



Universidad de Oviedo
Universidá d'Uviéu
University of Oviedo

Universidad de Oviedo

**Programa de Doctorado
Investigación en Cirugía y Especialidades
Médico-Quirúrgicas**

Disección ganglionar mediastinica durante la curva temprana de aprendizaje de resecciones anatómicas pulmonares por abordaje video-asistido uniportal para el tratamiento del cáncer de pulmón.

Luis Ángel Hernandez Arenas

Oviedo 2017

Tesis Doctoral



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: "Disección ganglionar mediastínica durante la curva temprana de aprendizaje de resecciones anatómicas pulmonares por abordaje videoasistido uniportal para el tratamiento del cáncer de pulmón"	Inglés: "Mediastinal lymph node dissection during the early learning curve of pulmonary anatomic resections by uniportal video-assisted approach for the treatment of lung cancer."
2.- Autor	
Nombre: Luis Angel Hernandez Arenas	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: Investigación en Cirugía y Especialidades Médico Quirúrgicas	
Órgano responsable: Departamento de Cirugía y Especialidades Médico Quirúrgicas	

RESUMEN (en español)

Las resecciones mayores por cirugía video asistida se llevan realizando desde hace más 20 años, sin embargo en los últimos años gracias al avance de la tecnología y de diversos estudios que han demostrado disminuir la estancia hospitalaria y las complicaciones, cada vez más unidades de cirugía de tórax comienzan a adoptarla como un procedimiento de rutina. La curva de aprendizaje suele ser larga y difícil por lo que es importante durante los primeros casos realizar un análisis para saber que no se está comprometiendo la eficacia del procedimiento y la seguridad del paciente. El objetivo de este trabajo es contrastar el número de ganglios resecaados por cirugía mínimamente invasiva uniportal en un centro de volumen regular (CNV) y en centro de alto volumen (CAV) durante la curva temprana de aprendizaje comparando los resultados con el "gold standar" que es la cirugía abierta, y de paso analizar la curva temprana aprendizaje en ambos centros.

Se estudiaron 180 pacientes en total que presentaron una sospecha clínica o confirmación histológica de cáncer de pulmón de células no pequeñas entre marzo de 2012 y noviembre de 2015 en los que se realizó resección pulmonar y disección ganglionar por VATS uniportal durante la curva de aprendizaje, conformándose 3 grupos de 60 pacientes cada uno (CNV, CAV y Toracotomía). Las variables perioperatorias fueron colectadas y analizadas prospectivamente. Se analizaron las variables clínicas, quirúrgicas, complicaciones, mortalidad a 30 días y la disección ganglionar realizada en cada centro.

La población de estudio estaba formada por 180 individuos distribuidos en tres grupos de 60 cada uno (toracotomía, VATS en CNV y VTAS en CAV). Predominaron los varones con respecto a las mujeres (n=115, 63,9%). La edad resulta estadísticamente significativa comparando los CNV y CAV ($P^1=0.001$). De las 4 variables quirúrgicas presentan diferencias estadísticamente significativas, la duración del drenaje fue superior en el CNV comparado con el CAV (3.8 días vs 2.92 días, $p=0,040$) al igual que la duración de la cirugía (240,25 min vs 192,3 min, $p=0,001$) y el sangrado operatorio (200 min. vs 167 min. en el CAV, $p= 0,001$). La estancia hospitalaria fue similar en ambos centros (5,4 días en el CNV y 4,38 días en el CAV). Se observan diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de cirugía empleada en los CNV y CAV (p -valor=0.003). El tipo de cirugía más utilizado en el CAV es LSD con el 41.67% de los casos seguido del tipo de cirugía LSI (20%). En el CNV, el tipo de cirugía más usado es LSI (31.67%) seguido de LII (25%).

En el CNV para evaluar el nivel experto se encontró que para días de tubo, se considera nivel experto al pasar los 30 casos, para la estancia hospitalaria se obtiene que se considera nivel experto a los 32 casos,



para la duración de la cirugía no se encuentra una meseta propiamente dicha en los primeros 60 casos y para el sangrado intraoperatorio se considera nivel experto en el caso 30. Y para el CAV se encontró que para días de tubo, se considera nivel experto al pasar los 10 casos, para la estancia hospitalaria se obtiene que se considera nivel experto a los 9 casos igual que para la duración de la cirugía ya que se considera nivel experto a los 30 casos. Para el sangrado intraoperatorio no se observa ninguna meseta para considerar nivel experto.

Existen diferencias estadísticamente significativas entre el número de ganglios en el CNV y CAV y el de toracotomía (p -valor <0.001). Solo 168 fueron diagnosticados con CP y tomados en cuenta para analizar la disección ganglionar, de estos 11 pacientes (6.5%) que subieron en el TNMp según centro, tres casos de CNV (5%) y tres en el CAV (5%) el incremento de estadio fue de N0 a N2 en todos los casos, en el grupo de toracotomía 3 (5%) casos incrementaron de N0 a N2 y dos casos (2%) de N0 a N1 En total, en el CNV se biopsiaron 144 estaciones mediastínicas, en el CAV 209 y en el centro de toracotomía 236.

La VATS parece superior a la toracotomía en cuanto a las principales variables relacionadas con el procedimiento: el tiempo de cirugía, el tiempo de sangrado intraoperatorio, la estancia hospitalaria, días de permanencia de tubo de tórax y las complicaciones. La cirugía mínimamente invasiva uniportal es equivalente a la cirugía abierta ("gold standard") desde la curva de aprendizaje. La VATS uniportal es equivalente a la cirugía abierta en capacidad de resección de ganglios. La VATS uniportal en ambos centros es equivalente a la toracotomía en cuanto a incremento de estadio. (de N0 a N2, CNV, CAV y toracotomía 5%). La disección ganglionar mediastínica en la curva temprana de aprendizaje de VATS uniportal en ambos centros de mínima invasión cumple con recomendaciones de las guías de práctica clínica de la ESTS y de la NCCN y cumple con los estándares de calidad internacionales.

ABSTRACT

VATS major lung resections have been carried out for over 20 years, however in recent years thanks to the development of the new technology and the VATS benefits (decrease hospital stay and complications) more thoracic units begin to adopt this approach as a routine. It is very important to audit the first cases during the learning curve to make sure that the safety is not compromised. The objective of this study is to compare the number of lymph nodes resected and the outcomes in the early learning curve by uniportal VATS in a regular volume center (CNV) and high volume center (CAV) comparing the results with the gold standard (open surgery).

We studied 180 patients in total who presented with clinical suspicion or histological confirmation of non-small cell lung cancer between March 2012 and November 2015, pulmonary resection and lymph node dissection were performed by uniportal VATS during the learning curve. Perioperative variables were collected and analyzed prospectively, clinical and surgical variables, complications, 30-day mortality and lymph node dissection were analyzed in each center.

In total 180 individuals were distributed in three groups of 60 patients (thoracotomy, CNV and CAV). Males predominated with respect to females ($n = 115$, 63.9%). Age is statistically significant comparing CNV and CAV ($P = 0.001$). There were statistically significant differences between the 4 surgical variables; 1) the drainage duration was higher in the CNV compared to the CAV (3.8 days vs 2.92 days, $p = 0.040$), 2) the duration of surgery (240.25 min vs 192, 3 min, $p = 0.001$), 3) operative bleeding (200 min vs 167 min in the CAV, $p = 0.001$). 4) hospital stay was similar in both centers (5.4 days in CNV and 4.38 days in CAV).

To evaluate the expert level in CNV we found; days of tube, it is considered expert level after 30 cases, for the hospital stay it is considered expert level after 32 cases, for the duration of the surgery no number of suggestive cases were founded and for the intraoperative bleeding is considered expert level after the case 30. In the CAV we found the expert level in days of tube after 10 cases, for the hospital after 9 cases and for the duration of the surgery after 30 cases. For intraoperative bleeding no number of suggestive



case were founded. Statistically significant differences were observed between the type of surgery used in CNV and CAV (p-value = 0.003). The type of surgery most used in CAV is LSD with 41.67% of cases followed by type of LSI surgery (20%). In the CNV, the most used type of surgery is LSI (31.67%) followed by LII (25%).

There are statistically significant differences between the number of lymph nodes in the CNV and CAV and thoracotomy (p-value <0.001). Only 168 patients were diagnosed with CP and taken to account for lymph node dissection, of these 11 patients (6.5%) who rose in the TNMp according to the center, three cases of CNV (5%) and three cases in the CAV (5%) In all cases, in the thoracotomy group 3 (5%) cases increased from N0 to N2 and two cases (2%) from N0 to N1. In total, 144 stations were biopsied in the CNV In the CAV 209 and in the thoracotomy center 236.

VATS seems to be superior to thoracotomy in terms of surgery time, intraoperative bleeding, hospital stay, chest tube stay days and complications. VATS is equivalent to open surgery ("gold standard") during the learning curve. The uniportal VATS is equivalent to open surgery in lymph node dissection rentability. Uniportal VATS in both centers is equivalent to the thoracotomy in upstaging from N0 to N2 (CNV, CAV and thoracotomy 5%). Mediastinal lymph node dissection during uniportal VATS in the early learning curve complies with the recommendations of the ESTS and NCCN clinical guidelines and with the international quality standards.

SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACION EN CIRUGIA Y ESPECIALIDADES MEDICO QUIRURGICAS

Agradecimientos:

Tras haber terminado tanto la carrera de Medicina como los años de especialización en Cirugía de Tórax, la siguiente meta a alcanzar era la presentación y lectura de esta Tesis doctoral, por este motivo el estar en estos momentos redactando los agradecimientos de la misma supone un momento muy señalado tanto en mi vida profesional como en la personal. Tras varios años de elaboración de esta Tesis, alcanzar el grado de Doctor en Medicina supone para mí tanto un motivo de orgullo y de agradecimiento a todas las personas que hicieron que esto fuera posible.

Mi más sincera gratitud al director de esta tesis:

Dr. Juan Carlos Llosa, por su apoyo continuo y disposición.

Al *Dr. Javier Aragón Valverde*, que ha sido para mí un auténtico referente en el ámbito profesional, así como la piedra angular de mi formación como Cirujano de Tórax. Además de Maestro y amigo.

A la *Dra. Beatriz Lara Gallego* por su ayuda incondicional y consejos en estos meses difíciles.

Al *Dr. Diego González Rivas* que desarrollo esta nueva técnica y me la enseñó de primera mano.

Al *Profesor Gening Jiang*, *Profesor Yuming Zhu* y *Dr. Yuming Zhou* y *Dr. Yang Yang* integrantes del Servicio de Cirugía de Tórax del Shanghai Pulmonary Hospital, gracias a ellos aprendí lecciones valiosas de vida y me ayudaron en todo lo posible para que este proyecto se hiciera realidad.

Al *Dr. Antonio Rizzoli* y el *Dr. Alexandre de Oliveira* por su apoyo incondicional.

A *Cristina Esquinas* por su ayuda y trabajo dedicado en el análisis estadístico.

A nuestros pacientes que sufren esta penosa enfermedad, que son siempre el objetivo primordial de cualquier investigación médica.

En especial a mi familia por su apoyo incondicional en todos mis planes de vida y a *Ksusha* por motivarme a seguir con este proyecto.

Tabla de contenidos

1	INTRODUCCIÓN	6
1.1	Cáncer pulmonar. Generalidades	7
1.1.1	Concepto de cáncer pulmonar.....	7
1.1.2	Tipos de cáncer pulmonar.....	9
1.1.3	Clasificación topográfica de las estaciones ganglionares hiliares y mediastínicas.	12
1.1.4	Clasificación TNM.....	16
1.2	Epidemiología del cáncer pulmonar.....	22
1.2.1	Incidencia.....	22
1.2.2	Supervivencia y Prevalencia.....	23
1.2.3	Mortalidad.....	24
1.3	Tratamiento en general y quirúrgico del cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC).	26
1.4	Resección de ganglios mediastínicos durante la resección pulmonar mayor (Guías de la práctica clínica)	28
1.5	Resecciones pulmonares mayores por VATS	30
1.5.1	Generalidades.....	30
1.5.2	Beneficio de la VATS	31
1.5.3	VATS 3 puertos	33
1.5.4	VATS Modificada 3 puertos.....	34
1.5.5	VATS 2 puertos	35
1.5.6	VATS Uniportal.....	36
2	HIPÓTESIS	40
3	OBJETIVOS	42
3.1	Objetivo principal.....	43
3.2	Objetivos Secundarios.....	43
3.2.1	VATS vs toracotomía abierta:	43
3.2.2	VATS en CNV vs VATS en CAV:.....	44
4	MATERIAL (PACIENTES) Y MÉTODO	45
4.1	Población.....	46
4.1.1	Población Diana	46
4.1.2	Centros participantes.....	46
4.2	Sujetos a estudio.....	48

4.3	Distribución de casos por centro y cirujanos participantes	50
4.4	Recogida de Muestras	50
4.5	Evaluación de los requerimientos para alcanzar el nivel experto	51
4.6	Otras variables a medir.....	52
4.6.1	Variables biométricas.....	52
4.6.2	Variables clínicas	52
4.6.3	Complicaciones e índice de conversiones y mortalidad a 30 días.....	53
4.6.4	Variables quirúrgicas	55
4.6.5	Variables relacionadas con el tipo de cirugía	56
4.6.6	Dissección ganglionar y grado de recomendación	57
4.7	Plan de trabajo	58
4.8	Análisis de los datos y Estadística.....	58
4.8.1	Descripción de la muestras	59
4.8.2	Estadística descriptiva y comparación de los dos grupos	59
4.8.3	Curvas de aprendizaje	60
4.8.4	Análisis del tipo de cirugías	60
4.8.5	Análisis de las estaciones ganglionares	61
5	RESULTADOS	62
5.1	Descriptiva y comparación de los grupos	63
5.1.1	Características sociodemográficas	63
5.1.2	Características clínicas.....	65
5.1.3	Variables quirúrgicas.....	76
5.1.4	Análisis por cirugía realizada.....	78
5.2	Curvas de Aprendizaje	81
5.2.1	Comparación de los primeros 30 casos versus los últimos 30 casos en el CNV 81	
5.2.2	Comparación de los primeros 30 casos versus los últimos 30 casos en el CAV 84	
5.2.3	¿Cuántos casos de experiencia se necesitan para llegar a nivel experto en un CNV? 87	
5.2.4	¿Cuántos casos de experiencia se necesitan para llegar a nivel experto en un CAV? 92	
5.3	Análisis de los ganglios.....	97
5.3.1	Comparación del número de ganglios en CNV y CAV versus toracotomía.....	97
5.3.2	Paciente que subieron de estadio en el TNMp.....	98
5.3.3	Número de estaciones ganglionares biopsiadas	100

5.3.4 Comparación de los primeros 30 casos versus los últimos 30 casos en el CAV
102

6	DISCUSION	107
6.1	Justificación y curva de aprendizaje en las resecciones mayores por VATS	108
6.2	Curva de aprendizaje entre VATS uniportal entre CNV y CAV	111
6.3	Complicaciones, morbimortalidad y conversiones durante la curva de aprendizaje en las resecciones pulmonares por VATS Uniportal	113
6.4	Resección ganglionar por VATS durante la curva de aprendizaje.....	116
6.5	Lecciones al analizar la curva de aprendizaje	120
7	CONCLUSIONES	122
8	BIBLIOGRAFÍA	125

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AIT: Ataque isquémico transitorio

BAG: Biopsia aguja gruesa

CP: Cáncer pulmonar

CAV: Centro de alto volumen

CNV: Centro de volumen regular

DM: Diabetes Mellitus

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FA: Fibrilación auricular

FEV1: Fracción espirada en el primer segundo

FVC: Capacidad vital forzada

MLND: Disección ganglionar mediastinica completa

MLNS: Muestreo ganglionar sistemático mediastínico

PET: Tomografía por emisión de positrones

NSCLC: Cáncer pulmonar de células no pequeñas

OBD: Obesidad

SCC: Carcinoma de células escamosas

TAC: Tomografía axial computarizada

TBC: Tuberculosis

TNMc: Clasificación clínica pre-tratamiento

TNMp: Clasificación histopatológica post-quirúrgica

VATS: Cirugía torácica video-asistida

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Cáncer pulmonar. Generalidades

1.1.1 Concepto de cáncer pulmonar

El cáncer se origina cuando las células se convierten en células anormales y comienzan a crecer de una manera descontrolada. Conforme se desarrollan más células cancerosas, estas pueden llegar a formar un tumor que adquiere la facultad de invadir tejidos y órganos contiguos y de trasladarse y proliferar en otras partes del organismo (metástasis) (1) (2).

Hablamos de cáncer de pulmón (CP) cuando las células tumorales con capacidad de invadir los tejidos sanos de alrededor y de alcanzar órganos alejados e implantarse en ellos, están ubicadas en el pulmón (3-7).

Este tumor maligno puede crecer de tres maneras:

- Crecimiento local: el crecimiento local se produce por invasión en profundidad a través de la pared pulmonar. Puede afectar a las estructuras de alrededor en función de la localización del tumor en el pulmón ya sea central o periférico, superior o inferior. De manera que puede llegar a afectar a diversos órganos como el corazón, los grandes vasos, el esófago o los cuerpos vertebrales entre otros.

Diseminación linfática: se realiza a través del sistema linfático. Cuando las células del CP viajan a través del sistema linfático son llevados a los ganglios linfáticos donde pueden alojarse y crecer, todo esto favorecido por la linfogénesis tumoral. Una vez alcanzados los ganglios linfáticos, las células tumorales pueden progresar siguiendo la vía linfática eferente o la retrógrada, invadiendo la cápsula ganglionar, o pasando al sistema hemático a través de las vénulas del propio ganglio (8). El CP a menudo se propaga primero a los ganglios linfáticos cercanos al tumor, conocidos como ganglios linfáticos regionales, pero también puede propagarse los ganglios linfáticos distantes. En el tórax los ganglios linfáticos se clasifican en tres categorías según su localización:

- ganglios linfáticos intrapulmonares: aquellos que se encuentran dentro de los pulmones.
- ganglios linfáticos periféricos: es decir, los ganglios linfáticos que se encuentran en las regiones exteriores de los pulmones que a su vez se subdividen en hiliares (N1), mediastínicos (N2)
- ganglios linfáticos extratorácicos: supraclaviculares y escalénicos (9) (10) (11).
- Diseminación hematológica: esta diseminación se realiza a través de los vasos sanguíneos, preferentemente hacia el hígado, glándulas suprarrenales, cerebro y huesos (12) (13) (14).

1.1.2 Tipos de cáncer pulmonar.

El CP se clasifica, según su histología en: carcinoma de células pequeñas y carcinoma de células no pequeñas (NSCLC) que incluye principalmente el adenocarcinoma (ADC) y el carcinoma de células escamosas (SCC).

Esta clasificación es fundamental porque la respuesta al tratamiento y la evolución clínica varían sustancialmente.

Por tanto, como paso previo al tratamiento es necesario un diagnóstico histológico preciso realizado por un patólogo experto en el área pulmonar (15-18).

Las formas más comunes de cáncer de pulmón reciben nombres que dependen de las características de las células de las cuales derivan, distinguiéndose de esta manera dos grandes grupos:

- Alrededor del 80% al 85% de los cánceres de pulmón son no microcíticos (o cánceres de pulmón de células no pequeñas) (19) (20) (21).
- Alrededor del 10% al 15% de los cánceres de pulmón son microcíticos (o cánceres de pulmón de células pequeñas) (22) (23).

Hay tres subtipos de cáncer de pulmón no microcítico, los cuales se originan de diferentes tipos de células pulmonares. Sin embargo, se les agrupa bajo el término “cáncer de pulmón no microcítico” (NSCLC) porque el método de tratamiento y el pronóstico son a menudo similares.

1. Adenocarcinoma: alrededor del 40% de los cánceres de pulmón son adenocarcinomas (ADC). Estos cánceres se originan de versiones inmaduras de las células que en condiciones normales segregarían sustancias como el moco (24) (25). Este tipo de cáncer de pulmón ocurre principalmente en personas que fuman o que han fumado, pero también es el tipo más común de cáncer de pulmón observado en las personas que no fuman. Este cáncer es más común en las mujeres que en los hombres. En comparación con otros tipos de cáncer de pulmón, es más probable que ocurra en personas jóvenes (26-29).

Las personas con un tipo de adenocarcinoma, llamado *adenocarcinoma in situ*, suelen tener mejor pronóstico que aquellas que padecen otros tipos de cáncer de pulmón (30) (31).

2. Carcinoma de células escamosas (epidermoide): aproximadamente un 25% a 30% de todos los cánceres de pulmón son SCC. Estos cánceres se originan de versiones inmaduras de las células

escamosas, las cuales son células planas que cubren el interior de las vías respiratorias en los pulmones. A menudo están relacionados con antecedentes de tabaquismo y tienden a estar localizados en la parte central de los pulmones, cerca de una vía respiratoria principal (23) (33) (34).

3. Carcinoma (indiferenciado) de células grandes: este tipo representa aproximadamente del 10% al 15% de los cánceres de pulmón. El cáncer puede aparecer en cualquier parte del pulmón, y tiende a crecer y a propagarse rápidamente, lo que puede hacer más difícil su diagnóstico y tratamiento. Existe un subtipo de carcinoma de células grandes, conocido como *carcinoma neuroendocrino de células grandes* es un cáncer de rápido crecimiento que es muy similar al cáncer de pulmón microcítico (35) (36).

Otros subtipos: algunos otros subtipos de cáncer de pulmón no microcítico, tales como carcinoma adenoescamoso y carcinoma sarcomatoide, son mucho menos comunes (37) (38).

Además de clasificar el CP de acuerdo a su tipo histológico es necesario durante su estudio y diagnóstico conocer su estadio, es decir si este se ha diseminado por vía hematogena o linfática y el grado de invasión local El sistema de estadiaje

(clasificación TNM) se describe más adelante. Por lo tanto es imprescindible conocer la anatomía y clasificación topografía de las estaciones ganglionares hiliares y mediastínicas ya que en base a ello se puede optimizar y personalizar mejor el tratamiento de cada paciente.

1.1.3 Clasificación topográfica de las estaciones ganglionares hiliares y mediastínicas.

La clasificación y definición topográfica de los ganglios linfáticos se realiza en base a la clasificación de la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC). Actualmente es el medio recomendado para describir el compromiso y afectación de los ganglios linfáticos regionales en el CP. En las Figuras 1 y 2 se ilustra el mapa ganglionar de la IASCL, en las que se describen con precisión las estaciones ganglionares. Las estaciones ganglionares se definen y se clasifican de la siguiente manera:

Estación ganglionar 1	Ganglios cervicales bajos supraclaviculares y de la Horquilla esternal
Estación ganglionar 2	Ganglios para traqueales superiores
Estación ganglionar 3	Ganglios prevasculares retrotraqueales
Estación ganglionar 4	Ganglios para traqueales inferiores

Estación ganglionar 5	Subaórtico (ventana aorto-pulmonar)
Estación ganglionar 6	Ganglios par aórticos (aorta ascendente o frénico)
Estación ganglionar 7	Ganglios subcarínicos
Estación ganglionar 8	Ganglios para esofágicos (bajo la carina)
Estación ganglionar 9	Ganglios del ligamento pulmonar
Estación ganglionar 10	Ganglios hiliares
Estación ganglionar 11	Ganglios interlobres
Estación ganglionar 12	Ganglios lobares
Estación ganglionar 13	Ganglios segmentario
Estación ganglionar 14	Ganglios subsegmentarios

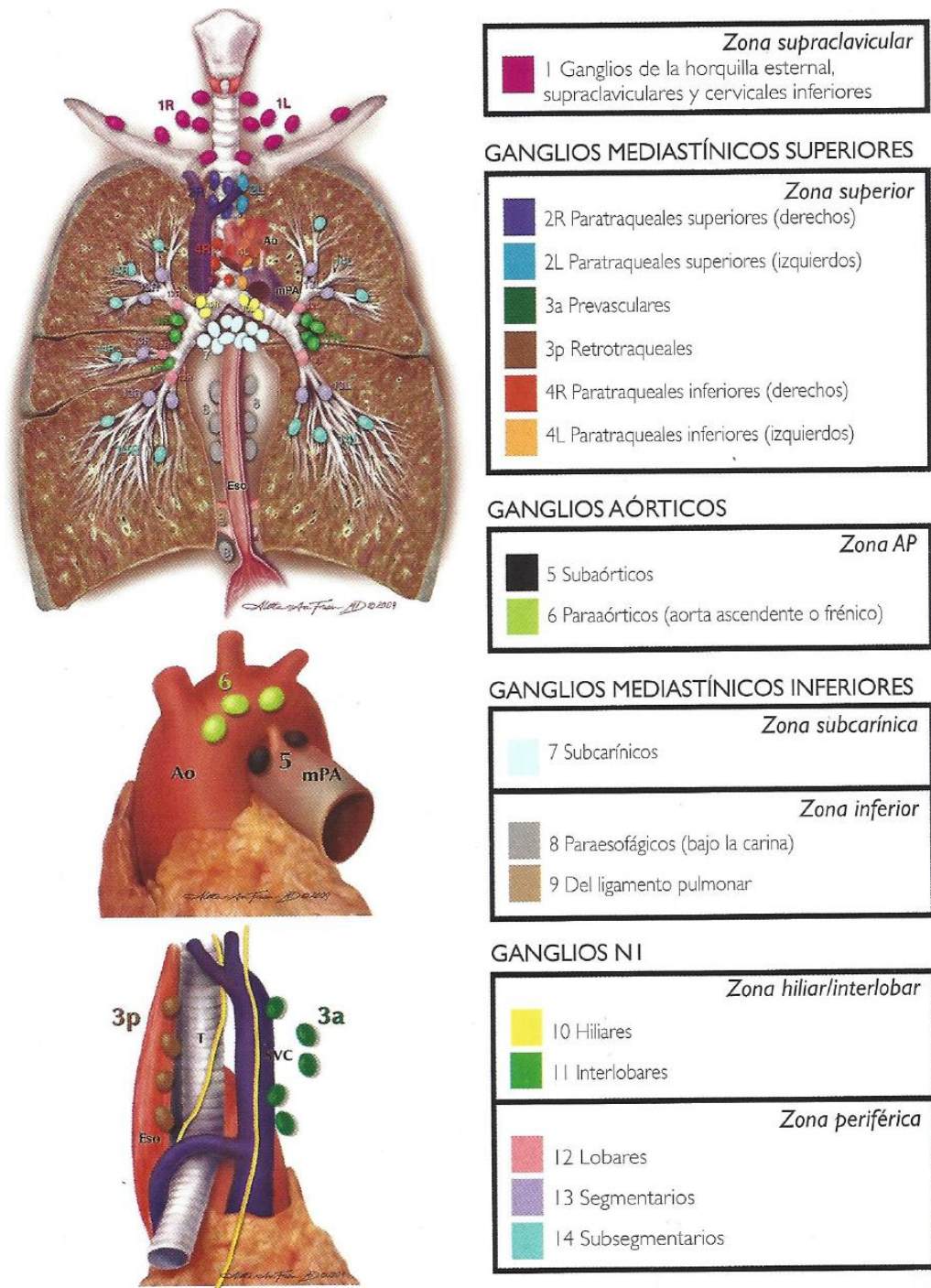


Figura 1: Mapa ganglionar de la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón, Estaciones y Zonas. *Copyright*©2008 Aletta Frazier, MD.

