



# Pronóstico de la infiltración ganglionar mediastínica (N<sub>2</sub>) en pacientes con carcinoma de pulmón de células no microcelulares (CPCNM) intervenidos con intenciones curativas

J. Durán Cantolla, J.J. González Macías<sup>a</sup>, R. Agüero Balbín<sup>b</sup>, M. Carbajo Carbajo<sup>c</sup>, F.J. Ortega Morales<sup>c</sup>, M. Hernández Alonso<sup>c</sup> y R. Ondiviela Gracia<sup>d</sup>

Servicio de Neumología. Hospital de Txagorritxu. Vitoria-Gasteiz.  
Servicios de <sup>a</sup>Medicina Interna, <sup>b</sup>Neumología, <sup>c</sup>Cirugía Torácica y <sup>d</sup>Anatomía Patológica.  
Hospital General Marqués de Valdecilla. Santander.

Se presenta un estudio prospectivo sobre 148 pacientes diagnosticados de CPCNM intervenidos con finalidad terapéutica y seguidos entre 5 y 7 años, en los que se analiza el valor pronóstico de la invasión ganglionar mediastínica (N<sub>2</sub>) y su supervivencia a 5 años según sus diferentes características. De ellos, 42 pacientes (28,4%) eran N<sub>2</sub>. La supervivencia para esta población fue del 9%. De este grupo se seleccionaron 27 pacientes T<sub>2</sub>N<sub>2</sub> (cuya supervivencia fue del 13%) y se dividieron según la infiltración ganglionar fuera intranodal (supervivencia del 39%) o extracapsular (supervivencia del 5%) ( $p \leq 0,05$ ). Así mismo, se consideró el valor pronóstico de las diferentes áreas ganglionares según los mapas propuestos por la American Thoracic Society (ATS). No hubo supervivientes para las áreas 2, 8 y 9 y ninguno sobrevivió más de 18 meses cuando estuvieron invadidas más de dos áreas. Por otra parte, se encontraron diferencias significativas en la supervivencia para la invasión de las áreas 10 y 11. Las conclusiones fueron: *a*) el N<sub>2</sub> analizado de forma global tiene tan escasa supervivencia que no justifica la cirugía salvo bajo criterios de selección; *b*) la invasión extracapsular proscribe la cirugía con intenciones curativas; *c*) el valor pronóstico de las áreas ganglionares no está completamente esclarecido; sin embargo, las áreas 2, 8 y 9 parecen tener peor pronóstico que el resto, así como la infiltración de más de dos áreas, y *d*) el área 10 está mejor ubicada como N<sub>2</sub> que como N<sub>1</sub>.

*Arch Bronconeumol* 1994; 30:196-201

## Introducción

La infiltración metastásica de los ganglios mediastínicos (N<sub>2</sub>) en el carcinoma broncogénico (CB) tradicionalmente se ha considerado como un criterio de inoperabilidad. La supervivencia global apenas supe-

Prognosis in mediastinal lymph node invasion (N<sub>2</sub>) in patients with surgically treated non-small cell carcinoma of the lung

In this prospective study of 148 surgically treated patients with non-small cell carcinoma of the lung (NSCCL) who were followed for 5 to 7 years, we analyzed the prognostic value of mediastinic lymph node invasion (N<sub>2</sub>) and survival after 5 years depending on different characteristics. Forty-two (28.4%) patients were N<sub>2</sub>. Survival in this sample was 9%. Twenty-seven T<sub>2</sub>N<sub>2</sub> patients (among whom survival was 13%) were selected from this group and classified according to whether lymph node invasion was intranodal (survival 39%) or extracapsular (survival 5%) ( $p \leq 0.05$ ). We also evaluated the prognostic value of different ganglionic areas in accordance to the maps suggested by the American Thoracic Society (ATS). There were no survivors for areas 2, 8 and 9, and no patient with invasion of more than two areas lived more than 18 months. Significant differences in survival were found among patients with invasion of areas 10 and 11. We conclude *a*) that global analysis of N<sub>2</sub> is of such little value in predicting survival that surgery is not justified unless screening criteria are applied; *b*) that extracapsular invasion rules out surgical treatment; *c*) that the prognostic value of ganglionic areas is not entirely clear, although the prognosis seems to be poorer for invasion of areas 2, 8 and 9 or invasion of more than 2 areas, and *d*) that invasion of area 10 would appear to be better classified as N<sub>2</sub> than as N<sub>1</sub>.

