

*Dietrich, Agustín*

## **Rol de la invasión de la pleura visceral en la supervivencia de pacientes con carcinoma de pulmón no células pequeñas en estadios iniciales**

Maestría en Investigación Clínica

*Tesis 2021*

*Cita sugerida:* Dietrich A. Rol de la invasión de la pleura visceral en la supervivencia de pacientes con carcinoma de pulmón no células pequeñas en estadios iniciales [tesis de maestría] [Internet]. [Buenos Aires]: Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires; 2021 [citado AAAA MM DD]. 73 p. Disponible en: <http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/descargas/tesisytr/20220405150129/tesis-dietrich-agustin.pdf>

Este documento integra la colección Tesis y trabajos finales de Trovare Repositorio del Institucional del Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires y del Hospital Italiano de Buenos Aires. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

Para más información visite el sitio <http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/>



Maestría de Investigación Clínica  
Instituto Universitario Hospital Italiano

## Rol de la Invasión de la pleura visceral en la supervivencia de pacientes con carcinoma de pulmón no células pequeñas en estadios iniciales

Cohorte 2019

Maestrando: Agustin Dietrich

Tutora de Tesis: Victoria Ardiles

Director de tesis: David Smith

Sección de cirugía torácica, Servicio de cirugía general, Hospital Italiano de Buenos Aires.

Seccion de cirugia general, Hospital Italiano de Buenos Aires.

Fecha de entrega: 23/06/2021

Tabla de contenido:

Resumen:	2
Introducción:	3
Objetivos	5
Métodos	
Población	5
Protocolo de seguimiento	5
Procedimiento quirúrgico	6
Análisis Estadístico	7
Aspectos éticos	8
Resultados	9
Discusión	11
Conclusión	14
Agradecimientos	15
Financiamiento	15
Referencias bibliográficas	15
Figuras y tablas	17
Anexo 1. Protocolo.	23
Anexo 2. Manual de procedimientos	33
Anexo 3. Aprobación Cepi 2020	42
Anexo 4. Descripción de análisis estadístico detallado.	45

## Resumen

### Introducción

La invasión de la pleura visceral (IPV) en pacientes con tumores de pulmón no células pequeñas (CPNCP) en estadios iniciales (T1N0) ha sido definido como un marcador de mal pronóstico de supervivencia y sobrevida libre de enfermedad. Sin embargo, estudios posteriores cuestionan esta postura y otros, indican la necesidad de incluir el rol de la densidad tomográfica de este tipo de lesiones como factor pronóstico teniendo en cuenta si se trataban de nódulos sólidos o semisólidos. El objetivo de nuestro estudio es analizar el impacto de la IPV y la densidad tomográfica preoperatorias de las lesiones, en una población homogénea de pacientes operados por CPNCP.

### Métodos

Se analizaron de forma retrospectiva todos los pacientes operados entre 2012 y 2019 mediante una lobectomía pulmonar más relevamiento ganglionar mediastinal por CPNCP estadios iniciales (T<3mm N0). Se evaluó la supervivencia y sobrevida libre de enfermedad mediante curvas mediante el método de Kaplan Meyer y log rank test. Los factores asociados se evaluaron mediante un análisis univariado y multivariado de riesgos proporcionales de Cox.

### Resultados

Sobre un total de 249 pacientes con CPNCP T<3 cm N0, 69 pacientes (28%) presentaban IPV en el resultado anatomopatológico final. La mediana de seguimiento fue de 47 meses (rango intercuartílico 21-82). En un análisis comparativo, el grupo con IPV presentó una supervivencia al primer, tercer y a los 5 años del 97%, 87% y 75% respectivamente, versus el 98%, 91% y 89% del grupo sin IPV (P= 0.009). Tomando en cuenta aquellos pacientes con nódulos sólidos; aquellos que presentaban IPV presentaron una supervivencia estadísticamente significativa menor que aquellos sin IPV (97%, 81% y 62% vs 96%, 87% y 84% al primer, tercer y los 5 años respectivamente, p = 0.006). En pacientes con nódulos sub sólidos, no hubo diferencias en supervivencia a los 5 años entre aquellos con IPV versus aquellos sin IPV (100%, 89% y 89% Vs 98%, 94% y 94%, p= 0.95).

En el análisis multivariado de riesgos proporcionales de Cox, la IPV así como la densidad de las lesiones en la tomografía preoperatoria mantuvieron su significancia estadística, p=0.031 y 0.022 respectivamente.

### Conclusión:

El compromiso de la pleura visceral fue un determinante negativo de supervivencia solamente en aquellos tumores sólidos. En las lesiones subsolidas el IPV no tuvo impacto en la sobrevida de los pacientes.

## Introducción

El carcinoma de pulmón es el tumor maligno más frecuente y el más letal en hombres y mujeres en su conjunto, así como también el tercero en frecuencia dentro de las mujeres y el segundo en mortalidad (1). En 2018, la Organización Mundial de la Salud a través de su publicación Global Cancer Observatory reportó un aumento, en comparación con la publicación del año 2012, en la incidencia del cancer de pulmon estimado en 2.09 millones de nuevos casos (11.6% de todos los tumores malignos) y de 1.76 millones de muertes (18.4% de todas las muertes por cáncer), siendo el cáncer de pulmón no células pequeñas (CPNCP) el que representa la amplia mayoría de los casos.

Dentro de los principales motivos de la alta mortalidad del CPNCP es que solo una pequeña minoría de los casos (16%) son diagnosticados en estadios tempranos (Estadios I y II) (2). Sin embargo hoy en día, la cantidad de estos pacientes con estadios tempranos, donde la enfermedad está confinada al pulmón, sin afectar estadios ganglionares mediastinales o metástasis a distancia, ha ido en aumento. Esto está relacionado al advenimiento de tomografías con imágenes de alta resolución (TCMS), ya sea realizadas en el marco de nuevos protocolos de screening (3) o por hallazgos incidentales en pacientes que se realizaron TCMS por cuadros clínicos o motivos de consulta no relacionados a su patología oncológica (4). La implicancia del diagnóstico de los CPNCP en estadios iniciales es que, mediante un abordaje multidisciplinario quirúrgico y oncológico, estos pacientes pueden acceder a una opción terapéutica de curación.

Las cirugías resectivas que se realizan en el tratamiento del cáncer de pulmón en estadios tempranos incluyen las resecciones anatómicas (lobectomias o segmentectomias anatómicas) y las resecciones no anatómicas o también llamadas resecciones en cuña. Si bien ambos abordajes han sido ampliamente descritos en la literatura, en términos de supervivencia, la cirugía que otorga mayores beneficios es la lobectomía pulmonar con un adecuado muestreo de las estaciones ganglionares mediastinales (5).

En este número creciente de pacientes con estadios I y II que accedieron a una resección quirúrgica oncológica, es motivo de discusión que factores anatomopatológicos son determinantes de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. En relación a esto, se determinó a la invasión de la pleura visceral (IPV) definida como la extensión del tumor a través de las capas de fibras elásticas de la pleura visceral, como un factor de mal pronóstico en CPNCP (6,7). En base a estas publicaciones, tanto en la séptima como la octava ediciones de la American Joint Committee on Cancer Staging (AJCC), re categorizó a aquellos tumores menores de 3 cms con IPV de su categoría como T1 (estadio Ia) a una categoría T2, por lo tanto, aumentando su estadio a Ib (8). Más aún, algunas guías de tratamiento del cáncer de pulmón como National Comprehensive Cancer Network (NCCN) señalan a la IPV como un factor de mal pronóstico que tendría una indicación per-se de tratamiento adyuvante quimioterápico (9). Sin embargo, varias publicaciones posteriores demostraron que la IPV no era un determinante de peor pronóstico en cuanto a supervivencia, concluyendo que estos pacientes con tumores menores a 3 cms y sin compromiso ganglionar (N0) no debían ser recalificados como T2 (10,11). En otras publicaciones, en cambio, se determinó una asociación entre IPV y supervivencia, pero concluyeron que este compromiso pleural debía analizarse como un factor más entre otros

determinantes anatomopatológicos (presencia de embolias linfovascuales) (12) o imagenológicos (densidad de la lesión en TCMS) y no como un factor determinante de supervivencia (13).

En las distintas publicaciones mencionadas persiste la controversia sobre el rol de del IPV en la supervivencia de pacientes con CPNCP en estadios tempranos. Esto es debido a que, si bien algunos de ellos presentan conclusiones en base a estudios realizados en un gran número de pacientes con diseños estadísticos adecuados, la presencia de importantes sesgos como grupos de pacientes operados con cirugías de distinto valor pronóstico, o la determinación de la IPV utilizando análisis histopatológicos con distintos estándares, conlleva que la interpretación de sus resultados sea muchas veces ambigua.

El presente trabajo tiene como objetivo determinar el real impacto de la IPV como factor pronóstico en la supervivencia de paciente con CPNCP en estadios tempranos (T<3 cms N0M0) que fueron operados con intención curativa mediante una lobectomía pulmonar más relevamiento ganglionar mediastinal.

## **Objetivos**

El objetivo primario fue evaluar la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad en relación a la presencia o no de IPV en pacientes con CPNCP en estadios iniciales operados con una lobectomía pulmonar con intención curativa. De manera secundaria, se evaluó la supervivencia y la supervivencia libre de enfermedad en paciente con y sin IPV de acuerdo a los hallazgos tomográficos preoperatorios en relación a la densidad del nódulo pulmonar.

## **Métodos**

### *Diseño, población y protocolo de seguimiento.*

El siguiente es un estudio observación, analítico, de carácter retrospectivo, realizado en un único centro (Hospital Italiano de Buenos Aires), que incluyó pacientes adultos (>18 años) a los cuales se les realizó una lobectomía pulmonar más relevamiento ganglionar mediastinal como intención curativa de su CPNCP en estadio temprano entre los años 2012 y 2019. Los criterios de inclusión fueron pacientes con tumores de pulmón de 3 cms o menos de diámetro mayor, N0 y M0 (estadios IA y IB) con o sin IPV (pT1 o pT2a). Aquellos pacientes con tratamiento neoadyuvante o con historial de otro tumor pulmonar previo fueron excluidos. La información fue obtenida de una base con un registro prospectivo recolectada a partir de la historia clínica electrónica, comprendiendo las evoluciones médicas en la internación y en las consultas por ambulatorio, en los informes de las tomografías preoperatorias realizadas, en los protocolos quirúrgicos y en los informes de anatomía patológica postoperatorios.

Los datos demográficos incluyeron edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), historia de tabaquismo y test de función pulmonar preoperatoria. Comorbilidades preoperatorias como enfermedades cardiovasculares, respiratorias y diabetes fueron incluidas. El abordaje quirúrgico, los tiempos de cirugía, estadía hospitalaria y tasa de complicaciones (acorde a la clasificación de Dindo Clavien) fueron registradas también para este trabajo. En la valoración de los estudios de anatomía patológica se tuvo en cuenta el tamaño tumoral, los márgenes quirúrgicos, la inmunohistoquímica de la lesión y la presencia de embolias linfovasculares.

La estadificación preoperatoria fue realizada mediante TMCS, PET TC y video broncoscopia flexible, utilizando para la misma la 8va Clasificación de la Joint Committee on Cancer (AJCC)(14). El seguimiento postoperatorio fue realizado con consultas presenciales de forma ambulatoria con TMCS cada 3 meses en los primeros 2 años años postoperatorios, luego con una frecuencia de 6 meses hasta el quinto año y luego anualmente.

El último relevamiento del seguimiento de estos pacientes se realizó por vía telefónica en diciembre de 2020. La última evaluación de seguimiento en este estudio se realizó en diciembre de 2020.

### *Procedimiento quirúrgico.*

La cirugía de lobectomía pulmonar más relevamiento ganglionar mediastinal sistemático fue realizada por un único equipo quirúrgico. De acuerdo con las guías ESTS (Sociedad

Europea de Cirujanos torácicos) al menos 3 estaciones ganglionares mediastinales fueron relevadas y 6 ganglios fueron resecados en cada procedimiento (15).

Todas las piezas quirúrgicas fueron fijadas en formol, incluidas en parafina y los cortes coloreados con hematoxilina y Eosina para su estudio anatomopatológico. Una médica patóloga con experiencia en patología pulmonar interpretó todas las muestras presentes en este estudio. La IPV fue evaluada mediante la tinción de fibras elástica de Van Gieson evaluando la indemnidad de esta capa de la pleura visceral. La presencia de embolias linfovasculares fue determinada por la identificación de células tumorales dentro de la luz de vasos linfáticos o arteriovenosos.

### *Definiciones*

La recurrencia fue clasificada en dos categorías, aquellas que ocurrieron a distancia y las recurrencias locoregionales. Estas últimas fueron definidas como las que ocurrieron en el pulmón homolateral a la cirugía primaria, en la cavidad pleural ipsilateral, el mediastino o bronquio ipsilateral. Las metástasis a distancia fueron definidas como aquellas ocurridas en el hemitórax contralateral o aquellas fuera de la cavidad torácica. La fecha de recurrencia fue definida con la fecha en la que se realizó el estudio de imagen que la confirmaba. El periodo libre de enfermedad fue calculado desde el día de la resección quirúrgica hasta el día de la primera recurrencia o hasta el día del óbito o pérdida de seguimiento. (16).

Imagenológicamente los tumores fueron divididos en dos categorías de acuerdo a la densidad de las imágenes tomográficas, en tumores sólidos y tumores sub sólidos, incluyendo estos últimos a los tumores en vidrio esmerilados puros y a los mixtos que incluyen un componente en vidrio esmerilado y un componente sólido (17).

### *Análisis estadístico*

En el análisis descriptivo las variables categóricas se expresaron como números y porcentajes, y las variables continuas como mediana y sus rangos intercuartílicos de acuerdo a la distribución observada.

Las variables categóricas y las continuas fueron comparadas entre grupos usando el test de chi-cuadrado y Wilcoxon rank-sum respectivamente. Las curvas de supervivencia fueron calculadas usando el método de Kaplan-Meier y comparadas con el test de Log-rank tomando el cuenta el compromiso o no, de la IPV. Además se realizó un análisis subdividiendo la población de acuerdo a la densidad tomográfica de los nódulos pulmonares en aquellos pacientes con nódulos sólidos versus aquellos con nódulos sub sólidos, realizando un análisis de supervivencia comparativo entre los que presentaban IPV con los que no presentaban IPV. El valor pronóstico de la IPV en cuanto a la supervivencia de los pacientes fue evaluado con un Hazard ratio ajustado. Este metodo fue estimado usando una regresion de cox univariable de las siguientes variables: densidad tomografica, edad, sexo, antecedente tabaquico, tamaño tumoral, presencia de embolias linfovasculares e histologia. Luego se realizó un análisis multivariable incluyendo aquellas que presentaron significancia



estadística en el univariado, o que presentaron significancia clínica según experiencia de los autores o antecedentes de la literatura.

Los datos fueron expresados en medias y su desvío estándar o en mediana y los rangos intercuartílicos. Un p valor de 0.05 fue considerado de significación estadística. El análisis estadístico fue realizado con Stata software, versión 15.1 (StataCorp, College Station, Texas). Los valores perdidos constituyeron menos del 10 % de la muestra de estudio.

#### *Aspectos Éticos.*

El presente estudio fue realizado respetando los estándares éticos del comité de investigación institucional y/o nacional y de acuerdo a la declaración de Helsinki de 1964 y sus enmiendas posteriores o estándares éticos comparables.

El Comité de Ética de Protocolos de Investigación ("CEPI") del Hospital Italiano de Buenos Aires aprobó este estudio (número de aprobación "CEPI": 5746), y no se requirió consentimiento informado de los pacientes debido a la naturaleza del diseño del estudio.

## **Resultados**

Sobre un total de 249 pacientes con CPNCP T<3 cm N0, 69 pacientes (28%) presentaban IPV en el resultado anatomopatológico final. En la tabla 1 se analizan las características demográficas, anatomopatológicas, imagenológicas y perioperatorias del grupo de pacientes que presentó IPV y aquellos que no presentaban compromiso de la pleura visceral. No hubo diferencias entre ambas poblaciones en ninguna de las variables analizadas con excepción del tamaño del nódulo, el cual fue mayor (Mediana 21 vs 19mm, P=0.005) en aquellos con IPV versus aquellos pacientes sin IPV. Se analizó comparativamente las poblaciones que presentaban nódulos sub sólidos versus los pacientes con nódulos sólidos en las tomografías preoperatorias (Tabla 2). Ambas poblaciones presentaron similares características en todas las variables analizadas, con excepción de la estirpe tumoral que fue significativamente más frecuente el hallazgo de adenocarcinoma en aquellos pacientes con nódulos sub sólidos (0.002) y el hábito tabáquico, siendo la población con nódulos sólidos en mayor proporción fumadora comparado con la que presentaban nódulos sub sólidos (p = 0.02).

#### *Supervivencia.*

La mediana de seguimiento fue de 47 meses (rango intercuartílico 21-82). La supervivencia general de toda la población fue del 97%, 90% y 86% al primer, tercer y quinto año respectivamente. Con respecto a la supervivencia libre de enfermedad, la tasa de recaída fue del 94%, 87% y 86% al primer, tercer y quinto año respectivamente. De los 55 pacientes que presentaron recaída (22%), 18 (32%) presentaron recaída locorregional y 37 (68%) recaída sistémica.

Se realizó la comparación entre la supervivencia de aquellos pacientes con IPV, versus sin IPV (Figura 1). El grupo con IPV presentó una supervivencia al primer, tercer y a los 5 años del 97%, 87% y 75% respectivamente, versus el 98%, 91% y 89% del grupo sin IPV ( $P=0.009$ ). Con respecto a la supervivencia libre de enfermedad, aquellos con IPV presentaron 93%, 84% y 82% respectivamente, versus 95%, 88% y 87% de aquellos pacientes sin IPV ( $p=0.41$ ) (Figura 2). Aquellos pacientes con IPV tuvieron un porcentaje de recaída sistémica del 23% (16 pacientes) versus el 11% (21 pacientes) de aquellos sin IPV ( $p=0.022$ ). En cuanto a la recaída locorregional aquellos pacientes, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, siendo del 7% (5 pacientes) en pacientes con IPV versus 7% (13 pacientes) en aquellos sin IPV ( $p=0.90$ ).

Tomando en cuenta aquellos pacientes con nódulos sólidos; en este grupo, al igual que en el análisis general, aquellos que presentaban IPV presentaron una supervivencia estadísticamente significativa menor que aquellos sin IPV (97%, 81% y 62% vs 96%, 87% y 84% al primer, tercer y los 5 años respectivamente,  $p = 0.006$ ) (Figura 3). Con respecto a las tasas de supervivencia libre de enfermedad, aquellos con IPV presentaron 91%, 76%, 76% a 1, 3 y 5 años, sin evidenciar diferencias significativas con aquellos sin IPV con 93%, 84% y 82% respectivamente ( $p=0.60$ ) (figura 4).

En pacientes con nódulos sub sólidos (Figura 5), no hubo diferencias en supervivencia a los 5 años entre aquellos con IPV versus aquellos sin IPV (100%, 89% y 89% Vs 98%, 94% y 94%,  $P= 0.95$ ). En cuanto a la supervivencia libre de enfermedad, los paciente con IPV presentaron tasas de recaída de 95%, 90% y 90% al primer, tercer y quinto año respectivamente versus aquellos sin IPV que presentaron 96%, 96% y 96% ( $p=0.52$ ) (figura 6).

Se realizó un análisis de regresión de cox univariable y multivariable para evaluar posibles confundidores a los resultados observados (Ver tabla 3). Se observó en el análisis univariado que aquellos pacientes con IPV (HR 2.27, 1.07-3.76) o nódulos sólidos (HR 2.34, 1.06-5.16), se asociaban significativamente a peor supervivencia en cada periodo de tiempo analizado ( $p$  valor: 0.011 y 0.035, respectivamente). La edad también se asoció a peor pronóstico de supervivencia (HR 1.03, 1.00-1.107) con significancia estadística ( $P= 0.047$ ).

En análisis multivariable, la densidad de las lesiones en la tomografía preoperatoria mantuvo su significancia estadística, siendo la supervivencia en pacientes con lesiones sólidas menor que en aquellos con lesiones sub sólidas para cada periodo de tiempo analizado ( $P= 0.022$ ). La IPV también siguió con valores estadísticamente significativamente ( $P=0.031$ ), presentando aquellos pacientes con compromiso de la pleura visceral una supervivencia menor.

## Discusión

Presentamos un estudio realizado por un único grupo terapéutico, que según nuestro conocimiento, es el primero en evaluar el rol de la invasión pleural en la supervivencia de paciente con CPNCP en estadios iniciales operados mediante un único abordaje quirúrgico resectivo y criterios uniformes de anatomía patológica.

Nuestros resultados del análisis de supervivencia global son similares a las principales series de cáncer de pulmón (18) En nuestra serie la supervivencia general de toda la población fue del 97%, 90% y 85% al primer, tercer y quinto año respectivamente. Al realizar la comparación entre aquellos que presentaban IPV con los que no; aquellos con compromiso de la pleura visceral presentaban una supervivencia significativamente menor a los 5 años, siendo del 76% versus el 88% del grupo sin IPV ( $p = 0.024$ ). Si bien este resultado muestra una tendencia a coincidir con el cambio de estadio en pacientes con IPV propuesto en las 7ma y 8va edición del TNM, la inclusión de otros factores anatomopatológicos e imagenológicos en nuestro análisis multivariable aportó información relevante. En primer término que ni el tamaño tumoral ni las embolias linfovascuales se asociaron a cambios en la supervivencia. En segundo lugar, la discriminación entre pacientes con tumores sólidos de aquellos con subsolidos, evidenció un comportamiento distinto en cuanto a la supervivencia de aquellos paciente con IPV con respecto a aquellos que no presentaban este compromiso de la pleura visceral. En el primer grupo, y en línea con el trabajo presentado por Okada en 2020 (19), la IPV se asoció a una peor supervivencia en el grupo de pacientes con tumores sólidos en la TCMS preoperatoria, no siendo así en aquellos portadores de tumores subsolidos; en los cuales la IPV no tienen ningún impacto en la supervivencia. En nuestro análisis multivariable, la densidad de las lesiones pulmonares en TCMS preoperatorias se asoció a peor supervivencia (HR 2.28,  $p = 0.022$ ) al igual que la IPV (HR 2.14  $p=0.031$ ).