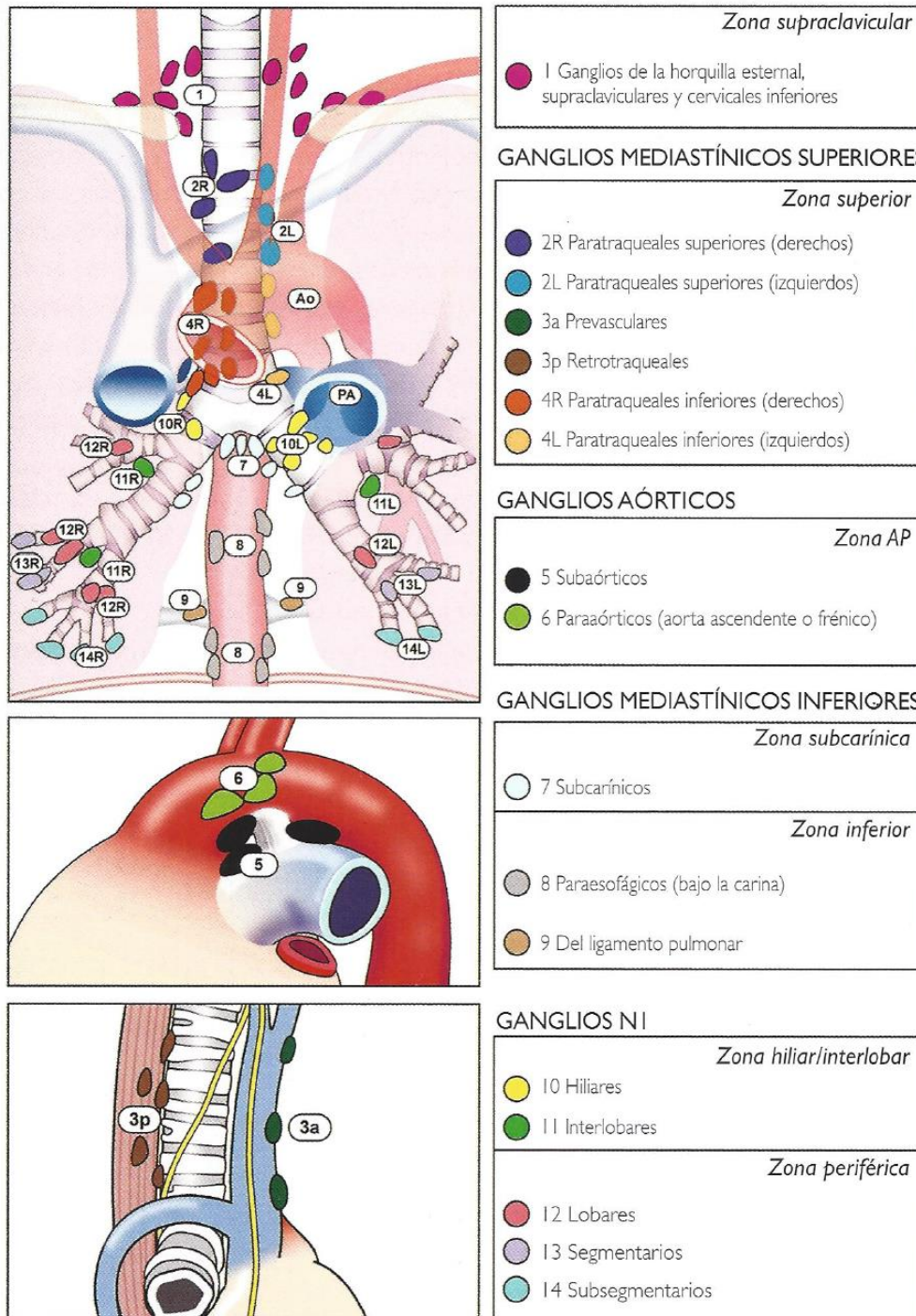


Figura 2: Mapa ganglionar de la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón, Estaciones y Zonas. *Copyright* ©2009 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.

1.1.4 Clasificación TNM

La clasificación TNM es un sistema que permite clasificar de forma estandarizada el estadio evolutivo del CP en un individuo t con ello establecer el tratamiento apropiado. La letra T describe el tamaño del tumor y la diseminación del cáncer hacia el tejido cercano; la letra N describe la diseminación del cáncer hasta los ganglios linfáticos cercanos y la letra M describe las metástasis (diseminación del cáncer hacia otras partes del cuerpo). El American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la International Union Against Cancer (UICC) crearon este sistema y se encargan de actualizarlo.

La estadificación TNM del CP tiene su origen en 1978 cuando Naruke presentó un artículo original (39) demostrando que las metástasis de ganglios linfáticos mediastínicos (N2) no eran una contraindicación para la cirugía en todos los pacientes. Varios mapas le siguieron con el objetivo de discriminar entre la participación derecha e izquierda (1983), y para distinguir N2 (ipsilateral) y N3 (contralateral) (1983, 1986). Le siguieron sucesivas actualizaciones hasta que en 2009, la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC), de acuerdo con la UICC y la AJCC creó un Comité Internacional de Estadificación que recogió retrospectivamente los datos de 100.869 pacientes (40) y con esta información se ha redactado la última versión que se encuentra actualmente en revisión. Actualmente, los equipos multidisciplinares que tratan el CP utilizan la versión séptima.

El TNM del CP es un método que ha sido promovida por la IASLC y es aplicable a todo tipo de carcinoma, incluyendo el cáncer pulmonar no microcítico y microcítico y a los tumores carcinoides broncopulmonares. No se aplica a los sarcomas ni otros tumores raros (41-46).

La clasificación TNM se subdivide en dos: la clasificación clínica pre-tratamiento, denominada TNMc y la clasificación histopatológica o postquirúrgica TNMp.

La TNMC es esencial para seleccionar y evaluar la terapia y está basada en la evidencia adquirida antes del tratamiento. Tal evidencia surge de exámenes físicos, de las imágenes obtenidas por tomografía computarizada (TC), tomografía con emisión de positrones (PET), broncoscopia, biopsias así como exploración quirúrgica (mediastinoscopia, mediastinotomía, mediastinoscopia cervical extendida y videotoracoscopia) y otros exámenes relevantes como aspiración pleural o pericárdica en caso de existir derrame pleural y pericárdico.

La clasificación TNMp se obtiene tras el tratamiento quirúrgico del CP y el estudio anatómico-patológico posterior de las muestras resecadas tanto del tumor primario como de los ganglios resecados y cualquier otra pieza que el cirujano haya considerado oportuno extraer. Se considera definitiva y es muy importante para proporcionar un pronóstico, indicar el tratamiento adyuvante y llevar a cabo comparaciones en estudios clínicos.

A continuación se describe el Sistema internacional de estadificación TNM-estadios 2009 (7° edición):

T – Tumor primario

Tx El tumor primario no puede ser evaluado, o se ha probado la existencia de un tumor por la presencia de células malignas en el esputo o en el lavado bronquial pero no se ha visualizado por imagen o broncoscopia.

T0 No evidencia de tumor primario.

Tis Carcinoma in situ.

T1 Tumor de 3 cm o menos en su mayor dimensión, rodeando de pleura visceral o pulmón, sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobular (esto es, no en el bronquio principal)

T1a: Tumor de 2 cm o menos en su mayor dimensión

T1b: Tumor de más de 2 cm pero de no más de 3 cm en su mayor dimensión.

T2 Tumor de 3 cm pero no más de 7 cm, o tumor con cualquiera de las siguientes características:

- Afecta bronquio principal, estando 2 cm o más distal de la carina.

- Invade la pleura visceral.
- Asociado a atelectasia o neumonía obstructiva que se extiende a la región hilar pero no compromete al pulmón en su totalidad.

T2a: Tumor de 3 cm pero no más de 5 cm en su mayor dimensión.

T2b: Tumor de más de 5 cm pero de no más de 7 cm en su mayor dimensión.

T3 Tumor de más de 7 cm o tumor que invade directamente cualquiera de los siguientes: pared torácica (incluyendo tumores del sulcus superior), diafragma, nervio frénico, pleura mediastinica, pericardio parietal o tumores del bronquio principal a menos de 2 cm distales a la carina sin compromiso de la misma o atelectasia asociada a neumonía obstructiva del pulmón completo o nódulo(s) tumoral(es) separados(s) en el mismo lóbulo que el primario.

T4 Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de los siguientes: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral, carina, nódulo(s) tumoral(es) separado(s) en un lóbulo ipsilateral diferente del primario,

N – Ganglios linfáticos regionales

Nx No pueden ser evaluados los ganglios linfáticos regionales

N0 No metástasis en ganglios linfáticos regionales

- N1 Metástasis de ganglios linfáticos peri bronquiales ipsilaterales y/o ganglios linfáticos hiliares e intrapulmonares ipsilaterales, incluyendo compromiso por extensión directa.
- N2 Metástasis de ganglios linfáticos mediastínicos y/o ganglios linfáticos subcarínicos.
- N3 Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, escalenos o supraclaviculares ipsilaterales o contralaterales.

M – Metástasis a distancia

M0 No metástasis a distancia

M1 Metástasis a distancia

M1a Nódulo(s) tumoral(es) aislado(s) en lóbulo contralateral; tumor con nódulos pleurales o derrame pleural o pericárdico maligno.

M1b Metástasis a distancia

La combinación de los diferentes parámetros T, N y M para un caso concreto permite definir el estadio (0, IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, y IV). En la tabla 1 se detallan los grupos de estadificación.

Tabla 1. Grupos de estadificación para el CP según el Sistema internacional de estadificación TNM-estadios 2009 (7^o edición)

ESTADIO	T	N	M
Carcinoma oculto	TX	N0	M0
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1 a,b	N0	M0
Estadio IB	T2a	N0	M0
Estadio IIA	T1 a,b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Estadio IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T1,T2	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
	T4	N0,N1	M0
Estadio IIIB	T4	N2	M0
	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1a,b

1.2 Epidemiología del cáncer pulmonar

1.2.1 Incidencia

En 2015, 23.119 hombres y 5.205 mujeres fueron diagnosticados de CP en nuestro país. Y se espera que esta enfermedad la padezcan más de 40.000 personas en 2035. Es el tipo de cáncer más frecuente en el mundo (47) (48) (49).

En el año 2012 la incidencia era de 26.715 casos x 100.000 habitantes (Hombres: 21.780 casos x 100.000 habitantes y Mujeres: 4935 casos x 100.000 habitantes).

La incidencia estimada para 2025 es de 34.311 casos x 100.000 habitantes (Hombres: 28.257 casos x 100.000 habitantes y Mujeres: 6074 casos x 100.000 habitantes) y la incidencia esperada para 2035 es de 40.831 casos x100.000 habitantes (Hombres: 34.094, casos x 100.000 habitantes y Mujeres: 6.736 casos x 100.000 habitantes) Esto indica que no existe un descenso en de la incidencia en hombres, sigue incrementándose la incidencia más que en mujeres (50) (51).

1.2.2 Supervivencia y Prevalencia

La supervivencia de los pacientes con CP, medida como proporción de casos que logran sobrevivir un tiempo preestablecido (uno, tres, cinco años) (52). En la Tabla 2 se ejemplifica la supervivencia relativa del CP en España a 5 años. (Resultados del proyecto EUROCORE-5).

	Casos	Supervivencia 1 año (%)	Supervivencia 3 años (%)	Supervivencia 5 años (%)	IC 95%
Hombre	2214	32	14	11	12-13
Mujer	773	33	16	14	11-16

Incluyendo ambos sexos el 10,7% de los pacientes que sufren un CP sobreviven más de 5 años. Junto con los tumores de hígado, páncreas y esófago, son los tumores con peor pronóstico, en España y en el resto del mundo, debido tanto a lo agresivo del tumor en sí, como a la dificultad de realizar un diagnóstico precoz (53) (54).

La supervivencia en España es similar a la media europea. La supervivencia ha mejorado en la última década (6% para casos diagnosticados entre 1980 y 1985, y 12,4% para los diagnosticados entre 1990 y 1994), y se espera que esta tendencia continúe (55) (56).

En la Tabla 3 se ejemplifica el número de casos prevalentes de CP en España a 5 años para ambos sexos. (Resultados del proyecto EURO CARE-5).

	Casos anuales	Defunciones anuales	Prevalencia 1 año (%)	Prevalencia 3 años (%)	Prevalencia 5 años (%)
Hombre	21780	17430	9411	18278	22768
Mujer	4935	3688	2139	4253	5380

1.2.3 Mortalidad

En España fallecen unas 18.000 personas al año por su causa, unos 16.000 hombres (el 27% de todas las muertes por cáncer y el 8,3 % del total de muertes), y unas 2.000 mujeres (el 6% de las muertes por cáncer y 1,2 % del total de muertes). Es la primera causa de muerte por cáncer en el sexo masculino, y la sexta en el femenino.

La mortalidad en España, comparada con el resto del mundo, se puede considerar alta para el sexo masculino (tasa ajustada mundial en 2002: 49,2), solo superada por los países de Europa del Este. Como sucede con la incidencia, su tendencia es a estabilizarse desde mediados de los años 90. En el sexo femenino

la mortalidad es de las más bajas del mundo (tasa ajustada mundial en 2002: 4,7), aunque igual que sucede con la incidencia, aumenta rápidamente desde los años 90. En el conjunto de Europa, las tasas de mortalidad por cáncer de pulmón femenino aumentaron un 16% en los años 1990-2000 (de 9,6 a 11,2), mientras que en España, en ese mismo periodo aumentaron un 30,5% (de 3,8 a 4,7), y se estima que continúen aumentando a un ritmo similar. La edad media al fallecimiento por cáncer de pulmón en España es de 68 años entre los hombres y 66,6 entre las mujeres (57-61).

El cáncer de pulmón fue la causa de aproximadamente 1.200.000 muertes en todo el mundo en el año 2012, siendo la primera causa de muerte por cáncer entre los hombres (22,3% del total de fallecimientos por tumores malignos) y la segunda entre las mujeres, tras el cáncer de mama (11,3% del total de muertes por cáncer) (62) (63). En contraste con lo que sucede entre los hombres, en los que disminuye la mortalidad por cáncer de pulmón en la mayoría de los países occidentales (a la vez que disminuye el número de fumadores), en muchos países europeos y Norteamérica, la mortalidad por cáncer de pulmón femenino ya supera a la del cáncer de mama (USA, UK, Canadá, Dinamarca) (64). Se estima que sin medidas preventivas adecuadas, se alcanzarán los 2.300.000 fallecimientos al año por cáncer de pulmón en el año 2030 (65) (66).

1.3 Tratamiento en general y quirúrgico del cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC).

El tratamiento del CP depende de diferentes aspectos como la edad, el estado general de salud, los antecedentes médicos personales, el tipo de tumor, el estadio de la enfermedad, la tolerancia a los posibles efectos secundarios de cada uno de los tratamientos y los deseos del paciente. En este trabajo se centrará en el tratamiento quirúrgico.

El fin del tratamiento quirúrgico es la resección completa de la tumoración y de todo el drenaje linfático intrapulmonar. Además de su efecto curativo, permite completar el estadiaje y orientar a los clínicos sobre la necesidad de tratamiento coadyuvante mediante la estadificación TMNp.

En la Tabla 3 se ejemplifican los tipos de resecciones pulmonares y sus indicaciones más habituales.

Tabla3. Tipos de resecciones pulmonares y sus indicaciones más habituales

<p>Resecciones Anatómicas:</p> <p>Se realiza la disección y resección de las estructuras anatómicas incluyendo la arteria, la vena y el bronquio. Siempre incluyen el muñón de las tres estructuras en la pieza quirúrgica.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Segmentectomía:</u> se extirpa uno o varios segmentos de un lóbulo pulmonar. Se realiza para preservar función pulmonar o en lesiones < a 2 cm. • <u>Lobectomía:</u> se extrae por completo el lóbulo que contiene el tumor. Este suele ser el tipo de operación preferida para el cáncer de pulmón no microcítico, • <u>Bilobectomía:</u> se extraen dos lóbulos pulmonares cuando existe invasión de la cisura. • <u>Neumonectomía:</u> se extirpa por completo un pulmón cuando el tumor es muy central. • <u>Resección en manguito:</u> se realiza en lugar de una neumonectomía para preservar más función pulmonar cuando es técnicamente posible.
<p>Resecciones no anatómicas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Segmentectomía no anatómica, o resección en cuña</u> Resección de parénquima pulmonar sin respetar estructuras anatómicas.

Las resecciones estándar son las anatómicas: segmentectomía, lobectomía, lobectomía “en manguito”, bilobectomía y neumonectomía. Las resecciones no anatómicas, sólo suelen emplearse en pacientes que no toleran la lobectomía o tengan tumores múltiples sincrónicos o metacrónicos.

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección en los siguientes estadios: I, II, IIB debido a que mejora la supervivencia (67). En el estadio IIIA por N2 la resección quirúrgica puede estar indicada en las siguientes circunstancias: cuando ha sido clínicamente indetectable y se encuentra durante la cirugía, ,si la afectación pulmonar y la ganglionar parecen resecables –generalmente una única

estación ganglionar afecta—, se aconseja la quimioterapia de inducción; si tras ella se objetiva una respuesta o una estabilidad de la lesión, se realiza cirugía (68) (69). Los estadios IIIB por T4 o N3 y el estadio IV se consideran irresecables salvo algunos pacientes muy seleccionados con enfermedad T4 o pacientes muy seleccionados con metástasis solitarias en los que puede mejorar significativamente la supervivencia. (70) (71).

La resección quirúrgica del tumor así como de los ganglios se puede realizar mediante toracotomía abierta tradicional en sus diferentes modalidades o mediante VATS.

1.4 Resección de ganglios mediastínicos durante la resección pulmonar mayor (Guías de la práctica clínica)

La guía actual de práctica clínica para la resección ganglionar implementada por el National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomienda la disección completa de al menos 3 estaciones ganglionares mediastínicas (N2) (72) (73).

La Sociedad Europea de Cirujanos de Tórax (ESTS) publicó unas guías de práctica clínica similares, recomendando al menos la disección o muestreo de tres ganglios hiliares o interlobares y tres ganglios mediastínicos de tres estaciones ganglionares diferentes en el cual siempre debe estar incluida la estación subcarínica (74).

EL manejo de los ganglios mediastínicos se puede realizar mediante las siguientes técnicas:

Disección ganglionar mediastinica completa (MLND) Es conocida también como disección ganglionar sistemática, linfadenectomía mediastinica radical completa o disección ganglionar extendida. No existe aún un consenso en la radicalidad de estos procedimientos (75).

Muestreo ganglionar sistemático mediastínico (MLNS) Se refiere en muestrear un solo ganglio en cada estación ganglionar mediastinica o 2 ganglios por cada estación ganglionar mediastinica con al menos 3 estaciones muestreadas incluyendo siempre la estación subcarínica (76) (77).

Actualmente aún existe un debate sin respuesta entre la eficacia de la MLND vs MLNS y su enfoque respecto al control tumoral local, detección de micrometastasis y efectos en la supervivencia de los pacientes

La disección ganglionar por toracotomía debe de cumplir con alguna de estas recomendaciones internacionales ya sea MLND o MLNS, y el manejo de los ganglios por lobectomía por VATS no debe ser diferente o deficiente comparada a la lobectomía por toracotomía (78) (79).

Es aceptado por la literatura que cuando se compara el TNMp con el TNMc exista un aumento de estadio (N0 o N1 a N2) del 5 al 10% ya que si esto no ocurre se puede sospechar que la disección ganglionar es deficiente (80-83).

1.5 Resecciones pulmonares mayores por VATS

1.5.1 Generalidades

El desarrollo del tratamiento quirúrgico del CP (84) por VATS ha sido muy similar al de la introducción de la cirugía laparoscópica en los años 80s. Los procedimientos por cirugía torácica VATS para dar tratamiento quirúrgico a los pacientes con CP-NSCLC fueron pioneras durante los años 90s, (85) y demostraron una menor incidencia de neumonía (86), arritmias cardíacas (87) y dolor (88) comparado con la toracotomía tradicional.

Para operar el tórax un cirujano necesita sus manos y ojos para mirar dentro del tórax y para poder realizar esto es necesario la retracción de las costillas causando un trauma significativo, dolor y mayor morbilidad peri-operatoria. (89) (90). La cirugía VATS no se desvía de estos principios, reemplazando las manos por los instrumentos quirúrgicos y la visión directa por el videotoracoscopio, todo esto a través de pequeños puertos o incisiones utilitarias sin separar las costillas con lo que el impacto en el paciente es mucho menor (91) (92) (93).

1.5.2 Beneficio de la VATS

Dos meta-análisis recientes demuestran mejores resultados para VATS en términos de recurrencia sistémica y supervivencia a 5 años comparada con la toracotomía en pacientes con estadio inicial para NSCLC (94), y en supervivencia a 4 años y estancia hospitalaria a partir del análisis de 3256 toracotomías y 3114 resecciones por VATS (95). A pesar de los beneficios probados de la VATS la comunidad torácica ha tenido una lenta aceptación para la implantación de esta técnica de manera rutinaria.

La cirugía de resección mayor pulmonar por VATS también ha demostrado tener menor morbilidad y menor dolor postoperatorio, además existe un nivel más reducido de la respuesta inflamatoria, preservando mejor la función inmunológica (96-98) (88). La disminución del dolor post-operatorio ha sido medido mediante la reducción de la puntuación en la escala de dolor 1-10. La reducción del nivel de respuesta inflamatoria y el mantener una función inmunológica más preservada ha sido demostrada por los niveles bajos de marcadores incluyendo IL-6 y proteína c reactiva, así como la disminución en los niveles de células CD4 y celular natural killer (99) (100) (101).

Las pruebas de función pulmonar muestran una mejoría postoperatoria más rápida de una a dos semanas, mejorando los niveles de FVC, FEV1 y la capacidad vital en pacientes operados por VATS (102).

La mortalidad es similar entre VATS y lobectomía por toracotomía, pero si se ha demostrado que existe una mejor función fisiológica preservada traduciendo esto en menos complicaciones post-operatorias.

Esto se muestra en diferentes estudios como un ensayo prospectivo (103), 6 series de casos control retrospectivo (99) (104) y una revisión sistemática, (98) demostrando que la resección pulmonar por VATS está asociada con menos complicaciones postoperatorias como fuga aérea prolongada arritmia y neumonía, de hecho la cirugía por VATS ha demostrado ser un factor predictor con mortalidad postoperatoria menor a la toracotomía. (105) (106).

Petersen et al encontraron que los pacientes operados mediante VATS estaban en condiciones de iniciar el tratamiento adyuvante antes que los pacientes intervenidos por toracotomía y además la dosis empleada era menor. (107).

1.5.3 VATS 3 puertos

Las resecciones pulmonares mayores clásicas por VATS con tres puertos se realizaban con el método de triangulación colocando un puerto para la cámara en la línea axilar 7° u 8° espacio intercostal, (108) (95) un puerto posterior y un puerto utilitario anterior en el cuarto espacio intercostal. El eje de la operación se realiza de la cadera a la cabeza (94) (109) (110).

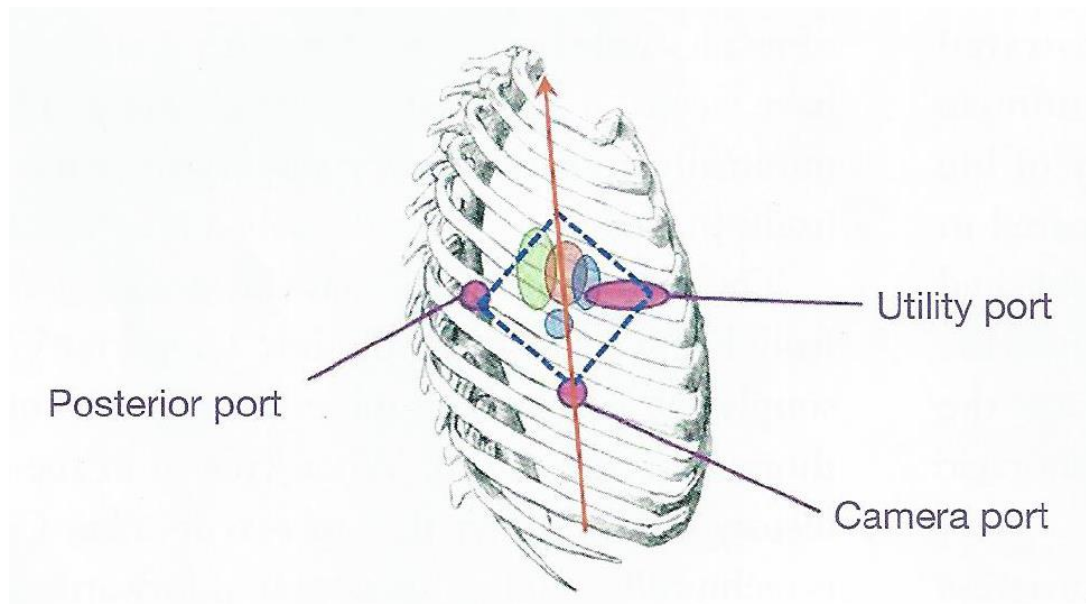


Figura 3: VATS Clásica por tres puertos.

