Recidiva local tras la cirugía del cáncer de pulmón no microcítico. Factores pronósticos

R. BERNAL BERNAL, A. LEÓN JIMÉNEZ, J. JAÉN OLASOLO¹, E. BENÍTEZ RODRÍGUEZ², F. MATEO VALLEJO³

Sección de Neumología. ¹Servicio de Oncología Radioterápica. ²Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. ³Servicio de Cirugía. Hospital del Servicio Andaluz de Salud de Jerez. Cádiz

LOCAL RECURRENCE AFTER NON-SMALL CELL LUNG CANCER SURGERY. PROGNOSIS VARIABLES

RESUMEN

Objetivos: Analizar retrospectivamente la influencia de características clínicas e histo-patológicas en la recidiva local tras cirugía del carcinoma no microcítico de pulmón.

Método: Se incluyeron en el estudio 146 pacientes seguidos durante un mínimo de 2 años. La función de supervivencia libre de enfermedad (SLE) se construyó según el método de Kaplan-Meier. La comparación univariante de la SLE se realizó mediante test de los rangos logarítmicos de Mantel-Haenszel y para el análisis multivariante se aplicó el modelo de regresión de Cox.

Resultados: La mediana de la SLE fue de 20 meses. En el análisis univariante, se encontraron los siguientes factores predictores de una menor SLE: contacto radiológico del tumor con la pleura ($p = 0,005$), grado de indiferenciación histológica ($p = 0,03$), afectación del margen peritumoral ($p = 0,001$), afectación pleural ($p = 0,006$), estadificación T ($p = 0,04$) y estadificación N ($p = 0,002$). Otros factores como la edad, presencia inicial de síntomas, segundas neoplasias, presencia radiológica de espiculaciones o cavitación, punción transtorácica, tipo de cirugía, afectación del margen peribronquial, tamaño tumoral y tipo histológico, no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la SLE. En el estudio multivariante mantienen su valor pronóstico la afectación pleural ($p = 0,0014$), afectación ganglionar ($p = 0,02$) y grado de diferenciación ($p = 0,03$).

Conclusiones: El factor pronóstico más importante de recidiva local tras cirugía en estos pacientes fue la infiltración de la pleura, seguido de la afectación ganglionar hilio-mediastínica y el grado de diferenciación histológica.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma no microcítico de pulmón. Cirugía. Recidiva local.

ABSTRACT

Objetives: Retrospectively to analyse the influence of clinical and histo-pathological characteristics in the local recurrence after non-small cell lung cancer surgery.

Method: 146 patients were included and studied during a minimum of two years. The free survival of disease function (FSD) was constructed according to the Kaplan-Meier method. The univariate comparison of the FSD by Mantel-Haenszel means of logarithmic ranks test and the multivariate analysis by Cox regression model.

Results: In the univariate analysis 20 months of FSD and the following predicting factors of a smaller FSD: Radiological contact of the tumour with the pleura ($p = 0,005$), peritumoral margin affection ($p = 0,001$), pleural affection ($p = 0,006$), T stratification factor ($p = 0,04$) and N factor ($p = 0,002$). Other factors like age, initial symptoms, second neoplasias, radiological spiculaciones or cavitations, transthoracic puncion, type of surgery, peribronchial affection, so large margin tumorlike and histological type, did not show statistically significant differences in the FSD. In the multivariate study they maintain its value prognosis the pleural affection ($p = 0,0014$), ganglionic affection ($p = 0,02$) and degree of differentiation ($p = 0,03$).

Conclusions: The most important prognosis factor of local recurrence after surgery in these patients were the infiltration of the pleura, followed of the hilio-mediastinic ganglionic affection and the degree of histological differentiation.

KEY WORDS: Non-small cell lung carcinoma. Lung surgery. Local recurrence.