rá el 2%<sup>1</sup>, situándose para los pacientes intervenidos en torno al 10%<sup>2-7</sup>. Sin embargo, en los últimos años se han publicado series quirúrgicas de resultados más optimistas, con supervivencias a los 5 años que oscilan entre el 15 y el 46% para casos seleccionados<sup>8-15</sup>. Por otra parte, desde los trabajos de Bergh<sup>16</sup> se acepta que el pronóstico del CB difiere significativamente según la infiltración se circunscriba al interior del nódulo o vaya más allá de la cápsula ganglionar. Estos

Correspondencia: Dr. J. Durán Cantolla.  
Servicio de Neumología. Planta 6.<sup>a</sup> C. Hospital de Txagorritxu.  
José Achotegui, s/n. Vitoria-Gasteiz. 1009 Álava.

datos vienen a sugerir que el N<sub>2</sub> no es un factor homogéneo y que tanto en su irresecabilidad teórica como su valoración de cara al pronóstico pueden ser replanteados bajo criterios de selección. En este sentido, en 1983 la ATS<sup>17</sup> desarrolló unos mapas ganglionares animando a la puesta en marcha de estudios que permitieran determinar el impacto sobre la resecabilidad y la supervivencia de la infiltración de las diferentes áreas. A continuación, presentamos nuestra experiencia sobre el valor pronóstico según las características del N<sub>2</sub>.

### Material y métodos

Desde el 1 de junio de 1985 hasta el 30 de noviembre de 1987 se incluyeron de forma prospectiva y longitudinal 153 pacientes diagnosticados de carcinoma de pulmón de células no microcelulares y sometidos a cirugía con finalidad terapéutica. Se excluyeron los carcinomas broncoalveolares, los adenomas bronquiales y los pacientes que en el estudio de extensión prequirúrgica fueron T<sub>4</sub>, N<sub>3</sub> o M<sub>1</sub>. El N<sub>2</sub> antes de la cirugía (habitualmente encontrado en la TAC de tórax) se consideró como potencialmente resecable y no se hicieron mediastinoscopias. La intervención fue realizada por el mismo equipo de cirujanos y se diseccionó toda adenopatía superior a 1 cm. En la toracotomía se revisaba el mediastino identificando y marcando cada área ganglionar extirpada, que era enviada al patólogo quien, a su vez, debía responder sobre su malignidad, infiltración intra o extracapsular y número de áreas invadidas. A efectos de clasificación y según recomienda la ATS<sup>17</sup>, se consideraron como N<sub>1</sub> las áreas 10 y 11 y se clasificaron como N<sub>2</sub> las restantes<sup>2,4-9</sup>. Como único tratamiento coadyuvante se utilizó la radioterapia en todos los casos N<sub>2</sub> patológicos. Todos los pacientes vivos fueron seguidos un mínimo de 5 años.

El objetivo del estudio era conocer el valor pronóstico de: a) las diferentes áreas ganglionares; b) la infiltración intra o extracapsular, y c) el número de áreas ganglionares metastásicas.

El estudio estadístico se realizó relacionando cada una de las variables con el pronóstico y se expresó en curvas de supervivencia actuarial de Kaplan y Meier<sup>18</sup>. La comparación de las distribuciones de supervivencia se llevó a efecto con la prueba de *log-rank*<sup>19</sup>, estableciéndose un umbral de significación del 95% (alfa = 0,05).

### Resultados

De los 153 pacientes intervenidos, cinco correspondieron a toracotomías exploradoras (3,3%). Por otra parte, hubo 21 pacientes que fallecieron por causas relacionadas con la cirugía; de ellos, 13 (8,5%) lo hicieron en los 30 primeros días del postoperatorio inmediato, y los ocho restantes (5,2%) entre uno y 3 meses después. Por tanto, finalmente fueron evaluables 127 casos. En las figuras 1 y 2 se presenta la supervivencia a 5 años para los estadios de extensión y el estado ganglionar posquirúrgicos. Así, la supervivencia para los 42 pacientes considerados como N<sub>2</sub> fue del 9% a los 5 años. De este grupo, para evitar que el pronóstico se viera influido por el estado de la T, se excluyeron 7 casos que fueron T<sub>3</sub>N<sub>2</sub> (ninguno sobrevivió más de 24 meses) y 8 sujetos T<sub>4</sub>N<sub>2</sub> (ningún superviviente más de 30 meses). Finalmente se analizaron