A principios de los años 2000, varios grupos empezaron a analizar el impacto de la invasión de la pleura visceral en la supervivencia de pacientes con tumores en estadios tempranos. La presencia de una rica red de vasos linfáticos en la superficie pulmonar, que conecta con las principales cadenas ganglionares mediastinales e hiliares, serían una vía de diseminación de estos tumores, justificando un peor pronóstico en pacientes con tumores que lograban alcanzar y comprometer la pleura visceral (20). Esto llevó a que en la 7ma edición de la Clasificación TNM se recategorizan a estos tumores  $<3$  cms N0, pasando de ser T1a/T1b a T2a (21). Debido a la disparidad de la evaluación anatomopatológica de la invasión pleural entre los distintos centros y autores, Travis y col, en 2008 propusieron la utilización del uso de tinción de fibras elásticas para evaluar la invasión de la pleura, definido con PL1 a aquellos que alcanzan la capa de fibras elásticas, y como PL2 a aquellas que la atravesaban (22). En la 8va edición, se mantuvo este consenso, donde aquellos tumores T1b (1–2 cm) y T1c (2–3 cm) que presentaron IPV seguirán, al igual que la 7ma edición, siendo caracterizados como T2a de acuerdo a las curvas de supervivencia observadas (23).

A partir de esto, varios grupos publicaron sus experiencias acerca del compromiso pleural y su impacto en la supervivencia de aquellos pacientes con tumores estadios tempranos. En el año 2015, un metaanálisis concluyó que aquellos pacientes con IPV, independientemente

del tamaño tumoral, presentaban un riesgo aumentado de mortalidad a 5 años, por lo que sugerían en este grupo especial de pacientes en estadio I, de realizar tratamiento quimioterápico adyuvante (7). Sin embargo, sus conclusiones podrían estar sesgadas debido a presentar una serie muy heterogénea de pacientes, donde las técnicas de tinciones realizadas difieren entre los estudios incluidos en el metaanálisis (muchos usaban HyE, mientras que otros usaron técnica de fibras elásticas, y otros no reportaban su técnica). De la misma forma, Kawase y col (24), expusieron su valoración sobre el impacto de la IPV en un gran estudio multicéntrico, concluyendo el impacto negativo en la supervivencia de estos pacientes. Sin embargo y de forma similar al metanálisis realizado por Huang y col. (6), la heterogeneidad en el análisis anatomopatológico generaba un sesgo importante a la hora de analizar el compromiso de las fibras elásticas de la pleura visceral. En relación a esto, una de las fortalezas de nuestro presente trabajo, es que el origen de la muestra de pacientes proviene de un único centro con una misma técnica de tinción con fibras elásticas y realizado por un equipo de patólogos entrenados en patología oncológica pulmonar.

Contrario a los estudios mencionados previamente, algunas instituciones cuestionaron el rol pronóstico de la IPV como factor independiente. Entre ellos, la Asociación Internacional para el estudio del cáncer de pulmón (IASLC), que si bien concordó en que la presencia de IPV podría ser un marcador de peor pronóstico, no deberían recategorizarse como tumores T2, y conservar su rótulo de T1 para aquellos tumores <3cms (8). De forma similar, algunos estudios cuestionan la decisión de modificación del TNM en base a la IPV. Hung y cols demostraron que la invasión de la pleura visceral no modifica la supervivencia y la supervivencia libre de enfermedad (25). En 2013, otro estudio multicéntrico determinó que en tumores <5cms el bajo impacto de la IPV en la supervivencia de estos paciente no justifica una modificación del TNM (26). Al igual que las deficiencias de los trabajos anteriores, estas cohortes de pacientes no realizaron de rutina tinción de fibras elásticas en sus análisis de anatomía patológica.

Sumado a la discordancia en cuanto al compromiso de la pleural visceral, se incluyó a las embolias linfovascuales (ELV) como probable factor de mal pronóstico en la supervivencia de paciente con tumores tempranos de pulmón. A pesar de ser considerado de alto riesgo por algunos autores, este aspecto histopatológico no fue incluido en el sistema de clasificación TNM. Algunos autores sugieren que la presencia de ELV representaba un riesgo aumentado de metástasis a distancia y una disminución en la supervivencia (27). Estudios recientes coincidieron en que la presencia de ELV se asoció no sólo a una disminución en la supervivencia general sino también a una disminución en la supervivencia libre de enfermedad (28). En nuestro análisis, la presencia de embolias linfovascuales no se asoció a una disminución en la supervivencia ni en la supervivencia libre de enfermedad.

Debido a la mayor disposición de estudios de TCMS a nivel global y a la detección de un mayor número de lesiones tempranas con características en vidrio esmerilado, es que algunos estudios sugirieron que la modificación en la supervivencia propuesta por el compromiso del pleura visceral se deberían en realidad a la diferencia en la consistencia de los nódulos observadas en las tcms preoperatorias. Zhao y col.(29) describieron que la incidencia de la IPV era mayor en aquellos nódulos mayores a 2 cms y en lesiones sólidas. Sin embargo, este estudio presentaba como principal limitación que muchos de los pacientes habían sido operados con cirugías consideradas no estándares (30), ya que muchos pacientes habían recibido resecciones en cuña. Recientemente, Okada y col et

al.(19) demostraron que el peor pronóstico asociado a la IVP solo puede demostrarse en paciente con lesiones sólidas. Como sesgos de este trabajo de Okada, se encuentra que el grupo con IPV con tumores subsolidos presenta solo 15 pacientes, siendo una debilidad concluir ello con un número bajo de pacientes. Yip y col., presentaron resultados similares, demostrando que la IPV no debería ser considerado un factor aislado de mal pronóstico en todos los tumores tempranos, siendo sólo los tumores sólidos con IPV aquellos en los que justificaría un paso a categoría T2. Una vez más este estudio presentó diferencia entre los distintos centros que realizaron el análisis anatomopatológico.(10).

La principal limitación de este estudio es que por su carácter retrospectivo se utilizó la 7ma clasificación TNM hasta 2017 y, a partir de ese año, se utilizó la 8va edición de la clasificación TNM en los informes de patología. Sin embargo, el tamaño del nódulo se analizó como una variable continua (mm) en el presente estudio, y no como categórica, independientemente de la descripción del estadio T. Aunque se trata de un estudio retrospectivo, no está sesgado por un análisis patológico heterogéneo debido a que las evaluaciones histopatológicas presentaron uniformidad en la técnica de tinción y fueron realizadas por un único patólogo especializado. Además, se trata de una muestra homogénea, en la que en todos los pacientes se realizó una única resección anatómica sistemática con intención curativa.

## **Conclusión:**

Concluimos que si bien el compromiso de la pleura visceral fue un determinante negativo de supervivencia global, perdió significancia estadística en aquellos pacientes que presentaban tumores subsolidos. Es por ello que, solo encontramos justificativos para reclasificar a tumores con IPV menores a 3 cms dentro de la categoría T2, en aquellos que presenten características imagenológicas de tumores sólidos puros en la tomografía preoperatoria.

## **Agradecimientos**

Agradezco a los médicos residentes, fellows y administrativos del sector de cirugía torácica de servicio de cirugía que han colaborado en la recopilación de datos para el presente trabajo. Especialmente a la Dra Raíces, al Dr Montagne, a mi director de tesis Dr Smith y a mi tutora de tesis Dra Ardiles.

## **Financiamiento**

El presente estudio no cuenta con financiamiento externo. Los gastos de recurso necesarios para la investigación fueron contemplados por el servicio de Cirugía General.

Los investigadores no presentan conflicto de interés en la presente investigación

## **References**

1. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. Clin Chest Med. 2020 Mar;41(1):1–24.
2. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016 [Internet]. [cited 2021 Jan 5]. Available from: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2016/index.html](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/index.html)
3. Black WC, Gareen IF, Soneji SS, Sicks JD, Keeler EB, Aberle DR, et al. Cost-Effectiveness of CT Screening in the National Lung Screening Trial [Internet]. Vol. 371, New England Journal of Medicine. 2014. p. 1793–802. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1312547>
4. Wood DE, Kazerooni EA, Baum SL, Eapen GA, Ettinger DS, Hou L, et al. Lung Cancer

Screening, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018 Apr;16(4):412–41.

5. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl\_4):iv1–21.
6. Tsuboi M, Ohira T, Saji H, Miyajima K, Kajiwara N, Uchida O, et al. The present status of postoperative adjuvant chemotherapy for completely resected non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 Apr;13(2):73–7.
7. Huang H, Wang T, Hu B, Pan C. Visceral Pleural Invasion Remains a Size-Independent Prognostic Factor in Stage I Non-Small Cell Lung Cancer [Internet]. Vol. 99, *The Annals of Thoracic Surgery*. 2015. p. 1130–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.11.052>
8. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, Ball D, Kim J, Lyons G, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer [Internet]. Vol. 10, *Journal of Thoracic Oncology*. 2015. p. 990–1003. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/jto.0000000000000559>
9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Non-small Cell Lung Cancer. Version 3.2020 [Internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. [cited 2021 Jan 5]. Available from: [https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/lung/english/non\\_small.pdf](https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/lung/english/non_small.pdf)
10. Yip R, Ma T, Flores RM, Yankelevitz D, Henschke CI, International Early Lung Cancer Action Program Investigators. Survival with Parenchymal and Pleural Invasion of Non-Small Cell Lung Cancers Less than 30 mm. *J Thorac Oncol*. 2019 May;14(5):890–902.
11. Moon Y, Park JK, Lee KY, Sung SW. Lymphatic invasion is a more significant prognostic factor than visceral pleural invasion in non-small cell lung cancer with tumours of 3 cm or less [Internet]. Vol. 22, *Respirology*. 2017. p. 1179–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/resp.13029>
12. Tao H, Hayashi T, Sano F, Takahagi A, Tanaka T, Matsuda E, et al. Prognostic impact of lymphovascular invasion compared with that of visceral pleural invasion in patients with pN0 non-small-cell lung cancer and a tumor diameter of 2 cm or smaller. *J Surg Res*. 2013 Nov;185(1):250–4.
13. Hattori A, Suzuki K, Matsunaga T, Takamochi K, Oh S. Visceral Pleural Invasion Is Not a Significant Prognostic Factor in Patients With a Part-Solid Lung Cancer [Internet]. Vol. 98, *The Annals of Thoracic Surgery*. 2014. p. 433–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.04.084>
14. Institute NC, National Cancer Institute. AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition [Internet]. Definitions. 2020. Available from: <http://dx.doi.org/10.32388/b30ldk>

15. Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P, Porta RR, Waller D, Passlick B, et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006 Nov;30(5):787–92.
16. Sonoda D, Matsuura Y, Ichinose J, Nakao M, Ninomiya H, Mun M, et al. Ultra-late recurrence of non-small cell lung cancer over 10 years after curative resection. *Cancer Manag Res*. 2019 Jul 19;11:6765–74.
17. Matsunaga T, Suzuki K, Takamochi K, Oh S. What is the radiological definition of part-solid tumour in lung cancer?†. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017 Feb 1;51(2):242–7.
18. Yang H-X, Woo KM, Sima CS, Bains MS, Adusumilli PS, Huang J, et al. Long-term Survival Based on the Surgical Approach to Lobectomy For Clinical Stage I Nonsmall Cell Lung Cancer: Comparison of Robotic, Video-assisted Thoracic Surgery, and Thoracotomy Lobectomy. *Ann Surg*. 2017 Feb;265(2):431–7.
19. Okada S, Hattori A, Matsunaga T, Takamochi K, Oh S, Inoue M, et al. Prognostic value of visceral pleural invasion in pure-solid and part-solid lung cancer patients. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2021 Feb;69(2):303–10.
20. Shimizu K, Yoshida J, Nagai K, Nishimura M, Ishii G, Morishita Y, et al. Visceral pleural invasion is an invasive and aggressive indicator of non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005 Jul;130(1):160–5.
21. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest*. 2009 Jul;136(1):260–71.
22. Travis WD, Brambilla E, Rami-Porta R, Vallières E, Tsuboi M, Rusch V, et al. Visceral pleural invasion: pathologic criteria and use of elastic stains: proposal for the 7th edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2008 Dec;3(12):1384–90.
23. Detterbeck FC. The eighth edition TNM stage classification for lung cancer: What does it mean on main street? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018 Jan;155(1):356–9.
24. Kawase A, Yoshida J, Miyaoka E, Asamura H, Fujii Y, Nakanishi Y, et al. Visceral pleural invasion classification in non-small-cell lung cancer in the 7th edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer: validation analysis based on a large-scale nationwide database. *J Thorac Oncol*. 2013 May;8(5):606–11.
25. Hung J-J, Wang C-Y, Huang M-H, Huang B-S, Hsu W-H, Wu Y-C. Prognostic factors in resected stage I non-small cell lung cancer with a diameter of 3 cm or less: visceral pleural invasion did not influence overall and disease-free survival. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 Sep;134(3):638–43.
26. David E, Thall PF, Kalhor N, Hofstetter WL, Rice DC, Roth JA, et al. Visceral pleural invasion is not predictive of survival in patients with lung cancer and smaller tumor size. *Ann Thorac Surg*. 2013 Jun;95(6):1872–7; discussion 1877.
27. Higgins KA, Chino JP, Ready N, D'Amico TA, Berry MF, Sporn T, et al. Lymphovascular invasion in non-small-cell lung cancer: implications for staging and adjuvant therapy. *J Thorac Oncol*. 2012 Jul;7(7):1141–7.



28. Yun JK, Lee GD, Choi S, Kim HR, Kim Y-H, Kim DK, et al. Comparison of prognostic impact of lymphovascular invasion in stage IA non-small cell lung cancer after lobectomy versus sublobar resection: A propensity score-matched analysis. *Lung Cancer*. 2020 Aug;146:105–11.
29. Zhao L-L, Xie H-K, Zhang L-P, Zha J-Y, Zhou F-Y, Jiang G-N, et al. Visceral pleural invasion in lung adenocarcinoma  $\leq 3$  cm with ground-glass opacity: a clinical, pathological and radiological study. *J Thorac Dis*. 2016 Jul;8(7):1788–97.
30. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg*. 1995 Sep;60(3):615–22; discussion 622–3.

## Tablas y gráficos.

**Tabla 1.** Características generales de la muestra, según presencia o ausencia de IPV.

	IPV presente (n = 69)	IPV ausente (n = 180)	p-valor
<b>Características generales</b>			
Edad, años <sup>b</sup>	66 (62-73)	65 (60-72)	0.27
Sexo femenino <sup>a</sup>	33 (47)	101 (56)	0.23
EPOC <sup>a</sup>	21 (30)	53 (31)	0.82
Fumadores <sup>a</sup>	52 (74)	127 (75)	0.88
<b>Tomografía de tórax preoperatoria</b>			
Localización Central <sup>a</sup>	16 (22)	59 (34)	0.13
Densidad			0.56
- Sólidos <sup>a</sup>	39 (65)	99 (60)	
- Subsólidos <sup>a</sup>	21 (35)	64 (40)	
<b>Histología</b>			
Diámetro tumoral, mm <sup>b</sup>	21 (15-28)	19 (13 – 24)	0.005
Estirpe tumoral <sup>a</sup>			0.43
Adenocarcinoma	58 (84)	134 (74)	
Carcinoma Escamoso	10 (14)	29 (16)	
Neuroendocrino	1 (2)	17 (10)	
Embolias linfovasculares <sup>a</sup>	21 (30)	42 (23)	0.23
<b>Datos perioperatorios</b>			

Lóbulo pulmonar resecado <sup>a</sup>			0.49
Superior derecho	28 (40)	61 (35)	
Superior izquierdo	14 (21)	37 (21)	
Inferior derecho	10 (15)	30(17)	
Inferior izquierdo	13 (19)	35 (18)	
Medio	4 (5)	17 (9)	
Abordaje Miniinvasivo (VATS) <sup>a</sup>	55 (78)	154 (86)	0.15
Tiempo de cirugía, min <sup>b</sup>	190 (150-233)	180 (143-217)	0.45
Complicaciones postoperatorias <sup>a</sup>	19 (27)	45 (25)	0.66
Complicaciones postoperatorias mayores <sup>a</sup> n:20	5 ( 7)	15 (8)	0.74
Estadía Hospitalaria, días <sup>b</sup>	7 (6-9)	7 (6-9)	0.96

<sup>a</sup> n (%); <sup>b</sup> Mediana (RIC). VATS (Video-assisted thoracic Surgery)

**Tabla 2.** Características generales de la muestra, según densidad radiológica del nódulo.

	Sólidos (n = 139)	Sub sólidos (n =86)	p-valor
<b><i>Características generales</i></b>			
Edad, años <sup>b</sup>	66 (60-72)	67 (62-74)	0.49
Sexo femenino <sup>a</sup>	80 (59)	43 (46)	0.2
EPOC <sup>a</sup>	48 (35)	21 (25)	0.82
Fumadores <sup>a</sup>	105 (79)	55 (64)	0.01
<b><i>Tomografía de tórax preoperatoria</i></b>			
Localización Central <sup>a</sup>	43 (32)	29 (35)	0.69
<b><i>Histología</i></b>			

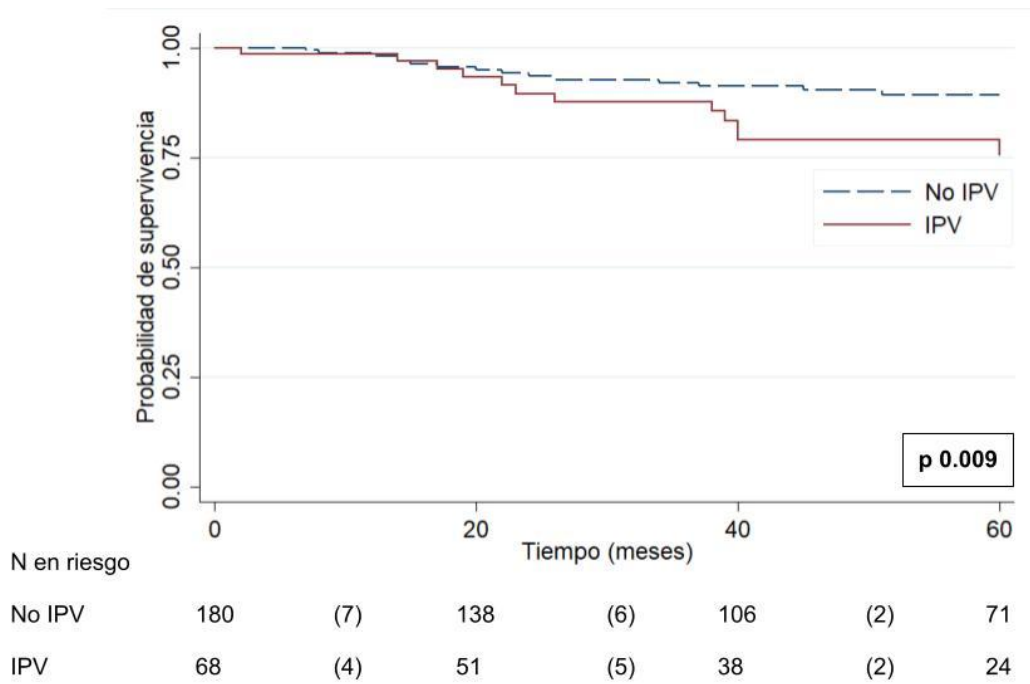
Diametro tumoral, mm <sup>b</sup>	20 (14-26)	20 (14 – 23)	0.21
Estirpe tumoral <sup>a</sup>			0.002
Adenocarcinoma	98 (70)	76 (89)	
Carcinoma Escamoso	28 (20)	9 (9)	
Neuroendocrino	13 (10)	1(2)	
Embolias linfovascuales <sup>a</sup>	36 (27)	21 (23)	0.76
<b>Datos perioperatorios</b>			
Lóbulo pulmonar resecado <sup>a</sup>			0.09
Superior derecho	44 (31)	37 (43)	
Superior izquierdo	29 (21)	20 (23)	
Inferior derecho	24 (15)	12 (14)	
Inferior izquierdo	30 (22)	11 (13)	
Medio	12 (9)	6 (7)	
Abordaje Miniinvasivo (VATS) <sup>a</sup>	119 (85)	76 (86)	0.77
Tiempo operatorio, min <sup>b</sup>	181 (145-215)	180 (140-227)	0.95
Complicaciones postoperatorias <sup>a</sup>	37 (27)	24 (27)	0.89
Complicaciones postoperatorias mayores <sup>a</sup>	13 (9)	6 (7)	0.53
Estadía Hospitalaria, días <sup>b</sup>	7 (6-9)	7 (6-9)	0.96

<sup>a</sup> n (%); <sup>b</sup> Mediana (RIC). VATS (Video-assisted thoracic Surgery)

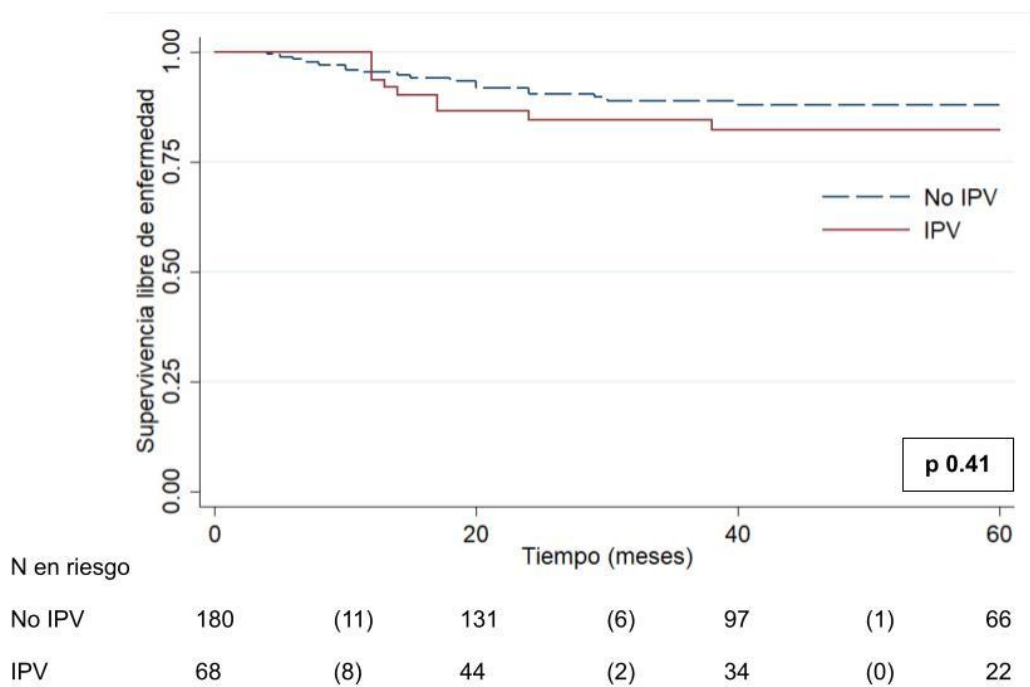
Tabla 3. Análisis univariado y multivariado para sobrevida global. Regresión de Cox.

