

ANÁLISIS DE N2 INSOSPECHADO EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS ESTADIO CLÍNICO IA: IMPACTO DE LA ESTADIFICACIÓN ACTUAL Y LOCALIZACIÓN DEL TUMOR

Leonardo Pankl MAAC, Gustavo Lyons MAAC, Matias Lescano, Eugenia Di Pietro, Domingo Chimondeguy MAAC

SERVICIO DE CIRUGÍA TORÁCICA – HOSPITAL BRITÁNICO DE BUENOS AIRES

RESUMEN

Antecedentes: La estadificación del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) es esencial para definir el tratamiento, siendo primordial la afección ganglionar mediastínica (N2).

Objetivo: Determinar incidencia de afección insospechada N2 (estadio clínico IA, subdivisión vigente en T1a y T1b, localización lobar y supervivencia)

Lugar de Aplicación: Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Británico de Buenos Aires

Diseño: Cohorte, retrospectivo

Población: Pacientes operados entre 2000 y 2010 con intención curativa (estadio clínico IA y diagnóstico final de CPCNP).

Método: Evaluación de N2 insospechado (informe anatómo-patológico), correlación con tamaño tumoral (hasta 2 cm, entre 2 y 3 cm), localización, sexo, edad, histología y tabaquismo.

Medidas de evaluación: test t de Student, Chi cuadrado y Fisher.

Resultados: Intervenidos 115 pacientes. Tamaño del nódulo: 17.4 mm (6-30), 57.3% hasta 20 mm (T1a) y 42.7% mayores a 20 mm (T1b). Hombres: 54.7%. Edad promedio 61 años (44-85). Histología predominante: adenocarcinoma (82.6%). Se realizó lobectomía en 101 pacientes (87.8%). Compromiso insospechado N2 en 9 pacientes (7.8%). Subdivididos, 3 fueron T1a (4.5% de este subgrupo) y 6 T1b (12.2%) (p=0.14). Todas las afecciones N2 se observaron en tumores de lóbulos superiores o medio (9/80, 11.2%) (p= 0.03). Ningún nódulo menor a 10 mm (18) mostró enfermedad N2. No se halló otra correlación con afectación inesperada de N2 (P=NS). Supervivencia a 5 años (T1a): 91%

Conclusión: En pacientes con estadio clínico IA (T1a) el N2 insospechado es muy bajo (4.5%) y en este grupo la tasa de supervivencia a 5 años fue satisfactoria (91%). Nódulos subcentimétricos y/o localizados en lóbulos inferiores no presentaron compromiso N2.

ABSTRACT

Background: Accurate staging in non small cell lung cancer (NSCLC) is essential to define the appropriate treatment, primary being the affection of mediastinal lymph node groups (N2).

Objective: To determine the incidence of unsuspected N2 compromise, according to the new subdivision of T1 tumors in T1a and T1b, and lobe tumor location, in patients with clinical stage IA.

Setting: Thoracic Surgery Department, Hospital Británico de Buenos Aires

Design: Restrospective, cohort

Population: Patients operated on with curative intent, clinical Stage IA, with final histological diagnosis of NSCLC between 2000 and 2010.

Methods: Incidence of unsuspected N2 disease was analyzed according to the tumor size (up to 20 mm, more than 20 to 30 mm), side, lobe location (upper and middle, lower lobes), sex, age, tumor type and smoking history.

Outcome measures: Student's t test, Chi square and Fisher.

Results: 115 patients were included (men, 54.7%; mean age, 61 years, range 44-85). Average nodule size was 17.4 mm (6-30); 57.3% patients had nodules up to 20 mm (T1a) and 42.7% between 20 mm and 30 mm (T1b). Histology showed 82.6% adenocarcinoma. Lobectomy was performed in 101 patients (87.8%). Unsuspected N2 compromise was present in 9 (7.8%) patients. When divided into subgroups, 3 (4.5%) were T1a and 6 (12.2%) were T1b (p=0.14). All of the N2 were observed in tumors located in the upper or the middle lobes (9/80, 11.2%, p= 0.03). No nodules smaller than 10 mm showed N2 disease. The side, age, sex, tumor type and histology did not correlate with unsuspected N2 (p=NS).