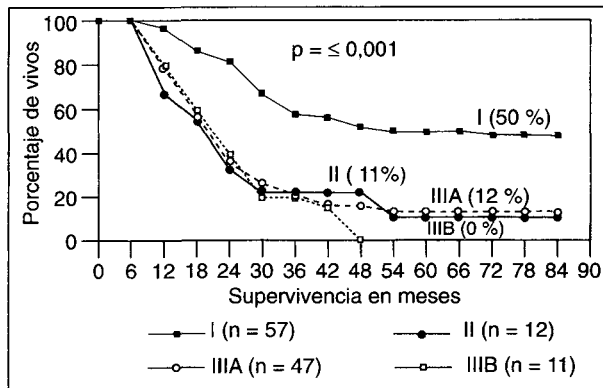


Fig. 1. Pronóstico de los estadios patológicos.

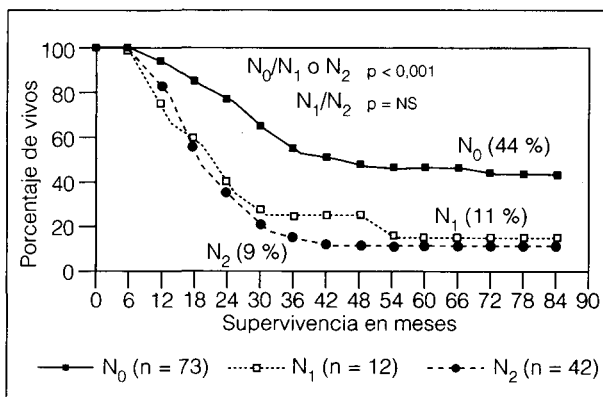


Fig. 2. Pronóstico del factor N patológico.

27 pacientes que tuvieron un estadio patológico T<sub>2</sub>N<sub>2</sub>. La supervivencia para este grupo fue del 13% a los 5 años.

Los pacientes se dividieron en 2 grupos según la infiltración se circunscribiera al interior del ganglio (intranodal), encontrada en 6 pacientes (22%), o invadiera la cápsula del mismo (extracapsular), que afectó a 21 casos (77%). No hubo diferencias significativas ( $p = 0,6170$ ) en cuanto a la distribución por histologías (intranodal: 4 epidermoides; uno, adenocarcinoma y un carcinoma mixto adenocarcinoso; extracapsular: 16 epidermoides, 4 adenocarcinomas y un carcinoma mixto adenocarcinoso). En cuanto a la supervivencia (fig. 3), un 39% de los pacientes con infiltración intranodal estaban vivos a los 60 meses, frente a sólo un 5% para aquellos con invasión extracapsular ( $p = 0,0420$ ).

La distribución de los pacientes según la infiltración de las diferentes áreas ganglionares se presenta en la figura 4. No puede realizarse un estudio estadístico en razón del número de casos y la infiltración simultánea de más de un área. Sin embargo, parece sugerirse que la infiltración de algunas áreas tiene peor pronóstico que la de otras (ningún superviviente para las áreas 2, 8 y 9). Por otra parte, y dada la controversia que existe respecto al pronóstico de la región subcarinal, los pacientes se dividieron en 2 grupos según tuvieran invadida esta área (8 casos) o estuviera libre (19 pa-

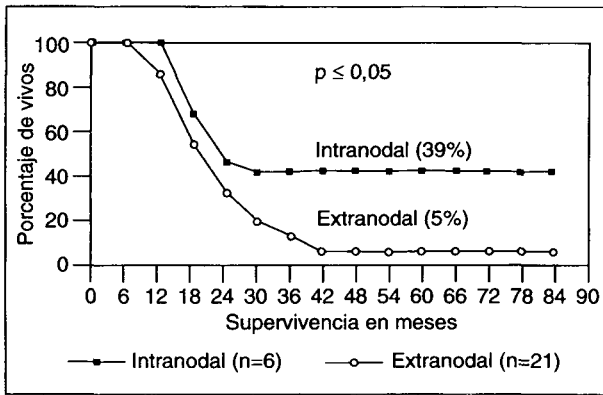
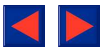