Bernal Bernal R, León Jiménez A, Jaén Olasolo J, Benítez Rodríguez E, Mateo Vallejo F. Recidiva local tras la cirugía del cáncer de pulmón no microcítico. Factores pronósticos. An Med Interna (Madrid) 2008; 25: 55-60.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma broncopulmonar es el tumor diagnosticado con más frecuencia en el mundo y a la vez el que ocasiona el mayor número de muertes por cáncer. Nos encontramos ante

una enfermedad de gran repercusión social, que supone además, un enorme reto para los profesionales de la salud, ya que no se ha conseguido mejorar sustancialmente su pronóstico en los últimos 20 años (1). La cirugía representa el tratamiento más apropiado para el cáncer de pulmón de células no pequeñas

Trabajo aceptado: 10 de octubre de 2007

Correspondencia: Roberto Bernal Bernal. Sección de Neumología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Avda. Ana de Viya, 21. 11009 Cádiz. e-mail: rober340@ono.com

en estadio precoz. A pesar de que en grupos seleccionados de pacientes pueden obtenerse tasas de supervivencia a los 5 años superiores al 60%, en conjunto más del 50% de los pacientes sometidos a resección fallecerán por una recidiva (2-4).

Aunque los sistemas de clasificación clínico-patológicos del tipo del TNM, de uso generalizado, son los que mejor se ajustan al pronóstico del paciente, existen otros factores decisivos a la hora de indicar un tratamiento (5,6). Este trabajo se ha planteado para analizar otras variables no incluidas en la clasificación TNM actual que pudieran estar relacionadas con el desarrollo de la recidiva local.

MATERIAL Y MÉTODO

PACIENTES Y VARIABLES

Se realizó un estudio retrospectivo sobre 175 pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón no microcítico, sometidos a intervención con intención curativa en el Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz. Dichos pacientes fueron diagnosticados entre enero de 1995 y diciembre de 2000. Diez de estos pacientes fueron excluidos para el estudio por no cumplir un seguimiento mínimo de 2 años y 19 por fallecimiento relacionado con complicaciones posquirúrgicas o por causa de origen no neoplásico, quedando 146 pacientes válidos para el estudio.

Como posibles factores pronósticos, se analizaron las siguientes variables clínicas: edad, diagnóstico previo de otra enfermedad neoplásica en remisión completa, presencia o no de síntomas, realización de punción transtorácica y tipo de cirugía. Las características radiológicas (por TAC) analizadas fueron: presencia de espiculaciones, cavitación intratumoral y contacto tumoral con la pleura. Además, se estudiaron los siguientes factores histopatológicos: tamaño tumoral, tipo histológico, grado de diferenciación, afectación de los márgenes peribronquial y peritumoral, infiltración pleural y estadificación. Dicha estadificación se realizó de acuerdo con el Sistema Internacional de Clasificación Revisado para el Cáncer de Pulmón (7) adoptado en 1997 por el "American Joint Committee on Cancer" (AJCC) (8) y la "Union International Contre le Cancer" (UICC) y en 1998 por la SEPAR (9).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En primer lugar se realizó un estudio descriptivo de todas las variables objeto de estudio, así como pruebas de normalidad (Kolmogorov-Smirnov) de las variables cuantitativas.

La supervivencia libre de enfermedad (SLE) se calculó desde la fecha de la intervención quirúrgica hasta la primera fecha en que se constata una recidiva, bien por estudios de imagen o histopatológicos (8). Las curvas de supervivencia se construyeron de acuerdo al método de Kaplan-Meier (11) y las diferencias entre curvas de supervivencia se compararon mediante la prueba de los rangos logarítmicos (log-rank) de Mantel-Haenszel (12). El análisis multivariante de factores pronósticos respecto a la supervivencia libre de enfermedad se realizó mediante el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox (13). Todos los p-valores se calcularon de forma bilateral, considerándose estadísticamente significativos valores inferiores a 0,05.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS GENERALES

El 95% de los enfermos fueron varones con una edad media de 61 años (desviación estándar 9 años). El 55% de los pacientes eran fumadores activos de un promedio de 68 paquetes/año, el 39% exfumadores de 70 paquetes/año y sólo el 6% eran no fumadores.

El 43% de los pacientes estaban diagnosticados de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y un 16% habían padecido previamente otra neoplasia maligna. De éstos, la mayoría se refieren a la esfera ORL (59%) y urológica (22%), que comparten el tabaquismo como factor etiológico más relevante.