Fuente: Sihoe A. The evolution of minimally invasive thoracic surgery: implications for the practice of uniportal thoracoscopic surgery. Uniportal Video-assisted thoracic surgery. AME.2015:1-11

1.5.4 VATS Modificada 3 puertos

Debido a que la disposición inicial de los puertos no reflejaba como se colocaba el asistente y el cirujano, el Dr. Hansen describió una variante que consistía en el cambio de dirección del eje de trabajo del ombligo al hombro (anterior a posterior y de inferior a superior) (111) (112) (113). Así nació el *abordaje de Copenhagen*. El asistente y cirujano se colocan delante. Se realiza la colocación de la incisión utilitaria anterior de 5 cm, la otra incisión se coloca anterior y baja a nivel del diafragma y la tercera incisión se coloca al mismo nivel posterior siguiendo la línea del musculo latísimo dorsal (114) (115) (116).

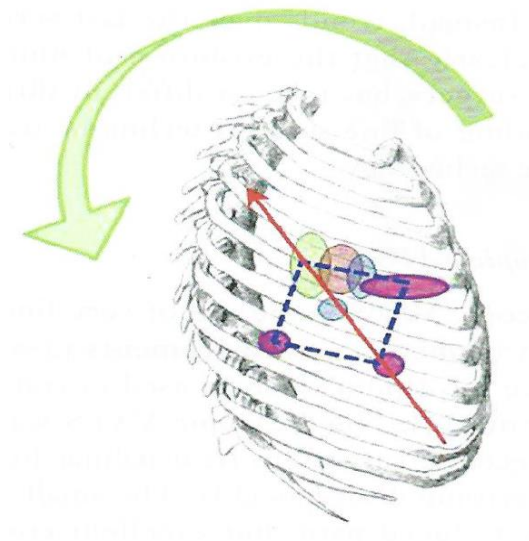


Figura 4: VATS Modificada por 3 puertos. Abordaje de Copenhagen

Fuente: Sihoe A. The evolution of minimally invasive thoracic surgery: implications for the practice of uniportal thoracoscopic surgery. Uniportal Video-assisted thoracic surgery. AME.2015:1-11

1.5.5 VATS 2 puertos

La progresión natural de la VATS ha sido reducir el número de los puertos de trabajo, el puerto posterior que era utilizado para traccionar el pulmón cae en desuso conforme el cirujano va ganando destreza. Esta abordaje de dos puertos fue descrito por el Dr. D'Amico y conocida como *la técnica de Dukes Hospital*. En que se utiliza una incisión utilitaria de 4 cm en el 5° espacio intercostal y la cámara en la línea media axilar en el séptimo espacio intercostal. (117) (103) (119).

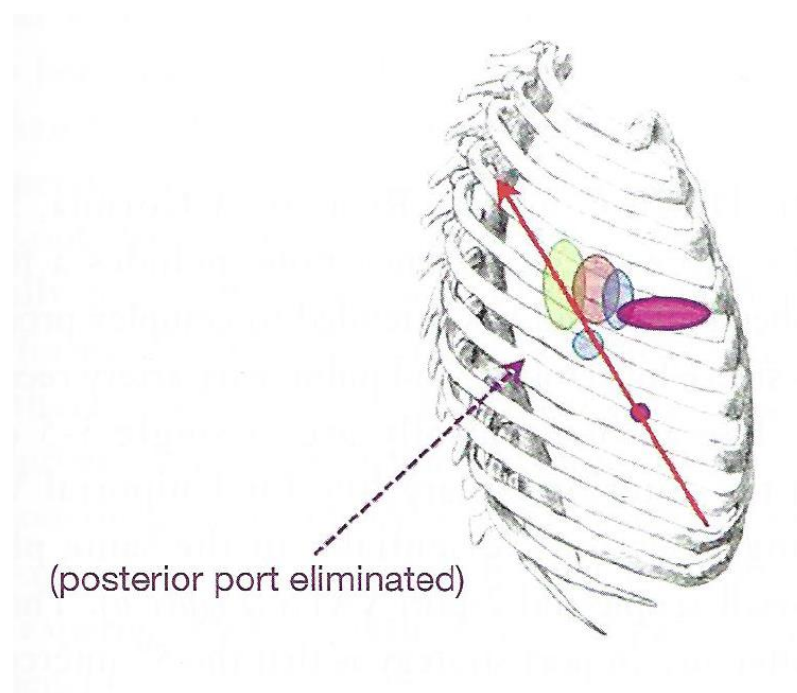


Figura 5: VATS por 2 puertos. Abordaje de Dukes

Fuente: Sihoe A. The evolution of minimally invasive thoracic surgery: implications for the practice of uniportal thoracoscopic surgery. Uniportal Video-assisted thoracic surgery. AME.2015:1-11

1.5.6 VATS Uniportal

El concepto de la resección pulmonar uniportal por VATS fue descrito por el cirujano pionero Dr. Gaetano Rocco a principios de los años dos mil, haciendo una pequeña incisión introduciendo los instrumentos en la misma herida en forma paralela al videotoracoscopio, realizó y describió la experiencia en resecciones pulmonares menores incluyendo resecciones en cuña, neumotórax, biopsias pleurales y pulmonares con buenos resultados (120) (121) (122).

La primera resección pulmonar mayor por abordaje uniportal fue descrita por el Dr. Diego González-Rivas en el año 2011 (123). Desde entonces la técnica ha evolucionado y ha demostrado que es segura, eficaz y reproducible. (124) (125).

Cirugías cada vez más complejas como segmentectomías, neumonectomías, resecciones en manguito, angioplastias, resecciones de carina y resecciones complejas han demostrado ser realizables por abordaje uniportal con los mismos resultados que por abordaje convencional (126-129).

Las resecciones pulmonares mayores VATS por abordaje uniportal han emergido como una técnica menos invasiva al abordaje convencional multipuerto para el tratamiento del cáncer de pulmón, en un estudio por meta análisis se comparan los resultados de lobectomías por VATS por abordaje uniportal y

multipuerto, encontrando resultados más favorables para las resecciones por abordaje uniportal (130).

El abordaje actual uniportal se realiza con una incisión de 3 a 4 cm en el cuarto o quinto espacio intercostal, introduciendo el videotoracoscopio de 30 grados y los instrumentos de disección por la misma herida, la cámara siempre debe permanecer arriba y los instrumentos de trabajo por debajo para facilitar la disección bimanual, la visión es anterior y en túnel facilitando el acceso y la disección del hilio y de las estaciones mediastínicas, además de que el cirujano tiene una posición quirúrgica más ergonómica. (131)

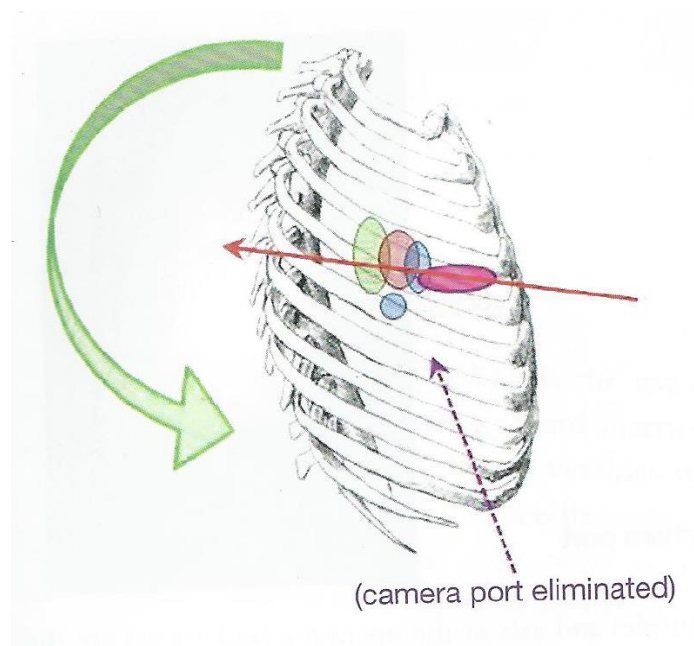


Figura 6: VATS Uniportal.

Fuente: Sihoe A. The evolution of minimally invasive thoracic surgery: implications for the practice of uniportal thoracoscopic surgery. Uniportal Video-assisted thoracic surgery. AME.2015:1-11

No existe un estudio randomizado hasta la fecha que demuestre que la VATS uniportal es mejor que el abordaje convencional o incluso que la toracotomía, aunque si existen estudios de meta análisis que demuestran que la VATS convencional tiene mejores resultados que la toracotomía, y un meta análisis que compara VATS uniportal versus VATS convencional con mejores resultados a favor del abordaje uniportal (130)

Si se ha demostrado que las resecciones mayores por VATS disminuyen los costes y esto se magnifica conforme el cirujano va ganando más experiencia. (132) (133).

El índice de conversión de VATS uniportal a toracotomía es muy variado en la literatura se describe de 3-20% y la mortalidad a 30 días generalmente < 5% (134) (124) (135).

No existen tampoco recomendaciones o unas guías que demuestren cuando hacer una cirugía por VATS uniportal o convencional o cuando hacer cirugía abierta, esto depende de la experiencia del cirujano.

El único consenso que existe publicado de VATS fue llevado a cabo en Edimburgo en el 2012 reuniendo a un panel de 55 expertos donde se sentaron las bases y ciertas recomendaciones para realizar VATS. Se estableció por consenso, que se necesitan entre 50-60 casos para pasar la curva de aprendizaje y llegar al nivel experto, realizar un mínimo de 20 casos al año para mantener la habilidad

quirúrgica en VATS, aunque no existe un artículo que recomiende cuanto tiempo se necesita para aprender VATS.

La curva de aprendizaje de técnicas quirúrgicas depende de la cantidad y frecuencia con que se realice la técnica, ya que es importante tanto adquirir como mantener la destreza, como la supervisión de un experto que permite compensar la inexperiencia del cirujano, acelerar el aprendizaje y con ello aumentar la seguridad y disminuir el riesgo de complicaciones.

En este sentido, el entrenamiento en un centro con volumen regular (CNV) de casos puede llevar más tiempo y menos supervisión pero quizás permite al cirujano consolidar su aprendizaje en el tiempo mientras que en los centros de alto volumen (CAV), el entrenamiento se realiza en un periodo más corto pero requiere más supervisión y el nivel de experto podría alcanzarse antes. Sin embargo, no existe bibliografía que sustente estos dos métodos de aprendizaje.

2 HIPÓTESIS

La aplicación de técnicas mínimamente invasivas mediante toracoscopia video asistida por abordaje uniportal tanto en un centro de regular volumen como en un centro de alto volumen para la realización de resecciones pulmonares mayores en pacientes con cáncer de pulmón permite una disección ganglionar comparable a la cirugía abierta por toracotomía, que es considerada el “gold standard” incluso durante la curva de aprendizaje del cirujano.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo principal

Analizar si la cirugía mínimamente invasiva uniportal en un CNV y en CAV es equivalente a la cirugía abierta ("*gold standar*") desde la curva de aprendizaje.

3.2 Objetivos Secundarios

3.2.1 VATS vs toracotomía abierta:

1. Analizar si la VATS uniportal es equivalente a la cirugía abierta en capacidad de resección de ganglios.
2. Identificar si en el TNMp existe un incremento de estadio de N0 a N1 o N2 entre 5 al 10 % y comparar que esta cifra sea similar en los tres grupos, como marcador de calidad del procedimiento.

3. Comparar las cuatro variables quirúrgicas principales: el tiempo de cirugía, el tiempo de sangrado intraoperatorio, la estancia hospitalaria, días de permanencia de tubo de tórax y las complicaciones entre los grupos de mínima invasión y el "*gold estándar*".

3.2.2 VATS en CNV vs VATS en CAV:

1. Comparar el comportamiento de las siguientes variables en función de la realización de la cirugía de mínima invasión en un CNV y CAV: características sociodemográficas y características clínicas incluyendo estadio inicial clínico.
2. Comparar la tasa de reconversión a cirugía abierta así como el índice de re operación y la mortalidad a 30 días.
3. Contrastar los tipos de cirugías que se realizan en un CNV y en CAV y analizar que cirugía es la más frecuente en cada centro de mínima invasión.
4. Definir los requerimientos para alcanzar el nivel experto en VATS uniportal en función del centro en el que se realiza el aprendizaje.

4 MATERIAL (PACIENTES) Y MÉTODO

4.1 Población

4.1.1 Población Diana

La población diana del presente trabajo es el conjunto de pacientes afectados por cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC) en estadios iniciales I y II susceptibles a tratamiento quirúrgico referidos al servicio de cirugía torácica de los centros participantes (HUCA y SPH).

4.1.2 Centros participantes

El Principado de Asturias se encuentra dividido, en el momento actual, en 8 Áreas Sanitarias que gestionan 7 hospitales públicos, 6 concertados, 78 centros de salud, con una plantilla cercana a los 13.000 trabajadores para una Población de 1.084.341 habitantes aproximadamente (Instituto Nacional de Estadística-INE). El Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) está localizado en el Área Sanitaria IV.

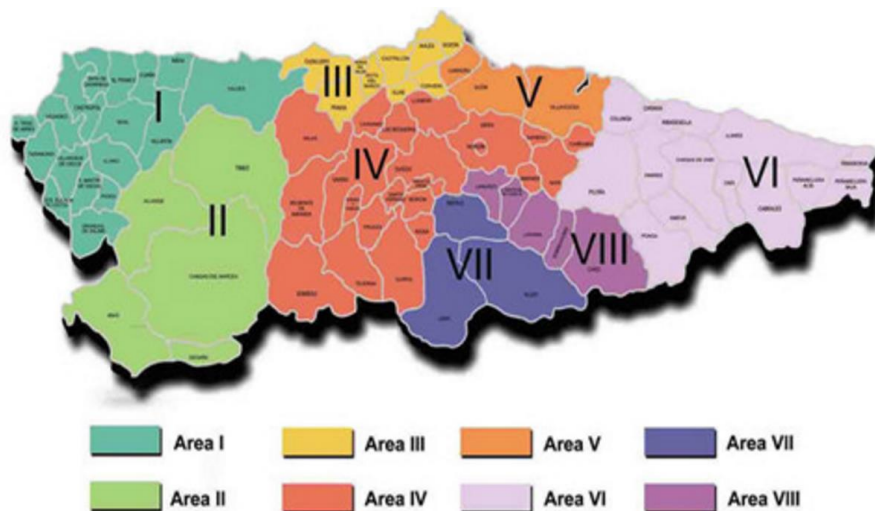


Figura 1: Distribución de Áreas Sanitarias en el Principado de Asturias

El servicio de Cirugía Torácica del HUCA es el Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA) para el tratamiento de patologías que competen a esta especialidad. La población accesible es todo aquel paciente que presenta un CP y es candidato a una cirugía de resección pulmonar. En los últimos años se trataron una media de 300 pacientes por año con esta patología de los cuales al menos 150 casos se realizan por VATS uniportal.

El Shanghai Pulmonary Hospital (SPH), se encuentra en la Provincia de Shanghai en China, Es un Hospital enteramente dedicado a la patología pulmonar que cuenta donde se realizan más de 10,000 cirugías de tórax por año, de las cuales más de 6000 casos se realizan por VATS uniportal. La población accesible es todo aquel paciente que presenta cáncer pulmonar y es candidato a una cirugía de resección pulmonar.

4.2 Sujetos a estudio

En el HUCA, se reclutaron de forma consecutiva 60 pacientes que presentaron una sospecha clínica o confirmación histológica de NSCLC entre marzo de 2012 y marzo de 2013 en los que se estaba indicado el tratamiento quirúrgico con intención curativa.

Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de los 60 casos realizados con anterioridad en el HUCA.

En el periodo entre Marzo de 2015 a Julio de 2015 en el SPH se incluyeron 60 pacientes consecutivos por VATS uniportal.

La indicación de cirugía vino determinada por la decisión del comité multidisciplinario.

En ambos centros los pacientes fueron asignados de manera aleatorizada desde la primera vista médica en consultas externas y la decisión de recibir tratamiento quirúrgico se decidió en una sesión multidisciplinaria.

a) Criterios de inclusión:

1. Pacientes con sospecha clínica o confirmación histológica preoperatoria de NSCLC en estadio inicial IA, IB, IIA y IIB.
2. Pacientes con estadio inicial de CP con una T incluyendo únicamente T1 T2 y T3 (masas \leq a 7 cm)
3. Estudio clínico radiológico N0 en el diagnóstico por imagen mediante tomografía computarizada (TC) con ganglios menor a 2 cm por tomografía o positrón de electrones (PET) negativa.
4. Estudio clínico radiológico M0 en el diagnóstico por imagen mediante tomografía computarizada (TC) o tomografía por positrón de electrones (PET). Sin evidencia de metástasis distancia.
5. Consentimiento informado firmado para la cirugía y para participar en el estudio.

b) Criterios de Exclusión

Se excluirán a los pacientes con metástasis a distancia, afección de los ganglios mediastinos N2 confirmado con estudio diagnóstico EBUS o mediastinoscopia. Pacientes con cirugía previa y pacientes con contraindicación quirúrgica debido a sus comorbilidades.

4.3 Distribución de casos por centro y cirujanos participantes

El HUCA fue designado como CNV. En este centro se realizaron las toracotomías abiertas por parte de un cirujano experto.

El VATS uniportal en este centro se realizó por un cirujano poseía amplia en VATS en procedimientos menores pero sin experiencia previa en resecciones mayores por VATS.

El SPH fue designado como CAV. Los casos en este centro fueron realizados por un cirujano con experiencia en VATS para resecciones menores pero sin experiencia tampoco en resecciones mayores por VATS.

Ambos cirujanos tenían experiencia a nivel experto en toracotomía abierta

4.4 Recogida de Muestras

El procedimiento que se siguió para incluir los pacientes se basó en coleccionar los pacientes tanto de forma verbal y escrita que fueron realizados por VATS uniportal en CNV y CAV durante la curva de aprendizaje de dos cirujanos diferentes con experiencia previa en VATS (resecciones menores) y se comparó con el grupo control que es la toracotomía.

Las muestras estudiadas para la disección ganglionar procedían en todos los casos de cáncer pulmonar de célula no pequeña analizados en el laboratorio de histopatología.

Después de completar la resección pulmonar mayor lobectomía o segmentectomía dependiendo el caso, se realizó disección ganglionar radical sistemática (MLND) siguiendo la técnica por VATS uniportal.

Se realizó la resección de las estaciones mediastínicas con disección bimanual que incluye mano izquierda con el aspirador y mano derecha con el mecanismo de energía (incluyendo armónico o electrocauterio con punta larga o gancho laparoscópico).

4.5 Evaluación de los requerimientos para alcanzar el nivel experto

El criterio para obtener el nivel experto es la obtención de una meseta en el modelo lineal para las variables: días de estancia hospitalaria, días de tubo y duración de la cirugía se presenta una meseta en los modelos lineales.

La determinación del número de casos necesarios para llegar a experto se basa en un modelo lineal en el que los primeros casos definen una pendiente positiva al mejorar la pendiente se convierte en negativa

Para encontrar el número de casos que se necesitan para llegar a experto se ajusta un modelo lineal en los primeros casos, obteniendo una pendiente positiva al mejorar, y en el momento que pasamos a tener una pendiente negativa quiere decir que hemos pasado el nivel experto: esto no me queda nada claro...revisa que lo que he escrito yo es lo que quieres decir.

4.6 Otras variables a medir

4.6.1 Variables biométricas

Las variables biométricas recogidas fueron: edad (años), sexo (hombre y mujer), hábito tabáquico (fumador y no fumador) hábito alcohólico (alcohólico no alcohólico).

4.6.2 Variables clínicas

Las variables clínicas se recogieron a partir del historial del paciente proporcionado por el equipo médico antes de la cirugía.

Se consideraron relevantes para el propósito del estudio aquellas que aumentaban el riesgo quirúrgico y fueron las siguientes: Hipertensión arterial (HTA) , Diabetes Mellitus (DM) y Fibrilación Auricular (FA), se definieron como pacientes diagnosticados con dicha patología antes de la cirugía y con tratamiento farmacológico, obesidad (OBD) se definió como $IMC > 30$, enfermedad neurológica se definió como aquellos pacientes diagnosticados con ataque isquémico transitorio (AIT) previo, tuberculosis (TBC) se definió como infección previa confirmada con *Mycobacterium tuberculosis*, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) diagnosticada por pruebas de función respiratoria, cáncer previo se definió como cualquier historia previa de malignidad en cualquier órgano y antracosis con diagnóstico definitivo en el TNMp.

4.6.3 Complicaciones e índice de conversiones y mortalidad a 30 días.

Se recogieron las variables de complicaciones que ocurrieron durante la cirugía durante el postoperatorio inmediato (es decir del término de la cirugía hasta el día que el paciente fue dado de alta)

- fuga aérea prolongada (fuga que duro más de 5 días después de la cirugía).

- cámara apical (espacio apical demostrado con radiografía postoperatoria sin fuga aérea presente).
- atelectasia demostrada por radiografía con o sin síntomas.
- neumonía postoperatoria confirmada por radiografía de tórax y germen identificado con esputo o lavado bronquial.
- fibrilación auricular demostrada por electrocardiograma y que requirió tratamiento farmacológico.
- sangrado intraoperatorio (sangrado ocurrido durante la cirugía)
- infección quirúrgica aquella demostrada con cultivo de herida y que requirió tratamiento antibiótico y curación de herida.
- hernia quirúrgica como aquella acontecida en el primer mes postoperatorio demostrada por clínica.
- necesidad de válvula de Heimlich al alta..

La mortalidad a 30 días definida como aquella muerte que ocurrió durante la estancia hospitalaria o los 30 días siguientes a la cirugía.

En los sangrados como complicación durante la VATS se incluyeron todos los sangrados que ocurrieron durante el procedimiento tanto los que se pudieron controlar por VATS como los que requirieron conversión a toracotomía. El índice de conversión agrupa todos aquellos casos que durante el procedimiento quirúrgico por VATS fue necesaria conversión a toracotomía ya fuese por

sangrado que no se pudo controlar por VATS, por confusiones anatómicas durante la cirugía, o ganglios demasiados adheridos a estructuras anatómicas.

4.6.4 Variables quirúrgicas

Se consideraron las siguientes:

- sangrado total intraoperatorio (volumen en mililitros), medido al final de la cirugía, siempre excluyendo cualquier tipo de lavado intraoperatorio.
- tiempo quirúrgico (minutos) incluye desde la incisión de la herida hasta el cierre de la misma incluyendo linfadenectomía y colocación de tubo de tórax.
- tiempo de drenaje torácico (días) incluye desde el primer día postoperatorio hasta el día del retiro de tubo de tórax.
- Tiempo de estancia hospitalaria (días) incluye los días de estancia hospitalaria desde su ingreso hasta que el paciente es dado de alta a su domicilio.

Los criterios para retiro de tubo de tórax ausencia; de fuga aérea, drenaje menor de 200 ml en 24 horas y pulmón expandido por radiografía de tórax. Los criterios para alta a domicilio incluyen retiro de tubo de tórax, control satisfactorio del dolor y radiografía de tórax satisfactoria en mismo día del alta.

Estas cuatro variables se analizaron y se compararon entre los grupos CNV y CAV. Además se analizaron y compararon los primeros 30 casos y los últimos 30 casos para ver la evolución quirúrgica de la curva de aprendizaje, para realizar este análisis no se tomaron en cuenta los tiempos de la cirugía de los casos que se convirtieron a toracotomía

4.6.5 Variables relacionadas con el tipo de cirugía

En este apartado se agruparon los tipos de cirugías realizadas:

- incluyendo el lado de la cirugía: derecho o izquierdo.
- tipo de resección: segmentectomía anatómica, lobectomía, neumonectomía u otras (bilobectomía).
- sitio anatómico: superior medio o inferior (lobectomía derecha) e inferior y superior (lobectomía izquierda).

4.6.6 Disección ganglionar y grado de recomendación

Se realizó disección ganglionar mediastínica en todos los casos confirmados histológicamente con cáncer pulmonar durante la curva de aprendizaje de ambos centros. Realizándose siempre en este caso disección ganglionar radical (MLND). Se comparó el estadio inicial clínico TNMc y se comparó con el estadio histopatológico TNMp y se analizaron los casos que subieron de estadio al encontrarse inicialmente N0 o N1 y encontrar en el definitivo N2.

Sabiendo de antemano por la literatura que se debe de encontrar un aumento de estadio en el TNMp de al menos 5 - 10% con respecto al TNMc para saber que la disección ganglionar está cumpliendo las recomendaciones y no se afecte la supervivencia de ciertos pacientes. Se analizó esto durante la curva temprana de aprendizaje en ambos centros de mínima invasión comparando con la toracotomía.

Para analizar tanto el número totales de ganglios mediastínicos e hiliares biopsiados y el promedio de ganglios biopsiados por cirugía no se tomaron en cuenta los pacientes con T0.

4.7 Plan de trabajo

- Reclutamiento de los pacientes en la consulta externa de cirugía torácica aleatorizados y la firma del consentimiento informado para cirugía y para participar en el proyecto.
- Realización de la cirugía según la aleatorización asignada a cada caso
- Seguimiento postoperatorio a los 15 y 30 días del alta
- Recogida de las variables clínicas en la base de datos diseñada para tal fin
- Periodo de estudio desde Marzo de 2012 en Diciembre de 2015.