Fig. 3. Pronóstico N<sub>2</sub> intra/extranodal

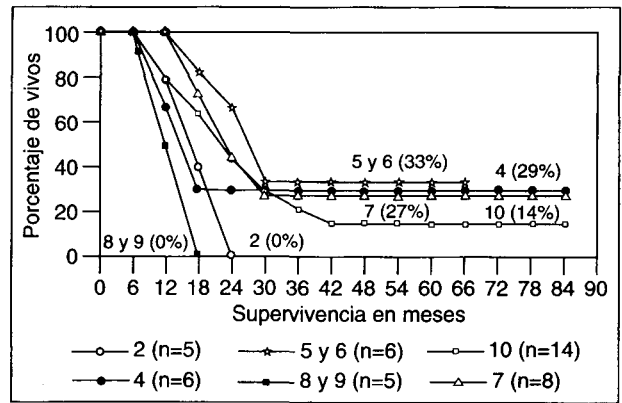


Fig. 4. Pronóstico de las áreas ganglionares.

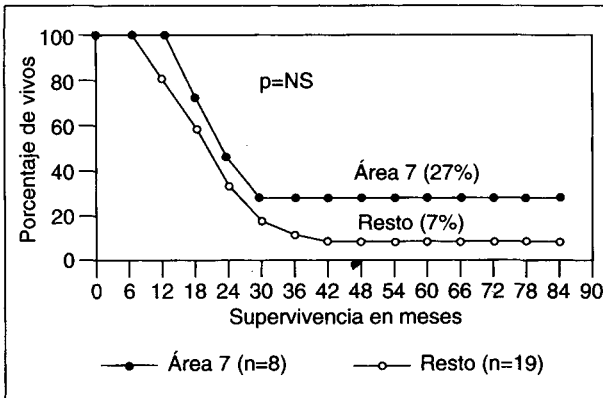


Fig. 5. Pronóstico área 7/resto de áreas.

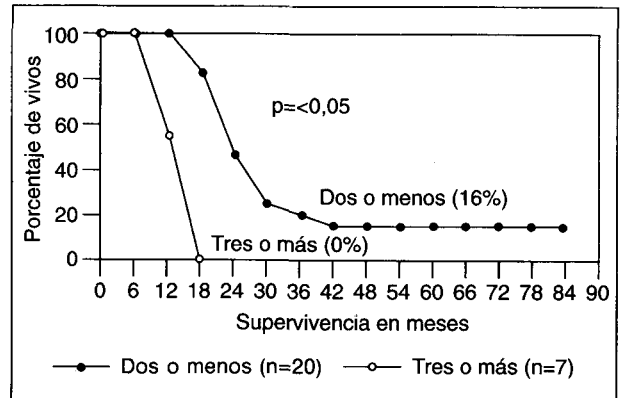


Fig. 6. Pronóstico de dos o menos/tres o más.

cientes). La distribución por histologías no fue significativa ( $p = 0,7275$ ). La supervivencia (fig. 5) fue del 27% para el área 7 frente al 7% para el resto. Sin embargo, las diferencias no fueron significativas ( $p = 0,095$ ).

Para conocer si el número de áreas tenía alguna influencia pronóstica se establecieron 2 grupos: pacientes con infiltración de dos o menos áreas ( $n = 20$ ) y aquellos enfermos con tres o más áreas invadidas ( $n = 7$ ). La supervivencia (fig. 6) fue del 16% para el primer grupo, frente a ningún superviviente en el segundo grupo, siendo las diferencias significativas ( $p = 0,0290$ ).

Con respecto a los 12 pacientes con N<sub>1</sub> (uno T<sub>1</sub> y once T<sub>2</sub>), seis tenían infiltrada el área 10 y los 6 restantes el área 11. Estas invasiones fueron excluyentes. Es decir, no estaban asociadas a la invasión concomitante de otras áreas. No hubo supervivientes en el grupo con el área 10 invadida y 2 pacientes con invasión del área 11 permanecían vivos a los 60 meses (33%).

