

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y cáncer de pulmón: implicaciones prácticas

A. Díez Herranz

Neumólogo. Gabinete Médico López Gómez. Valladolid.

Introducción

El cáncer de pulmón (CP) es la neoplasia maligna de mayor incidencia en varones y una de las más incidentes en mujeres (en algunos países llega a sobrepasar al de mama). La prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en la población general se sitúa en torno al 10-15%. Por tanto, no es sorprendente la frecuencia con que se asocian ambas enfermedades, máxime si tenemos en cuenta que estas entidades comparten una etiología común, el hábito tabáquico. Dado que el único tratamiento del cáncer de pulmón con finalidad curativa es la cirugía y que ésta suele suponer la exéresis de tejido pulmonar sano, la presencia de una EPOC puede aumentar el riesgo de complicaciones e incluso llegar a contraindicar dicha cirugía¹.

Sin embargo, cabe preguntarse si se trata sólo de la asociación de dos enfermedades frecuentes o de si la relación entre ambas va más allá. Si es así (de modo que el CP sería una complicación de la EPOC), la consecuencia sería la práctica de programas de detección precoz de CP en sujetos de riesgo¹.

Prevalencia de EPOC en pacientes con cáncer de pulmón

Existen diversos estudios en los que se analiza este factor. En la tabla I se presentan datos recogidos de trabajos publicados en la bibliografía en los últimos 20 años.

Aunque la prevalencia depende tanto de los criterios de definición de EPOC como del tipo de pacientes estudiados, a la vista de estos datos parece claro que la prevalencia de EPOC en pacientes con CP es superior a la de la población general, aproximadamente del 50-65%.

Incidencia de cáncer de pulmón en pacientes con EPOC

Desde los años sesenta se han publicado estudios epidemiológicos (al comienzo fundamentalmente de casos y controles, y posteriormente sobre todo estudios de co-

hortes) que tratan de analizar la relación entre la presencia de una EPOC y el ulterior desarrollo de cáncer de pulmón.

Estos estudios han sido objeto de análisis en algunas revisiones¹. En la tabla II se presentan datos procedentes de estudios de casos y controles, y en la tabla III, datos procedentes de estudios de cohortes. En la tabla IV se presenta una perspectiva del incremento del riesgo de padecer CP o de morir por esta enfermedad en función del FEV₁.

Asumiendo las limitaciones que conlleva un análisis conjunto, como son la falta de uniformidad en la definición de EPOC (a veces son criterios clínicos, sin ningún tipo de estudio funcional, y otras veces se trata de análisis funcionales, en ocasiones con un punto de corte bien definido y en otras con un punto de corte variable en función de la muestra elegida), el manejo del dato "tabaquismo", el origen de la población (población general, o mujeres, o mujeres no fumadoras, o muestra con exposición laboral a carcinógenos), o el resultado final (desarrollo de cáncer de pulmón, o muerte por cáncer de pulmón), las conclusiones generales a que se llega son¹:

– Estudios de casos y controles: hay datos indicativos, pero no concluyentes, sobre el papel de la EPOC como factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de pulmón con independencia de la magnitud y duración del hábito tabáquico.

– Estudios de cohortes: la obstrucción al flujo aéreo es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cáncer de pulmón y mortalidad por el mismo, tanto mayor cuanto mayor sea la obstrucción; respecto a la sintomatología respiratoria, existen ciertas discrepancias según los estudios.

Todo lo anterior apunta a una relación causal entre EPOC y cáncer de pulmón. Por otro lado, además de estas evidencias epidemiológicas, se han encontrado otras en otros ámbitos, como son la asociación entre cambios histológicos en el epitelio bronquial y desarrollo de cáncer de pulmón¹.

Una vez demostrada (con reservas por no tratarse de estudios experimentales que, por otra parte, no serían éticos en este entorno) la asociación causal entre EPOC y cáncer de pulmón, debemos preguntarnos por la causa de dicha asociación. Se han propuesto varias hipótesis, por un lado la referida a aspectos físicos: la alteración funcional pulmonar es autoacelerativa, de modo que los

Correspondencia: Dr. A. Díez Herranz.
Gabinete Médico López Gómez.
C/López Gómez, 15, 1.º izda. 47002 Valladolid.
Correo electrónico: adh01va@nacon.es

Recibido: 22-8-2000; aceptado para su publicación: 7-11-2000.

(Arch Bronconeumol 2001; 37: 240-247)

A. DÍEZ HERRANZ.- ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA Y CÁNCER DE PULMÓN: IMPLICACIONES PRÁCTICAS

TABLA I
Prevalencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en pacientes con cáncer de pulmón

Autor	Año	Referencia bibliográfica	Población	Resultados
Romero et al	1981	2	CP general	FEV ₁ medio 64,5%, FEV ₁ /VC 59,9%, MMEF 45%. FEV ₁ < 2 l en el 65% de casos, < 1 l 13% FEV ₁ /VC < 65% en el 50% de casos, < 50% en 21%, FEV ₁ < 75% en 34% de casos
Samet et al	1986	3	CP general	BC 23,2%, enfisema 23,4%, BC o enfisema 36,6%
Skillrud et al	1986	4	CP general	FEV ₁ medio 45,8-47,2%; el 100% tiene FEV ₁ < 65%
Tockman et al	1987	5	Muertos CP	FEV ₁ < 60% + FEV ₁ /FVC < 60% en el 65,9% de casos
Wu et al	1988	6	M adenoca	BC 32,7%, enfisema 5,4%
Sánchez de Cos et al	1989	7	CP general	BC 67,5%
Díez Herranz	1989	8	CP operado	EPOC 30%
Lange et al	1990	9	Muertos CP	FEV ₁ < 80% en el 52,4% de casos
Osann	1991	10	M CP general	BC, enfisema o neumonía en el 35% de casos
Alavanja et al	1992	11	M CP general NF	BC 8%, enfisema 5%
Michils et al	1992	12	CP general	FEV ₁ /FVC < LIN en el 83,5% de casos
Dangubic et al	1993	13	CP general	Obstrucción bronquial en el 64% (grave en el 21%)
Bechtel et al	1994	14	CP oculto	EPOC en el 45,1% de casos
Wu et al	1995	15	M CP general NF	BC 10,5%, enfisema 2%
Congleton y Muers	1995	16	CP general	FEV ₁ < 70% + FEV ₁ /FVC < 64% en el 49% de casos; FEV ₁ medio 1,55 l (66,4%); FEV ₁ /FVC medio 62,5%
Janssen et al	1998	17	CP general	EPOC 22%
Aller Álvarez et al	2000	18	CP general	OCFA 50,3%

CP: Cáncer de pulmón; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; M: mujeres. BC: bronquitis crónica; adenoca.: adenocarcinoma. NF: no fumadoras; LIN: límite inferior de la normalidad; OCFA: obstrucción crónica al flujo aéreo.