4.8 Análisis de los datos y Estadística

En primer término se ha realizado una depuración de la base de datos, identificando en cada variable los datos anómalos mediante el Test de Shapiro–Wilk. Todas las variables del estudio se han tabulado en una base de datos en Excel Microsoft, sólo accesible a los investigadores del estudio

4.8.1 Descripción de la muestras

Se han realizado un análisis univariado donde se han descrito las variables de tipo cuantitativo utilizando media y desviación típica y otras medidas de centralización. En el caso de las variables de tipo cualitativo se han mostrado frecuencias y porcentajes válidos.

4.8.2 Estadística descriptiva y comparación de los dos grupos

Para las variables de forma continua se presenta la media, la desviación estándar (sd), la mediana y el rango intercuartílico

La comparación entre centros se realiza mediante el test de Chi-cuadrado o el test de Fisher según corresponda. La comparación en función del tipo de centro se ha realizado a partir del test de Chi Cuadrado o test de Fisher (si en algún caso la frecuencia observada es <5) en el caso de las variables de tipo cualitativo. En el caso de las variables cuantitativas se ha utilizado el Test T-Student o U Mann Whitney (si no se asumía la normalidad). En el caso de las variables cualitativas con más de dos categorías se ha utilizado el test de ANOVA

Se considera que hay diferencias estadísticamente significativas cuando el p-valor (P) resultante de la comparación es inferior a 0.05.

4.8.3 Curvas de aprendizaje

Para realizar este análisis se han seleccionado los 30 primeros y últimos casos de cada centro de mínima invasión y se han comparado las características y variables resultado mediante pruebas de Chi cuadrado o T Student en función del tipo de variable. A continuación se realizaron modelos de regresión lineal con el objetivo de identificar el número mínimo de casos para llegar a un nivel de experto.

En todos los test se ha aceptado una diferencia significativa a partir de un valor $p < 0,05$. Para el análisis de datos se ha utilizado el software R Studio (versión 3.2.5).

4.8.4 Análisis del tipo de cirugías

El número y porcentaje de tipos de cirugía distintos entre los CNV, los CAV y los de toracotomía. Se comparan los distintos tipos de cirugía según centro mediante el test de Fisher.

4.8.5 Análisis de las estaciones ganglionares

Se comparan el número total de estaciones ganglionares mediastínicas e hiliares biopsiadas y el promedio de estaciones ganglionares biopsiadas por cirugía tanto en los CNV y CAV comparando con la toracotomía. Se presenta la media, la desviación típica, la mediana y el rango intercuartílico de los centros a comparar. Se realiza la comparación mediante el test T Student.

5 RESULTADOS

5.1 Descriptiva y comparación de los grupos

5.1.1 Características sociodemográficas

La población de estudio estaba formada por 180 individuos distribuidos en tres grupos de 60 cada uno (toracotomía, VATS en CNV y VTAS en CAV). Predominaron los varones con respecto a las mujeres (n=115, 63,9%) en el total así como en cada subgrupo, no siendo la diferencia significativa entre grupos. La edad resulta estadísticamente significativa comparando los CNV y CAV ($P^1=0.001$), siendo mayores los pacientes del CNV con una media de 64 años mientras que los del CAV tienen alrededor de 57 años de media. También las comparaciones entre los CNV y CAV con el de toracotomía presentan diferencias estadísticamente significativas ($P^{2,3}<0.001$).

En el resto de características sociodemográficas no se observan diferencias estadísticamente significativas entre centros. Ver Tabla 4.

		CNV (n=60)	CAV (n=60)	<i>P</i> ¹	TORACOTOMIA (n=60)	<i>P</i> ²	<i>P</i> ³
Edad (años)	media (sd)	64 (10.2)	57.02 (11.4)	0.001	69.6 (8.5)	<0.001	<0.001
	mediana (IQR)	65 (11)	56 (19.2)		70 (12)		
Sexo	Mujer	16 (26.6%)	25 (41.6%)	0.124	24 (40%)	0.175	1.000
	Varón	44 (73.3%)	35 (58.3%)		36 (60%)		
Fumador	Si	42 (70%)	33 (55%)	0.131	32 (53.3%)	0.091	1.000
	No	18 (30%)	27 (45%)		28 (46.6%)		
Bebedor	Si	27 (45%)	18 (30%)	0.131	28 (46.6%)	1.000	0.091
	No	33 (55%)	42 (70%)		32 (53.3%)		
<i>P</i> ¹ : CNV versus CAV; <i>P</i> ² : CNV versus Toracotomía; <i>P</i> ³ : CAV versus Toracotomía							

Tabla 4: Características sociodemográficas

5.1.2 Características clínicas

En la tabla 5 se muestra una parte de las características clínicas de los pacientes según centro. Ninguna de ellas resulta estadísticamente significativa.

En el CNV hay un 16.6% de los participantes con obesidad, mientras que en el de CAV hay un 6.6%. También hay más presencia de Diabetes Mellitus (DM) en el CNV con un 26.6% frente a un 13.3%, más presencia de Hipertensión arterial (HTA) con 38.3% versus 25%, más presencia de fibrilación auricular (FA) con un 15% versus un 11.6% y una mayor presencia de ataque isquémico transitorio (AIT) con un 10% frente a un 8.3%.

En el CAV hay mayor ausencia de cáncer con un 90% mientras que la ausencia en el CNV es del 66.6%.

En ambos centros los cánceres previos más observados son el de colon y el urotelial. En los participantes del CNV hay más presencia de neumoconiosis con un 20% frente al 18.3% en el CAV

		CNV (n=60)	CAV (n=60)	P^1	TORACOTOMIA (n=60)	P^2	P^3
OBD	Si	10 (16.6%)	4 (6.6%)	0.155	6 (10%)	0.421	0.741
	No	50 (83.3%)	56 (93.3%)		54 (90%)		
DM	Si	16 (26.6%)	8 (13.3%)	0.110	14 (23.3%)	0.833	0.238
	No	44 (73.3%)	52 (86.6%)		46 (76.6%)		
HTA	Si	23 (38.3%)	15 (25%)	0.170	17 (28.3%)	0.333	0.837
	No	37 (61.6%)	45 (75%)		43 (71.6%)		
FA	Si	9 (15%)	7 (11.6%)	0.788	12 (20%)	0.631	0.317
	No	51 (85%)	53 (88.3%)		48 (80%)		
AIT	Si	6 (10%)	5 (8.3%)	1.000	2 (3.3%)	0.272	0.436
	No	54 (90%)	55 (91.6%)		58 (96.6%)		
INF	Si	2 (3.3%)	3 (5%)	1.000	4 (6.6%)	0.679	1.000
	No	58 (96.6%)	57 (95%)		56 (93.3%)		
Cáncer Previo	No	40 (66.6%)	54 (90%)	0.158	51 (85%)	0.438	0.930
	Colon	4 (6.6%)	2 (3.3%)		2 (3.3%)		
	Urotelial	3 (5%)	2 (3.3%)		2 (3.3%)		
	Mama	3 (5%)	1 (1.6%)		3 (5%)		
	Vesical	1 (1.6%)	1 (1.6%)		0 (0%)		
	Recto	2 (3.3%)	0 (0%)		0 (0%)		
	Melanoma	1 (1.6%)	0 (0%)		0 (0%)		
	Pulmonar	2 (3.3%)	0 (0%)		1 (1.6%)		
	Próstata	2 (3.3%)	0 (0%)		1 (1.6%)		
	Tonsilar	2 (3.3%)	0 (0%)		0 (0%)		

P^1 : CNV versus CAV; P^2 : CNV versus Toracotomía; P^3 : CAV versus Toracotomía

Tabla 5: Características clínicas 1

En la tabla 6 se muestran más características clínicas de los pacientes según centro.

En el CNV hay un 35% de los participantes con EPOC, mientras que en el CAV hay un 28.3%. También hay más presencia de TBC en el CNV con un 3.3% frente a un 1.6%. La saturación de oxígeno es levemente menor en el CNV con una media de 96.6% mientras que es de 97.2% en el CAV. El FEV1 del CNV es ligeramente mayor en media con un valor de 87, siendo 86.3 en el CAV. En el caso de FVC es menor en media el del CNV con 87.5 respecto al CAV con una media de 91. El tamaño de la lesión es mayor en media en el CNV con 26.2 mm frente a 24 mm en el CAV. No se realiza PET en el CAV, y el CNV presenta un porcentaje del 87.5% de PET positivo. BAG se ha realizado a un 45.76% en el CNV y a un 33.9% en el CAV.

El población sometida a toracotomía presenta diferencias estadísticamente significativas respecto al CNV, el FEV1 (%) presenta valores en media más elevados que en el CNV (94.7 versus 87.5) y en BAG ya que en el centro de toracotomía se realizó BAG 80% de los casos mientras que en el CNV solo se realizó en el 46%. El centro de toracotomía también presenta diferencias estadísticamente significativas respecto al CAV en la variable tamaño de la lesión que en media es superior en el centro de toracotomía (29.2 versus 26.2), y en la variable BAG ya que en el centro de toracotomía lo hay en el 80% de los casos mientras que en el CAV solo en el 34%

		CNV (n=60)	CAV (n=60)	P ¹	TORACOTOMIA (n=60)	P ²	P ³
EPOC	Si	21 (35%)	17 (28.3%)	0.556	15 (25%)	0.319	0.836
	No	39 (65%)	43 (71.6%)		45 (75%)		
TBC	Yes	2 (3.3%)	1 (1.6%)	1.000	3 (5%)	1.000	0.619
	No	58 (96.6%)	59 (98.3%)		57 (95%)		
Síntomas	Neumonía	2 (3.3%)	3 (5%)	<0.001	3 (5%)	<0.001	1.000
	Disnea	3 (5%)	0 (0%)		0 (0%)		
	Atelectasias	1 (1.6%)	0 (0%)		0 (0%)		
	Tos	1 (1.6%)	0 (0%)		0 (0%)		
	Hemoptisis	2 (3.3%)	0 (0%)		0 (0%)		
Saturación de O2 (%)	media (sd)	96.6 (2.36)	97.1 (1.3)	0.294	97.18 (1.2)	0.256	0.994
	mediana (IQR)	97 (2)	97.5 (2)		97 (2)		
FEV1 (%)	media (sd)	87 (18.6)	86.3 (17.3)	0.898	85.7 (17.2)	0.733	0.803
	mediana (IQR)	88 (27.7)	89 (21)		86.5 (20.2)		
FVC (%)	media (sd)	87.5 (19.5)	91 (16.5)	0.285	94.7 (17.1)	0.037	0.368
	mediana (IQR)	84 (29)	88.1 (20)		90 (23.5)		
Diámetro lesión (mm)	media (sd)	26.2 (14.6)	24 (14.1)	0.310	29.2 (15.7)	0.210	0.023
	mediana (IQR)	23.5 (13.2)	20.5 (13.5)		24 (15)		
Broncoscopia	Si	52 (88.1%)	56 (93.3%)	0.508	59 (98%)	<0.001	<0.001
	No	7 (11.8%)	4 (6.6%)		1 (2%)		
Positive PET	Si	49 (87.5%)	0 (0%)	-	59 (98.3%)	0.053	-
	No	7 (12.5%)	0 (0%)		1 (1.6%)		
BAG	Si	27 (45.7%)	20 (33.9%)	0.259	48 (80%)	<0.001	<0.001
	No	32 (54.2%)	39 (66.1%)		11 (18.3%)		

P¹: CNV versus CAV; P²: CNV versus Toracotomía; P³: CAV versus Toracotomía

Tabla 6: Características clínicas 2

En la tabla 7 se muestran más características clínicas de los pacientes según centro. La variable que presenta diferencias estadísticamente significativas ($P < 0.001$) es el número de ganglios mediastínicos resecados con una media de 3.2 en el CNV y una media de 4.2 en el CAV. También la presencia de antracosis resulta estadísticamente significativa ($P < 0.001$) con una presencia del 31.6% en el CNV y solo un 20% en el CAV.

El resto de variables de esta tabla no presentan diferencias estadísticamente significativas. Las adhesiones pleurales en el CNV son del 28.3% y del 25% en el CAV. En el CNV un 25% de los casos presentan complicaciones y un 13.4% en el CAV. Un 13.3% de los casos en el CNV presentan fuga aérea prolongada y un 5% en el CAV. Un 3.3% de casos en el CNV tienen cámara apical y ninguno en el CAV, la presencia de atelectasia es igual en ambos centros con solo un 1.6%.

Presentan diferencias estadísticamente significativas las variables de conversiones a toracotomía ($P = 0.038$) presente en el 13.3% del CNV y solo en un 1.67% en el CAV, la analgesia ($P < 0.001$) ya que en ningún caso del CAV está presente y en todos los CNV si, siendo el bloque intercostal el más frecuente con un 58.3% seguido de la epidural con un 21.6% y la duración total de la intervención ($P < 0.001$) siendo de 292.75 minutos de media en CNV y de 221.18 min en el CAV.

Referente a FA solo 2 casos en el CAV y ninguno en el CNV. En el CNV se han presentado un 6.6% de infecciones de herida y 1.6% en el CAV. En

ninguno de los dos centros ha aparecido hernia pulmonar postoperatoria. La válvula de Heimlich ha estado en el 8.3% de CNV y en el CAV como el caso de la re-intervención quirúrgica, solo presente en el 3.3% de los casos del CNV. Ningún paciente falleció en 30 días en el CNV y ninguno en el CAV.

El centro de toracotomía presenta diferencias estadísticamente significativas en la variable diagnóstico de la histología preoperatoria respecto tanto al CNV como al CAV, en número de ganglios mediastínicos resecados presenta diferencias respecto al CNV, siendo superior en media la del centro de toracotomía (4.1 versus 3.1), se produjeron más adhesiones pleurales en el CAV ya que en el centro de toracotomía hay en el 45% y en el CAV en el 25%. El resto de variables no presentan diferencias entre el centro de toracotomía y los otros centros

El centro de toracotomía presenta diferencias con el CNV en las variables FA ($P^2=0.036$), Analgesia ($P^2<0.001$) y duración total ($P^2<0.001$). Y con el CAV en la variable Analgesia ($P^3<0.001$)

		CNV (n=60)	CAV (n=60)	<i>p</i> ¹	TORACOTOMIA (n=60)	<i>p</i> ²	<i>p</i> ³
Estaciones mediastínicas	media (sd)	3.2 (0.57)	4.27 (0.86)	<0.001	4.12 (0.83)	<0.001	0.176
	mediana (IQR)	3 (1)	5 (2)		4 (1)		
Adherencias pleural	Si	17 (28.3%)	15 (25%)	0.836	27 (45%)	0.088	0.035
	No	43 (71.6%)	45 (75%)		33 (55%)		
Antracosis	Si	19 (31.6%)	12 (20%)	<0.001	8 (13.3%)	0.029	0.038
	No	41 (68.3%)	59 (98.3%)		52 (86.6%)		
Complicaciones	Si	15 (25%)	8 (13.4%)	0.254	18 (30%)	0.683	0.080
	No	45 (75%)	52 (86.6%)		42 (70%)		
Fuga aérea prolongada	Si	8 (13.3%)	3 (5%)	0.206	7 (11.6%)	1.000	0.322
	No	52 (86.6%)	57 (95%)		53 (88.3%)		
Cámara apical	Si	2 (3.3%)	0 (0%)	0.476	3 (5%)	1.000	0.242
	No	58 (96.6%)	60 (100%)		57 (95%)		
Atelectasias	Si	1 (1.6%)	1 (1.6%)	1.000	6 (10%)	0.119	0.119
	No	59 (98.3%)	59 (98.3%)		54 (90%)		

Tabla 7: Características clínicas 3

FA	Si	0 (0%)	2 (3.3%)	0.476	6 (10%)	0.036	0.272
	No	60 (100%)	58 (96.7%)		54 (90%)		
Infección de herida	Si	4 (6.6%)	1 (1.6%)	0.127	2 (3.3%)	0.675	0.476
	No	56 (93.3%)	60 (100%)		58 (96.6%)		
Hernia pulmonar	Si	0 (0%)	0 (0%)	-	0 (0%)	-	-
	No	60 (100%)	60 (100%)		60 (100%)		
Válvula Heimlich	Si	5 (8.3%)	0 (0%)	0.068	5 (8.3%)	1.000	0.068
	No	55 (91.6%)	60 (100%)		55 (91.6%)		
Conversión a toracotomía	Si	8 (13.3%)	1 (1.6%)	0.038	-	-	-
	No	52 (86.6%)	59 (98.3%)				
Re intervención	No	58 (96.6%)	60 (100%)	0.476	60 (100%)	0.476	1.000
	Fuga aérea	2 (3.3%)	0 (0%)		0 (0%)		
Mortalidad a 30 días	Si	1 (1.6%)	0 (0%)	1.000	2 (3.3%)	1.000	0.476
	No	59 (98.3%)	60 (100%)		58 (96.6%)		
Analgesia	No	0 (0%)	60 (100%)	<0.001	0 (0%)	<0.001	<0.001
	Bloqueo	35 (58.3%)	0 (0%)		0 (0%)		
	Epidural	13 (21.6%)	0 (0%)		59 (98.3%)		
	Paravertebral	12 (20%)	0 (0%)		1 (1.7%)		
Duración total (min)	media (sd)	292.7 (78)	221.1 (44.1)	<0.001	207.9 (42.2)	<0.001	0.112
	mediana (IQR)	287.5 (106.2)	213.5 (69)		205 (42.5)		
<i>P¹: CNV versus CAV; P²: CNV versus Toracotomía; P³: CAV versus Toracotomía</i>							

Continuación Tabla 7: Características clínicas 3

En la tabla 8 se muestran más características clínicas de los pacientes según centro. Ninguna de las variables ha resultado estadísticamente significativa.

El diagnóstico final más frecuente ha sido adenocarcinoma (ADC) en ambos centros, presente en un 58.3% en el CNV y en el 46.6% en el CAV y 48.3% en toracotomía

En el CNV los siguientes diagnósticos finales más frecuentes han sido el SCC con un 18.3% y la metástasis con un 8.3%, en el CAV han sido el MIA con un 18.3%, el AIS con un 15% y el SCC con un 13.3%. En ambos centros el TNMc más frecuente ha sido el T1aN0M0 con un 45% en el CNV y un 48.33% en el CAV. El Estadio clínico (Ec) más frecuente también coincide en ambos centros siendo el IA con 58.33% de los casos del CNV y un 68.33% en el CAV. El TNMp más frecuente es el T1aN0M0 con un 41.67% de los casos del CNV y un 48.33% en el CAV. El Estadio histopatológico (Ep) más frecuente ha sido IA en ambos centros.

El centro de toracotomía presenta diferencias con el CNV en las variables TNMc ($P^2=0.042$), Ec ($P^2=0.024$) y Ep ($P^2=0.026$). Y con el CAV en la variable Ec ($P^3=0.027$), TNMp ($P^3=0.012$) y Ep ($P^3=0.012$).

		CNV (n=60)	CAV (n=60)	<i>p</i> ¹	TORACOTOMIA (n=60)	<i>p</i> ²	<i>p</i> ³
Diagnóstico final	ADC	35 (58.33%)	28 (46.67%)	-	29 (48.33%)	-	-
	Epidermoide	11 (18.33%)	8 (13.3%)		25 (41.67%)		
	MIA	0 (0%)	11 (18.33%)		0 (0%)		
	AIS	0 (0%)	9 (15%)		0 (0%)		
	Metástasis	5 (8.33%)	0 (0%)		0 (0%)		
	Hamartoma	2 (3.33%)	1 (1.67%)		0 (0%)		
	Carcinoide	2 (3.33%)	0 (0%)		1 (1.67%)		
	Neuroendocrino	2 (3.33%)	0 (0%)		2 (3.33%)		
	TB	0 (0%)	2 (3.33%)		0 (0%)		
	ADH	0 (0%)	1 (1.67%)		0 (0%)		
	Leiomyosarcoma	1 (1.67%)	0 (0%)		3 (5%)		
	Sarcomatoide	1 (1.67%)	0 (0%)		0 (0%)		
	Célula pequeña	1 (1.67%)	0 (0%)		0 (0%)		
TNMc	T0	7 (11.67%)	4 (6.67%)	0.844	0 (0%)	0.042	0.070
	T1aN0M0	27 (45%)	29 (48.33%)		20 (33.33%)		
	T1bN0M0	9 (15%)	13 (21.67%)		12 (20%)		
	T2aN0M0	12 (20%)	9 (15%)		19 (31.67%)		
	T2bN0M0	3 (5%)	3 (5%)		4 (6.67%)		
	T3N0M0	2 (3.33%)	2 (3.33%)		4 (6.67%)		
	T3N1M0	0 (0%)	0 (0%)		1 (1.67%)		
Ec	T0	7 (11.67%)	4 (6.67%)	0.723	0 (0%)	0.024	0.027
	IA	35 (58.33%)	41 (68.33%)		32 (53.33%)		

	IB	11 (18.33%)	10 (16.67%)		14 (23.33%)		
	IIA	4 (6.67%)	2 (3.33%)		9 (15%)		
	IIB	2 (3.33%)	3 (5%)		5 (8.33%)		
TNMP	T0	7 (11.67%)	4 (6.67%)	0.899	0 (0%)	0.052	0.012
	T1aN0M0	25 (41.67%)	29 (48.33%)		17 (28.33%)		
	T1aN1M0	1 (1.67%)	0 (0%)		2 (3.33%)		
	T1aN2M0	1 (1.67%)	0 (0%)		0 (0%)		
	T1bN0M0	8 (13.33%)	12 (20%)		7 (11.67%)		
	T1bN1M0	1 (1.67%)	1 (1.67%)		1 (1.67%)		
	T2aN0M0	11 (18.33%)	7 (11.67%)		19 (31.67%)		
	T2aN1M0	0 (0%)	1 (1.67%)		1 (1.67%)		
	T2aN2M0	1 (1.67%)	1 (1.67%)		1 (1.67%)		
	T2bN0M0	3 (5%)	3 (5%)		4 (10%)		
	T2bN2M0	0 (0%)	0 (0%)		1 (1.67%)		
	T3N0M0	2 (3.33%)	2 (3.33%)		6		
	T3N1M0	0 (0%)	0 (0%)		1 (1.67%)		
	Ep	T0	7 (11.67%)		4 (6.67%)		
IA		33 (55%)	40 (66.67%)	27 (45%)			
IB		11 (18.33%)	8 (13.33%)	15 (25%)			
IIA		5 (8.33%)	3 (5%)	11 (18.33%)			
IIB		2 (3.33%)	4 (6.67%)	5 (8.33%)			
IIIA		2 (3.33%)	1 (1.67%)	2 (3.33%)			
<i>P¹: CNV versus CAV; P²: CNV versus Toracotomía; P³: CAV versus Toracotomía</i>							

Tabla 8. Características clínicas 4

5.1.3 Variables quirúrgicas

En la tabla 9 se muestra que en tres de las 4 variables principales presentan diferencias estadísticamente significativas, la duración del drenaje fue superior en el CNV comparado con el CAV (3.8 días vs 2.92 días, $p=0,040$) al igual que la duración de la cirugía (240,25 min vs 192,3 min, $p=0,001$) y el sangrado operatorio (200 min. vs 167 min. en el CAV, $p=0,001$)

La estancia hospitalaria fue similar en ambos centros (5,4 días en el CNV y 4,38 días en el CAV)

		CNV (n=60)	CAV (n=60)	P^1	TORACOTOMIA (n=60)	P^2	P^3
Días de tubo de tórax	media (sd)	3.8 (2.4)	2.9 (0.9)	0.040	6.4 (2.2)	<0.001	<0.001
	mediana (IQR)	3 (2)	3 (1)		6 (2)		
Días de estancia hospitalaria	media (sd)	5.4 (2.4)	4.38 (1)	0.055	7.4 (2)	<0.001	<0.001
	mediana (IQR)	5 (2.2)	4 (1)		7 (2)		
Duración de cirugía (min)	media (sd)	240.2 (75.9)	192.3 (45.4)	<0.001	149.05 (33.8)	<0.001	<0.001
	mediana (IQR)	240 (100)	180 (72.5)		150 (41.7)		
Sangrado operatorio (ml)	media (sd)	200.8 (102.4)	167.9 (94.4)	<0.001	536.4 (101.9)	<0.001	<0.001
	mediana (IQR)	180 (47.7)	147 (23.5)		500 (51.2)		
<i>P¹: CNV versus CAV; P²: CNV versus Toracotomía; P³: CAV versus Toracotomía</i>							

Tabla 9: Descriptiva de las variables principales

5.1.4 Análisis por cirugía realizada

En la tabla 10 se muestra el número y porcentaje de tipos de cirugía distintos entre los CNV, CAV y los de toracotomía.

Se observan diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de cirugía empleada en los CNV y CAV (p -valor=0.003). El tipo de cirugía más utilizado en el CAV es LSD con el 41.67% de los casos seguido del tipo de cirugía LSI (20%). En el CNV, el tipo de cirugía más usado es LSI (31.67%) seguido de LII (25%). También se observan diferencias estadísticamente significativas entre el CNV y el de toracotomía.

La Figura 7 muestra gráficamente las diferencias entre tipos de cirugía entre los centros.

