Actas Urológicas Españolas

www.elsevier.es/acuro

Artículo especial

Tumores primarios múltiples independientes y segundas neoplasias primarias. Relación con el hábito de fumar

M.M. las Heras Alonso^a y A. Gelabert Mas^{b,*}

^aServicio de Urología, Hospital de Barbastro, Huesca, España

^bServicio y Cátedra de Urología, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 17 de febrero de 2010

Aceptado el 17 de febrero de 2010

On-line el 22 de abril de 2010

Palabras clave:

Tumores primarios múltiples
Segundas neoplasias primarias
Hábito de fumar

R E S U M E N

Los tumores primarios múltiples, así como las segundas neoplasias primarias, han experimentado un aumento de la incidencia en estas últimas décadas y son objeto de revisión en este trabajo. Los motivos que se atribuyen a este aumento significativo son fundamentalmente el mejor diagnóstico de los casos múltiples concomitantes y la mayor supervivencia en general de los pacientes diagnosticados de cáncer, lo que permite que afloren nuevos tumores primarios en otros órganos durante o después del seguimiento estándar. Al mismo tiempo, se invocan como posibles causas el extenso uso de radioterapia y quimioterapia para el primer tumor. El sistema genitourinario está muy frecuentemente implicado en los casos de neoplasias múltiples; los órganos urológicos son uno de los sitios de asentamiento de algunos de los tumores primarios en casi una cuarta parte de los casos. Esto sugiere una susceptibilidad/diana incrementada del sistema genitourinario para la enfermedad neoplásica. Y, por esta misma razón, el urólogo tiene una responsabilidad esencial en el manejo de estos pacientes y de manera especial durante el seguimiento. Creemos que el concepto de seguimiento clínico de este subgrupo de pacientes debe ser revisado y debe comportar un cribaje de las más frecuentes segundas neoplasias primarias, ya que el riesgo de desarrollar un cáncer independiente subsiguiente después de presentar un tumor urotelial está considerablemente incrementado.

© 2010 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Independent multiple primary tumors and second primary neoplasms. Relationship between smoking

A B S T R A C T

Multiple primary tumors and second primary neoplasms have been increasing in incidence in recent decades and are reviewed in this paper. The reasons attributed to this significant increase are fundamentalment the best diagnosis of multiple concurrent cases and increased overall survival of patients diagnosed with cancer, allowing surface new primary tumors in other organs during or after standard monitoring. At the same time are invoked as possible causes of the widespread use of radio and chemotherapy for the first tumor. The genitourinary system is frequently involved in cases of multiple neoplasms; urological

Keywords:

Multiple independent primary cancers
Subsequent primary cancers
Smoking behaviour

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: agelabert@imas.imim.es (A. Gelabert Mas).

organs are one of the few settlement sites of primary tumors in almost a quarter of cases. This suggests a susceptibility/genitourinary system increased target for neoplastic disease. For this same reason, the urologist has a fundamental role in managing these patients and especially to follow up. We believe that the concept of clinical monitoring of this subset of patients should be revised, and should entail a screening of the most common second primary neoplasms since the risk of developing a subsequent independent cancer after presenting a urothelial tumor is considerably increased.

© 2010 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Definición

Los tumores primarios múltiples se definen como la coexistencia de más de una neoplasia primaria en diferentes órganos, o coexistencia de dos o más neoplasias primarias de diferentes tipos celulares en el mismo órgano. Excluyendo todas las neoplasias multifocales en el mismo órgano (tumores de vejiga), las neoplasias simultáneas en el mismo órgano o en órganos pares (cáncer de mama), neoplasias asincrónicas en el mismo órgano o en órganos pares (pólipos de colon) y enfermedad neoplásica progresiva (carcinoma cervical *in situ* y, subsiguientemente, carcinoma de cérvix).

Incidencia

La prevalencia de dos o más tumores malignos primarios en un paciente se ha incrementado en las últimas décadas y de manera significativa los tumores epiteliales, especialmente aquellos relacionados con el tabaquismo^{1,2}.

