

## Original

## Carcinoma broncogénico no microcítico en estadio IB. Impacto del número de adenopatías analizadas en la supervivencia

José Cerón<sup>a,\*</sup>, Juan Carlos Peñalver<sup>a</sup>, Carlos Jordá<sup>b</sup> y José Padilla<sup>a</sup><sup>a</sup> Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España<sup>b</sup> Servicio de Cirugía Torácica, Hospital de la Ribera, Alzira, Valencia, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 18 de diciembre de 2007

Aceptado el 26 de mayo de 2008

## Palabras clave:

Carcinoma broncogénico

Estadio IB

Cirugía

Supervivencia

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** determinar las causas de mortalidad en los pacientes operados de un carcinoma broncogénico no microcítico (CBNM) en estadio IB, así como el impacto que en la supervivencia tiene el número de adenopatías analizadas.

**Pacientes y método:** se ha estudiado a 300 pacientes operados de CBNM en estadio IB 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:** la edad media ( $\pm$  desviación estándar) de los pacientes (280 varones) era de  $62,9 \pm 9,7$  años. Se realizaron 84 neumonectomías, 186 lobectomías, 23 bilobectomías y 7 segmentectomías. La histología más frecuente fue el carcinoma epidermoide. La media del número de ganglios extirpados fue  $5,05 \pm 5,01$ . En el momento del estudio, 201 pacientes (67%) habían fallecido, el 63,2% por causas relacionadas con el CBNM. La supervivencia global de la serie a los 5 años se estableció en el 51,9% (mediana: 5,50 años; intervalo de confianza [IC] del 95%, 4,14-6,87), mientras que la supervivencia a los 5 años relacionada con el CBNM se estableció en el 61,87% (mediana: 11,05 años; IC del 95%, 7,63-14,48). El tamaño tumoral y el número de adenopatías analizadas condicionaron significativamente la supervivencia. En el análisis multivariante mantuvieron la significación estadística ( $p < 0,0001$ ) en su correlación con el riesgo de muerte por CBNM, con unos riesgos relativos de 1,158 (IC del 95%, 1,081-1,240) y 0,387 (IC del 95%, 0,254-0,591) respectivamente.

**Conclusión:** además del estadio y del tamaño tumoral, el número de adenopatías analizadas en total condiciona de forma significativa la supervivencia en pacientes intervenidos de CBNM en estadio IB patológico, por lo que el tratamiento quirúrgico debe incluir el análisis del mayor número posible de adenopatías.

© 2007 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Stage IB Non-Small Cell Lung Cancer: Impact of the Number of Lymph Nodes Examined on Survival

## ABSTRACT

## Key words:

Bronchogenic carcinoma

Stage IB

Surgery

Survival

**Introduction and Objectives:** To determine the causes of death in patients operated on for stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC) and to assess the impact on survival of the number of lymph nodes removed.

**Patients and Method:** We studied 300 patients operated on for stage IB NSCLC. Only palpable or visible lymph nodes were excised. Kaplan-Meier survival estimates were calculated and the survival curves were compared using the log-rank test.

**Results:** The mean (SD) age of the patients was 62.9 (9.7) years; 280 were men, 20 were women. Pneumonectomy was performed in 84 patients, lobectomy in 186, double lobectomy in 23, and segmentectomy in 7. Squamous cell carcinoma was the most common histologic type. The mean number of lymph nodes excised was 5.05 (5.01). At the time of the study 201 patients (67%) had died, 63.2% from causes related to the NSCLC. Overall 5-year survival for the patient series was 51.9% (median, 5.50 years; 95% confidence interval [CI], 4.14-6.87 years), though the 5-year survival rate was 61.87% after non-NSCLC-related deaths were excluded (median, 11.05 years; 95% CI, 7.63-14.48 years). Tumor size and the number of lymph nodes examined significantly affected survival. In the multivariate analysis, these 2 variables were also significantly correlated with the risk of death from NSCLC ( $P < .0001$ ), with relative risks of 1.158 (95% CI, 1.081-1.240) and 0.387 (95% CI, 0.254-0.591), respectively.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ceronjs@yahoo.es (J. Cerón).

**Conclusion:** Besides being affected by stage and tumor size, survival in patients operated on for stage IB NSCLC is significantly influenced by the total number of lymph nodes examined. Therefore, surgical treatment of such patients should include the examination of as many lymph nodes as possible.

