-JAN-2008	1	1,6	5,9	29,4
	13-MAY-2008	1	1,6	5,9	35,3
	01-JUN-2008	1	1,6	5,9	41,2
	02-JUL-2008	1	1,6	5,9	47,1
	27-JUL-2008	1	1,6	5,9	52,9
	27-AUG-2008	1	1,6	5,9	58,8
	03-NOV-2008	1	1,6	5,9	64,7
	02-DEC-2008	1	1,6	5,9	70,6
	25-DEC-2008	1	1,6	5,9	76,5
	02-MAR-2009	1	1,6	5,9	82,4
	01-MAY-2009	1	1,6	5,9	88,2
	15-MAY-2009	1	1,6	5,9	94,1
	20-MAY-2009	1	1,6	5,9	100,0
	Total	17	27,9	100,0	
Missing	System	44	72,1		
Total		61	100,0		

ULTIMA FECHA VIVO

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	05.09.2008 EXITUS	1	1,6	1,6	1,6
	05/06/2008 EXITUS	1	1,6	1,6	3,3
	06/06/2009 EXITUS	1	1,6	1,6	4,9
	08.06.2008 EXITUS	1	1,6	1,6	6,6
	11/09/2007 EXITUS	1	1,6	1,6	8,2
	23.06.2009 vivo y libre de enfermedad	1	1,6	1,6	9,8
	23.12.2008 EXITUS	1	1,6	1,6	11,5
	23/06//2009 vivo y libre de enfermedad	1	1,6	1,6	13,1
	23/06/2009 viva	3	4,9	4,9	18,0
	23/06/2009 viva y libre de enfermedad	3	4,9	4,9	23,0
	23/06/2009 vivio y libre de enfermedad	1	1,6	1,6	24,6
	23/06/2009 vivo	7	11,5	11,5	36,1
	23/06/2009 vivo y libre de enfermedad	37	60,7	60,7	96,7
	28/10/2008 EXITUS	1	1,6	1,6	98,4
	29/05/2007 EXITUS	1	1,6	1,6	100,0
	Total	61	100,0	100,0	

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Time to death (in years)	Time to death (in months)	Time to recidiva (in years)	Time to recidiva (in months)
N		61	61	61	61
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	1,6997	20,6792	1,5452	18,7995
	Std. Deviation	,68946	8,38845	,73761	8,97426
Most Extreme Differences	Absolute	,124	,124	,125	,125
	Positive	,116	,116	,125	,125
	Negative	-,124	-,124	-,101	-,101
Kolmogorov-Smirnov Z		,972	,972	,976	,976
Asymp. Sig. (2-tailed)		,302	,302	,296	,296

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

2.- ANÁLISIS BIVARIANTE DE LAS VARIABLES ASOCIADAS AL Ki-67

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

	N	Normal Parameters ^{a,b}		Most Extreme Differences			Kolmogorov-Smirnov Z	Asymp. Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Absolute	Positive	Negative		
ki-67 %	61	32,4680	18,97809	,084	,084	-,049	,653	,787
Edad (Calculada USAR)	61	63,9725	8,11332	,070	,059	-,070	,550	,923
TABACO (paq/año)	61	49,67	26,031	,060	,054	-,060	,469	,980
TAMAÑO MASA PET (cm)	61	3,5295	1,91845	,150	,150	-,098	1,169	,130
TAMAÑO MASA PIEZA QUIRÚRGICA	61	3,4656	1,92863	,145	,145	-,076	1,132	,154
SUV MASA	61	12,6607	7,68796	,097	,097	-,066	,756	,617
SUV ADENOPATIA	9	6,789	2,7670	,162	,162	-,121	,485	,973
Time to death (in years)	61	1,6997	,68946	,124	,116	-,124	,972	,302
Time to death (in months)	61	20,6792	8,38845	,124	,116	-,124	,972	,302
Time to recidiva (in years)	61	1,5452	,73761	,125	,125	-,101	,976	,296
Time to recidiva (in months)	61	18,7995	8,97426	,125	,125	-,101	,976	,296

^a. Test distribution is Normal.

^b. Calculated from data.

Correlations Pearson

Correlations

		ki-67 %	Edad (Calculada USAR)	TABACO (paq/año)	TAMAÑO MASA PET (cm)	TAMAÑO MASA PIEZA QUIRÚRGICA	SUV MASA	SUV ADENOPATIA	Time to death (in years)	Time to death (in months)	Time to recidiva (in years)	Time to recidiva (in months)
ki-67 %	Pearson Correlation	1	-,139	,089	,215	,211	,434**	-,520	-,337**	-,337**	-,353**	-,353**
	Sig. (2-tailed)	.	,285	,494	,096	,102	,000	,152	,008	,008	,005	,005
	N	61	61	61	61	61	61	61	9	61	61	61
Edad (Calculada USAR)	Pearson Correlation	-,139	1	,030	-,094	-,115	-,102	,317	-,055	-,055	-,065	-,065
	Sig. (2-tailed)	,285	.	,817	,469	,376	,433	,406	,671	,671	,620	,620
	N	61	61	61	61	61	61	61	9	61	61	61
TABACO (paq/año)	Pearson Correlation	,089	,030	1	,021	,082	,120	-,077	-,087	-,087	-,049	-,049
	Sig. (2-tailed)	,494	,817	.	,875	,530	,355	,844	,507	,507	,710	,710
	N	61	61	61	61	61	61	61	9	61	61	61
TAMAÑO MASA PET (cm)	Pearson Correlation	,215	-,094	,021	1	,867**	,629**	-,202	-,026	-,026	-,154	-,154
	Sig. (2-tailed)	,096	,469	,875	.	,000	,000	,603	,840	,840	,236	,236
	N	61	61	61	61	61	61	61	9	61	61	61
TAMAÑO MASA PIEZA QUIRÚRGICA	Pearson Correlation	,211	-,115	,082	,867**	1	,663**	-,268	-,045	-,045	-,152	-,152
	Sig. (2-tailed)	,102	,376	,530	,000	.	,000	,486	,732	,732	,242	,242
	N	61	61	61	61	61	61	61	9	61	61	61
SUV MASA	Pearson Correlation	,434**	-,102	,120	,829**	,663**	1	-,719*	-,005	-,005	-,093	-,093
	Sig. (2-tailed)	,000	,433	,355	,000	,000	.	,029	,969	,969	,475	,475
	N	61	61	61	61	61	61	61	9	61	61	61
SUV ADENOPATIA	Pearson Correlation	-,520	,317	-,077	-,202	-,268	-,719*	1	,196	,196	,579	,579
	Sig. (2-tailed)	,152	,406	,844	,603	,486	,029	.	,614	,614	,102	,102
	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
Time to death (in years)	Pearson Correlation	-,337**	-,055	-,087	-,026	-,045	-,005	,196	1	1,000**	,891**	,891**
	Sig. (2-tailed)	,008	,671	,507	,840	,732	,969	,614	.	.	,000	,000
	N	61	61	61	61	61	61	61	9	61	61	61
Time to death (in months)	Pearson Correlation	-,337**	-,055	-,087	-,026	-,045	-,005	,196	1,000**	1	,891**	,891**
	Sig. (2-tailed)	,008	,671	,507	,840	,732	,969	,614	.	.	,000	,000
	N	61	61	61	61	61	61	61	9	61	61	61
Time to recidiva (in years)	Pearson Correlation	-,353**	-,065	-,049	-,154	-,152	-,093	,579	,891**	,891**	1	1,000**
	Sig. (2-tailed)	,005	,620	,710	,236	,242	,475	,102	,000	,000	.	.
	N	61	61	61	61	61	61	61	9	61	61	61
Time to recidiva (in months)	Pearson Correlation	-,353**	-,065	-,049	-,154	-,152	-,093	,579	,891**	,891**	1,000**	1
	Sig. (2-tailed)	,005	,620	,710	,236	,242	,475	,102	,000	,000	.	.
	N	61	61	61	61	61	61	61	9	61	61	61

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

T-Test

Group Statistics

Fumador actual		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
ki-67 %	No	5	29,9680	20,60286	9,21388
	Si	56	32,6912	19,01106	2,54046

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means					95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
ki-67 %	Equal variances assumed	,029	,866	-,305	59	,761	-2,72325	8,92577	-20,58368	15,13718
	Equal variances not assumed			-,285	4,629	,788	-2,72325	9,55769	-27,89571	22,44921

T-Test

Group Statistics

Neoplásia previa (dicotómica)		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
ki-67 %	No	48	32,1388	19,87310	2,86843
	Si	13	33,6838	15,87314	4,40242

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means					95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
ki-67 %	Equal variances assumed	1,549	,218	-,258	59	,797	-1,54510	5,98039	-13,51182	10,42163
	Equal variances not assumed			-,294	23,280	,771	-1,54510	5,25445	-12,40751	9,31732

T-Test

Group Statistics

NEOPLASIA PREVIA Vejiga		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
ki-67 %	No	58	32,2252	19,41299	2,54905
	Si	2	40,2750	1,08187	,76500

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means					95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
ki-67 %	Equal variances assumed	2,940	,092	-,582	58	,563	-8,04983	13,84122	-35,75604	19,65638
	Equal variances not assumed			-3,025	46,315	,004	-8,04983	2,66137	-13,40590	-2,69375

T-Test

Group Statistics

NEOPLASIA PREVIA Esófago		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
ki-67 %	No	59	31,9500	18,82864	2,45128
	Si	1	64,5600	.	.

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
ki-67 %	Equal variances assumed	.	.	-1,717	58	,091	-32,61000	18,98753	-70,61767	5,39767
	Equal variances not assumed						-32,61000			

T-Test

Group Statistics

NEOPLASIA PREVIA Pulmón		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
ki-67 %	No	58	32,1105	19,06830	2,50379
	Si	2	43,6000	25,04572	17,71000

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
ki-67 %	Equal variances assumed	,113	,738	-,833	58	,408	-11,48948	13,79930	-39,11177	16,13281
	Equal variances not assumed			-,642	1,040	,633	-11,48948	17,88611	-218,939	195,96047

T-Test

Group Statistics

NEOPLASIA PREVIA ORL		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
ki-67 %	No	56	33,0263	19,55273	2,61284
	Si	4	25,0350	10,68149	5,34075

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
ki-67 %	Equal variances assumed	1,847	,179	,804	58	,424	7,99125	9,93420	-11,89420	27,87670
	Equal variances not assumed			1,344	4,594	,241	7,99125	5,94563	-7,70831	23,69081

T-Test

Group Statistics

NEOPLASIA PREVIA Piel		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
ki-67 %	No	59	32,5034	19,30131	2,51282
	Si	1	31,9100	.	.

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
ki-67 %	Equal variances assumed	.	.	,030	58	,976	,59339	19,46420	-38,36843	39,55521
	Equal variances not assumed						,59339			

T-Test

Group Statistics

NEOPLASIA PREVIA Colon		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
ki-67 %	No	58	32,8797	19,26238	2,52927
	Si	2	21,2950	14,10678	9,97500

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
ki-67 %	Equal variances assumed	,393	,533	,840	58	,405	11,58466	13,79792	-16,03489	39,20420
	Equal variances not assumed			1,126	1,133	,445	11,58466	10,29067	-88,00049	111,16980

T-Test

Group Statistics

NEOPLASIA POSTERIOR dicotómica		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
ki-67 %	No	58	32,6188	19,17950	2,51839
	Si	3	29,5533	17,54479	10,12949

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
ki-67 %	Equal variances assumed	,091	,764	,271	59	,788	3,06546	11,32460	-19,59502	25,72594
	Equal variances not assumed			,294	2,255	,794	3,06546	10,43786	-37,31877	43,44969

T-Test

Group Statistics

NEOPLASIA POSTERIOR Vejiga		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
ki-67 %	No	60	32,2685	19,07362	2,46239
	Si	1	44,4400	.	.

