

29. Balbi B, Bason C, Balleari E, Fiasella F, Pesci A, Ghio R et al. Increased bronchoalveolar granulocytes and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor during exacerbations of chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1997; 10: 846-50.
30. Adler KB, Hendley DD, Davis GS. Bacteria associated with obstructive pulmonary disease elaborate extracellular products that stimulate mucin secretion by explants of guinea pig airways. *Am J Pathol* 1986; 125: 501-14.
31. Read RC, Wilson R, Rutman A, Lund V, Todd HC, Brain AP et al. Interaction of nontypable *Haemophilus influenzae* with human respiratory mucosa in vitro. *J Infect Dis* 1991; 163: 549-58.
32. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1618-23.
33. Papi A, Johnston SL. Rhinovirus infection induces expression of its own receptor intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) via increased NF-kappaB-mediated transcription. *J Biol Chem* 1999; 274: 9707-20.
34. Saetta M, Turato G, Maestrelli P, Mapp CE, Fabbri LM. Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1304-9.
35. Sunyer J, Schwartz J, Tobias A, Macfarlane D, Garcia J, Anto JM. Patients with chronic obstructive pulmonary disease are at increased risk of death associated with urban particle air pollution: a case-crossover analysis. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 50-6.
36. Sunyer J. Urban air pollution and chronic obstructive pulmonary disease: a review. *Eur Respir J* 2001; 17: 1024-33.
37. Donaldson GC, Seemungal T, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of temperature on lung function and symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 13: 844-9.
38. Hoffman HM, Rosengren S, Boyle DL, Cho JY, Nayar J, Mueller JL et al. Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. *Lancet* 2004; 364: 1779-85.
39. Erelel M, Cuhadaroglu C, Ece T, Arseven O. The frequency of deep venous thrombosis and pulmonary embolus in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2002; 96: 515-8.
40. Tapson VF. The role of smoking in coagulation and thromboembolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 71-7.
41. Boulay F, Berthier F, Schoukroun G, Raybaut C, Gendreike Y, Blaive B. Seasonal variations in hospital admission for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: analysis of discharge data. *BMJ* 2001; 323: 601-2.
42. Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, Scherpereel A, Zanetti C, Tonnel AB et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med* 2006; 144: 390-6.
43. Rutschmann OT, Cornuz J, Poletti PA, Bridevaux PO, Hugli OW, Qanadli SD et al. Should pulmonary embolism be suspected in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? *Thorax* 2007; 62: 121-5.
44. Agusti A, Thomas A, Neff Lecture. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systemic Disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 478-81.
45. Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 347-60.
46. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2645-53.
47. Lee SH, Goswami S, Grudo A, Song LZ, Bandi V, Goodnight-White S et al. Antiasthmatic autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. *Nat Med* 2007; 13: 567-9.
48. Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, Wilkinson TM, Bilello JA, Hagan GW et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 867-74.
49. Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TM, Sapsford RJ, Mullerova H, Donaldson GC et al. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur Respir J* 2007; 29: 527-34.
50. Pinto-Plata VM, Livnat G, Girish M, Cabral H, Masdin P, Linacre P et al. Systemic cytokines, clinical and physiological changes in patients hospitalized for exacerbation of COPD. *Chest* 2007; 131: 37-43.
51. Malo O, Sauleda J, Busquets X, Miralles C, Agusti AG, Noguera A. [Systemic inflammation during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease]. *Arch Bronconeumol* 2002; 38: 172-6.
52. Bozinovski S, Hutchinson A, Thompson M, Macgregor L, Black J, Giannakis E et al. Serum amyloid A is a biomarker of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 269-78.
53. Niewoehner DE. Procalcitonin level-guided treatment reduced antibiotic use in exacerbations of COPD. *ACP J Club* 2007; 146: 57.
54. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Muller C et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 2007; 131: 9-19.
55. Martinez FJ, Curtis JL. Procalcitonin-guided antibiotic therapy in COPD exacerbations: closer but not quite there. *Chest* 2007; 131: 1-2.
56. Chang C, Yao WZ, Chen YH, Liu ZY, Zhang XW. [Value of serum procalcitonin in diagnosing bacterial lower respiratory tract infections in people with exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease]. *Beijing Da Xue Xue Bao* 2006; 38: 389-92.
57. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Leuppi J, Miedinger D, Bingisser R et al. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest* 2007; 131: 1058-67.
58. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Miedinger D, Leuppi J, Muller C et al. Plasma pro-adrenomedullin but not plasma pro-endothelin predicts survival in exacerbations of COPD. *Chest* 2008.