		CNV		CAV		<i>p</i> ¹	Toracotomía		<i>p</i> ²	<i>p</i> ³
		N	%	n	%		n	%		
Cirugía	LSD	12	20.00	25	41.67	0.003	25	41.67	0.006	0.070
	LM	2	3.33	2	3.33		4	6.67		
	LID	7	11.67	4	6.67		11	18.33		
	LSI	19	31.67	12	20.00		16	26.67		
	LII	15	25.00	4	6.67		4	6.67		
	SEGMENTECTOMIAS	2	3.33	13	21.67		0	0.00		
	OTRAS	3	5.00	0	0.00		0	0.00		
<i>P</i> ¹ : CNV versus CAV; <i>P</i> ² : CNV versus Toracotomía; <i>P</i> ³ : CAV versus Toracotomía										

Tabla 10: Tipos de cirugía según CNV versus CAV

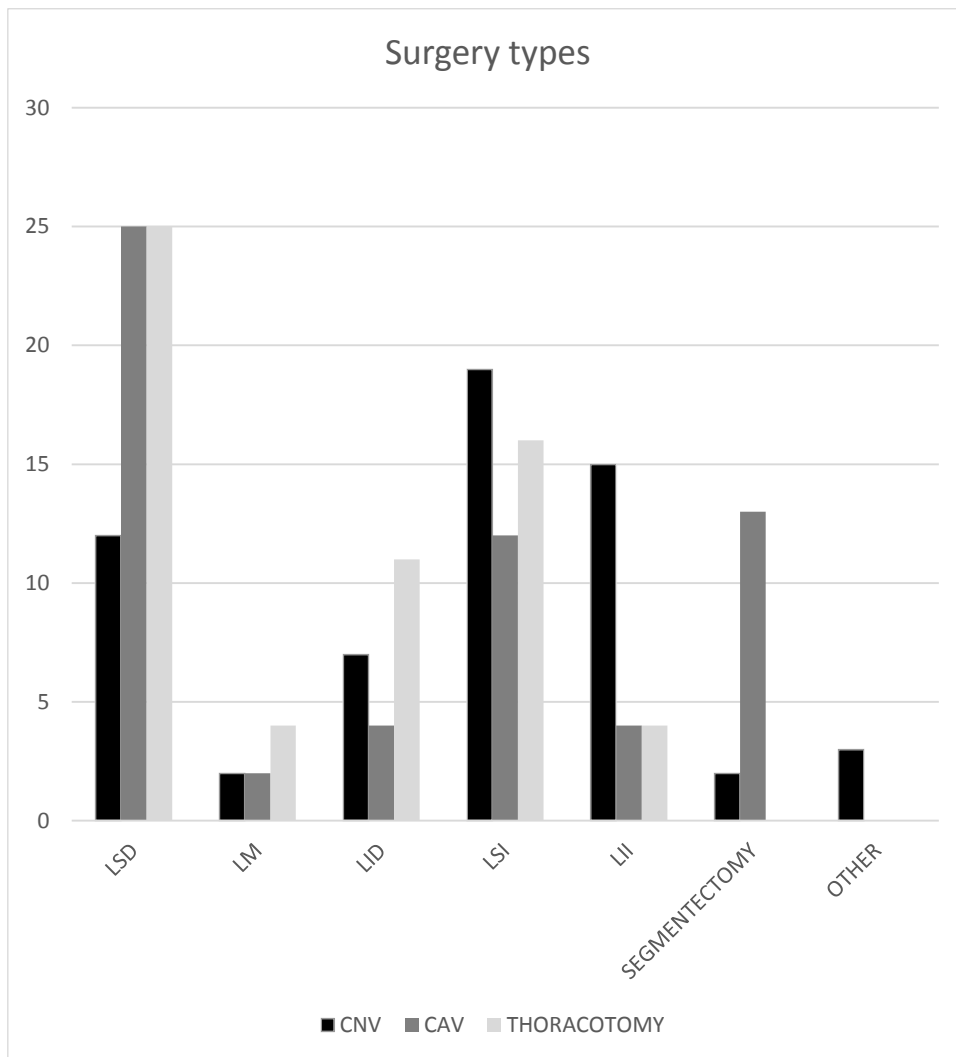


Figura 7: Tipos de cirugía según CNV versus CAV versus toracotomía.

5.2 Curvas de Aprendizaje

5.2.1 Comparación de los primeros 30 casos versus los últimos 30 casos en el CNV

En el CNV solo la duración de la cirugía presenta diferencias estadísticamente significativas ($P < 0.001$) siendo la media a los primeros 30 casos de 283 min y de 197.5 min en los últimos 30 casos.

La media de días de drenaje es un poco mayor en los primeros 30 días, siendo de 4 días en los primeros 30 casos y de 3.6 en los últimos 30, lo mismo con los días de estancia hospitalaria con una media de 5.8 días los primeros 30 casos y de 5 en los últimos 30. El sangrado es más abundante en los primeros 30 días 200 ml frente a 157 en los últimos 30 días, lo mismo en las complicaciones, más frecuentes los primeros 30 casos con un 33.3% frente a los últimos 30 casos 16.67%.

En la figura 11 se puede observar que han mejorado los resultados entre el principio de la curva de aprendizaje, sobretodo en la duración de la cirugía y el sangrado intraoperatorio.

		CNV		
		Primeros 30 cases	Ultimos 30 cases	<i>P</i>
Duración tubo de tórax (días)	media (sd)	4 (3.05)	3.6 (1.59)	0.728
	mediana (IQR)	3 (3)	3 (1)	
Días de estancia hospitalaria (días)	media (sd)	5.8 (2.89)	5 (1.76)	0.592
	mediana (IQR)	4.5 (3)	5 (1)	
Duración de la cirugía (min)	media (sd)	283 (72.86)	197.5 (51.36)	<0.001
	mediana (IQR)	255 (93.75)	180 (78.75)	
Sangrado intraoperatorio (ml)	media (sd)	234.53 (121.11)	167.23 (65.78)	<0.001
	mediana (IQR)	200 (37.5)	156.5 (40.0)	
	No	23 (76.67%)	27 (90%)	
Complicaciones	Si	10 (33.33%)	5 (16.67%)	0.233
	No	20 (66.67%)	25 (83.33%)	

Tabla 11: Comparación de las variables principales en el CNV, primeros 30 casos versus últimos 30 casos

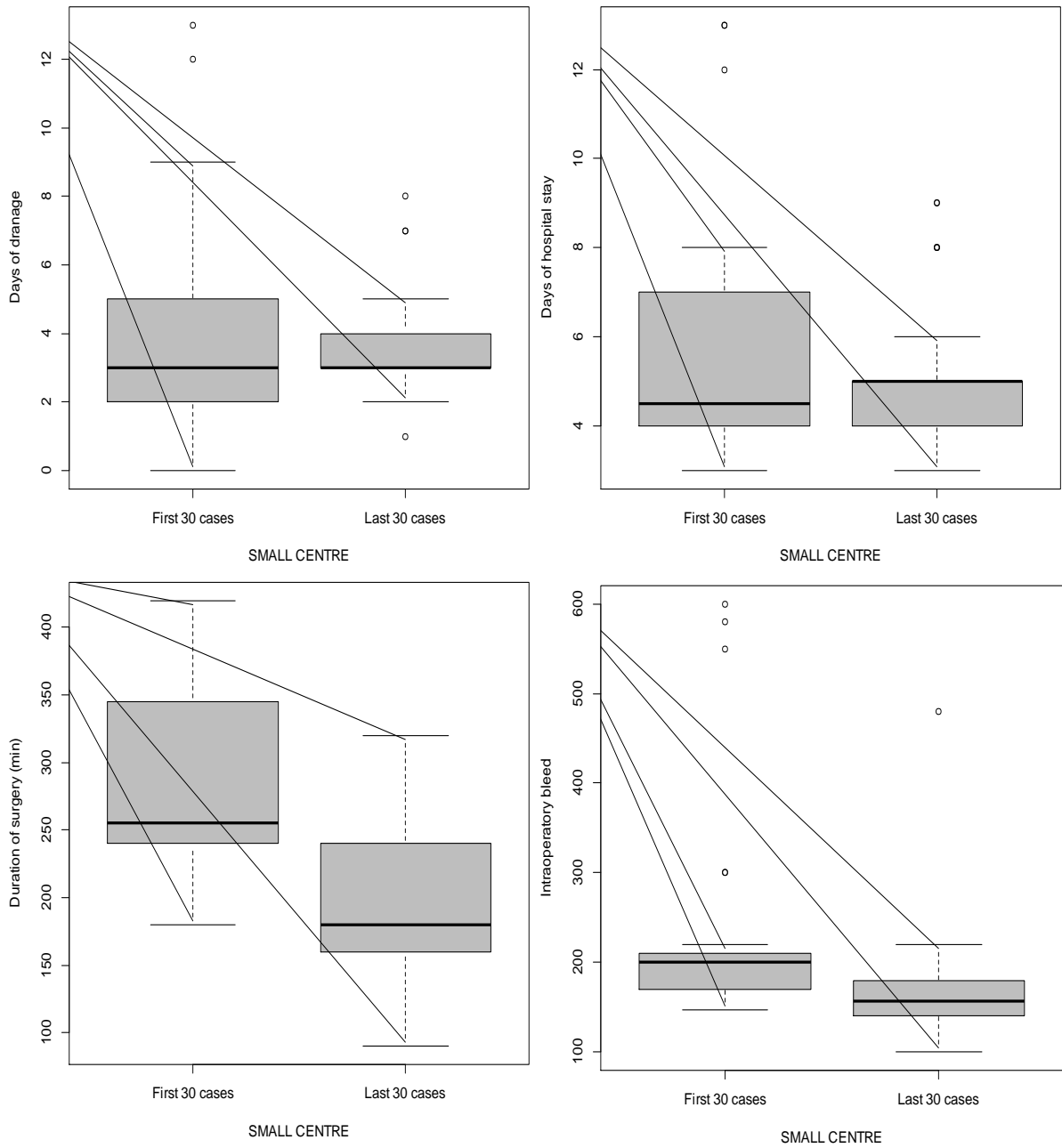


Figura 8. Comparación de las variables principales continuas en el CNV, primeros 30 casos versus últimos 30 casos

5.2.2 Comparación de los primeros 30 casos versus los últimos 30 casos en el CAV

En el CAV resultan estadísticamente significativas los días de estancia hospitalaria ($P=0.015$) con una media de 4.73 días en los 30 primeros casos y de 4.03 días en los últimos 30 casos, y la duración de la cirugía ($P<0.001$) siendo la media a los primeros 30 casos de 215.27 min y de 169.5 min en los últimos 30 casos.

La media de días de drenaje es un poco mayor en los primeros 30 días, siendo de 3.17 días en los primeros 30 casos y de 2.67 en los últimos 30. El sangrado es más abundante en los primeros 30 días con un 170 ml frente a 165 ml en los últimos 30 días, lo mismo en las complicaciones, más frecuentes los primeros 30 casos con un 20% frente a los últimos 30 casos 10%.

En la figura 9 se describen con más detalle los valores de cada variable.

CAV				
		Primeros 30 casos	Ultimos 30 casos	<i>P</i>
Duración tubo de tórax (días)	media (sd)	3.17 (1.21)	2.67 (0.61)	0.071
	mediana (IQR)	3 (1.5)	3 (1)	
Días de estancia hospitalaria (días)	media (sd)	4.73 (1.23)	4.03 (0.67)	0.015
	mediana (IQR)	5 (1)	4 (0)	
Duración de la cirugía (min)	media (sd)	215.27 (36.47)	169.50 (42.31)	<0.001
	mediana (IQR)	211.5 (58.75)	167.5 (30)	
Sangrado intraoperatorio (ml)	media (sd)	170.8 (78.75)	165.10 (109.19)	0.023
	mediana (IQR)	155 (22.75)	147 (30.25)	
Complicaciones	Si	6 (20%)	3 (10%)	0.472
	No	24 (80%)	27 (90%)	

Tabla 12: Comparación de las variables principales en el CAV, primeros 30 casos versus últimos 30 casos

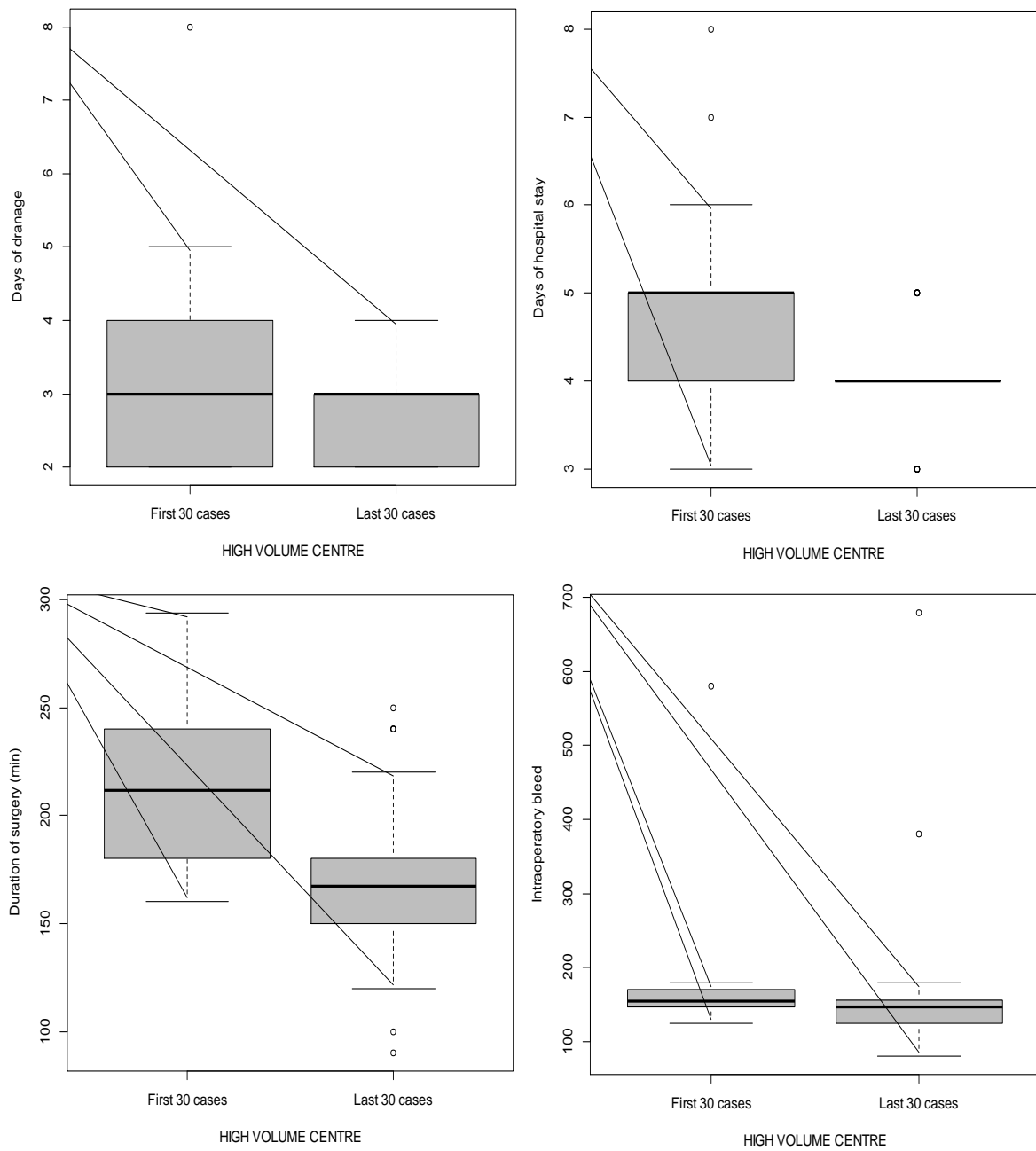


Figura 9: Comparación de las variables principales continuas en el CAV, primeros 30 casos versus últimos 30 casos

5.2.3 ¿Cuántos casos de experiencia se necesitan para llegar a nivel experto en un CNV?

En este apartado se evalúa el número de casos necesarios para llegar a nivel experto en el CNV. El nivel de experto se consigue cuando en los variables días de estancia hospitalaria, días de tubo y duración de la cirugía se presenta una meseta.

En el caso de días de tubo, se considera nivel experto al pasar los 30 casos (Figura 10), para la estancia hospitalaria se obtiene que se considera nivel experto a los 32 casos (Figura11), para la duración de la cirugía no se encuentra una meseta propiamente dicha en los primeros 60 casos (Figura 12) y para el sagrado intraoperatorio se considera nivel experto en el caso 30.

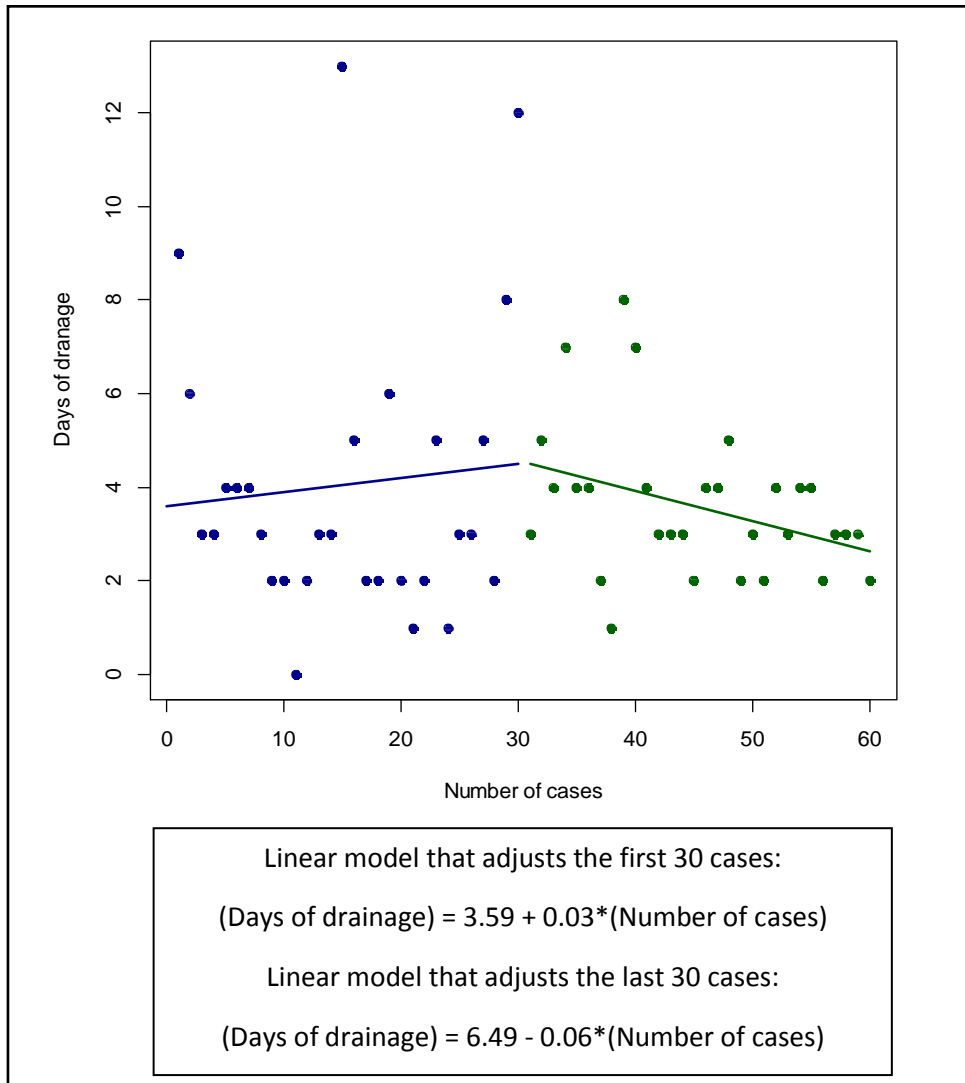


Figura 10: Evaluación del número de casos para llegar a nivel experto en la variable días de tubo en el CNV

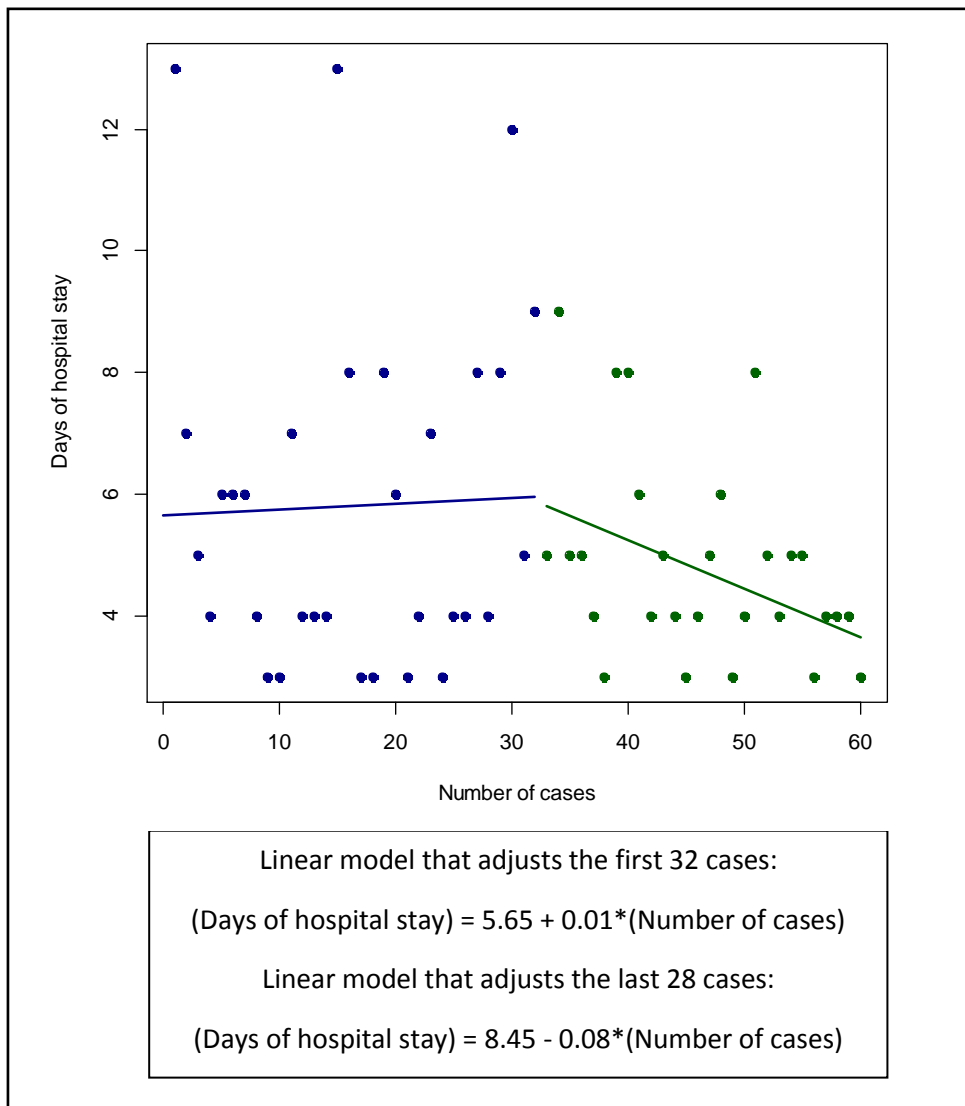


Figura 11: Evaluación del número de casos para llegar a nivel experto en la variable días de estancia hospitalaria en el CNV.

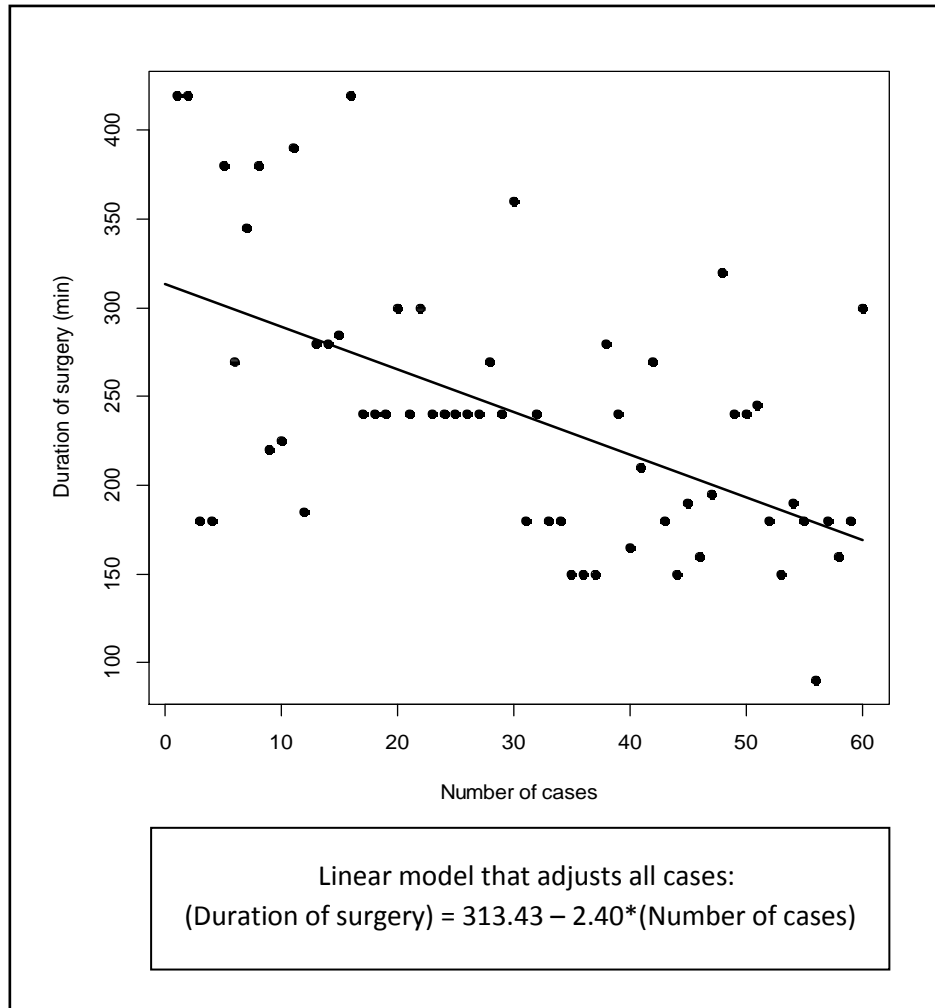


Figura 12: Evaluación del número de casos para llegar a nivel experto en la variable duración de la cirugía en el CNV.