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
ki-67 %	Equal variances assumed	.	.	-.633	59	,529	-12,17150	19,23191	-50,65445	26,31145
	Equal variances not assumed						-12,17150			

T-Test

Group Statistics

NEOPLASIA POSTERIOR ORL		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
ki-67 %	No	59	32,8192	19,07563	2,48343
	Si	2	22,1100	16,82914	11,90000

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
ki-67 %	Equal variances assumed	,134	,716	,782	59	,437	10,70915	13,68943	-16,68333	38,10164
	Equal variances not assumed			,881	1,089	,530	10,70915	12,15637	-116,903	138,32124

T-Test

Group Statistics

Sexo		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
ki-67 %	Mujer	6	28,2250	25,11618	10,25364
	Varón	55	32,9309	18,42712	2,48471

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
ki-67 %	Equal variances assumed	,190	,665	-.574	59	,568	-4,70591	8,20546	-21,12500	11,71318
	Equal variances not assumed			-.446	5,603	,672	-4,70591	10,55040	-30,97216	21,56034

T-Test

Group Statistics

TTO ADYUVANTE QMT		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
ki-67 %	No	44	31,8339	20,53763	3,09616
	Si	17	34,1094	14,59761	3,54044

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means							
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference		
										Lower	Upper
ki-67 %	Equal variances assumed	1,057	,308	-,417	59	,678	-2,27555	5,45729	-13,19557	8,64447	
	Equal variances not assumed			-,484	40,924	,631	-2,27555	4,70329	-11,77457	7,22347	

T-Test

Group Statistics

TTO ADYUVANTE RDT		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
ki-67 %	No	53	33,1538	19,46538	2,67378
	Si	8	27,9250	15,66246	5,53752

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means							
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference		
										Lower	Upper
ki-67 %	Equal variances assumed	,319	,575	,723	59	,472	5,22877	7,22714	-9,23269	19,69024	
	Equal variances not assumed			,850	10,567	,414	5,22877	6,14924	-8,37356	18,83111	

T-Test

Group Statistics

TTO ADYUVANTE QMTRDT		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
ki-67 %	No	55	32,9331	19,14302	2,58124
	Si	6	28,2050	18,44215	7,52898

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means							
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference		
										Lower	Upper
ki-67 %	Equal variances assumed	,053	,819	,576	59	,567	4,72809	8,20524	-11,69057	21,14675	
	Equal variances not assumed			,594	6,237	,573	4,72809	7,95916	-14,56965	24,02583	

T-Test

Group Statistics

TTO ADYUVANTE dicotómico		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
ki-67 %	No	42	32,0600	20,99660	3,23985
	Si	19	33,3700	13,96918	3,20475

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
ki-67 %	Equal variances assumed	2,044	,158	-,248	59	,805	-1,31000	5,28859	-11,89245	9,27245
	Equal variances not assumed			-,287	50,456	,775	-1,31000	4,55708	-10,46112	7,84112

T-Test

Group Statistics

Exitus (global)		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
ki-67 %	No (vivo)	53	30,6562	18,59377	2,55405
	Si (exitus)	8	44,4713	18,14863	6,41651

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
ki-67 %	Equal variances assumed	,075	,784	-1,964	59	,054	-13,81502	7,03278	-27,88759	,25754
	Equal variances not assumed			-2,000	9,362	,075	-13,81502	6,90614	-29,34614	1,71610

T-Test

Group Statistics

Recidiva a distancia		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
ki-67 %	No	46	30,6417	19,60874	2,89115
	Si	15	38,0687	16,22065	4,18815

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
ki-67 %	Equal variances assumed	,373	,544	-1,324	59	,190	-7,42693	5,60765	-18,64781	3,79395
	Equal variances not assumed			-1,459	28,508	,155	-7,42693	5,08914	-17,84320	2,98935

T-Test

Group Statistics

Recidiva (local y/o a distancia)		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
ki-67 %	No	44	30,3523	19,80246	2,98533
	Si	17	37,9441	15,89304	3,85463

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
ki-67 %	Equal variances assumed	,436	,511	-1,412	59	,163	-7,59184	5,37522	-18,34763	3,16394
	Equal variances not assumed			-1,557	36,116	,128	-7,59184	4,87549	-17,47869	2,29500

T-Test

Group Statistics

Recidiva local		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
ki-67 %	No	57	32,7209	19,30301	2,55675
	Si	4	28,8650	15,14987	7,57493

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
ki-67 %	Equal variances assumed	,481	,491	,390	59	,698	3,85588	9,88645	-15,92687	23,63863
	Equal variances not assumed			,482	3,720	,657	3,85588	7,99478	-19,01616	26,72792

Oneway

Descriptives

ki-67 %	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Adenocarcinoma	21	28,3643	16,28703	3,55412	20,9505	35,7781	1,11	71,94
Adenocarcinoma bronquioloalveolar	8	16,8225	13,53210	4,78432	5,5094	28,1356	1,42	43,06
Carcinoma escamoso	26	37,6215	16,99299	3,33260	30,7579	44,4852	5,46	76,53
Carcinoma indiferenciado de celula grande	6	45,3600	27,58337	11,26086	16,4130	74,3070	12,95	85,92
Total	61	32,4680	18,97809	2,42990	27,6075	37,3285	1,11	85,92

ANOVA

ki-67 %	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	3999,658	3	1333,219	4,315	,008
Within Groups	17610,425	57	308,955		
Total	21610,083	60			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: ki-67 %

Bonferroni

(I) Histología	(J) Histología	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Adenocarcinoma	Adenocarcinoma bronquioloalveolar	11,54179	7,30284	,717	-8,4203	31,5038
	Carcinoma escamoso	-9,25725	5,15704	,468	-23,3538	4,8393
	Carcinoma indiferenciado de celula grande	-16,99571	8,13662	,247	-39,2369	5,2454
Adenocarcinoma bronquioloalveolar	Adenocarcinoma	-11,54179	7,30284	,717	-31,5038	8,4203
	Carcinoma escamoso	-20,79904*	7,10649	,029	-40,2244	-1,3737
	Carcinoma indiferenciado de celula grande	-28,53750*	9,49272	,024	-54,4855	-2,5895
Carcinoma escamoso	Adenocarcinoma	9,25725	5,15704	,468	-4,8393	23,3538
	Adenocarcinoma bronquioloalveolar	20,79904*	7,10649	,029	1,3737	40,2244
	Carcinoma indiferenciado de celula grande	-7,73846	7,96086	1,000	-29,4992	14,0223
Carcinoma indiferenciado de celula grande	Adenocarcinoma	16,99571	8,13662	,247	-5,2454	39,2369
	Adenocarcinoma bronquioloalveolar	28,53750*	9,49272	,024	2,5895	54,4855
	Carcinoma escamoso	7,73846	7,96086	1,000	-14,0223	29,4992

*. The mean difference is significant at the .05 level.

Oneway

Descriptives

ki-67 %

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
LID	10	35,9420	21,65415	6,84764	20,4516	51,4324	7,30	76,53
LII	13	36,2123	24,93879	6,91678	21,1419	51,2827	1,42	85,92
LM	4	36,4300	22,45973	11,22987	,6916	72,1684	7,54	61,47
LSD	20	29,7600	14,58292	3,26084	22,9350	36,5850	1,11	64,56
LSI	14	29,2464	16,90484	4,51801	19,4859	39,0070	4,02	56,04
Total	61	32,4680	18,97809	2,42990	27,6075	37,3285	1,11	85,92

ANOVA

ki-67 %

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	657,699	4	164,425	,439	,780
Within Groups	20952,384	56	374,150		
Total	21610,083	60			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: ki-67 %
Bonferroni

(I) LOCALIZACIÓN E INTERVENCIÓN PREVISTA	(J) LOCALIZACIÓN E INTERVENCIÓN PREVISTA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
LID	LII	-.27031	8,13608	1,000	-24,0482	23,5075
	LM	-.48800	11,44344	1,000	-33,9317	32,9557
	LSD	6,18200	7,49149	1,000	-15,7120	28,0760
	LSI	6,69557	8,00874	1,000	-16,7101	30,1013
LII	LID	,27031	8,13608	1,000	-23,5075	24,0482
	LM	-.21769	11,05975	1,000	-32,5401	32,1047
	LSD	6,45231	6,89117	1,000	-13,6873	26,5919
	LSI	6,96588	7,45022	1,000	-14,8075	28,7393
LM	LID	,48800	11,44344	1,000	-32,9557	33,9317
	LII	,21769	11,05975	1,000	-32,1047	32,5401
	LSD	6,67000	10,59457	1,000	-24,2929	37,6329
	LSI	7,18357	10,96642	1,000	-24,8660	39,2332
LSD	LID	-6,18200	7,49149	1,000	-28,0760	15,7120
	LII	-6,45231	6,89117	1,000	-26,5919	13,6873
	LM	-6,67000	10,59457	1,000	-37,6329	24,2929
	LSI	-,51357	6,74036	1,000	-19,1853	20,2124
LSI	LID	-6,69557	8,00874	1,000	-30,1013	16,7101
	LII	-6,96588	7,45022	1,000	-28,7393	14,8075
	LM	-7,18357	10,96642	1,000	-39,2332	24,8660
	LSD	-,51357	6,74036	1,000	-20,2124	19,1853

Oneway

Warnings

Post hoc tests are not performed for ki-67 % because at least one group has fewer than two cases.