© 2007 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El cáncer de pulmón es uno de los principales problemas en todo el mundo, con una incidencia creciente en los países desarrollados debido al hábito tabáquico y al incremento de su consumo, sobre todo en las mujeres. En España, la incidencia y la mortalidad por cáncer de pulmón también han aumentado en las últimas décadas<sup>1</sup>.

En los estadios iniciales del carcinoma broncogénico no microcítico (CBNM), la cirugía sigue siendo el tratamiento de elección<sup>2-4</sup>. Sin embargo, la amplitud de la exéresis pulmonar, la necesidad y la extensión de la disección ganglionar mediastínica son temas de actualidad, con opiniones encontradas. Algunos autores son defensores incondicionales de la disección ganglionar sistemática<sup>4-7</sup>, mientras que otros<sup>8-10</sup> han propuesto disecciones ganglionares más selectivas. Reflejo de esta controversia, son los intentos de establecer consensos en cuanto a la definición de cirugía completa para el tratamiento del CBNM<sup>11</sup>.

Más allá de la importancia de la extensión de la linfadenectomía, algunos autores han demostrado que también el número de adenopatías analizadas condiciona significativamente la supervivencia de los pacientes afectados de un CBNM en estadio I<sup>12-14</sup>. En un estudio de nuestro grupo publicado en 2005<sup>15</sup>, se estableció que en el estadio IA ni el hecho de no realizar disección ganglionar sistemática ni el número de adenopatías analizadas condicionaban significativamente la supervivencia.

El objetivo del presente trabajo ha sido determinar las causas de mortalidad en los pacientes operados de un CBNM en estadio IB y el impacto que tiene en la supervivencia el número de adenopatías analizadas.

## Pacientes y método

Se ha realizado un estudio observacional, retrospectivo y analítico de los pacientes intervenidos de CBNM en el Hospital Universitario La Fe entre 1990 y 2000, y clasificados en estadio IB patológico según la normativa propuesta por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica<sup>16</sup>. A todos ellos se les realizó una resección tumoral completa, definida como tal cuando los bordes de resección no estaban macro o microscópicamente invadidos. Se excluyó a aquellos que fallecieron en el postoperatorio inmediato (primeros 30 días).

No se realizó disección ganglionar sistemática, sino a demanda, es decir, sólo se extirparon los ganglios linfáticos que se veían o tocaban en el campo quirúrgico tras la exploración de las distintas estaciones ganglionares; por lo tanto, los pacientes clasificados como N0 lo fueron porque no se visualizaron o palparon ganglios durante la cirugía, o bien porque, si se extirparon, fueron histológicamente negativos para tumor. Ningún paciente recibió tratamiento adyuvante a la cirugía.

Las variables seleccionadas para el estudio fueron el sexo, la edad, la forma de presentación del CBNM, la localización tumoral (central o periférica), la amplitud de la cirugía, la estirpe histológica, el tamaño tumoral, el número de adenopatías analizadas y las causas de muerte.

Se estableció que había recidiva local cuando el tumor apareció en el mismo pulmón o en el muñón bronquial; recidiva locoregional 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 órgano<sup>4</sup>. La aparición de un segundo CBNM se consideró como tal cuando la estirpe histológica fue diferente o, si fue idéntica, cuando el intervalo entre los 2 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 diagnóstico<sup>17</sup>.

## Análisis estadístico

Para el cálculo de la supervivencia se estableció que los fallecidos por cáncer eran aquellos pacientes cuya causa de muerte fue: CBNM, segundo CBNM y causa desconocida. El método de Kaplan-Meier se utilizó para calcular la supervivencia y las curvas se compararon mediante el test de rangos logarítmicos. El análisis multivariante se realizó mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox y sólo se incluyeron las variables que habían sido significativas en el análisis univariante. Se estableció como estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . La fecha de observación fue el 1 de enero de 2007.

## Resultados

Se incluyó en el estudio a un total de 300 pacientes, de los que 280 eran varones y 20 mujeres. La edad media ( $\pm$ desviación estándar) fue de  $62,9 \pm 9,7$  años (rango: 35-87 años). En 102 ocasiones el diagnóstico de CBNM fue un hallazgo casual, mientras que 198 fueron sintomáticos. Entre los síntomas más frecuentes destacan la tos más esputo hemoptoico (37,4%) y el síndrome catarral (23,7%). El tumor se localizó en el pulmón derecho en 145 pacientes y en el izquierdo en 155, fue central en el 40% y periférico en el 60%.