	Univariado		Multivariado	
	HR (IC 95%)	p-valor	HR (IC 95%)	p-valor
IPV	2.27 (1.07-3.76)	0.011	2.14 (1.07-4.26)	0.031
Densidad de nódulo	2.34 (1.06-5.16)	0.035	2.28 (1.14-6.11)	0.022
Edad	1.03 (1.00-1.07)	0.047	1.03 (0.99-1.08)	0.056
Sexo masculino	0.57(0.30-1.09)	0.09		
Diámetro tumoral, mm	1.01 (0.99-1.03)	0.21		
Embolias linfovascuales	1.44 (0.73-2.85)	0.29		
Histología, Adenocarcinoma	0.61 (0.31-1.18)	0.14		
Localización, periférico	0.58 (0.30-1.13)	0.11		
Complicaciones postoperatorias	1.15 (0.57-2.31)	0.68		
Tabaquismo	1.02 (0.49-2.09)	0.06		
Abordaje toracoscopico (VATS)	0.53 (0.27-1.06)	0.07		

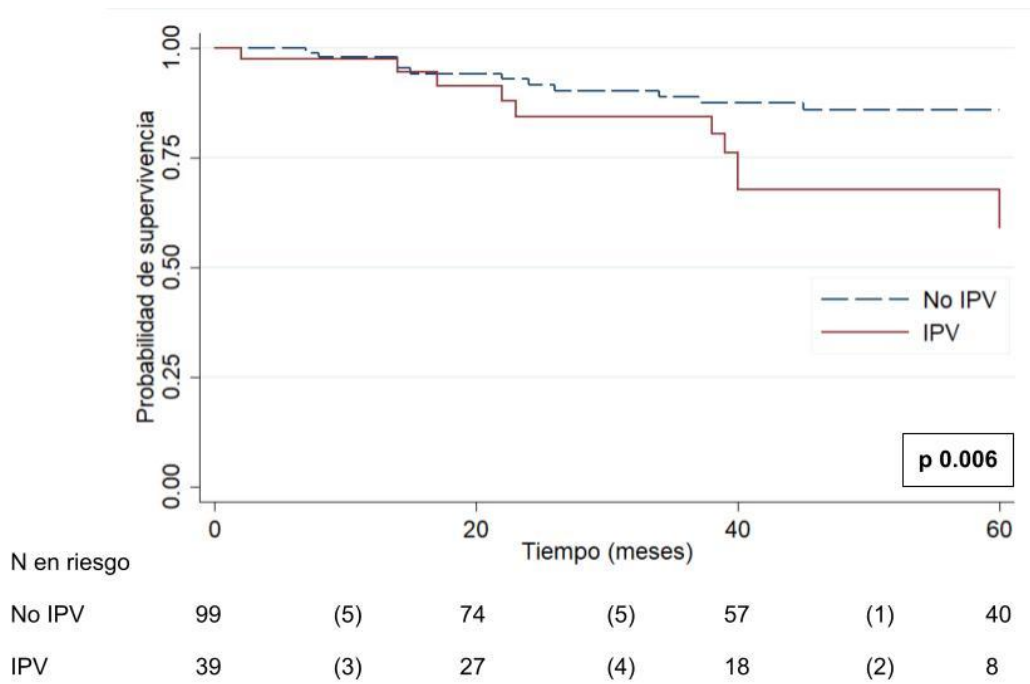
**Gráfico 1**



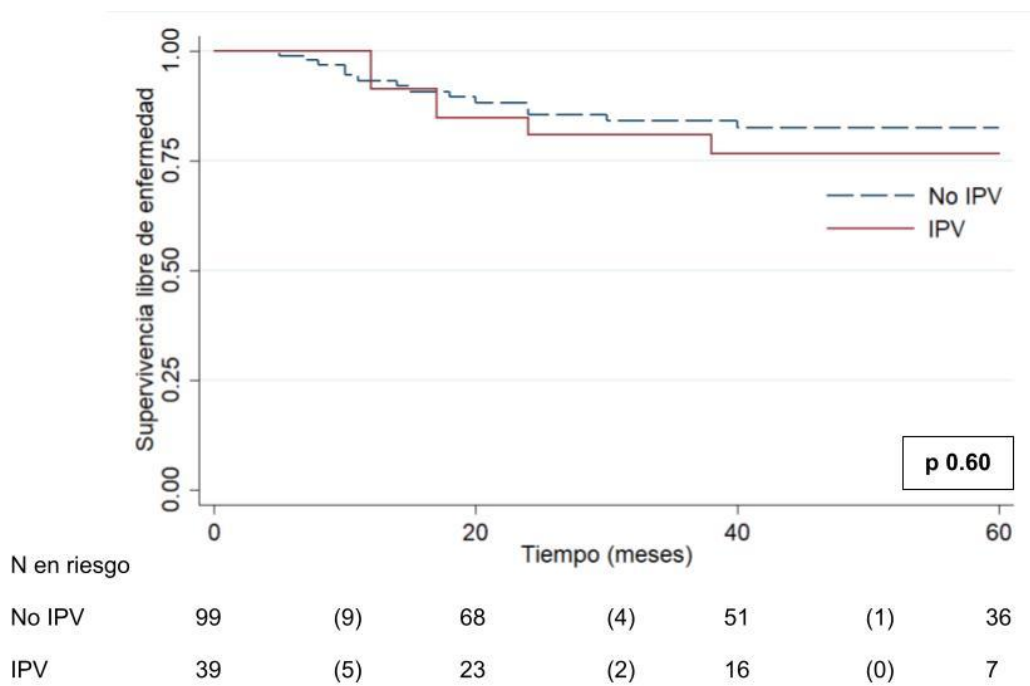
**Gráfico 2**



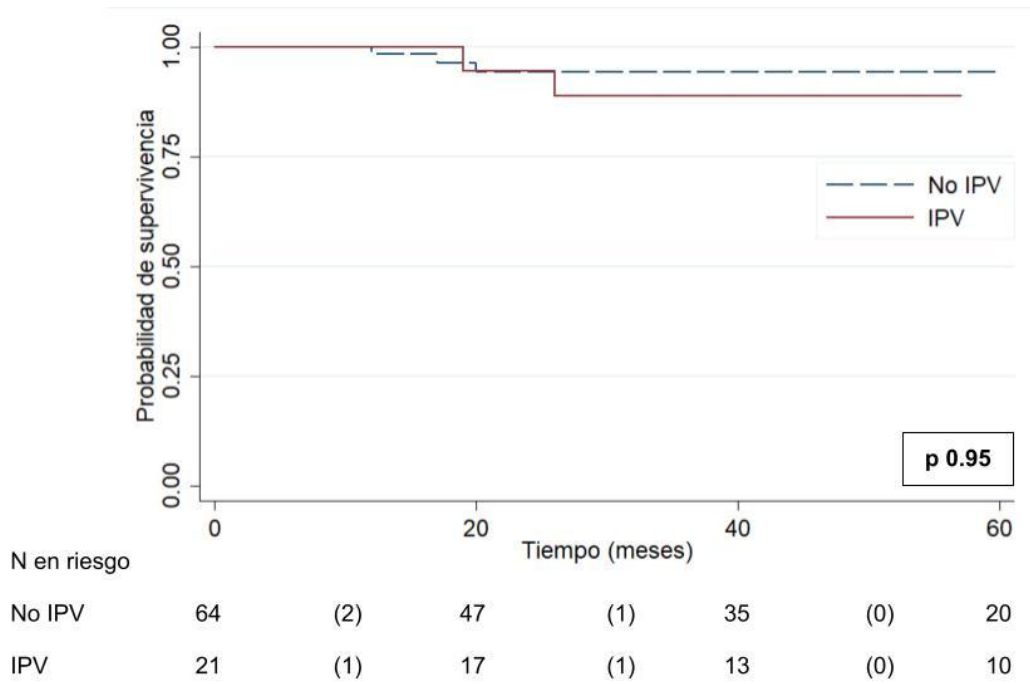
**Gráfico 3**



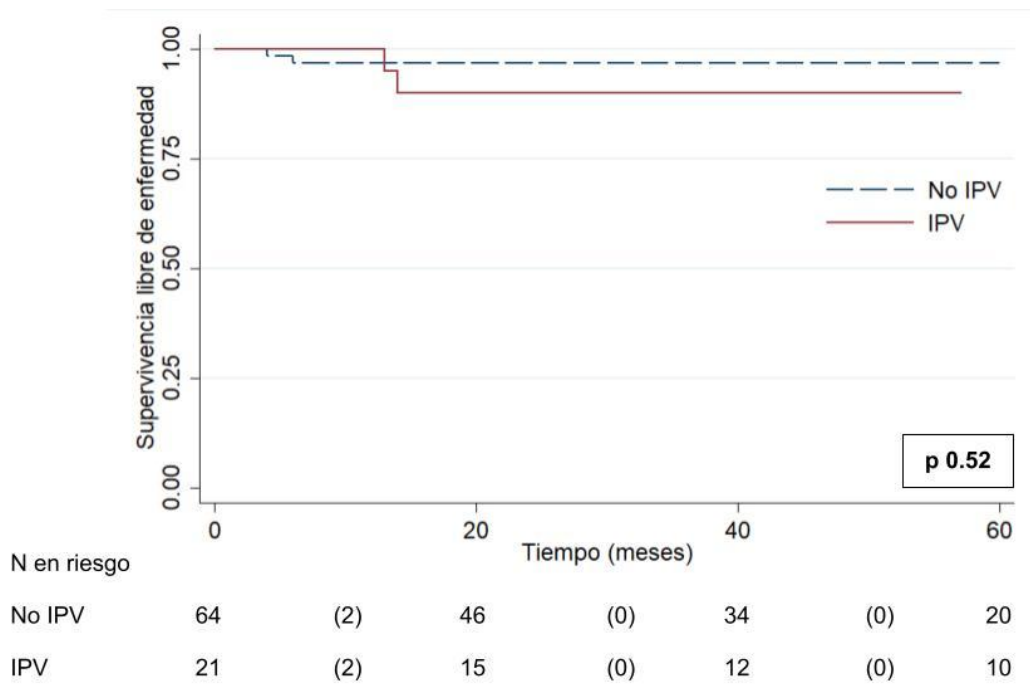
**Gráfico 4**



**Gráfico 5**



**Gráfico 6**



ANEXO 1. PROTOCOLO

PROTOCOLO 5746

Compromiso de la pleura visceral como factor pronóstico de supervivencia en pacientes operados por Cáncer de pulmón no células pequeñas en estadios iniciales

Maestrando: Agustin Dietrich

Tutora: Victoria Ardiles

Director de Tesis: David Smith



## **INTRODUCCION**

El carcinoma de pulmón es el tumor maligno más frecuente y el más letal en hombres y mujeres en su conjunto, así como también el tercero en frecuencia dentro de las mujeres y el segundo en mortalidad (1). En 2018, la Organización Mundial de la Salud a través de su publicación Global Cancer Observatory reportó un aumento, en comparación con la publicación del año 2012, en la incidencia del cancer de pulmon estimado en 2.09 millones de nuevos casos (11.6% de todos los tumores malignos) y de 1.76 millones de muertes (18.4% de todas las muertes por cáncer), siendo el cáncer de pulmón no células pequeñas (CPNCP) el que representa la amplia mayoría de los casos.

Dentro de los principales motivos de la alta mortalidad del CPNCP es que solo una pequeña minoría de los casos (16%) son diagnosticados en estadios tempranos (Estadios I y II) (2). Sin embargo hoy en día , la cantidad de estos pacientes con estadios tempranos, donde la enfermedad está confinada al pulmón, sin afectar estadios ganglionares mediastinales o metástasis a distancia, ha ido en aumento. Esto está relacionado al advenimiento de tomografías con imágenes de alta resolución (TCMS), ya sea realizadas en el marco de nuevos protocolos de screening (3) o por hallazgos incidentales en pacientes que se realizaron TCMS por cuadros clínicos o motivos de consulta no relacionados a su patología oncológica (4). La implicancia del diagnóstico de los CPNCP en estadios iniciales es que, mediante un abordaje multidisciplinario quirúrgico y oncológico, estos pacientes pueden acceder a una opción terapéutica de curación.

La cirugía que en términos de supervivencia representa mejor esta opción es la lobectomía pulmonar con un adecuado muestreo de las estaciones ganglionares mediastinales (5).

En este número creciente de pacientes con estadios I y II que accedieron a una resección quirúrgica oncológica, es motivo de discusión que factores anatomopatológicos son determinantes de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. En relación a esto, se determinó a la invasión de la pleura visceral (IPV) definida como la extensión del tumor a través de las capas de fibras elásticas de la pleura visceral, como un factor de mal pronóstico en CPNCP (6,7). En base a estas publicaciones, tanto la séptima como la octava ediciones de la American Joint Committee on Cancer Staging (AJCC), re categorizó a aquellos tumores menores de 3 cms con invasión pleural de su categoría como T1 (estadio Ia) a una categoría T2 por lo tanto aumentando su estadio a Ib (8). Más aún, algunas guías de tratamiento del cáncer de pulmón como National Comprehensive Cancer Network (NCCN) señalan a la IPV como un factor de mal pronóstico que tendría una indicación per-se de tratamiento adyuvante quimioterápico (9). Sin embargo, varias publicaciones posteriores demostraron que la IPV no era un determinante de peor pronóstico en cuanto a supervivencia en estos pacientes, siendo estos pacientes con tumores menores a 3 cms y sin compromiso ganglionar (N0) no debían ser recalificados como T2 (10,11). En otras publicaciones, se determinó una asociación entre IPV y supervivencia pero que la misma no debía ser un determinante por sí misma, sino que debería estar asociado a otros factores anatomopatológicos (presencia de embolias linfovascuales) (12) o imagenológicos (densidad de la lesión en TCMS) (13).

En las distintas publicaciones mencionadas persiste la controversia sobre el rol de del IPV en la supervivencia de pacientes con CPNCP en estadios tempranos. Esto es debido a que, si bien algunos de ellos presentan conclusiones en base a análisis realizados en un gran número de pacientes con diseños estadísticos adecuados, la presencia de importantes sesgos como grupos de pacientes operados con cirugías de distinto valor pronóstico, o la realización de los análisis histopatológicos con distintos estándares, conlleva que la interpretación de sus resultados sea muchas veces ambigua.

El presente trabajo tiene como objetivo determinar el real impacto de la IPV como factor pronóstico en la supervivencia de paciente con CPNCP en estadios tempranos (T<3 cms N0M0) que fueron operados con intención curativa mediante una lobectomía pulmonar más relevamiento ganglionar mediastinal.

## **PREGUNTA**

Cual es el impacto del compromiso de la pleura visceral (IPV) en cáncer de pulmón no-celulas pequeñas (CPNCP) en estadios iniciales en cuanto a supervivencia y sobrevida libre de enfermedad postoperatoria.

## **OBJETIVOS**

El objetivo primario fue evaluar la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad en relación a la presencia o no de IPV. De manera secundaria, se evaluó la supervivencia y la supervivencia libre de enfermedad en paciente con y sin IPV de acuerdo a los hallazgos tomográficos preoperatorios en relación a la densidad del nódulo pulmonar.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **DISEÑO:**

Estudio observacional, analítico a través de una cohorte retrospectivo de pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón no células pequeñas estadios iniciales (T <3cms N0) a los cuales se les realizó una lobectomía pulmonar como tratamiento.

### **ÁMBITO:**

Hospital Italiano de Buenos Aires, el cual es un centro académico argentino de tercer nivel de aproximadamente 700 camas. Dentro del mismo, el Departamento de Cirugía Torácica y Trasplante Pulmonar, realiza anualmente 800 procedimientos, de los cuales el 10% aproximadamente son cirugías mayores de resección pulmonar, lobectomías y/o neumonectomías.

### **TIEMPO:**

Entre enero de 2012 hasta diciembre de 2019.

### POBLACIÓN:

Pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón no células pequeñas estadio I que recibieron una lobectomía pulmonar como cirugía resectiva.

### CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD:

#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Mayores de 18 años

- Con diagnóstico de cáncer de pulmón no células pequeñas en estadios iniciales (T <3cms N0)
- Operados de lobectomía pulmonar como cirugía pulmonar resectiva con intención curativa en el Departamento de Cirugía Torácica y Trasplante Pulmonar, dentro del Servicio de Cirugía General del Hospital Italiano de Buenos Aires.

### DEFINICIONES:

CIRUGÍA PULMONAR RESECTIVA CON INTENCIÓN CURATIVA: resecciones pulmonares anatómicas, no sublobares.

### OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:

#### VARIABLES A EVALUAR:

##### **A) De resultado:**

- 1) Mortalidad (mt):** Definida como la presencia de óbito relacionado o no con la cirugía. Variable cualitativa dicotómica. No= 0; Sí= 1.
- 2) Recidiva (recidiva):** Definida como la presencia de alguna lesión tumoral relacionada con su cáncer de pulmón luego de la cirugía de lobectomía pulmonar. Variable cualitativa dicotómica. No= 0; Sí= 1.
- 3) Supervivencia (sv)** Definida como medido en meses luego de la cirugía con intención curativa luego de la cual se constata el óbito del paciente. Para esto se recolectarán fecha de cirugía y la fecha de óbito o último contacto[4] en el hospital. Variable cuantitativa continua.
- 4) Supervivencia libre de enfermedad (svle):** Tiempo medido en meses luego de la cirugía con intención curativa en la cual se constata la aparición de recidiva de la enfermedad de base. Esta se constató según la fecha de estudios por

imágenes donde se evidenció la recidiva de su enfermedad. Variable cuantitativa continua.

- 5) **Fecha de muerte** (f\_mort). Definida como la fecha en la que se constata el óbito a través de la evolución consignada en la HCE o por contacto telefónico.
- 6) **Fecha de recidiva** (f\_rec). Definida como la fecha en que se constató la aparición de una recaída de su enfermedad
- 7) **Fecha de último seguimiento** (f\_ultim). Fecha de último contacto con el paciente identificada a través de la evolución en HCE o contacto telefónico
- 8) **Sitio de recidiva** (sitio\_rec) Cualitativa dicotómica. Sitio de recaída tumoral luego de la cirugía de resección pulmonar el cual dependiendo la localización de la imagen tomográfica podría llegar a ser locoregional si afecta al hemitórax homolateral (pulmon, pleura y mediastino homolateral) o sistémica si abarca cualquier ubicación que no sea locoregional. Locoregional=0, Sistémica=1.
- 9) **Complicaciones postoperatorias**. (complic) Se define como la aparición de cualquier complicación perioperatoria hasta el primer mes de la cirugía. Categórica Dicotómica. Si:1.No:0
- 10) **Tipo de complicaciones postoperatorias**. (complic\_tipo). Se divide en las complicaciones postoperatorias en mayores y menores en base a la clasificación de Dindo Clavien(cita). Menores=0, Mayores=1.

## **B) De exposición:**

### **Demográficas:**

- 1) **Sexo:** (sexo) Se define según sexo registrado en el empadronamiento de la historia clínica electrónica al momento del diagnóstico. Femenino=0, Masculino=1.
- 2) **Edad:** (edad). Años resultante de la diferencia entre la fecha de diagnóstico y la fecha de nacimiento según la Historia clínica electrónica. Variable cuantitativa discreta.
- 3) **Índice de masa corporal** (bmi): Índice de masa corporal registrado al momento de la cirugía, constatado en el parte anestésico consignado en la Historia Clínica Electrónica. Variable cuantitativa continua ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ).
- 5) **Riesgo quirúrgico ASA** (asa): Definida como el riesgo anestesiológico según la *American Society of Anesthesiologists* antes de la cirugía consignado en la Historia Clínica Electrónica. Variable cualitativa ordinal (escala de 1 a 6).
- 6) **Tabaquismo** (tbq). Definida como antecedente de tabaquismo actual o hasta 15 años previos. Según figura en la historia clínica electrónica. No tabaquista=0, Tabaquista=1.