Descriptives

ki-67 %

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Bilobectomia inferior y media	1	38,0400	38,04	38,04
Lobectomia inferior derecha	8	36,3050	24,46468	8,64957	15,8520	56,7580	7,30	76,53
Lobectomia inferior izquierda	10	36,5430	25,96531	8,21095	17,9685	55,1175	1,42	85,92
Lobectomia media	4	36,4300	22,45973	11,22987	,6916	72,1684	7,54	61,47
Lobectomia superior derecha	19	29,9300	14,96215	3,43255	22,7185	37,1415	1,11	64,56
Lobectomia superior izquierda	10	30,0210	16,45933	5,20490	18,2467	41,7953	11,18	56,04
Neumonectomia derecha	2	28,7350	3,11834	2,20500	,7178	56,7522	26,53	30,94
Neumonectomia izquierda	7	30,6529	21,41251	8,09317	10,8496	50,4561	4,02	55,94
Total	61	32,4680	18,97809	2,42990	27,6075	37,3285	1,11	85,92

ANOVA

ki-67 %

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	610,873	7	87,268	,220	,979
Within Groups	20999,210	53	396,212		
Total	21610,083	60			

SI no consideramos la bilobectomia: Oneway

Descriptives

ki-67 %

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Lobectomia inferior derecha	8	36,3050	24,46468	8,64957	15,8520	56,7580	7,30	76,53
Lobectomia inferior izquierda	10	36,5430	25,96531	8,21095	17,9685	55,1175	1,42	85,92
Lobectomia media	4	36,4300	22,45973	11,22987	,6916	72,1684	7,54	61,47
Lobectomia superior derecha	19	29,9300	14,96215	3,43255	22,7185	37,1415	1,11	64,56
Lobectomia superior izquierda	10	30,0210	16,45933	5,20490	18,2467	41,7953	11,18	56,04
Neumonectomia derecha	2	28,7350	3,11834	2,20500	,7178	56,7522	26,53	30,94
Neumonectomia izquierda	7	30,6529	21,41251	8,09317	10,8496	50,4561	4,02	55,94
Total	60	32,3752	19,12427	2,46893	27,4348	37,3155	1,11	85,92

ANOVA

ki-67 %

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	579,309	6	96,551	,244	,960
Within Groups	20999,210	53	396,212		
Total	21578,519	59			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: ki-67 %
Bonferroni

(I) TIPO INTERVENCIÓN	(J) TIPO INTERVENCIÓN	Mean Difference [I-J]	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Lobectomia inferior derecha	Lobectomia inferior izquierda	-.23800	9,44180	1,000	-30,3705	29,8945
	Lobectomia media	-.12500	12,18931	1,000	-39,0259	38,7759
	Lobectomia superior derecha	6,37500	8,38926	1,000	-20,3984	33,1484
	Lobectomia superior izquierda	6,28400	9,44180	1,000	-23,8485	36,4165
	Neumonectomia derecha	7,57000	15,73633	1,000	-42,6509	57,7909
Lobectomia inferior izquierda	Lobectomia inferior derecha	.23800	9,44180	1,000	-29,8945	30,3705
	Lobectomia media	.11300	11,77599	1,000	-37,4688	37,6948
	Lobectomia superior derecha	6,61300	7,77653	1,000	-18,2050	31,4310
	Lobectomia superior izquierda	6,52200	8,90181	1,000	-21,8872	34,9312
	Neumonectomia derecha	7,80800	15,41840	1,000	-41,3982	57,0142
Lobectomia media	Lobectomia inferior derecha	.12500	12,18931	1,000	-38,7759	39,0259
	Lobectomia inferior izquierda	-.11300	11,77599	1,000	-37,6948	37,4688
	Lobectomia superior derecha	6,50000	10,95017	1,000	-28,4463	41,4463
	Lobectomia superior izquierda	6,40900	11,77599	1,000	-31,1728	43,9908
	Neumonectomia derecha	7,69500	17,23829	1,000	-47,3192	62,7092
Lobectomia superior derecha	Lobectomia inferior derecha	-6,37500	8,38926	1,000	-33,1484	20,3984
	Lobectomia inferior izquierda	-6,61300	7,77653	1,000	-31,4310	18,2050
	Lobectomia media	-6,50000	10,95017	1,000	-41,4463	28,4463
	Lobectomia superior izquierda	-.09100	7,77653	1,000	-24,9090	24,7270
	Neumonectomia derecha	1,19500	14,79726	1,000	-46,0289	48,4189
Lobectomia superior izquierda	Lobectomia inferior derecha	-6,28400	9,44180	1,000	-36,4165	23,8485
	Lobectomia inferior izquierda	-6,52200	8,90181	1,000	-34,9312	21,8872
	Lobectomia media	-6,40900	11,77599	1,000	-43,9908	31,1728
	Lobectomia superior derecha	.09100	7,77653	1,000	-24,7270	24,9090
	Neumonectomia derecha	1,28600	15,41840	1,000	-47,9202	50,4922
Neumonectomia derecha	Lobectomia inferior izquierda	-1,91786	15,95956	1,000	-52,8511	49,0154
	Lobectomia inferior derecha	-7,57000	15,73633	1,000	-57,7909	42,6509
	Lobectomia superior izquierda	-7,80800	15,41840	1,000	-57,0142	41,3982
	Lobectomia superior derecha	-7,69500	17,23829	1,000	-62,7092	47,3192
	Lobectomia media	-1,19500	14,79726	1,000	-48,4189	46,0289
Neumonectomia izquierda	Lobectomia inferior derecha	-5,65214	10,30185	1,000	-38,5294	27,2251
	Lobectomia inferior izquierda	-5,89014	9,80932	1,000	-37,1956	25,4153
	Lobectomia media	-5,77714	12,47616	1,000	-45,5935	34,0392
	Lobectomia superior derecha	.72286	8,80085	1,000	-27,3641	28,8098
	Lobectomia superior izquierda	.63186	9,80932	1,000	-30,6736	31,9373
Neumonectomia izquierda	Lobectomia superior izquierda	1,91786	15,95956	1,000	-49,0154	52,8511
	Lobectomia superior derecha	1,28600	15,41840	1,000	-47,9202	50,4922
	Lobectomia media	-1,28600	15,41840	1,000	-50,4922	47,9202
	Lobectomia inferior izquierda	-1,28600	15,41840	1,000	-50,4922	47,9202
	Lobectomia inferior derecha	-1,91786	15,95956	1,000	-52,8511	49,0154

Oneway

Descriptives

ki-67 %

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
G1	3	27,4833	29,60568	17,09285	-46,0613	101,0279	7,30	61,47
G2	36	27,4683	16,12128	2,68688	22,0137	32,9230	1,11	76,53
G3	14	38,2507	14,01717	3,74625	30,1574	46,3440	17,97	61,31
G4	8	46,7162	27,09720	9,58031	24,0624	69,3701	12,26	85,92
Total	61	32,4680	18,97809	2,42990	27,6075	37,3285	1,11	85,92

ANOVA

ki-67 %

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	3066,679	3	1022,226	3,142	,032
Within Groups	18543,404	57	325,323		
Total	21610,083	60			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: ki-67 %
Bonferroni

(I) GRADO DE DIFERENCIACION	(J) GRADO DE DIFERENCIACION	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
G1	G2	,01500	10,83871	1,000	-29,6122	29,6422
	G3	-10,76738	11,47512	1,000	-42,1342	20,5994
	G4	-19,23292	12,21091	,725	-52,6110	14,1452
G2	G1	-,01500	10,83871	1,000	-29,6422	29,6122
	G3	-10,78238	5,68103	,377	-26,3113	4,7465
	G4	-19,24792	7,04997	,050	-38,5188	,0229
G3	G1	10,76738	11,47512	1,000	-20,5994	42,1342
	G2	10,78238	5,68103	,377	-4,7465	26,3113
	G4	-8,46554	7,99392	1,000	-30,3166	13,3855
G4	G1	19,23292	12,21091	,725	-14,1452	52,6110
	G2	19,24792	7,04997	,050	-,0229	38,5188
	G3	8,46554	7,99392	1,000	-13,3855	30,3166

T-Test

Group Statistics

GRADO DE DIFERENCIACION	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
ki-67 % Grado 1-2	39	27,4695	16,89701	2,70569
Grado 3-4	22	41,3291	19,58973	4,17654

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
ki-67 %	Equal variances assumed	1,051	,309	-2,904	59	,005	-13,85960	4,77332	-23,41100	-4,30820
	Equal variances not assumed			-2,785	38,571	,008	-13,85960	4,97637	-23,92884	-3,79037

Oneway

Descriptives

ki-67 %

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
NO	42	32,0600	20,99660	3,23985	25,5170	38,6030	1,11	85,92
Quimiorradioterapia	6	28,2050	18,44215	7,52898	8,8512	47,5588	4,02	50,35
Quimioterapia	11	37,3300	11,77120	3,54915	29,4220	45,2380	22,87	53,79
Radioterapia	2	27,0850	3,83959	2,71500	-7,4123	61,5823	24,37	29,80
Total	61	32,4680	18,97809	2,42990	27,6075	37,3285	1,11	85,92

ANOVA

ki-67 %

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	434,013	3	144,671	,389	,761
Within Groups	21176,070	57	371,510		
Total	21610,083	60			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: ki-67 %
Bonferroni

(I) TTO ADYUVANTE	(J) TTO ADYUVANTE	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
NO	Quimioradioterapia	3,85500	8,41212	1,000	-19,1392	26,8492
	Quimioterapia	-5,27000	6,52833	1,000	-23,1150	12,5750
	Radioterapia	4,97500	13,94993	1,000	-33,1566	43,1066
Quimioradioterapia	NO	-3,85500	8,41212	1,000	-26,8492	19,1392
	Quimioterapia	-9,12500	9,78223	1,000	-35,8644	17,6144
	Radioterapia	1,12000	15,73764	1,000	-41,8983	44,1383
Quimioterapia	NO	5,27000	6,52833	1,000	-12,5750	23,1150
	Quimioradioterapia	9,12500	9,78223	1,000	-17,6144	35,8644
	Radioterapia	10,24500	14,81650	1,000	-30,2553	50,7453
Radioterapia	NO	-4,97500	13,94993	1,000	-43,1066	33,1566
	Quimioradioterapia	-1,12000	15,73764	1,000	-44,1383	41,8983
	Quimioterapia	-10,24500	14,81650	1,000	-50,7453	30,2553

Oneway

Warnings

Post hoc tests are not performed for ki-67 % because at least one group has fewer than two cases.

Descriptives

ki-67 %

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
IA	25	27,0592	16,83356	3,36671	20,1106	34,0078	1,11	61,31
IB	22	40,3645	19,29393	4,11348	31,8101	48,9190	11,32	85,92
IIIB	10	25,2020	16,91013	5,34745	13,1052	37,2988	4,02	61,47
IIIA	3	49,7033	17,14709	9,89988	7,1076	92,2991	30,94	64,56
IIIB	1	14,9200	14,92	14,92
Total	61	32,4680	18,97809	2,42990	27,6075	37,3285	1,11	85,92

ANOVA

ki-67 %

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	3830,247	4	957,562	3,016	,025
Within Groups	17779,836	56	317,497		
Total	21610,083	60			

**Si no consideramos los IIB:
Oneway**

Descriptives

ki-67 %

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
IA	25	27,0592	16,83356	3,36671	20,1106	34,0078	1,11	61,31
IB	22	40,3645	19,29393	4,11348	31,8101	48,9190	11,32	85,92
IIB	10	25,2020	16,91013	5,34745	13,1052	37,2988	4,02	61,47
IIIA	3	49,7033	17,14709	9,89988	7,1076	92,2991	30,94	64,56
Total	60	32,7605	18,99912	2,45278	27,8525	37,6685	1,11	85,92

ANOVA

ki-67 %

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	3517,182	3	1172,394	3,693	,017
Within Groups	17779,836	56	317,497		
Total	21297,017	59			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: ki-67 %

Bonferroni

(I) ESTADIO PREQ	(J) ESTADIO PREQ	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
IA	IB	-13,30535	5,20880	,080	-27,5526	,9419
	IIB	1,85720	6,66705	1,000	-16,3787	20,0931
	IIIA	-22,64413	10,88725	,253	-52,4232	7,1349
IB	IA	13,30535	5,20880	,080	-,9419	27,5526
	IIB	15,16255	6,79569	,178	-3,4252	33,7503
	IIIA	-9,33879	10,96650	1,000	-39,3346	20,6570
IIB	IA	-1,85720	6,66705	1,000	-20,0931	16,3787
	IB	-15,16255	6,79569	,178	-33,7503	3,4252
	IIIA	-24,50133	11,72954	,248	-56,5842	7,5815
IIIA	IA	22,64413	10,88725	,253	-7,1349	52,4232
	IB	9,33879	10,96650	1,000	-20,6570	39,3346
	IIB	24,50133	11,72954	,248	-7,5815	56,5842

Oneway

Descriptives

ki-67 %

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
I	47	33,2872	19,04792	2,77842	27,6946	38,8799	1,11	85,92
II	10	25,2020	16,91013	5,34745	13,1052	37,2988	4,02	61,47
III	4	41,0075	22,32678	11,16339	5,4806	76,5344	14,92	64,56
Total	61	32,4680	18,97809	2,42990	27,6075	37,3285	1,11	85,92

ANOVA

ki-67 %

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	851,184	2	425,592	1,189	,312
Within Groups	20758,899	58	357,912		
Total	21610,083	60			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: ki-67 %
Bonferroni

(I) ESTADIO PREQ reagrupat	(J) ESTADIO PREQ reagrupat	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
I	II	8,08523	6,58835	,674	-8,1577	24,3281
	III	-7,72027	9,85359	1,000	-32,0133	16,5727
II	I	-8,08523	6,58835	,674	-24,3281	8,1577
	III	-15,80550	11,19237	,490	-43,3992	11,7882
III	I	7,72027	9,85359	1,000	-16,5727	32,0133
	II	15,80550	11,19237	,490	-11,7882	43,3992

Oneway

Warnings

Post hoc tests are not performed for ki-67 % because at least one group has fewer than two cases.

