

Carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas en estadio IA. Cirugía y patrones de mortalidad

J. Padilla, J.C. Peñalver, C. Jordá, V. Calvo, J. Escrivá, J. Cerón, A. García Zarza, J. Pastor y E. Blasco

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

OBJETIVO: Determinar las causas de mortalidad en los pacientes operados de un carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas (CBNACP) en estadio IA y el impacto que tiene en la supervivencia el hecho de no realizar una disección ganglionar sistemática, así como el número de ganglios resecaados.

PACIENTES Y MÉTODOS: Se estudió a 156 pacientes operados de un CBNACP y clasificados en el estadio IA de acuerdo con el sistema tumor, nódulo, metástasis patológico. Sólo se extirparon los ganglios palpables o visibles. La supervivencia se analizó con el método de Kaplan-Meier y las curvas se compararon mediante el test de rangos logarítmicos.

RESULTADOS: Al finalizar el estudio, 85 (54,5%) pacientes habían fallecido, 67 (42,9%) estaban vivos y 4 (2,5%) se habían perdido en el seguimiento. Veintitrés (14,7%) pacientes fallecieron por recidiva del CBNACP: 2 por recidiva local (1,2%), otros 2 en el ganglio mediastínico (1,2%) y 19 (12,1%) por metástasis a distancia. En 62 (39,7%) de los casos la causa de la muerte no estuvo relacionada con el CBNACP: 33 (21,1%) fallecieron por aparición de un nuevo cáncer, 18 de los cuales fueron broncogénicos, y 29 (18,5%) por enfermedades no tumorales. La supervivencia a los 5 años fue del 81,4%. Cuando no se extirpó ningún ganglio, la supervivencia fue del 88,9%, mientras que cuando se extirparon fue del 79,9%, aunque la diferencia no fue significativa ($p = 0,4073$).

CONCLUSIONES: En nuestra experiencia, ni el hecho de no realizar disección ganglionar sistemática ni el número de ganglios extirpados han tenido una influencia en la supervivencia a los 5 años. Un número considerable de pacientes falleció de una causa distinta del CBNACP del que se les había operado.

Palabras clave: Carcinoma broncogénico. Estadio IA. Cirugía. Disección ganglionar. Patrón de mortalidad.

Introducción

La cirugía sigue siendo el tratamiento de elección en determinados grupos de pacientes diagnosticados de carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas (CBNACP), en los que consigue una supervivencia a los 5 años del 80% aproximadamente en los tu-

Nonsmall Cell Lung Cancer in Stage IA: Mortality Patterns After Surgery

OBJECTIVE: To determine the causes of death in patients treated surgically for nonsmall cell lung cancer (NSCLC) in stage IA and to evaluate the impact on survival of not performing systematic lymph node dissection and of the number of nodes resected.

PATIENTS AND METHODS: The study sample consisted of 156 patients operated on for NSCLC and classified in stage IA according to TNM staging. Only palpable or visible lymph nodes were dissected. Kaplan-Meier survival curves were compared using a log-rank test.

RESULTS: At the end of the study, 85 (54.5%) patients had died, 67 (42.9%) were alive, and 4 (2.5%) were lost to follow up. Twenty-three (14.7%) died from a recurrence of NSCLC: 2 with local tumors (1.2%), 2 with mediastinal node involvement (1.2%), and 19 (12.1%) with distant metastasis. The cause of death was unrelated to NSCLC in 62 (39.7%) cases: 33 (21.1%) had a new tumor, 18 of which were bronchogenic, and 29 (18.5%) had nonmalignant disease. The 5-year survival rate was 81.4%. The rate was 88.9% among patients from whom no lymph nodes were excised and 79.9% among those with node excision, although the difference was not statistically significant ($P=0.4073$).

CONCLUSIONS: Our experience suggests that neither the fact of not performing systematic lymph node dissection nor the number of nodes resected has an impact on survival. A substantial number of patients died of causes unrelated to the NSCLC for which they had been treated.

Key words: Bronchogenic carcinoma. Stage IA. Surgery. Lymph node excision. Mortality.

mores clasificados en estadio IA patológico¹⁻³. Sin embargo, esta buena esperanza de vida puede verse condicionada por la comorbilidad asociada, debida fundamentalmente al hábito tabáquico^{4,5}, o por la aparición de un segundo carcinoma pulmonar^{1,6}. Por otro lado, algunos autores, basándose en el análisis retrospectivo de su experiencia, han llegado a la conclusión de que la práctica de la disección ganglionar sistemática puede ser prescindible en determinadas circunstancias⁷⁻¹¹. Trabajos recientes^{12,13} han comprobado que el número de ganglios extirpados condiciona significativamente el pronóstico en el estadio I patológico.