Desde el comienzo de los síntomas atribuibles a la enfermedad neoplásica hasta la primera sospecha clínica (radiológica) transcurre un intervalo de tiempo corto (mediana de 18 días). Desde este momento, hasta la confirmación histológica de cáncer, transcurre un intervalo similar (mediana de 20 días), y hasta la intervención quirúrgica el tiempo es algo más prolongado (mediana de 62 días). La mediana de la demora global (desde el primer síntoma hasta la cirugía) fue de 102 días.

El primer diagnóstico clínico-radiológico de sospecha de cáncer pulmonar, lo realizó el Servicio de Urgencias Hospitalario en el 26% de los casos, el Médico de Atención Primaria en el 35% y el Especialista en el 39%.

En cuanto a los síntomas de presentación, los más frecuentes fueron la tos, hemoptisis y dolor torácico, como queda reflejado en la tabla I. Un tercio (33%) de los pacientes no aquejaban síntomas debidos a la enfermedad y se llegó al diagnóstico por estudios radiológicos preoperatorios o relacionados con otras patologías.

TABLA I

SÍNTOMAS DE PRESENTACIÓN

Síntoma	Porcentaje
Tos	21%
Hemoptisis	20%
Dolor torácico	20%
Infección respiratoria	10%
Pérdida ponderal	8%
Fiebre	7%
Disnea	3%
Dolor óseo	3%
Dolor de hombro	2%
Otros	6%

La presentación radiológica más frecuente fue la de una imagen nodular (82%) de un tamaño medio de 46 mm, con presencia de cavitación en el 16%. Un 8% mostraban atelectasia y el 10% presentaban nódulo y atelectasia. La localización anatómica más frecuente fue el lóbulo superior (55%) seguida del inferior (39%) y después el medio (6%), con discreto predominio del pulmón derecho (56%) frente al izquierdo.

Para el diagnóstico histológico al 94% de los pacientes se les practicó una fibrobroncoscopia y al 52% una punción transtorácica con aguja fina. La rentabilidad diagnóstica de la biopsia bronquial fue del 55% (49 positiva + 6% sospechosa)

y de la punción transtorácica del 88% (78 positiva + 10% sospechosa). Un 8% de los pacientes se intervinieron sin poder contar previamente con un diagnóstico histológico de certeza.

Los tipos de cirugía empleados fueron los siguientes: lobectomía (47%), neumonectomía (34%), segmentectomía (9%), bilobectomía (9%) y resecciones atípicas (1%). Se practicaron linfadenectomías en el 76% de los pacientes (48% hiliar y 29% mediastínica). Un 41% recibió tratamiento adyuvante con Radioterapia según las indicaciones del protocolo asistencial del Centro. Se empleó, fundamentalmente, en los casos con afectación de los márgenes de resección y/o afectación ganglionar mediastínica.

HALLAZGOS ANATOMO-PATOLÓGICOS

Los tipos histológicos más comunes fueron el adenocarcinoma (46%) y el carcinoma epidermoide (42%). Un 11% eran carcinomas indiferenciados de células grandes y otros tipos sólo constituyen el 1% restante. Según el grado de diferenciación histológica, un 28% eran indiferenciados, un 30% moderadamente diferenciados y un 42% bien diferenciados.

La tabla II muestra la estadificación posquirúrgica y su relación con la prequirúrgica. Tres pacientes se intervinieron a pesar de estar en estadio IV (M1). Se trataba de metástasis cerebrales únicas y, siguiendo las indicaciones de nuestro protocolo asistencial, fueron sometidos a una resección quirúrgica de la metástasis, previa a la cirugía pulmonar. Puede observarse que el grado de correlación pre y posquirúrgica es mayor para los estadios I (el 81% continúan siendo estadios I tras la cirugía) que para los estadios II y IIIA (el 42 y 50%

TABLA II

ESTADIFICACIÓN POSTQUIRÚRGICA

Est. Clínica	I	II	IIA	IIIB	IV
I	35%	4%	3%	1%	
II	7%	11%	6%	2%	1%
IIIA	4%	7%	14%	3%	
IIIB					
IV					2%

mantienen el estadio, respectivamente).