# Actualización de la clasificación TNM para el carcinoma broncogénico

ÁNGEL LÓPEZ ENCUESTRA

Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre

Avenida de Córdoba s/n

28041 Madrid

e-mail: lencuent@h12o.es

## RESUMEN

La clasificación de extensión anatómica, por el denominado sistema TNM, del Carcinoma Broncogénico (CB) se inicio hace unos 50 años con la intención de agrupar pacientes en diferentes categorías de esta enfermedad dependiendo del pronóstico y de la indicación terapéutica.

Desde 1986 existe una única clasificación TNM para el CB, unificándose desde entonces las diferentes distribuciones de las categorías T, N y M que hasta ese momento, defendían las organizaciones europeas (UICC), americanas (AJCC) y japonesas.

En 1997 se publicó la última actualización hasta ahora vigente, que fue también aceptada a nivel mundial. Este acuerdo multinacional se ha traducido, en los últimos años del siglo XX, en una colaboración de más de 19 países recolectando 100.000 pacientes de esta neoplasia con la elaboración de una nueva propuesta, ya aceptada por la UICC y la AJCC. En ella se considera al tamaño tumoral con un protagonismo clasificatorio muy superior, así como se muestra una diferente distribución de las categorías TN en diferentes estadios. Todo ello ha mejorado la discriminación pronóstica con un mejor reparto del número de casos por estadios dejando pendiente una serie de cuestiones que se deben contestar con un nuevo trabajo prospectivo para la clasificación de 2016.

**PALABRAS CLAVE:** Estadificación, Carcinoma broncogénico, Extensión tumoral, Pronóstico.

En cualquier patología, la clasificación de la misma puede estar justificada por necesidades taxonómicas para la comunicación científica o para la decisión terapéutica, la predicción de respuesta, la resistencia a la terapia, para la estimación pronóstica.

En el Carcinoma Broncogénico la clasificación de extensión anatómica, o estadificación, se basa en el sistema TNM-estadios ampliamente conocido y utilizado desde hace más de 30 años. Concretamente, en el Carcinoma Broncogénico, la primera clasificación TNM fue en 1974 y desde entonces se han sucedido varias actualizaciones y diversos hechos significativos.

La edición de 1986 fue, por vez primera, la clasificación TNM-estadios del Carcinoma Broncogénico única a nivel mundial ha-

biéndose aunado las que hasta ese momento eran diferentes, la defendida por la europea Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) y la de la norteamericana Comisión Conjunta Americana Contra el Cáncer (AJC-AJCC).

Tradicionalmente se suelen revisar estas clasificaciones cada 10 años y en 1997 se efectuó la última modificación, también suscrita conjuntamente por la UICC y la AJCC, sumándose oficialmente la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS). La Sociedad Española de Neumología y Cirugía de Tórax (SEPAR) las ha adoptado oficialmente desde 1986.

Coincidiendo con la última clasificación (1997) tanto en España<sup>1</sup> como a nivel internacional<sup>2</sup> se establecieron diversas inicia-

tivas con el fin de mejorar las clasificaciones TNM-estadios disponibles para el Carcinoma Broncogénico.