Descriptives

ki-67 %

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
IA	18	23,4339	16,25351	3,83099	15,3512	31,5166	1,11	61,31
IB	20	44,9395	20,00297	4,47280	35,5778	54,3012	12,95	85,92
IIA	3	41,6367	9,73337	5,61956	17,4576	65,8157	31,27	50,58
IIB	8	26,2863	7,57907	2,67961	19,9500	32,6225	10,21	36,32
IIIA	10	26,5900	18,26559	5,77609	13,5236	39,6564	4,02	55,94
IIIB	1	43,9300	43,93	43,93
IV	1	14,9200	14,92	14,92
Total	61	32,4680	18,97809	2,42990	27,6075	37,3285	1,11	85,92

ANOVA

ki-67 %

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	5922,563	6	987,094	3,398	,006
Within Groups	15687,520	54	290,510		
Total	21610,083	60			

Si no consideramos IIB ni IV: Oneway

Descriptives

ki-67 %

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
IA	18	23,4339	16,25351	3,83099	15,3512	31,5166	1,11	61,31
IB	20	44,9395	20,00297	4,47280	35,5778	54,3012	12,95	85,92
IIA	3	41,6367	9,73337	5,61956	17,4576	65,8157	31,27	50,58
IIB	8	26,2863	7,57907	2,67961	19,9500	32,6225	10,21	36,32
IIIA	10	26,5900	18,26559	5,77609	13,5236	39,6564	4,02	55,94
Total	59	32,5712	19,10504	2,48726	27,5924	37,5500	1,11	85,92

ANOVA

ki-67 %

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	5482,625	4	1370,656	4,718	,002
Within Groups	15687,520	54	290,510		
Total	21170,145	58			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: ki-67 %
Bonferroni

(I) ESTADIO POSTQ	(J) ESTADIO POSTQ	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
IA	IB	-21,50561*	5,53759	,003	-37,7139	-5,2973
	IIA	-18,20278	10,62902	,925	-49,3135	12,9080
	IIB	-2,85236	7,24245	1,000	-24,0508	18,3460
	IIIA	-3,15611	6,72238	1,000	-22,8323	16,5201
IB	IA	21,50561*	5,53759	,003	5,2973	37,7139
	IIA	3,30283	10,55282	1,000	-27,5849	34,1906
	IIB	18,65325	7,13016	,115	-2,2165	39,5230
	IIIA	18,34950	6,60125	,075	-,9721	37,6711
IIA	IA	18,20278	10,62902	,925	-12,9080	49,3135
	IB	-3,30283	10,55282	1,000	-34,1906	27,5849
	IIB	15,35042	11,53907	1,000	-18,4241	49,1249
	IIIA	15,04667	11,21996	1,000	-17,7938	47,8871
IIB	IA	2,85236	7,24245	1,000	-18,3460	24,0508
	IB	-18,65325	7,13016	,115	-39,5230	2,2165
	IIA	-15,35042	11,53907	1,000	-49,1249	18,4241
	IIIA	-,30375	8,08484	1,000	-23,9678	23,3603
IIIA	IA	3,15611	6,72238	1,000	-16,5201	22,8323
	IB	-18,34950	6,60125	,075	-37,6711	,9721
	IIA	-15,04667	11,21996	1,000	-47,8871	17,7938
	IIB	,30375	8,08484	1,000	-23,3603	23,9678

*. The mean difference is significant at the .05 level.

Oneway

Warnings

Post hoc tests are not performed for ki-67 % because at least one group has fewer than two cases.

Descriptives

ki-67 %

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
I	38	34,7526	21,10127	3,42308	27,8168	41,6884	1,11	85,92
II	11	30,4727	10,51516	3,17044	23,4085	37,5369	10,21	50,58
III	11	28,1664	18,09980	5,45729	16,0068	40,3260	4,02	55,94
IV	1	14,9200	14,92	14,92
Total	61	32,4680	18,97809	2,42990	27,6075	37,3285	1,11	85,92

ANOVA

ki-67 %

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	753,612	3	251,204	,687	,564
Within Groups	20856,471	57	365,903		
Total	21610,083	60			

**Sin los estadios IV:
Oneway**

Descriptives

ki-67 %

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
I	38	34,7526	21,10127	3,42308	27,8168	41,6884	1,11	85,92
II	11	30,4727	10,51516	3,17044	23,4085	37,5369	10,21	50,58
III	11	28,1664	18,09980	5,45729	16,0068	40,3260	4,02	55,94
Total	60	32,7605	18,99912	2,45278	27,8525	37,6685	1,11	85,92

ANOVA

ki-67 %

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	440,546	2	220,273	,602	,551
Within Groups	20856,471	57	365,903		
Total	21297,017	59			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: ki-67 %

Bonferroni

(I) ESTADIO POSTQ reagrupat	(J) ESTADIO POSTQ reagrupat	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
I	II	4,27990	6,54927	1,000	-11,8751	20,4349
	III	6,58627	6,54927	,957	-9,5687	22,7413
II	I	-4,27990	6,54927	1,000	-20,4349	11,8751
	III	2,30636	8,15646	1,000	-17,8131	22,4258
III	I	-6,58627	6,54927	,957	-22,7413	9,5687
	II	-2,30636	8,15646	1,000	-22,4258	17,8131

Oneway

Warnings

Post hoc tests are not performed for ki-67 % because at least one group has fewer than two cases.

Descriptives

ki-67 %

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
T1N0M0	24	27,3279	17,14075	3,49884	20,0900	34,5658	1,11	61,31
T1N2M0	3	38,7033	22,98048	13,26779	-18,3834	95,7900	20,61	64,56
T2N0M0	20	41,1455	18,89214	4,22441	32,3037	49,9873	12,95	85,92
T2N1M0	5	31,0280	21,07785	9,42630	4,8564	57,1996	4,02	61,47
T2N2M0	2	32,5550	30,03082	21,23500	-237,2613	302,3713	11,32	53,79
T3N0M0	4	17,5875	11,44656	5,72328	-,6265	35,8015	5,46	28,16
T3N2M0	2	40,0700	19,14845	13,54000	-131,9720	212,1120	26,53	53,61
T4N0M0	1	14,9200	14,92	14,92
Total	61	32,4680	18,97809	2,42990	27,6075	37,3285	1,11	85,92

ANOVA

ki-67 %

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	3576,323	7	510,903	1,502	,187
Within Groups	18033,760	53	340,260		
Total	21610,083	60			

Sin considerar T4N0M0:
Oneway

Descriptives

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
T1N0M0	24	27,3279	17,14075	3,49884	20,0900	34,5658	1,11	61,31
T1N2M0	3	38,7033	22,98048	13,26779	-18,3834	95,7900	20,61	64,56
T2N0M0	20	41,1455	18,89214	4,22441	32,3037	49,9873	12,95	85,92
T2N1M0	5	31,0280	21,07785	9,42630	4,8564	57,1996	4,02	61,47
T2N2M0	2	32,5550	30,03082	21,23500	-237,2613	302,3713	11,32	53,79
T3N0M0	4	17,5875	11,44656	5,72328	-,6265	35,8015	5,46	28,16
T3N2M0	2	40,0700	19,14845	13,54000	-131,9720	212,1120	26,53	53,61
Total	60	32,7605	18,99912	2,45278	27,8525	37,6685	1,11	85,92

ANOVA

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	3263,257	6	543,876	1,598	,166
Within Groups	18033,760	53	340,260		
Total	21297,017	59			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: ki-67 %
Bonferroni

(I) cTNM	(J) cTNM	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
T1N0M0	T1N2M0	-11,37542	11,29590	1,000	-47,4251	24,6743
	T2N0M0	-13,81758	5,58484	,348	-31,6410	4,0059
	T2N1M0	-3,70008	9,06804	1,000	-32,6398	25,2396
	T2N2M0	-5,22708	13,57598	1,000	-48,5534	38,0992
	T3N0M0	9,74042	9,96205	1,000	-22,0524	41,5332
T3N2M0	-12,74208	13,57598	1,000	-56,0684	30,5842	
T1N2M0	T1N0M0	11,37542	11,29590	1,000	-24,6743	47,4251
	T2N0M0	-2,44217	11,42072	1,000	-38,8902	34,0059
	T2N1M0	7,67533	13,47115	1,000	-35,3164	50,6671
	T2N2M0	6,14833	16,83893	1,000	-47,5914	59,8880
	T3N0M0	21,11583	14,08846	1,000	-23,8460	66,0777
T3N2M0	-1,36667	16,83893	1,000	-55,1064	52,3730	
T2N0M0	T1N0M0	13,81758	5,58484	,348	-4,0059	31,6410
	T1N2M0	2,44217	11,42072	1,000	-34,0059	38,8902
	T2N1M0	10,11750	9,22306	1,000	-19,3169	39,5519
	T2N2M0	8,59050	13,68001	1,000	-35,0678	52,2488
	T3N0M0	23,55800	10,10336	,495	-8,6858	55,8018
T3N2M0	1,07550	13,68001	1,000	-42,5828	44,7338	
T2N1M0	T1N0M0	3,70008	9,06804	1,000	-25,2396	32,6398
	T1N2M0	-7,67533	13,47115	1,000	-50,6671	35,3164
	T2N0M0	-10,11750	9,22306	1,000	-39,5519	19,3169
	T2N2M0	-1,52700	15,43314	1,000	-50,7802	47,7262
	T3N0M0	13,44050	12,37404	1,000	-26,0499	52,9309
T3N2M0	-9,04200	15,43314	1,000	-58,2952	40,2112	
T2N2M0	T1N0M0	5,22708	13,57598	1,000	-38,0992	48,5534
	T1N2M0	-6,14833	16,83893	1,000	-59,8880	47,5914
	T2N0M0	-8,59050	13,68001	1,000	-52,2488	35,0678
	T2N1M0	1,52700	15,43314	1,000	-47,7262	50,7802
	T3N0M0	14,96750	15,97482	1,000	-36,0144	65,9494
T3N2M0	-7,51500	18,44613	1,000	-66,3839	51,3539	
T3N0M0	T1N0M0	-9,74042	9,96205	1,000	-41,5332	22,0524
	T1N2M0	-21,11583	14,08846	1,000	-66,0777	23,8460
	T2N0M0	-23,55800	10,10336	,495	-55,8018	8,6858
	T2N1M0	-13,44050	12,37404	1,000	-52,9309	26,0499
	T2N2M0	-14,96750	15,97482	1,000	-65,9494	36,0144
T3N2M0	-22,48250	15,97482	1,000	-73,4644	28,4994	
T3N2M0	T1N0M0	12,74208	13,57598	1,000	-30,5842	56,0684
	T1N2M0	1,36667	16,83893	1,000	-52,3730	55,1064
	T2N0M0	-1,07550	13,68001	1,000	-44,7338	42,5828
	T2N1M0	9,04200	15,43314	1,000	-40,2112	58,2952
	T2N2M0	7,51500	18,44613	1,000	-51,3539	66,3839
T3N0M0	22,48250	15,97482	1,000	-28,4994	73,4644	

Oneway

Warnings

Post hoc tests are not performed for ki-67 % because at least one group has fewer than two cases.