Se invocan varias explicaciones para el hecho de que múltiples tumores primarios estén siendo diagnosticados más frecuentemente: a) mejores opciones de tratamiento para otras enfermedades, tales como enfermedades cardíacas y vasculares de alta mortalidad, con un incremento consiguiente de la expectativa de vida que afecta de forma

clara a la incidencia de las enfermedades malignas en general, y b) el extenso uso de radioterapia y/o quimioterapia para el primer tumor parece incrementar significativamente el número de tumores secundarios.

Desde el punto de vista de la urología, y referenciándonos a los pacientes con cáncer de urotelio no musculoinfiltrantes (los que tienen en general una larga supervivencia), observamos que los tumores malignos más comunes subsecuentes son cáncer de próstata, cáncer pulmonar, de colon y de estómago, seguidos a una cierta distancia por cáncer de laringe, de faringe, de esófago, de recto, de páncreas, de hígado, de paratiroides y de piel (carcinoma basocelular) (fig. 1), datos del Registro de Tumores del Hospital del Mar, período 1998-2005.

Factores etiológicos

Centrándonos en el cáncer de pulmón y de vejiga, los factores de riesgo independientes son los siguientes:

- factores ambientales: a) tabaquismo como factor causal más importante para estas neoplasias, con un incremento del riesgo de tres veces comparando fumadores importantes con no fumadores; además, el riesgo para cáncer de vejiga se incrementa con la duración y la

Figura 1 – Tipo y número de segundas neoplasias primarias.

intensidad del tabaquismo, declina inmediatamente después de dejar de fumar y continúa cayendo en el tiempo hasta un 60% después de 25 años; b) exposicionales-ocupacionales-laborales;

- 2) factores intrínsecos: a) edad, personas mayores de 60 años; b) hereditarios, y c) alteraciones del sistema inmunitario.

Relación con el hábito de fumar

Autores como Augustine et al^{3,4} han estudiado la influencia de la duración del hábito tabáquico y el número de cigarrillos fumados por día (cpd) en la aparición del cáncer de vejiga. En estos trabajos, las categorías según la exposición a los cigarrillos fueron no fumadores, fumadores y ex fumadores. Para cada grupo, se obtuvieron los valores del número de años de fumador (2-7 años, 7-12 años y >13 años) y la media del número de cpd (11-21 cpd, 21-31 cpd, >31 cpd). Para los fumadores, se examinó el efecto en relación con el número de cpd y la duración, ajustándolos mutuamente el uno al otro con otras covariables no relacionadas con el hábito tabáquico. En los hombres, se detectó un efecto significativo referido al número cpd, relacionándose de manera directa con un aumento en la incidencia de cáncer de vejiga. En las mujeres, el efecto de cpd en el análisis no ajustado de la odds ratio (OR) desapareció después de ajustarlo para las mismas covariables, lo que está en concordancia con la menor incidencia de carcinoma de urotelio en la mujer, apoyando la bibliografía médica la existencia de una menor susceptibilidad genética. Cuando los datos de hombres y mujeres se combinaron, el efecto de los cpd fue significativo, produciéndose un aumento en la incidencia de cáncer de vejiga para ambos sexos en los tres niveles superiores (11-21 cpd, 21-31 cpd, >31 cpd) después del ajuste para las covariables; el efecto de la duración fue significativo solo en los dos niveles superiores (7-12 años, >13 años), es decir, que a mayor duración del hábito tabáquico mayor incidencia de cáncer de vejiga.

Es interesante el patrón de riesgo que vieron estos autores en los exfumadores. La reducción de la OR es similar en cada categoría referente a los ex fumadores, aproximadamente 0,6-0,7. La reducción observada en aquellos que dejaron de fumar sólo 6 años antes del diagnóstico es similar a la observada en aquellos que habían dejado de fumar 13 o más años antes del diagnóstico. A pesar de ello, los exfumadores tienen una elevada OR comparados con aquellos individuos que no han fumado nunca.

Curiosamente, en lo que se refiere al patrón de riesgo según los cpd en este estudio, en hombres aparece un umbral de riesgo después de la categoría de 20-30 cpd. Cuando se estudia el riesgo de aparición de tumor vesical comparando hombres y mujeres fumadores, resulta interesante la diferente incidencia del tumor vesical en estos dos grupos. Tal como demostraron Skov et al⁵, comparando series con un período de alrededor de 50 años en la población danesa, el riesgo de cáncer de vejiga entre las mujeres se ha incrementado 3,7 veces desde la primera cohorte según el año de nacimiento hasta la última cohorte con el riesgo máximo, mientras que el riesgo de cáncer de vejiga entre los hombres se ha incrementado 6,1 veces⁶.