**7) Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.** (EPOC). Definida como la presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica previa al diagnóstico de su patología oncológica. según figura en la historia clínica electrónica.No EPOC= 0; EPOC=1.

### **Estudios Complementarios/Procedimiento**

**1) Tipo de resección pulmonar.** Categoría Ordinal. (Tipo cx). Corresponde al tipo de procedimiento que se realiza en la intervención quirúrgica con intención curativa. Lobectomía superior derecha=1, Lobectomía superior izquierda=2. Lobectomía media= 3, Lobectomía inferior derecha=4, lobectomía inferior izquierda=5.

**2) Tiempo quirúrgico.** Cuantitativa continua. (tiempocx). Corresponde a la duración del procedimiento que se realiza en la intervención quirúrgica con intención curativa. Historia clínica electrónica.

**3) Tiempo de estadía hospitalaria.** Cuantitativa continua. (internación). Corresponde a la diferencia entre la fecha de del alta y la fecha de procedimiento, Según figura en la historia clínica electrónica. Historia clínica electrónica.

**4) Tiempo de estadía en Unidad de Terapia Intensiva de Adultos.** Cuantitativa continua. (utia). Según figura en la historia clínica electrónica. Historia clínica electrónica.

**5) Histología tumoral.** Categórica Nominal. (ap\_cx). Corresponde al tipo histológico del tumor primario según el análisis definitivo de la anatomía patológica de la pieza quirúrgica de la cirugía de resección pulmonar con intención curativa. Adenocarcinoma=1; escamoso=2, Neuroendocrino=3.

**6) Invasión de la pleura visceral (ipv).** que evidencia el compromiso por contigüidad del tumor primario pulmonar que se extiende a la pleura visceral. Esto estará objetivado en el resultado diferido anatomopatológico posterior a la realización de la cirugía resectiva el cual estará consignado en la Historia clínica electrónica. Variable cualitativa dicotómica. No= 0; Sí= 1

**8) Tamaño tumoral.** Variable cuantitativa continua. (t).Tamaño medido en milímetros del tumor según informe de resultado diferido anatomopatológico posterior a la realización de la cirugía resectiva.

**9) Ubicación del nódulo.** (perif) Variable categórica dicotómica. Definida como la ubicación de central o periférica de la lesión resecada de acuerdo a la imagen tomográfica preoperatoria. Central=0, Periferico=1.

**10) Densidad del nódulo.** (densid) Variable categórica dicotómica. Definida como la categorización del nódulo en lesiones sólidas o subsolidas de acuerdo a la densidad del mismo en las tomografías preoperatorias. Central=0, Periferico=1

---

## **CÁLCULO DE TAMAÑO MUESTRAL:**

Debido a que se cuenta con un número fijo de pacientes, se analizarán todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón no células pequeñas estadio I que recibieron una lobectomía pulmonar como cirugía resectiva con intención curativa.

Considerando para un alfa de 0,05 y un poder de 80, se estimó un Hazard Ratio de 1,45 (en relación a artículos de la bibliografía relacionados (7, 10) , por lo que se requieren 238 pacientes. Se decide incorporar un 20% más a esta suma, por posibles pérdidas o falta de datos.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

Para el análisis descriptivo las variables continuas se expresaron como media y desvío estándar o mediana y rango intercuartilo según distribución observada. Las variables categóricas se expresaron en frecuencias absolutas y porcentaje.

Se estimará la supervivencia para cada grupo de pacientes mediante el método de Kaplan-Meier comparando las mismas mediante el log rank test. Los intervalos de confianza (IC) para la supervivencia se calcularán mediante el método de Greenwood. Para el análisis de los factores asociados a supervivencia se construirá un modelo de riesgo proporcional de Cox simple y ajustado, reportando el Hazard Ratio (HR) crudo y ajustado con su intervalo de confianza. Se testearán gráficamente (gráfico de las funciones de riesgo y sus logaritmos, comparación de valores predichos y observados) y estadísticamente (test de Schoenfeld) el supuesto de proporcionalidad de los riesgos y la interacción de las variables con el tiempo (tanto para diabetes como para las variables confusoras mediante la creación e inclusión en el modelo de términos de interacción para cada variable) y se evaluará la capacidad de discriminación del modelo crudo y ajustado mediante el índice C de Harrell .

Para el análisis estadístico se utilizará el programa STATA 13 para mac (StataCorp, College Station, TX, USA).

## **PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO**

- confección de una base de datos con las variables a evaluar.
- Rastreo de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión a partir de la base de datos de pacientes operados del servicio de cirugía general, sector de cirugía torácica.
- Fichaje e inclusión de las distintas variables a evaluar a partir de los datos de la Historia Clínica Electrónica del Hospital Italiano de Buenos Aires.
- Análisis estadístico de los datos.
- Análisis crítico de los resultados evaluados, a través de una discusión generada a partir de la búsqueda bibliográfica.
- Elaboración de conclusiones.



## FINANCIAMIENTO Y CONFLICTOS DE INTERÉS

Los investigadores de este estudio no presentan conflictos de interés.  
No existe financiamiento externo a los investigadores implicados.

## REFERENCIAS

1. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med*. 2020 Mar;41(1):1–24.
2. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2016 [Internet]. [cited 2021 Jan 5]. Available from: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2016/index.html](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/index.html)
3. Black WC, Gareen IF, Soneji SS, Sicks JD, Keeler EB, Aberle DR, et al. Cost-Effectiveness of CT Screening in the National Lung Screening Trial [Internet]. Vol. 371, *New England Journal of Medicine*. 2014. p. 1793–802. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1312547>
4. Wood DE, Kazerooni EA, Baum SL, Eapen GA, Ettinger DS, Hou L, et al. Lung Cancer Screening, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018 Apr;16(4):412–41.
5. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl\_4):iv1–21.
6. Tsuboi M, Ohira T, Saji H, Miyajima K, Kajiwara N, Uchida O, et al. The present status of postoperative adjuvant chemotherapy for completely resected non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 Apr;13(2):73–7.
7. Huang H, Wang T, Hu B, Pan C. Visceral Pleural Invasion Remains a Size-Independent Prognostic Factor in Stage I Non-Small Cell Lung Cancer [Internet]. Vol. 99, *The Annals of Thoracic Surgery*. 2015. p. 1130–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.11.052>
8. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, Ball D, Kim J, Lyons G, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer [Internet]. Vol. 10, *Journal of Thoracic Oncology*. 2015. p. 990–1003. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/jto.0000000000000559>
9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Non-small Cell Lung Cancer. Version 3.2020 [Internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. [cited 2021 Jan 5]. Available from: [https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/lung/english/non\\_small.pdf](https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/lung/english/non_small.pdf)
10. Yip R, Ma T, Flores RM, Yankelevitz D, Henschke CI, International Early Lung Cancer



Action Program Investigators. Survival with Parenchymal and Pleural Invasion of Non-Small Cell Lung Cancers Less than 30 mm. *J Thorac Oncol*. 2019 May;14(5):890–902.

11. Moon Y, Park JK, Lee KY, Sung SW. Lymphatic invasion is a more significant prognostic factor than visceral pleural invasion in non-small cell lung cancer with tumours of 3 cm or less [Internet]. Vol. 22, *Respirology*. 2017. p. 1179–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/resp.13029>
12. Tao H, Hayashi T, Sano F, Takahagi A, Tanaka T, Matsuda E, et al. Prognostic impact of lymphovascular invasion compared with that of visceral pleural invasion in patients with pN0 non-small-cell lung cancer and a tumor diameter of 2 cm or smaller. *J Surg Res*. 2013 Nov;185(1):250–4.
13. Hattori A, Suzuki K, Matsunaga T, Takamochi K, Oh S. Visceral Pleural Invasion Is Not a Significant Prognostic Factor in Patients With a Part-Solid Lung Cancer [Internet]. Vol. 98, *The Annals of Thoracic Surgery*. 2014. p. 433–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.04.084>
14. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Dindo D, Schulick RD y col. The Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications Five-Year Experience. *Annals of Surgery* 2009 250(2):187-96

## **ANEXO 2. MANUAL OPERATIVO DE PROCEDIMIENTOS**

**Compromiso pleural visceral como factor pronóstico de supervivencia en pacientes operados por NSCLC estadios iniciales (I y II).**

Maestrando: Agustin Dietrich

Tutora de tesis: Victoria Ardiles

Director de Tesis: David Smith

## 1) Manual operativo de procedimientos

### 1.1.Introducción:

El carcinoma de pulmón es el tumor maligno más frecuente y el más letal en hombres y mujeres en su conjunto, así como también el tercero en frecuencia dentro de las mujeres y el segundo en mortalidad (1). En 2018, la Organización Mundial de la Salud a través de su publicación Global Cancer Observatory reportó un aumento, en comparación con la publicación del año 2012, en la incidencia del cancer de pulmon estimado en 2.09 millones de nuevos casos (11.6% de todos los tumores malignos) y de 1.76 millones de muertes (18.4% de todas las muertes por cáncer), siendo el cáncer de pulmón no células pequeñas (CPNCP) el que representa la amplia mayoría de los casos.

Dentro de los principales motivos de la alta mortalidad del CPNCP es que solo una pequeña minoría de los casos (16%) son diagnosticados en estadios tempranos (Estadios I y II) (2). Sin embargo hoy en día , la cantidad de estos pacientes con estadios tempranos, donde la enfermedad está confinada al pulmón, sin afectar estadios ganglionares mediastinales o metástasis a distancia, ha ido en aumento. Esto está relacionado al advenimiento de tomografías con imágenes de alta resolución (TCMS), ya sea realizadas en el marco de nuevos protocolos de screening (3) o por hallazgos incidentales en pacientes que se realizaron TCMS por cuadros clínicos o motivos de consulta no relacionados a su patología oncológica (4). La implicancia del diagnóstico de los CPNCP en estadios iniciales es que, mediante un abordaje multidisciplinario quirúrgico y oncológico, estos pacientes pueden acceder a una opción terapéutica de curación.

La cirugía que en términos de supervivencia representa mejor esta opción es la lobectomía pulmonar con un adecuado muestreo de las estaciones ganglionares mediastinales (5).

En este número creciente de pacientes con estadios I y II que accedieron a una resección quirúrgica oncológica, es motivo de discusión que factores anatomopatológicos son determinantes de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. En relación a esto, se determinó a la invasión de la pleura visceral (IPV) definida como la extensión del tumor a través de las capas de fibras elásticas de la pleura visceral, como un factor de mal pronóstico en CPNCP (6,7). En base a estas publicaciones, tanto la séptima como la octava ediciones de la American Joint Committee on Cancer Staging (AJCC), re categorizó a aquellos tumores menores de 3 cms con invasión pleural de su categoría como T1 (estadio Ia) a una categoría T2 por lo tanto aumentando su estadio a Ib (8). Más aún, algunas guías de tratamiento del cáncer de pulmón como National Comprehensive Cancer Network (NCCN) señalan a la IPV como un factor de mal pronóstico que tendría una indicación per-se de tratamiento adyuvante quimioterápico (9). Sin embargo, varias publicaciones posteriores demostraron que la IPV no era un determinante de peor pronóstico en cuanto a supervivencia en estos pacientes, siendo estos pacientes con tumores menores a 3 cms y sin compromiso ganglionar (N0) no debían ser recalificados como T2 (10,11). En otras publicaciones, se determinó una asociación entre IPV y supervivencia pero que la misma no debía ser un determinante por sí misma, sino que debería estar asociado a otros factores anatomopatológicos (presencia de embolias linfovascuales) (12) o imagenológicos (densidad de la lesión en TCMS) (13).

En las distintas publicaciones mencionadas persiste la controversia sobre el rol de del IPV en la supervivencia de pacientes con CPNCP en estadios tempranos. Esto es debido a que, si bien algunos de ellos presentan conclusiones en base a análisis realizados en un gran número de pacientes con diseños estadísticos adecuados, la presencia de importantes sesgos como grupos de pacientes operados con cirugías de distinto valor pronóstico, o la realización de los análisis histopatológicos con distintos estándares, conlleva que la interpretación de sus resultados sea muchas veces ambigua.

El presente trabajo tiene como objetivo determinar el real impacto de la IPV como factor pronóstico en la supervivencia de paciente con CPNCP en estadios tempranos (T<3 cms N0M0) que fueron operados con intención curativa mediante una lobectomía pulmonar más relevamiento ganglionar mediastinal.

### 1.2. Responsables, actividades y certificación

Responsable	Actividades	Certificado/Entrenamiento
Investigador principal  Subinvestigador	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Redacción de protocolo</li> <li>2. Presentación al CEPI</li> <li>3. Diseño CRF</li> <li>4. Selección de casos</li> <li>5. Control de calidad</li> <li>6. Validación de datos</li> <li>7. Resolución de problemas de recolección del dato</li> <li>8. Cargado de datos</li> <li>9. Análisis estadístico</li> <li>10. Presentación de resultados</li> </ol>	<p>Cirujano torácico adscrito. Becarios de perfeccionamiento en cirugía torácica.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Entrenamiento en Buenas Prácticas Clínicas.</li> <li>2. Llenado y manejo del CRF</li> </ol>
Recolectores de datos	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Recolección de datos y llenado de CRF</li> <li>2. Resolución de problemas de recolección de datos.</li> </ol>	<p>Residente de Cirugía general (3 y 4 año).</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Entrenamiento en Buenas Prácticas Clínicas</li> <li>2). Llenado y manejo del CRF</li> </ol>

### 1.3. Detección de los casos

Se analizaron todos los pacientes mayores a 18 años con tumores NSCLC en estadios iniciales (Estadios I y II) que no presenten afectación ganglionar mediastinal y que hayan recibido una lobectomía pulmonar con intención curativa en el Departamento de Cirugía Torácica y Trasplante Pulmonar, dentro del Servicio de Cirugía General del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Los casos serán detectados de las siguientes bases secundarias:

- a) Base[2] de datos del servicio de cirugía general. Se realizará una consulta[3] solicitando las siguientes palabras clave como diagnóstico: "lobectomía pulmonar", "cancer de pulmon", "resección pulmonar".[4] De estos casos, se analizarán los protocolos quirúrgicos y serán descartados aquellos pacientes que no hayan recibido una lobectomía pulmonar como tratamiento resectivo con intención curativa. Se evaluará además el resultado de anatomía patológica también de la historia clínica electrónica donde también se excluirán aquellos pacientes que no presenten tumores NSCLC en estadios iniciales I y II sin afectación ganglionar.
- b) Base de datos de lobectomía pulmonar del sector de cirugía torácica del Hospital Italiano de Buenos Aires. En dicha base se registran todos los pacientes que recibieron una lobectomía pulmonar independiente del diagnóstico. Se registrarán aquellos pacientes que presentan histología no tumoral o tumoral metastásica no primaria pulmonar y se los excluirán de la lista[5].

#### 1.4. Generación de listas.

El siguiente paso será obtener listas validadas de casos en 2 etapas. En la primera etapa se generará la lista cruda de potenciales casos, y en la segunda se confeccionará la lista definitiva validada.

Para no perder confidencialidad y tener seguridad de no modificación de datos, solo el investigador y el sub-investigador tendrán acceso a estos listados, protegidos por contraseña.

**Primera Etapa. Generación de lista cruda.** A través de las dos bases de datos mencionadas se solicitarán los números de identificación de cada paciente (ID).

**Segunda Etapa. Generación de lista validada.** La misma consistirá en la generación de una tabla con los datos de cada episodio de internación de la Historia clínica[6] electrónica, para luego realizar una validación secuencial de la lista. Esta lista validada se confeccionará a través de la verificación de los criterios de inclusión por el sub-investigador y luego en un segundo momento por el investigador[7] principal. Luego[8] de generar la lista validada se confeccionará una lista con los pacientes excluidos que no cumplieron con los criterios de inclusión[9].

#### 1.5. Recolección de datos

El investigador principal construye un formulario CRF en papel especialmente diseñado para el protocolo[11] [12] . El formulario es completado por el mismo investigador quien a partir del listado de pacientes seleccionados evalúa los criterios de inclusión y exclusión de cada uno de los participantes. Se registran los pacientes [13] [14] incluidos y excluidos. Los recolectores de datos (2 residentes de cirugía) completan los formularios [15] con la información obtenida de la historia clínica electrónica de las variables a analizar en el estudio. En el caso que no se encuentre la información en la historia clínica la misma se deja vacía y el investigador principal en reuniones de investigación evalúa la necesidad de contactar [16] [17] [18] al paciente en los casos que la información sea de vital importancia para el estudio. Solo el investigador[19] principal puede acceder a los formularios, para mantener la confidencialidad de la información.

### **Operacionalización de variables**

VARIABLES A EVALUAR:

#### **A) De resultado:**

- 1) Mortalidad (mt):** Definida como la presencia de óbito relacionado o no con la cirugía. Variable cualitativa dicotómica. No= 0; Sí= 1.
- 2) Recidiva (recidiva):** Definida como la presencia de alguna lesión tumoral relacionada con su cáncer de pulmón luego de la cirugía de lobectomía pulmonar. Variable cualitativa dicotómica. No= 0; Sí= 1.
- 3) Supervivencia (sv)** Definida como medido en meses luego de la cirugía con intención curativa luego de la cual se constata el óbito del paciente. Para esto se recolectarán fecha de cirugía y la fecha de óbito o último contacto[4] en el hospital. Variable cuantitativa continua.
- 4) Supervivencia libre de enfermedad (svle):** Tiempo medido en meses luego de la cirugía con intención curativa en la cual se constata la aparición de recidiva de la enfermedad de base. Esta se constató según la fecha de estudios por imágenes donde se evidenció la recidiva de su enfermedad. Variable cuantitativa continua.
- 5) Fecha de muerte (f\_mort).** Definida como la fecha en la que se constata el óbito a través de la evolución consignada en la HCE o por contacto telefónico.
- 6) Fecha de recidiva (f\_rec).** Definida como la fecha en que se constató la aparición de una recaída de su enfermedad
- 7) Fecha de último seguimiento (f\_ultim).** Fecha de último contacto con el paciente identificada a través de la evolución en HCE o contacto telefónico
- 8) Sitio de recidiva (sitio\_rec)** Cualitativa dicotómica. Sitio de recaída tumoral luego de la cirugía de resección pulmonar el cual dependiendo la localización de la imagen

tomográfica podría llegar a ser locoregional si afecta al hemitórax homolateral (pulmon, pleura y mediastino homolateral) o sistémica si abarca cualquier ubicación que no sea locoregional. Locoregional=0, Sistémica=1.

**9) Complicaciones postoperatorias.** (complic) Se define como la aparición de cualquier complicación perioperatoria hasta el primer mes de la cirugía. Categórica Dicotómica. Si:1.No:0

**10) Tipo de complicaciones postoperatorias.** (complic\_tipo). Se divide en las complicaciones postoperatorias en mayores y menores en base a la clasificación de Dindo Clavien(cita). Menores=0, Mayores=1.

## **B) De exposición:**

### **Demográficas:**

**1) Sexo:** (sexo) Se define según sexo registrado en el empadronamiento de la historia clínica electrónica al momento del diagnóstico. Femenino=0, Masculino=1.

**2) Edad:** (edad). Años resultante de la diferencia entre la fecha de diagnóstico y la fecha de nacimiento según la Historia clínica electrónica. Variable cuantitativa discreta.

**3) Índice de masa corporal (bmi):** Índice de masa corporal registrado al momento de la cirugía, constatado en el parte anestésico consignado en la Historia Clínica Electrónica. Variable cuantitativa continua ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ).

**5) Riesgo quirúrgico ASA (asa):** Definida como el riesgo anestésico según la *American Society of Anesthesiologists* antes de la cirugía consignado en la Historia Clínica Electrónica. Variable cualitativa ordinal (escala de 1 a 6).

**6) Tabaquismo (tbq).** Definida como antecedente de tabaquismo actual o hasta 15 años previos. Según figura en la historia clínica electrónica. No tabaquista=0, Tabaquista=1.

**7) Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.** (EPOC). Definida como la presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica previa al diagnóstico de su patología oncológica. según figura en la historia clínica electrónica.No EPOC= 0; EPOC=1.

## **C) Estudios Complementarios/Procedimiento**

**1) Tipo de resección pulmonar.** Categoría Ordinal. (Tipo cx). Corresponde al tipo de procedimiento que se realiza en la intervención quirúrgica con intención curativa. Lobectomía superior derecha=1, Lobectomía superior izquierda=2. Lobectomía media= 3, Lobectomía inferior derecha=4, lobectomía inferior izquierda=5.

**2) Tiempo quirúrgico.** Cuantitativa continua. (tiempocx). Corresponde a la duración del procedimiento que se realiza en la intervención quirúrgica con intención curativa. Historia clínica electrónica.

**3) Tiempo de estadía hospitalaria.** Cuantitativa continua. (internación). Corresponde a la diferencia entre la fecha de del alta y la fecha de procedimiento, Según figura en la historia clínica electrónica. Historia clínica electrónica.

**4) Tiempo de estadía en Unidad de Terapia Intensiva de Adultos.** Cuantitativa continua. (utia). Según figura en la historia clínica electrónica. Historia clínica electrónica.

**5) Histología tumoral.** Categórica Nominal. (ap\_cx). Corresponde al tipo histológico del tumor primario según el análisis definitivo de la anatomía patológica de la pieza quirúrgica de la cirugía de resección pulmonar con intención curativa. Adenocarcinoma=1; escamoso=2, Neuroendocrino=3.