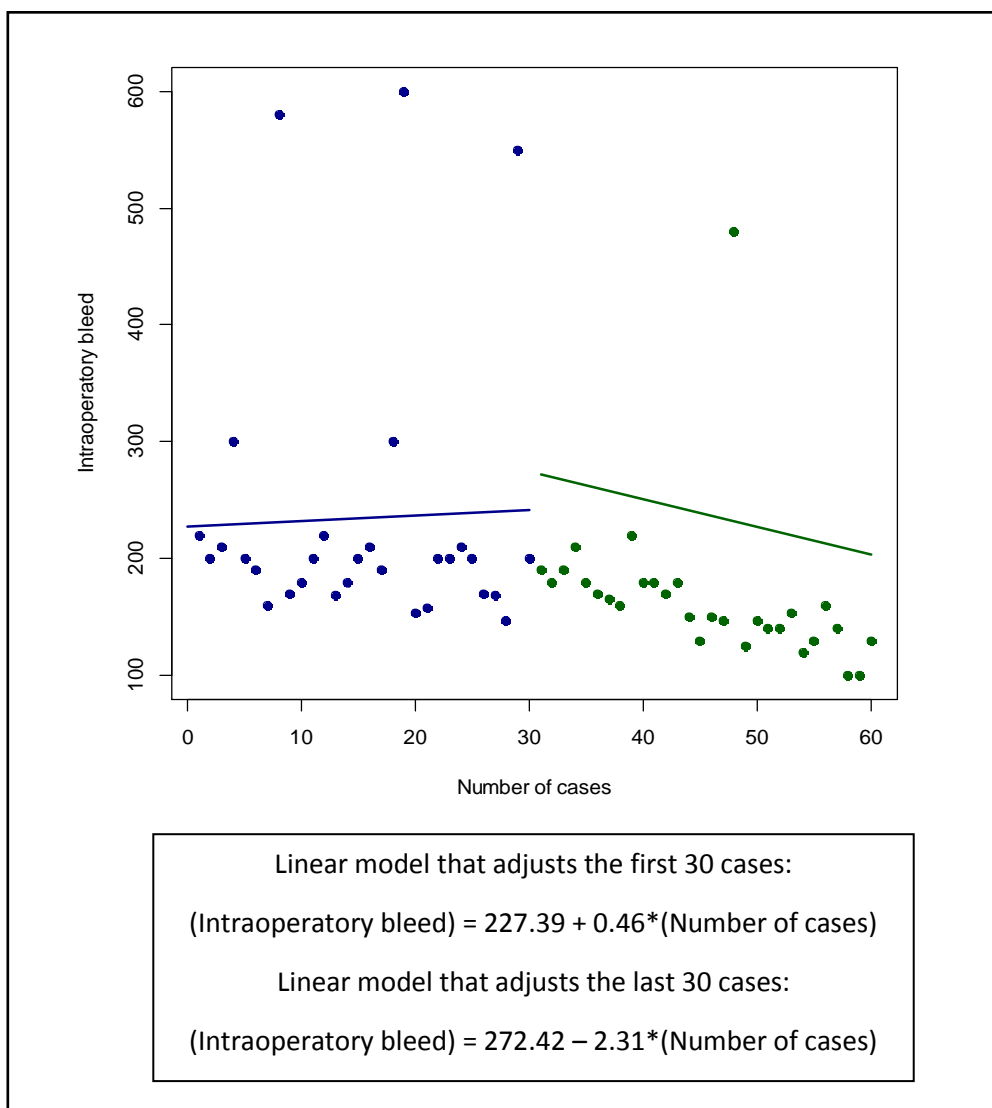


Figura 13: Evaluación del número de casos para llegar a nivel experto en la variable sangrado intraoperatorio en el CNV

5.2.4 ¿Cuántos casos de experiencia se necesitan para llegar a nivel experto en un CAV?

En este apartado se evalúa el número de casos necesarios para llegar a nivel experto en el CAV siguiendo la misma metodología que en el apartado anterior.

En el caso de días de tubo, se considera nivel experto al pasar los 10 casos (Figura 14), para la estancia hospitalaria se obtiene que se considera nivel experto a los 9 casos (Figura 15) igual que para la duración de la cirugía ya que se considera nivel experto a los 30 casos (Figura 16). Para el sangrado intraoperatorio no se observa ninguna meseta para considerar nivel experto (Figura 17).

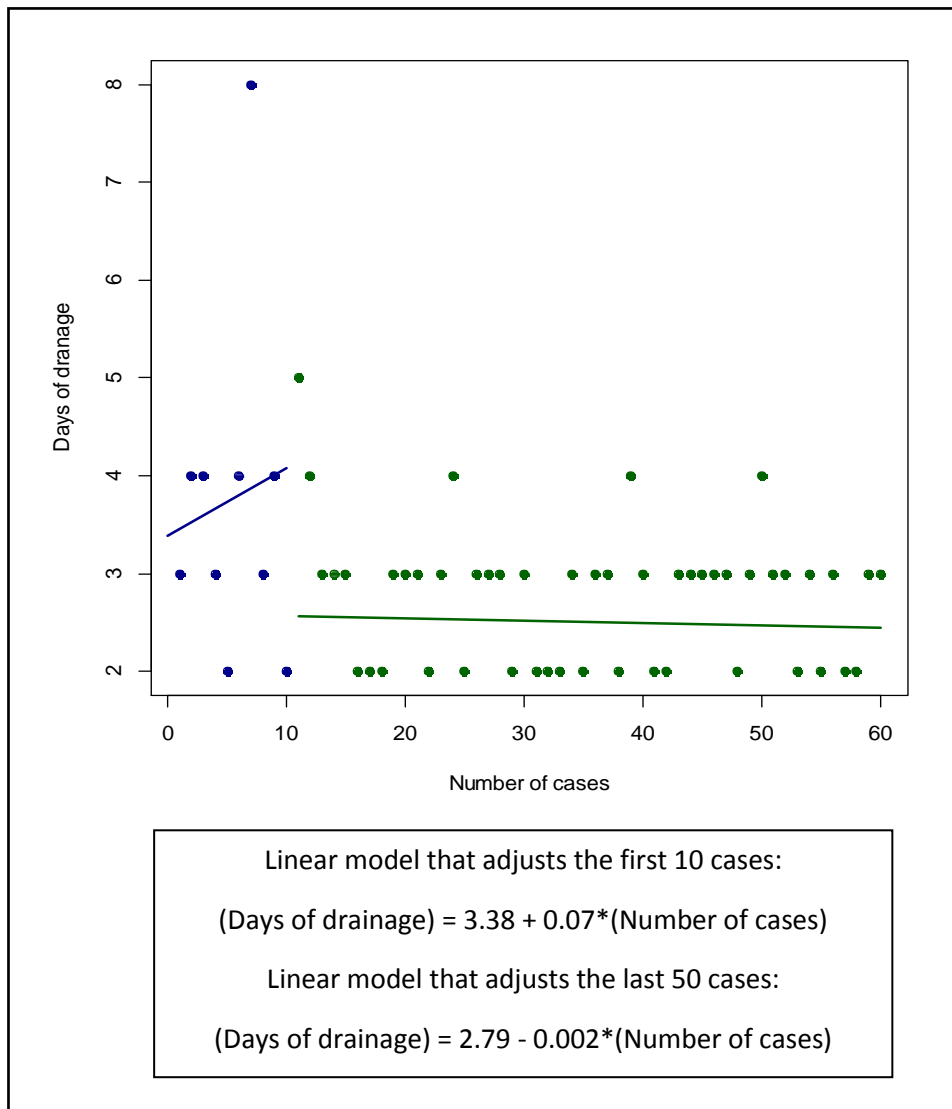


Figura 14: Evaluación del número de casos para llegar a nivel experto en la variable días de tubo en el CAV.

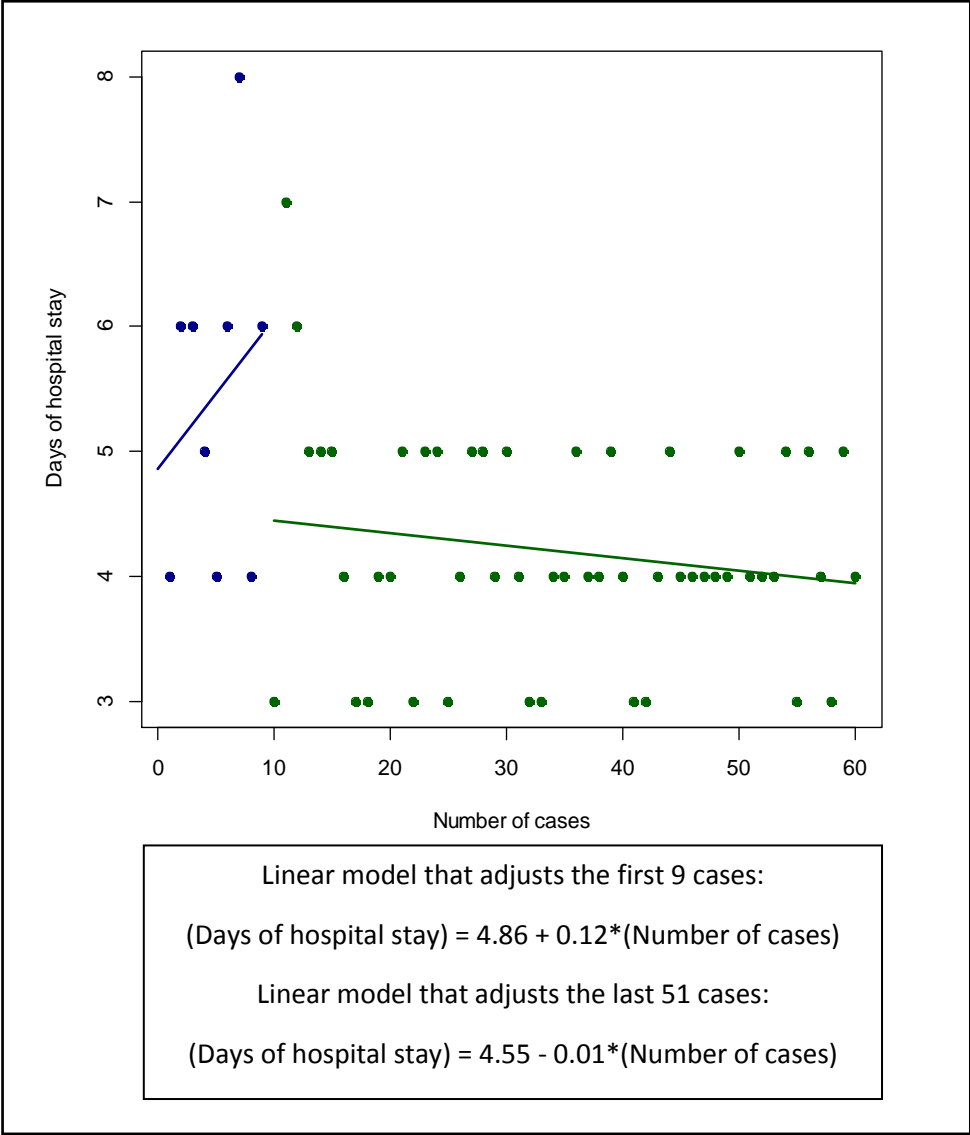


Figura 15: Evaluación del número de casos para llegar a nivel experto en la variable días de estancia hospitalaria en el CAV.

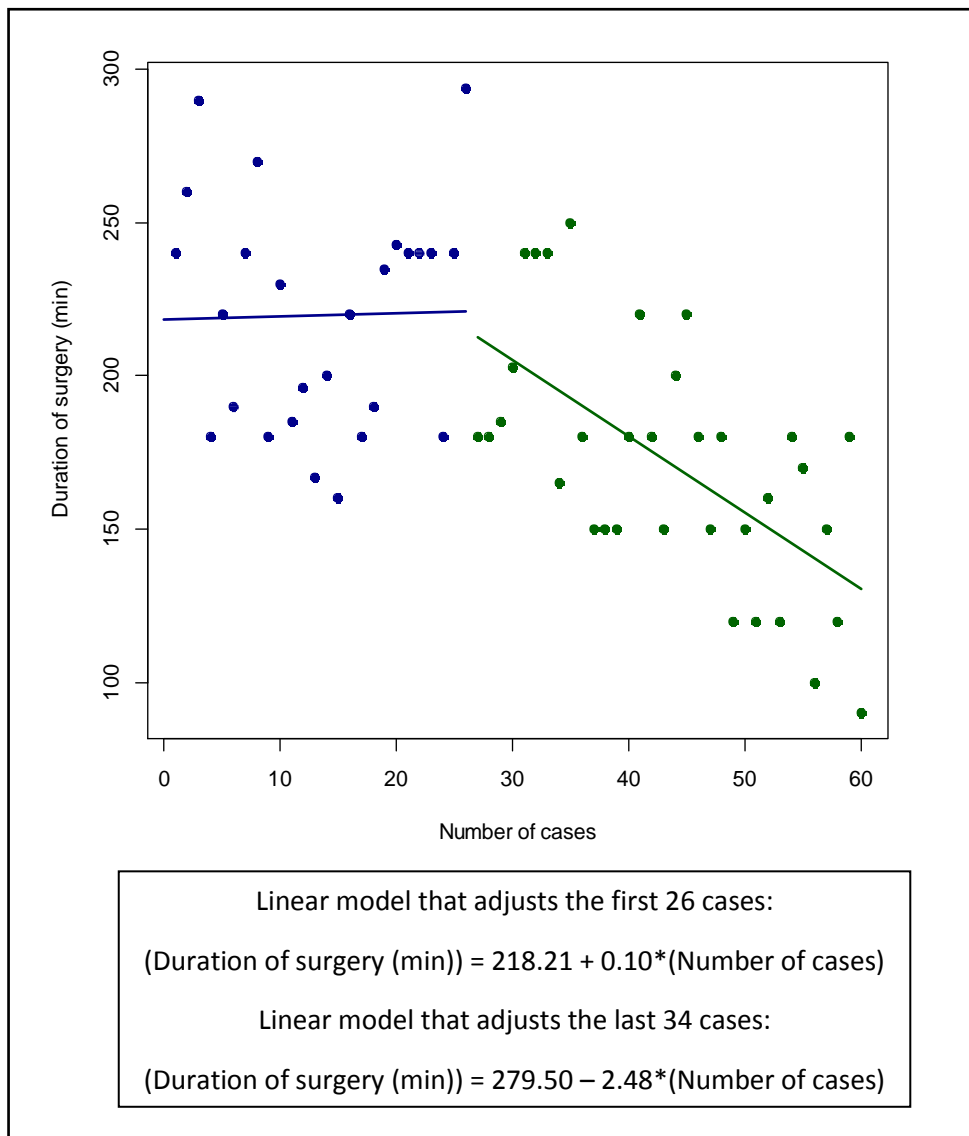


Figura 16: Evaluación del número de casos para llegar a nivel experto en la variable duración de la cirugía (min) en el centro de alto volumen

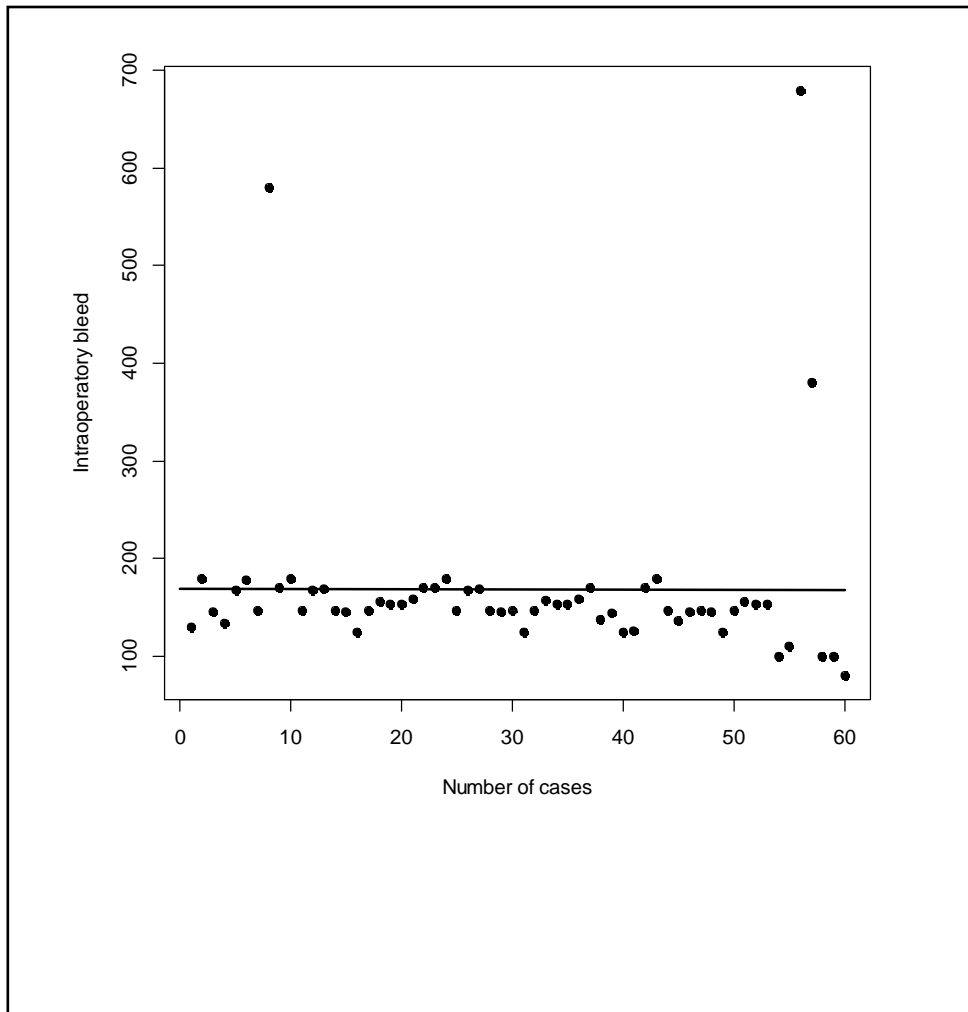


Figura 17: Evaluación del número de casos para llegar a nivel experto en la variable sangrado intraoperatorio en el centro de alto volumen

5.3 Análisis de los ganglios

5.3.1 Comparación del número de ganglios en CNV y CAV versus toracotomía.

Se puede observar (tabla 13) que hay diferencias estadísticamente significativas entre el número de ganglios en el CNV y CAV y el de toracotomía (p-valor<0.001). El número en el centro de toracotomía es mayor en media y mediana al de la combinación de bajo y alto volumen.

		CNV	CAV	Toracotomía	p-value
Número de estaciones ganglionares mediastínicas	media (sd)	3.33 (1.13)	4.2 (0.83)	4.1 (0.79)	<0.001
	mediana (IQR)	3 (1.75)	4 (1.00)	4 (1.00)	

Tabla 13.: Comparación del número de ganglios para los CNV y CAV versus el centro de toracotomía

5.3.2 Paciente que subieron de estadio en el TNMp

Se comparan los estadios clínico (TNMc) y patológico (TNMp) para ver si existe un cambio de estadio y encontrar los N2 ocultos.

De los 180 pacientes en 12 de ellos se encontró un estadio T0, es decir solo 168 fueron diagnosticados con CP y tomados en cuenta para analizar la disección ganglionar, de estos 11 (6.5%) pacientes han subido de estadio en la histología final.

En la tabla 14 se muestra el porcentaje de pacientes que subieron de estadio (sobre los pacientes sin valor desconocido en esta variable) para el CNV, CAV y el de toracotomía. Se puede observar que el centro de toracotomía presenta el porcentaje más elevado de aumento estadio en el TNMp (8%) y CNV y CAV el porcentaje más bajo (5 %).

En la tabla 15 se muestra el detalle de estadio de los 11 pacientes que subieron en el TNMp según centro. Tanto en los casos de CNV (5%) y CAV (5%) el incremento de estadio fue de N0 a N2 en todos los casos, en el grupo de toracotomía 3 casos (5%) incrementaron de N0 a N2 y dos casos (3%) de N0 a N1.

	CNV	CAV	Toracotomía
Pacientes que subieron de estadio TNM	5%	5%	8%

Tabla 14: Porcentajes según centro de los pacientes que han subido de estadio TNM

	Ec	Ep
CNV	IA	IIIA
	IA	IIIA
	IA	IIIA
CAV	IA	IIIA
	IB	IIIA
	IB	IIIA
Toracotomía	IA	IIA
	IA	IIIA
	IA	IIIA
	IIA	IIIA
	IA	IIB

Tabla 15: Detalle del cambio de estadio de los 11 pacientes que subieron de estadio TNM según centro

5.3.3 Número de estaciones ganglionares biopsiadas

En la tabla 16 se presenta el número y porcentaje (sobre el número válido de casos) de biopsias por cada estación mediastínica en cada centro. En total, teniendo en cuenta que a un mismo paciente se le biopsian más de una estación, en el CNV se biopsiaron 144 estaciones mediastínicas, en el CAV 209 y en el centro de toracotomía 236.

En todos los centros, todos los pacientes tuvieron alguna biopsia de estación mediastinica.

Tanto en el CAV como en el de toracotomía se resecó la estación 7 (obligatoria) a todos las pacientes, mientras que en el centro de bajo volumen se resecó al 92.98% de los pacientes.

		CNV		CAV		Toracotomía		TOTAL	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Estaciones Mediastínicas	2	0	0.00	22	44.8	33	55	55	33.1
	4	30	52.6	48	97.9	40	66.6	118	71
	5	23	40.3	15	30.6	20	33.3	58	34.9
	6	9	15.7	15	30.6	21	35	45	27.1
	7	58	96.6	49	100	60	100	162	97.5
	8	0	0.00	16	33.3	15	25	31	18.7
	9	29	50.8	44	89.8	47	79	120	72.7
TOTAL		144	100	209	100	236	100	589	100

Tabla 16: Estaciones mediastínicas biopsiadas según centro

5.3.4 Comparación de los primeros 30 casos versus los últimos 30 casos en el CAV

En la tabla 17 se presenta el número y porcentaje (sobre el número válido de casos) de biopsias por cada estación mediastínica en cada centro y comparando los primeros con los últimos 30 casos.

En ninguno de los centros se observan diferencias estadísticamente significativas entre la estaciones mediastínicas que se biopsiaron y los primeros y los últimos 30 casos.

Las figuras 18, 19 y 20 muestran la comparación entre los primeros y los últimos 30 casos para cada centro de las estaciones mediastínicas biopsiadas.

Este parámetro no se tomó en cuenta para considerar que el cirujano llego al nivel experto.