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

Recibido: 14-7-2004; aceptado para su publicación: 4-10-2004.

El objetivo de nuestro trabajo es, dada la elevada esperanza de vida, comprobar las causas de mortalidad en los pacientes operados de un CBNACP en estadio IA y el impacto que tiene en la supervivencia el hecho de no realizar una disección ganglionar sistemática, así como el número de ganglios resecaados.

Pacientes y métodos

Desde 1981 hasta 2001, un total de 158 pacientes afectados de un CBNACP fueron resecaados y clasificados en el estadio IA de acuerdo con el sistema tumor, nódulo, metástasis patológico, según la normativa propuesta por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica¹⁴. Se excluyó del estudio a 2 enfermos (1,2%) que fallecieron en el postoperatorio. Al resto (156 pacientes) se les practicó una resección completa, definida como tal cuando los bordes de resección no estaban invadidos macro o microscópicamente. Durante todo el período de estudio nuestra actitud quirúrgica no cambió, es decir, no practicamos disección ganglionar sistemática y sólo se procedió a extirpar los ganglios palpables o visibles; por tanto, los pacientes clasificados como N0 lo fueron porque no se visualizaron o palparon ganglios durante el tiempo quirúrgico, o bien porque, si existieron y se extirparon, el estudio histológico demostró que no estaban invadidos por el tumor. Ningún paciente recibió tratamiento adyuvante a la cirugía.

El sexo, la edad, la amplitud de la exéresis pulmonar practicada, la estirpe histológica, el diámetro tumoral, el número de ganglios extirpados y la causa de muerte fueron las variables seleccionadas para el estudio. Establecimos que había recidiva local cuando el tumor apareció en el mismo pulmón o en el muñón bronquial; recidiva locorregional cuando la enfermedad se manifestó en el mediastino o en los ganglios supraclaviculares, y metástasis a distancia cuando apareció en el pulmón contralateral o en otro órgano¹. La aparición de un segundo carcinoma broncogénico se consideró como tal cuando la estirpe histológica fue diferente o, si fue idéntica, cuando el intervalo entre ambos tumores fue de al menos 2 años o cuando el segundo tumor se localizó en un lóbulo o pulmón diferente sin afectación linfática común o metástasis en el momento del diagnóstico¹⁵.

En cuanto al análisis estadístico, se utilizó el método de Kaplan-Meier para el cálculo de la supervivencia, y las curvas se compararon mediante el test de rangos logarítmicos. La fecha de observación fue el 1 de enero de 2004.

Resultados

Entre los pacientes incluidos en el estudio había 149 varones y 7 mujeres. La edad media (\pm desviación estándar) fue de $61,6 \pm 8,8$ años (rango: 36-81 años). En 83 ocasiones el tumor se encontró casualmente, mientras que 73 pacientes presentaron síntomas. El tumor se localizó en el pulmón derecho en 93 pacientes y en el izquierdo en 63. Se realizaron 133 lobectomías, 9 bilobectomías y 14 segmentectomías. En cuanto a la estirpe histológica, 92 fueron epidermoides, 56 adenocarcinomas y 8 anaplásicos de células grandes. El tamaño medio fue de $2,2 \pm 0,8$ cm (rango: 0,1-3 cm). En 32 pacientes no se extirpó ningún ganglio y en 124 sí se resecaaron. La media del número de ganglios extirpados fue de $3,7 \pm 3,4$ (rango: 0-18 ganglios). En el momento del estudio, 85 pacientes (54,4%) habían fallecido, 4 (2,5%) se habían perdido durante el seguimiento y 67 (42,9%) estaban vivos.

TABLA I
Mortalidad por carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas y localización de la recidiva

Localización	N.º de pacientes
Recidiva local	2
Recidiva locorregional	2
Recidiva a distancia	19
Generalizada	5
Ósea	6
Sistema nervioso central	4
Hígado	1
Suprarrenal	1
Pulmonar	1
No determinada	1
Total	23

TABLA II
Mortalidad por una causa distinta del carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas

Causa	N.º de pacientes
IAM	9
EPOC	6
AVC	4
Neumonía	4
Otras	6
Neoplásica	33
Segundo carcinoma pulmonar	18
Vejiga	4
Esófago	3
Laringe	3
Hígado	3
Colon	1
Próstata	1
Total	62

IAM: infarto agudo de miocardio; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; AVC: accidente cerebrovascular.