**6) Invasión de la pleura visceral (ipv).** que evidencia el compromiso por contigüidad del tumor primario pulmonar que se extiende a la pleura visceral. Esto estará objetivado en el resultado diferido anatomopatológico posterior a la realización de la cirugía resectiva el cual estará consignado en la Historia clínica electrónica. Variable cualitativa dicotómica. No= 0; Sí= 1

**8) Tamaño tumoral.** Variable cuantitativa continua. (t).Tamaño medido en milímetros del tumor según informe de resultado diferido anatomopatológico posterior a la realización de la cirugía resectiva.

**9) Ubicación del nódulo.** (perif) Variable categórica dicotómica. Definida como la ubicación de central o periférica de la lesión reseca de acuerdo a la imagen tomográfica preoperatoria. Central=0, Periferico=1.

**10) Densidad del nódulo.** (densid) Variable categórica dicotómica. Definida como la categorización del nódulo en lesiones sólidas o subsolidas de acuerdo a la densidad del mismo en las tomografías preoperatorias. Central=0, Periferico=1.

### **3) Circuito de control de calidad**

#### **3.1. Selección de pacientes**

Con el fin de disminuir el sesgo de selección se utilizará de forma secuencial una estrategia sensible de búsqueda de participantes donde se utilizarán distintas fuentes con el objetivo de capturar los potenciales participantes del estudio (HCE, base de datos del servicio de cirugía general). Posteriormente, el investigador principal revisa en forma secuencial cada una de las historias clínicas seleccionadas para aumentar la especificidad de la búsqueda evaluando la coincidencia con criterios de inclusión. El objetivo de la utilización de ambas estrategias es minimizar los falsos negativos y positivos. Se registra todo el proceso de selección de los participantes.

Los recolectores (2 residentes de cirugía general) son entrenados en el protocolo, manual de procedimientos y el cargado de los formularios en dos reuniones destinadas para el entrenamiento del llenado de los formularios, con el objetivo de disminuir el sesgo de



información. El investigador principal evalúa cada 15 días una ficha de cada recolector con el objetivo de evaluar la calidad de los datos registrados por ese recolector. En caso de que un recolector tuviese errores significativos se revisa todos los formularios del recolector y se entrena en los errores detectados, o eventualmente se lo excluye del programa. El investigador principal revisa todos los formularios cada 15 días para detectar errores o inconsistencias en el llenado de cada campo del formulario previo al almacenamiento de los mismos. En caso de detectar un error o espacio vacío en el formulario el investigador principal revisa nuevamente la historia clínica para intentar corregir o completar el dato.

### 3.2. Validación de la base de datos

El investigador principal se encargará de llenar la base de datos con la información de los formularios[1] . Los sujetos de estudio serán reconocidos por ID Hospitalario. Para evitar errores y variables vacías en el cargado de los datos se construirá una base con restricciones en los campos de ingreso[2] . Se ordenarán todas las variables de la base para detectar los datos faltantes y los valores extremos (*outliers*). Los valores extremos se verificarán, y los datos faltantes se buscarán en la historia clínica del paciente, en el formulario de papel o por contacto directo del paciente o familiares o cirujano actuante. Se corregirán los datos de la base según la información encontrada. En caso de no encontrar el dato faltante se analizará como dato vacío. En la creación de nuevas variables en la base de datos se revisarán los procesos y códigos que creen dichas variables. Se revisará con cálculo manual para asegurarse de que funcionen y se revisará la distribución de las variables. Al finalizar el proceso de validación de la base de datos, se cerrará la misma para analizarla, y se realizará un *backup* de la base de datos. En todos los procesos anteriores se mantendrá la confidencialidad de los datos. Para ello se encriptará la base con una contraseña sólo disponible para los investigadores del estudio. Se protegerán los datos según la ley de protección de datos personales (Ley 25.326). Todo lo descrito anteriormente será documentado en cada uno de sus pasos por el investigador principal. Se reportarán los responsables del cargado, los problemas detectados, la solución de los mismo, la fecha y las eventuales versiones modificadas.

### 3.3. Reporte de errores

Con la finalidad de mejorar la clasificación de los pacientes a través de la HCE y bases de datos hospitalarias, se generará una tabla en Excel con los pacientes mal clasificados de acuerdo a los criterios utilizados. La misma se reportará a los responsables de la entrega de datos del sistema hospitalario a través de un resumen de lo encontrado incluyendo los ID de los pacientes y la causa de error de la clasificación. Se guardará la tabla Excel con código de seguridad para protección de los datos.

## 4. Referencias

1) Li Y, Shi J, Yu S, Wang L, Liu J, Ren J, et al. Effect of socioeconomic status on stage at diagnosis of lung cancer in a hospital-based multicenter retrospective clinical epidemiological study in China, 2005-2014. *Cancer Med.* 2017;6: 2440–2452.

- 2) Slatore CG, Gould MK, Au DH, Deffebach ME, White E. Lung cancer stage at diagnosis: Individual associations in the prospective VITamins and lifestyle (VITAL) cohort. *BMC Cancer*. 2011;11: 228.
- 3) Website. [cited 21 Jul 2019]. Available: Mortalidad – Instituto Nacional del Cáncer. In: Ministerio de Salud de la Nación [Internet]. [cited 7 Nov 2017]. Available: <http://www.msal.gov.ar/inc/acerca-del-cancer/mortalidad/>.
- 4) Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 1996. p. 164. doi:10.1016/0169-5002(96)85902-2.
- 5) Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11: 39–51.
- 6) Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, Ball D, Kim J, Lyons G, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2015. pp. 990–1003. doi:10.1097/jto.0000000000000559
- 7) Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest*. 2017;151: 193–203.
- 8) Tsuboi M, Ohira T, Saji H, Miyajima K, Kajiwara N, Uchida O, et al. The present status of postoperative adjuvant chemotherapy for completely resected non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;13: 73–77.
- 9) Huang H, Wang T, Hu B, Pan C. Visceral Pleural Invasion Remains a Size-Independent Prognostic Factor in Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2015. pp. 1130–1139. doi:10.1016/j.athoracsur.2014.11.052
- 10) Yip R, Ma T, Flores RM, Yankelevitz D, Henschke CI, International Early Lung Cancer Action Program Investigators. Survival with Parenchymal and Pleural Invasion of Non-Small Cell Lung Cancers Less than 30 mm. *J Thorac Oncol*. 2019;14: 890–902.

### ANEXO 3. APROBACIÓN DEL CEPI



**Hospital Italiano  
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN**

Buenos Aires, 17 de Septiembre de 2020

De acuerdo con lo establecido en la normativa vigente, este Comité ha evaluado el proyecto de investigación que a continuación se menciona.

**Código de registro:** 2500

**Título del protocolo:** Compromiso pleural visceral como factor pronóstico de supervivencia en pacientes operados por NSCLC estadio I

**Patrocinador:** no corresponde

**Investigador principal:** Agustin Dietrich

**Institución donde se desarrollará:** Hospital Italiano

Con relación al mismo se ha recibido la siguiente documentación:

- Autorización de la Dirección de la Institución con carácter previo al dictamen
- Autorización de jefe superior
- Protocolo Fecha: 04 / 09 / 2020 Versión: 3
- Consentimientos / asentimientos Detalle: no corresponde
- Material que se entrega a los sujetos, avisos de reclutamiento y otros documentos Detalle: no corresponde
- Declaración jurada conforme modelo del Anexo III, Resolución 2476/MSGC/2019
- CV del investigador principal
- Otros documentos Detalle: . Protocolo 01-08-20 Sin versión . Protocolo 24-08-20 Sin versión

**Categorización de riesgo asignado por el CEI:** Riesgo mínimo

Los miembros del Comité han discutido convenientemente el proyecto, y se han centrado especialmente en aspectos del manejo de los datos sensibles del participante ya que el proyecto no incluye ninguna intervención diferente a la práctica habitual.

Página 1 de 3

La presente constancia ha sido emitida a través de la Plataforma de Registro Informatizado de Investigaciones en Salud de Buenos Aires (PRIISA.BA) el día 21 de Septiembre de 2020 a las 11:35 hs.



**Hospital Italiano  
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN**

De igual forma, han procedido a evaluar la documentación que respalda la idoneidad del investigador principal, incluyendo título profesional, matrícula profesional, curriculum vitae, certificación de especialista y capacitación en buenas prácticas clínicas. También se ha considerado la adecuación de las instalaciones para el desarrollo del estudio en evaluación.

Luego de considerar todo lo antes mencionado, el Comité de Ética en Investigación del Hospital Italiano ha decidido aprobar el protocolo de referencia para su realización en Hospital Italiano, dirigido por Dietrich, Agustín como investigador principal. El presente dictamen tiene una vigencia de un (1) año.

Con relación a esta aprobación, se deja constancia que se han aprobado específicamente los documentos que se mencionan a continuación:

- Protocolo, fecha: 04 / 09 / 2020, versión: 3
- Consentimientos/asentimientos: no corresponde
- Material que se entrega a los sujetos, avisos de reclutamiento y otros documentos: no corresponde

La investigación de referencia no será supervisada de manera continua por este Comité de acuerdo con lo contemplado en sus Procedimiento Operativos Estandarizados.

Firmas por el CEI

**REUNION ZOOM 2634406689**

ANIBAL ARIAS	NO PARTICIPO EN LA EVALUACION Y APROBACION
JORGE BORETTO	MIEMBRO PRESENTE EN REUNION VIRTUAL
CARLOS BURGER	MIEMBRO PRESENTE EN REUNION VIRTUAL
PAOLA CASCIATO	MIEMBRO PRESENTE EN REUNION VIRTUAL
OSCAR MAZZA	MIEMBRO PRESENTE EN REUNION VIRTUAL
AUGUSTO PEREZ	MIEMBRO PRESENTE EN REUNION VIRTUAL
LUCRECIA PIÑEIRO	MIEMBRO PRESENTE EN REUNION VIRTUAL
MARIA ELENA SAHORES	MIEMBRO PRESENTE EN REUNION VIRTUAL
PAULA SCIBONA	MIEMBRO PRESENTE EN REUNION VIRTUAL
DEBORA SZEINMAN	MIEMBRO PRESENTE EN REUNION VIRTUAL
JULIETA TRINKS	MIEMBRO PRESENTE EN REUNION VIRTUAL

Dr. Augusto Pérez  
Coordinador  
Comité de Ética de Protocolos de Investigación  
Hospital Italiano Bs. As.



**Hospital Italiano  
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN**

El dictamen emitido por este comité teniendo en cuenta la excepcional crisis sanitaria actual por la expansión de la enfermedad por COVID-19, y siguiendo las recomendaciones establecidas por las resoluciones N° 2020-908-APN-MS y N°NO-2020-11451420 GCABA-DGDIYDP, realiza sus reuniones de trabajo con la misma periodicidad, procedimientos de evaluación y conformación de miembros establecidos en sus POE en este contexto por vía virtual. Esta dinámica ha sido especificada en la modificación de los procedimientos internos de actuación del comité. El dictamen realizado a través de la plataforma PRIISA-BA incluye datos de identificación de la reunión virtual y la firma del coordinador. La aprobación del dictamen como todo lo actuado en el proceso de evaluación también consta en el libro de actas de cada reunión. Una vez finalizada la emergencia sanitaria el mismo podrá ser firmado por el resto de los miembros que estuvieron presentes en la reunión

Página 3 de 3

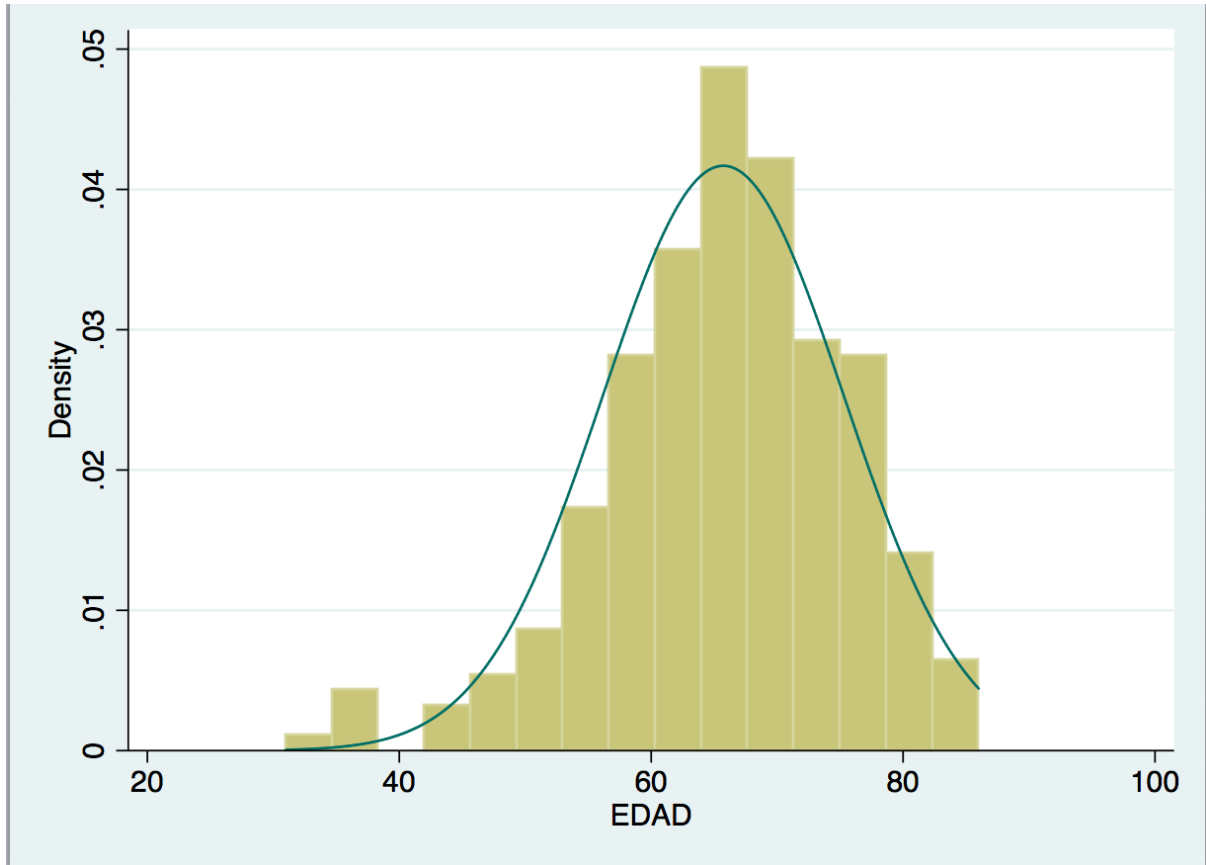
La presente constancia ha sido emitida a través de la Plataforma de Registro Informático de Investigaciones en Salud de Buenos Aires (PRIISA.BA) el día 21 de Septiembre de 2020 a las 11:35 hs.

Anexo 4. Descripción del plan de análisis estadístico.

Análisis Estadístico.

Edad.

histogram edad, normal



```
. sum EDAD, d
```

EDAD			
Percentiles		Smallest	
1%	35	31	
5%	49	35	
10%	54	35	Obs 252
25%	60.5	36	Sum of Wgt. 252
50%	66		Mean 65.72619
		Largest	Std. Dev. 9.570894
75%	72	84	
90%	78	84	Variance 91.60202
95%	80	85	Skewness -.6665003
99%	84	86	Kurtosis 4.002687

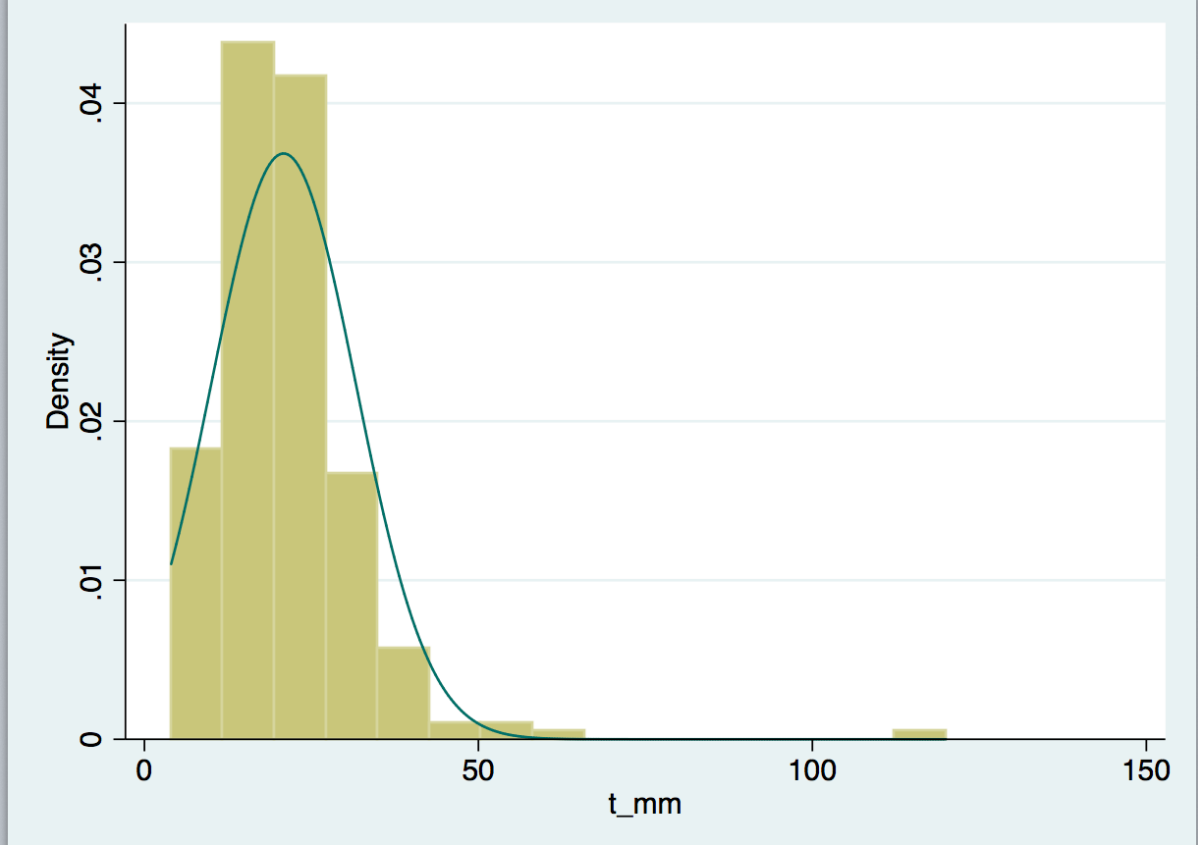
```
. swilk EDAD
```

Shapiro-Wilk W test for normal data

Variable	Obs	W	V	z	Prob>z
EDAD	252	0.97298	4.935	3.716	0.00010

t\_mm (tamaño tumoral)

histogram t\_mm, normal





Shapiro-Wilk W test for normal data

Variable	Obs	W	V	z	Prob>z
SEX0	252	0.99915	0.156	-4.330	0.99999

. swilk t\_mm

Shapiro-Wilk W test for normal data

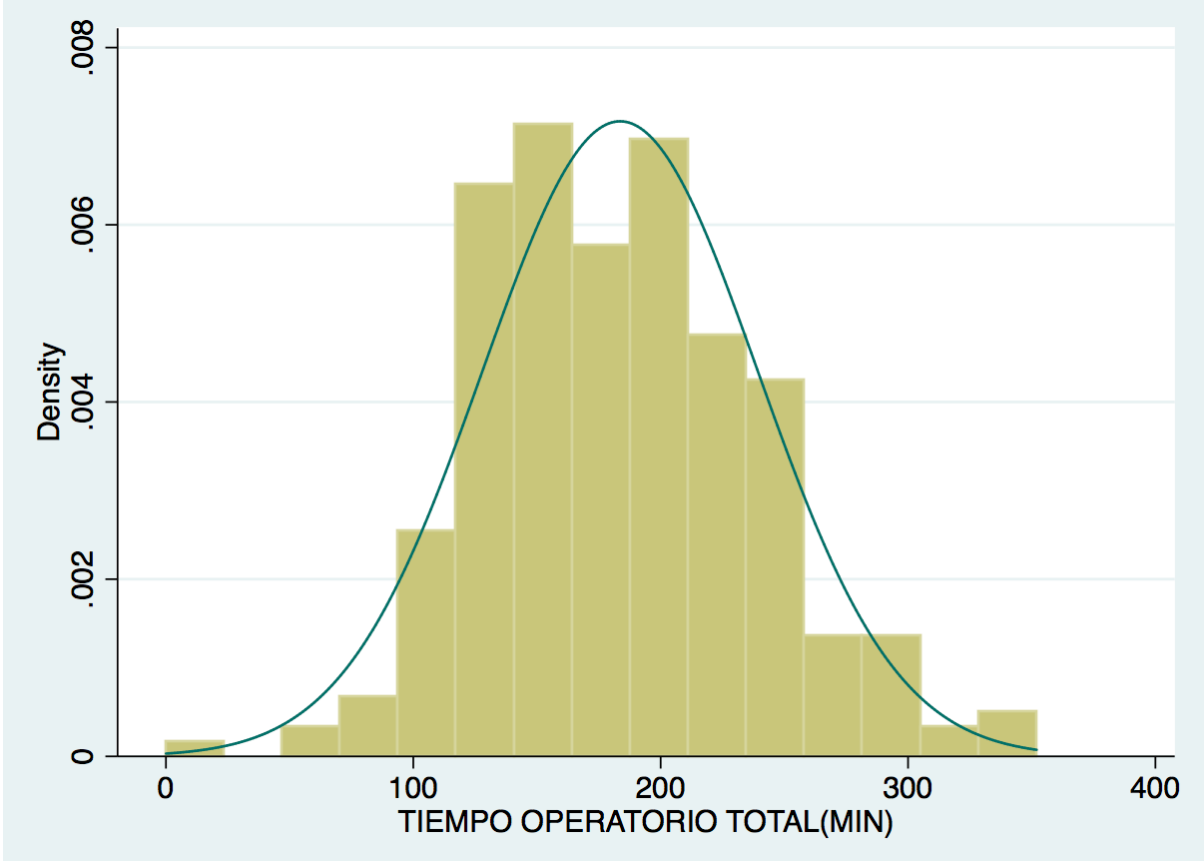
Variable	Obs	W	V	z	Prob>z
t_mm	248	0.77683	40.190	8.590	0.00000