**Discusión**

El estadio N<sub>2</sub> es complejo y no homogéneo. A pesar de que en los últimos 30 años ha sido objeto de

estudio por numerosos grupos, el significado de la presencia de N<sub>2</sub> no está totalmente esclarecido. Resulta difícil mantener una actitud quirúrgica para estos pacientes, cuya supervivencia no superará el 10% a los 5 años, a no ser que se introduzcan criterios de selección. Bergh<sup>16</sup> en 1965 estudió 82 pacientes con CB y metástasis en los ganglios mediastínicos. La supervivencia para aquellos con afectación intranodal fue del 43% y sólo del 4,3% cuando la invasión era extracapsular. Este mismo autor reprodujo sus resultados 6 años más tarde<sup>20</sup> y Larson<sup>21</sup> en 1973 los confirmó. Llama la atención que, a pesar de que estos trabajos se realizaron (por el mismo grupo) en la década de los setenta, y que parecen ser tenidos en cuenta por clínicos y cirujanos<sup>22</sup>, no hemos sido capaces de encontrar otros estudios realizados por otros autores en fechas más recientes. Nuestros resultados fueron similares, con una supervivencia a los 5 años del 39% para la invasión intranodal y del 5% para la infiltración extracapsular. Aunque la serie es pequeña, por lo que precisa grandes diferencias para alcanzar significación, tiene la ventaja de no estar influida por el estado de la T y tener una distribución histológica semejante. Creemos que variaciones tan importantes en el pronóstico de pacientes N<sub>2</sub>, justifican determinar este parámetro mediante mediastinoscopia perceptiva en todos los



casos con sospecha clinicorradiológica de N<sub>2</sub>, previamente a la toracotomía e incluso, como afirma Mountain<sup>22</sup>, quizá debería desestimarse la cirugía con intenciones curativas en los pacientes en quienes se demuestre invasión extracapsular.

Algunos autores sostienen que no es lo mismo, de cara al pronóstico, tener afectadas unas zonas mediastínicas u otras, o incluso varias al mismo tiempo<sup>8-13,23-25</sup>. Esto fue la base para el desarrollo de los mapas ganglionares propuestos por la ATS<sup>17</sup>.

El área 2 (paratraqueal alta) es de conocido mal pronóstico. Pearson et al<sup>12</sup> no encontraron ningún superviviente a los 5 años. En nuestra serie, tampoco nadie sobrevivió más de 24 meses. Sin embargo, Martini et al<sup>13</sup> no encontraron diferencias significativas en la supervivencia entre los pacientes que tenían infiltración del área paratraqueal alta y aquellos que no la tenían (supervivencias del 25 y del 30%, respectivamente).

Las áreas 8 (paraesofágica) y 9 (ligamento pulmonar) permanecen oscuras en cuanto al pronóstico, dada la escasa frecuencia de su afectación y las dificultades para valorarlas por mediastinoscopia. Nosotros la detectamos en 5 pacientes y no hubo supervivientes.

Respecto al área 5 (ventaja aortopulmonar) y 6 (mediastínicas anteriores) ha habido algunos trabajos que las consideran de buen pronóstico<sup>11,14,23-25</sup>. Nuestros resultados fueron similares, pero el reducido número de casos no permite sacar conclusiones.

El área 4 (paratraqueal baja) no se considera de mal pronóstico por la mayoría de los grupos<sup>11-15,23-25</sup>. En nuestra serie también presentó una buena supervivencia.

El área 7 (subcarinal) siempre ha supuesto una zona conflictiva. Naruke et al<sup>24</sup> encontraron que esta área tenía un especial mal pronóstico (supervivencia del 9% a los 5 años), cuando se comparaba con el resto de áreas (supervivencia del 29%). En la misma línea, Martine et al<sup>13</sup> tuvieron una supervivencia del 18% para los pacientes con infiltración subcarinal, frente al 34% cuando esta zona estaba libre. Por el contrario, otros autores como Pearson et al<sup>12</sup> y Mountain<sup>25</sup> no parecían reproducir estos hallazgos y observaban que, en general, la infiltración del eje traqueobronquial, incluyendo la región subcarinal, no representaba un especial peor pronóstico. Nosotros dividimos a los pacientes en 2 grupos: área 7 invadida y el resto de áreas (fig. 5). No encontramos diferencias significativas en cuanto a la supervivencia. Aunque estadísticamente no podemos afirmar que el área 7 tenga mejor pronóstico que el resto, nuestra supervivencia fue del 27 frente al 7% para el resto de áreas.