Conclusions: In patients with clinical stage IA with nodules up to 20 mm (T1a) the incidence of unsuspected N2 disease is very low (4.5%). The surgical resection, without invasive staging, achieves a satisfactory 5-year survival rate (91%) in this group of patients. Subcentimeter and lower lobe nodules showed no unsuspected N2 nodal metastases.

Introducción

Para el correcto tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) es esencial la estadificación, siendo primordial la afección ganglionar mediastínica (N2).

Para detectar el compromiso neoplásico de los ganglios mediastinales se cuenta con diferentes métodos de imágenes o invasivos como la tomografía axial computarizada (TAC), tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodeoxiglucosa (PET-FDG), fibrobroncoscopia con punción trans-bronquial, ultrasonografía transbronquial, mediastinoscopia (MTC) y videotoracoscopia (CTVA). Sin embargo, los datos hallados en la literatura son confusos dado que pacientes con características particulares (ej.: tamaño del nódulo o localización) son seleccionados para diferentes procedimientos de estadificación^{1,2}. Si bien la afectación mediastinal en pacientes con CPCNP en cT1N0M0 ha sido estimada como menor del 20%, no existen publicaciones que analicen dicha incidencia en la actual subdivisión entre estadios T1 en T1a y T1b propuesta por la séptima edición de estadificación de cáncer de pulmón^{3,4}.

El propósito de este estudio fue determinar la incidencia de afección insospechada N2, teniendo en cuenta a la subdivisión vigente de los tumores T1 en T1a y T1b, y de acuerdo a la localización lobar, en pacientes con estadio clínico IA con CPCNP.

Materiales y métodos

El diseño fue el de un estudio de cohorte retrospectivo. Se analizaron pacientes intervenidos por el Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Británico de Buenos Aires con cáncer de pulmón de células no pequeñas estadio clínico IA, siendo los criterios de inclusión aquellos que:

- Fueron operados en forma consecutiva con intención curativa entre los años 2000 y 2010.
- Presentaban un nódulo pulmonar menor o igual a 3 centímetros de diámetro mayor rodeado por parénquima sano, sin asociarse a adenomegalias hiliares ni mediastínicas en una tomografía computada de tórax actual ("adenomegalia"= ganglio mayor a 10 mm en su diámetro menor, "tomografía actual"= realizada en un período menor a 30 días previo a la cirugía).
- No poseían adenomegalias en la región supraclavicular.
- No se observaban lesiones compatibles con enfermedad a distancia en la tomografía de abdomen superior.
- No poseían enfermedad a distancia en el centellograma óseo y/o resonancia magnética o tomografía de cerebro cuando fueron solicitadas (por síntomas

neuroológicos, dolores óseos, aumento de la Fosfatasa Alcalina en el laboratorio o por criterio de su médico de cabecera).

- Presentaron diagnóstico final de cáncer de pulmón de células no pequeñas con márgenes libres (resección completa) en el informe definitivo de Anatomía Patológica.
- No presentaron tratamiento previo con quimioterapia o radioterapia.
- Tuvieron un seguimiento mínimo postoperatorio de 6 meses.

Posteriormente se evaluó la incidencia de enfermedad ganglionar insospechada en mediastino (N2) de acuerdo al informe definitivo de Anatomía Patológica, correlacionando la misma con:

- Tamaño tumoral, de acuerdo a la nueva clasificación TNM de cáncer de pulmón (7° clasificación, 2010, según la *Union Internationale Contre le Cancer –UICC-* y la *American Joint Committee on Cancer –AJCC-*) en donde se establece como T1a: nódulo hasta 2 cm y T1b: mayor de 2 cm y menor o igual a 3 cm⁴.
- Lado, localización lobar (lóbulos superiores, medio e inferiores), sexo, edad, histología e historia de tabaquismo.