. sum t\_mm, d

t_mm					
Percentiles		Smallest			
1%	6	4			
5%	9	5			
10%	10	6	Obs		248
25%	14	6	Sum of Wgt.		248
50%	20		Mean		20.82661
			Std. Dev.		10.82947
75%	25	53			
90%	32	55	Variance		117.2775
95%	35	60	Skewness		3.615394
99%	55	120	Kurtosis		30.7921

Tiempo operatorio total

histogram TIEMPOOPERATORIOTOTAL, normal



. swilk TIEMPOOPERATORIOTOTALMIN

Shapiro-Wilk W test for normal data

Variable	Obs	W	V	z	Prob>z
TIEMPOOPER~N	251	0.98765	2.248	1.885	0.02970

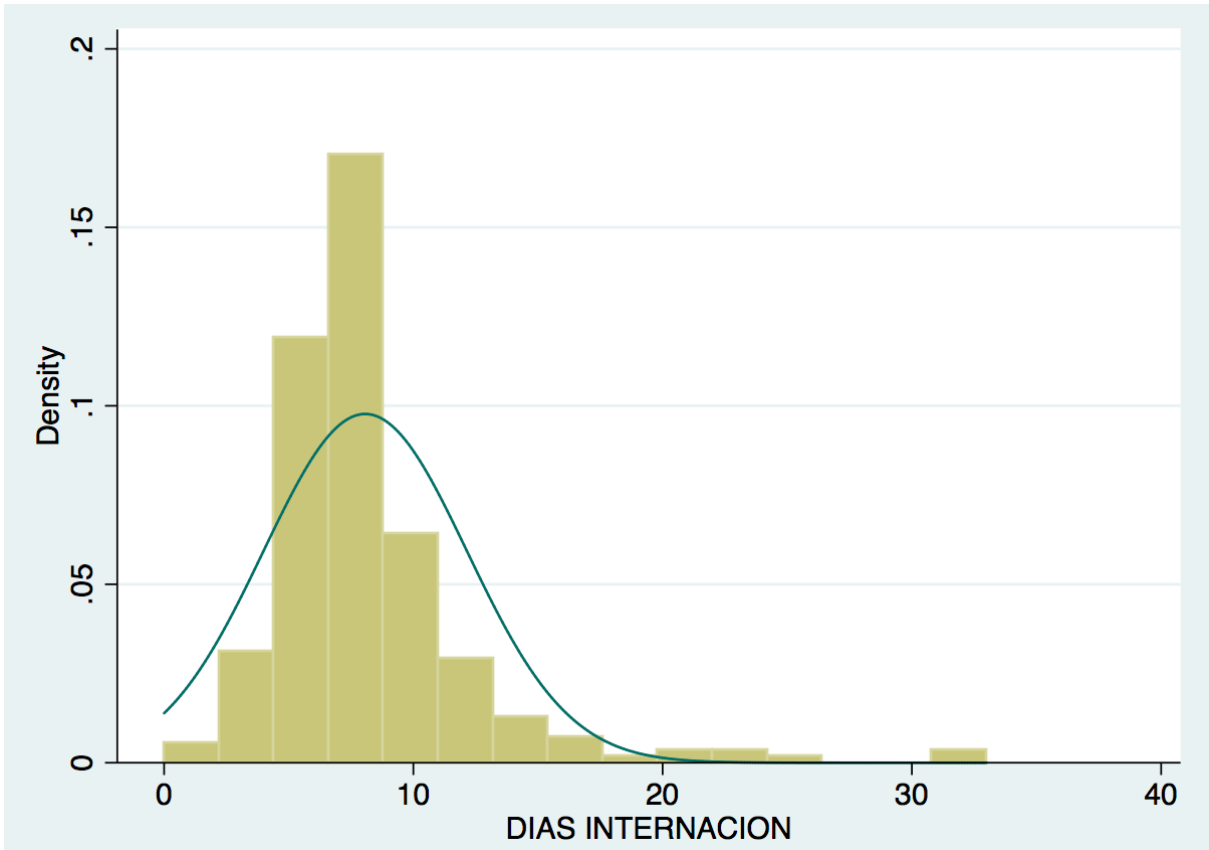
. sum TIEMPOOPERATORIOTOTALMIN, d

TIEMPO OPERATORIO TOTAL(MIN)

Percentiles		Smallest		
1%	68	0		
5%	103	65		
10%	120	68	Obs	251
25%	145	76	Sum of Wgt.	251
50%	180		Mean	183.6056
		Largest	Std. Dev.	55.65874
75%	225	320		
90%	245	340	Variance	3097.896
95%	284	350	Skewness	.2897556
99%	340	352	Kurtosis	3.244905

Dias de internacion

histogram DIASINTERNACION, normal



```
. swilk DIASINTERNACION
```

```
Shapiro-Wilk W test for normal data
```

Variable	Obs	W	V	z	Prob>z
DIASINTERN~N	248	0.77268	40.937	8.633	0.00000

```
. sum DIASINTERNACION, d
```

```
DIAS INTERNACION
```

Percentiles		Smallest		
1%	0	0		
5%	4	0		
10%	5	0	Obs	248
25%	6	3	Sum of Wgt.	248
50%	7		Mean	8.068548
		Largest	Std. Dev.	4.083062
75%	9	23		
90%	12	25	Variance	16.6714
95%	15	31	Skewness	2.671371
99%	25	33	Kurtosis	13.90656

## Análisis de supervivencia

Seteo de variables.

```
stset Tiempodesupervivencia, failure (obito)
```

```
failure event: obito != 0 & obito < .  
obs. time interval: (0, Tiempodesupervivencia]  
exit on or before: failure
```

---

```
252 total observations  
1 observation ends on or before enter()
```

---

```
251 observations remaining, representing  
41 failures in single-record/single-failure data  
13246 total analysis time at risk and under observation  
at risk from t = 0
```

earliest observed entry t = 0  
 last observed exit t = 136

**Chequeo de supuestos:**

**Supervivencia Global**

sts list

failure\_d: obito  
 analysis time \_t: Tiempodesupervivencia

	Beg.	Net		Survivor	Std.	[95% Conf. Int.]	
Time	Total	Fail	Lost	Function	Error		
1	251	0	3	1.0000	.	.	.
2	248	1	2	0.9960	0.0040	0.9717	0.9994
3	245	0	2	0.9960	0.0040	0.9717	0.9994
4	243	1	2	0.9919	0.0057	0.9679	0.9980
5	240	0	1	0.9919	0.0057	0.9679	0.9980
6	239	0	1	0.9919	0.0057	0.9679	0.9980
7	238	1	2	0.9877	0.0071	0.9624	0.9960
8	235	1	0	0.9835	0.0082	0.9566	0.9938
9	234	0	1	0.9835	0.0082	0.9566	0.9938
10	233	0	2	0.9835	0.0082	0.9566	0.9938
11	231	0	2	0.9835	0.0082	0.9566	0.9938
12	229	1	4	0.9792	0.0092	0.9507	0.9913
13	224	0	5	0.9792	0.0092	0.9507	0.9913
14	219	3	9	0.9658	0.0119	0.9327	0.9828
15	207	1	7	0.9611	0.0127	0.9265	0.9796
16	199	0	4	0.9611	0.0127	0.9265	0.9796
17	195	2	0	0.9513	0.0144	0.9136	0.9728
19	193	1	1	0.9463	0.0151	0.9073	0.9692
20	191	1	1	0.9414	0.0158	0.9010	0.9656
21	189	0	1	0.9414	0.0158	0.9010	0.9656
22	188	2	2	0.9314	0.0172	0.8885	0.9581
23	184	1	0	0.9263	0.0178	0.8823	0.9543
24	183	1	3	0.9212	0.0184	0.8761	0.9504
25	179	0	1	0.9212	0.0184	0.8761	0.9504
26	178	2	1	0.9109	0.0196	0.8636	0.9424
27	175	0	1	0.9109	0.0196	0.8636	0.9424
29	174	0	3	0.9109	0.0196	0.8636	0.9424

31	171	0	3	0.9109	0.0196	0.8636	0.9424
32	168	0	1	0.9109	0.0196	0.8636	0.9424
33	167	0	1	0.9109	0.0196	0.8636	0.9424
34	166	1	1	0.9054	0.0202	0.8569	0.9381
35	164	0	2	0.9054	0.0202	0.8569	0.9381
37	162	1	4	0.8998	0.0209	0.8501	0.9337
38	157	1	3	0.8941	0.0215	0.8431	0.9292
39	153	1	6	0.8882	0.0222	0.8361	0.9246
40	146	2	4	0.8761	0.0235	0.8214	0.9149
41	140	0	2	0.8761	0.0235	0.8214	0.9149
42	138	0	1	0.8761	0.0235	0.8214	0.9149
43	137	0	5	0.8761	0.0235	0.8214	0.9149
45	132	1	3	0.8694	0.0242	0.8133	0.9096
46	128	0	2	0.8694	0.0242	0.8133	0.9096
47	126	0	1	0.8694	0.0242	0.8133	0.9096
48	125	0	2	0.8694	0.0242	0.8133	0.9096
49	123	0	3	0.8694	0.0242	0.8133	0.9096
50	120	0	3	0.8694	0.0242	0.8133	0.9096
51	117	1	1	0.8620	0.0251	0.8040	0.9039
52	115	0	3	0.8620	0.0251	0.8040	0.9039
53	112	0	2	0.8620	0.0251	0.8040	0.9039
54	110	0	2	0.8620	0.0251	0.8040	0.9039
55	108	0	4	0.8620	0.0251	0.8040	0.9039
56	104	0	1	0.8620	0.0251	0.8040	0.9039
57	103	0	2	0.8620	0.0251	0.8040	0.9039
58	101	0	2	0.8620	0.0251	0.8040	0.9039
59	99	0	3	0.8620	0.0251	0.8040	0.9039
60	96	1	2	0.8530	0.0264	0.7923	0.8972

### Supervivencia de acuerdo a IVP

sts list, by (Invasionpleural)

failure\_d: obito

analysis time\_t: Tiempodesupervivencia

	Beg. Time	Net Total	Survivor Fail Lost	Std. Function	Std. Error	[95% Conf. Int.]	
-----							
Invasionpleural=0							
1	180	0	2	1.0000	.	.	.
2	178	0	1	1.0000	.	.	.
3	177	0	1	1.0000	.	.	.
4	176	0	2	1.0000	.	.	.
6	174	0	1	1.0000	.	.	.
7	173	1	2	0.9942	0.0058	0.9597	0.9992

8	170	1	0	0.9884	0.0082	0.9543	0.9971
9	169	0	1	0.9884	0.0082	0.9543	0.9971
10	168	0	1	0.9884	0.0082	0.9543	0.9971
11	167	0	2	0.9884	0.0082	0.9543	0.9971
12	165	1	3	0.9824	0.0101	0.9464	0.9943
13	161	0	5	0.9824	0.0101	0.9464	0.9943
14	156	2	6	0.9698	0.0133	0.9289	0.9873
15	148	1	6	0.9632	0.0148	0.9199	0.9833
16	141	0	2	0.9632	0.0148	0.9199	0.9833
17	139	1	0	0.9563	0.0162	0.9104	0.9790
20	138	1	1	0.9494	0.0175	0.9011	0.9744
21	136	0	1	0.9494	0.0175	0.9011	0.9744
22	135	1	1	0.9423	0.0187	0.8919	0.9696
24	133	1	2	0.9353	0.0199	0.8827	0.9647
25	130	0	1	0.9353	0.0199	0.8827	0.9647
26	129	1	1	0.9280	0.0210	0.8735	0.9596
29	127	0	3	0.9280	0.0210	0.8735	0.9596
31	124	0	2	0.9280	0.0210	0.8735	0.9596
32	122	0	1	0.9280	0.0210	0.8735	0.9596
34	121	1	1	0.9203	0.0222	0.8636	0.9541
35	119	0	2	0.9203	0.0222	0.8636	0.9541
37	117	1	3	0.9125	0.0234	0.8535	0.9484
38	113	0	1	0.9125	0.0234	0.8535	0.9484
39	112	0	6	0.9125	0.0234	0.8535	0.9484
40	106	0	3	0.9125	0.0234	0.8535	0.9484
41	103	0	2	0.9125	0.0234	0.8535	0.9484
42	101	0	1	0.9125	0.0234	0.8535	0.9484
43	100	0	3	0.9125	0.0234	0.8535	0.9484
45	97	1	2	0.9031	0.0249	0.8408	0.9418
46	94	0	1	0.9031	0.0249	0.8408	0.9418
47	93	0	1	0.9031	0.0249	0.8408	0.9418
48	92	0	1	0.9031	0.0249	0.8408	0.9418
49	91	0	2	0.9031	0.0249	0.8408	0.9418
50	89	0	3	0.9031	0.0249	0.8408	0.9418
51	86	1	1	0.8926	0.0268	0.8264	0.9345
52	84	0	3	0.8926	0.0268	0.8264	0.9345
53	81	0	1	0.8926	0.0268	0.8264	0.9345
54	80	0	1	0.8926	0.0268	0.8264	0.9345
55	79	0	3	0.8926	0.0268	0.8264	0.9345
56	76	0	1	0.8926	0.0268	0.8264	0.9345
58	75	0	1	0.8926	0.0268	0.8264	0.9345
59	74	0	3	0.8926	0.0268	0.8264	0.9345
60	71	0	2	0.8926	0.0268	0.8264	0.9345
Invasionpleural=1							
1	68	0	1	1.0000	.	.	.
2	67	1	1	0.9851	0.0148	0.8987	0.9979
3	65	0	1	0.9851	0.0148	0.8987	0.9979
5	64	0	1	0.9851	0.0148	0.8987	0.9979



10	63	0	1	0.9851	0.0148	0.8987	0.9979
12	62	0	1	0.9851	0.0148	0.8987	0.9979
14	61	1	3	0.9689	0.0217	0.8812	0.9921
15	57	0	1	0.9689	0.0217	0.8812	0.9921
16	56	0	2	0.9689	0.0217	0.8812	0.9921
17	54	1	0	0.9510	0.0277	0.8551	0.9840
19	53	1	1	0.9330	0.0325	0.8307	0.9744
22	51	1	1	0.9147	0.0366	0.8065	0.9637
23	49	1	0	0.8961	0.0404	0.7825	0.9521
24	48	0	1	0.8961	0.0404	0.7825	0.9521
26	47	1	0	0.8770	0.0438	0.7584	0.9396
27	46	0	1	0.8770	0.0438	0.7584	0.9396
31	45	0	1	0.8770	0.0438	0.7584	0.9396
33	44	0	1	0.8770	0.0438	0.7584	0.9396
37	43	0	1	0.8770	0.0438	0.7584	0.9396
38	42	1	2	0.8561	0.0475	0.7315	0.9257
39	39	1	0	0.8342	0.0511	0.7037	0.9107
40	38	2	1	0.7903	0.0570	0.6510	0.8789
43	35	0	2	0.7903	0.0570	0.6510	0.8789
45	33	0	1	0.7903	0.0570	0.6510	0.8789
46	32	0	1	0.7903	0.0570	0.6510	0.8789
48	31	0	1	0.7903	0.0570	0.6510	0.8789
53	30	0	1	0.7903	0.0570	0.6510	0.8789
54	29	0	1	0.7903	0.0570	0.6510	0.8789
55	28	0	1	0.7903	0.0570	0.6510	0.8789
57	27	0	2	0.7903	0.0570	0.6510	0.8789
58	25	0	1	0.7903	0.0570	0.6510	0.8789
60	24	1	0	0.7573	0.0635	0.6054	0.8573

### Supervivencia de acuerdo a IVP en nódulos sub sólidos.

sts list if TipoNodulotc==0, by (Invasionpleural)

failure \_d: obito

analysis time \_t: Tiempodesupervivencia

	Beg.	Net		Survivor	Std.	[95% Conf. Int.]	
Time	Total	Fail	Lost	Function	Error		
-----							
Invasionpleural=0							
12	64	1	3	0.9844	0.0155	0.8942	0.9978
13	60	0	2	0.9844	0.0155	0.8942	0.9978
14	58	0	3	0.9844	0.0155	0.8942	0.9978
15	55	0	6	0.9844	0.0155	0.8942	0.9978
16	49	0	1	0.9844	0.0155	0.8942	0.9978
17	48	1	0	0.9639	0.0253	0.8613	0.9910
20	47	1	1	0.9434	0.0320	0.8331	0.9816
22	45	0	1	0.9434	0.0320	0.8331	0.9816

24	44	0	1	0.9434	0.0320	0.8331	0.9816
26	43	0	1	0.9434	0.0320	0.8331	0.9816
29	42	0	1	0.9434	0.0320	0.8331	0.9816
31	41	0	1	0.9434	0.0320	0.8331	0.9816
34	40	0	1	0.9434	0.0320	0.8331	0.9816
37	39	0	2	0.9434	0.0320	0.8331	0.9816
38	37	0	1	0.9434	0.0320	0.8331	0.9816
39	36	0	1	0.9434	0.0320	0.8331	0.9816
41	35	0	1	0.9434	0.0320	0.8331	0.9816
42	34	0	1	0.9434	0.0320	0.8331	0.9816
43	33	0	2	0.9434	0.0320	0.8331	0.9816
46	31	0	1	0.9434	0.0320	0.8331	0.9816
47	30	0	1	0.9434	0.0320	0.8331	0.9816
48	29	0	1	0.9434	0.0320	0.8331	0.9816
50	28	0	2	0.9434	0.0320	0.8331	0.9816
51	26	0	1	0.9434	0.0320	0.8331	0.9816
53	25	0	1	0.9434	0.0320	0.8331	0.9816
55	24	0	2	0.9434	0.0320	0.8331	0.9816
56	22	0	1	0.9434	0.0320	0.8331	0.9816
59	21	0	1	0.9434	0.0320	0.8331	0.9816
60	20	0	1	0.9434	0.0320	0.8331	0.9816

Invasionpleural=1

10	21	0	1	1.0000	.	.	.
14	20	0	2	1.0000	.	.	.
19	18	1	0	0.9444	0.0540	0.6664	0.9920
26	17	1	0	0.8889	0.0741	0.6242	0.9710
27	16	0	1	0.8889	0.0741	0.6242	0.9710
37	15	0	1	0.8889	0.0741	0.6242	0.9710
38	14	0	1	0.8889	0.0741	0.6242	0.9710
40	13	0	1	0.8889	0.0741	0.6242	0.9710
48	12	0	1	0.8889	0.0741	0.6242	0.9710
57	11	0	1	0.8889	0.0741	0.6242	0.9710
65	10	0	1	0.8889	0.0741	0.6242	0.9710

**Supervivencia de acuerdo a IVP en nódulos sólidos.**

sts list if TipoNodulotc==1, by (Invasionpleural)

failure \_d: obito

analysis time \_t: Tiempodesupervivencia

	Beg.	Net	Survivor	Std.		
Time	Total	Fail	Lost	Function	Error	[95% Conf. Int.]

Invasionpleural=0

1	99	0	2	1.0000	.	.	.
2	97	0	1	1.0000	.	.	.

