

Modelo de riesgo de mortalidad en el carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas en estadio I

J. Padilla, J.C. Peñalver, V. Calvo, A. García Zarza, J. Pastor, E. Blasco y F. París

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

OBJETIVO: Elaborar y validar un modelo del riesgo de mortalidad en pacientes resecados de un carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas (CBNACP) en estadio I.

PACIENTES Y MÉTODO: Un total de 798 pacientes diagnosticados de CBNACP fueron resecados y clasificados en el estadio I. Se estudiaron una serie de variables clinicopatológicas y su influencia en la supervivencia, calculada con el método de Kaplan-Meier. El modelo de Cox se utilizó para el análisis multivariante.

RESULTADOS: En el análisis univariante, la edad ($p = 0,0461$), la sintomatología ($p = 0,0383$), la histología ($p = 0,0489$), el tamaño ($p = 0,0002$) y la invasión tumoral ($p = 0,0010$) condicionaron la supervivencia. En el análisis multivariante el tamaño ($p = 0,0000$) y la edad ($p = 0,0269$) entraron en regresión.

Se estimó, aplicando la ecuación de regresión obtenida en el modelo multivariante, el riesgo de cada paciente, comprobando que la media fue de $1,47 \pm 0,31$ (rango, 0,68-2,92). La serie se dividió en tres grupos de riesgo (bajo, intermedio y alto), estableciendo los puntos de corte en 1,16 y 1,78 (desviación estándar de la media). La supervivencia a los 5 años fue del 85, el 62 y el 46%, respectivamente ($p = 0,0000$).

Para validar la capacidad predictiva del modelo, la serie se dividió al azar en dos grupos: uno de estudio, configurado por 403 pacientes, y otro de validación, compuesto por 395.

En el análisis univariante, en el grupo de estudio, la edad ($p = 0,0295$), la sintomatología ($p = 0,0396$), el tamaño ($p = 0,0010$) y la invasión tumoral ($p = 0,0010$) condicionaron la supervivencia. Utilizando el modelo de Cox, el tamaño ($p = 0,0000$) y la edad ($p = 0,0358$) entraron en regresión. La media del riesgo fue de $1,94 \pm 0,36$ (rango, 0,98-3,32). La serie fue dividida en tres grupos de riesgo, estableciendo los puntos de corte en 1,58 y 2,30. La supervivencia a los 5 años fue del 90, el 62 y el 46% para los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente ($p = 0,0000$). Aplicando este modelo al grupo de validación, su capacidad para identificar grupos de riesgo quedó demostrada. La supervivencia a los 5 años fue del 78, el 61 y el 48%, respectivamente ($p = 0,0000$).

CONCLUSIÓN: Los modelos de riesgo pueden identificar a subgrupos de pacientes potencialmente subsidiarios de tratamientos coadyuvantes a la cirugía, así como facilitar la comparación de distintas series.

Model for risk of mortality in stage I non-small cell bronchogenic carcinoma

OBJECTIVE: To develop and validate a mortality risk model for patients with resected stage I non-small cell bronchogenic carcinoma (NSCBC).

PATIENTS AND METHOD: Tumors from 798 patients with diagnoses of NSCBC were resected and classified in stage I. The Kaplan-Meier method and Cox's proportional hazard model were used to analyze the influence of clinical and pathologic variables on survival.

RESULTS: Univariate analysis revealed that age ($p = 0.0461$), symptoms ($p = 0.0383$), histology ($p = 0.0489$) and tumor size ($p = 0.0002$) and invasion ($p = 0.0010$) affected survival. Size ($p = 0.0000$) and age ($p = 0.0269$) were entered into multivariate analysis.

Each patient's risk was estimated by applying the regression equation derived from multivariate analysis; the mean was 1.47 ± 0.31 (range 0.68 to 2.92). The series was divided into three groups by degree of risk (low, intermediate and high), establishing the cutoff points at 1.16 and 1.78 (standard deviation of the mean). Five-year survival rates were 85%, 62% and 46%, respectively ($p = 0.0000$).

To validate the model's predictive capacity, the series was divided randomly into two groups: the study group with 403 patients and the validation group with 395.