TABLA II
Riesgo de cáncer de pulmón en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: estudios de casos y controles

Autor	Año	Referencia bibliográfica	Resultados
Anastasatu et al	1982	19	EPOC aumenta el riesgo de padecer CP; BC sin EPOC no
Samet et al	1986	3	BC, enfisema, y BC o enfisema son FRI para CP
Harber et al	1986	20	La obstrucción al flujo aéreo es FRI para CP
Osann	1991	10	BC o enfisema son FRI para desarrollar CP en mujeres
Alavanja et al	1992	11	Enfisema en mujeres ex fumadoras es FRI para desarrollar CP
Wu et al	1995	15	BC es FRI de CP en mujeres no fumadoras

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; BC: bronquitis crónica; FRI: factor de riesgo independiente.

carcinógenos están más tiempo en contacto con el epitelio¹; por otro lado, el enfisema centrolobulillar predomina en lóbulos superiores, al igual que el cáncer de pulmón, y el volumen residual predomina en lóbulos superiores (por disminución de la elasticidad pulmonar), por lo que una hipótesis razonable sería que el defecto de vaciado pulmonar en la EPOC en una mucosa previamente lesionada produce retención de carcinógenos^{32,33}; por otra parte, las partículas de tamaño superior a 2 µm se depositan en vías aéreas centrales, que es donde se suelen localizar los cánceres de pulmón⁴; además, en estos pacientes con EPOC hay predominio de la respiración oral respecto a la nasal, por lo que aumenta aún más la fracción de carcinógenos depositada en las vías aéreas²⁰.

En contra de la influencia de aspectos físicos se ha planteado que la latencia de la aparición de cáncer de pulmón y EPOC es similar, de años (aproximadamente 15-20), por lo que la influencia de la EPOC sobre el desarrollo del cáncer sería nula, al menos en fases iniciales^{5,34}, aunque puede ser un factor importante en el mantenimiento de la agresión de la mucosa bronquial a lo

largo del tiempo; por otra parte, el cáncer de pulmón se desarrolla en vías aéreas centrales, y la obstrucción se inicia en vías aéreas periféricas³⁴. Se han propuesto, entonces, como alternativas, una o varias de las hipótesis presentadas a continuación, siendo, en cualquier caso, un proceso complejo:

- Estrés oxidativo y producción de radicales libres, producido por el humo de tabaco, que originaría lesiones en el epitelio bronquial y en el parénquima pulmonar en un sustrato con reducción de la capacidad de respuesta a los oxidantes^{1,5,29,32,34}; aunque atractiva, esta hipótesis no explica por sí sola la mayor incidencia de cáncer de pulmón en pacientes con EPOC.

- Lesión mediada por elastasas^{29,32}, por estrés oxidativo; se puede hacer a esta hipótesis la misma objeción que a la anterior.

- Defecto biológico previo (alteración de la detoxificación de agentes inhalados) que favorece la aparición de ambos trastornos²⁰ (y que puede agravarse por la generación de radicales libres³⁴).

- La inflamación y el daño inespecífico al epitelio bronquial llevan a la carcinogénesis por la proliferación

TABLA III
Incidencia de cáncer de pulmón en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: estudios de cohortes

Autor	Año	Referencia bibliográfica	Resultados
Peto et al	1983	21	FEV ₁ es FRI para morir por CP, y expectoración crónica es FRI para desarrollar CP
Skillrud et al	1986	4	FEV ₁ es FRI para desarrollar CP
Tockman et al	1987	5	La obstrucción al flujo aéreo es FRI para CP; la tos y la disnea no
Tenkanen	1987	22	Expectoración, disnea y sibilancias son FRI para CP (no se analiza función)
Lange et al	1990	9	FEV ₁ y expectoración crónica son FRI para morir por CP
Kuller et al	1990	23	FEV ₁ y expectoración crónica son FRI para morir por CP; otros síntomas no
Nomura et al	1991	24	FEV ₁ es FRI para desarrollar CP
Wiles y Hnizdo	1991	25	FEV ₁ es FRI para morir por CP; la expectoración no
Vestbo et al	1991	26	FEV ₁ , tos y disnea son FRI para desarrollar CP; expectoración crónica y BC no
Van den Eeden et al	1992	27	La obstrucción bronquial es FRI para desarrollar CP sólo en fumadores activos o ex fumadores; no es FRI para morir por CP
Chau et al	1993	28	La obstrucción al flujo aéreo aumenta la mortalidad por CP
Carta et al	1994	29	La obstrucción al flujo aéreo es FRI para morir por CP
Islam et al	1994	30	Obstrucción al flujo aéreo, pérdida acelerada de función pulmonar, tos y expectoración crónica son FRI para desarrollar CP; disnea no
Anthonisen et al	1994	31	EPOC incrementa la mortalidad por CP

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; BC: bronquitis crónica; FRI: factor de riesgo independiente.