3	96	0	1	1.0000	.	.	.
4	95	0	2	1.0000	.	.	.
6	93	0	1	1.0000	.	.	.
7	92	1	2	0.9891	0.0108	0.9253	0.9985
8	89	1	0	0.9780	0.0154	0.9149	0.9945
9	88	0	1	0.9780	0.0154	0.9149	0.9945
10	87	0	1	0.9780	0.0154	0.9149	0.9945
11	86	0	2	0.9780	0.0154	0.9149	0.9945
13	84	0	3	0.9780	0.0154	0.9149	0.9945
14	81	2	3	0.9539	0.0226	0.8816	0.9825
15	76	1	0	0.9413	0.0255	0.8645	0.9752
16	75	0	1	0.9413	0.0255	0.8645	0.9752
22	74	1	0	0.9286	0.0282	0.8476	0.9673
24	73	1	1	0.9159	0.0305	0.8313	0.9591
25	71	0	1	0.9159	0.0305	0.8313	0.9591
26	70	1	0	0.9028	0.0328	0.8146	0.9503
29	69	0	1	0.9028	0.0328	0.8146	0.9503
31	68	0	1	0.9028	0.0328	0.8146	0.9503
32	67	0	1	0.9028	0.0328	0.8146	0.9503
34	66	1	0	0.8891	0.0350	0.7972	0.9409
35	65	0	2	0.8891	0.0350	0.7972	0.9409
37	63	1	1	0.8750	0.0372	0.7794	0.9309
39	61	0	4	0.8750	0.0372	0.7794	0.9309
40	57	0	2	0.8750	0.0372	0.7794	0.9309
41	55	0	1	0.8750	0.0372	0.7794	0.9309
43	54	0	1	0.8750	0.0372	0.7794	0.9309
45	53	1	2	0.8585	0.0400	0.7576	0.9195
49	50	0	2	0.8585	0.0400	0.7576	0.9195
50	48	0	1	0.8585	0.0400	0.7576	0.9195
52	47	0	2	0.8585	0.0400	0.7576	0.9195
54	45	0	1	0.8585	0.0400	0.7576	0.9195
55	44	0	1	0.8585	0.0400	0.7576	0.9195
58	43	0	1	0.8585	0.0400	0.7576	0.9195
59	42	0	2	0.8585	0.0400	0.7576	0.9195
60	40	0	1	0.8585	0.0400	0.7576	0.9195
Invasionpleural=1							
1	39	0	1	1.0000	.	.	.
2	38	1	1	0.9737	0.0260	0.8275	0.9963
5	36	0	1	0.9737	0.0260	0.8275	0.9963
12	35	0	1	0.9737	0.0260	0.8275	0.9963
14	34	1	1	0.9450	0.0378	0.7973	0.9860
15	32	0	1	0.9450	0.0378	0.7973	0.9860
16	31	0	2	0.9450	0.0378	0.7973	0.9860
17	29	1	0	0.9125	0.0486	0.7512	0.9711
19	28	0	1	0.9125	0.0486	0.7512	0.9711
22	27	1	1	0.8787	0.0573	0.7063	0.9530
23	25	1	0	0.8435	0.0649	0.6617	0.9323
24	24	0	1	0.8435	0.0649	0.6617	0.9323

31	23	0	1	0.8435	0.0649	0.6617	0.9323
33	22	0	1	0.8435	0.0649	0.6617	0.9323
38	21	1	1	0.8033	0.0732	0.6095	0.9077
39	19	1	0	0.7611	0.0807	0.5575	0.8802
40	18	2	0	0.6765	0.0912	0.4637	0.8197
43	16	0	2	0.6765	0.0912	0.4637	0.8197
45	14	0	1	0.6765	0.0912	0.4637	0.8197
46	13	0	1	0.6765	0.0912	0.4637	0.8197
53	12	0	1	0.6765	0.0912	0.4637	0.8197
54	11	0	1	0.6765	0.0912	0.4637	0.8197
55	10	0	1	0.6765	0.0912	0.4637	0.8197
57	9	0	1	0.6765	0.0912	0.4637	0.8197
60	8	1	0	0.5919	0.1124	0.3444	0.7727

**Log-rank test en función de IPV**

sts test Invasionpleural

failure \_d: obito  
analysis time \_t: Tiempodesupervivencia

Log-rank test for equality of survivor functions

		Events	Events
Invasionpl~l		observed	expected
0		22	29.05
1		17	9.95
Total		39	39.00

chi2(1) = 6.77  
Pr>chi2 = 0.0092

**Log-rank test en función de IPV en nódulos sólidos**

sts test Invasionpleural if TipoNodulotc==1

failure \_d: obito  
analysis time \_t: Tiempodesupervivencia

Log-rank test for equality of survivor functions

	Events	Events
--	--------	--------

Invasionpl~l	observed	expected
0	15	20.87
1	12	6.13
Total	27	27.00

chi2(1) = 7.53  
Pr>chi2 = 0.0061

### Log-rank test en función de IPV en nódulos sub sólidos

. sts test Invasionpleural if TipoNodulotc==0

failure \_d: obito  
analysis time \_t: Tiempodesupervivencia

Log-rank test for equality of survivor functions

Invasionpl~l	Events observed	Events expected
0	5	4.93
1	2	2.07
Total	7	7.00

chi2(1) = 0.00  
Pr>chi2 = 0.9524

### Analisis Univariado mediante Regresión de cox

**Variable: Invasión Pleura Visceral (IPV)**

stcox Invasionpleural

failure \_d: obito  
analysis time \_t: Tiempodesupervivencia

Iteration 0: log likelihood = -186.01482  
Iteration 1: log likelihood = -183.09248  
Iteration 2: log likelihood = -183.00283  
Iteration 3: log likelihood = -183.00282  
Refining estimates:

Iteration 0: log likelihood = -183.00282

Cox regression -- Breslow method for ties

No. of subjects = 248                      Number of obs = 248  
No. of failures = 39  
Time at risk = 13088  
LR chi2(1) = 6.02  
Log likelihood = -183.00282                      Prob > chi2 = 0.0141

```
-----  
_t | Haz. Ratio Std. Err. z P>|z| [95% Conf. Interval]  
-----+-----  
Invasionpleural | 2.270557 .7367267 2.53 0.011 1.202108 4.288658  
-----
```

**Variable: Densidad de Nodulo (Nodulos subsolidos Vs Nodulos solidos)**

stcox TipoNodulotc

failure \_d: obito  
analysis time \_t: Tiempodesupervivencia

Iteration 0: log likelihood = -164.3114  
Iteration 1: log likelihood = -161.80279  
Iteration 2: log likelihood = -161.77035  
Iteration 3: log likelihood = -161.77033  
Refining estimates:  
Iteration 0: log likelihood = -161.77033

Cox regression -- Breslow method for ties

No. of subjects = 225                      Number of obs = 225  
No. of failures = 35  
Time at risk = 11209  
LR chi2(1) = 5.08  
Log likelihood = -161.77033                      Prob > chi2 = 0.0242

```
-----  
_t | Haz. Ratio Std. Err. z P>|z| [95% Conf. Interval]  
-----+-----  
TipoNodulotc | 2.341157 .9442783 2.11 0.035 1.061961 5.161224  
-----
```

**Variable: Edad**

stcox EDAD

failure \_d: obito

analysis time \_t: Tiempodesupervivencia

Iteration 0: log likelihood = -195.32795

Iteration 1: log likelihood = -193.26155

Iteration 2: log likelihood = -193.25261

Iteration 3: log likelihood = -193.25261

Refining estimates:

Iteration 0: log likelihood = -193.25261

Cox regression -- Breslow method for ties

No. of subjects = 251                      Number of obs = 251

No. of failures = 41

Time at risk = 13246

LR chi2(1) = 4.15

Log likelihood = -193.25261                      Prob > chi2 = 0.0416

---

	_t   Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
	EDAD   1.035461	.0181248	1.99	0.047	1.000539 1.071601

---

**Variable: Sexo**

stcox SEXO

failure \_d: obito

analysis time \_t: Tiempodesupervivencia

Iteration 0: log likelihood = -195.32795

Iteration 1: log likelihood = -193.87174

Iteration 2: log likelihood = -193.87086

Refining estimates:

Iteration 0: log likelihood = -193.87086

Cox regression -- Breslow method for ties

No. of subjects = 251                      Number of obs = 251

No. of failures = 41

Time at risk = 13246

LR chi2(1) = 2.91

Log likelihood = -193.87086                      Prob > chi2 = 0.0878

	_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
	SEXO	.5789662	.1887955	-1.68	0.094	.3055514 1.097039

**Variable: Tamaño del nódulo.**

stcox t\_mm

failure \_d: obito  
analysis time \_t: Tiempodesupervivencia

Iteration 0: log likelihood = -185.55447  
 Iteration 1: log likelihood = -185.13153  
 Iteration 2: log likelihood = -185.05077  
 Iteration 3: log likelihood = -185.04951  
 Iteration 4: log likelihood = -185.04951  
 Refining estimates:  
 Iteration 0: log likelihood = -185.04951

Cox regression -- Breslow method for ties

No. of subjects = 247                      Number of obs = 247  
 No. of failures = 39  
 Time at risk = 12960  
 LR chi2(1) = 1.01  
 Log likelihood = -185.04951              Prob > chi2 = 0.3149

	_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
	t_mm	1.013587	.0122006	1.12	0.262	.9899539 1.037784

**Variable: Embolias linfovascuales.**

stcox Embolias

failure \_d: obito  
analysis time \_t: Tiempodesupervivencia

Iteration 0: log likelihood = -185.84009  
 Iteration 1: log likelihood = -185.3148  
 Iteration 2: log likelihood = -185.30996  
 Iteration 3: log likelihood = -185.30996  
 Refining estimates:  
 Iteration 0: log likelihood = -185.30996



Cox regression -- Breslow method for ties

No. of subjects = 247                      Number of obs = 247  
No. of failures = 39  
Time at risk = 13027  
LR chi2(1) = 1.06  
Log likelihood = -185.30996                      Prob > chi2 = 0.3032

---

	_t   Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
	+				
Embolias	1.443784	.5021321	1.06	0.291	.730237 2.85457

---

**Variable: Histología, Adenocarcinoma**

stcox ADENOCA

failure \_d: obito  
analysis time \_t: Tiempodesupervivencia

Iteration 0: log likelihood = -195.30693  
Iteration 1: log likelihood = -194.32703  
Iteration 2: log likelihood = -194.30837  
Iteration 3: log likelihood = -194.30837  
Refining estimates:  
Iteration 0: log likelihood = -194.30837

Cox regression -- Breslow method for ties

No. of subjects = 250                      Number of obs = 250  
No. of failures = 41  
Time at risk = 13233  
LR chi2(1) = 2.00  
Log likelihood = -194.30837                      Prob > chi2 = 0.1576

---

	_t   Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
	+				
ADENOCA	.6121347	.2056251	-1.46	0.144	.3168953 1.182438

---

**Variable: Abordaje mínimamente invasivo (VATS)**

stcox VATSSINO

failure \_d: obito

analysis time \_t: Tiempodesupervivencia

Iteration 0: log likelihood = -195.32795  
Iteration 1: log likelihood = -193.92615  
Iteration 2: log likelihood = -193.86743  
Iteration 3: log likelihood = -193.8674  
Refining estimates:  
Iteration 0: log likelihood = -193.8674

Cox regression -- Breslow method for ties

No. of subjects = 251                      Number of obs = 251  
No. of failures = 41  
Time at risk = 13246  
LR chi2(1) = 2.92  
Log likelihood = -193.8674                      Prob > chi2 = 0.0874

---

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
VATSSINO	.5369142	.1865548	-1.79	0.073	.2717369 1.060867

---

**Variable: Tabaquismo**

stcox TBQSINO

failure \_d: obito  
analysis time \_t: Tiempodesupervivencia

Iteration 0: log likelihood = -189.44016  
Iteration 1: log likelihood = -189.4383  
Iteration 2: log likelihood = -189.4383  
Refining estimates:  
Iteration 0: log likelihood = -189.4383

Cox regression -- Breslow method for ties

No. of subjects = 245                      Number of obs = 245  
No. of failures = 40  
Time at risk = 12998  
LR chi2(1) = 0.00  
Log likelihood = -189.4383                      Prob > chi2 = 0.9514

---

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
TBQSINO	1.022487	.3741213	0.06	0.952	.4991244 2.094628

---

-----  
**Variable: Complicaciones postoperatorias**

stcox complicacionsino

failure \_d: obito  
analysis time \_t: Tiempodesupervivencia

Iteration 0: log likelihood = -189.61837  
Iteration 1: log likelihood = -189.54029  
Iteration 2: log likelihood = -189.54019  
Refining estimates:  
Iteration 0: log likelihood = -189.54019

Cox regression -- Breslow method for ties

No. of subjects = 248                      Number of obs = 248  
No. of failures = 40  
Time at risk = 13122  
LR chi2(1) = 0.16  
Log likelihood = -189.54019              Prob > chi2 = 0.6925

-----  
\_t | Haz. Ratio Std. Err. z P>|z| [95% Conf. Interval]  
-----+-----  
complicacionsino | 1.152208 .4083795 0.40 0.689 .5752247 2.307938  
-----

**Análisis Multivariable (IPV, Densidad del nódulo, Edad )**

stcox Invasionpleural TipoNodulotc EDAD

failure \_d: obito  
analysis time \_t: Tiempodesupervivencia

Iteration 0: log likelihood = -160.86553  
Iteration 1: log likelihood = -153.64066  
Iteration 2: log likelihood = -153.51128  
Iteration 3: log likelihood = -153.51119  
Refining estimates:  
Iteration 0: log likelihood = -153.51119

Cox regression -- Breslow method for ties

No. of subjects = 223                      Number of obs = 223  
No. of failures = 34

Time at risk = 11055  
 LR chi2(3) = 14.71  
 Log likelihood = -153.51119 Prob > chi2 = 0.0021

-----+-----	_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
Invasionpleural		2.141257	.7557676	2.16	0.031	1.072094 4.27666
TipoNodulotc		2.648665	1.12996	2.28	0.022	1.147867 6.111706
EDAD		1.038993	.0207655	1.91	0.056	.9990801 1.0805

**Evaluación de supuestos. Proporcionalidad de Hazard.**

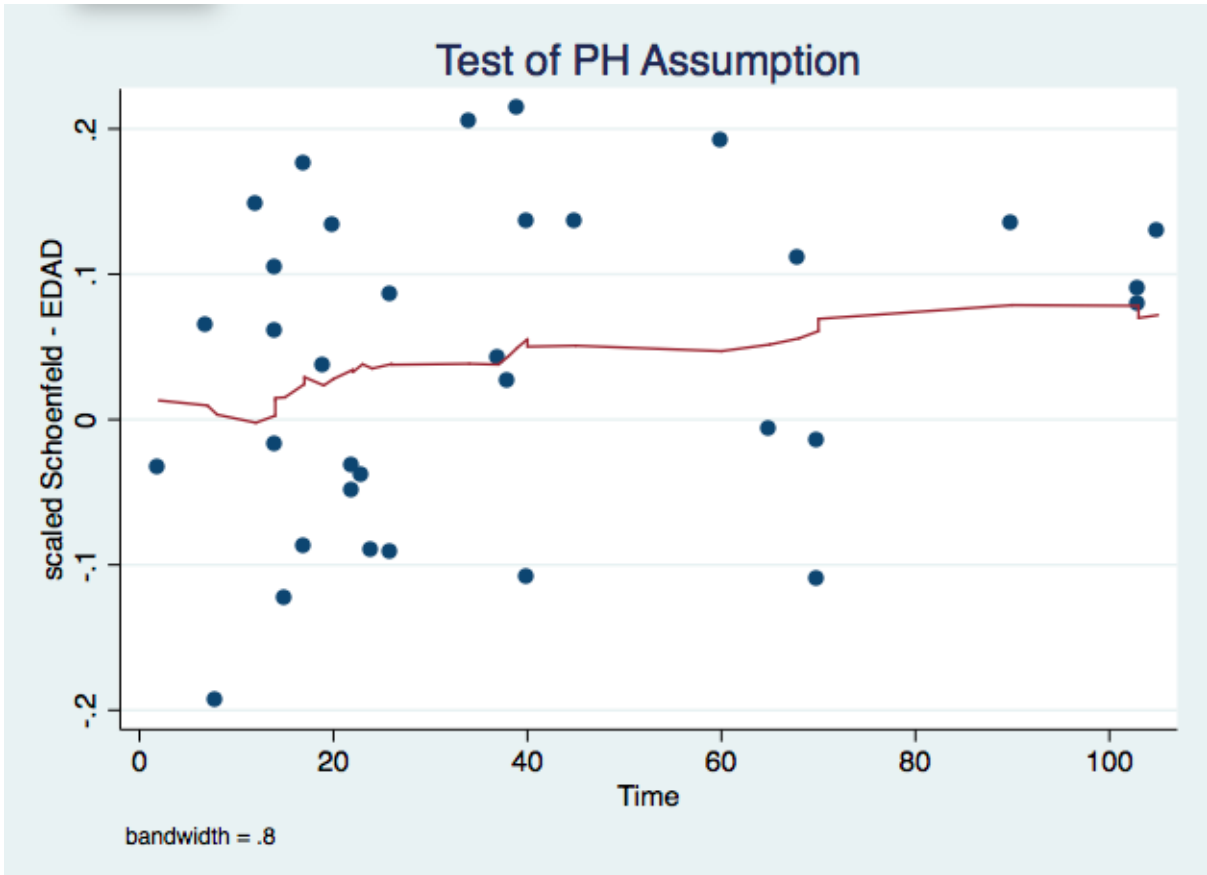
stphtest, detail

Test of proportional-hazards assumption

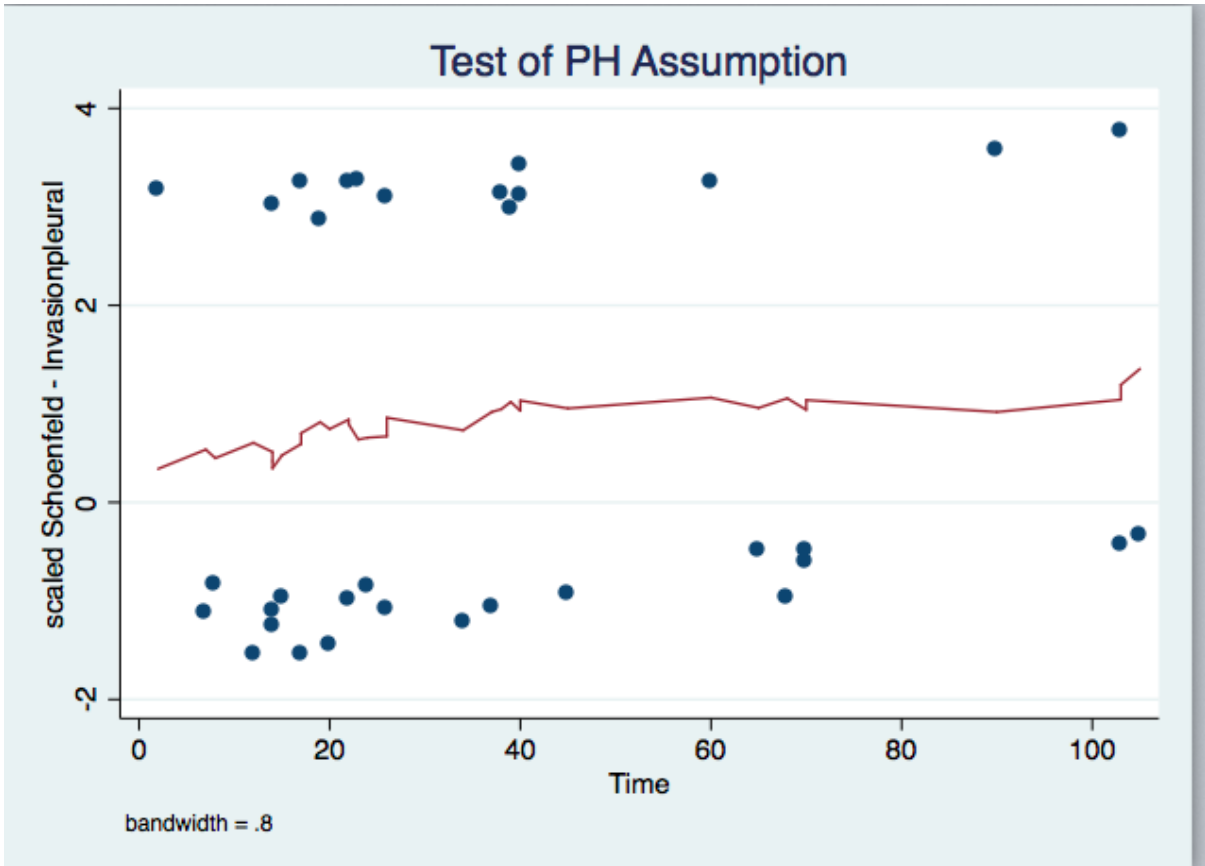
Time: Time

-----+-----		rho	chi2	df	Prob>chi2
TipoNodulotc		0.05822	0.12	1	0.7314
Invasionpl~l		0.10017	0.35	1	0.5542
EDAD		0.27206	2.07	1	0.1497
global test			2.71	3	0.4386

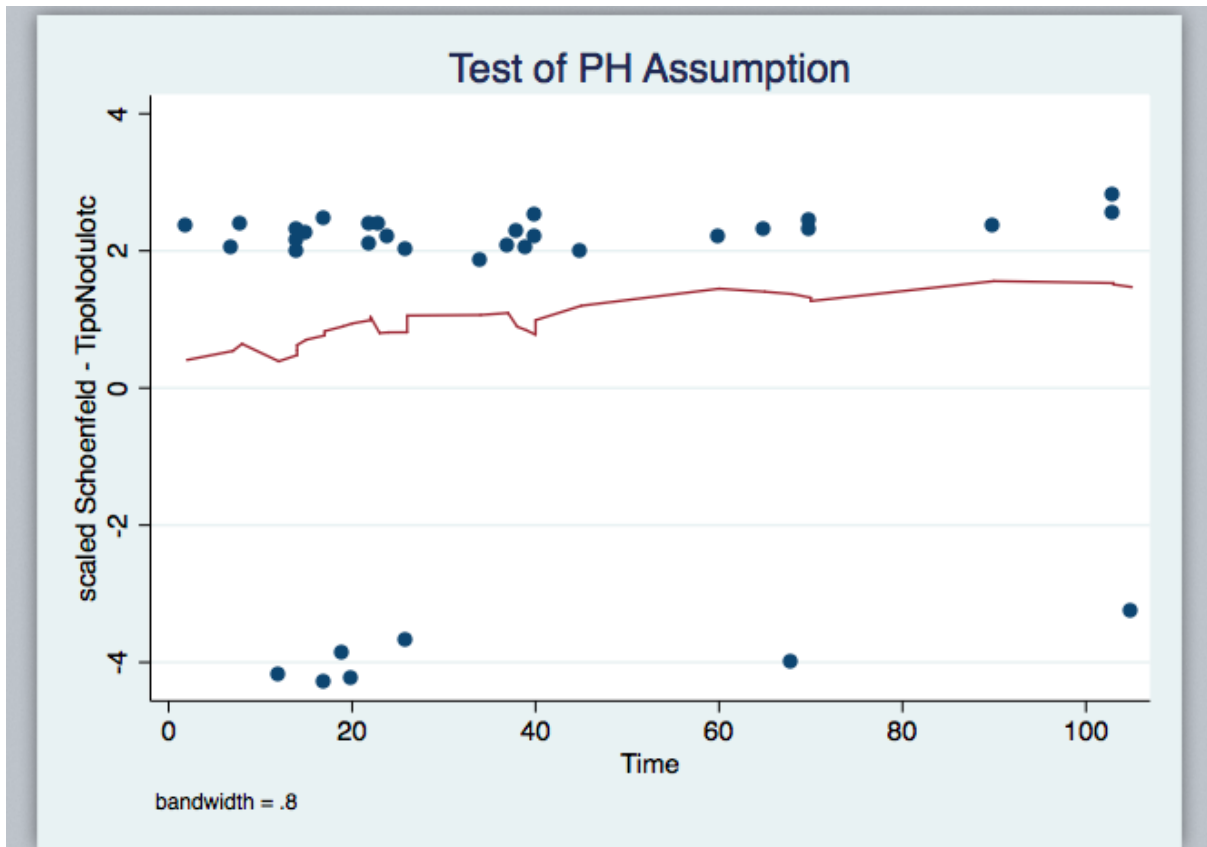
. stphtest, plot (EDAD)