Por otra parte, el incremento de incidencia para el cáncer de pulmón en una cohorte seguida durante unos 50 años en Noruega⁷ tiene la misma magnitud para los dos sexos, y es de aproximadamente 45 veces más. Estas diferencias no se pueden explicar por el tipo de tabaco consumido o las exposiciones ocupacionales. Así, por exclusión, los datos parecen dar soporte a la idea de que las mujeres son menos susceptibles al desarrollo de cáncer de vejiga debido al consumo de tabaco que los hombres.

Desde los primeros estudios de Salminen et al⁸, en que los autores de un registro de 10.014 pacientes con cáncer de vejiga que fueron seguidos durante una media de 4,6 años tras el diagnóstico del primer tumor primario encontraron que aparecía un segundo tumor primario en 517 hombres (6,8%) y 135 mujeres (5,7%), hubo un aumento de riesgo acumulado significativo para el cáncer de pulmón calculado con la standardized incidence ratio⁹⁻¹¹ de 1,31, (intervalo de confianza del 95%: 1,13-1,50), el cual fue el segundo tumor primario más frecuente (el 30% del total) entre los pacientes con cáncer de vejiga.

Y en un estudio reciente efectuado en una cohorte menor, pero con un seguimiento prácticamente igual y con unos tumores de características parecidas, pero con una incidencia y una prevalencia muy superiores¹², la incidencia acumulada de cáncer de pulmón en este grupo de pacientes, calculada por la standardized incidence ratio, fue del 9,35%.

Los tumores relacionados epidemiológicamente con el tabaquismo observados durante el seguimiento constituyeron un 44% de todos los cánceres secundarios. Significativamente observaron un aumento de riesgo para el cáncer de pulmón en los pacientes de 45-74 años para ambos sexos. Atribuyeron estos datos a que los pacientes con cáncer presentan seguimiento médico con más frecuencia y, por tanto, eran sometidos a más exámenes, permitiendo descubrir con más facilidad una enfermedad secundaria significativa. En el caso de este estudio finlandés, los cánceres secundarios más comunes fueron los de pulmón, de próstata y de estómago, seguidos por de laringe y de riñón.

Relación con factores exposicionales

Nieuwenhuijsen et al¹³ aportan datos que demuestran un incremento en la incidencia de tumores múltiples debido a factores ambientales, tales como la asociación de cáncer de vejiga y cáncer de pulmón debido al arsénico en el agua de bebida, lo cual conduce a un fallo en los mecanismos de reparación del ADN. Parecidos resultados obtienen Smith et al¹⁴. Los tratamientos del primer tumor (radioterapia, quimioterapia [particularmente la ciclofosfamida] o la combinación de ambas), así como ciertos procedimientos quirúrgicos (ureterosigmoidostomía) podrían inducir segundas neoplasias primarias¹⁵. No es sorprendente que la combinación de la radioterapia y la quimioterapia sea sinérgica, resultando una gran suma aritmética de las incidencias de tumores secundarios¹⁶. Una importante teoría usada a menudo para explicar los tumores múltiples es la teoría del «campo de cancerización», que postula que en los sistemas de órganos expuestos a los mismos agentes carcinogénicos hay una posibilidad mayor de activarse un mecanismo de carcinogénesis.

Relación con la edad

La aparición de tipos específicos de segundos tumores primarios está firmemente determinada por la edad del paciente al diagnóstico del tumor inicial, y la supervivencia después del tratamiento de la lesión inicial. Los pacientes jóvenes tendrán un seguimiento más largo que las personas mayores hasta que aparece el período de una incidencia natural mayor del segundo tumor primario. Así, el aumento de riesgo para cáncer de pulmón se incrementa a lo largo del seguimiento. Wynder et al¹⁷ mostraron que cuanto más hubiera fumado una persona antes del desarrollo del tumor primario inicial, es más alta la posibilidad de desarrollar un segundo tumor primario, y un largo período de seguimiento aumentaba la probabilidad del hallazgo. Ellos también sugirieron que la continuación del tabaquismo después del diagnóstico del tumor inicial incrementaba el riesgo de un segundo tumor primario. Este aumento de riesgo para segundos tumores primarios relacionados con el tabaquismo indica que es importante continuar con la educación de los pacientes contra el hábito de fumar, y que es necesario recordar este riesgo cuando son planificadas y evaluadas las pautas de seguimiento.