TABLA IV
Riesgo relativo de cáncer de pulmón en función de FEV₁

Autor	Año	Referencia bibliográfica	Definición grupos de riesgo	Resultados
Peto et al	1983	21	FEV ₁ /t ³ , número de desviaciones típicas respecto a la media	RR: 1,9, p < 0,005
Tockman et al	1987	5	FEV ₁ %: ≥ 85%, 60-85%, < 60%	RR: 2,72-4,85, p < 0,05
Lange et al	1990	9	FEV ₁ %: ≥ 80%, 40-79%, < 40%	RR: 3,9, p < 0,001, Por cada 10% que disminuye FEV ₁ aumenta el riesgo de CP 1,17 veces
Kuller et al	1990	23	Quintiles FEV ₁	RR: 7,14, p < 0,001
Nomura et al	1991	24	Cuartiles de FEV ₁	RR: 3,7, p < 0,001
Wiles y Hnizdo	1991	25	FEV ₁ /t ³ , número de desviaciones típicas respecto a la media	RR: 2,9, p < 0,001
Vestbo et al	1991	26	Cantidad absoluta	Por cada l que disminuye FEV ₁ por debajo del teórico aumenta el riesgo de CP 2,1 veces
Van den Eeden et al	1992	27	Quintiles FEV ₁	Varones fumadores: RR 1,89; p < 0,0003. Mujeres fumadoras: RR 4,76; p < 0,0001
Islam et al	1994	30	FEV ₁ %: ≤ 70%, > 70%	RR 2,47; p < 0,001
Islam et al	1994	30	Velocidad de descenso anual de FEV ₁ : ≥ 100 ml, < 100 ml	Por cada 100 ml que disminuye FEV ₁ cada año aumenta el riesgo de CP 1,16 veces

Todos los autores analizan como medida final la incidencia excepto Peto y Kuller, que analizan mortalidad. t³: cubo de la talla. RR: riesgo relativo (se expresa como cociente entre la incidencia del grupo de mayor riesgo y la del de menor riesgo). CP: cáncer de pulmón.

celular y regeneración, y por la reducción del aclaramiento de carcinógenos por reducción del aclaramiento mucociliar y persistencia de los mismos en el moco^{1,4,5,21,23,30,33}, estos procesos pueden ser los responsables de los valores elevados de marcadores tumorales (p. ej., antígeno carcinoembrionario [CEA]) en el lavado broncoalveolar de pacientes con EPOC^{35,36}.

– Origen genético. Se ha descrito un valor de proteína p21 (codificada por el oncogén *ras*) en pacientes con EPOC mayor al de controles, aunque menor que en pacientes con cáncer de pulmón, y se ha sugerido que o bien esos pacientes estaban ya desarrollando un cáncer o que esas proteínas son un marcador biológico de exposición al tabaco³⁷. A favor de esta hipótesis está la agrupación familiar de EPOC y cáncer de pulmón, lo que sugiere un componente patogenético común³⁸, o la mayor incidencia de EPOC en familiares de pacientes con cáncer de pulmón³⁹.

– El grupo de pacientes con EPOC y cáncer de pulmón tiene, respecto a los pacientes con EPOC sin cáncer de pulmón, mayor intensidad de tabaquismo y enoquismo, mayor edad, exposición profesional más frecuente, déficit genético de antiproteasas, tratamientos corticoides prolongados y mayor comorbilidad, de modo que habría en estos pacientes una mayor exposición a factores de riesgo y una mayor alteración de los mecanismos de defensa del organismo¹⁹. Visto así, la EPOC sería un biomarcador de dosimetría y susceptibilidad tisular^{3,23,27,30}.

– Alteraciones inmunitarias en pacientes con EPOC, tanto a escala local (parénquima y vías aéreas)^{40,41} como sistémica⁴²; sin embargo, se ha planteado si las alteraciones inmunitarias observadas en pacientes con EPOC se deben a la propia enfermedad o tan sólo al tabaco (ya que son alteraciones superponibles en la mayoría de los casos)⁴².

– Infección viral, sugerida por los elevados valores de anticuerpos frente al antígeno de la cápside del virus de Epstein-Barr encontrados en pacientes con EPOC y con cáncer de pulmón respecto a controles sanos⁴³.

– EPOC como cocarcinógeno, interviniendo tanto la inflamación en las pequeñas vías como el estrés oxidativo y la formación de radicales libres, con procesos de reparación y proliferación celular, que llevarían a un mayor número de errores en la estructura y transcripción del ADN³⁰.

En resumen, no hay ninguna hipótesis que explique de manera satisfactoria el papel etiopatogénico de la EPOC como factor de riesgo para el desarrollo de CP. Un modelo que puede integrar varios de estos aspectos sería el siguiente³⁰: el tabaco (dependiendo de factores como son la duración del hábito, la profundidad de la inhalación y la susceptibilidad genética) daría lugar a tres fenómenos:

– Obstrucción de las vías aéreas, que da lugar a hipersecreción mucosa, reducción del aclaramiento mucociliar, depósito y retención de partículas e hiperreactividad bronquial.

– Lesión inflamatoria del parénquima pulmonar, con liberación de proteasas, producción de radicales libres y secreción de factores de crecimiento polipeptídicos por parte de los macrófagos.

– De manera directa, y a través de los dos mecanismos anteriores, se producen iniciadores genotóxicos (p. ej., nitrosaminas e hidrocarburos aromáticos policíclicos), cocarcinógenos (p. ej., catecoles) y promotores (p. ej., aldehídos y peróxidos).

A partir de este último punto, sobre un trasfondo de fenómenos genéticos moleculares y el concurso de factores de crecimiento tumoral autocrinos (factor de crecimiento similar a la insulina, factores de crecimiento neuroendocrinos y factor de crecimiento de transformación α) se llega a la génesis del cáncer de pulmón.

Implicaciones prácticas: diagnóstico

Demoras diagnósticas

La sintomatología del cáncer de pulmón es inespecífica, y existe hasta un 10% de casos asintomáticos en el momento del diagnóstico³⁴. El retraso medio al diagnóstico es de alrededor de 2-3 meses en algunos estudios⁷ y de hasta casi un año (según el estadio de la enfermedad) en otros⁴⁴, y se ha encontrado un retraso superior al mes en el 40% de los casos⁴⁵.

Aunque no se han encontrado referencias que aborden directamente este tema, cabe suponer de manera razonable que la demora diagnóstica en el cáncer de pulmón será mayor en pacientes con sintomatología respiratoria previa, fundamentalmente tos, expectoración y disnea, de modo que los pacientes o incluso los médicos pueden considerar esa clínica como debida a la EPOC^{7,33}. Por ello se recomienda que ante cualquier cambio en la sintomatología de pacientes con EPOC se ponga en marcha el proceso diagnóstico encaminado a descartar la existencia de un cáncer de pulmón.