En la tabla III quedan reflejadas ver algunas características histopatológicas relacionadas con la afectación pleural, margen de resección y afectación ganglionar. Es de destacar cómo la probabilidad de afectación neoplásica aumenta drásticamente con el tamaño de los ganglios, desde un 10% en los menores a 1 cm hasta el 72% en los mayores de 2 cm.

RECIDIVA LOCAL

En la población estudiada se registraron recidivas en el 22% de los pacientes, en el primero de ellos a los 2 meses y en el último a los 45. La mitad de los que recidivaron lo hicieron antes de los 20 meses. La supervivencia media libre de enfermedad fue de 71 meses (IC95% 64,4-78,4), no habiéndose

TABLA III

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS

Características	Frecuencia
Afectación pleural:	
Ausente	36%
Subpleural	17%
Visceral	36%
Parietal	6%
Pared costal	5%
Afectación margen quirúrgico:	
Bronquial	13%
Peritumoral	10%
Afectación ganglionar (topográfica):	
Hiliar	27%
Intrapulmonar	11%
Paratraqueal alta	58%
Paratraqueal baja	13%
Ventana aorto-pulmonar	45%
Subcarinal	16%
Ligamento pulmonar	13%
Afectación ganglionar por tamaño:	
0-1 cm	10%
1-2 cm	55%
> 2 cm	72%

alcanzado la mediana en el momento de la conclusión del estudio. La SLE estimada a 3 años fue del 70% (Error Estándar: 0,04).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO GENERAL

En primer lugar se realizó un análisis univariante comparando la supervivencia libre de enfermedad entre grupos de pacientes definidos por factores, tanto clínicos (prequirúrgicos) como histopatológicos (posquirúrgicos). De los factores clínicos, sólo el contacto radiológico del tumor o sus espiculaciones con la pleura, visible en la TAC, mostró un valor pronóstico estadísticamente significativo ($p = 0,005$). No se encontraron diferencias significativas en la SLE de los enfermos según la edad, segundas neoplasias, diagnóstico casual (asintomáticos), realización de punción transtorácica diagnóstica, características radiológicas de cavitación y presencia de espiculaciones. Tampoco influyó el tipo de intervención quirúrgica empleado.

En el análisis de las características anatómo-patológicas, encontramos que el tipo histológico, tamaño tumoral y afectación del margen peribronquial, no influyeron en la SLE. Por el contrario, sí mostraron valor pronóstico sobre el tiempo hasta la recidiva los siguientes factores: Grado de diferenciación, afectación del margen peritumoral, infiltración pleural, estadificación T y N.

Con estas últimas variables se realizó un análisis de regresión de Cox. La diferenciación celular, así como la afectación pleural y ganglionar, mantienen su valor pronóstico en el estudio multivariante; no así la estadificación T, ni la afectación del margen quirúrgico peritumoral, como se muestra en la tabla IV. Puede verse que los tumores indiferenciados tienen 4,2 veces más riesgo de recidiva local que los bien diferencia-

TABLA IV

REGRESIÓN DE COX			
Variable	Riesgo	IC95%	p-valor
<i>Grado diferenciación</i>			
G1	1	—	0,03-global
G2	1,8	0,4-7	0,3
G3	4,2	1,1-5	0,029
<i>Afectación pleural</i>			
ausente	1	—	0,0014-global
pl. visceral	4,3	1,3-13	0,012
pl. parietal / costal	13	3,2-53	0,0003
<i>Estadificación N</i>			
N0	1	—	0,02-global
N1	2,9	1-8	0,048
N2	3,7	1-10	0,009

dos, con medianas de SLE de 50 (IC95% 41-60) y 82 meses (IC95% 72-9) respectivamente. La infiltración de la pleura parietal o pared costal, multiplica por 13 el riesgo de recidiva y la afectación de la pleura visceral lo hace por 4,3. La mediana de la SLE es de 58 meses (IC95% 46-69) cuando hay algún tipo de afectación pleural, frente a 84 meses (IC95% 76-92) cuando está libre de infiltración. El riesgo de recaída local es 3,7 veces superior para los pacientes con afectación ganglionar N2 y 2,9 veces para los pacientes con N1, con relación a los N0. Las medianas de SLE fueron de 33 meses (IC95% 23-43) para los N2, 44 meses (IC95% 33-56) para los N1 y 80 meses (IC95% 72-88) para los N0.