En la tabla I se exponen las causas de muerte por recidiva del CBNACP. Dos pacientes (1,2%) presentaron una recidiva local, uno por generalización homolateral de un carcinoma bronquioloalveolar a los 15 meses de la intervención, y otro por aparición de un carcinoma epidermoide en el bronquio principal derecho a los 7 meses de habersele practicado una lobectomía inferior derecha. Otros 2 pacientes (1,2%) presentaron recidiva locorregional, uno en la región ganglionar de la ventana interaortopulmonar a los 18 meses de una lobectomía inferior izquierda con ganglio del hilio lobar negativo por un carcinoma epidermoide, y el segundo en ganglio paratraqueal derecho a los 45 meses de haber experimentado una lobectomía inferior derecha por un adenocarcinoma con ganglio del hilio lobar negativo. Diecinueve (12,1%) fallecieron de metástasis a distancia. El tiempo medio de aparición de la recidiva fue de 2,7 años, la mediana de 1,2 años y el rango de 0,3-16,2 años. En 3 pacientes la metástasis se manifestó después de los 5 años de seguimiento. En 62 pacientes (39,7%) la causa de fallecimiento no estuvo relacionada con el CBNACP del que se les había operado (tabla II): 29 (15,6%) fallecieron por causa no tumoral y 33 (21,1%) por la aparición de un segundo carcinoma, 18 de los cuales fueron broncogénicos (11,5%). El tiempo medio

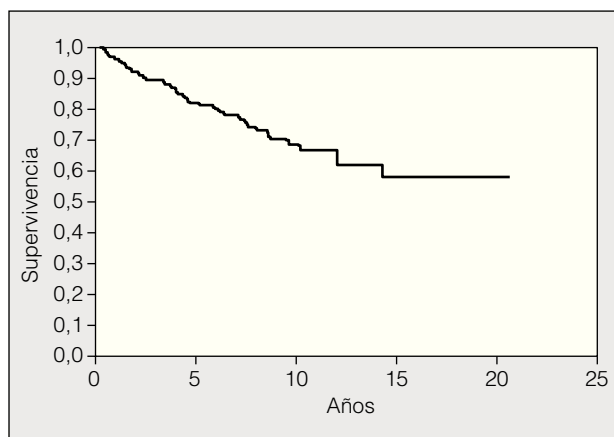


Fig. 1. Supervivencia global de la serie.

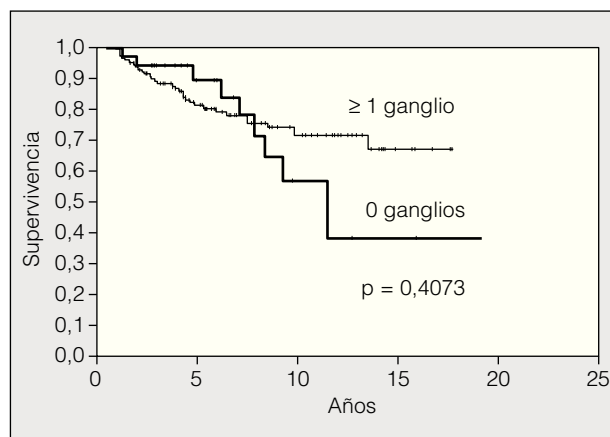


Fig. 2. Supervivencia y número de ganglios extirpados.

hasta el fallecimiento por otra causa distinta del CBNACP fue de 7,5 años, la mediana de 6,8 años y el rango de 0,2-16,9 años. El tiempo medio de aparición de un segundo carcinoma broncogénico fue de 5,7 años, la mediana de 4,7 años y el rango de 0,7-13 años.

En el momento del estudio 67 pacientes (42,9%) permanecían vivos y libres de enfermedad. Dos pacientes sobrevivían 4 años después de haberseles practicado una resección de metástasis cerebral única y radioterapia adyuvante. Seis pacientes desarrollaron un segundo carcinoma broncogénico y otros 3 desarrollaron tumores malignos en otra localización. El tiempo medio de supervivencia fue de 8,4 años, la mediana de 6,9 años y el rango de 2,2-20,7 años.