Descriptives

ki-67 %

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
T1N0M0	18	23,4339	16,25351	3,83099	15,3512	31,5166	1,11	61,31
T1N1M0	3	41,6367	9,73337	5,61956	17,4576	65,8157	31,27	50,58
T1N2M0	2	16,9100	18,22921	12,89000	-146,8730	180,6930	4,02	29,80
T2N0M0	20	44,9395	20,00297	4,47280	35,5778	54,3012	12,95	85,92
T2N1M0	4	27,2700	3,44177	1,72089	21,7934	32,7466	22,87	30,94
T2N2M0	6	28,8350	15,97610	6,52222	12,0691	45,6009	11,32	55,94
T3N0M0	4	25,3025	10,93643	5,46821	7,9002	42,7048	10,21	36,32
T3N1M0	1	5,4600	5,46	5,46
T3N2M0	1	53,6100	53,61	53,61
T4N1M0	1	43,9300	43,93	43,93
T4N1M1	1	14,9200	14,92	14,92
Total	61	32,4680	18,97809	2,42990	27,6075	37,3285	1,11	85,92

ANOVA

ki-67 %

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	7324,508	10	732,451	2,564	,014
Within Groups	14285,575	50	285,712		
Total	21610,083	60			

Sin considerar a partir de T3N1M0: Oneway

Descriptives

ki-67 %

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
T1N0M0	18	23,4339	16,25351	3,83099	15,3512	31,5166	1,11	61,31
T1N1M0	3	41,6367	9,73337	5,61956	17,4576	65,8157	31,27	50,58
T1N2M0	2	16,9100	18,22921	12,89000	-146,8730	180,6930	4,02	29,80
T2N0M0	20	44,9395	20,00297	4,47280	35,5778	54,3012	12,95	85,92
T2N1M0	4	27,2700	3,44177	1,72089	21,7934	32,7466	22,87	30,94
T2N2M0	6	28,8350	15,97610	6,52222	12,0691	45,6009	11,32	55,94
T3N0M0	4	25,3025	10,93643	5,46821	7,9002	42,7048	10,21	36,32
Total	57	32,6777	18,89437	2,50262	27,6644	37,6911	1,11	85,92

ANOVA

ki-67 %

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	5706,275	6	951,046	3,329	,008
Within Groups	14285,575	50	285,712		
Total	19991,850	56			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: ki-67 %
Bonferroni

(I) pTNM	(J) pTNM	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
T1N0M0	T1N1M0	-18,20278	10,54087	1,000	-51,9445	15,5390
	T1N2M0	6,52389	12,59875	1,000	-33,8052	46,8530
	T2N0M0	-21,50561*	5,49167	,006	-39,0847	-3,9266
	T2N1M0	-3,83611	9,34349	1,000	-33,7450	26,0727
	T2N2M0	-5,40111	7,96815	1,000	-30,9075	20,1052
T3N0M0	-1,86861	9,34349	1,000	-31,7775	28,0402	
T1N1M0	T1N0M0	18,20278	10,54087	1,000	-15,5390	51,9445
	T1N2M0	24,72667	15,43026	1,000	-24,6662	74,1195
	T2N0M0	-3,30283	10,46531	1,000	-36,8027	30,1970
	T2N1M0	14,36667	12,90988	1,000	-26,9583	55,6917
	T2N2M0	12,80167	11,95223	1,000	-25,4579	51,0612
T3N0M0	16,33417	12,90988	1,000	-24,9908	57,6592	
T1N2M0	T1N0M0	-6,52389	12,59875	1,000	-46,8530	33,8052
	T1N1M0	-24,72667	15,43026	1,000	-74,1195	24,6662
	T2N0M0	-28,02950	12,53560	,627	-68,1564	12,0974
	T2N1M0	-10,36000	14,63843	1,000	-57,2182	36,4982
	T2N2M0	-11,92500	13,80124	1,000	-56,1033	32,2533
T3N0M0	-8,39250	14,63843	1,000	-55,2507	38,4657	
T2N0M0	T1N0M0	21,50561*	5,49167	,006	3,9266	39,0847
	T1N1M0	3,30283	10,46531	1,000	-30,1970	36,8027
	T1N2M0	28,02950	12,53560	,627	-12,0974	68,1564
	T2N1M0	17,66950	9,25816	1,000	-11,9662	47,3052
	T2N2M0	16,10450	7,86792	,965	-9,0810	41,2900
T3N0M0	19,63700	9,25816	,817	-9,9987	49,2727	
T2N1M0	T1N0M0	3,83611	9,34349	1,000	-26,0727	33,7450
	T1N1M0	-14,36667	12,90988	1,000	-55,6917	26,9583
	T1N2M0	10,36000	14,63843	1,000	-36,4982	57,2182
	T2N0M0	-17,66950	9,25816	1,000	-47,3052	11,9662
	T2N2M0	-1,56500	10,91084	1,000	-36,4910	33,3610
T3N0M0	1,96750	11,95223	1,000	-36,2920	40,2270	
T2N2M0	T1N0M0	5,40111	7,96815	1,000	-20,1052	30,9075
	T1N1M0	-12,80167	11,95223	1,000	-51,0612	25,4579
	T1N2M0	11,92500	13,80124	1,000	-32,2533	56,1033
	T2N0M0	-16,10450	7,86792	,965	-41,2900	9,0810
	T2N1M0	1,56500	10,91084	1,000	-33,3610	36,4910
T3N0M0	3,53250	10,91084	1,000	-31,3935	38,4585	
T3N0M0	T1N0M0	1,86861	9,34349	1,000	-28,0402	31,7775
	T1N1M0	-16,33417	12,90988	1,000	-57,6592	24,9908
	T1N2M0	8,39250	14,63843	1,000	-38,4657	55,2507
	T2N0M0	-19,63700	9,25816	,817	-49,2727	9,9987
	T2N1M0	-1,96750	11,95223	1,000	-40,2270	36,2920
T2N2M0	-3,53250	10,91084	1,000	-38,4585	31,3935	

*. The mean difference is significant at the .05 level.

3.- ANÁLISIS BIVARIANTE DE LAS VARIABLES ASOCIADAS A LA RECIDIVA

			Recidiva (local y/o a distancia)		Total	p-valor
			No	Si		
Edad (Calculada USAR)	Mean		63,67	64,75	63,97	,648
	Std Deviation		7,30	10,13	8,11	
Sexo	Mujer	Count	3	3	6	,335
		Col %	6,8%	17,6%	9,8%	
	Varón	Count	41	14	55	
		Col %	93,2%	82,4%	90,2%	
Fumador actual	No	Count	2	3	5	,127
		Col %	4,5%	17,6%	8,2%	
	Si	Count	42	14	56	
		Col %	95,5%	82,4%	91,8%	
TABACO (paq/año)	Mean		51,23	45,65	49,67	,533
	Std Deviation		22,79	33,49	26,03	
Neoplásia previa (dicotómica)	No	Count	34	14	48	1,000
		Col %	77,3%	82,4%	78,7%	
	Si	Count	10	3	13	
		Col %	22,7%	17,6%	21,3%	
NEOPLASIA PREVIA Partes blandas	No	Count	44	16	60	,279
		Col %	100,0%	94,1%	98,4%	
	Si	Count		1	1	
		Col %		5,9%	1,6%	
NEOPLASIA PREVIA Vejiga	No	Count	44	14	58	,068
		Col %	100,0%	87,5%	96,7%	
	Si	Count		2	2	
		Col %		12,5%	3,3%	
NEOPLASIA PREVIA Esófago	No	Count	43	16	59	1,000
		Col %	97,7%	100,0%	98,3%	
	Si	Count	1		1	
		Col %	2,3%		1,7%	
NEOPLASIA PREVIA Pulmón	No	Count	42	16	58	1,000
		Col %	95,5%	100,0%	96,7%	
	Si	Count	2		2	
		Col %	4,5%		3,3%	
NEOPLASIA PREVIA ORL	No	Count	40	16	56	,565
		Col %	90,9%	100,0%	93,3%	
	Si	Count	4		4	
		Col %	9,1%		6,7%	
NEOPLASIA PREVIA Piel	No	Count	43	16	59	1,000
		Col %	97,7%	100,0%	98,3%	
	Si	Count	1		1	
		Col %	2,3%		1,7%	
NEOPLASIA PREVIA Colon	No	Count	42	16	58	1,000
		Col %	95,5%	100,0%	96,7%	
	Si	Count	2		2	
		Col %	4,5%		3,3%	
NEOPLASIA POSTERIOR dicotómica	No	Count	41	17	58	,553
		Col %	93,2%	100,0%	95,1%	
	Si	Count	3		3	
		Col %	6,8%		4,9%	
NEOPLASIA POSTERIOR Vejiga	No	Count	43	17	60	1,000
		Col %	97,7%	100,0%	98,4%	
	Si	Count	1		1	
		Col %	2,3%		1,6%	
NEOPLASIA POSTERIOR ORL	No	Count	42	17	59	1,000
		Col %	95,5%	100,0%	96,7%	
	Si	Count	2		2	
		Col %	4,5%		3,3%	