Diagnóstico temprano

Dado que el pronóstico del cáncer de pulmón es mejor cuando se detecta en estadios presintomáticos, la detección temprana en grupos de riesgo permitiría reducir la mortalidad global por cáncer de pulmón, ya que más pacientes podrían ser operados y tendrían una supervivencia elevada a largo plazo; por ello, la posibilidad de cribado para realizar un diagnóstico temprano y un tratamiento efectivo es sumamente atractiva⁴⁶.

Sin embargo, la evidencia existente, basada en estudios a gran escala realizados en las décadas de los setenta y ochenta, no permite demostrar ese incremento en la supervivencia y reducción en la mortalidad, por lo que de manera habitual no se recomienda llevar a cabo programas de cribado en la población general o en la población de riesgo (fumadores mayores de 45 años)^{32,46-49}.

Aunque recientes estudios⁵⁰ y el reanálisis de estudios previos^{45,51-54} apoyan los beneficios de los programas de diagnóstico temprano, se insiste en la necesidad de hacer una selección adecuada de los grupos de riesgo y de las técnicas a utilizar, a fin de evitar gastos innecesarios que mejorarían la supervivencia pero no la mortalidad por cáncer de pulmón^{55,56}.

Es sabido que no todos los fumadores desarrollan cáncer de pulmón, y existen variables que incrementan el riesgo, como la edad, el sexo, la raza y la EPOC^{47,57}. Aparte de marcadores genéticos y biológicos (cuyo coste es elevado y su accesibilidad, reducida)⁵⁷, existen grupos de riesgo en los que sería recomendable hacer cribado o, al menos, búsqueda activa de casos: pacientes con antecedentes personales de cáncer de pulmón o de cabeza y cuello, exposición profesional a carcinógenos y fumadores con historia familiar de cáncer de pulmón, con polimorfismo metabólico o con EPOC⁴⁷. En este sentido, la espirometría sería una prueba accesible, sencilla y no invasiva para buscar sujetos de riesgo^{4,9,58-60}.

¿Cuál debe ser la actitud práctica? Petty^{32,33,61} ha propuesto una estratificación del riesgo de padecer cáncer de pulmón en función del antecedente de tabaquismo, sintomatología (tos, sibilancias y disnea) y espirometría, que se presenta en las tablas V y VI.

En este modelo de estratificación del riesgo las tres variables tienen un peso distinto, siendo mayor el del tabaquismo que el de la alteración espirométrica, y éste mayor que el de la presencia de síntomas.

TABLA V
Estratificación del riesgo de cáncer de pulmón (1)

Fumador	Sintomatología respiratoria	Espirometría	Riesgo de desarrollar cáncer de pulmón
No	No	–	No riesgo
No	Sí	Normal	Riesgo bajo
No	Sí	Patológica	Riesgo ligero
Sí	No	Normal	Riesgo estándar
Sí	Sí	Normal	Riesgo moderado
Sí	No	Patológica	Riesgo alto
Sí	Sí	Patológica	Riesgo máximo

TABLA VI
Estratificación del riesgo de cáncer de pulmón (2)

	Fumador			
	No		Sí	
	Espirometría		Espirometría	
	Normal	Patológica	Normal	Patológica
No síntomas	No riesgo (no procede espirometría)		Estándar	Alto
Sí síntomas	Bajo	Ligero	Moderado	Máximo

Se pueden hacer varias críticas a este modelo:

– Por una parte, hay una cierta indefinición de los criterios de selección. En cuanto a la definición de tabaquismo, se emplea un umbral de 20-30 paquetes/año o la “regla de 70” (edad + paquetes/año > 70)⁶¹, pero no se define el criterio espirométrico ni la intensidad o duración de los síntomas.

– El peso asignado a cada variable es arbitrario, y no se encuentra apoyado en datos de la bibliografía. Un modelo que ajustaría sería asignar un punto a síntomas, dos a defecto espirométrico y cuatro a tabaquismo.

– No hay estudios que validen esta estratificación del riesgo, y que permitan verificar de manera fehaciente que los pacientes del grupo “riesgo máximo” tienen realmente un riesgo mayor que los de “riesgo alto” o de los otros grupos.

Sin embargo, como primera aproximación es un enfoque válido, que deberá ser matizado en los próximos años, preferiblemente con estudios prospectivos que demuestren su consistencia.

Una vez definido el riesgo, hay que valorar la conducta a adoptar en cada caso. En los pacientes con riesgo máximo se propone el siguiente algoritmo de manejo^{32,33,61}: se debería hacer una radiografía anual. Según el resultado:

– Radiografía patológica (nódulos, masas o infiltrados): broncoscopia más biopsia.

– Radiografía normal: se realiza citología de esputo. Si es negativa se detiene el estudio, y si muestra atipia moderada o células tumorales se realiza una broncoscopia. Si se encuentra tumor se plantea la actitud terapéutica (cirugía o radioterapia), y si no se encuentra tumor se deberá hacer un seguimiento cada 6-12 meses, con radiografía y citología de esputo.

Como crítica a este algoritmo, cabe preguntarse si se debería aplicar sólo en los pacientes de riesgo máximo, o también en los de riesgo alto y moderado.

En este contexto, ¿cuál sería el papel de la citología de esputo de manera aislada como prueba de cribado? Es un hecho reconocido que la citología de esputo permite detectar cánceres (generalmente precoces) en pacientes con radiografía normal, con supervivencia elevada, en programas de búsqueda activa de casos⁶²⁻⁶⁴. Es la única técnica no invasiva que permite detectar cánceres tempranos no visibles con técnicas de imagen, con sensibilidades bajas en general (20-30%)^{55,62} y especificidad

alta (98%) pero no completa⁵⁵, por lo que su utilidad como prueba aislada en programas de detección temprana en la población general es cuando menos controvertida⁶². Se están desarrollando técnicas para mejorar el rendimiento de la citología de esputo, en cuatro órdenes:

– Inmunohistoquímica y anticuerpos monoclonales en células epiteliales transformadas (con atipia), con resultados prometedores (sensibilidad y especificidad próximas al 80%), aunque con el inconveniente de precisar células exfoliadas, por lo que su utilidad quedaría limitada a carcinomas epidermoides de localización central^{55,64-66}.

– Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detectar mutaciones de oncogenes, con resultados menos prometedores por la menor sensibilidad y especificidad, lo que debe llevar a determinar qué oncogenes deben ser analizados; también precisa células exfoliadas^{55,66,67}.