Otra teoría que relaciona la aparición del cáncer con una edad avanzada sugiere que cada célula hija resultante de una replicación está alterada en algo comparada con la célula madre con cambios en el ADN no incompatibles con la supervivencia celular. Estas células alteradas dan lugar a subsiguientes células hijas, las cuales también pueden tener daños acumulados en el ADN, y así sucesivamente. El resultado final es que estas generaciones subsiguientes de células son significativamente diferentes de la célula madre original y que, consecuentemente, también lo son los mecanismos de producción de ARNm y proteínas. Si los sistemas de reparación de ADN están dañados secundariamente por la edad, estas células alteradas podrían dar lugar a cánceres^{18,19}.

Otro factor que podría permitir la aparición de varios tumores durante el transcurso de los años, especialmente durante las últimas décadas, incluye la acumulación de radicales libres, que posibilitarían errores en la replicación de ADN. Otro motivo de tumores a una edad avanzada serían los macrófagos cargados de lípidos, que están incrementados en los ancianos y que lesionan el funcionamiento del sistema inmunitario del huésped.

Relación con la herencia

Los tumores primarios múltiples en un individuo determinado podrían ser el resultado de factores relacionados con el huésped, tales como un ambiente hormonal particular, el estatus inmunológico y la herencia genética. Se han detectado genes poco relacionados, hasta ahora, en diferentes tumores, lo que explicaría la posibilidad de una vía genética común; no obstante, ello implica a tumores que tienen un loci alterado en cromosomas separados, por lo que sería difícil asociar estas lesiones a una vía genética común. Sin embargo, la posibilidad de genes supresores tumorales dañados que permiten la expresión de los loci más susceptibles parece ser un mecanismo más razonable y aceptable^{20,21}.

Relación con el estatus inmunitario

Klippel et al²² examinaron una muestra de 55 pacientes con neoplasias únicas y múltiples, los cuales fueron sometidos a un análisis inmunológico de los linfocitos B y T. Encontraron una inmunidad disminuida en los grupos con cáncer comparándolos con el grupo de pacientes sin cáncer. Es interesante observar que no encontraron diferencias significativas entre el grupo de cánceres múltiples y el grupo con tumores únicos. No obstante, si sumamos este hallazgo con el incremento de probabilidad de errores de ADN durante la replicación debido a los radicales libres, uno podría especular sobre otros mecanismos posibles para la incidencia de cánceres que se pueden desarrollar a una determinada edad.

Datos de supervivencia

Una vez que estos pacientes se presentaron con un segundo tumor de pulmón primario, la supervivencia a los 5 años calculada desde el tiempo del diagnóstico del segundo tumor primario de pulmón fue solo del 23%. Vainrib²³ también llegó a la conclusión de que el intervalo de tiempo entre los diagnósticos del segundo tumor primario era significativamente diferente entre el grupo que tuvo primero el tumor pulmonar y el grupo que tuvo primero el tumor vesical. Ellos encontraron un intervalo de tiempo entre el diagnóstico de un tumor vesical que apareció tras el tumor de pulmón de 4 años en comparación con el intervalo de tiempo entre el desarrollo de un cáncer de pulmón tras cáncer vesical de 6 años. Debido a la naturaleza agresiva de la mayoría de los tumores de pulmón y las expectativas de baja supervivencia de estos pacientes, es intuitivo que haya un intervalo de tiempo más corto en los pacientes con un cáncer de pulmón previo.