La supervivencia a los 5 y 10 años fue del 81,4 y el 68%, respectivamente (fig. 1). Cuando no se extirpó ningún ganglio, la supervivencia a los 5 años fue del 88,9%, mientras que fue del 79,9% cuando sí se extirparon (fig. 2), aunque la diferencia no fue significativa ($p = 0,4073$).

Discusión

Los pacientes a los que se les ha practicado cirugía por un CBNACP en estadio IA tienen un buen pronóstico a largo plazo, lo que nos permite valorar determinados aspectos de los patrones de mortalidad. En la actualidad existe un interés creciente por el impacto que tiene la comorbilidad en el pronóstico de los pacientes operados de un CBNACP, y algunos autores incluyen determinados indicadores de comorbilidad^{4,5} cuando analizan los factores que condicionan la supervivencia. Ciertamente, y coincidiendo con otros autores^{4,5,16}, hemos podido comprobar que un número importante de los pacientes intervenidos fallecen de una causa distinta del CBNACP del que se les había operado; en nuestra experiencia, un 39,7%.

En cuanto a la mortalidad debida al CBNACP hemos constatado, como apunta algún autor^{1,6}, que existen 2 patrones. El primero se caracteriza por la aparición de metástasis, fundamentalmente a distancia, las cuales suelen manifestarse tempranamente tras la cirugía, en nuestro caso, con una media de 2,7 años. El segundo está

determinado por la aparición de un segundo carcinoma, que suele manifestarse más tardíamente (media de 5,7 años en nuestra serie).

Uno de los aspectos más importantes, a nuestro juicio, es valorar los patrones de recidiva tumoral en pacientes sometidos o no a una disección ganglionar sistemática. Dejando al margen la morbilidad que puede producir la realización de dicha linfadenectomía¹⁷, el beneficio que puede comportar se plantea desde la doble perspectiva de la correcta estadificación del paciente y del impacto que puede tener en la supervivencia. En cuanto a la primera cuestión, existen diversos procedimientos, que van desde no realizar ningún tipo de muestreo hasta la disección ganglionar extendida^{18,19}. Parece obvio que cuanto más amplia sea la linfadenectomía practicada mayor será la probabilidad de acierto de la estadificación patológica²⁰. Sin embargo, este punto es conflictivo, ya que algunos autores no han comprobado que el porcentaje de N1 o N2 encontrados mediante la disección ganglionar sistemática sea significativamente diferente del obtenido mediante muestreo ganglionar de determinadas estaciones hiliares y mediastínicas^{8,20,21}; por ello algunos grupos proponen que sería suficiente el muestreo ganglionar de un número mínimo de ganglios²² o de determinadas estaciones preestablecidas según la localización del tumor²³. Contrariamente, otros grupos concluyen que es necesaria la disección ganglionar sistemática para una correcta estadificación^{1,24,25}. Esta técnica, impulsada principalmente por el grupo del National Cancer Center Hospital de Tokio²⁶, es la que ha obtenido un mayor grado de aceptación e incluye, junto a la extirpación de todos los ganglios del pulmón, la exéresis de todas las adenopatías mediastínicas homolaterales incluidas en bloque con la grasa mediastínica.

Parece existir una tendencia a considerar que la realización de la disección ganglionar sistemática podría observarse en determinadas circunstancias (tamaño, localización o estirpe tumoral), si el muestreo intraoperatorio de los ganglios hiliares es negativo. Este punto de vista, basado en el análisis retrospectivo de la experiencia de determinados autores, fundamentalmente de la escuela japonesa^{8,9,10,27}, incluido el National Cancer Center Hos-

pital de Tokio^{7,11,28}, no es compartido por otros que concluyen que es preciso realizarla en todos los pacientes, ya que el muestreo intraoperatorio de los ganglios hiliares no garantiza que no exista afectación ganglionar mediastínica, independientemente de la localización, el tamaño o la estirpe histológica^{1,24,25}.

Como hemos comentado anteriormente, nosotros realizamos una linfadenectomía “a demanda”, por lo que existiría la posibilidad de que determinados pacientes clasificados como N0 fueran, en realidad, N1 o N2. Si analizamos el patrón de recidiva tumoral de nuestra serie, sólo en 2 casos (1,2%) la recidiva se localizó en el ganglio mediastínico, a los 18 y 45 meses, respectivamente, de la intervención. Por otra parte, la realización de una disección ganglionar sistemática no garantiza que la recidiva no aparezca en el ganglio mediastínico^{1,29}.