Desde 1974 la estadificación del Carcinoma Broncogénico se ha basado en la casuística de 5.319 casos, fundamentalmente quirúrgicos, y de una sola institución ubicada en Estados Unidos y recogida durante un período de más de 20 años<sup>3</sup>. Unos de los descriptores más clásicos y más fáciles de determinar, el tamaño tumoral, era tratado desde 1974 de una forma dicotómica (igual o menor de 3 cm. / mayor de 3 cm.). Un estadio (IIA) se conservaba fundamentalmente por normas taxonómicas dado que en varias experiencias ya comunicadas en 1998 no se detectaban diferencias pronósticas con los estadios adyacentes<sup>4</sup>.

La experiencia española, con los 2.991 casos recolectados por el Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de SEPAR (GCCB-S) (1) entre 1993 y 1997 analizó, entre otros temas, el valor pronóstico del tamaño tumoral y se detectó que había un amplio abanico de diferentes estratos al observar varios valores de corte, que no incluía los 3 cm. Esta múltiple valoración del mismo descriptor, tamaño tumoral, se observó en la población operada cuando se trabajaba con la estadificación clínica pre-toracotomía<sup>5</sup> y con la patológica tras la cirugía<sup>6</sup>.

El mismo año de la última estadificación (1997) ya se efectuaron algunas reuniones internacionales entre expertos en estadificación del CB para establecer una alianza mundial que consiguiera la recolección de muchos casos diagnosticados y tratados de forma reciente durante esa década.

En 1998 se inició esa colaboración internacional constituyéndose en el año 2001 el Comité Internacional de Estadificación de la Asociación Internacional para el Estudio de Cáncer de Pulmón (ISC-IASLC), en el que participa activamente el GCCB-S desde su comienzo.

Se elaboró una base de datos para recoger información de forma estructurada de casos diagnosticados de CB entre 1990 y 2000 y tratados con cualquier modalidad terapéutica que incluía a los pacientes con solo terapia de soporte. La gestión se centralizó en una institución experimentada en manejo de bases de datos multiinstitucionales oncológicas (CRAB). El comité ejecutivo, la oficina central de gestión de datos y las diferentes instituciones que conforman este proyecto de la IASLC se detallan en la primera publicación del grupo en mayo de 2006<sup>2</sup>, accesible libremente por Internet (<http://www.jto.org>)

En el momento de cerrar la entrada de casos en diciembre de 2006 se habían registrado más de 100.000 casos, de los que 68.463 eran CB no microcíticos válidos para el estudio de estadificación propuesto.

El ISC-IASLC estableció que, para la constitución de las categorías TNM-Estadios, el argumento fundamental fuera

el pronóstico de supervivencia considerando como evento la muerte por todas las causas, complementándose con " la relevancia en la práctica clínica"<sup>7</sup>.

La base de datos identificaba diversas variables<sup>2</sup> que deberían ser rellenadas para cada paciente y se utilizaron diversos métodos analíticos destacando, para la agrupación en estadios, el sistema de partición recursiva con amalgamamiento que permite, entre otras ventajas, la consideración de todas las variables disponibles de todos los casos registrados. Finalmente, también se establecieron, y ejecutaron, varios sistemas de validación de resultados a nivel interno con fragmentación aleatoria o dirigida de la muestra, o por convalidación externa con un registro poblacional de Norteamérica<sup>8</sup>.

En julio y agosto de 2007 se han publicado las propuestas del ISC-IASLC en relación a la estadificación TNM-estadios del Carcinoma Broncogénico, tanto en relación al apartado T<sup>9</sup>, al apartado N (10), al M (11) y a los estadios (7). Este conjunto de trabajos, por tanto, agrupa un buen número de propuestas que se han remitido a la UICC y a la AJCC con el fin de poder contribuir a la definitiva construcción de la nueva clasificación TNM de Carcinoma Broncogénico prevista para 2009.

La clasificación TNM propuesta por la ISC-IASLC se detalla en la tabla I y para los estadios en la tabla II. En la tabla III se expresa la nueva clasificación TNM-estadios ha publicar en 2009 mencionando los descriptores de 1997.