Más de la mitad de los pacientes con cáncer de pulmón desarrolló el segundo tumor primario en el primer año, después de poco tiempo del diagnóstico del cáncer de pulmón, y sólo unos pocos pacientes (17,6%) desarrollaron el segundo tumor después de 5 años. A la inversa, el cáncer de pulmón como el segundo tumor primario, siguiendo a las neoplasias primarias no pulmonares, en un 40,1% de pacientes se desarrolló después de 5 años en el curso de la enfermedad²⁴. Esto se explica porque los pacientes con cáncer de pulmón avanzado probablemente no sobrevivan suficiente tiempo para desarrollar un segundo tumor primario de vejiga, a menos que el intervalo sea muy corto. No obstante, los segundos tumores primarios, incluyendo el cáncer de vejiga, podrían ser detectados también después de un tratamiento exitoso (resección o quimiorradioterapia) del estadio III primario.

Conclusiones

Revisando la experiencia médica reflejada en la literatura científica, parece que los individuos que han desarrollado una primera neoplasia maligna tienen un riesgo mayor de desarrollar una segunda. La sustentación de este razonamiento es que el primer tumor fue causado probablemente por agentes o factores genéticos, hormonales, yatrogénicos, ambientales o inmunológicos, la mayoría de los cuales seguirían actuando en

el momento de la aparición de la segunda neoplasia. Según Vainrib²³, la incidencia de tumores primarios múltiples es del 5-8%, el 31% más que el porcentaje de aparición de malignidad en la población general⁴. El sistema genitourinario frecuentemente está implicado, y los órganos urológicos son el sitio de asentamiento de al menos uno de los tumores primarios en el 13,5% de los casos que presentan tumores malignos primarios múltiples. Esto sugeriría una susceptibilidad/diana incrementada del sistema genitourinario para la enfermedad neoplásica. Otros datos importantes son que la frecuencia de los tumores primarios múltiples es aproximadamente del 3,6%. La incidencia de cáncer en los EE. UU. es del 0,32%, de modo que la posibilidad de desarrollar una segunda neoplasia maligna sería mayor en una persona que ya hubiera tenido un tumor.

El urólogo tiene un papel esencial en el manejo de los pacientes con tumores primarios múltiples y segundos tumores primarios, y debe tomar consciencia de esta responsabilidad¹².

El seguimiento oncológico actualmente es realizado casi exclusivamente en referencia al aspecto de una recidiva o una metástasis del cáncer primario, y las enfermedades malignas subsiguientes acaecidas durante el seguimiento no se han considerado relevantes. Pero a raíz del análisis retrospectivo de nuestra cohorte, nuestros propios datos demuestran que este concepto de seguimiento necesita ser revisado, ya que el riesgo de desarrollar un cáncer independiente subsiguiente después de padecer un cáncer de vejiga está incrementado considerablemente; por ello proponemos que, durante el seguimiento definido para un diagnóstico temprano de cánceres independientes subsiguientes tras el cáncer de vejiga primario, en vez del seguimiento rígido focalizado sólo en el cáncer urológico primario, se deberían efectuar screenings de las segundas neoplasias frecuentes, lo que podría mejorar significativamente la supervivencia de estos pacientes²⁵.

Se debe seguir con la educación constante de abandonar el tabaquismo para la prevención de segundas neoplasias primarias²⁶ con la finalidad de eliminar los factores causales persistentes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Dr. Francesc Macià i Guilà, coordinador del Registro de Tumores del Hospital del Mar. A Sergi Mojal del Departament de Bioestadística i Informàtica Mèdica. Institut Municipal Investigació Mèdica (IMIM).