Age ($p = 0.0295$), symptoms ($p = 0.0396$), tumor size ($p = 0.0010$) and invasion ($p = 0.0010$) affected survival in the univariate analysis. Size ($p = 0.0000$) and age ($p = 0.0358$) were entered into Cox's model. Mean risk was 1.94 ± 0.36 (range 0.98 to 3.32). The series was divided into three risk groups, with cut-off points established at 1.58 and 2.30. Five year survival rates were 90%, 62% and 46% for the low, intermediate and high risk groups, respectively ($p = 0.0000$). The same model proved able to identify risk when applied to the validation group, in which five-year survival rates were 78%, 61% and 48%, respectively ($p = 0.0000$).

CONCLUSION: Risk models can identify patient subgroups, potentially influenced by co-adjuvant treatment, as well as facilitate comparison of patient series.

Palabras clave: Carcinoma broncogénico. Estadio I. Cirugía.

Key words: Bronchogenic carcinoma. Stage I. Surgery.

(Arch Bronconeumol 2001; 37: 287-291)

Correspondencia: Dr. J. Padilla Alarcón.
Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario La Fe.
Avda. de Campanar, 21. 46009 Valencia.
Correo electrónico: jpadilla@comv.es

Recibido: 28-11-00; aceptado para su publicación: 13-03-01.

Introducción

En nuestra experiencia^{1,2}, la última revisión del sistema de estadificación TNM en el carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas (CBNACP)^{3,4} no

logra configurar grupos homogéneos de pacientes en lo que al pronóstico se refiere, por lo que proponíamos la utilización de otras herramientas que definan mejor el riesgo de recidiva^{5,6}.

En el estadio I, determinados autores han rebasado la limitación impuesta por el TNM, utilizando en su metodología de investigación los análisis multivariantes con el fin de introducir nuevos factores pronósticos o definir mejor los ya conocidos^{1,7-12}. Salvo excepciones¹², estos trabajos no han establecido un modelo de riesgo para los pacientes con enfermedad en estadio I. Recientemente D'Amico et al¹³ han establecido un modelo biológico de riesgo y estratificado distintos grupos de pacientes con el uso de 10 marcadores biológicos.

Sin embargo, uno de los puntos críticos de los modelos de regresión es la falta de identificación de una población independiente en la cual pueda ser validada la capacidad predictiva del modelo de regresión^{14,15}.

El objetivo de nuestro trabajo es establecer, y posteriormente validar, el valor pronóstico de una serie de factores clinicopatológicos en un grupo de pacientes resecados de un CBNACP y clasificados en estadio I, así como establecer distintos grupos de pacientes de acuerdo con un modelo pronóstico y validar dicho modelo.

Pacientes y método

Desde 1969 hasta 1998, un total de 827 pacientes fueron resecados y clasificados en el estadio I, en el Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Universitario La Fe de Valencia. Veintinueve pacientes (3,5%) fallecieron en el postoperatorio, siendo excluidos del estudio. El sexo, la edad, la ausencia o presencia de síntomas atribuibles al tumor, la localización pulmonar, la amplitud de la exéresis pulmonar practicada, la

estirpe histológica, el diámetro tumoral y el grado de invasión tumoral (T) fueron las variables seleccionadas, retrospectivamente, para el estudio de la supervivencia.

El método de Kaplan-Meier se utilizó para estimar la probabilidad de supervivencia¹⁶. Las diferentes curvas fueron estadísticamente comparadas mediante el test de rangos logarítmicos¹⁷. El modelo de Cox de riesgos proporcionales se empleó para el análisis multivariante¹⁸, incluyendo sólo aquellas variables que presentaron un nivel de significación de $p \leq 0,05$ en el análisis univariante; cuando la variable fue continua, caso de la edad y el tamaño tumoral, se trató como tal y como categóricas en el análisis multivariante, en caso de condicionar significativamente la supervivencia. Este análisis paso a paso se detuvo en la entrada de un nuevo valor adicional cuando el valor de p excedió de 0,05. Utilizando los coeficientes de regresión de las variables seleccionadas en el análisis multivariante, se calculó el riesgo de cada uno de los pacientes y se establecieron tres grupos de riesgo: bajo, medio y alto, estableciendo como punto de corte la desviación estándar de la media del riesgo estimado para el total de la serie. Uno de los puntos críticos de los modelos de regresión es la falta de identificación de una población independiente en la cual pueda ser validada la capacidad predictiva del modelo de regresión^{14,15}. Para este fin, los 798 pacientes fueron aleatoriamente distribuidos en un grupo de estudio, compuesto por 403 pacientes, y un grupo de validación del modelo, formado por 395. El seguimiento finalizó el 31 de diciembre de 1999, quedando establecido el censor para estimar la supervivencia el 1 de enero de 2000.