En el apartado T el cambio más significativo se centra en el descriptor más estudiado y con mejor validación de toda esta iniciativa: el tamaño tumoral. Después de más de 30 años se rompe la dicotomía de los 3 cm y se generan 5 estratos pronósticamente diferentes al considerar 4 puntos de corte (2, 3, 5, 7 cm)<sup>9</sup>. También se consideran cambios para la presencia de otros nódulos y para el derrame pleural tumoral. Para el apartado N se sugieren futuras investigaciones pero no existe información suficiente para modificar la clasificación ya existente desde 1997<sup>10</sup>.

El apartado M se divide en 2 grupos, el menos malo, pronósticamente hablando, sería el M1a que incluye el derrame pleural maligno y la presencia de nódulo/s pulmonares contralaterales, dejando como el peor M1b cuando existen metástasis a distancia extratorácicas<sup>11</sup>.

Finalmente se efectúa una propuesta de estadios en donde se realizan varias migraciones de descriptores y de categorías en relación a la clasificación de 1997 con el efecto más evidente del incremento en el número de casos en el estadio IIA y su, ahora sí, discriminación pronóstica con los estadios adyacentes<sup>7</sup>.

TABLA I.

### Nueva propuesta de estadificación TNM y de estadios ISC-IASLC-07 Propuesta de descriptores T, N y M

#### T (Tumor Primario)

- TX Tumor primario que no puede ser evaluado, o tumor probado por la presencia de células malignas en el esputo o en el aspirado bronquial pero no visible por imagen o por broncoscopia.
- T0 No evidencia de tumor primario
- Tis Carcinoma in situ
- T1 Tumor < 3 cm en su diámetro mayor, rodeado por pulmón o pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión mas proximal que el bronquio lobar (p.ej.: no en el bronquio principal) [a]
  - T1a Tumor < 2 cm en su diámetro mayor
  - T1b Tumor >2 cm pero < 3 cm en su diámetro mayor
- T2 Tumor >3 cm pero < 7 cm o tumor con cualquiera de los siguientes datos (tumores T2 con estas afectaciones son clasificados T2a si < 5 cm)
  - Afectación del bronquio principal > 2 cm distal a la carina
  - Invasión de la pleura visceral
  - Asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende hasta la zona hiliar pero no afecta al pulmón entero
- T2a Tumor > 3 cm pero < 5 cm en su diámetro mayor
- T2b Tumor > 5 cm pero < 7 cm en su diámetro mayor
- T3 Tumor > 7 cm o que invade cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo tumor del sulcus superior), diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica, pericardio parietal o tumor en el bronquio principal < 2 cm distal a la carina [a] pero sin afectación de la carina o atelectasia o neumonitis obstructiva asociada del pulmón entero o un nódulo/s tumor separado en el mismo lóbulo
- T4 Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de lo siguiente: mediastino, corazón, grandes vasos, traquea, nervio recurrente, esófago, cuerpo vertebral, carina o presencia de un nódulo/s tumor separado en un diferente lóbulo homolateral

#### N (Adenopatías Regionales)

- NX No puede evaluarse
- N0 Ausencia de metástasis ganglionares regionales
- N1 Metástasis en adenopatías homolaterales intrapulmonares, peribronquiales y/o hilares, incluyendo afectación por extensión directa
- N2 Metástasis en adenopatías homolaterales mediastínicas y/o subcarínicas
- N3 Metástasis en adenopatías contralaterales hilares o mediastínicas, o escalénicas homo- o contralaterales o supraclaviculares homo- o contralaterales.

#### M (Metástasis)

- MX No puede evaluarse
- M0 No metástasis a distancia
- M1 Metástasis a distancia
  - M1a Nódulo/s tumoral contralateral o tumor con nódulos pleurales o derrame pleural o pericárdico maligno [b]
  - M1b Metástasis a distancia

[a] El infrecuente tumor superficial de cualquier tamaño con el componente invasivo limitado a la pared bronquial, que se puede extender proximalmente al bronquio principal, también se clasifica como T1.