BIBLIOGRAFÍA

- Salminen E, Pukkala E, Teppo L. Bladder cancer and the risk smoking-related cancers during follow-up. *J Urol*. 1994;152:1420-3.
- Borras JM, Piñol JL, Izquierdo A, Borràs J. Analysis of cancer incidence, survival and mortality according to the main tumoral localization, 1985-219: Lung cancer. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:53-7.
- Augustine A, Hebert JR, Kabat GC, Wynder EL. Bladder cancer in relation to cigarette smoking. *Cancer Res*. 1988;48:4405-8.
- Augustine A, Harris RE, Wynder EL. Compensation as a risk factor lung cancer in smokers with switch from nonfilter to filter cigarettes. *Am J Public Health*. 1989;79:188-91.
- Skov T, Sprogel P, Engholm G, Frolund C. Cancer of the lung and urinary bladder in Denmark, 1943-1987. *Cancer Causes Control*. 1991;2:365-9.
- Tjonneland A, Skov T, Mellemgaard A. Survival of Danish cancer patients 1943-1987. *Urinary tract. APMIS Suppl*. 1993;33:137-48.
- Engeland A, Borge T, Haldorsen T, Tretli S. Use of multiple primary cancers to indicate associations between smoking and cancer incidence: An analysis of 500.000 cancers cases diagnosed in Norway during 1953-93. In *J Cancer*. 1997;70:401-7.
- Salminen E, Pukkala E, Teppo L, Pyrhonen S. Subsequent primary cancers following bladder cancer. *Eur J Cancer*. 1994;30:303-7.
- Breslow NE, Day NE. *Statistical Methods in Cancer Research. The design and analysis of cohort studies (IARC Scientific Publications; N.º 82), vol. 2.* France, Lyon: IARC International Agency for Research on Cancer;1987.
- Sahai H, Khurshid A. Confidence intervals for the mean of a poisson distribution: A review. *Biom J*. 1993;35:857-67.
- Sahai H, Khurshid A. *Statistics in epidemiology: Methods, techniques, and applications.* Boca Raton, FL: CRC Press Inc; 1996.
- Del Rey J, Placer J, Vallmanya F, Pujol N, Prat E, Miró R, et al. Are patients with non-muscle-invasive bladder cancer a suitable population for a lung cancer screening trial? *BJU Int*. Nov. 17. Doi:10.1111/j.1464-410X.2009.09081.x.
- Nieuwenhuijsen MJ, Grellier J, Smith R, Iszatt N, Bennett J, Best N, et al. The epidemiology and possible mechanisms of disinfection products in drinking water. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci*. 2009;367:4043-76.
- Smith AH, Goycolea M, Haque R, Biggs ML. Marked increase in bladder and lung cancer mortality in a region of Northern Chile due to arsenic in drinking water. *Am J Epidemiol*. 1998;147:660-9.
- Ray P, Sharifi R, Ortolano V, Guinan P. Involvement of the genitourinary system in multiple primary malignant neoplasms: A review. *J Clin Oncol*. 1983;1:574-8.
- Kaidor JM, Day NE, Kittelmann B, Pettersson F, Langmark F, Pedersen D, et al. Bladder tumours following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: A case-control study. *Int J Cancer*. 1995; 63:1-6.
- Wynder EL, Augustine A, Kabat GC, Hebert JR. Effect of the type of cigarette smoked on bladder cancer risk. *Cancer*. 1988;61:622-7.
- Shariat SF, Sfakianos JP, Droller MJ, Karakiewicz PI, Meryn S, Bochner BH. The effect of age and gender on bladder cancer: A critical review of the literature. *BJU Int*. 2010;105:300-8.
- Shariat SF, Milowsky M, Droller MJ. Bladder cancer in the elderly. *Urol Oncol*. 2009;27:653-67.
- Kiemeny LA, Grotenhuis AJ, Vermeulen SH, Wu X. Genome-wide association studies in bladder cancer: First results and potential relevance. *Curr Opin Urol*. 2009;19:540-6.
- Kiemeny LA. Hereditary bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 2008;218:110-5. Review.
- Klippel KF, Hutschenreiter G, Jacobi G, Graff J. Double urologic tumors: Reduced immunocompetence? *Onkologie*. 1979;2:12-3.
- Vainrib M, Leibovitch I. Urological implications of concurrent bladder and lung cancer. *IMAJ*. 2007;9:732-5.
- Teppo J, Salminen E, Pukkala E. Risk of a new primary cancer among patients with lung cancer different histological types. *Eur J Cancer*. 2001;37:613-9.

-
25. Mathers MJ, Zumberg J, Wyler S, Roth S, Gerken M, Hofstadter F, et al. Is there evidence for a multidisciplinary follow-up after urological cancer? An evaluation of subsequent cancers. *World J Urol.* 2008;26:251-6.
 26. Aguiló R, Macià F, Porta M, Casamitjana M, Minguella J, Novoa AM. Multiple independent primary cancers do not adversely affect survival of the lung cancer patient. *Eur J Cardiothor Surg.* 2008;34:1075-80.