– Citometría de flujo ayudada por ordenador en células exfoliadas, que permite detectar cambios asociados a neoplasias en células aparentemente normales, como son cambios en la distribución del ADN en el núcleo de células normales inducido por la presencia de un cáncer preinvasivo o invasivo en la vecindad^{47,55,65,66}. La rentabilidad es alta y no depende de la presencia de células malignas o premalignas (aunque su presencia aumenta el rendimiento)⁵⁵.

– Citología cuantitativa⁶⁵.

En lo referente a la detección temprana del cáncer de pulmón ha habido un cambio de mentalidad que supone no buscar el tumor sino lesiones premalignas⁶⁸. Se ha demostrado que la prevalencia de lesiones premalignas en el epitelio bronquial aumenta al disminuir la función pulmonar⁶⁹. Además, aproximadamente en la mitad de los casos de lesiones displásicas, en 2 años las lesiones premalignas acaban siendo malignas⁷⁰.

En un estudio que se está llevando a cabo se han encontrado en citología de esputo 2-3 casos de cáncer de pulmón por cada 100 fumadores intensos con EPOC, y muchos casos con altos grados de displasia epitelial, que pueden representar lesiones premalignas³²; se ha encontrado un resultado similar en otro estudio, en el que se sugiere que en pacientes con EPOC fumadores de más de 40 paquetes/año con displasia marcada en la citología de esputo se deben llevar a cabo programas de prevención y diagnóstico precoz^{64,71}, o al menos un seguimiento estrecho para proceder a la detección precoz del tumor^{62,70}.

Por tanto, la citología de esputo debería ser una prueba rutinaria en la evaluación inicial de los pacientes fumadores con EPOC (al menos moderada o grave), pero no de manera aislada, sino junto con el resto de estudios (incluidas la espirometría y la radiografía de tórax), y se debería utilizar en el seguimiento de estos pacientes cuando se detecta displasia marcada.

Implicaciones prácticas: tratamiento

La resección de un cáncer de pulmón habitualmente supone la exéresis de parénquima funcionante, a fin de tener unos márgenes libres de tumor adecuados. Esta pérdida de parénquima funcionante puede ser crítica en pacientes con limitación previa de la función ventilato-

ria, de modo que puede llegar a contraindicarse la resección pulmonar, ya que aumenta la morbimortalidad postoperatoria y empeora la calidad de vida^{72,73}. Los límites habitualmente sugeridos para la cirugía de resección pulmonar son un FEV₁ preoperatorio menos de 1.000 ml, o un FEV₁ postoperatorio previsto menor de 800 ml o del 30-40% del teórico⁷⁴. En pacientes con función pulmonar límite se plantea la necesidad de hacer estudios hemodinámicos y pruebas de esfuerzo para matizar mejor las indicaciones de la cirugía^{73,75-80} y, de hecho, la presencia de EPOC en pacientes menores de 70 años condiciona una menor resecabilidad⁸⁰.

¿Sigue siendo ésta la situación actual? Como han indicado hace años diversos autores, probablemente no⁸⁰, sobre todo desde que se ha retomado y desarrollado la cirugía de reducción de volumen (CRV) en el tratamiento del enfisema pulmonar⁸¹.

En este sentido, se han publicado estudios en los que la función pulmonar postoperatoria tras la resección de tumores en estadio limitado acompañada de CRV es mayor que antes de la cirugía⁸²⁻⁸⁴, de modo que en estos pacientes una resección menor (habitualmente resección en cuña) sería un abordaje adecuado, con baja mortalidad y morbilidad y ventajas respecto a la radioterapia (mejor control local y mejoría de la función residual, que con la radioterapia se reduce aún más)⁸², aunque se deben tener en cuenta los inconvenientes y limitaciones de dicho tipo de resecciones, considerándose indicada esta modalidad terapéutica en tumores T1 periféricos presumiblemente N0, con márgenes de resección que se puedan conseguir mediante esta técnica^{82,85-87}. Se ha propuesto incluso la resección por vía toracoscópica en este tipo de pacientes, con buenos resultados^{87,88}.

Por otro lado, se ha observado que resecciones oncológicamente aceptables, como son las lobectomías, no suponen una pérdida significativa de función pulmonar en pacientes con enfisema o incluso suponen una mejoría funcional, incluso sin asociar CRV, al contrario que en pacientes sin enfisema^{89,90}.

En resumen, la presencia de una EPOC no supone una contraindicación absoluta para la resección de tumores pulmonares en casos seleccionados, e incluso se puede ofrecer una mejoría funcional respecto a la situación basal de estos pacientes.

Implicaciones prácticas: pronóstico

Si en algunos estudios se había sugerido que un valor reducido de FEV₁ supone un pronóstico adverso en pacientes operados por cáncer de pulmón^{91,92}, en estudios más recientes parece confirmarse esa tendencia^{45,93} (que también se observa en series de pacientes muertos por cáncer de pulmón observados en estudios de cohortes⁴), sin que ello signifique, por supuesto, que en este momento en estos pacientes con EPOC se considere contraindicada la resección quirúrgica en base a un FEV₁ bajo.

Conclusiones

1. La prevalencia de EPOC en pacientes con cáncer de pulmón es elevada, de aproximadamente el 50-65%.

2. La incidencia de cáncer de pulmón en pacientes con EPOC es mayor que en la población general, y tanto mayor cuanto más grave sea la obstrucción, sin existir una explicación clara para este fenómeno.

3. La presencia de una EPOC puede enmascarar, al menos en las fases iniciales, la sintomatología de un cáncer de pulmón.

4. Si bien no están indicados los programas de detección temprana de cáncer de pulmón en la población general, sí pueden tener su utilidad en los pacientes con EPOC (al menos de cierto grado de gravedad), precisándose realizar radiografía de tórax y citología de esputo. Si no se realiza detección temprana de manera sistemática, sí se debe hacer, al menos, búsqueda activa de casos.

5. La presencia de una EPOC no supone en la actualidad contraindicación para la cirugía de exéresis pulmonar por cáncer en casos seleccionados, pudiendo incluso mejorar la función respiratoria respecto a la situación basal.