Se realizaron 84 neumonectomías, 186 lobectomías, 23 bilobectomías y 7 segmentectomías. En cuanto a la estirpe histológica, 204 fueron epidermoides, 62 adenocarcinomas, 7 bronquioloalveolares, 24 anaplásicos de células grandes, 2 de células claras y un adenocarcinoma productor de mucina.

El tamaño tumoral medio fue de  $5,01 \pm 2,28$  cm (rango: 0,1-15 cm). En 31 pacientes no se extirpó ninguna adenopatía. La media del número de ganglios extirpados se estableció en  $5,05 \pm 5,01$  (rango: 0-42). Los detalles de la distribución del número de adenopatías se describen en la *tabla 1*. Los pacientes fueron divididos en cuartiles en base al número de ganglios extirpados y su localización.

La mediana de seguimiento de los pacientes de la serie fue de 5,43 años. En el momento del estudio, 201 (67%) habían fallecido, 87 (29%) estaban vivos y 12 (4%) se habían perdido durante el seguimiento. De los fallecidos, 126 (63,2%) habían muerto por causas relacionadas con el CBNM, 69 (34,3%) por causas distintas del CBNM y en 6 casos (2,5%) desconocemos la causa del fallecimiento. Las causas de muerte relacionadas y no relacionadas con el CBNM se detallan en las *tablas 2 y 3*, respectivamente.

El tiempo medio hasta el fallecimiento por CBNM fue de  $2,58 \pm 2,40$  años (rango: 0,25-11,85 años), y hasta el fallecimiento por causa distinta del CBNM fue de  $6,1 \pm 4,1$  años (rango: 0,08-15,73 años). El tiempo medio hasta el fallecimiento por un

**Tabla 1**  
Adenopatías analizadas según su localización y distribución de pacientes por cuartiles\*

Localización, Media ± DE (rango)	
N1	3,14 ± 3,4 (0-32)
N2	1,94 ± 2,9 (0-21)
Total	5,05 ± 5,0 (0-42)
<b>Cuartiles*, N°. de adenopatías (%)</b>	
0-2	106 (35,3)
3-4	68 (22,7)
5-6	68 (22,7)
≥7	55 (18,3)

DE: desviación estándar; N1: adenopatías analizadas en el territorio hiliar o distal a él (estación 10 o superior)<sup>18</sup>; N2: adenopatías analizadas en el mediastino (estación inferior a 10)<sup>18</sup>.

\* Cuartiles de pacientes, divididos en base al total de adenopatías muestreadas (N1+N2).

**Tabla 2**  
Mortalidad por carcinoma broncogénico no microcítico (CBNM) y localización de la recidiva

Causas de muerte	N°. de pacientes (%)
Recidiva local	5 (4,0%)
Recidiva locorregional	13 (10,3%)
Recidiva a distancia	69 (54,7%)
Generalizada	6 (4,7%)
Sistema nervioso central	24 (19,1%)
Hueso	16 (12,7%)
Pulmón	10 (7,9%)
Hígado	6 (4,7%)
Suprarrenal	2 (1,6%)
Piel	2 (1,6%)
Páncreas	1 (0,8%)
Pared torácica	1 (0,8%)
Músculo	1 (0,8%)
Cáncer no determinado	15 (11,9%)
Segundo CBNM	24 (19,1%)
Total	126 (100%)

segundo CBNM fue de 5,77 ± 3,50 años (rango: 1,17-15,43 años). La supervivencia global de la serie a los 5 años se estableció en el 51,9%, con una mediana de 5,50 años (intervalo de confianza [IC] del 95%, 4,14-6,87), mientras que la supervivencia a los 5 años relacionada con el CBNM fue del 61,87%, con una mediana de 11,05 años (IC del 95%, 7,63-14,48).