Análisis estadístico

Las variables continuas fueron comparadas mediante test t de Student y las variables categóricas mediante Chi cuadrado y test exacto de Fisher según corresponde. Se analizaron las curvas de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meyer.

El seguimiento se realizó en forma periódica en conjunto con un oncólogo a la semana del egreso hospitalario, al primer, tercer, sexto, noveno y décimo segundo mes postoperatorio, con radiografía en el primero, tercero y noveno mes, y tomografía de tórax y abdomen superior en el sexto mes y al año postoperatorio. Posteriormente se continuó con control semestral y luego anual a partir del quinto año postoperatorio (siendo variable en aquellos casos que requieran un control diferente de acuerdo a su evolución clínica).

Los datos obtenidos fueron cargados en una base de datos del Servicio, la cual se completa en forma periódica hasta la actualidad.

Resultados

En el período analizado fueron intervenidos 115 pacientes en forma consecutiva que cumplían con los criterios de inclusión descriptos. El tamaño promedio del nódulo fue 17.4 mm (6-30), al subdividirlo en grupos, según la clasificación actual de acuerdo al tamaño, 66 pacientes (57.3%), presentaron nódulos hasta 20 mm (T1a) y 49 (42.7%) entre 20 y 30 mm (T1b), a su vez 18 pacientes del grupo T1a presentaron nódulos subcentimétricos.

TABLA 1

Características de los pacientes de acuerdo a sexo, edad, tamaño del tumor, localización, tipo de resección y antecedentes de tabaquismo

Pacientes	N=115
Femenino / Masculino	55 (45.3%) / 60 (54.7%)
Edad	61 años (44-85)
Tamaño tumoral promedio	17.4 mm (6-30)
Adenocarcinoma	73 (83.9%)
Escamoso	6 (5.2%)
Bronquiloalveolar	5 (4.3%)
Otros	6 (5.2%)
T1a	66 (57.3%) 18 subcentimétrico (15.6%)
T1b	49 (42.7%)
Central/Periférico	11(9.6%) / 104 (90.4%)
Lobectomía / Sublobar	101 (87.8%) / 14 (12.2%)
Fumadores / Nunca fumadores	88 (76.2%) / 27 (23.8%)

En la *Tabla 1* se observan las características poblacionales (edad, sexo, tabaquismo), del nódulo pulmonar (tamaño, histología, localización) y tipo de resección.

Un porcentaje muy importante (97.9%) de los pacientes eran asintomáticos, siendo el nódulo un hallazgo en estudios de imágenes pedidos por otras causas o simplemente por control de salud.

La lobectomía seguida de vaciamiento mediastínico, fue la técnica de elección y se realizó en 101 pacientes (87.8%). La resección sublobar y vaciamiento mediastínico correspondiente, llevada a cabo en 14 pacientes (12.2%), se reservó para aquellos casos con riesgo quirúrgico elevado, determinado por un equipo multidisciplinario.

El compromiso insospechado N2 estuvo presente en 9 pacientes del total de los 115, representando el 7.8%. Al dividir estos pacientes de acuerdo al tamaño, 3 fueron T1a (correspondiendo al 4.5% de este subgrupo) y 6 eran T1b (12.2% de este subgrupo) ($p=0.14$). (*Tabla 2*)

Ningún nódulo menor a 10 mm mostró enfermedad N2. Analizando los ganglios intrapulmonares o hiliares (N1) afectados, encontramos que se presentaron en 11 (9.6%) pacientes. Todas

las afecciones N2 insospechadas se observaron en tumores localizados lóbulos superiores o medio (9/80, 11,2%), y ninguna en lóbulos inferiores (0/35, 0%) ($p= 0.03$). De los 9 pacientes con compromiso mediastinal en 6 (5.2%) se encontraba comprometida una estación única y en 3 (2.6%) dos estaciones (*Tabla 3*).

El lado, edad, sexo e histología no se correlacionaron con afectación inesperada de N2 ($P=NS$).