Resultados

De los pacientes incluidos en el estudio, 754 eran varones (94%) y sólo 44 (6%) mujeres. La edad media fue de $61,93 \pm 8,9$ años (rango, 30-82). La neoplasia fue un hallazgo casual en 252 pacientes (32%), mientras que 546 (68%) presentaron síntomas atribuibles al tumor. En 439 casos (55%) el tumor se localizó en el pulmón derecho y en 359 (45%) en el izquierdo. Se practicó una resección pulmonar parcial en 615 pacientes (77%), y la neumonectomía fue necesaria en 183 (23%). Cuando la exéresis fue parcial, se realizó segmentectomía en 27 pacientes, lobectomía en 527 y bilobectomía en 61. Se consideraron epidermoides 527 tumores (66%); 166, adenocarcinomas (21%), y 105, anaplásicos de células grandes (13%). En cuanto al tamaño tumoral, la media fue de $4,63 \pm 2,24$ cm (rango, 0,1-15). Doscientos treinta y ocho tumores (30%) tenían un tamaño comprendido entre 0,1 a 3 cm, 318 (40%) entre 3,1 y 5 cm y 242 (30%) fueron mayores de 5 cm. Se clasificaron como T1N0M0 161 tumores (20%), y 637 como T2N0M0 (80%).

La supervivencia global de la serie fue de $64 \pm 3,9\%$ a los 5 años y del $60 \pm 5,3\%$ a los 10 años.

En la tabla I se expone la supervivencia, según el análisis univariante, de las variables sometidas a estudio. La edad, la presencia o ausencia de síntomas, la estirpe histológica, el tamaño y el grado de invasión tumoral condicionaron, significativamente, la supervivencia.

La mejor combinación de factores pronósticos seleccionados cuando se utilizó el modelo de Cox se recoge en la tabla II. Sólo el tamaño tumoral ($p = 0,0000$) y la edad del paciente ($p = 0,0269$) entraron en regresión, y con un valor positivo, es decir, a mayor tamaño y a mayor edad el pronóstico fue peor.

TABLA I
Estadio I. Factores pronósticos. Análisis univariante

Variable	N.º de pacientes	Supervivencia a los 5 años (%)	p
Sexo			
Varón	754	64	0,9941
Mujer	44	59	
Edad			
≤ 60 años	331	70	0,0461
> 60 años	467	60	
Síntomas			
Asintomáticos	252	70	0,0383
Sintomáticos	546	61	
Localización			
Pulmón derecho	439	65	0,8685
Pulmón izquierdo	359	62	
Exéresis			
Parcial	615	63	0,4051
Neumonectomía	183	64	
Estirpe histológica			
Escamoso	527	67	0,0489
No escamoso	271	57	
Tamaño tumoral			
≤ 3 cm	238	78	0,0002
3,1-5 cm	318	61	
> 5 cm	242	53	
Tumor			
T1	161	76	0,0010
T2	637	60	

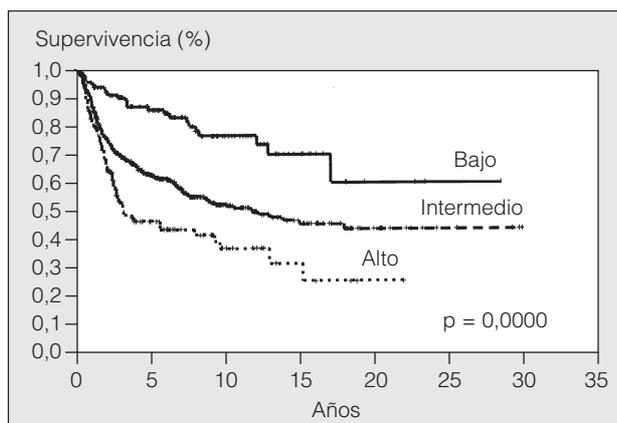


Fig. 1. Grupos de riesgo. Supervivencia.