El impacto de la linfadenectomía ganglionar sistemática sobre la supervivencia de los pacientes clasificados en estadio I es incierto según el análisis de algunos estudios aleatorios. Izbicki et al³⁰ y Sugi et al⁸ no han observado diferencia alguna en la supervivencia, mientras que en el estudio de Wu et al³¹, que incluía a 321 pacientes clasificados en estadio I y recogidos prospectivamente, la supervivencia fue significativamente mejor en los pacientes sometidos a una disección ganglionar sistemática con respecto a los pacientes sometidos a muestreo. Por el contrario, en una serie de pacientes con tumores clasificados en estadio IA clínico, Funatsu et al³² observan que 61 pacientes sometidos a disección ganglionar sistemática tuvieron una supervivencia a los 5 años del 70%, significativamente peor que la de 64 pacientes a los que no se practicó dicha disección, en quienes fue del 90%. En nuestra experiencia, la supervivencia a los 5 años fue del 81,4%, similar a la observada por otros grupos que practican disección ganglionar sistemática¹⁻³.

Recientemente algunos autores^{12,13} han comprobado que el número de ganglios extirpados condiciona de forma significativa el pronóstico en el estadio IA patológico, con una supervivencia a los 5 años en torno al 70%, siendo significativamente mejor cuanto mayor es el número de ganglios resecados. En nuestra serie, el número de ganglios extirpados no mostró influencia alguna sobre la supervivencia, que, como ya hemos comentado, fue algo superior a la comunicada por estos autores.

En conclusión, un número importante de pacientes operados de un CBNACP en estadios tempranos fallecen por causas distintas de éste, por lo que sería recomendable incluir variables de comorbilidad en el estudio de los factores pronósticos^{4,5}. Por otro lado, el papel de la linfadenectomía en la cirugía oncológica continúa siendo un tema a debate³³, del cual no puede sustraerse el CBNACP¹⁹. Esperemos que los resultados de un ensayo aleatorizado, cerrado recientemente por el American College of Surgeons Oncology Group, arrojen algo de luz sobre este polémico tema³⁴.

BIBLIOGRAFÍA

- Martini N, Bains MS, Burt ME, Zakowski MF, McCormack P, Rusch VW, et al. Incidence of local recurrence and second primary tumor in resected stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;109:120-9.
- Inoue K, Sato M, Fujimura S, Sakurada A, Takahashi S, Usuda K, et al. Prognostic assessment of 1310 patients with non-small-cell lung cancer who underwent complete resection from 1980 to 1993. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;116:407-11.
- Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, Asamura H. Prognosis and survival after resection for bronchogenic carcinoma based on the 1997 TNM-staging classification: the Japanese experience. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:1759-64.
- Battafarano RJ, Piccirillo JF, Meyers BF, Hsu H-S, Guthrie TJ, Cooper JD, et al. Impact of comorbidity on survival after surgical resection in patients with stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;123:280-7.
- Iizasa T, Suzuki M, Yusufuku K, Iyoda A, Otsuji M, Yoshida S, et al. Preoperative pulmonary function as a prognostic factor for stage I non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2004;77:1896-903.
- Rice D, Kim HV, Sabichi A, Lippman S, Lee JJ, Williams B, et al. The risk of second primary tumors after resection of stage I nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2003;76:1001-8.
- Asamura H, Nakayama H, Kondo H, Tsuchiya R, Shimamoto Y, Naruke T. Lymph node involvement, recurrence, and prognosis in resected small, peripheral, non-small-cell lung carcinomas: are these carcinomas candidates for video-assisted lobectomy? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;111:1125-34.
- Sugi K, Nawata K, Fujita N, Ueda K, Tanaka T, Matsuoka T, et al. Systematic lymph node dissection for clinically diagnosed peripheral non-small-cell lung cancer less than 2 cm in diameter. *World J Surg.* 1998;22:290-4.
- Oda M, Watanabe Y, Shimizu J, Murakami S, Ohta Y, Sekido N, et al. Extent of mediastinal node metastasis in clinical stage I non-small-cell lung cancer: the role of systematic nodal dissection. *Lung Cancer.* 1998;22:23-30.
- Koike T, Terahima M, Takizawa T, Kurita Y, Yokoyama A. Clinical analysis of small-sized peripheral lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;115:1015-20.
- Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, Nakayama H, Asamura H. Lymph node sampling in lung cancer: how should it be done? *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;19:17-24.
- Wu Y-C, Jeff Lin C-F, Hsu W-H, Huang B-S, Huang M-H, Wang L-S. Long-term results of pathological stage I non-small cell lung cancer: validation of using the number of totally removed lymph nodes as a staging control. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;24:994-1001.
- Gajra A, Newman N, Gamble GP, Kohman LJ, Graziano SL. Effect of number of lymph nodes sampled on outcome in patients with stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21:1029-34.
- Grupo de Trabajo de la SEPAR. Normativa actualizada (1998) sobre diagnóstico y estadificación del carcinoma broncogénico. *Arch Bronconeumol.* 1998;34:437-52.
- Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1975;70:606-11.
- Marcus P, Bergstrahl E, Fagerstrom R, Williams D, Fontana R, Taylor W, et al. Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: impact of extended follow-up. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:1308-16.
- Bollen EC, Van Duin CJ, Theunissen PH, Vt Hof-Grootenboer BE, Blijham GH. Mediastinal lymph node dissection in resected lung cancer: morbidity and accuracy of staging. *Ann Thorac Surg.* 1993;55:961-6.
- Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (GCCB-S). Estadificación ganglionar intraoperatoria en la cirugía del carcinoma broncogénico. Documento de consenso. *Arch Bronconeumol.* 2001;37:495-503.
- Keller SM. Complete mediastinal lymph node dissection – does it make a difference? *Lung Cancer.* 2002;36:7-8.
- Keller SM, Adak S, Wagner H, Johnson DH, Eastern Cooperative Oncology Group. Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stage II and IIIa non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2000;70:358-65.
- Izbicki JR, Passlick B, Karg O, Bloechle C, Pantel K, Knoefel WT, et al. Impact of radical systematic mediastinal lymphadenectomy on tumor staging in lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1995;59:209-14.
- Ginsberg R, Cox J, Green M, Bulzebruck H, Grunewald D, Harper P, et al. Consensus report: Staging Classification Committee. *Lung Cancer.* 1997;17:11S-3S.