Se logró un seguimiento completo en el 82.6% de los pacientes. La supervivencia global fue del 85.3% (promedio 3 años, 0.5-10 años), estando libres de enfermedad hasta la fecha del análisis el 80.9%. Sobre un total de 115 pacientes, 14.7% falleció, pero correspondiendo a muerte por progresión el 11.6% del total.

Evaluando específicamente por subgrupos de acuerdo al tamaño, se observó una supervivencia a 5 años del 91% en T1a, y 84% en pacientes T1b ($p=0.12$). Ocho pacientes (12.1%) presentaron recurrencia en el grupo T1a y 11 (22.4%) en el T1b ($p=0.01$).

El estadio postoperatorio se describe en la *tabla 4*.

Discusión

La expectativa de vida de los pacientes con carcinoma broncogénico es pobre. Aunque los pacientes con enfermedad resecable en Estadio I alcanzan una supervivencia a 5 años del 80%^{5, 6}, los pacientes con afectación metastásica de los ganglios mediastínicos tienen una sobrevida muy breve. Las estrategias actuales del tratamiento recomiendan no ofrecer resección quirúrgica aislada como terapia de primera línea para estos pacientes⁷. Esto significa que la estadificación cuidadosa del mediastino es esencial para evitar cirugías innecesarias. Los nuevos métodos para determinar el compromiso metastásico del mediastino, tal como las nuevas técnicas no invasivas (principalmente biopsia endoscópica transbronquial dirigida por ultrasonido y PET-FDG) son muy promisorias como métodos que mejoren la actual exactitud de la estadificación, pero son metodologías que no están fácilmente disponibles en muchos contextos clínicos. Además la mayoría de los estudios publi-

TABLA 2

Estaciones ganglionares afectadas de acuerdo a tamaño tumoral.

Tamaño	Estación ganglionar afectada		Total	Skip metastasis
	N1	N2		
T1a	7 (10.6%)	3 (4.5%)	3/66	0
Subcentimétrico	1 (5.5%)	0	0/18	0
T1b	4 (8.1%)	6 (12.2%)	6/49	2
Total	11(9.5%)	9 (7.8%)	9/115	2/117 (1.7%)

TABLA 3

Afectación de diferentes estaciones mediastínicas de acuerdo a localización tumoral

Lado		Derecho (N=70)			Izquierdo (N=45)		
Lóbulo	LSD	LM	LI	Nivel	LSI	LII	
Nivel afectado	**			2			
	**	**		4			
				Ventana aorto-pulmonar	5	***	
					6	***	
	*	*		7			
				8			
				9			

*Estación única **Estación múltiple Lóbulos sup/medio vs lóbulos inferiores P:0,03

TABLA 4

Estadio pTNM de acuerdo al tamaño.

Estadio quirúrgico	Estadio clínico IA T1a (66)			95.4%	Estadio clínico IA T1b (49)			85.7%
	IA	54	81%		IA	31	63%	
	IB	4	6%		IB	5	10%	
	IIA	5	7.5%		IIA	5	10%	
	IIB	0	0%		IIB	1	2%	
	IIIA	3	4.5%	4.6%	IIIA	5	10%	14.3%
	IIIB	0	0		IIIB	2	4%	
	Aumento del estadio 19%				Aumento del estadio 37%			

cados para evaluar la sensibilidad y especificidad de estos procedimientos se basan en poblaciones que mayoritariamente presentan N2 clínico⁸⁻¹¹.

Por otro lado, la realización de una mediastinoscopia en todos los pacientes con CPCNP sospechado o probado no es ni clínica ni económicamente costo-efectiva¹²⁻¹⁷.