El área 10 (adenopatías traqueo y peribronquiales) representa una zona "crítica". La ATS definió las áreas 4 y 10 como pertenecientes a un grupo transicional, y planteaba que en función de los resultados de los trabajos debería decidirse si se consideraban N<sub>1</sub>, N<sub>2</sub> o algún grupo intermedio. Hasta ahora, parece que el área 4 está bien ubicada como N<sub>2</sub> a tenor de los resultados obtenidos. Sin embargo, el área 10 es consi-

derada por algunos grupos como N<sub>1</sub> y por otros como N<sub>2</sub>. Esto no es difícil de comprender, ya que es una zona bastante extensa y a veces se visualiza en el campo operatorio como próxima al área 11 y otras se acerca al área 4. Para muchos autores, entre los que nos incluimos, resulta difícil considerarla como N<sub>1</sub> si tenemos en cuenta que es frecuente que el cirujano, tras realizar una neumonectomía, deba volver al mediastino para la exéresis de esas áreas, o que en las lobectomías deba abrir la pleura mediastínica para localizarlas; por lo que están fuera de la reflexión pleural. Nosotros comparamos los resultados de la supervivencia en aquellos pacientes que tuvieron exclusivamente infiltrada el área 10 y los que tuvieron el área 11 encontrando diferencias significativas entre ambos grupos. Esto explica que nuestra supervivencia para los N<sub>1</sub> fuera sólo del 11%. Así, si sacamos de los N<sub>1</sub> al área 10 y consideramos como N<sub>1</sub> sólo al área 11, la supervivencia fue del 33% a los 5 años. Con estos datos, creemos que el área 10 debe ser considerada como N<sub>2</sub> a todos los efectos.

Son varios los autores que se han planteado la posibilidad de que existiera una influencia pronóstica en relación con el número de ganglios infiltrados por cada área, el tamaño de los mismos o la presencia de adenopatías a varios niveles<sup>12-14,23-25</sup>. Se ha sugerido que estas variables podrían tener incluso mayor importancia que la localización de las áreas ganglionares. Sin embargo, ninguno de estos trabajos parece ser definitivo y se plantean las mismas situaciones contradictorias descritas con las áreas. No obstante, parece haber un cierto acuerdo en que a mayor número de áreas invadidas, peor pronóstico. En nuestra serie sólo conseguimos significación estadística cuando comparamos a los pacientes con una o dos áreas infiltradas frente a los que tenían un número mayor (fig. 6) con supervivencias del 16 y 0%, respectivamente.

Rouvière<sup>26</sup> describió la presencia de linfáticos aferentes y eferentes de la cadena paratraqueal derecha, que estaban interconectados directamente con el tejido del pulmón desde las cadenas pre, supra y retrobronquiales y desde la región subcarinal. Esto explica la infiltración de la cadena paratraqueal derecha y el ángulo traqueobronquial en tumores del lóbulo superior derecho, o incluso la infiltración mediastínica sin metástasis previas en la región hiliar. Libshitz et al<sup>27</sup> encontraron que el 29% de los pacientes con invasión ganglionar mediastínica no se acompañaron de metástasis en la región hiliar. Similares resultados obtuvieron Martini et al<sup>13</sup> y Kirsh et al<sup>8</sup> con el 27 y 20%, respectivamente. Nosotros encontramos adenopatías mediastínicas sin infiltrar la región hiliar en el 33% de la serie. Este hecho sugiere que la ausencia de invasión hiliar no descarta la presencia de adenopatías mediastínicas y que, por tanto, el mediastino siempre deberá ser revisado en la toracotomía.

La presencia de adenopatías en la ventana aortopulmonar en los tumores localizados en el lóbulo superior izquierdo también puede ser explicado por los esquemas de Rouvière<sup>26</sup>, que describió en los ganglios mediastínicos anteriores (que forman parte de la ven-



tana aortopulmonar), la existencia de vasos aferentes y eferentes que comunicaban, en el lado izquierdo, la pleura, el pericardio, el timo y, principalmente, el pulmón izquierdo.