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

			Recidiva (local y/o a distancia)		Total	p-valor
			No	Si		
Histología	Adenocarcinoma	Count	13	8	21	,490
		Col %	29,5%	47,1%	34,4%	
	Adenocarcinoma bronquioloalveolar	Count	7	1	8	
		Col %	15,9%	5,9%	13,1%	
	Carcinoma escamoso	Count	20	6	26	
	Col %	45,5%	35,3%	42,6%		
	Carcinoma indiferenciado de celula grande	Count	4	2	6	
		Col %	9,1%	11,8%	9,8%	
TAMAÑO MASA PET (cm)	Median		2,90	4,50	3,00	,001
	Percentile 25		1,68	3,00	2,00	
	Percentile 75		3,75	6,50	4,75	
TAMAÑO MASA PIEZA QUIRÚRGICA	Median		2,75	3,80	3,00	,005
	Percentile 25		1,75	2,85	2,00	
	Percentile 75		3,93	6,50	4,25	
SUV MASA dicotómica	<7	Count	12	2	14	,311
		Col %	27,3%	11,8%	23,0%	
	≥7	Count	32	15	47	
		Col %	72,7%	88,2%	77,0%	
SUV MASA	Mean		10,93	17,14	12,66	,004
	Std Deviation		6,41	9,04	7,69	
SUV ADENOPATIA	Mean		8,4	4,8	6,8	,043
	Std Deviation		2,4	1,7	2,8	
LOCALIZACIÓN E INTERVENCIÓN PREVISTA	LID	Count	7	3	10	,996
		Col %	15,9%	17,6%	16,4%	
	LII	Count	9	4	13	
		Col %	20,5%	23,5%	21,3%	
	LM	Count	3	1	4	
		Col %	6,8%	5,9%	6,6%	
	LSD	Count	15	5	20	
		Col %	34,1%	29,4%	32,8%	
	LSI	Count	10	4	14	
		Col %	22,7%	23,5%	23,0%	
TIPO DE CIRUGIA	R0	Count	44	17	61	1,000
		Col %	100,0%	100,0%	100,0%	
cTNM	T1N0M0	Count	21	3	24	,306
		Col %	47,7%	17,6%	39,3%	
	T1N2M0	Count	2	1	3	
		Col %	4,5%	5,9%	4,9%	
	T2N0M0	Count	12	8	20	
		Col %	27,3%	47,1%	32,8%	
	T2N1M0	Count	4	1	5	
		Col %	9,1%	5,9%	8,2%	
	T2N2M0	Count	1	1	2	
		Col %	2,3%	5,9%	3,3%	
	T3N0M0	Count	3	1	4	
		Col %	6,8%	5,9%	6,6%	
	T3N2M0	Count	1	1	2	
		Col %	2,3%	5,9%	3,3%	
T4N0M0	Count		1	1		
	Col %		5,9%	1,6%		
ESTADIO PREQ	IA	Count	22	3	25	,090
		Col %	50,0%	17,6%	41,0%	
	IB	Count	13	9	22	
		Col %	29,5%	52,9%	36,1%	
	IIB	Count	7	3	10	
		Col %	15,9%	17,6%	16,4%	
	IIIA	Count	2	1	3	
		Col %	4,5%	5,9%	4,9%	
	IIIB	Count		1	1	
		Col %		5,9%	1,6%	
pTNM	T1N0M0	Count	17	1	18	,088
		Col %	38,6%	5,9%	29,5%	
	T1N1M0	Count	3		3	
		Col %	6,8%		4,9%	
	T1N2M0	Count	1	1	2	
		Col %	2,3%	5,9%	3,3%	
	T2N0M0	Count	12	8	20	
		Col %	27,3%	47,1%	32,8%	
	T2N1M0	Count	2	2	4	
		Col %	4,5%	11,8%	6,6%	
	T2N2M0	Count	3	3	6	
		Col %	6,8%	17,6%	9,8%	
	T3N0M0	Count	3	1	4	
		Col %	6,8%	5,9%	6,6%	
	T3N1M0	Count	1		1	
		Col %	2,3%		1,6%	
	T3N2M0	Count	1		1	
		Col %	2,3%		1,6%	
	T4N1M0	Count	1		1	
		Col %	2,3%		1,6%	
T4N1M1	Count		1	1		
	Col %		5,9%	1,6%		

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

			Recidiva (local y/o a distancia)		Total	p-valor
			No	Si		
ESTADIO POSTQ	IA	Count	17	1	18	,036
		Col %	38,6%	5,9%	29,5%	
	IB	Count	12	8	20	
		Col %	27,3%	47,1%	32,8%	
	IIA	Count	3		3	
		Col %	6,8%		4,9%	
	IIB	Count	5	3	8	
		Col %	11,4%	17,6%	13,1%	
	IIIA	Count	6	4	10	
		Col %	13,6%	23,5%	16,4%	
	IIIB	Count	1		1	
		Col %	2,3%		1,6%	
	IV	Count		1	1	
		Col %		5,9%	1,6%	
GRADO DE DIFERENCIACION	G1	Count	2	1	3	,702
		Col %	4,5%	5,9%	4,9%	
	G2	Count	28	8	36	
		Col %	63,6%	47,1%	59,0%	
	G3	Count	9	5	14	
		Col %	20,5%	29,4%	23,0%	
	G4	Count	5	3	8	
		Col %	11,4%	17,6%	13,1%	
GRADO DE DIFERENCIACION (dicotómico)	Grado 1-2	Count	30	9	39	,373
		Col %	68,2%	52,9%	63,9%	
	Grado 3-4	Count	14	8	22	
		Col %	31,8%	47,1%	36,1%	
ki-67_dicotomico	<25%	Count	17	3	20	,141
		Col %	38,6%	17,6%	32,8%	
	>=25%	Count	27	14	41	
		Col %	61,4%	82,4%	67,2%	
ki-67 %	Mean	30,35	37,94	32,47	,163	
	Std Deviation	19,80	15,89	18,98		
TTO ADYUVANTE dicotómico	No	Count	35	7	42	,004
		Col %	79,5%	41,2%	68,9%	
	Si	Count	9	10	19	
		Col %	20,5%	58,8%	31,1%	
TTO ADYUVANTE QMT	No	Count	35	9	44	,056
		Col %	79,5%	52,9%	72,1%	
	Si	Count	9	8	17	
		Col %	20,5%	47,1%	27,9%	

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

			Recidiva (local y/o a distancia)		Total	p-valor
			No	Si		
TTO ADYUVANTE QMTRDT	No	Count	40	15	55	1,000
		Col %	90,9%	88,2%	90,2%	
	Si	Count	4	2	6	
		Col %	9,1%	11,8%	9,8%	
Exitus (global)	No (vivo)	Count	43	10	53	<0,001
		Col %	97,7%	58,8%	86,9%	
	Si (exitus)	Count	1	7	8	
		Col %	2,3%	41,2%	13,1%	
Recidiva local	No	Count	44	13	57	,005
		Col %	100,0%	76,5%	93,4%	
	Si	Count		4	4	
		Col %		23,5%	6,6%	
Recidiva a distancia	No	Count	44	2	46	<0,001
		Col %	100,0%	11,8%	75,4%	
	Si	Count		15	15	
		Col %		88,2%	24,6%	
Time to death (in years)	Mean	1,77	1,53	1,70	,235	
	Std Deviation	,66	,74	,69		
Time to death (in months)	Mean	21,48	18,61	20,68	,235	
	Std Deviation	8,09	9,04	8,39		
Time to recidiva (in years)	Mean	1,77	,98	1,55	<0,001	
	Std Deviation	,66	,61	,74		
Time to recidiva (in months)	Mean	21,48	11,87	18,80	<0,001	
	Std Deviation	8,09	7,44	8,97		

Crosstab

			Recidiva (local y/o a distancia)		Total
			No	Si	
TIPO INTERVENCIÓN	Bilobectomia inferior y media	Count	1	0	1
		% within TIPO INTERVENCIÓN	100,0%	,0%	100,0%
		% within Recidiva (local y/o a distancia)	2,3%	,0%	1,6%
	Lobectomia inferior derecha	Count	6	2	8
		% within TIPO INTERVENCIÓN	75,0%	25,0%	100,0%
		% within Recidiva (local y/o a distancia)	13,6%	11,8%	13,1%
	Lobectomia inferior izquierda	Count	7	3	10
		% within TIPO INTERVENCIÓN	70,0%	30,0%	100,0%
		% within Recidiva (local y/o a distancia)	15,9%	17,6%	16,4%
	Lobectomia media	Count	3	1	4
		% within TIPO INTERVENCIÓN	75,0%	25,0%	100,0%
		% within Recidiva (local y/o a distancia)	6,8%	5,9%	6,6%
Lobectomia superior derecha	Count	15	4	19	
	% within TIPO INTERVENCIÓN	78,9%	21,1%	100,0%	
	% within Recidiva (local y/o a distancia)	34,1%	23,5%	31,1%	
Lobectomia superior izquierda	Count	6	4	10	
	% within TIPO INTERVENCIÓN	60,0%	40,0%	100,0%	
	% within Recidiva (local y/o a distancia)	13,6%	23,5%	16,4%	
Neumonectomia derecha	Count	0	2	2	
	% within TIPO INTERVENCIÓN	,0%	100,0%	100,0%	
	% within Recidiva (local y/o a distancia)	,0%	11,8%	3,3%	
Neumonectomia izquierda	Count	6	1	7	
	% within TIPO INTERVENCIÓN	85,7%	14,3%	100,0%	
	% within Recidiva (local y/o a distancia)	13,6%	5,9%	11,5%	
Total	Count	44	17	61	
	% within TIPO INTERVENCIÓN	72,1%	27,9%	100,0%	
	% within Recidiva (local y/o a distancia)	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	7,448 ^a	7	,384
Likelihood Ratio	7,717	7	,358
N of Valid Cases	61		

a. 10 cells (62,5%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,28.

Crosstab

			Recidiva (local y/o a distancia)		Total
			No	Si	
TIPO INTERVENCIÓN	Bilobectomia inferior y media	Count	1	0	1
		% within TIPO INTERVENCIÓN	100,0%	,0%	100,0%
		% within Recidiva (local y/o a distancia)	2,3%	,0%	1,6%
	Lobectomia inferior derecha	Count	6	1	7
		% within TIPO INTERVENCIÓN	85,7%	14,3%	100,0%
		% within Recidiva (local y/o a distancia)	13,6%	5,9%	11,5%
	Lobectomia inferior derecha ampliada	Count	0	1	1
		% within TIPO INTERVENCIÓN	,0%	100,0%	100,0%
		% within Recidiva (local y/o a distancia)	,0%	5,9%	1,6%
	Lobectomia inferior izquierda	Count	4	3	7
		% within TIPO INTERVENCIÓN	57,1%	42,9%	100,0%
		% within Recidiva (local y/o a distancia)	9,1%	17,6%	11,5%
	Lobectomia inferior izquierda ampliada	Count	3	0	3
		% within TIPO INTERVENCIÓN	100,0%	,0%	100,0%
		% within Recidiva (local y/o a distancia)	6,8%	,0%	4,9%
	Lobectomia media	Count	3	1	4
% within TIPO INTERVENCIÓN		75,0%	25,0%	100,0%	
% within Recidiva (local y/o a distancia)		6,8%	5,9%	6,6%	
Lobectomia superior derecha	Count	14	4	18	
	% within TIPO INTERVENCIÓN	77,8%	22,2%	100,0%	
	% within Recidiva (local y/o a distancia)	31,8%	23,5%	29,5%	
Lobectomia superior derecha ampliada	Count	1	0	1	
	% within TIPO INTERVENCIÓN	100,0%	,0%	100,0%	
	% within Recidiva (local y/o a distancia)	2,3%	,0%	1,6%	
Lobectomia superior izquierda	Count	6	4	10	
	% within TIPO INTERVENCIÓN	60,0%	40,0%	100,0%	
	% within Recidiva (local y/o a distancia)	13,6%	23,5%	16,4%	
Neumonectomia derecha	Count	0	2	2	
	% within TIPO INTERVENCIÓN	,0%	100,0%	100,0%	
	% within Recidiva (local y/o a distancia)	,0%	11,8%	3,3%	
Neumonectomia izquierda	Count	3	1	4	
	% within TIPO INTERVENCIÓN	75,0%	25,0%	100,0%	
	% within Recidiva (local y/o a distancia)	6,8%	5,9%	6,6%	
Neumonectomia izquierda ampliada	Count	3	0	3	
	% within TIPO INTERVENCIÓN	100,0%	,0%	100,0%	
	% within Recidiva (local y/o a distancia)	6,8%	,0%	4,9%	
Total		Count	44	17	61
		% within TIPO INTERVENCIÓN	72,1%	27,9%	100,0%
		% within Recidiva (local y/o a distancia)	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	13,331 ^a	11	,272
Likelihood Ratio	15,359	11	,167
N of Valid Cases	61		

a. 19 cells (79,2%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,28.