6. Aunque se ha demostrado peor pronóstico para los pacientes con cáncer de pulmón con función pulmonar alterada, este factor *per se* no contraindica la cirugía de exéresis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Weiss W. COPD and lung cancer. En: Cherniack NS, editor. Chronic obstructive pulmonary disease. Filadelfia: WB Saunders Company, 1991; 344-347.
2. Romero Candeira S, Picher Núñez J, Otero Ochoa L, Delgado Pérez E, Izquierdo del Amo A. Aspectos funcionales en el carcinoma broncogénico. Rev Clin Esp 1981; 161: 319-322.
3. Samet JM, Humble CG, Pathak DR. Personal and family history of respiratory disease and lung cancer risk. Am Rev Respir Dis 1986; 134: 466-470.
4. Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, matched, controlled study. Ann Intern Med 1986; 105: 503-507.
5. Tockman MS, Anthonisen NR, Wright EC, Donthan MG, the Intermittent Positive Pressure Breathing Trial Group, and the Johns Hopkins Lung Project for the early detection of lung cancer. Airways obstruction and the risk of lung cancer. Ann Intern Med 1987; 106: 512-518.
6. Wu AH, Yu MC, Thomas DC, Pike MC, Henderson BE. Personal and family history of lung disease as risk factors for adenocarcinoma of the lung. Cancer Res 1988; 48: 7279-7284.
7. Sánchez de Cos Escuin J, Redondo Antequera J, Sever Redondo A, García Lario A, De la Cruz Ríos JL, Masa Jiménez F. Carcinoma broncopulmonar. Estudio epidemiológico-clínico de 157 casos. Aten Primaria 1989; 6: 304-311.
8. Díez Herranz A. La cirugía en el tratamiento del carcinoma broncopulmonar extendido a los ganglios mediastínicos [Tesis de licenciatura] Valladolid, 1989.
9. Lange P, Nyboe J, Appleyard M, Jensen G, Schnohr P. Ventilatory function and chronic mucus hypersecretion as predictors of death from lung cancer. Am Rev Respir Dis 1990; 141: 613-617.
10. Osann KE. Lung cancer in women: the importance of smoking, family history of cancer, and medical history of respiratory disease. Cancer Res 1991; 51: 4893-4897.
11. Alavanja MCR, Brownson RC, Boice JD Jr, Hock E. Pre-existing lung disease and lung cancer among nonsmoking women. Am J Epidemiol 1992; 136: 623-632.
12. Michils A, Yernault JC, Noel E, Gossart B, Servais G, Duchateau J. Abnormal humoral immune response to mucosal antigenic stimulation in patients with lung cancer. Cancer 1992; 69: 2252-2257.
13. Dangubic V, Ninkovic M, Popovic D, Tomic I, Ciric B, Dautovic M. The obstruction syndrome in patients with bronchogenic carcinoma [resumen]. Vojnosanit Pregl 1993; 50: 21-25.