En las figuras 1, 2 y 3 pueden verse representaciones gráficas de las diferencias entre las curvas de supervivencia libre de enfermedad según estos factores pronósticos.

Fig. 1. Supervivencia libre de enfermedad actuarial por grupos, según el grado de diferenciación histológica. Prueba de los rangos logarítmicos: $p = 0,03$.

Fig. 2. Supervivencia libre de enfermedad actuarial por grupos, según el grado de afectación pleural. Prueba de los rangos logarítmicos: $p = 0,006$.

Fig. 3. Supervivencia libre de enfermedad actuarial por grupos, según la afectación ganglionar (N). Prueba de los rangos logarítmicos: $p = 0,002$.

DISCUSIÓN

Las características generales de los pacientes incluidos en este estudio (edad, tipo histológico, estadificación) no difieren mucho de las de otros estudios¹ de similares características. Ahora bien, comparado con un estudio previo realizado en el mismo Centro (14), sobre el mismo tipo de pacientes (carcinoma no microcítico de pulmón) y en el mismo periodo de tiempo, pero tratados con Radioterapia radical, encontramos algunas diferencias. El grupo tratado con Radioterapia eran de edades algo mayores (64 vs. 61) y con una enfermedad más avanzada. También hay diferencias en el tipo histológico, con predominio del tipo epidermoide (54%) en el grupo de pacientes tratado con Radioterapia frente al predominio de adenocarcinomas (46%) en el presente estudio, aunque hay que hacer notar que el método diagnóstico empleado es, obviamente, distinto.

El 16% de los enfermos tenían antecedentes de otra neoplasia y un tercio no presentaban signos ni síntomas relacionados con la enfermedad. Estos datos invitan a meditar sobre el

empleo de pruebas de cribado radiológico de tórax, en pacientes con otras neoplasias relacionadas con el consumo de tabaco (tumores del tracto aero-digestivo superior y urinario), si bien en el momento actual no existe una clara evidencia de su utilidad (15).

Los factores pronósticos más importantes de recidiva local fueron la infiltración pleural, la afectación ganglionar y el grado de diferenciación histológica. El grado de afectación pleural es un factor pronóstico bien conocido (16-18) y en esta serie ha sido el más determinante para predecir la recaída local. También, como otros autores (19-21), se ha encontrado una alta correlación de estos factores entre sí que, por otro lado, mantienen su valor pronóstico en el estudio multivariante. Por tanto, puede afirmarse que se trata de factores independientes, si bien con frecuencia se presentan juntos, ya que estarían describiendo grupos de pacientes con un perfil pronóstico similar. Otros autores (22), sin embargo, establecen una relación de causalidad, de modo que la pleura visceral constituiría una "barrera" anatómica para la diseminación linfática e incluso proponen una modificación en la clasificación TNM con objeto de incluir un estadio IC para tumores N0 con infiltración de la pleura visceral. En el estudio de Suzuki y cols. (21), sobre 389 pacientes en estadio clínico IA intervenidos, se encuentra una estrecha relación entre grado histológico de diferenciación, afectación pleural y la afectación ganglionar patológica que mostraron el 23% de los enfermos, con consecuencias en el pronóstico. Otro grupo japonés (Okada y cols.) (23) ha publicado recientemente su experiencia con lavado pleural intraoperatorio en 1000 pacientes consecutivos sin evidencia de derrame pleural y demuestran una mayor tasa de recidivas y peor supervivencia en el 4,5% de los pacientes que mostraron citología positiva del lavado.