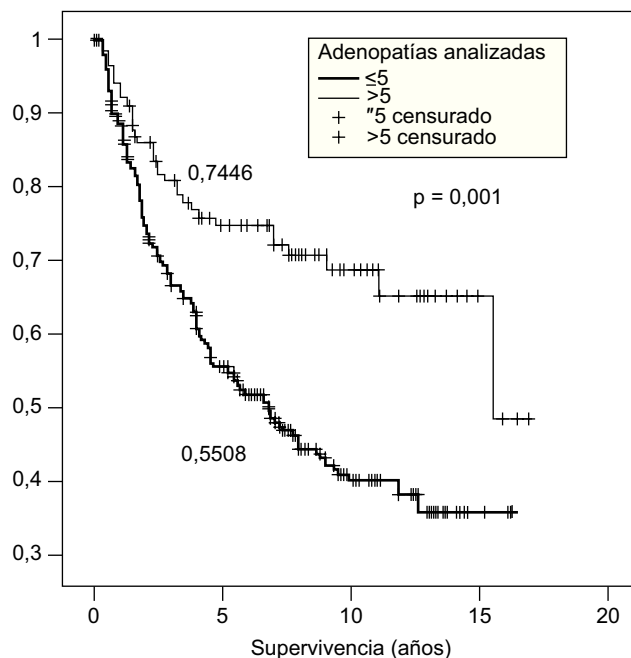
Cuando se analizaron los posibles factores que habían condicionado la supervivencia a largo plazo relacionada con el CBNM, sólo el tamaño tumoral en centímetros y el número de adenopatías analizadas (figs. 1 y 2) demostraron condicionar de forma significativa la supervivencia (tabla 4). En el análisis multivariante, tanto el tamaño tumoral como el número de adenopatías analizadas (mayor o menor de 5) mantuvieron una fuerte significación estadística (p < 0,0001) en su correlación con el riesgo de muerte por CBNM, con unos riesgos relativos de 1,158 (IC del 95%, 1,081-1,240) y 0,387 (IC del 95%, 0,254-0,591), respectivamente.

**Discusión**

En nuestra experiencia, el tamaño tumoral y el número de adenopatías analizadas condicionaron significativamente la supervivencia del CBNM en estadio IB. Se han establecido otros factores pronósticos en la supervivencia de estos pacientes, como

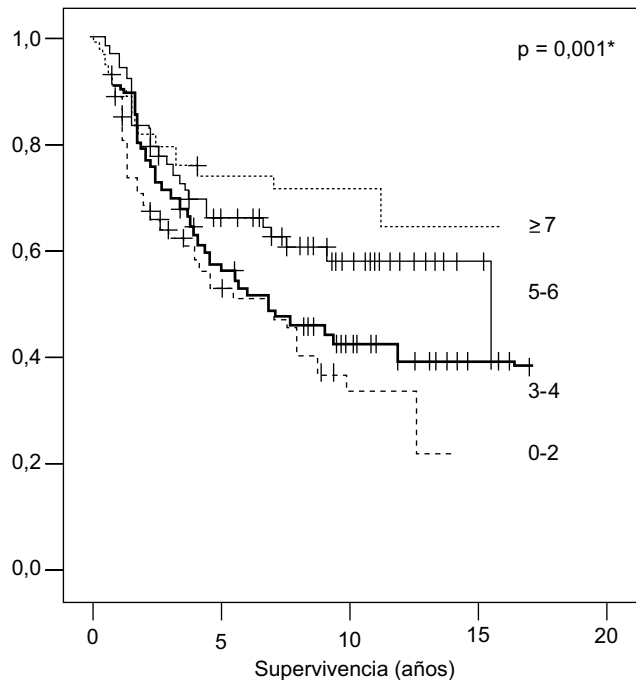
**Tabla 3**  
Mortalidad por causa distinta del carcinoma broncogénico no microcítico

Causa de muerte	N°. de pacientes (%)
Infarto agudo de miocardio	12 (17,4%)
Accidente vascular cerebral	9 (13,1%)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	5 (7,4%)
Neumonía	4 (5,9%)
Traumatismo craneoencefálico	2 (2,9%)
<b>Cardiovasculares</b>	
Aneurisma aorta	2 (2,9%)
Cor pulmonale	2 (2,9%)
Insuficiencia cardíaca	2 (2,9%)
Muerte súbita	2 (2,9%)
Isquemia intestinal	1 (1,4%)
<b>Neoplásicas</b>	
Vejiga	3 (4,4%)
Próstata	2 (2,9%)
Tráquea	1 (1,4%)
Recto	4 (5,9%)
Laringe	1 (1,4%)
Melanoma	1 (1,4%)
Linfoma	1 (1,4%)
Estómago	1 (1,4%)
Sistema nervioso central	1 (1,4%)
Complicaciones de otras cirugías	3 (4,4%)
Pluripatología	2 (2,9%)
Úlcera hemorrágica	2 (2,9%)
Insuficiencia hepática	2 (2,9%)
Adicción a drogas por vía parenteral	1 (1,4%)
Enfermedad de Alzheimer	1 (1,4%)
Violencia de género	1 (1,4%)
Enfermedad de Parkinson	1 (1,4%)
<b>Total</b>	<b>69 (100%)</b>