14. Bechtel JJ, Kelley WR, Petty TL, Patz DS, Saccomanno G. Outcome of 51 patients with roentgenographically occult lung cancer detected by sputum cytologic testing: a community hospital program. *Arch Intern Med* 1994; 154: 975-980.
15. Wu AH, Fontham ETH, Reynolds P, Greenberg RS, Buffer P, Liff J et al. Previous lung disease and risk of lung cancer among lifetime nonsmoking women in the United States. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 1023-1032.
16. Congleton J, Muers MF. The incidence of airflow obstruction in bronchogenic carcinoma, its relation to breathlessness, and response to bronchodilator therapy. *Respir Med* 1995; 89: 291-296.
17. Janssen-Heijnen MLG, Schipper RM, Razenberg PPA, Crommelin MA, Coebergh J-WW. Prevalence and co-morbidity in lung cancer patients and its relationship with treatment: a population based study. *Lung Cancer* 1998; 21: 105-113.
18. Aller Álvarez JL, De Frutos Arribas JF, Díez Herranz A, Heras Gómez F, Matilla González JM. Comorbilidad. En: Hernández Hernández JR, Heras Gómez F, Cordovilla Pérez, editores, por el Grupo de Estudio del Carcinoma Broncopulmonar de la SOCALPAR. El carcinoma broncopulmonar en la Comunidad de Castilla y León. Año 1997. Sociedad Castellano-Leonesa de Patología Respiratoria (SOCALPAR). Bilbao: CAGEGRAF/Laboratorios FAES, 2000; 81-88.
19. Anastasatu C, Morgenstern H, Burnea D, Cristea M, Manguileu V, Prutcanu L. Risk of bronchopulmonary cancer in patients with chronic obstructive bronchopneumopathy [resumen]. *Rev Ig Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol Pneumoftiziol* 1982; 31: 211-218.
20. Harber P, Oren A, Moshenifar Z, Lew M. Obstructive airways disease as a risk factor for asbestos-associated malignancy. *J Occup Med* 1986; 28: 82-86.
21. Peto R, Speizer FE, Cochrane AL, Moore F, Fletcher CM, Tinker CM et al. The relevance in adults of air-flow obstruction, but no of mucus hypersecretion, to mortality from chronic lung disease. Results from 20 years of prospective observation. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 491-500.
22. Tenkanen L, Hakulinen T, Teppo L. The joint effect of smoking and respiratory symptoms on risk of lung cancer. *Int J Epidemiol* 1987; 16: 509-515.
23. Kuller LH, Ockene J, Meilahn E, Svendsen KH. Relation of forced expiratory volume in one second (FEV₁) to lung cancer mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Am J Epidemiol* 1990; 132: 265-274.
24. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, Marcus EB, Buist AS. Prospective study of pulmonary function and lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 307-311.
25. Wiles FJ, Hnizdo E. Relevance of airflow obstruction and mucus hypersecretion to mortality. *Respir Med* 1991; 85: 27-35.
26. Vestbo J, Knudsen KM, Rasmussen FC. Are respiratory symptoms and chronic airflow limitation really associated with an increased risk of respiratory cancer? *Int J Epidemiol* 1991; 20: 375-378.
27. Van den Eeden SK, Friedman GD. Forced expiratory volume (1 second) and lung cancer incidence and mortality. *Epidemiology* 1992; 3: 253-257.
28. Chau N, Benamghar L, Pham QT, Teculescu D, Rebstock E, Mur JM. Mortality of iron miners in Lorraine (France): relations between lung function and respiratory symptoms and subsequent mortality [resumen]. *Br J Ind Med* 1993; 50: 1017-1131.
29. Carta P, Cocco P, Picchiri G. Lung cancer mortality and airways obstruction among metal miners exposed to silica and low levels of radon daughters. *Am J Ind Med* 1994; 25: 489-506.
30. Islam SS, Schottenfeld D. Declining FEV₁ and chronic productive cough in cigarette smokers: a 25-year prospective study of lung cancer incidence in Tecumseh, Michigan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3: 289-298.
31. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS et al, for the Lung Health Study Research Group. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV₁. *The Lung Health Study. JAMA* 1994; 272: 1497-1505.
32. Petty TL. Lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin North Am* 1996; 80: 645-655.
33. Petty TL. The predictive value of spirometry. Identifying patients at risk for lung cancer in the primary care setting. *Postgrad Med* 1997; 101: 128-140.
34. Assennato G, Ferri G. Correlazione fra broncopneumopatie croniche e carcinoma del polmone. *Arch Monaldi* 1989; 44: 689-692.
35. Menard O, Dousset B, Jacob B, Anthoine D, Martinet Y. Signification des taux d'antigène carcino-embryonnaire dans le liquide de lavage alvéolaire en pathologie bronchopulmonaire cancéreuse et non cancéreuse. *Rev Mal Resp* 1992; 9: 185-189.
36. Sanguinetti CM, Riccioni G, Marchesani F, Pela R, Cecarini L. Bronchoalveolar lavage fluid level of carcinoembryonic antigen in the diagnosis of peripheral lung cancer. *Monaldi Arch Chest Dis* 1995; 50: 177-182.
37. Anderson D, Hughes JA, Cebulska-Wasilewska A, Nizankowska E, Graca B. Ras p21 protein levels in human plasma from patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) compared with lung cancer patients and healthy controls. *Mutat Res* 1998; 403: 229-235.
38. Cohen BH, Graves CG, Kreiss P, Levy DA, Menkes HA, Pernutt S. A common familial component in lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1977; ii: 523-526.
39. Khoury MJ, Beaty TH, Newill CA, Bryant S, Cohen BH. Genetic-environmental interactions in chronic airways obstruction. *Int J Epidemiol* 1986; 15: 64-71.
40. Saetta M, Baraldo S, Corbino L, Turato G, Braccioni F, Rea F et al. CD8+ve cells in the lungs of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 711-717.
41. Saetta M, Di Stefano A, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Mapp CE et al. CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 822-826.
42. Díez Herranz A. Significado pronóstico de las pruebas inmunológicas en la cirugía del cáncer de pulmón [Tesis doctoral]. Universidad de Valladolid, 1994.
43. Zyrianov BN, Podoplekin VD, Siiyanov VS, Kuznetsova TI, Tuzikov SA. The determination of the level of antibodies to Epstein-Barr virus antigens in organizing groups at high risk for lung cancer disease [resumen]. *Vopr Onkol* 1990; 36: 545-549.
44. Palacios A, Escó R, Galán CJ, Sanz JJ, Castillo A, Marín F. Sintomatología inicial y tiempo de diagnóstico del cáncer de pulmón. *Aten Primaria* 1986; 3: 211-213.
45. Ringbaek T, Borgeskov S, Lange P, Viskum K. Diagnostic and therapeutic process and prognosis in suspected lung cancer. *Scand Cardiovasc J* 1999; 33: 337-343.
46. Spiro SG, Hansen HH. Early detection: screening. En: Hoogstraaten B, Addis BJ, Hansen HH, Martini N, Spiro SG, editores. *Lung tumors. Lung, mediastinum, pleura, and chest wall*. Berlín: Springer-Verlag, 1988; 9-11.
47. Bolliger CT, Haeussinger K. Early detection of lung cancer. *Eur Respir Mon* 1998; 9: 22-35.
48. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LW, Taylor WF, Miller WE, Mulim JE et al. Screening for lung cancer. A critique of the Mayo Lung Project. *Cancer* 1991; 67: 1155-1164.
49. Eddy DM. Screening for lung cancer. *Ann Intern Med* 1989; 111: 232-237.
50. Salomaa E-R, Liippo K, Taylor P, Palmgren J, Haapakoski J, Virtano J et al. Prognosis of patients with lung cancer found in a single chest radiograph screening. *Chest* 1998; 114: 1514-1518.
51. Strauss GM, Gleason RE, Sugarbaker DJ. Chest X-ray screening improves outcome in lung cancer. A reappraisal of randomized trials on lung cancer screening. *Chest* 1995; 107: S270-S279.
52. Strauss GM, Gleason RE, Sugarbaker DJ. Screening for lung cancer. Another look; a different view. *Chest* 1997; 111: 754-768.
53. Strauss GM. Measuring effectiveness of lung cancer screening. From consensus to controversy and back. *Chest* 1997; 112: S216-S228.
54. Flehinger BJ, Kimmel M, Pulyak T, Melamed MR. Screening of lung cancer - The Mayo Project revisited. *Cancer* 1993; 72: 1573-1580.
55. Davis MP. There and back again. Lung cancer screening. *Chest* 1997; 111: 532-534.
56. Mulshine JL, Scott F. Molecular markers in early cancer detection. New screening tools. *Chest* 1995; 107: S280-S286.
57. Lam S, Shibuya H. Early diagnosis of lung cancer. *Clin Chest Med* 1999; 20: 53-61.
58. Skillrud DM. COPD: causes, treatment, and risk for lung cancer. *Compr Ther* 1986; 12: 13-16.
59. Vestbo J, Lange P. Forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) - A respiratory physiological measurement of considerable prognostic value [resumen]. *Ugeskr Laeger* 1991; 153: 2292-2295.