TTO ADYUVANTE RDT * Recidiva (local y/o a distancia)

Crosstab

			Recidiva (local y/o a distancia)		Total
			No	Si	
TTO ADYUVANTE RDT	No	Count	40	13	53
		% within TTO ADYUVANTE RDT	75,5%	24,5%	100,0%
		% within Recidiva (local y/o a distancia)	90,9%	76,5%	86,9%
	Si	Count	4	4	8
		% within TTO ADYUVANTE RDT	50,0%	50,0%	100,0%
		% within Recidiva (local y/o a distancia)	9,1%	23,5%	13,1%
Total	Count	44	17	61	
	% within TTO ADYUVANTE RDT	72,1%	27,9%	100,0%	
	% within Recidiva (local y/o a distancia)	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,243 ^b	1	,134		
Continuity Correction ^a	1,155	1	,282		
Likelihood Ratio	2,046	1	,153		
Fisher's Exact Test				,202	,142
Linear-by-Linear Association	2,207	1	,137		
N of Valid Cases	61				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,23.

4.- ANÁLISIS BIVARIANTE DE LAS VARIABLES ASOCIADAS A LA MORTALIDAD

			Exitus (global)		Total	p-valor
			No (vivo)	Si (exitus)		
Edad (Calculada USAR)	Mean		63,81	65,06	63,97	,686
	Std Deviation		8,05	9,04	8,11	
Sexo	Mujer	Count	6		6	1,000
		Col %	11,3%		9,8%	
	Varón	Count	47	8	55	
		Col %	88,7%	100,0%	90,2%	
Fumador actual	No	Count	5		5	1,000
		Col %	9,4%		8,2%	
	Si	Count	48	8	56	
		Col %	90,6%	100,0%	91,8%	
TABACO (paq/año)	Mean		47,79	62,13	49,67	,148
	Std Deviation		25,88	25,10	26,03	
Neoplàsia previa (dicotómica)	No	Count	42	6	48	1,000
		Col %	79,2%	75,0%	78,7%	
	Si	Count	11	2	13	
		Col %	20,8%	25,0%	21,3%	
NEOPLASIA PREVIA Partes blandas	No	Count	52	8	60	1,000
		Col %	98,1%	100,0%	98,4%	
	Si	Count	1		1	
		Col %	1,9%		1,6%	
NEOPLASIA PREVIA Vejiga	No	Count	51	7	58	,251
		Col %	98,1%	87,5%	96,7%	
	Si	Count	1	1	2	
		Col %	1,9%	12,5%	3,3%	
NEOPLASIA PREVIA Esófago	No	Count	51	8	59	1,000
		Col %	98,1%	100,0%	98,3%	
	Si	Count	1		1	
		Col %	1,9%		1,7%	
NEOPLASIA PREVIA Pulmón	No	Count	51	7	58	,251
		Col %	98,1%	87,5%	96,7%	
	Si	Count	1	1	2	
		Col %	1,9%	12,5%	3,3%	
NEOPLASIA PREVIA ORL	No	Count	48	8	56	1,000
		Col %	92,3%	100,0%	93,3%	
	Si	Count	4		4	
		Col %	7,7%		6,7%	
NEOPLASIA PREVIA Piel	No	Count	51	8	59	1,000
		Col %	98,1%	100,0%	98,3%	
	Si	Count	1		1	
		Col %	1,9%		1,7%	
NEOPLASIA PREVIA Colon	No	Count	50	8	58	1,000
		Col %	96,2%	100,0%	96,7%	
	Si	Count	2		2	
		Col %	3,8%		3,3%	
NEOPLASIA POSTERIOR dicotómica	No	Count	50	8	58	1,000
		Col %	94,3%	100,0%	95,1%	
	Si	Count	3		3	
		Col %	5,7%		4,9%	
NEOPLASIA POSTERIOR Vejiga	No	Count	52	8	60	1,000
		Col %	98,1%	100,0%	98,4%	
	Si	Count	1		1	
		Col %	1,9%		1,6%	
NEOPLASIA POSTERIOR ORL	No	Count	51	8	59	1,000
		Col %	96,2%	100,0%	96,7%	
	Si	Count	2		2	
		Col %	3,8%		3,3%	

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

			Exitus (global)		Total	p-valor
			No (vivo)	Si (exitus)		
Histología	Adenocarcinoma	Count	18	3	21	,702
		Col %	34,0%	37,5%	34,4%	
	Adenocarcinoma bronquioloalveolar	Count	8		8	
		Col %	15,1%		13,1%	
	Carcinoma escamoso	Count	22	4	26	
		Col %	41,5%	50,0%	42,6%	
Carcinoma indiferenciado de celula grande	Count	5	1	6		
	Col %	9,4%	12,5%	9,8%		
TAMAÑO MASA PET (cm)	Median	3,00	5,50	3,00	,070	
	Percentile 25	2,00	2,58	2,00		
	Percentile 75	4,00	6,90	4,75		
TAMAÑO MASA PIEZA QUIRÚRGICA	Median	2,80	5,75	3,00	,025	
	Percentile 25	2,00	3,15	2,00		
	Percentile 75	4,00	7,00	4,25		
SUV MASA dicotómica	<7	Count	12	2	14	1,000
		Col %	22,6%	25,0%	23,0%	
	≥7	Count	41	6	47	
		Col %	77,4%	75,0%	77,0%	
SUV MASA	Mean	11,94	17,46	12,66	,252	
	Std Deviation	6,60	12,35	7,69		
	Std Deviation	7,3	3,0	6,8		
SUV ADENOPATIA	Mean	2,5	.	2,8	,157	
	Std Deviation	2,5	.	2,8		
TIPO DE CIRUGIA	R0	Count	53	8	61	1,000
		Col %	100,0%	100,0%	100,0%	
cTNM	T1N0M0	Count	22	2	24	,556
		Col %	41,5%	25,0%	39,3%	
	T1N2M0	Count	3		3	
		Col %	5,7%		4,9%	
	T2N0M0	Count	16	4	20	
		Col %	30,2%	50,0%	32,8%	
	T2N1M0	Count	5		5	
		Col %	9,4%		8,2%	
	T2N2M0	Count	2		2	
		Col %	3,8%		3,3%	
	T3N0M0	Count	3	1	4	
		Col %	5,7%	12,5%	6,6%	
	T3N2M0	Count	1	1	2	
		Col %	1,9%	12,5%	3,3%	
	T4N0M0	Count	1		1	
		Col %	1,9%		1,6%	
ESTADIO PREQ	IA	Count	23	2	25	,719
		Col %	43,4%	25,0%	41,0%	
	IB	Count	18	4	22	
		Col %	34,0%	50,0%	36,1%	
	IIB	Count	8	2	10	
		Col %	15,1%	25,0%	16,4%	
	IIIA	Count	3		3	
		Col %	5,7%		4,9%	
	IIIB	Count	1		1	
		Col %	1,9%		1,6%	
pTNM	T1N0M0	Count	17	1	18	,940
		Col %	32,1%	12,5%	29,5%	
	T1N1M0	Count	3		3	
		Col %	5,7%		4,9%	
	T1N2M0	Count	2		2	
		Col %	3,8%		3,3%	
	T2N0M0	Count	16	4	20	
		Col %	30,2%	50,0%	32,8%	
	T2N1M0	Count	3	1	4	
		Col %	5,7%	12,5%	6,6%	
	T2N2M0	Count	5	1	6	
		Col %	9,4%	12,5%	9,8%	
	T3N0M0	Count	3	1	4	
		Col %	5,7%	12,5%	6,6%	
	T3N1M0	Count	1		1	
		Col %	1,9%		1,6%	
	T3N2M0	Count	1		1	
		Col %	1,9%		1,6%	
	T4N1M0	Count	1		1	
		Col %	1,9%		1,6%	
T4N1M1	Count	1		1		
	Col %	1,9%		1,6%		
ESTADIO POSTQ	IA	Count	17	1	18	,735
		Col %	32,1%	12,5%	29,5%	
	IB	Count	16	4	20	
		Col %	30,2%	50,0%	32,8%	
	IIA	Count	3		3	
		Col %	5,7%		4,9%	
	IIB	Count	6	2	8	
		Col %	11,3%	25,0%	13,1%	
	IIIA	Count	9	1	10	
		Col %	17,0%	12,5%	16,4%	
	IIIB	Count	1		1	
		Col %	1,9%		1,6%	
	IV	Count	1		1	
		Col %	1,9%		1,6%	

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

			Exitus (global)		Total	p-valor
			No (vivo)	Si (exitus)		
GRADO DE DIFERENCIACION	G1	Count	3		3	,036
		Col %	5,7%		4,9%	
	G2	Count	34	2	36	
		Col %	64,2%	25,0%	59,0%	
	G3	Count	9	5	14	
		Col %	17,0%	62,5%	23,0%	
	G4	Count	7	1	8	
		Col %	13,2%	12,5%	13,1%	
GRADO DE DIFERENCIACION (dicotómico)	Grado 1-2	Count	37	2	39	,021
		Col %	69,8%	25,0%	63,9%	
	Grado 3-4	Count	16	6	22	
		Col %	30,2%	75,0%	36,1%	
ki-67_dicotomico	<25%	Count	19	1	20	,253
		Col %	35,8%	12,5%	32,8%	
	>=25%	Count	34	7	41	
		Col %	64,2%	87,5%	67,2%	
ki-67 %	Mean	30,66	44,47	32,47	,054	
	Std Deviation	18,59	18,15	18,98		
TTO ADYUVANTE dicotómico	No	Count	37	5	42	,695
		Col %	69,8%	62,5%	68,9%	
	Si	Count	16	3	19	
		Col %	30,2%	37,5%	31,1%	
TTO ADYUVANTE QMT	No	Count	39	5	44	,674
		Col %	73,6%	62,5%	72,1%	
	Si	Count	14	3	17	
		Col %	26,4%	37,5%	27,9%	
TTO ADYUVANTE RDT	No	Count	46	7	53	1,000
		Col %	86,8%	87,5%	86,9%	
	Si	Count	7	1	8	
		Col %	13,2%	12,5%	13,1%	

			Exitus (global)		Total	p-valor
			No (vivo)	Si (exitus)		
TTO ADYUVANTE QMTRDT	No	Count	48	7	55	1,000
		Col %	90,6%	87,5%	90,2%	
	Si	Count	5	1	6	
		Col %	9,4%	12,5%	9,8%	
Recidiva local	No	Count	52	5	57	,006
		Col %	98,1%	62,5%	93,4%	
	Si	Count	1	3	4	
		Col %	1,9%	37,5%	6,6%	
Recidiva a distancia	No	Count	43	3	46	,017
		Col %	81,1%	37,5%	75,4%	
	Si	Count	10	5	15	
		Col %	18,9%	62,5%	24,6%	
Recidiva (local y/o a distancia)	No	Count	43	1	44	<0,001
		Col %	81,1%	12,5%	72,1%	
	Si	Count	10	7	17	
		Col %	18,9%	87,5%	27,9%	
Time to death (in years)	Mean	1,80	1,02	1,70	,042	
	Std Deviation	,60	,89	,69		
Time to death (in months)	Mean	21,93	12,40	20,68	,042	
	Std Deviation	7,31	10,78	8,39		
Time to recidiva (in years)	Mean	1,68	,65	1,55	<0,001	
	Std Deviation	,65	,69	,74		
Time to recidiva (in months)	Mean	20,45	7,90	18,80	<0,001	
	Std Deviation	7,90	8,40	8,97		