**Figura 1.** Supervivencia en el carcinoma broncogénico no microcítico en función de las adenopatías analizadas.

el hábito tabáquico, el sexo, la edad y el tipo histológico<sup>19-21</sup>. Sin embargo, en nuestra serie ninguna de estas variables alcanzó la significación estadística (tabla 4).



**Figura 2.** Supervivencia en el carcinoma broncogénico no microcítico en función de las adenopatías analizadas (cuartiles). \*Sólo significativo al comparar entre sí los cuartiles 2 y 3; 1 y 4, y 2 y 4.

El tamaño tumoral es un factor que condiciona la supervivencia del CBNM, como acepta la mayoría de los autores, y en este caso la discusión se centra en determinar el mejor punto de corte para identificar los distintos grupos pronósticos. En nuestra serie representa un factor pronóstico de primer orden, pues es la primera variable que entra en regresión, con un riesgo relativo de 1,158 (IC del 95%, 1,081-1,240).

Si bien la cirugía continúa siendo el tratamiento de elección en el CBNM en estadios iniciales, el tipo de intervención y sobre todo la extensión de la linfadenectomía mediastínica son temas controvertidos<sup>22,23</sup>. En nuestra experiencia, contrariamente a lo comunicado por otros autores<sup>13,14</sup>, no habíamos observado que el número de adenopatías analizadas influyera en modo alguno en la supervivencia de los pacientes clasificados en estadio IA<sup>15,24</sup>. Sin embargo, con respecto al estadio IB, el número de ganglios analizados sí tuvo un impacto significativo en la supervivencia ( $p = 0,0001$ ), de manera que los pacientes a quienes se habían extirpado 5 o más adenopatías durante la cirugía sobrevivían más (un 74,46% a los 5 años) que aquellos a los que se analizaban menos de 5 (un 55,08% a los 5 años).

Hay defensores incondicionales de la disección ganglionar mediastínica sistemática (DGMS), clásicamente representados por Naruke et al<sup>25-27</sup>, que siguen manteniendo que este tipo de disección ganglionar es la que mejores resultados ofrece en cuanto a supervivencia. En la misma línea, Martini et al<sup>4</sup> defendieron la necesidad de una disección sistemática para la correcta estadificación del CBNM, ya que tuvo una influencia más que evidente en la supervivencia de su serie: la supervivencia global a los 5 años fue del 75% frente al 59% cuando realizaban DGMS. Sin embargo, más recientemente algunos autores de la escuela japonesa<sup>8-10,28</sup> han demostrado en diversas series diferencias no significativas en cuanto a la supervivencia al comparar grupos a los que se les practicaba DGMS con otros a los que se habían realizado disecciones ganglionares menos extensas. En un estudio prospectivo y aleatorizado en tumores menores de 2 cm, Sugi et al<sup>8</sup> demostraron que no había diferencias significativas entre ambos grupos, pues la tasa de supervivencia a los 5 años fue del 81% en el

**Tabla 4**

Análisis univariante para la supervivencia relacionada con el carcinoma broncogénico no microcítico

Variable	Supervivencia a 5 años (%)	p
<b>Sexo</b>		
Varón	62,83	NS
Mujer	47,41	
<b>Edad (años)</b>		
> 60	60,93	NS
< 60	62,40	
<b>Síntomas</b>		
Sí	60,93	NS
No	58,09	
<b>Exéresis</b>		
Neumonectomía	65,38	NS
No neumonectomía	60,51	
<b>Histología</b>		
Epidermoide	63,93	NS
No epidermoide	67,52	
<b>Tamaño tumoral (cm)</b>		
< 3	75,44	0,01
> 3	58,58	
< 5	68,82	0,0003
> 5	47,91	
<b>Localización</b>		
Central	66,35	NS
Periférico	58,76	
<b>Adenopatías analizadas</b>		
> 5	74,46	0,0001
= 5	55,08	
<b>Adenopatías analizadas (cuartiles)<sup>a</sup></b>		
0-2	56,74	0,001 <sup>b</sup>
3-4	53,20	
5-6	66,39	
≥ 7	74,25	

NS: no significativo.