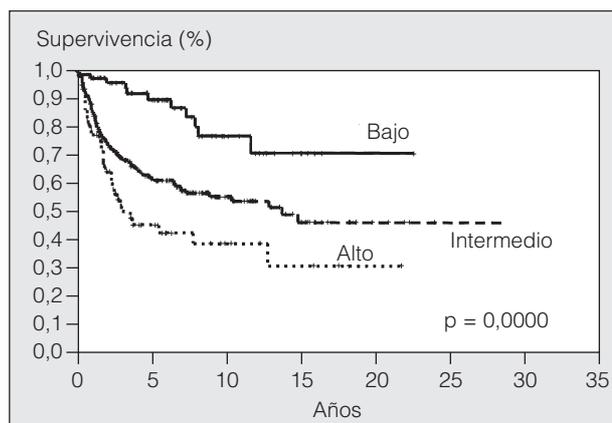


Fig. 2. Grupo de estudio. Supervivencia.

Se estimó, aplicando la ecuación de regresión obtenida en el modelo de Cox, el riesgo de cada paciente y se comprobó que la media fue de $1,47 \pm 0,31$ (rango, 0,68-2,92).

La serie se dividió en tres grupos de riesgo (bajo, intermedio y alto), estableciendo los puntos de corte en 1,16 y 1,78 (desviación estándar de la media). La supervivencia a los 5 años (tabla III) fue del 85, el 62 y el 46% para los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente ($p = 0,0000$) (fig. 1).

Con el fin de validar la capacidad predictiva del modelo de regresión, la serie de 798 pacientes fue dividida al azar en dos grupos: uno de estudio, configurado por 403 pacientes, y otro de validación, compuesto por 395.

El análisis univariante de la supervivencia de los factores pronósticos, en el grupo de estudio, se presenta en la tabla IV.

Utilizando el modelo de Cox, nuevamente el tamaño tumoral ($p = 0,0000$) y la edad del paciente ($p = 0,0358$) entraron en regresión con un valor positivo (tabla V).

De nuevo se estimó el riesgo para cada paciente. La media fue de $1,94 \pm 0,36$ (rango, 0,98-3,32). La serie se dividió en tres grupos de riesgo, estableciendo los puntos de corte en 1,58 y 2,30. La supervivencia a los 5 años (tabla VI) fue del 90, el 62 y el 46% para los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente ($p = 0,0000$) (fig. 2).

El modelo de regresión obtenido en el grupo de estudio fue utilizado, a fin de demostrar o no su capacidad para identificar grupos de riesgo, en el grupo de validación. La supervivencia a los 5 años (tabla VII) fue del 78, el 61 y el 48% para los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente ($p = 0,0000$) (fig. 3).

Discusión

La cirugía, exclusivamente, continúa siendo el tratamiento del CBNACP en estadio I. Sin embargo, un determinado número de pacientes fallece de cáncer, variando las tasas de supervivencia a los 5 años, tanto en el estadio IA como IB, según las series publicadas¹⁹, lo que hace cuestionar si la nueva revisión de estadifica-

TABLA II
Estadio I. Factores pronósticos. Análisis multivariante

Variable	Coefficiente de regresión	p
Tamaño (cm)	0,1272	0,0000
Edad	0,0143	0,0269

TABLA III
Supervivencia y grupos de riesgo

Grupo	Riesgo	N.º de pacientes	Supervivencia a los 5 años (%)	p
1	0,68-1,16	123	85	0,0000
2	1,17-1,78	556	62	
3	1,79-2,92	119	46	