A. DÍEZ HERRANZ.- ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA
Y CÁNCER DE PULMÓN: IMPLICACIONES PRÁCTICAS

60. Ferguson GT, Enright PL, Buist AS, Higgins MW. Office spirometry for lung health assessment in adults. A consensus statement from the National Health Education Program. *Chest* 2000; 117: 1146-1161.
61. Petty TL. Lung cancer screening. *Compr Ther* 1995; 21: 432-437.
62. Böcking A, Biesterfeld S, Chatelain R, Gien Gerlach G, Esser E. Diagnosis of bronchial carcinoma on sections of paraffin-embedded sputum. Sensitivity and specificity of an alternative to routine cytology. *Acta Cytol* 1992; 36: 37-47.
63. Bechtel JJ, Kelley WR, Petty TL, Patz DS, Saccomanno G. Outcome of 51 patients with roentgenographically occult lung cancer detected by sputum cytologic testing: a community hospital program. *Arch Intern Med* 1994; 154: 975-980.
64. Kennedy TC, Miller Y, Prindiville S. Screening for lung cancer revisited and the role of sputum cytology and fluorescence bronchoscopy in a high-risk group. *Chest* 2000; 117: S72-S79.
65. Mehta AC, Marty JR, Lee FYW. Sputum cytology. *Clin Chest Med* 1993; 14: 69-85.
66. Callol Sánchez L, Gómez de Terreros y Sánchez FJ. Diagnóstico precoz del cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 395-403.
67. Tockman MS. Advances in early detection of lung cancer. *Semin Respir Crit Care Med* 1996; 17: 335-341.
68. Tredaniel J, Stucker I, Migaud I, Hirsch A. Depistage du cancer bronchique. Realites et perspectives. *Rev Mal Respir* 1991; 8: 543-550.
69. Lam S, LeRiche JC, Zheng Y, Coldman A, McAulay C, Hawk E et al. Sex-related differences in bronchial epithelial changes associated with tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 691-696.
70. Lyubsky S, Jacobson MJ. Lung cancer. Making the diagnosis. *Chest* 1991; 100: 511-520.
71. Kennedy TC, Proudfoot SP, Franklin WA, Merrick TA, Saccomanno G, Corkill ME et al. Cytopathological analysis of sputum in patients with airflow obstruction and significant smoking histories. *Cancer Res* 1996; 56: 4673-4678.
72. Groenendijk RP, Croiset van Uchelen FA, Mol SJ, de Munck DR, Tan AT, Roumen RM. Factors related to outcome after pneumonectomy: retrospective study of 62 patients. *Eur J Surg* 1999; 165: 193-197.
73. Miyoshi S, Nakahara K, Ohno K, Monden Y, Kawashima Y. Exercise tolerance test in lung cancer patients: the relationship between exercise capacity and postthoracotomy hospital mortality. *Ann Thorac Surg* 1987; 44: 487-490.
74. Schulz C, Emslander HP, Riedel M. Risk assessment of patients before lung surgery [resumen]. *Chirurg* 1999; 70: 664-673.
75. Bründler H, Chen S, Perruchoud AP. Right heart catheterization in the pre-operative evaluation of patients with lung cancer. *Respiration* 1985; 48: 261-268.
76. Bechard D, Wetstein L. Assessment of exercise oxygen consumption as preoperative criterion for lung resection. *Ann Thorac Surg* 1987; 44: 344-349.
77. Smith TP, Kinasewitz GT, Tucker WY, Spillers WP, George RB. Exercise capacity as a predictor of post-thoracotomy morbidity. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 730-734.
78. Olsen GN, Weiman DS, Bolton JW, Gass GD, McLain WC, Schoonover GA et al. Submaximal invasive exercise testing and quantitative lung scanning in the evaluation for tolerance of lung resection. *Chest* 1989; 95: 267-273.
79. Morice RC, Peters EJ, Ryan MB, Putnam JB, Ali MK, Roth JA. Exercise testing in the evaluation of patients at high risk for complications from lung resection. *Chest* 1992; 101: 356-361.
80. Kearney DJ, Lee TH, Reilly JJ, DeCamp MM, Sugarbaker DJ. Assessment of operative risk in patients undergoing lung resection. Importance of predicted pulmonary function. *Chest* 1994; 105: 753-759.
81. Reilly JJ Jr. Evidence-based preoperative evaluation of candidates for thoracotomy. *Chest* 1999; 116 (Supl): S474-S476.
82. Ojo TC, Martínez F, Paine R III, Christensen PJ, Curtis JL, Weg JG et al. Lung volume reduction surgery alters management of pulmonary nodules in patients with severe COPD. *Chest* 1997; 112: 1494-1500.
83. Allen GM, DewRose JJ Jr. Pulmonary nodule resection during lung volume reduction surgery [resumen]. *AORN J* 1997; 66: 808-810, 812, 814.
84. McKenna RJ Jr, Fischel RJ, Brenner M, Gelb AF. Combined operations for lung volume reduction surgery and lung cancer. *Chest* 1996; 110: 885-888.
85. Miller JI Jr. Limited resection of bronchogenic carcinoma in the patient with impaired pulmonary function. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 769-771.
86. Weissberg D, Straehley CJ, Scully NM, Margulies DR. Less than lobar resections for bronchogenic carcinoma. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 27: 121-126.
87. Shennib HA, Landreneau R, Mulder DS, Mack M. Video-assisted thoracoscopic wedge resection of T1 lung cancer in high-risk patients. *Ann Surg* 1993; 218: 555-558.
88. Wakabayashi A. Thoracoscopic partial lung resection in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. A preliminary report. *Arch Surg* 1994; 129: 940-943.
89. Korst RJ, Ginsberg RJ, Ailawadi M, Bains MS, Downey RJ Jr, Rusch VW et al. Lobectomy improves ventilatory function in selected patients with severe COPD. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 898-902.
90. Carretta A, Zannini P, Puglisi A, Chiesa G, Vanzolli A, Bianchi A. Improvement of pulmonary function after lobectomy for non-small cell lung cancer in emphysematous patients [resumen]. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15: 602-607.
91. Berggren H, Ekroth R, Malmberg G, Naucler J, William-Olsson G. Hospital mortality and long-term survival in relation to preoperative function in elderly patients with bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1984; 38: 633-636.
92. Keagy BA, Schorlemmer GR, Murray GF, Stareck PJK, Wilcox BR. Correlation of preoperative pulmonary function testing with clinical course in patients after pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 1983; 36: 253-257.
93. Koizumi K, Tanaka S, Haraguchi S, Matsushima S, Gomibuchi M. Evaluation of the prognosis of patients with stage I non-small cell lung cancer with respect to predicted postoperative lung function [resumen]. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi* 1996; 44: 162-168.