PADILLA J, ET AL. CARCINOMA BRONCOGÉNICO NO ANAPLÁSICO DE CÉLULAS PEQUEÑAS EN ESTADIO IA.
CIRUGÍA Y PATRONES DE MORTALIDAD

23. 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.
24. Takizawa T, Terashima M, Koike T, Akamatsu H, Kurita Y, Yokoyama A. Mediastinal lymph node metastasis in patients with clinical stage I peripheral non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;113:248-52.
25. Graham AN, Chan KJ, Pastorino U, Goldstraw P. Systematic nodal dissection in the intrathoracic staging of patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;117:246-51.
26. Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S. Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1978;76:832-9.
27. Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, Miyamoto Y. Proposal for reasonable mediastinal lymphadenectomy in bronchogenic carcinomas: role of subcarinal nodes in selective dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;116:949-53.
28. Asamura H, Nakayama H, Kondo H, Tsuchiya R, Naruke T. Lobe-specific extent of systematic lymph node dissection for non-small cell lung carcinomas according to a retrospective study of metastasis and prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999; 117:1102-11.
29. Yano T, Hara N, Ichinose Y, Asoh H, Yokohama H, Ohta M, et al. Local recurrence after complete resection for non-small-cell cancer of the lung. Significance of local control by radiation treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994;107:8-12.
30. Izbicki JR, Passlick B, Pantel K, Pichlmeier U, Hosch SB, Karg O, et al. Effectiveness of radical systematic mediastinal lymphadenectomy in patients with resectable non-small cell lung cancer. *Ann Surg*. 1998;227:138-44.
31. Wu Y, Huang Z, Wang S, Yang X, Ou W. A randomized trial of systematic nodal dissection in resectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2002;36:1-6.
32. Funatsu T, Matsubara Y, Ikeda S, Hatakenaka R, Hanawa T, Ishida H. Preoperative mediastinoscopic assessment of N factors and the need for mediastinal lymph node dissection in T1 lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994;1994:321-8.
33. Sigurdson ER. Lymph node dissection: is it diagnostic or therapeutic? *J Clin Oncol*. 2003;21:965-7.
34. American College of Surgeons Oncology Group. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with NO or N1 (less than hilar) non-small cell lung carcinoma. Disponible en: <http://www.acosog.org>