En esta serie, la infiltración de la pleura ha mostrado un valor pronóstico muy superior al resto de las variables analizadas, incluida la estadificación TNM. De hecho, la única variable clínica pre-quirúrgica con influencia en la recidiva ha sido el contacto radiológico del tumor con la pleura. Probablemente, esta fuerza pronóstica oscurezca la influencia de otros factores como el tipo histológico y tamaño tumoral, que, sin embargo, han demostrado un valor pronóstico en otros estu-

dios. Así, Wertzel y cols. (24) encuentran una tasa mayor de recidiva en los adenocarcinomas respecto a los epidermoides y lo justifican porque los primeros, con mayor tendencia a localizarse periféricamente, infiltrarían la pleura con mayor frecuencia. Aunque podría pensarse algo parecido respecto al tamaño tumoral, de forma que tumores más grandes tendrían más posibilidades de afectar la pleura, hay estudios, como el de Harpole y cols. (25), que demuestran una mayor incidencia de recidiva en tumores mayores a 3 cm, independientemente del estadio. Otro estudio nacional reciente (25) de pacientes con tumores en estadio I (menores a 3 cm) muestra distinta supervivencia entre tumores menores a 2 cm y aquellos comprendidos entre 2 y 3 cm, independientemente de otros posibles factores.

En cuanto a la afectación de los márgenes quirúrgicos, este es un factor controvertido (27-30). En esta serie la afectación del margen peribronquial no influyó en la recidiva local, si bien hay que señalar que ésta fue una indicación de Radioterapia postoperatoria. Por otro lado, la afectación del margen peritumoral perdió su valor pronóstico en el estudio multivariante, lo que nos lleva a pensar que puede tratarse de un factor meramente "acompañante" de otros. La afectación ganglionar, hilar o mediastínica, influyó claramente en la recidiva, hecho sobradamente conocido y, de hecho, incluido en la estadificación TNM (N1-N2). El grado de diferenciación histológica también influyó en la recaída local, en sintonía con lo encontrado por otros autores (31-33). Los tumores más indiferenciados tienen mayor probabilidad de recidivar.

Como conclusión, en los pacientes diagnosticados de carcinoma no microcítico de pulmón y susceptibles de tratamiento quirúrgico, debemos considerar otros factores pronósticos aparte de la estadificación TNM, como son el grado de diferenciación histológica y la afectación pleural. En este sentido, podría resultar muy interesante promover ensayos clínicos controlados para evaluar la utilidad de otras terapias alternativas o complementarias a la cirugía (radioterapia, quimioterapia) en pacientes con especial mal pronóstico, esto es, con tumores indiferenciados y con signos de afectación pleural y ganglionar.

Bibliografía

- Grupo de Estudio del Carcinoma Broncopulmonar de la SOCALPAR. Incidencia del carcinoma broncopulmonar en Castilla-León durante el año 1997. Estudio multicéntrico de la Sociedad Castellano-Leonesa de Patología Respiratoria (SOCALPAR). Arch Bronconeumol 2000; 36: 313-8.
- Egermann U, Jaeggi K, Habicht JM, Perruchoud AP, Dalquen P, Soler M. Regular follow-up after curative resection of non-small cell lung cancer: A real benefit for patients? Eur Respir J 2002; 19: 464-8.
- Ravdin PM, Davis G. Prognosis of patients with resected non-small cell lung cancer: Impact of clinical and pathologic variables. Lung Cancer 2006; 52: 207-12.
- Sugimura H, Nichols FC, Yang P, Allen MS, Cassivi SD, Deschamps C et al. Survival after recurrent non-small-cell lung cancer after complete pulmonary resection. Ann Thorac Surg 2007; 83: 409-18.
- Palacios Calvo J. Factores pronósticos diferentes del TNM. Rev Patol Respir 2000; 3: 32-4.
- Firat S, Byhardt RW, Gore E. Comorbidity and Karnofsky Performance score are independent prognostic factors in stage-III non-small-cell lung cancer: An institutional analysis of patients treated of four RTOG studies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 54: 357-64.
- Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 1997; 111: 1710-7.
- Lung. In: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 5th ed. 1997: 127-37.
- Grupo de Trabajo de la SEPAR. Normativa actualizada (1998) sobre diagnóstico y estadificación del carcinoma broncogénico. Arch Bronconeumol 1998; 34: 437-52.
- Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. Cancer 1981; 47: 207-14.
- Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. J Amer Statist Assoc 1958; 55: 457-81.
- Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. Cancer Chemother Rep 1966; 50: 163-70.
- Cox DR. Regression models and life tables. J Roy Statist Soc 1972; 34, series B: 187-220.
- Jaén J, Alonso A, León A, Rueda A. Carcinoma no microcítico de pulmón. Supervivencia y factores pronósticos del tratamiento radioterápico. Arch Bronconeumol 2003; 39: 81-6.
- Manser R, Irving L, Stone C, Byrnes G, Abramson M, Campbell D. Screening for lung cancer. Cochrane Database Syst Rev 2004; 1: CD001991.