<sup>a</sup> Cuartiles de pacientes divididos en base al total de adenopatías analizadas.

<sup>b</sup> Sólo significativo al comparar entre sí los cuartiles 2 y 3; 1 y 4, y 2 y 4.

grupo de DGMS y del 84% en el grupo de muestreo ganglionar sistemático (MGS). Okada et al<sup>9</sup> también han publicado una serie de 377 pacientes en estadio I, en la que tampoco encuentran diferencias significativas en la supervivencia según hubieran practicado DGMS o MGS ( $p = 0,376$  para supervivencia sin enfermedad).

Abundando más en la polémica, Gajra et al<sup>13</sup> y Wu et al<sup>14</sup> han establecido que, además de la extensión de la linfadenectomía, es importante el número de adenopatías analizadas, ya que afecta de manera significativa a la supervivencia de los pacientes con CBNM en estadio I. Gajra et al<sup>13</sup> analizan de forma retrospectiva a 442 pacientes en estadio I tratados mediante cirugía y alguna forma de muestreo ganglionar. Sus resultados arrojan diferencias significativas ( $p < 0,0001$ ) en la supervivencia dependiendo del tipo de disección realizada (muestreo aleatorio, MGS o DGMS). Además, cuando analizan el número de adenopatías estudiadas por cuartiles (<4; 4-6; 7-9, y >9) y establecen el punto de corte en la media (6 ganglios), también observan diferencias significativas

en la supervivencia. Este punto de corte de 6 se define en su artículo como el número mínimo de adenopatías que deben estudiarse para una correcta estadificación del factor N, lo que se aproxima a nuestros resultados. Por su parte, Wu et al<sup>14</sup>, que analizan de forma retrospectiva a 321 pacientes en estadio I y con tratamiento quirúrgico, establecen el punto de corte en 15 adenopatías analizadas y consideran que el número de adenopatías es una referencia de calidad de la linfadenectomía.

Cuando analizamos las causas concretas de mortalidad por CBNM en nuestra serie, observamos que la más frecuente fue la debida a metástasis a distancia, sobre todo en el sistema nervioso central y huesos. Estos resultados, coincidentes con los de otros autores<sup>15,26</sup>, pueden inducir a considerar el CBNM una enfermedad sistémica, aun cuando se encuentre en un estadio inicial, que ha sido el objeto de este estudio. Por otra parte, la recidiva local, bronquial o mediastínica, fue escasa (14,3%) y podría haberse visto condicionada por la práctica de una linfadenectomía a demanda. Sin embargo, la realización de un muestreo sistemático o de una linfadenectomía sistemática no garantiza que no vaya a desarrollarse una recidiva mediastínica<sup>29</sup>.

El hecho de no realizar una disección ganglionar extensa podría repercutir en la correcta estadificación de los pacientes con CBNM, de manera que se les subestadificara. Por este motivo, al estudiar más adenopatías habría más probabilidades de detectar metástasis y se clasificaría a estos pacientes en estadios más avanzados (fenómeno de Will-Rogers<sup>30</sup>). Este hecho tendría un impacto en la supervivencia. Sin embargo, este punto no está tan aceptado. Izbicki et al<sup>31</sup> encontraron que en los pacientes con enfermedad pN0 la linfadenectomía no influía en la supervivencia. Tampoco en los pacientes con afectación ganglionar limitada (pN1 y pN2) la linfadenectomía parecía prolongar el período sin recaídas. En este sentido, otros autores<sup>8-10</sup> tampoco han observado unos mejores resultados en pacientes a los que se efectuó linfadenectomía de forma sistemática. Por el contrario, Wu et al<sup>19</sup> comprobaron que la linfadenectomía sistemática tenía un impacto beneficioso en la supervivencia. Ante esta situación, habrá que esperar a los resultados del estudio aleatorizado ACOSOG Z0030<sup>32</sup>, que analiza la supervivencia en función de la linfadenectomía realizada, para tener una base más firme que aclare, tras muchos años de discusión, cuál es el mejor tratamiento quirúrgico del CBNM en estadios iniciales.