[b] La mayoría de los derrames pleurales asociados con el cáncer de pulmón se deben al tumor. Sin embargo, hay algunos pacientes en quienes múltiples estudios citopatológicos del líquido pleural son negativos para tumor. En estos casos, el líquido no es hemático y no es un exudado. Cuando estos elementos y el juicio clínico indican que el derrame no se relaciona con el tumor, se debería excluir el derrame como elemento de clasificación, y el paciente debería ser considerado como T1, T2 o T3.

Modificado de J Thorac Oncol 2007; 2: 706-714

TABLA II.

Nueva propuesta de estadificación TNM y de estadios ISC-IASLC-07

Definiciones propuestas para los Estadios TNM

<b>Carcinoma oculto</b>	<b>TX N0 M0</b>
<b>Estadio 0</b>	Tis N0 M0
<b>Estadio IA</b>	T1a, b N0 M0
<b>Estadio IB</b>	T2a N0 M0
<b>Estadio IIA</b>	T1a, b N1 M0 T2a N1 M0 T2b N0 M0
<b>Estadio IIB</b>	T2b N1 M0 T3 N0 M0
<b>Estadio IIIA</b>	T1, T2 N2 M0 T3 N1, N2 M0 T4 N0, N1 M0
<b>Estadio IIIB</b>	T4 N2 M0 Cualquier T N3 M0
<b>Estadio IV</b>	Cualquier T Cualquier N M1a, b

Modificado de J Thorac Oncol 2007; 2: 706-714

La principal fortaleza y enseñanza de este estudio es la evidente demostración de que el momento actual 46 instituciones de 19 países han acordado y decidido compartir información propia con un total de más de 100.000 casos. La "fuerza de los números" es un formidable argumento para conseguir información que manejada inteligente y prudentemente, como es el caso, oferte los mejores datos para tomar las mejores decisiones clasificatorias.

Las limitaciones de toda esta iniciativa las exponen los diferentes autores de los diversos capítulos. Dado que las bases de datos originales de cada institución no se diseñaron en su momento para el uso que posteriormente ha efectuado el ISC-IASLC, ha existido una caída importante de los tamaños muestrales para el estudio de los descriptores más básicos. Por ejemplo, para el descriptor tamaño ya mencionado, de los 100.000 casos remitidos, finalmente sólo se pudo contar con 7.480 casos T1-T2N0M0p con resección completa. Para el resto de los descriptores T ó N la mues-

tra era mucho más baja e impedía para la mayoría de ellos hacer análisis específicos. Se han detectado otras posibles deficiencias. Para el estudio del descriptor tamaño no se ha puesto en cuestión el criterio de 3 cm. con el fin de mantener la misma clasificación T1-T2 de 1997. Esta decisión, basada en reglas taxonómicas, ha "obligado" a los investigadores a estudiar los estratos pronósticos de forma imperativa en 2 grupos independientes: por un lado los casos de CB de tamaño igual o menor de 3 cm. y por otro en otro grupo de casos con CB mayor de 3 cm. En el futuro el tamaño tumoral debería ser tratado como una variable continua sin ninguna limitación para su análisis.

Todas las posibles limitaciones de todos los trabajos aquí publicados tienen una magnífica utilidad para ser consideradas en el diseño y aplicación del futuro registro de un estudio prospectivo que este comité ISC-IASLC propone para ser iniciado en enero de 2009 con el fin de colaborar en la realización de la clasificación TNM-estadios de 2016.

En esta enfermedad, con rangos de epidemia mundial, nunca es tarde para mejorar de una forma continuada su clasificación pronóstica en una formulación TNM-estadios lo más sencilla posible, sin ser simplista, y lo más completa posible, sin ser compleja.

La estadificación, según la Real Academia de la Lengua Española incluye la extensión de una neoplasia (TNM) "y la gravedad" de la misma (¿otros factores?). Si otros parámetros no TNM pudieran demostrar que tienen una influencia pronóstica significativa, tanto clínica como estadísticamente, sobre la clasificación TNM, se podría o debería incluir a esas nuevas variables en todo este sistema clasificatorio estadificador según pronóstico.