16. Fujimoto T, Cassivi SD, Yang P, Barnes SA, Nichols FC, Deschamps C et al. Completely resected N1 non-small cell lung cancer: Factors affecting recurrence and long-term survival. *Jour Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 3: 499-506.
17. Niizeki H, Morikawa T, Okushiba S, Kondo S, Katoh H. Survival and prognostic factors in resected cN2-pN0 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 10: 9-13.
18. Yoshino I, Yamaguchi M, Tagawa T, Fukuyama S, Kameyama T, Osoegawa A, et al. Operative results of clinical stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 42: 221-5.
19. Chapelier A, Fadel E, Macchiarini P, Lenot B, Le Roy Ladurie F, Cerriena J, et al. Factors affecting long-term survival after en-bloc resection of lung cancer invading the chest wall. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18: 513-8.
20. Kang JH, Kim KD, Chung KY. Prognostic value of visceral pleura invasion in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23: 865-9.
21. Suzuki K, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Nishiwaki Y. Predictors of lymph node and intrapulmonary metastasis in clinical stage IA non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 352-6.
22. Manac'h D, Riquet M, Medioni J, Le Pimpec-Barthes F, Dujon A, et Danel C. Visceral Pleura Invasion by Non-Small Cell Lung Cancer: An underrated bad prognostic Factor. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1088-93.
23. Okada M, Sakamoto T, Nishio W, Uchino K, Tsuboshima K, Tsubota N. Pleural lavage cytology in non-small cell lung cancer: Lessons from 1000 consecutive resections. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 1911-5.
24. Wertzel H, Siebert H, Lange W, Swoboda L, Graf E, Hasse J. Results after surgery in stage I bronchogenic carcinoma. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 46: 365-69.
25. Harpole D, Herdon JE, Young WG, Wlfe WG, Sabiton DC. Stage I nonsmall cell lung cancer. A multivariate analysis of treatment methods and patterns of recurrence. *Cancer* 1995; 76: 787-896.
26. Padilla J, Calvo V, Peñalver JC, Jordá C, Escrivá J, García A, et al. Carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas en estadio I y de diámetro máximo de 3 cm. Factores pronósticos. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 110-3.
27. Carbone E, Spinelli E, Droz Blanc C, Cascino QR, Motta G. Considerations about the complete resection in NSCLC surgery. Review. *Ann Ital Chir* 2002; 73: 365-74.
28. Hofmann HS, Taege C, Lautenschlager C, Neef H, Silber RE. Microscopic (R1) and macroscopic (R2) residual disease in patients with resected non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 606-10.
29. Lequaglie C, Conti B, Brega Massone PP, Giudice G. Unsuspected residual disease at the resection margin after surgery for lung cancer: Fate of patients after long-term follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23: 229-32.
30. Wick MR, Mills SE. Evaluation of Surgical Margins in Anatomic Pathology: Technical, Conceptual and Clinical Considerations. *Seminars in Diagnostic Pathol* 2002; 19: 207-8.
31. Mehdi SA, Tatum AH, Newman NB, Gamble GP, Etzell JE, Weidner N, et al. Prognostic markers in resected stage I and II non small-cell lung cancer: An analysis of 260 patients with 5 year follow-up. *Clin Lung Cancer* 1999; 1: 59-67.
32. Moldvay J, Scheid P, Wild P, Nabil K, Siat J, Borrelly J, et al. Predictive survival markers in patients with surgically resected non-small cell lung carcinoma. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 1125-34.
33. Gawrychowski J, Gabriel A, Lackowska B. Heterogeneity of stage IIIA non-small cell lung cancers (NSCLC) and evaluation of late results of surgical treatment. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29: 178-84.