En conclusión, el hecho de no realizar una disección ganglionar sistemática podría repercutir en la correcta estadificación del CBNM. Parece obvio que cuanto más amplia sea la linfadenectomía practicada, mayor será la probabilidad de acierto en la estadificación patológica. Una linfadenectomía a demanda puede condicionar una subestadificación, lo que tendría un impacto en la supervivencia y se reflejaría en una tasa elevada de recidiva locoregional. En nuestra experiencia, la tasa de recidiva locoregional no fue superior a la comunicada por otros autores que practican disección ganglionar sistemática, y la supervivencia tampoco fue mayor. Sin embargo, a la vista de nuestros resultados, el impacto que el número de ganglios analizados tiene en la supervivencia obliga a una disección ganglionar mediastínica lo más amplia posible.

## Bibliografía

1. Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology Thoracic Surgery (GCCB-S). Clinical tumour size and prognosis in lung cancer. *Eur Respir J*. 1999;14:812-6.
2. 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.
3. Manser R, Wright G, Hart D, Byrnes G, Campbell DA. Surgery for early stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(1):CD004699.
4. Martini N, Bains MS, Burt ME, Zakowski MF, McCormack P, Rusch VW, et al. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;109:120-9.
5. Deslauriers J, Gregoire J. Surgical therapy of early non-small cell lung cancer. *Chest*. 2000;117(4 Suppl 1):104-9.
6. Nesbitt JC, Putnam Jr JB, Walsh GL, Roth JA, Mountain CF. Survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1995;60:466-72.
7. 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.
8. 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.
9. Okada M, Sakamoto T, Yuki T, Mimura T, Miyoshi K, Tsubota N. Selective mediastinal lymphadenectomy for clinico-surgical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2006;81:1028-32.
10. 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;108:321-8.
11. Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer*. 2005;49:25-33.
12. Doddoli C, Aragon A, Barlesi F, Chetaille B, Robitail S, Giudicelli R, et al. Does the extent of lymph node dissection influence outcome in patients with stage I non-small-cell lung cancer? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27:680-5.
13. 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.
14. Wu YC, Lin CF, Hsu WH, Huang BS, Huang MH, Wang LS. 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.
15. Padilla J, Peñalver JC, Jordá C, Calvo V, Escrivá J, Cerón J, et al. Carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas en estadio IA. Cirugía y patrones de mortalidad. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:180-4.
16. Grupo de Trabajo de la SEPAR. Normativa actualizada (1998) sobre diagnóstico y estadificación del carcinoma broncogénico. *Arch Bronconeumol*. 1998;34:437-52.
17. Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1975;70:606-12.
18. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest*. 1997;111:1718-23.
19. Wu Y, Huang ZF, Wang SY, Yang XN, Ou W. A randomized trial of systematic nodal dissection in resectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2002;36:1-6.
20. Goya T, Asamura H, Yoshimura H, Kato H, Shimokata K, Tsuchiya R, et al. Prognosis of 6644 resected non-small cell lung cancers in Japan: a Japanese lung cancer registry study. *Lung Cancer*. 2005;50:227-34.
21. Padilla J, Calvo V, Peñalver JC, Zarza AG, Pastor J, Blasco E, et al. Survival and risk model for stage IB non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2002;36:43-8.
22. Barnard J, Dunning J, Musleh G, Odom N. Is there a role for the use of radical lymph node dissection in the surgical management of resectable non-small cell lung cancer? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2004;3:294-9.
23. Keller SM. Complete mediastinal lymph node dissection—does it make a difference? *Lung Cancer*. 2002;36:7-8.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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;16(Supl 1):17-24.
28. Asamura H, Nakayama H, Kondo H, Tsuchiya R, Shimosato 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.
29. Lardinois D, Suter H, Hakki H, Rousson V, Betticher D, Ris HB. Morbidity, survival, and site of recurrence after mediastinal lymph-node dissection versus systematic sampling after complete resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2005;80:268-74.
30. Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *N Engl J Med*. 1985;312:1604-8.
31. 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: results of a prospective randomized trial. *Ann Surg*. 1998;227:138-44.
32. Allen MS, Darling GE, Pechet TT, Mitchell JD, Herndon JE II, Landreneau RJ, et al. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial. *Ann Thorac Surg*. 2006;81:1013-9.