. stphtest, plot (Invasionpleural)



.stphtest, plot (TipoNodulotc)



## Sobrevida libre de enfermedad

### Seteo de variables.

```
stset Tiempoderecaida, failure (recaidasino)
```

```
failure event: recaidasino != 0 & recaidasino < .
obs. time interval: (0, Tiempoderecaida]
exit on or before: failure
```

---

```
253 total observations
  1 event time missing (Tiempoderecaida>=.)          PROBABLE ERROR
  1 observation ends on or before enter()
```

---

```
251 observations remaining, representing
  30 failures in single-record/single-failure data
12375 total analysis time at risk and under observation
      at risk from t =      0
earliest observed entry t =      0
last observed exit t =    136
```

## Sobrevida global libre de enfermedad

sts list

failure\_d: recaidasino  
analysis time\_t: Tiempoderecaida

	Beg. Time	Net Total	Fail Lost	Survivor Function	Std. Error	[95% Conf. Int.]	
1	251	0	3	1.0000	.	.	.
2	248	0	3	1.0000	.	.	.
3	245	0	2	1.0000	.	.	.
4	243	1	3	0.9959	0.0041	0.9711	0.9994
5	239	1	2	0.9917	0.0058	0.9673	0.9979
6	236	1	1	0.9875	0.0072	0.9618	0.9960
7	234	1	2	0.9833	0.0083	0.9561	0.9937
8	231	1	1	0.9790	0.0093	0.9504	0.9912
9	229	0	1	0.9790	0.0093	0.9504	0.9912
10	228	2	2	0.9705	0.0110	0.9390	0.9858
11	224	1	3	0.9661	0.0118	0.9334	0.9829
12	220	4	4	0.9486	0.0145	0.9112	0.9705
13	212	1	4	0.9441	0.0151	0.9056	0.9672
14	207	2	10	0.9350	0.0163	0.8944	0.9603
15	195	1	7	0.9302	0.0169	0.8885	0.9567
16	187	0	4	0.9302	0.0169	0.8885	0.9567
17	183	2	1	0.9200	0.0181	0.8758	0.9489
18	180	1	0	0.9149	0.0188	0.8696	0.9449
19	179	0	2	0.9149	0.0188	0.8696	0.9449
20	177	2	2	0.9045	0.0199	0.8571	0.9368
21	173	0	1	0.9045	0.0199	0.8571	0.9368
22	172	0	2	0.9045	0.0199	0.8571	0.9368
24	170	3	3	0.8886	0.0216	0.8380	0.9241
25	164	0	1	0.8886	0.0216	0.8380	0.9241
26	163	0	2	0.8886	0.0216	0.8380	0.9241
27	161	0	1	0.8886	0.0216	0.8380	0.9241
29	160	1	3	0.8830	0.0222	0.8313	0.9196
30	156	1	0	0.8774	0.0227	0.8246	0.9151
31	155	0	3	0.8774	0.0227	0.8246	0.9151
32	152	0	1	0.8774	0.0227	0.8246	0.9151
33	151	0	1	0.8774	0.0227	0.8246	0.9151
34	150	0	1	0.8774	0.0227	0.8246	0.9151
35	149	0	2	0.8774	0.0227	0.8246	0.9151
37	147	0	4	0.8774	0.0227	0.8246	0.9151
38	143	1	3	0.8712	0.0234	0.8172	0.9102



39	139	0	6	0.8712	0.0234	0.8172	0.9102
40	133	1	5	0.8647	0.0241	0.8092	0.9050
41	127	0	2	0.8647	0.0241	0.8092	0.9050
42	125	0	1	0.8647	0.0241	0.8092	0.9050
43	124	0	5	0.8647	0.0241	0.8092	0.9050
45	119	0	1	0.8647	0.0241	0.8092	0.9050
46	118	0	1	0.8647	0.0241	0.8092	0.9050
47	117	0	1	0.8647	0.0241	0.8092	0.9050
48	116	0	2	0.8647	0.0241	0.8092	0.9050
49	114	0	3	0.8647	0.0241	0.8092	0.9050
50	111	0	3	0.8647	0.0241	0.8092	0.9050
51	108	0	1	0.8647	0.0241	0.8092	0.9050
52	107	0	3	0.8647	0.0241	0.8092	0.9050
53	104	0	2	0.8647	0.0241	0.8092	0.9050
54	102	0	2	0.8647	0.0241	0.8092	0.9050
55	100	0	4	0.8647	0.0241	0.8092	0.9050
56	96	0	1	0.8647	0.0241	0.8092	0.9050
57	95	0	2	0.8647	0.0241	0.8092	0.9050
58	93	0	2	0.8647	0.0241	0.8092	0.9050
59	91	0	2	0.8647	0.0241	0.8092	0.9050
60	89	0	3	0.8647	0.0241	0.8092	0.9050

**Sobrevida libre de enfermedad en función de la IPV**

sts list, by (Invasionpleural)

failure\_d: recaidasino  
analysis time \_t: Tiempoderecaida

	Beg. Time	Net Total	Survivor Fail Lost	Std. Function	Std. Error	[95% Conf. Int.]	
-----							
Invasionpleural=0							
1	180	0	2	1.0000	.	.	.
2	178	0	1	1.0000	.	.	.
3	177	0	1	1.0000	.	.	.
4	176	1	2	0.9943	0.0057	0.9604	0.9992
5	173	1	1	0.9886	0.0080	0.9551	0.9971
6	171	1	1	0.9828	0.0099	0.9476	0.9944
7	169	1	2	0.9770	0.0114	0.9398	0.9913
8	166	1	1	0.9711	0.0127	0.9319	0.9879
9	164	0	1	0.9711	0.0127	0.9319	0.9879
10	163	2	1	0.9592	0.0151	0.9163	0.9803
11	160	1	3	0.9532	0.0162	0.9085	0.9763

12	156	0	3	0.9532	0.0162	0.9085	0.9763
13	153	0	4	0.9532	0.0162	0.9085	0.9763
14	149	1	7	0.9468	0.0173	0.9002	0.9720
15	141	1	6	0.9401	0.0184	0.8913	0.9673
16	134	0	2	0.9401	0.0184	0.8913	0.9673
18	132	1	0	0.9329	0.0196	0.8819	0.9624
20	131	2	2	0.9187	0.0217	0.8637	0.9521
21	127	0	1	0.9187	0.0217	0.8637	0.9521
22	126	0	1	0.9187	0.0217	0.8637	0.9521
24	125	2	3	0.9040	0.0237	0.8453	0.9412
25	120	0	1	0.9040	0.0237	0.8453	0.9412
26	119	0	2	0.9040	0.0237	0.8453	0.9412
29	117	1	3	0.8963	0.0248	0.8356	0.9354
30	113	1	0	0.8883	0.0258	0.8258	0.9294
31	112	0	2	0.8883	0.0258	0.8258	0.9294
32	110	0	1	0.8883	0.0258	0.8258	0.9294
34	109	0	1	0.8883	0.0258	0.8258	0.9294
35	108	0	2	0.8883	0.0258	0.8258	0.9294
37	106	0	3	0.8883	0.0258	0.8258	0.9294
38	103	0	1	0.8883	0.0258	0.8258	0.9294
39	102	0	5	0.8883	0.0258	0.8258	0.9294
40	97	1	3	0.8792	0.0271	0.8140	0.9226
41	93	0	2	0.8792	0.0271	0.8140	0.9226
42	91	0	1	0.8792	0.0271	0.8140	0.9226
43	90	0	3	0.8792	0.0271	0.8140	0.9226
45	87	0	1	0.8792	0.0271	0.8140	0.9226
47	86	0	1	0.8792	0.0271	0.8140	0.9226
48	85	0	1	0.8792	0.0271	0.8140	0.9226
49	84	0	2	0.8792	0.0271	0.8140	0.9226
50	82	0	3	0.8792	0.0271	0.8140	0.9226
51	79	0	1	0.8792	0.0271	0.8140	0.9226
52	78	0	3	0.8792	0.0271	0.8140	0.9226
53	75	0	1	0.8792	0.0271	0.8140	0.9226
54	74	0	1	0.8792	0.0271	0.8140	0.9226
55	73	0	3	0.8792	0.0271	0.8140	0.9226
56	70	0	1	0.8792	0.0271	0.8140	0.9226
58	69	0	1	0.8792	0.0271	0.8140	0.9226
59	68	0	2	0.8792	0.0271	0.8140	0.9226
60	66	0	2	0.8792	0.0271	0.8140	0.9226

Invasionpleural=1

1	68	0	1	1.0000	.	.	.
2	67	0	2	1.0000	.	.	.
3	65	0	1	1.0000	.	.	.
5	64	0	1	1.0000	.	.	.
10	63	0	1	1.0000	.	.	.
12	62	4	1	0.9355	0.0312	0.8372	0.9753
13	57	1	0	0.9191	0.0347	0.8164	0.9655
14	56	1	3	0.9027	0.0378	0.7961	0.9551

15	52	0	1	0.9027	0.0378	0.7961	0.9551
16	51	0	2	0.9027	0.0378	0.7961	0.9551
17	49	2	1	0.8658	0.0443	0.7490	0.9307
19	46	0	2	0.8658	0.0443	0.7490	0.9307
22	44	0	1	0.8658	0.0443	0.7490	0.9307
24	43	1	0	0.8457	0.0476	0.7234	0.9169
27	42	0	1	0.8457	0.0476	0.7234	0.9169
31	41	0	1	0.8457	0.0476	0.7234	0.9169
33	40	0	1	0.8457	0.0476	0.7234	0.9169
37	39	0	1	0.8457	0.0476	0.7234	0.9169
38	38	1	2	0.8234	0.0513	0.6947	0.9016
39	35	0	1	0.8234	0.0513	0.6947	0.9016
40	34	0	2	0.8234	0.0513	0.6947	0.9016
43	32	0	2	0.8234	0.0513	0.6947	0.9016
46	30	0	1	0.8234	0.0513	0.6947	0.9016
48	29	0	1	0.8234	0.0513	0.6947	0.9016
53	28	0	1	0.8234	0.0513	0.6947	0.9016
54	27	0	1	0.8234	0.0513	0.6947	0.9016
55	26	0	1	0.8234	0.0513	0.6947	0.9016
57	25	0	2	0.8234	0.0513	0.6947	0.9016
58	23	0	1	0.8234	0.0513	0.6947	0.9016
60	22	0	1	0.8234	0.0513	0.6947	0.9016
62	21	0	1	0.8234	0.0513	0.6947	0.9016
64	20	0	1	0.8234	0.0513	0.6947	0.9016
65	19	0	1	0.8234	0.0513	0.6947	0.9016
75	18	0	2	0.8234	0.0513	0.6947	0.9016
76	16	0	1	0.8234	0.0513	0.6947	0.9016
81	15	0	1	0.8234	0.0513	0.6947	0.9016
85	14	0	1	0.8234	0.0513	0.6947	0.9016
86	13	0	3	0.8234	0.0513	0.6947	0.9016
89	10	0	1	0.8234	0.0513	0.6947	0.9016
90	9	0	1	0.8234	0.0513	0.6947	0.9016
93	8	0	1	0.8234	0.0513	0.6947	0.9016
98	7	0	1	0.8234	0.0513	0.6947	0.9016
100	6	0	1	0.8234	0.0513	0.6947	0.9016
102	5	0	1	0.8234	0.0513	0.6947	0.9016
103	4	0	1	0.8234	0.0513	0.6947	0.9016
105	3	0	1	0.8234	0.0513	0.6947	0.9016
108	2	0	1	0.8234	0.0513	0.6947	0.9016
122	1	0	1	0.8234	0.0513	0.6947	0.9016

---

**Log-rank test evaluando curva de sobrevivida libre de enfermedad en funcion de IPV**

sts test Invasionpleural

failure\_d: recaidasino  
analysis time\_t: Tiempoderecaida

Log-rank test for equality of survivor functions

	Events observed	Events expected
0	20	21.97
1	10	8.03
Total	30	30.00

chi2(1) = 0.66  
Pr>chi2 = 0.4162

**Sobrevida libre de enfermedad en pacientes con nódulos sub sólidos en función de IPV**

sts list if TipoNodulotc==0, by (Invasionpleural)

failure\_d: recaidasino  
analysis time\_t: Tiempoderecaida

	Beg. Time	Net Total	Survivor Fail Lost	Std. Function	Std. Error	[95% Conf. Int.]	
-----							
Invasionpleural=0							
4	64	1	0	0.9844	0.0155	0.8942	0.9978
6	63	1	0	0.9688	0.0217	0.8808	0.9921
11	62	0	1	0.9688	0.0217	0.8808	0.9921
12	61	0	3	0.9688	0.0217	0.8808	0.9921
13	58	0	2	0.9688	0.0217	0.8808	0.9921
14	56	0	3	0.9688	0.0217	0.8808	0.9921
15	53	0	6	0.9688	0.0217	0.8808	0.9921
16	47	0	1	0.9688	0.0217	0.8808	0.9921
20	46	0	2	0.9688	0.0217	0.8808	0.9921
22	44	0	1	0.9688	0.0217	0.8808	0.9921
24	43	0	1	0.9688	0.0217	0.8808	0.9921
26	42	0	1	0.9688	0.0217	0.8808	0.9921
29	41	0	1	0.9688	0.0217	0.8808	0.9921
31	40	0	1	0.9688	0.0217	0.8808	0.9921
34	39	0	1	0.9688	0.0217	0.8808	0.9921
37	38	0	2	0.9688	0.0217	0.8808	0.9921
38	36	0	1	0.9688	0.0217	0.8808	0.9921
39	35	0	1	0.9688	0.0217	0.8808	0.9921

41	34	0	1	0.9688	0.0217	0.8808	0.9921
42	33	0	1	0.9688	0.0217	0.8808	0.9921
43	32	0	2	0.9688	0.0217	0.8808	0.9921
47	30	0	1	0.9688	0.0217	0.8808	0.9921
48	29	0	1	0.9688	0.0217	0.8808	0.9921
50	28	0	2	0.9688	0.0217	0.8808	0.9921
51	26	0	1	0.9688	0.0217	0.8808	0.9921
53	25	0	1	0.9688	0.0217	0.8808	0.9921
55	24	0	2	0.9688	0.0217	0.8808	0.9921
56	22	0	1	0.9688	0.0217	0.8808	0.9921
59	21	0	1	0.9688	0.0217	0.8808	0.9921
60	20	0	1	0.9688	0.0217	0.8808	0.9921
Invasionpleural=1							
10	21	0	1	1.0000	.	.	.
13	20	1	0	0.9500	0.0487	0.6947	0.9928
14	19	1	2	0.9000	0.0671	0.6560	0.9740
19	16	0	1	0.9000	0.0671	0.6560	0.9740
27	15	0	1	0.9000	0.0671	0.6560	0.9740
37	14	0	1	0.9000	0.0671	0.6560	0.9740
38	13	0	1	0.9000	0.0671	0.6560	0.9740
48	12	0	1	0.9000	0.0671	0.6560	0.9740
57	11	0	1	0.9000	0.0671	0.6560	0.9740
65	10	0	1	0.9000	0.0671	0.6560	0.9740

### Log rank evaluando curva de sobrevida libre de enfermedad en pacientes con nódulos sub sólidos en función de IPV

sts test Invasionpleural if TipoNodulotc==0

failure \_d: recaidasino  
analysis time \_t: Tiempoderecaida

Log-rank test for equality of survivor functions

		Events	Events
Invasionpl~		observed	expected
0		3	3.63
1		2	1.37
Total		5	5.00

chi2(1) = 0.41  
Pr>chi2 = 0.5232

## Sobrevida libre de enfermedad en pacientes con nódulos sólidos en función de IPV

sts list if TipoNodulotc==1, by (Invasionpleural)

failure \_d: recaidasino

analysis time \_t: Tiempoderecaida

	Beg. Time	Net Total	Survivor Fail Lost	Std. Function	Std. Error	[95% Conf. Int.]	
-----							
Invasionpleural=0							
1	99	0	2	1.0000	.	.	.
2	97	0	1	1.0000	.	.	.
3	96	0	1	1.0000	.	.	.
4	95	0	2	1.0000	.	.	.
5	93	1	1	0.9892	0.0107	0.9261	0.9985
6	91	0	1	0.9892	0.0107	0.9261	0.9985
7	90	1	2	0.9783	0.0152	0.9158	0.9945
8	87	1	1	0.9670	0.0187	0.9012	0.9892
9	85	0	1	0.9670	0.0187	0.9012	0.9892
10	84	2	1	0.9440	0.0244	0.8706	0.9763
11	81	1	2	0.9323	0.0267	0.8555	0.9690
13	78	0	2	0.9323	0.0267	0.8555	0.9690
14	76	1	4	0.9201	0.0290	0.8394	0.9611
15	71	1	0	0.9071	0.0314	0.8225	0.9525
16	70	0	1	0.9071	0.0314	0.8225	0.9525
18	69	1	0	0.8940	0.0336	0.8056	0.9435
20	68	1	0	0.8808	0.0356	0.7892	0.9342
24	67	2	2	0.8545	0.0391	0.7574	0.9149
25	63	0	1	0.8545	0.0391	0.7574	0.9149
26	62	0	1	0.8545	0.0391	0.7574	0.9149
29	61	0	1	0.8545	0.0391	0.7574	0.9149
30	60	1	0	0.8403	0.0409	0.7400	0.9043
31	59	0	1	0.8403	0.0409	0.7400	0.9043
32	58	0	1	0.8403	0.0409	0.7400	0.9043
35	57	0	2	0.8403	0.0409	0.7400	0.9043
37	55	0	1	0.8403	0.0409	0.7400	0.9043
39	54	0	3	0.8403	0.0409	0.7400	0.9043
40	51	1	2	0.8238	0.0433	0.7191	0.8923
41	48	0	1	0.8238	0.0433	0.7191	0.8923
43	47	0	1	0.8238	0.0433	0.7191	0.8923
45	46	0	1	0.8238	0.0433	0.7191	0.8923
49	45	0	2	0.8238	0.0433	0.7191	0.8923
50	43	0	1	0.8238	0.0433	0.7191	0.8923
52	42	0	2	0.8238	0.0433	0.7191	0.8923
54	40	0	1	0.8238	0.0433	0.7191	0.8923
55	39	0	1	0.8238	0.0433	0.7191	0.8923
58	38	0	1	0.8238	0.0433	0.7191	0.8923

59	37	0	1	0.8238	0.0433	0.7191	0.8923
60	36	0	1	0.8238	0.0433	0.7191	0.8923
Invasionpleural=1							
1	39	0	1	1.0000	.	.	.
2	38	0	2	1.0000	.	.	.
5	36	0	1	1.0000	.	.	.
12	35	3	1	0.9143	0.0473	0.7573	0.9715
14	31	0	1	0.9143	0.0473	0.7573	0.9715
15	30	0	1	0.9143	0.0473	0.7573	0.9715
16	29	0	2	0.9143	0.0473	0.7573	0.9715
17	27	2	1	0.8466	0.0636	0.6682	0.9335
19	24	0	1	0.8466	0.0636	0.6682	0.9335
22	23	0	1	0.8466	0.0636	0.6682	0.9335
24	22	1	0	0.8081	0.0714	0.6186	0.9098
31	21	0	1	0.8081	0.0714	0.6186	0.9098
33	20	0	1	0.8081	0.0714	0.6186	0.9098
38	19	1	1	0.7656	0.0793	0.5648	0.8825
39	17	0	1	0.7656	0.0793	0.5648	0.8825
40	16	0	2	0.7656	0.0793	0.5648	0.8825
43	14	0	2	0.7656	0.0793	0.5648	0.8825
46	12	0	1	0.7656	0.0793	0.5648	0.8825
53	11	0	1	0.7656	0.0793	0.5648	0.8825
54	10	0	1	0.7656	0.0793	0.5648	0.8825
55	9	0	1	0.7656	0.0793	0.5648	0.8825
57	8	0	1	0.7656	0.0793	0.5648	0.8825
60	7	0	1	0.7656	0.0793	0.5648	0.8825

**Log rank evaluando curva de sobrevida libre de enfermedad en pacientes con nódulos sub sólidos en función de IPV**

. sts test Invasionpleural if TipoNodulotc==1

failure \_d: recaidasino  
analysis time \_t: Tiempoderecaida

Log-rank test for equality of survivor functions

	Events	Events
Invasionpl~	observed	expected
0	15	16.07
1	7	5.93
Total	22	22.00

chi2(1) = 0.27  
Pr>chi2 = 0.6054