TABLA IV
Grupo de estudio (403 pacientes). Análisis univariante

Variable	N.º de pacientes	Supervivencia a los 5 años (%)	p
Sexo			
Varón	283	65	0,7872
Mujer	20	51	
Edad			
≤ 60 años	162	70	0,0295
> 60 años	241	62	
Síntomas			
Asintomáticos	129	70	0,0396
Sintomáticos	274	58	
Localización			
Pulmón derecho	217	63	0,8614
Pulmón izquierdo	186	62	
Exéresis			
Parcial	319	64	0,5834
Neumectomía	84	67	
Estirpe histológica			
Escamoso	263	67	0,1248
No escamoso	140	59	
Tamaño tumoral			
≤ 3 cm	106	79	0,0002
3,1-5 cm	171	65	
> 5 cm	126	51	
Tumor			
T1	75	82	0,0010
T2	328	61	

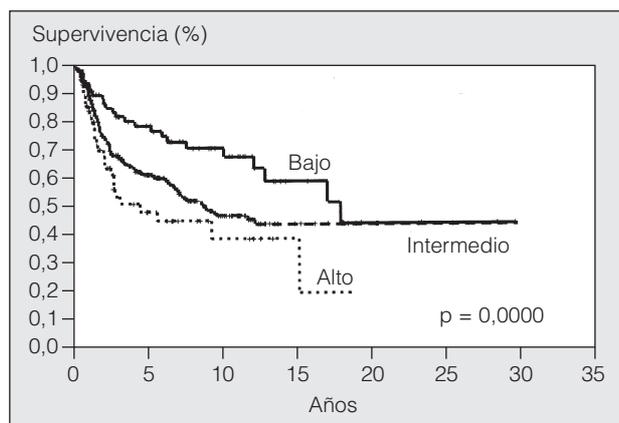


Fig. 3. Grupo de validación. Supervivencia.

ción logra configurar grupos de pacientes con un pronóstico homogéneo¹. Por ello, el objetivo de este estudio es analizar el valor pronóstico de una serie de factores clinicopatológicos con el fin de mejorar nuestra capacidad para predecir el pronóstico.

En nuestra experiencia, al igual que otros autores, el grado de invasión tumoral, T1-T2, condicionó la supervivencia cuando se analizó según el método univariante. Sin embargo, coincidimos con Harpole et al^{7,8} e Ichinose et al^{9,10}, ya que este factor no entró en regresión cuando fue estimado mediante el análisis multivariante. Este hecho puede venir justificado porque otros factores, sobre todo el tamaño tumoral, definen mejor el pronóstico de estos pacientes.

El problema que subyace, al igual que sucede con otras categorías como el T3²⁰, es que no se ha definido el valor pronóstico del grado de invasión tumoral en el estadio I. En este sentido, la afección o no de la pleura

visceral²¹ o la localización bronquial²¹⁻²³ en tumores con un diámetro máximo de 3 cm se han cuestionado como condicionantes para clasificar un tumor como T1 o T2, por cuanto la supervivencia era similar al estadio IA.

El tamaño tumoral ha sido un factor clásico en el estudio de la supervivencia del CBNACP, y parece existir un renovado interés en su implicación pronóstica, incluso preoperatoriamente²⁴. En este sentido, la International Association for the Study of Lung Cancer ha propuesto estudiar determinados factores, entre ellos el tamaño tumoral, en los tumores clasificados en el estadio IB²⁵. Sin embargo, son escasos los trabajos que valoran este factor tanto en el estadio IA como en el IB. En un reciente trabajo¹ hemos comprobado, al igual que otros autores^{26,27}, que un tumor con un diámetro máximo de 2 cm determinó una supervivencia significativamente mejor que los tumores con un tamaño comprendido entre 2,1 y 3 cm. Igualmente, pudimos comprobar que esta variable influyó en la supervivencia en el estadio IB, ya que tumores con un diámetro máximo de 3 cm y clasificados en este subgrupo por afección de la pleura visceral o por estar localizados proximalmente a la entrada de un bronquio lobar presentaron una supervivencia similar al estadio IA. Por el contrario, tumores con un diámetro igual o mayor de 5 cm determinaron una supervivencia igual que determinadas categorías de T3N0M0, como los tumores con invasión de la pleura parietal².