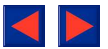
Nohl<sup>28</sup> describió que, en general, hay una cierta pobreza ganglionar en la región paratraqueal izquierda. Por ello tumores localizados en el lóbulo superior izquierdo podrían drenar directamente en la región subcarinal. Además Rouvière<sup>26</sup> encontró en la región subcarinal zonas de cruce por redes linfáticas que podrían explicar su infiltración en localizaciones provenientes de ambos hemitórax. Nohl<sup>28</sup> sugirió que la infiltración subcarinal sería secundaria a la afectación de los ganglios próximos a la cadena del bronquio principal izquierdo. Sin embargo, los hallazgos de Libshitz et al<sup>27</sup> no respaldaron tal opinión al encontrar 11 pacientes con CB localizados en el lóbulo superior derecho que, sin embargo, tenían adenopatías metastásicas en la región subcarinal. Nosotros encontramos en la serie 3 pacientes con CB del lóbulo superior derecho y con infiltración de la región subcarinal. Este hecho sostiene las teorías de Rouvière y mantiene la sospecha de que la región subcarinal podría ser una zona de cruce de flujo linfático y que apoyaría los hallazgos de algunos autores sobre su mal pronóstico<sup>13,24</sup>. Sin embargo, y como ya ha sido expuesto, esta opinión no es compartida por todos<sup>12,25</sup>, y nosotros mismos encontramos un aceptable pronóstico en esta área. También la infiltración de los ganglios del ligamento pulmonar en los tumores de los lóbulos inferiores, pueden producirse con o sin asociación de la región subcarinal y están de acuerdo con los hallazgos de Rouvière<sup>26</sup> y Nohl<sup>28</sup>.

Con estos datos, resulta difícil pronunciarse sobre el valor pronóstico de las áreas ganglionares de la ATS y no hay un acuerdo unánime en la literatura. Es probable que la presencia de redes linfáticas con vasos aferentes y eferentes interconectados directamente con las distintas regiones del tejido pulmonar, y la posibilidad de que las células tumorales crucen una estación nodal pero no necesariamente aniden en ella (y, por ejemplo, sí lo hagan en la siguiente) expliquen algunas de las discrepancias. Por otra parte hay factores importantes como son los criterios de selección utilizados por los autores. Así, en nuestro trabajo no se realizaron mediastinoscopias. Martini et al<sup>15</sup> encontraron que las supervivencias a 5 años para los N<sub>2</sub> diagnosticados por métodos clínicos (broncoscopia, TAC, etc.) fue del 9% a los 5 años, superponible a la nuestra. Por otra parte, es conocido que el N<sub>2</sub> encontrado por mediastinoscopia, será reseccable en menos del 20% de los casos y la supervivencia global oscila entre el 2 y el 9%<sup>1,12,28</sup>, siendo precisamente en los N<sub>2</sub> encontrados en la toracotomía, con mediastinoscopia negativa, donde se han obtenido los mejores resultados<sup>12,15,30</sup>. Por otra parte, son ocasionales los trabajos que hacen referencia a la presencia o ausencia de invasión de la cápsula ganglionar. Por ello, los resultados de las series estarán condicionados por los diferentes grados de selección de la población analizada. Teniendo en cuenta todas estas limitaciones, nues-