Crosstabs

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
LOCALIZACIÓN E INTERVENCIÓN PREVISTA * Exitus (global)	61	100,0%	0	,0%	61	100,0%

LOCALIZACIÓN E INTERVENCIÓN PREVISTA * Exitus (global) Crosstabulation

			Exitus (global)		Total
			No (vivo)	Si (exitus)	
LOCALIZACIÓN E INTERVENCIÓN PREVISTA	LID	Count	9	1	10
		% within LOCALIZACIÓN E INTERVENCIÓN PREVISTA	90,0%	10,0%	100,0%
		% within Exitus (global)	17,0%	12,5%	16,4%
	LII	Count	10	3	13
		% within LOCALIZACIÓN E INTERVENCIÓN PREVISTA	76,9%	23,1%	100,0%
		% within Exitus (global)	18,9%	37,5%	21,3%
	LM	Count	4	0	4
		% within LOCALIZACIÓN E INTERVENCIÓN PREVISTA	100,0%	,0%	100,0%
		% within Exitus (global)	7,5%	,0%	6,6%
	LSD	Count	18	2	20
		% within LOCALIZACIÓN E INTERVENCIÓN PREVISTA	90,0%	10,0%	100,0%
		% within Exitus (global)	34,0%	25,0%	32,8%
LSI	Count	12	2	14	
	% within LOCALIZACIÓN E INTERVENCIÓN PREVISTA	85,7%	14,3%	100,0%	
	% within Exitus (global)	22,6%	25,0%	23,0%	
Total	Count	53	8	61	
	% within LOCALIZACIÓN E INTERVENCIÓN PREVISTA	86,9%	13,1%	100,0%	
	% within Exitus (global)	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	2,008 ^a	4	,734
Likelihood Ratio	2,371	4	,668
Linear-by-Linear Association	,064	1	,800
N of Valid Cases	61		

a. 6 cells (60,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,52.

TIPO INTERVENCIÓN * Exitus (global)

Crosstab

Count

		Exitus (global)		Total
		No (vivo)	Si (exitus)	
TIPO INTERVENCIÓN	Bilobectomia inferior y media	1	0	1
	Lobectomia inferior derecha	7	1	8
	Lobectomia inferior izquierda	8	2	10
	Lobectomia media	4	0	4
	Lobectomia superior derecha	18	1	19
	Lobectomia superior izquierda	8	2	10
	Neumonectomia derecha	1	1	2
	Neumonectomia izquierda	6	1	7
	Total	53	8	61

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	5,014 ^a	7	,658
Likelihood Ratio	5,011	7	,659
N of Valid Cases	61		

a. 11 cells (68,8%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,13.

5.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LAS VARIABLES ASOCIADAS AL Ki-67

Logistic Regression

Case Processing Summary

Unweighted Cases ^a		N	Percent
Selected Cases	Included in Analysis	61	100,0
	Missing Cases	0	,0
	Total	61	100,0
Unselected Cases		0	,0
Total		61	100,0

a. If weight is in effect, see classification table for the total number of cases.

Dependent Variable Encoding

Original Value	Internal Value
<25%	0
≥25%	1

Categorical Variables Codings

		Frequency	Parameter coding		
			(1)	(2)	(3)
Histología	Adenocarcinoma	21	,000	,000	,000
	Adenocarcinoma bronquioloalveolar	8	1,000	,000	,000
	Carcinoma escamoso	26	,000	1,000	,000
	Carcinoma indiferenciado de celula grande	6	,000	,000	1,000
	TAMAÑO PIEZA 0-2 cm	16	,000	,000	
QUIRÚRGICA	2,1-4,0 cm	30	1,000	,000	
RECONVERTIDA	>4,0 cm	15	,000	1,000	
GRADO	DE G1-G2	39	,000		
DIFERENCIACION	G3-G4	22	1,000		

Block 0: Beginning Block

Classification Table^{a,b}

Observed		Predicted			
		ki-67 % dicotòmic		Percentage Correct	
		<25%	>=25%		
Step 0	ki-67 % dicotòmic	<25%	0	20	,0
		>=25%	0	41	100,0
Overall Percentage					67,2

a. Constant is included in the model.

b. The cut value is ,500

Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 0	Constant	,718	,273	6,927	1	,008	2,050

Variables not in the Equation

			Score	df	Sig.
Step 0	Variables	histo_r	8,641	3	,034
		histo_r(1)	7,445	1	,006
		histo_r(2)	3,779	1	,052
		histo_r(3)	,001	1	,976
		masalQ_r3	5,620	2	,060
		masalQ_r3(1)	1,003	1	,316
		masalQ_r3(2)	1,476	1	,224
		dif_r(1)	3,331	1	,068
		SUV_MASA	13,134	1	,000
Overall Statistics			21,504	7	,003

Block 1: Method = Enter

Omnibus Tests of Model Coefficients

		Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	27,487	7	,000
	Block	27,487	7	,000
	Model	27,487	7	,000

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Model Summary

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
	1	49,697 ^a	,363

a. Estimation terminated at iteration number 6 because parameter estimates changed by less than ,001.

Classification Table^a

	Observed	Predicted		
		ki-67 % dicotòmic		Percentage Correct
		<25%	>=25%	
Step 1	ki-67 % dicotòmic	<25%	>=25%	
	Overall Percentage			

a. The cut value is ,500

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a								
histo_r			5,127	3	,163			
histo_r(1)	,097	1,169	,007	1	,934	1,102	,112	10,891
histo_r(2)	1,662	,948	3,073	1	,080	5,269	,822	33,783
histo_r(3)	-1,500	1,427	1,104	1	,293	,223	,014	3,662
masalQ_r3			4,509	2	,105			
masalQ_r3(1)	-,049	,914	,003	1	,957	,952	,159	5,707
masalQ_r3(2)	-2,802	1,556	3,245	1	,072	,061	,003	1,280
dif_r(1)	1,889	1,076	3,083	1	,079	6,614	,803	54,495
SUV_MASA	,305	,104	8,539	1	,003	1,357	1,106	1,665
Constant	-3,029	1,165	6,755	1	,009	,048		

a. Variable(s) entered on step 1: histo_r, masalQ_r3, dif_r, SUV_MASA.

6.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LAS VARIABLES ASOCIADAS A LA RECIDIVA

Case Processing Summary

Unweighted Cases ^a		N	Percent
Selected Cases	Included in Analysis	61	100,0
	Missing Cases	0	,0
	Total	61	100,0
Unselected Cases		0	,0
Total		61	100,0

Dependent Variable Encoding

Original Value	Internal Value
NO	0
SI	1

a. If weight is in effect, see classification table for the total number of cases.

Categorical Variables Codings

		Frequency	Parameter coding		
			(1)	(2)	(3)
Histología	Adenocarcinoma	21	,000	,000	,000
	Adenocarcinoma bronquioloalveolar	8	1,000	,000	,000
	Carcinoma escamoso	26	,000	1,000	,000
	Carcinoma indiferenciado de celula grande	6	,000	,000	1,000
TAMAÑO PIEZA QUIRURGICA RECONVERTIDA	0-2 cm	16	,000	,000	
	2,1-4,0 cm	30	1,000	,000	
	>4,0 cm	15	,000	1,000	
ki-67 % dicotómico	<25%	20	,000		
	>=25%	41	1,000		
GRADO DE DIFERENCIACION	G1-G2	39	,000		
	G3-G4	22	1,000		

Model Summary

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	55,052 ^a	,245	,353

a. Estimation terminated at iteration number 20 because maximum iterations has been reached. Final solution cannot be found.

Hosmer and Lemeshow Test

Step	Chi-square	df	Sig.
1	2,896	8	,941

Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 ^a	histo_r			1,870	3	,600			
	histo_r(1)	-,243	1,598	,023	1	,879	,784	,034	17,983
	histo_r(2)	-1,023	,764	1,793	1	,181	,360	,080	1,607
	histo_r(3)	-,658	1,276	,266	1	,606	,518	,042	6,313
	dif_r(1)	,519	,821	,399	1	,527	1,680	,336	8,400
	SUV_MASA	,034	,064	,289	1	,591	1,035	,913	1,173
	masalQ_r3			,095	2	,954			
	masalQ_r3(1)	20,313	9876,821	,000	1	,998	6,636E8	,000	
	masalQ_r3(2)	20,590	9876,821	,000	1	,998	8,757E8	,000	
	ki67_d(1)	,352	1,014	,120	1	,729	1,421	,195	10,378
Constant		-21,354	9876,821	,000	1	,998	,000		

a. Variable(s) entered on step 1: histo_r, dif_r, SUV_MASA, masalQ_r3, ki67_d.

7.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LAS VARIABLES ASOCIADAS A LA MORTALIDAD

Case Processing Summary

Unweighted Cases ^a		N	Percent
Selected Cases	Included in Analysis	61	100,0
	Missing Cases	0	,0
	Total	61	100,0
Unselected Cases		0	,0
Total		61	100,0

Dependent Variable Encoding

Original Value	Internal Value
NO	0
SI	1

a. If weight is in effect, see classification table for the total number of cases.

Categorical Variables Codings

		Frequency	Parameter coding		
			(1)	(2)	(3)
Histología	Adenocarcinoma	21	,000	,000	,000
	Adenocarcinoma bronquioloalveolar	8	1,000	,000	,000
	Carcinoma escamoso	26	,000	1,000	,000
	Carcinoma indiferenciado de celula grande	6	,000	,000	1,000
TAMAÑO PIEZA QUIRÚRGICA RECONVERTIDA	0-2 cm	16	,000	,000	
	2,1-4,0 cm	30	1,000	,000	
	>4,0 cm	15	,000	1,000	
ki-67 % dicotómico	<25%	20	,000		
	>=25%	41	1,000		
GRADO DE DIFERENCIACION	G1-G2	39	,000		
	G3-G4	22	1,000		

Model Summary

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	36,449 ^a	,164	,304

Hosmer and Lemeshow Test

Step	Chi-square	df	Sig.
1	5,358	8	,719

a. Estimation terminated at iteration number 20 because maximum iterations has been reached. Final solution cannot be found.

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a								
histo_r			,065	3	,996			
histo_r(1)	-17,820	14160,878	,000	1	,999	,000	,000	
histo_r(2)	-,044	1,026	,002	1	,966	,957	,128	7,154
histo_r(3)	-,357	1,441	,061	1	,804	,700	,042	11,791
dif_r(1)	1,560	1,002	2,423	1	,120	4,760	,667	33,942
SUV_MASA	,008	,086	,009	1	,926	1,008	,852	1,192
masalQ_r3			1,576	2	,455			
masalQ_r3(1)	-,122	1,500	,007	1	,935	,885	,047	16,756
masalQ_r3(2)	1,386	1,813	,585	1	,444	3,999	,115	139,563
ki67_d(1)	,408	1,324	,095	1	,758	1,504	,112	20,137
Constant	-3,489	1,550	5,069	1	,024	,031		

a. Variable(s) entered on step 1: histo_r, dif_r, SUV_MASA, masalQ_r3, ki67_d.