El valor pronóstico de la edad continúa siendo contradictorio. Para determinados autores este factor no condicionó la supervivencia^{28,29}. En nuestra serie, la edad fue la segunda variable en entrar en regresión, siendo peor el pronóstico en los pacientes mayores^{30,31}.

Un buen *performance status* o la ausencia de síntomas atribuibles al tumor han determinado una mejor supervivencia^{31,32}. En esta serie, la presencia de síntomas condicionó un peor pronóstico, estando en el límite de la significación en el análisis multivariante.

Los carcinomas escamosos determinaron una mejor supervivencia que los no escamosos^{1,21,33}, aunque no entró en regresión en el análisis multivariante.

En cuanto al grado de invasión tumoral, mediante el análisis univariante, los pacientes con un tumor T1N0M0 presentaron un pronóstico significativamente mejor que los T2N0M0, lo que justificaría la actual subdivisión del antiguo estadio I en dos subgrupos. Sin embargo, y coincidiendo con otros autores⁷⁻¹⁰, cuando la supervivencia se estimó mediante el análisis multivariante, esta variable no entró en regresión, lo que pone de manifiesto que otros factores, sobre todo el tamaño tumoral, definen mejor el pronóstico, lo que explicaría la variabilidad al comparar las supervivencias según autores¹⁹ tanto en el estadio IA como IB.

Uno de los objetivos principales de este estudio fue desarrollar un modelo para estratificar a estos pacientes de acuerdo con su pronóstico. Por otra parte, la confirmación de la validez del modelo de regresión parece esencial para futuras aplicaciones clínicas. En nuestro estudio, el modelo pronóstico estimado a partir del análisis multivariante y configurado sólo por dos variables (tamaño tumoral y edad del paciente) divide a los pa-

TABLA V
Grupo de estudio. Análisis multivariante

Variable	Coefficiente de regresión	p
Tamaño (cm)	0,1431	0,0000
Edad	0,0205	0,0358

TABLA VI
Grupo de estudio. Supervivencia y grupos de riesgo

Grupo	Riesgo	N.º de pacientes	Supervivencia a los 5 años (%)	p
1	0,98-1,58	69	90	0,0000
2	1,59-2,30	274	62	
3	2,31-3,32	60	46	

TABLA VII
Grupo de comprobación. Supervivencia y grupos de riesgo

Grupo	Riesgo	N.º de pacientes	Supervivencia a los 5 años (%)	p
1	0,98-1,58	75	78	0,0088
2	1,59-2,30	263	61	
3	2,31-3,32	57	48	