tras conclusiones para el N<sub>2</sub> son las siguientes: a) la presencia de N<sub>2</sub> en un paciente con un CB debe considerarse un signo de mal pronóstico y con escasas posibilidades de curación; por ello, la cirugía es desaconsejable salvo si se van a introducir criterios de selección; b) la invasión extracapsular en las adenopatías mediastínicas proscribire la cirugía con intenciones curativas, por lo que parece razonable conocer su situación antes de la toracotomía mediante la mediastinoscopia; c) el valor pronóstico de las áreas ganglionares no está completamente esclarecido y no pueden tomarse decisiones con seguridad basadas en la invasión de las diferentes áreas; sin embargo, la infiltración de las áreas 2, 8 y 9 es posible que tenga peor pronóstico que el resto; por otra parte, la invasión de más de 3 áreas ganglionares parece asociarse con muy mal pronóstico. Y d) parece razonable considerar como N<sub>1</sub> exclusivamente al área 11 de la ATS, debiendo considerar el área 10 como N<sub>2</sub>.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Shields TW. The significance of ipsilateral mediastinal lymph node metastasis (N2 disease) in non-small cell carcinoma of the lung: A cometary. J Thorac Cardiovasc Surg 1990; 99:48-53.
- Mountain CF. The biological operability of stage III of the NSCLC. Ann Thorac Surg 1985; 40:60-64.
- Mountain CF. A New international staging system for lung cancer. Chest 1986; 89:225-233.
- Deneffe G, Ludovic M, Lacquet LM, Verbeke E, Vermault G. Surgical treatment of bronchogenic carcinoma: a retrospective study of 720 thoracotomies. Ann Thorac Surg 1988; 45:380-383.
- Rodríguez Casquero C, Álvarez S, Estrada G, Gómez G, León C. Resultados del tratamiento quirúrgico del carcinoma broncogénico. Estudio de una serie de 98 casos. Arch Bronconeumol 1987; 23:222-228.
- Huwer H, Volkmer I, Hüsewede, Hausinger F. A contribution on the prognostic significance of the tumor formula (pTNM) in squamous cell carcinoma of the bronchus. Thorac Cardiovasc Surg 1989; 37:281-284.
- Paris R. Resultados de la cirugía en el cáncer broncopulmonar. Estudio de la supervivencia y de los factores pronósticos. Cirugía Española 1987; 41:270-280.
- Kirs JJ, Rahn DR, Cago O et al. Treatment of bronchogenic carcinoma with mediastinal metastasis. Ann Thorac Surg 1971; 12:11-21.
- Pearson FG, Nelens JM, Henderson RD, Delarue NC. The role of mediastinoscopy in the selection for treatment for bronchial carcinoma with involvement of the superior mediastinal lymph nodes. J Thorac Cardiovasc Surg 1972; 64:382-390.
- Naruke T, Suemasu K, Isikawa S. Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1978; 76:832-839.
- Patterson GA, Piazza P, Pearson FG et al. Significance of metastatic disease in subaortic lymph nodes. Ann Thorac Surg 1987; 43:155-159.
- Pearson FG, Delarue NC, Ilves et al. Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung. J Thorac Cardiovasc Surg 1982; 83:1-11.
- Martini N, Flehinger BJ, Zaman MB et al. Results of resections in non oat-cell carcinoma of the lung with mediastinal lymph node metastases. Ann Surg 1983; 198:386-397.
- Thomas PA, Piantadosi S, Mountain CF. Should subcarinal lymph nodes be routinely examined in patients with non-small cell lung cancer. Thorac Cardiovasc Surg 1988; 95:883-887.
- Martini N, Flehinger BJ. The role of surgery in N2 lung cancer. Surg Clin North Am 1987; 67:1.037-1.049.
- Bergh NP. Bronchogenic carcinoma: a follow-up study of surgi-



- cally treated series with special reference to the prognostic significance of lymph node metastasis. *Acta Chir Scand* 1965; 347 Supl:1-42.
17. American Thoracic Society. Clinical staging of primary lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:659-664.
  18. Sater HN. The use of prognostic factors in clinical trials. *Cancer* 1986; 58:461-467.
  19. Peto R, Pike MC, Armitage P et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. *Br J Cancer* 1977; 35:1-39.
  20. Bergh NP, Larson S. The significance of various types of mediastinal lymph node metastasis in lung cancer. En: Jepsen O, Sorenson HR, editores. *Mediastinoscopy: Proceedings of international Symposium*. Odense: Odense University Press, 1971.
  21. Larson S. Pretreatment classification and staging of bronchogenic carcinoma. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1973; 7:1-130.
  22. Mountain CF. Prognostic implications of the international staging system for lung cancer. *Semin Oncol* 1988; 5:236-245.
  23. Naruke T. Staging of N2 disease. *Chesdt* 1986; 89 Supl:318-319.
  24. Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S. Surgical treatment for lung cancer with metastasis to mediastinal lymph nodes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976; 71:279-285.
  25. Mountain CF. Surgical treatment of non-small cell lung cancer. En: *Pulmonary diseases and disorders*. Nueva York: McGraw Hill, 1988:1.991-2.000
  26. Rouviere H. *Anatomy of the human lymphatic system*. Ann Arbor: Edwards Brothers Inc., 1938; 83-101.
  27. Libshitz HI, Mackenna J, Mountain CF. Patterns of mediastinal metastasis in bronchogenic carcinoma. *Chest* 1986; 90:229-232.
  28. Nohl NC. *The spread of carcinoma of the bronchus*. Londres: Lloyd-Luke Ltd 1962; 17-44.
  29. Ashraf MH, Milson PL. Selection by mediastinoscopy and long-term survival in bronchial carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1980; 30:208-214.
  30. Mountain CF. The New international staging system for lung cancer. *Surg Clinics North Am* 1987; 67:925-935.