		CNV				<i>P</i>	CAV				<i>P</i>	TORACOTOMIA				<i>P</i>
		Primeros 30 casos		Últimos 30 casos			Primeros 30 casos		Últimos 30 casos			Primeros 30 casos		Últimos 30 casos		
		n	%	n	%		n	%	n	%		n	%	n	%	
Estaciones Mediastínicas	2	0	0	0	0	0.332	11	42.3	11	42.3	0.991	15	50	18	60	0.997
	4	11	36.6	19	70.3		22	95.6	26	100		18	60	22	73.3	
	5	8	29.6	15	50		6	26.1	9	34.6		10	33.3	10	33.3	
	6	4	13.3	5	18.5		6	26.1	9	34.6		11	36.6	10	33.3	
	7	28	93.3	30	100		23	100	26	100		30	100	30	100	
	8	0	0	0	0		7	31.8	9	34.6		7	23.3	8	26.6	
	9	13	43.3	16	59.2		22	84.6	22	95.6		22	73.3	25	86.2	

Tabla 14: Estaciones mediastínicas biopsiadas según centro y primeros versus últimos casos

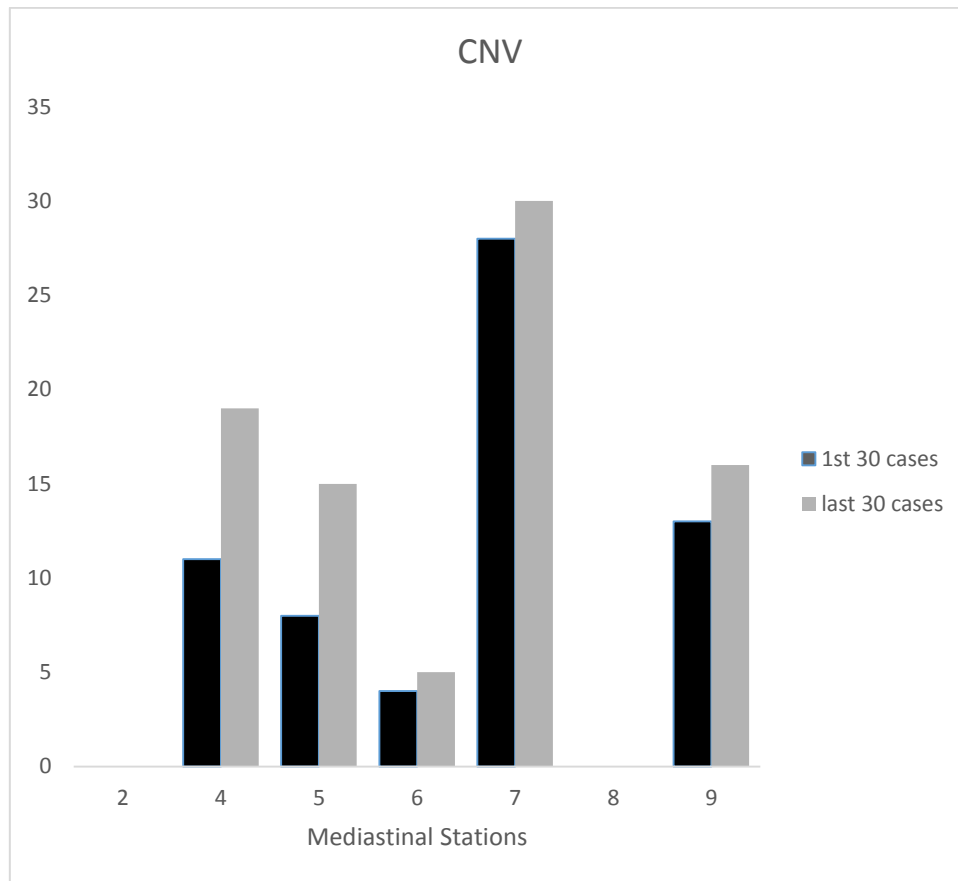


Figura 18: Comparación de los primeros versus los últimos 30 casos de estaciones biopsiadas en el CNV

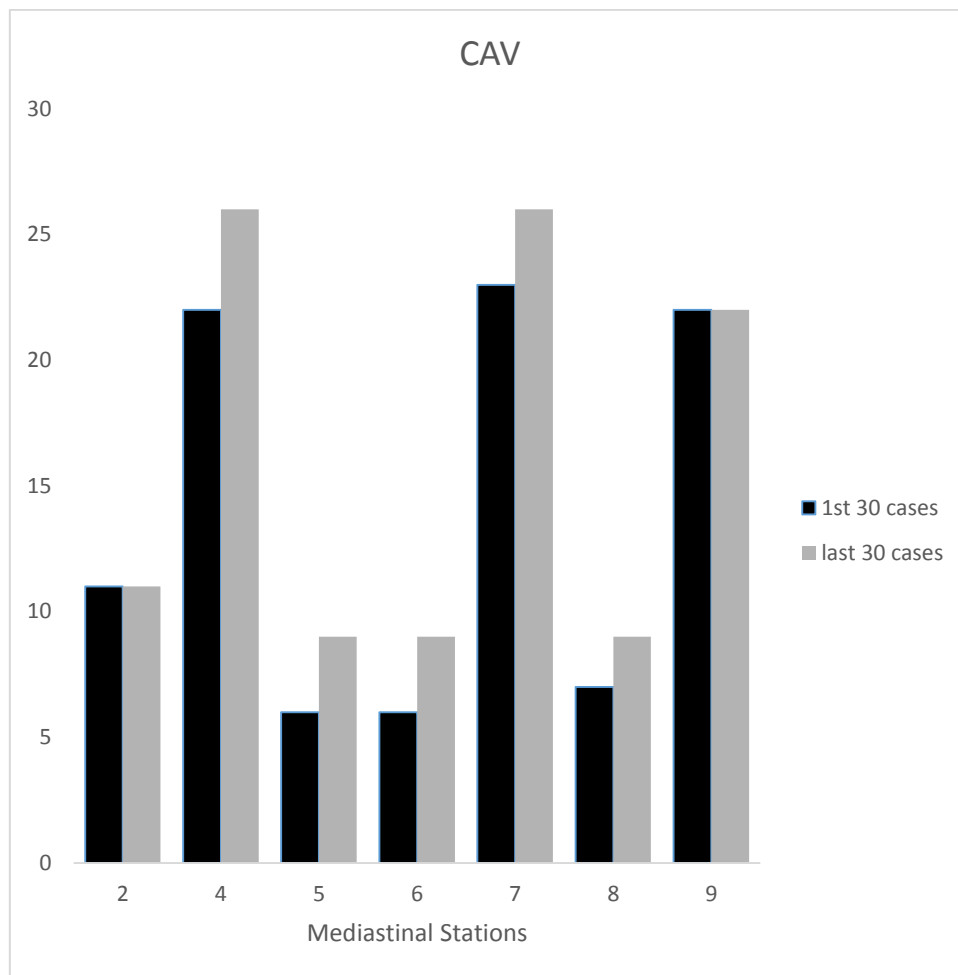


Figura 19: Comparación de los primeros versus los últimos 30 casos de estaciones biopsiadas en el CAV

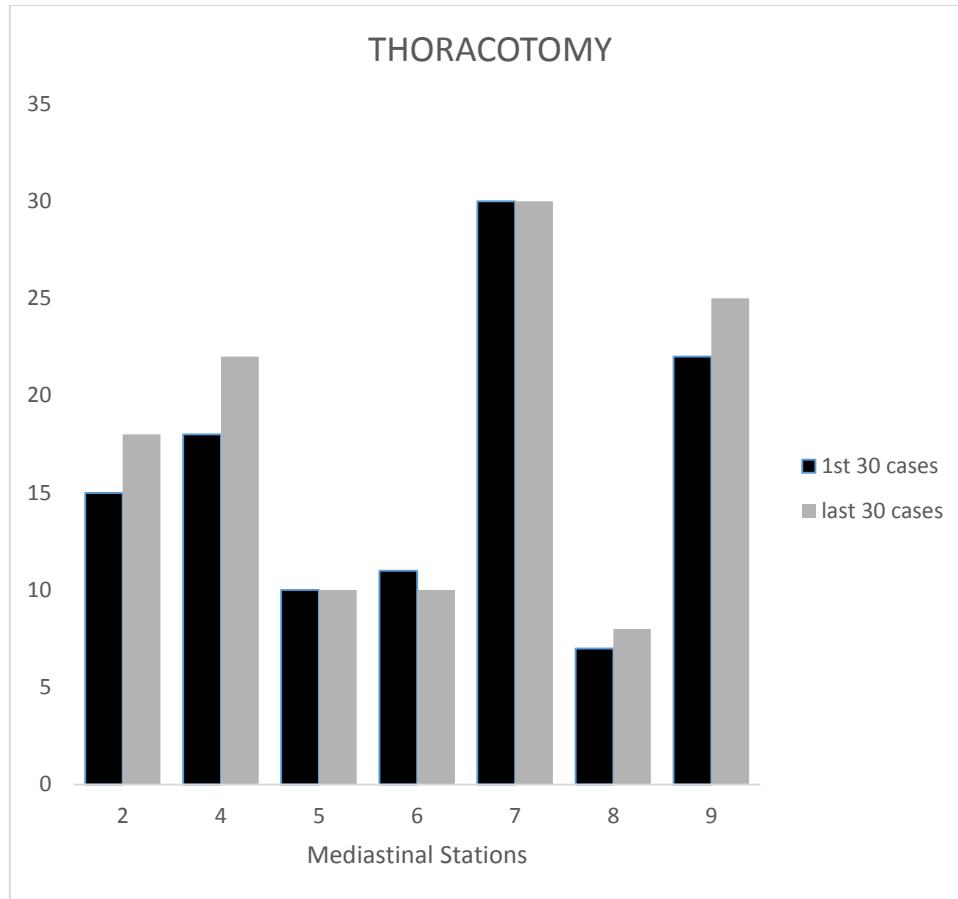


Figura 20: Comparación de los primeros versus los últimos 30 casos de estaciones biopsiadas en el centro de toracotomía

6 DISCUSIÓN

6.1 Justificación y curva de aprendizaje en las resecciones mayores por VATS

Las resecciones pulmonares VATS con linfadenectomía radical/muestreo son en algunos centros internacionales un procedimiento de rutina, actualmente menos del 25% de las resecciones mayores en Europa se realizan por VATS (102), por lo que es una técnica en desarrollo y muchos centros se encuentran actualmente o se encontrarán muy pronto con la curva temprana de aprendizaje. Dentro de las resecciones VATS el abordaje uniportal es el menos invasivo pero a cambio posee una curva de aprendizaje más larga y difícil. Actualmente existen estudios que avalan los beneficios de la VATS pero no existe ninguno que estudie la curva de aprendizaje y la disección ganglionar (66) (69).

El motivo que justificó en su día la puesta en marcha de esta técnica y del presente estudio, no era otro que el de dar respuesta a varias interrogantes:

¿Es la cirugía VATS durante la curva de aprendizaje segura, efectiva y cumple con las recomendaciones internacionales de calidad?

¿Cómo es la curva de aprendizaje en un CNV y en CAV?

Existe muy poca literatura que describa la curva temprana de aprendizaje de resecciones mayores pulmonares por cirugía VATS en Cirugía de Tórax, y menos aún de la experiencia con el abordaje uniportal.

Ferguson et al. reporta que cuando un cirujano bajo entrenamiento es supervisado muy de cerca por un cirujano de amplia experiencia en VATS la seguridad, la supervivencia a 30 días, la pérdida de sangre durante la cirugía y las complicaciones son similares reportando únicamente un mayor tiempo quirúrgico (136).

Algunos estudios describen que después de sus primeros 50 casos de curva de aprendizaje por VATS en su propia institución los tiempos quirúrgicos, la pérdida de sangre durante la cirugía y la mortalidad mejoran considerablemente. (137) (138).

Otros autores sugieren que el cirujano bajo entrenamiento pase un largo y significativo periodo de entrenamiento con un cirujano muy experimentado en cirugía VATS para poder adquirir la habilidad y la confianza para poder empezar su propia práctica y que después de terminar su periodo de entrenamiento pueda regresar a su centro de trabajo a recrear y seguir su propio programa de VATS, por lo cual también recomienda visitas frecuentes a su centro de entrenamiento para mantener sus habilidades y responder las inevitables dudas y preguntas que surgen conforme se va adquiriendo mayor experiencia y se van realizando casos cada vez más complejos. (139).

En el congreso de cirugía video asistida llevado a cabo en Edimburgo en 2012 que reunió a los cirujanos de tórax expertos mundiales en VATS se trataron varios temas y uno de los puntos a tratar y discutir más importantes fue acerca del entrenamiento y curva de aprendizaje para cirugía por VATS y se llegó a los siguientes puntos: al menos 50 casos de resección mayor pulmonar por VATS son requeridos en la curva de aprendizaje para adquirir ciertas habilidades (78% muy recomendado). Al menos 50 casos deberán ser realizados por el residente para poder ser considerado un centro de entrenamiento (52% muy recomendado). Al menos 20 casos por año deberán ser realizados por el cirujano de tórax para mantener sus habilidades quirúrgicas en VATS (62% muy recomendado) y que todos los cirujanos que quieran iniciar en un programa de VATS deberán acudir a un programa de entrenamiento y una tutoría. (140).

De acuerdo con las curvas de aprendizaje analizadas entre ambos centros al analizar el tiempo de cirugía se encontró que el CNV disminuye su tiempo y no se encuentra una meseta propiamente dicha en los primeros 60 casos aunque si mejoran gradualmente en el caso 60 lo cual corresponde a lo que se describe en la poca literatura publicada, sin embargo en el CAV el tiempo quirúrgico disminuye y llega a una meseta después del caso 30 lo cual es sorprendente ya que al juntar alto número de casos con el consejo de un experto la curva de aprendizaje se acorta considerablemente tanto en tiempo como en número de

complicaciones, haciendo de este tipo de centros ideales para entrenar cirujanos jóvenes.

6.2 Curva de aprendizaje entre VATS uniportal entre CNV y CAV

Al analizar la curva temprana de aprendizaje entre un CNV y un CAV hay que tomar en cuenta que en el CNV se inició la técnica siguiendo los pasos recomendado por los expertos que consisten en observar videos de técnica quirúrgica, acudir a un curso o simposio, realizar workshops con cirugía en directo, traer de visita a un experto a su centro de trabajo y posteriormente visitar otro centro. En el CAV el cirujano aprendiz de desplaza a la unidad y permanece bajo la tutela de un cirujano experto hasta completar su curva.

Al comparar la curve temprana de aprendizaje de los primeros 30 casos versus los últimos 30 casos en el CNV se observa que la mayoría de las complicaciones (16% en los primeros casos y 8% en los últimos casos), reconversiones (todas presentada en los primeros 30 casos 3.3%) por confusión anatómica y sangrados (11% en los primeros casos y 1.6% en los últimos casos) y el sangrado intraoperatorio ocurren con mayor frecuencia en los primeros 30 casos. Las variables principales mejoran en los últimos 30 casos pero solo el tiempo quirúrgico se encontró una mejoría estadísticamente significativa $p < 0.001$.

En el CAV se aprecia el mismo fenómeno complicaciones 10% en los primeros casos y 5% en los últimos casos, el único caso de reconversión ocurrió en los primeros 30 casos. Todas las variables quirúrgicas principales también mejoraron en los últimos 30 casos pero tanto en tiempo de cirugía como de estancia media hospitalaria se encontraron mejoría estadísticamente significativas $p < 0.001$ y $p = 0.015$ respectivamente.

Al evaluar las curvas de aprendizaje se analizaron con una regresión lineal y al llegar a una meseta mantenida se consideró como el nivel experto. En el CNV se apreció que el nivel experto en cuanto a número de días de tubo sangrado intraoperatorio y días de estancia hospitalaria fueron muy similares (alrededor del caso 30), pero el tiempo quirúrgico que es el principal factor que tomamos en cuenta para llegar al nivel experto no se apreció una meseta propiamente dicha, pero al analizar la gráfica 12 se aprecia que 8 casos (13%) de los últimos 10 están realizados en un tiempo inferior a 200 minutos y uno de los últimos duró más de 300 minutos por un sangrado inesperado impidiendo que se forme la meseta en la gráfica por lo que probablemente a partir de caso 55-60 se llegue a un nivel experto en este centro.

En el CAV la mejoría de en cuanto a los días de tubo es muy rápida a partir del caso 10, en el sangrado intraoperatorio la meseta existe desde el principio y en

cuanto al parámetro más importante que es el tiempo quirúrgico se observa que a partir del caso 30 se llega al nivel experto.

Haciendo una media de las cuatro variables se llega a un nivel experto en un CNV con 30-32 casos y en el CAV con 15-17 casos aunque la variable más relevante y que se considera la más importante y definitiva para llegar al nivel experto es la duración de la cirugía, en la cual se encontró que en un CNV se llega al nivel experto con 55-60 casos y en un CAV alrededor del caso 30.

En el CNV se llega a este nivel experto en más tiempo que en el CAV y además en este último el cirujano aprendiz realiza cirugías más complejas incluyendo segmentectomías anatómicas 21.7% en el CAV y 3.3% en el CNV.

La curva de aprendizaje es más corta en un CAV llegando al nivel experto más rápido y realizando resecciones más complejas sin arriesgar la seguridad del paciente. En el CNV el nivel experto se adquiere alrededor del caso 50 en 8 meses y en el CAV se adquiere en el caso 30 en 3 meses,

6.3 Complicaciones, morbimortalidad y conversiones durante la curva de aprendizaje en las resecciones pulmonares por VATS Uniportal

Las complicaciones durante la curva de aprendizaje de las resecciones mayores pulmonares por VATS uniportal pueden ser reducidas significativamente si dicha curva se realiza en un CAV bajo la tutela de un cirujano VATS experto. Alrededor

del mundo existen pocos sitios de alto volumen y la mayoría de ellos se encuentra localizados en Asia. Al analizar la curva en un CAV con tutela la conversión de casos a toracotomía fue mucho más baja 1% comparada con la curva en un CNV sin tutela 5% así mismo las complicaciones por sangrado inesperado también fueron menores en el CAV ya que el cirujano experto puede ayudar a resolver el problema guiando al cirujano aprendiz o ayudando a evitar los problemas con consejos técnicos o incluso tomado el control de la cirugía, situación que no puede pasar en un CNV y la conversión es inminente para no poner en peligro la vida del paciente.

Las complicaciones secundarias a errores por confusión de anatomía son prácticamente inexistentes en los CAV con tutela mientras que en los CNV es más común ya que después de la tutela y la visita del cirujano a su centro, el cirujano inexperto se queda solo afrontando su curva de aprendizaje y enfrentándose a casos cada vez más complejos que lo puede llevar a este tipo de errores incluyendo sección de bronquios o de arterias erróneas, trayendo como consecuencia en algunos casos la resección de mayor parénquima pulmonar del necesario y en algunos casos terminar en una neumonectomía no requerida ni esperada. En este caso la conversión a toracotomía en un CNV fue de 7% (3.5% por sangrado que no se pudo controlar por VATS y 3.5% por errores anatómicos) y en un CAV fue de 2% debido a que el caso era una tuberculosis y la disección por VATS no era posible ni segura para el paciente.

En cuanto a los tiempos y el sangrado quirúrgico intraoperatorio se aprecia la misma curva hasta llegar a una meseta que es cuando disminuyen las complicaciones y se va uno acercando al nivel experto aunque la curva del CAV se aprecia igual pero es más corta y con menos casos se consigue el nivel de experto más pronto en cuanto a resultados y menor número complicaciones.

El número de complicaciones postoperatorios es mayor en CNV siendo la más común la fuga aérea prolongada 13.3% siendo a su vez causa más común de re intervención 3.3%. Pero el CNV presenta una morbilidad menor al grupo control y una supervivencia mayor al grupo control, por lo que a pesar de que el aprendizaje sea más lento y más tedioso que en un CAV sigue siendo eficaz y seguro.

Durante la curva de aprendizaje en un CAV se observa que se realizaron mayor número de resecciones subsegmentarias que se consideran de mayor dificultad por lo que el cirujano aprendiz logra un mayor conocimiento y dominio de la anatomía y la técnica quirúrgica por VATS uniportal más rápido y de una manera más segura. (141)

El índice de conversión en ambos centros está dentro de los límites aceptados por la literatura muy importante mencionar que el CNV siguió todos los pasos sugeridos por los expertos para iniciar un programa por VATS uniportal ya que existen otros centros o curvas de aprendizaje con mayores tasas de

conversión porque probablemente no se siguieron los pasos necesarios. (124) (142) (135).

6.4 Resección ganglionar por VATS durante la curva de aprendizaje.

La resección ganglionar durante la curva de aprendizaje de resecciones pulmonares mayores VATS por abordaje uniportal no se encuentra descrito en ninguna publicación reciente. Debido a esto uno de los pilares fundamentales de este trabajo ha sido comparar la resección ganglionar en dos centros de mínimo invasión durante la curva de aprendizaje de resecciones pulmonares mayores por abordaje uniportal y analizar si se realiza de una forma segura, eficaz y siguiendo las normas europeas de recomendación de la ESTS y NCCN.

Se decidió realizar disección ganglionar completa a pesar de que no existe ningún trabajo o ensayo clínico contralado que demuestre que la supervivencia es mayor que con el muestreo ganglionar.

Cuando se ha realizado una buena disección ganglionar cumpliendo con los requerimientos mencionados por la ESTS y NCCN al obtener la patología definitiva (TMNp) se debe de encontrar que al menos en 5 a 10% de los casos sufren un cambio a un estadio superior de N0 o N1 a N1 o N2, es decir

encontrándose afectación mediastínica o hiliar en algunos casos en los que había sido negativo durante el estudio preoperatorio o estadio clínico (TNMc).

Cuando no existe este cambio o es menor al 5% esto se puede deber a que la resección ganglionar se está realizando de manera deficiente sin cumplir con los estándares de calidad. Por ello se tomó la resección ganglionar por toracotomía como el "*gold estándar*" en el que se encontró un cambio de estadio de 8% (5% de N0 a N2 y 3% de N0 a N1), 236 ganglios resecados en total y una media de 4.1 estaciones ganglionares mediastínicas disecadas incluyendo en todas la estación subcarínica o estación ganglionar 7.

Se encontró que al realizar una resección ganglionar por VATS durante la curva de aprendizaje por abordaje uniportal en un CNV tanto el número total de ganglios resecados como el número total de estaciones mediastínicas ganglionares disecadas es menor comparado con la toracotomía, encontrándose un cambio de estadio de 5% (N0 a N2), 144 ganglios resecados en total y una media d 3.2 estaciones ganglionares disecadas incluyendo la estación subcarínica en EL 97% de los casos confirmado con CP.

Al analizar la resección ganglionar por VATS durante la curva de aprendizaje por abordaje uniportal en un CAV tanto el número total de ganglios resecados como el número total de estaciones mediastínicas ganglionares disecadas fue similar comparado con la toracotomía, encontrándose un cambio menor de estadio al de la toracotomía pero similar al de CNV, 5% (N0 a N2), 209

ganglios resecados en total y una media de 4.2 estaciones ganglionares disecadas incluyendo la estación subcarínica en todos los casos confirmados con CP.

Así mismo al comparar la media de las estaciones ganglionares mediastínicas biopsiadas se encontró que están por arriba de tres tal y como recomienda la ESTS y la NCCN y además de ello el cambio de estadio de N0 a N2 fue igual los tres grupos (5%) por lo que no se compromete la efectividad y rentabilidad de la disección ganglionar en la curva de aprendizaje por VATS uniportal.

Al analizar los primeros 30 casos versus los últimos 30 casos en la toracotomía o grupo control se aprecia un índice de resección muy similar sin embargo como era de esperarse en los centros de mínima invasión a medida que se avanza en la curva de aprendizaje se realiza un mayor número de resección de estaciones mediastínicas.

Los resultados encontrados son muy interesantes porque al comparar los dos grupos en la curva de aprendizaje el CVN hace una disección ganglionar mediastínica menor al grupo control y el CAV hace una disección ligeramente mayor por lo que en ambos centros es seguro y eficaz durante la curva temprana de aprendizaje.

Normalmente y dependiendo del centro en un CNV se realiza la curva de aprendizaje en aproximadamente 8 meses, siempre y cuando se sigan los pasos recomendados para iniciar la curva de aprendizaje que consiste en: mirar videos, realizar cursos y workshops, visitar un experto, que el experto visite el centro y

realice algunas cirugías e incluso evalué al cirujano en la curva de aprendizaje. En un CAV el cirujano en la curva de aprendizaje visita el centro y puede realizar su curva en aproximadamente 3 meses teniendo siempre cerca al cirujano experto que puede dar consejo de cómo realizarla. El hecho de estar supervisado por un cirujano de amplia experiencia y el realizar varios casos diariamente y en poco tiempo acelera la curva de aprendizaje.

A pesar de los diferentes hallazgos en ambos centros en curva de aprendizaje se cumplen los criterios de recomendación ya que existe un cambio de estadio de > 5%, se analizan más de 3 estaciones mediastínicas en promedio y en casi todos los casos confirmados con cáncer pulmonar se realizó disección ganglionar subcarínica (100 en CAV y 97% en CNV). Con lo cual se demuestra que la disección ganglionar mediastinica en la curva temprana de aprendizaje por VATS uniportal no se ve comprometida y se cumplen los estándares recomendados por la ESTS y la NCCN.

Es muy importante realizar una buena resección ganglionar ya que si el estadio final del paciente sube de N0 a N1 o N2 el paciente requerirá de tratamiento complementario adyuvante incluyendo quimioterapia o radioterapia según sea el caso y esto puede aumentar la supervivencia del paciente después de terminar dichos tratamiento hasta en el 5% en algunos casos. (143) (144) (145)

6.5 Lecciones al analizar la curva de aprendizaje

Al analizar la curva de aprendizaje hemos aprendido que no existe una diferencia significativa entre una curva de VATS convencional descrita en la literatura y una curva de VATS uniportal de la cual no existe referencia alguna aun. La diferencia existe al llevar acabo la curva de aprendizaje en un CAV con una tutela activa de un cirujano de amplia experiencia ya que las complicaciones y la morbimortalidad disminuyen así como el número de sangrado y errores por confusión anatómica.

En ningún momento y en ninguna curva de aprendizaje se pone en riesgo la calidad y cambio de estadio de N0 a N1 o N2, por lo tanto el paciente puede llegar a tener tratamiento complementario y su supervivencia no se ve afectada. A pesar de empezar una técnica nueva la supervivencia del paciente a 30 días no se ve comprometida durante la curva de aprendizaje en ninguno de los centro de mínima invasión.

Después de analizar los resultados entre ambos centros se recomienda ampliamente realizar la curva de aprendizaje en un CAV tutelado por un experto ya que la curva de aprendizaje es más rápida, la disección ganglionar es más segura y eficaz y se alcanza el nivel experto más pronto realizando casos más complejos.

Es muy importante que todos los centros que inician su curva de aprendizaje en resecciones pulmonares mayores por VATS sea uniportal o convencional y en CNV o CAV realicen análisis y estudios como este para asegurarse que no hay compromiso en los resultados finales y los que los pacientes reciban un tratamiento de calidad y siguiendo las recomendaciones internacionales durante la curva de aprendizaje

7 CONCLUSIONS

1. Uniportal VATS is equal to open surgery ("gold standard") during the learning curve.
2. Uniportal VATS is equivalent to open surgery in lymph node dissection resectability. Mediastinal dissected nodal stations were significantly less in CNV compared with the open group.
3. Uniportal VATS in both centres were equivalent to a thoracotomy and the upgrade in stages due to changes in nodal p-staging were not compromised (5% in all centers from N0 to N2)
4. Mediastinal lymph node dissection, during uniportal VATS, showed that the early learning curve in both minimally invasive centres complies with recommendations of the ESTS and NCCN clinical guidelines and with the international quality standards.
5. VATS outcomes appear to be superior to thoracotomy (surgery time, intra-operative bleeding, hospital stay, chest tube, length of stay and complications).
6. The socio-demographic, clinical and histopathological characteristics of the tumour did not influence the duration of the early learning curve.

7. The CNV has a higher rate of reconversion and re-intervention than the CAV, but both present a complication rate and mortality lower than thoracotomy.
8. The highest number of complications, perioperative bleeding, and reoperations occur in the first 30 cases of the early learning curve, however, in surgical time, length of hospital stay and perioperative total bleeding decreases in the last 30 cases .
9. The learning curve is shorter in a CAV reaching the expert level faster (case 30 in three months) and performing more complex resections in less time.