cientes en tres grupos con un riesgo significativamente distinto, poniendo de manifiesto la gran variabilidad en la supervivencia de los pacientes con un CBNACP en estadio I. Igualmente, el modelo de regresión, derivado de un grupo de estudio aleatorio, fue confirmado en un grupo de validación, ya que demostró su capacidad para identificar a grupos de pacientes con un riesgo significativamente distinto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Padilla J, Peñalver J, Calvo V, García Zarza A, Pastor J, Blasco E et al. Carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas. El nuevo estadio I. *Arch Bronconeumol* 2000; 36: 68-72.
2. Calvo Medina V, Padilla Alarcón J, García Zarza A, Pastor Guillem J, Blasco Armengod E, París Romeu F. Pronóstico del carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas T3N0M0. *Arch Bronconeumol* 2000; 36: 510-514.
3. Mountain CF. Revision in the international staging system for lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-1717.
4. Grupo de Trabajo de la SEPAR. Normativa actualizada (1998) sobre diagnóstico y estadificación del carcinoma broncogénico. *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 437-452.
5. Sanz GF, Sanz MA, Greenberg PL. Prognostic factors and scoring system in myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 1998; 83: 358-368.
6. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. Analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230: 309-321.
7. Harpole DM, Hendon JE, Young WG, Wolfe WG, Sabiston DC. Stage I non-small cell lung cancer. A multivariate analysis of treatment methods and patterns of recurrence. *Cancer* 1995; 76: 787-796.
8. Harpole DM, Herndon JE, Wolfe WG, Iglehart J, Marks JD, Mark JR. A prognostic model of recurrence and death in stage I non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 1995; 55: 51-56.
9. Ichinose Y, Hara N, Ohta M, Yano T, Maeda J, Asoh H et al. Is T factor of TNM staging system a predominant prognostic factor in pathologic stage I non-small-cell lung cancer? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 90-94.
10. Ichinose Y, Yano T, Asoh H, Yokoyama H, Yoshino I, Katsuda Y. Prognostic factors obtained by examination in completely resected non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 601-605.
11. Bülzebruck H, Bopp R, Dings P, Bauer E, Krysa S, Probst G. New aspects in the staging lung cancer. Prospective validation of the International Union Against Cancer TNM classification. *Cancer* 1992; 70: 1102-1110.
12. Macchiarini P, Fontanini G, Hardin M, Chuancheih H, Bigini D, Vignati S et al. Blood vessel invasion by tumor cells predicts recurrence in completely resected T1N0M0 non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 80-88.
13. D'Amico TA, Massey M, Herndon JE, Moore MB, Harpole DH. A biologic risk model for stage I lung cancer: immunohistochemical analysis of 480 patients with the use of ten molecular markers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 736-743.
14. Wasson J, Sox H, Neff R, Goldman L. Clinical prediction rules: applications and methodological standards. *N Engl J Med* 1985; 313: 793-799.
15. Harrell F, Lee K, Matchar D, Reichert T. Regression models to prognostic prediction: advantages, problems and suggested solutions. *Cancer Treat Rep* 1985; 69: 1077-1085.
16. Kaplan E, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-481.
17. Peto RM, Pike P, Armitage NE, Breslow DR, Cox SV, Howard N et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observations of each patient. *Br J Cancer* 1997; 35: 1-39.
18. Cox D. Regression model and life tables. *J R Stat Soc* 1972; 34: 187-220.
19. Nesbitt J, Putnam J, Walsh G, Roth J, Mountain CF. Survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 466-472.
20. Detterbeck F, Socinski M. IIB or not IIB: the current question in staging non-small cell lung cancer. *Chest* 1997; 112: 229-234.
21. Padilla J, Calvo V, Peñalver JC, Sales G, Morcillo A. Surgical results and prognostic factors in early non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 324-326.
22. Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, Suemasu K. Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96: 440-447.
23. Watanabe Y, Shimizu N, Oda M, Iwa T, Takashima T, Kamimura R et al. Early lung cancer: its clinical aspect. *J Surg Oncol* 1991; 48: 75-80.
24. Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (GCCB-S). Clinical tumour size and prognosis in lung cancer. *Eur Respir J* 1999; 14: 812-816.
25. Ginsberg R, Cox J, Green M, Bulzebruck H, Grunewald D, Harper P et al. Consensus report: Staging Classification Committee. *Lung Cancer* 1997; 17: S11-S3.
26. Read RC, Schaffw R, North L, Walls R. Diameter, cell type and survival in stage I primary non-small cell lung cancer. *Arch Surg* 1988; 123: 446-449.
27. Read RC, Yoder G, Schafer RC. Survival after conservative resection for T1N0M0 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1990; 49: 349-354.
28. Ishida T, Yokoyama H, Kaneko S, Sugio K, Sugimachi K. Long-term results of operation for non-small cell lung cancer in the elderly. *Ann Thorac Surg* 1990; 50: 919-922.
29. Bernet F, Brodbeck R, Guenin M, Schupfer G, Habicht J, Carrel T. Age does not influence early and late tumor-related outcome for bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 913-918.
30. Williams D, Pairolero P, Davis C, Bernatz P, Payne S, Taylor W et al. Survival of patients surgically treated for stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 82: 70-76.
31. Gail M, Eagan R, Feld R, Ginsberg R, Goodell B, Hill L et al. Prognostic factors in patients with resected stage I non-small cell lung cancer. *Cancer* 1984; 54: 1082-1113.
32. Piccirillo J, Feinstein A. Clinical symptoms and comorbidity: significance of the prognostic classification of cancer. *Cancer* 1996; 77: 834-842.
33. Thomas PA, Piantadosi S, and the Lung Cancer Study Group. Postoperative T1N0 non-small cell lung cancer. Squamous versus non-squamous recurrence. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94: 349-354.