El coeficiente de determinación (R2) de la nueva clasificación mejora levemente el valor obtenido con la clasificación TNM de 1997 (30.4 sobre 29.4)<sup>7,8</sup>, pero ambos delatan que la información TNM disponible solo controla menos de un tercio de toda la variabilidad en relación al pronóstico. Por ello, además de mejorar de forma continua nuestra precisión en la clasificación TNM del Carcinoma Broncogénico es preciso seguir investigando si otros factores clínicos o funcionales<sup>12</sup> o moleculares<sup>13,14</sup> pueden mejorar esa predictibilidad pronóstica.

TABLA III.

Propuesta TNM-Estadios ISC-IASLC 2007  
Comparación con la estadificación TNM-UICC-AJCC-1997

Goldstraw P. J Thorac Oncol; 2007; 2 (supp 4): 142s-143s

No se modifica la clasificación ganglionar (N)

Descriptor T-M UICC-1997	Propuesta ISC-IASLC Apartados T-M	N0	N1	N2	N3
T1 (<=2 cm)	T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1 (<2-3 cm)	T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2 (<=5 cm)	T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2 (>5-7 cm)	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T2 (>7 cm)	T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T3 (invasion)	T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (nódulo ipsilobar)	T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (extension)	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1 (pulmón ipsilateral)	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
T4 (derrame pleural)	M1a	IV	IV	IV	IV
M1 (pulmón contralateral)	M1a	IV	IV	IV	IV
M1 (distancia)	M1b	IV	IV	IV	IV

BIBLIOGRAFÍA

1. The surgery of bronchogenic carcinoma in Spain. A descriptive study. The Cooperative Group on Bronchogenic Carcinoma of SEPAR (GCCB-S). Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Arch Bronconeumol 1995; 31: 303-9
2. Goldstraw P, Crowley JJ; on behalf of the IASLC International Staging Project. The International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Project on Lung Cancer. J Thorac Oncol 2006; 1: 281-6. <http://www.jto.org/pt/re/jto/pdfhandler.01243894-200605000-00002.pdf>;
3. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 1997; 111: 1710-7.
4. Rami-Porta R; Bronchogenic Carcinoma Co-operative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (GCCB-S). Reflections on the revisions in the international system for staging lung cancer. Chest 1998; 113: 1728-9.
5. 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: 812-6.
6. Lopez-Encuentra A, Duque-Medina JL, Rami-Porta R, de la Cámara AG, Ferrando P; Bronchogenic Carcinoma Co-operative Group

- of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery. Staging in lung cancer: is 3 cm a prognostic threshold in pathologic stage I non-small cell lung cancer? A multicenter study of 1,020 patients. *Chest* 2002; 121: 1515-20.
7. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al; on behalf of the International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 706-14.
  8. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, et al; on behalf of the International Staging Committee, Cancer Research and Biostatistics, Observers to the Committee and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Validation of the Proposals for Revision of the T, N, and M Descriptors and Consequent Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 694-705.
  9. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, et al; on behalf of the International Staging Committee, Cancer Research and Biostatistics, Observers to the Committee, Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 593-602.
  10. Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, et al; on behalf of the International Staging Committee, Cancer Research and Biostatistics, Observers to the Committee, Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 603-12.
  11. Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, et al; on behalf of the International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee, Cancer Research and Biostatistics, Observers to the Committee, and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the M Descriptors in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 686-93.
  12. Lopez-Encuentra A, Gomez de la Camara A, Rami-Porta R, Duque-Medina JL, de Nicolas JL, Sayas J; Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (GCCB-S). Previous tumour as a prognostic factor in stage I non-small cell lung cancer. *Thorax* 2007; 62: 386-90.
  13. Potti A, Mukherjee S, Petersen R, et al. A genomic strategy to refine prognosis in early-stage non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 570-80.
  14. Chen HY, Yu SL, Chen CH, et al. A five-gene signature and clinical outcome in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007; 356: 11-20.