8 BIBLIOGRAFÍA

1. Spitz MR, Hong WK, Amos CI, et al. A risk model for prediction of lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(9):715-726.
2. Etzel CJ BP. Estimating individual risk for lung cancer. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011;32(1):3-9.
3. Román C, Armijo M. On the metastatic process. II: direct, lymphatic and hematic (part. I) tumoral dissemination. *Actas Dermosifiliogr* 1999;90:277-90 - Vol. 90 Núm.6.
4. Almeida, F. et al. Initial evaluation of the nonsmall cell lung cancer patient: diagnosis and staging. *Curr Opin Pulm Med.* 2010. 16(4):307-14.
5. Riquet, M. et al. Prognostic classifications of lymph node involvement in lung cancer and current International Association for the Study of Lung Cancer descriptive classification in zones. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010. 11:260-264.
6. Xia, Y., Zhang, B., Zhang, J., Li, W., Wang, K., and H. Shen. Evaluation of lymph node metastasis in lung cancer: who is the chief justice? *J Thorac Dis.* 2015. 7(Suppl 4):S231-7.
7. Schottenfeld D. The etiology and epidemiology of lung cancer. In: Pass HI, Carbone DP, Johnson DH, Minna JD, Scagliotti GV, Turrisi AT, eds. *Principles and Practice of Lung Cancer.* 4th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins. 2010:3–22.
8. Horn L ERGDea. Cancer of the lung: Non-small cell lung cancer and small cell lung cancer. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE, eds. *Abeloff's Clinical Oncology.* 5th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2014:1143–1192.
9. Jackman DM JB. Small-cell lung cancer. *Lancet.* 2005;366:1385–1396.
10. Hammar SP, Dali DH. *Pulmonary Pathology Common neoplasm p 753* Springer Verlag NY 1998. .
11. Kreyberg L, Liebow AA, Uehlinger EA. *Histological typing of lung Tumors WHO 1967* Geneve.
12. Travis WD, Colby TV, Corrin B, et al. *Histological Typing of Kung and Pleural Tumors.* World Health Organization. *Internationsl Histological Classification of Tumour.* Springer Berlin, 1999.

13. Curran WJ. Therapy of limited stage small cell lung cancer. *Cancer Treat Rese.* 2001; 105: p. 252-99.
14. Masters GA. Clinical presentation of small cell lung cancer. In: Pass HI, Carbone DP, Johnson DH, Minna JD, Scagliotti GV, Turrisi AT, eds. *Principles and Practice of Lung Cancer*. 4th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins. 2010:341–351.
15. Tsuta K, Ishii G, Kim E, et al. Primary lung adenocarcinoma with massive lymphocyte infiltration. *Am J Clin Pathol.* 2005; 123(4): p. 547-52.
16. Minami Y, Iijima T, Onizuka M et al. Pulmonary adenocarcinoma with massive lymphocyte infiltration: report of 3 cases. *Lug Cancer.* 2003 42; 1: p. 63-68.
17. Hoffmann D, Hoffmann I, El-Bayoumy K. The less harmful cigarette: a controversial issue. A tribute to Ernst L. Wynder. *Chem Res Toxicol.* 2001;14(7):767-790.
18. Services. UDoHaHSDoHaH. *The Health Consequences of Smoking—the Changing Cigarette. A Report of the Surgeon General.* Washington, DC: US Department of Health and Human Services; 1981.
19. Wu-Williams A SJ. Lung cancer and cigarette smoking. In: Samet JM, ed. *Epidemiology of Lung Cancer.* New York, NY: Marcel Dekker; 1994:71-108.
20. Leone FT, Evers-Casey S, Toll BA, Vachani A. Treatment of tobacco use in lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5)(suppl):e61S-e77S.
21. Vinayanuwattikun C, Le Calvez-Kelm F, Abedi-Ardekani B, et al. Elucidating Genomic Characteristics of Lung Cancer Progression from In Situ to Invasive Adenocarcinoma. *Sci Rep.* 2016 Aug 22;6:31628.
22. Naito M, Aokage K, Saruwatari K, et al. Microenvironmental changes in the progression from adenocarcinoma in situ to minimally invasive adenocarcinoma and invasive lepidic predominant adenocarcinoma of the lung. *Lung Cancer.* 2016 Oct;100:53-62.
23. Funai K, Yokose T, Ishii G et al. Clinicopathologic characteristics of peripheral squamous carcinoma of the lung. *Am J Surg Pathol.* 2003; 27(7): p. 978-84.
24. Sukari H, Asmura H, Watanabe S et al. Clinicopathologic features of peripheral squamous cell carcinoma of the lung. *Ann Thorac Suurg.* 2004; 78(1): p. 222-27.

25. Ray G, Henson D, Schwartz A. Cigarette Smoking as a Cause of Cancers Other Than Lung Cancer. *Chest*. 2010;138(3):491-499.
26. Nash AD, Stout AP. Giant cell carcinoma on the lung: report of 5 cases. *Cancer* 1958; 11(2):269-76.
27. Travis WD, Linnoila R, Tsokos MG, et al. Survival Analysis of 200 Pulmonary Neuroendocrine Tumors With Clarification of Criteria for Atypical Carcinoid and Its Separation From Typical Carcinoid. *Am J Surg Pathol*. 1991 Jun;15(6):529-53.
28. Nappi O, Swanson PE, Wick MR. Pseudovascular adenoid squamous cell carcinoma of the lung: clinicopathologic study of three cases and comparison with the pleuropulmonary angiosarcoma. *Hum Pathol*. 1994; 25: p. 373-78.
29. Raveglia F, Mezzetti M, Panigalli T, Furia S, et al. Personal experience in surgical management of pulmonary pleomorphic carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2004 78; 5: p. 1742-7.
30. Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S. Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1978 Dec;76(6):832-9.
31. Sánchez J, Hernández J, et al. Normativa SEPAR sobre estadificación del cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol*. 2011;47(9):454-465.
32. Goldstraw P, Crowley J et al. The IASLC International Staging Project on Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2006. ; 1: p. 281-86.
33. Rami-Porta R, Ball D, Crowley JJ, Giroux DJ, Jett JR, Travis WD et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007; 2: p. 593-602.
34. Rush VR, Crowley JJ, Giroux DJ, Goldstraw P, Im J-G, Tsuboi M et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for revision of the N descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007; 2: p. 603-12.
35. Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Patz EF, et al. The IASLC Lung Cancer Staging: Proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007; 2: p. 686-93.
36. Groome P, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M, Sobin LH et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Validation of the proposals for the

revision of the T, N and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) TNM classification for the lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007; 2: p. 694-705.

37. Goldstraw P, Crowley JJ, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project; Proposals for revision of the stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for the lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007; 2: p. 706-14.
38. Anthony J. Alberg, PhD, MPH; Jonathan M. Samet. *Epidemiology of Lung Cancer.* *Chest.* 2003;123(1_suppl):21S-49S.
39. International Agency for Research on Cancer. *Cancer Mondial. Globocan 2002 Lyon, 2008.* URL <http://www-dep.iarc.fr>.
40. Schwartz AG, Prysak GM, Block CH, Cote ML. The molecular epidemiology of lung cancer. *Carcinogenesis.* 2007; 28: p. 507-18.
41. Murray C, Lopez A. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 1997; 349: p. 1498-504.
42. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013 Apr;49(6):1374-403.
43. EUCAN [Internet]. ARCI: OMS; [último acceso el 16/01/16]. Disponible en: <http://eco.iarc.fr/EUCAN/Default.aspx>.
44. Francisci S, Minicozzi P., Pierannunzio D., Ardanaz E., Eberle A., K. Grimsrud T., Knijn A., Pastorino U., Salmerón D., Trama A., Sant M. Survival patterns in lung and pleural cancer in Europe 1999–2007: Results from the EUROCORE-5 study. EUROCORE-5 Working Group, *European Journal of Cancer* 2015,51: 2242-2253.
45. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D et al. EUROCORE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCORE--5-a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014 Jan;15(1):23-34.
46. Bray F RJMEFJ. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer.* 2013; 1;132(5):1133-45.
47. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence MaPWi2AO, <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>. [ae1Ae.

48. Galceran J. Estimaciones de la incidencia y supervivencia del cancer en Espana y situacion en Europa. Red Espanola de Registros de Cancer. REDECAN, Octubre 2014.
49. Hashim D, Boffetta P, La Vecchia C, Rota M, Bertuccio P, Malvezzi M et al. The global decrease in cancer mortality: trends and disparities. *Ann Oncol.* 2016 Jan 22. pii: mdw027. [Epub ahead of print].
50. Steliarova-Foucher E OMFJMEFDCHea. European Cancer Observatory: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in Europe. Version 1.0 (September 2012) European Network of Cancer Registries, International Agency for Research on Cancer. Disponible en: <http://eco.iarc.fr>.
51. Stewart BW, Wild CP. World Cancer Report 2014. 2014. Lyon, Francia: International Agency for Research on Cancer; 2014.
52. Encuesta de Morbilidad Hospitalaria a2INdE.
53. Lewis SZ, Diekemper R, Addrizzo-Harris DJ. Methodology for development of guidelines for lung cancer: diagnosis and management of lung cancer. 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.*2013; 143;(5)(suppl):41S-50S.
54. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D.. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):69-90.
55. The Health Consequences of Active Smoking: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Sm.
56. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2016. Atlanta GACS, 2016.
57. American Cancer Society. Cancer Prevention & Early Detection Facts & Figures 2015-2016. Atlanta GACS, 2015.
58. Downey RJ, Martini N, Rusch VW, Bains MS, Korst RJ. Extent of chest wall invasion and survival 68:in patients with lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1999; 68: p. 188-93.
59. Perrot M, Fadel E, Mercier O, Mussot S, Chapelier. Long-term results after carinal resection for carcinoma: does the benefit warrant the risk? *J Thoracac Cardiovasc Surg* 2006;131:81-9.

60. Battafarano RJ, Meyers BF, Guthrie TJ, Cooper JD, Patterson GD. Surgical resection of multifocal non-small cell lung cancer is associated with prolonged survival. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 988-93.
61. Iwasaki A, Shirakusa T, Yoshinaga Y, Enatsu S, Yamamoto M. Evaluation of the treatment of non-small cell lung cancer with brain metastasis and the role of risk score as a survival predictor. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26: 488-93.
62. Porte H, Siat J, Guibert B, Lepimpec-Barthes F, Jancovici R, Bernard A, Foucart A, Wurtz A. Resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer: a multicenter study. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 981-5.
63. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol.* 2007; 2: p. 706-14.
64. Ettinger DS, Akerley W, Bepler G, et al. Non-small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010; 8: p. 740-801.
65. Lardinois D, Suter H, Hakki H, et al. Morbidity, survival and site of recurrence after mediastinal lymph node dissection versus systematic sampling after complete resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2005; 80: p. 268-74.
66. Darling GE, Allen MS, Decker PA, et al. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; 141: p. 662-70.
67. Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P, et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006; 30: p. 787-92.
68. Hanghang W, D'Amico T. Efficacy of mediastinal lymph node dissection during thoracoscopic lobectomy. *Ann Cardiothorac Surg.* 2012; 1: p. 27-32.
69. Wright G. VATS lobectomy lymph node management. *Ann Cardiothorac Surg.* 2012; 1: p. 51-55.
70. Oda M, Watnabe Y, Shimizu J, et al. Extent of mediastinal node metastasis in clinical stage I non-small-cell lung cancer: the role of systematic nodal dissection. *Lung Cancer.* 1998; 22: p. 23-30.

71. Cykert S, Dilworth-Anderson P, Monroe MH, et al. Factors associated with decisions to undergo surgery among patients with newly diagnosed early-stage lung cancer. *JAMA*. 2010;303(23):2368-2376.
72. Cao, C, Manganas C, Ang Su, D. Yan T. A meta-analysis of unmatched and matched patients comparing video-assisted thoracoscopic lobectomy and conventional open lobectomy. *Ann Cardiothorac Surg*. 2012 May; 1(1): p. 16-23.
73. Whitson BA, Andrade RS, Boettcher A, et al. Videoassisted toracoscopic surgery is more favorable than thoracotomy for resection of clinical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2007; 83: p. 1965-70.
74. Muraoka M, Oka T, Akamine S, et al. Video-assisted thoracic surgery lobectomy reduces the morbidity after surgery lobectomy reduces the morbidity after surgery for stage i non-small cell cancer. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006; 54: p. 49-55.
75. Yin AP, Wan S, Lee TW, et al. VATS lobectomy reduces cytokine responses compared with conventional surgery. *Ann Thorac Surg*. 2000; 70: p. 243-7.
76. Sihoe AD. Evolution of VATS Lobectomy. In:Cardoso p.eds. *Topics in Thoracic Surgery*. Rijeka: Intech. 2011;; p. 181-210.
77. Sihoe AD. Evolution of minimally invasive surgery. Primera Edicion ed. G R, editor. Hong Kong: AME; 2015.
78. Sihoe AD, Yim AP. Video-assisted pulmonary resections. 3rd ed. Patterson FG CJDJ, editor. Philadelphia: Elsevier; 2008.
79. Sihoe A, Yim AP. VATS as a diagnostic tool. In Shields TW LJRCea, editor. *General Thoracic Surgery*.: Philadelphia: Lipincot Williams and Wilkins; 2009. p. 313-32.
80. Li WW, Lee TW, Lam SS, et al. Quality of life following lung cancer resection: video-assisted thoracic surgery vs thoracotomy. *Chest*. 2002; 122: p. 584-9.
81. Yan TD, Black D, Bannon PG, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety an efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009; 27: p. 2553-62.
82. Whitson BA, Groth SS, Duval SJ, et al. Surgery for early-stage on-small cell lung cancer: a systematic review of the video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy approaches to lobectomy. *Ann Thorac Surg*. 2008; 86: p. 2008-16.

83. Flores RM, Park BJ, Dycoco J, et al. Lobectomy by video-assisted thoracic surgery (VATS) versus thoracotomy for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009; 138: p. 11-8.
84. Handy JR Jr, Asaph JW, Douville EC, et al. Does video-assisted thoracoscopic lobectomy for lung cancer provide improved functional outcomes compared with open lobectomy? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010; 37: p. 451-5.
85. Villamizar NR, Darrabie MD, Burfeind WR, et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity compared with thoracotomy. *J Thoracic Cardiovasc Surg.* 2009; 138: p. 11-8.
86. Nagahiro I AAAMea. Pulmonary function, postoperative pain, and serum cytokine level after lobectomy: comparison of VATS and conventional procedure. *Ann Thorac Surg.* 2001; 72: p. 362-5.
87. Kirby TJ, Macj MJ, Landreneau RJ, et al. Lobectomy video-assisted thoracic surgery versus muscle-sparing thoracotomy. A randomized trial. *J Thoracic Cardiovasc Surg.* 1995; 109: p. 997-1001.
88. Paul S, Altorki NK, Sheng S, et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity than open lobectomy: a propensity-matched analysis from STS database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010; 139: p. 366-78.
89. Whitson BA, D'Cunha J, Andrade RS, et al. Thoracoscopic versus thoracotomy approaches to lobectomy: differential impairment of cellular immunity. *Ann Thorac Surg.* 2008; 86.
90. Berry MF, Hanna J, Tong BC, et al. Risk factors for morbidity after lobectomy for lung cancer in elderly patients. *Ann Thora Surg.* ; 88: p. 1093-9.
91. Berry MF, Villamizar-Ortiz NR, Tong BC, et al. Pulmonary function tests do not predict pulmonary complications after thoracoscopic lobectomy. *Ann Thorac Surg.* 2010; 89: p. 1044-51.
92. Petersen RB, Pham D, Burfeind WR, et al. Thoracoscopic lobectomy facilitates the delivery of chemotherapy after resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2007; 83: p. 1245-9.
93. Downey RJ, Cheng D, Kernstine K, et al. Video-Assisted Thoracic Surgery for Lung Cancer Resection. A Consensus Statement of the International Society of Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery (ISMICS). 2007. *Innovations(Phila).* 2007; 2: p. 293-302.

94. Lewis RJ, Caccavale RJ, Sisler GE, et al. One hundred video-assisted thoracic surgical simultaneously stapled lobectomies without rib spreading. *Ann Thorac Surg.* 1997 63;; p. 1415-21.
95. Okada M, Sakamoto T, Yuki T et al. Hybrid surgical approach of video-assisted minithoracotomy for lung cancer: significance of direct visualization on quality of surgery. *Chest.* 2005; 128: p. 2696-701.
96. Passlick B, Born C, Siemel W, et al. Incidence of chronic pain after minimal-invasive surgery for spontaneous pneumothorax. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001; 19: p. 355-8.
97. Sihoe AD, Au SS, Cheung ML, et al. Incidence of chest wall paresthesia after video-assisted thoracic surgery for primary spontaneous pneumothorax. *Eur J Cardiothoracic Surg.* 2004; 25: p. 1054-58.
98. Sihoe AD. The evolution of minimally invasive thoracic surgery: implications for the practice of uniportal thoracoscopic surgery. 1st ed. G. R, editor. Hong Kong: AME; 2015.
99. Hansen HJ, Petersen RH, Christensen M. Video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) lobectomy using a standardized anterior approach. *Surg Endosc.* 2011 25; 1263-9.
100. Hansen H, Petersen R. Video-assisted thoracoscopic lobectomy using a standardized three-port anterior approach- The Copenhagen experience. *Ann Cardiothorac Surg.* 2012; 1: p. 70-76.
101. Petersen R, Hansen H. VATS segmentectomy utilizing the Copenhagen approach. *Ann Cardiothorac Surg.* 2014 March; 3(2): p. 211-12.
102. Kara V BSTD. Challenging cases: thoracoscopic lobectomy with chest wall resection and sleeve lobectomy—Duke experience. *J Thorac Dis.* 2014 Oct; 6(Suppl 6): S637–S640. .
103. Hanna J, Berry M, D'Amico T. Contraindications of video-assisted thoracoscopic surgical lobectomy and determinants of conversion to open. *J Thorac Dis.* 2013 Aug; 5(Suppl 3): S182–S18.
104. Gaudet MA, D'Amico T. Thoracoscopic Lobectomy for Non-small Cell Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2016 Jul;25(3):503-13.
105. Rocco, G, Martin-Ucar A, Passera E. Uniportal VATS wedge pulmonary resections. *Ann Thorac Surg.* 2004; 77: p. 726-28.

106. Rocco G. Single port video-assisted thoracic surgery(uniportal) in the routine general thoracic surgery practice. *Op Tach Stcvs.* 2009; 14: p. 326-35.
107. Rocco G, Martucci N, La Manna. et al. Ten-year experience on 644 patients undergoing single-port(uniportal) video-assisted thoracoscopic surgery. *Ann Thorac Surg.* 2013; 93: p. 434-8.
108. Gonzalez-Rivas D1, de la Torre M, Fernandez R, Mosquera VX. Single-port video-assisted thoracoscopic left upper lobectomy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011 Nov;13(5):539-41. .
109. Ismail M, Helmig M, Swierzy M, Neudecker J, Badakhshi H, Gonzalez-Rivas D, Rückert JC. Uniportal VATS: the first German experience. *J Thorac Dis.* 2014 Oct;6(Suppl 6):S650-5.
110. Aragón J, Pérez-Méndez I. From open surgery to uniportal VATS: asturias experience. *J Thorac Dis.* 2014 Oct;6(Suppl 6):S644-9.
111. Harris CG, James RS, Tian DH, Yan TD, Doyle MP, Gonzalez-Rivas D, Cao C. Systematic review and meta-analysis of uniportal versus multiportal video-assisted thoracoscopic lobectomy for lung cancer. *Ann Cardiothorac Surg.* 2016 Mar;5(2):76-84.
112. Bertolaccini L, Viti A, Terzi A, Rocco G. Geometric and ergonomic characteristics of the uniportal video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) approach. *Ann Cardiothorac Surg.* 2016 Mar;5(2):118-22.
113. Swanson S, Meyers B, Gunnarsson C, et al. Video-Assisted Thoracoscopic Lobectomy Is Less Costly and Morbid Than Open Lobectomy: A Retrospective Multiinstitutional Database Analysis. *Ann Thorac Surg.* 2012 Apr;93(4):1027-32.
114. Lacin T, Swanson S. Current costs of video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomy. *J Thorac Dis.* 2013 Aug; 5(Suppl 3): S190–S193.
115. Gonzalez D, de la Torre M, Paradela M, Fernandez R, et al. Video-assisted thoracic surgery lobectomy: 3-year initial experience with 200 cases. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011 Jul;40(1):e21-8.
116. Xie D, Wang H, Fei K, Chen C, Zhao D, Zhou X, Xie B, Jiang L, Chen Q, Song N, Dai J, Jiang G, Zhu Y. Single-port video-assisted thoracic surgery in 1063 cases: a single-institution experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016 Jan;49 Suppl 1:i31-6.
117. Ferguson J, Walker W. Developing a VATS lobectomy programme--can VATS lobectomy be taught? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006; 29: p. 806-9.

118. Zhao H, Bu L, Yang F, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy for lung cancer: the learning curve. *World J Surg.* 2010; 34: p. 2368-72.
119. Belgers EH, Siebenga J, Bosch AM, et al. Complete video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy and its learning curve. A single centre study introducing the technique in The Netherlands. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010 Oct;: p. 176-80.
120. Dunning J, Walker WS. How to set a VATS lobectomy program. *Ann Cardiothorac Surg.* 2012; 1: p. 43-46.
121. Yan TD, Cao C, D'Amico T, Demmy T, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy at 20 years a consensus statement. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014; 45: p. 633-639.
122. Cheng K, Zheng B, Zhang S, Zheng W, Guo Z, Zhu Y, Chen C. Feasibility and learning curve of uniportal video-assisted thoracoscopic segmentectomy. *J Thorac Dis.* 2016 Mar;8(Suppl 3):S229-34. .
123. Bedetti B, Bertolaccini L, Solli P, Scarci M. Learning curve and established phase for uniportal VATS lobectomies: the Papworth experience. *J Thorac Dis.* 2017 Jan;9(1):138-142. .
124. Lin YK, Hsu HL, Lin WC, Chang JH, Chang YC, Chang CL, Yuan KS, Wu AT, Wu SY. Efficacy of postoperative radiotherapy in patients with pathological stage N2 epidermal growth factor receptor wild type adenocarcinoma and squamous cell carcinoma lung cancer. *Oncotarget.* 2016 Nov 9.
125. Billiet C, De Ruysscher D, Peeters S, Decaluwé H, Vansteenkiste J, Dooms C, Deroose CM, De Leyn P, Hendrikx M, Bulens P, Le Péchoux C, Mebis J. Patterns of Locoregional Relapses in Patients with Contemporarily Staged Stage III-N2 NSCLC Treated with Induction Chemotherapy and Resection: Implications for Postoperative Radiotherapy Target Volumes. *J Thorac Oncol.* 2016 Sep;11(9):1538-49.
126. Spaggiari L, Casiraghi M, Guarize J, Brambilla D, Petrella F, Maisonneuve P, De Marinis F. Outcome of Patients With pN2 "Potentially Resectable" Nonsmall Cell Lung Cancer Who Underwent Surgery After Induction Chemotherapy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2016 Summer;28(2):593-602.
127. Leaver HA, Craig SR, Yap PL, et al. Lymphocyte responses following open and minimally invasive thoracic surgery. *Eur J Clin Invest.* 2000; 30: p. 230-8.
128. Craig SR, Leaver HA, Yap PL, et al. Acute phase responses following minimal access and conventional thoracic. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001; 20: p. 455-63.

129. Turner MC, Krewski D, Pope CA III, Chen Y, Gapstur SM, Thun MJ. Long-term ambient fine particulate matter air pollution and lung cancer in a large cohort of never-smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(12):1374-1381.
130. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Small Cell Lung Cancer. V.1.2016. Accessed at www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/sclc.pdf on December 15, 2015.
131. Mao Y, Hu J, Ugnat AM, Semenciw R, Fincham S. Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Socioeconomic status and lung cancer risk in Canada. *Int J Epidemiol.* 2001;30(4):809-817.
132. Ou SH, Ziogas A, Zell JA. Prognostic factors for survival in extensive stage small cell lung cancer (ED-SCLC): the importance of smoking history, socioeconomic and marital statuses, and ethnicity. *J Thorac Oncol.* 2009;4(1):37-43.
133. Kohler BA, Ward E, McCarthy BJ, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2007, featuring tumors of the brain and other nervous system. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(9):714-736.
134. Kreyberg L. Histological Lung Cancer Types. A morphological and biological correlation. *Acta Pthol Microbiol Scan Suppl.* ; 157: p. 1-92.
135. Tomashefsky JF. Tissue procurement, sampling and Preparation. En Dali and Hammar's Pulmonary Pathology vol 1-19 Springer 2008. .
136. Butnor KJ. Avoiding Underdiagnosis, Overdiagnosis and Misdiagnosis of Lung Carcinoma. *Arch Patol Lab Med.* 2008; 132: p. 1118-1132.
137. Mathews MJ. Problems in Morphology and Behaviour of Bronchopulmonary Malignant Tumors En:Lung Cancer.Natural History, Prognosis, and Therapy. Ed Israel L y Chahinian AP pp 23-63 Ed Academia Press New Cork 1976).
138. Gonzalez-Rivas D, de la Torre M, Fernandez R, Garcia J. Video: Single-incision video-assisted thoracoscopic right pneumonectomy. *Surg Endosc.* 2012 Jul;26(7):2078-9.
139. Gonzalez-Rivas D, Fieira E, Mendez L, Garcia J. Single-port video-assisted thoracoscopic anatomic segmentectomy and right upper lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012 Dec;42(6):e169-71.
140. Gonzalez-Rivas D, Fernandez R, Fieira E, Rellan L. Uniportal video-assisted thoracoscopic bronchial sleeve lobectomy: first report. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013 Jun;145(6):1676-7.

141. Gonzalez-Rivas D, Delgado M, Fieira E, Mendez L. Single-port video-assisted thoracoscopic lobectomy with pulmonary artery reconstruction. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013 Nov;17(5):889-91.
142. Paesmans M, Berghmans T, Dusart M, et al. Primary Tumor Standardized Uptake Value Measured on Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Is of Prognostic Value for Survival in Non-small Cell Lung Cancer: Update of a Systematic Review and Meta-Analysis by the European Lung Cancer Working Part. *J Thorac Oncol*. 2010;5:612–619.
143. Moon Y, Lee K, Kim K, Park J. Clinicopathologic correlates of postoperative N1 or N2 nodal upstaging in non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2016 Jan; 8(1): 79–85.
144. Moon Y, Kim K, Lee K, Sung S, Kim Y, Park JK. Clinicopathologic Factors Associated With Occult Lymph Node Metastasis in Patients With Clinically Diagnosed N0 Lung Adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2016 May;101(5):1928-35.
145. Rocha A, McCormack M, Montana G, Schreiber G. Association between lower lobe location and upstaging for early-stage non-small cell lung cancer. *Chest*. 2004 Apr;125(4):1424-30.