Los resultados de estudios recientes que usan la exploración del PET-FDG han convencido a muchos expertos de considerar que la mediastinoscopia en los pacientes con CPCNP en Estadio I definidos por TAC y por PET-FDG puede ser obviada debido a la baja incidencia de metástasis ganglionares ocultas en mediastino cuando se agrega el uso del PET-FDG²⁰. Sin embargo ya que esta técnica es costosa, es deseable generar recomendaciones para un uso racional y no indis-

criminado de la misma a fin de evitar un aumento exponencial en los costos de salud relacionados a la estadificación del cáncer de pulmón. En este sentido es de gran relevancia la propuesta de subdividir a los pacientes con CPCNP en cuatro grupos de acuerdo a su presentación radiológica: Grupo A= infiltración mediastinal extensa, grupo B= adenomegalias en la TAC, grupo C= sin adenomegalias pero tumores centrales o con N1 clínico y grupo D= sin adenomegalias y tumores periféricos³. Esto permitirá evaluar la incidencia de compromiso mediastinal en cada grupo e indicar en forma más eficiente la realización de estudios de estadificación desde el punto de vista de costo-beneficio.

El tamaño tumoral ha sido establecido en varios estudios como un factor predictivo del ha-

llazgo de N2 insospechado en pacientes con estadio clínico I. Makoto Oda y cols., reportaron una incidencia de N2 insospechado en 0% de pacientes con lesiones subcentimétricas, 11% en lesiones entre 11 y 20 mm, y del 14% en aquellos con tumores entre 21 y 30 mm¹⁹. Estos hallazgos y los de la presente serie avalan la subdivisión de los tumores T1 en T1a y T1b propuesta por la nueva estadificación TNM de CPCNP, y deberán ser tenidas en cuenta en las futuras recomendaciones de procedimientos de estadificación²⁰.

Los tumores de localización central se correlacionan con una elevada incidencia de N2 como fue reportado por Frank Detterbeck³. En esta serie el 36% de los tumores de localización central presentaron compromiso de ganglios mediastinales. Al ser un factor pronóstico detectado en la estadificación clínica como presentación radiológica correspondiente al grupo C, una agresiva estadificación mediastinal incluyendo mediastinoscopia debe ser realizada en este grupo de pacientes. Sin embargo es necesario generar consenso para establecer una definición clara y reproducible de los que se consideran tumores centrales en base a los hallazgos endoscópicos, proximidad al hilio y/o compromiso proximal de vasos pulmonares.

De los 45 pacientes con tumores localizados en el pulmón izquierdo, en los tres únicos pacientes con N2 insospechado, los ganglios afectados fueron los de la ventana aortopulmonar, en coincidencia con los hallazgos publicados por Robert Cerfolio²¹.

La mediastinoscopia cervical no permite el acceso a las estaciones ganglionares subaórtica ni paraaórtica, que pueden afectarse por diseminación de cánceres izquierdos, sobre todo del lóbulo superior y del hilio. Tradicionalmente, estas estaciones se han explorado mediante mediastinotomía paraesternal izquierda^{22, 23} y, en menor medida, por videotoracoscopia izquierda. Para evitar una segunda incisión, añadida a la de la mediastinoscopia, Ginsberg y cols., en 1987²⁴, revivieron una vía de acceso descrita por Specht en 1965²⁵. Desde la misma incisión de mediastinoscopia, mediante disección digital, se desarrolla un paso por encima del cayado aórtico. Aunque esta vía de acceso a las estaciones subaórtica y paraaórtica ha ofrecido unos resultados consistentes en todas las publicaciones²⁶⁻²⁹, su uso no se ha difundido a causa de las dificultades técnicas y riesgos que plantea.

Actualmente la combinación de mediastinoscopia cervical y videotoracoscopia izquierda es el método más utilizado para evaluar las estaciones de la ventana aorto-pulmonar y es el método de elección en todos los pacientes con indicación de estadificación invasiva con tumores localizados en el lóbulo superior izquierdo.

En coincidencia con lo observado por Schuchert y cols., no se observó afectación me-

diastinal en ningún paciente con lesiones subcentimétricas². Esta observación es de relevancia para el manejo de pacientes de alto riesgo candidatos a resecciones sub-lobares.

Conclusión

En pacientes con estadio clínico IA (T1a) el N2 insospechado es muy bajo (4.5%). La resección quirúrgica obtuvo una tasa de supervivencia a 5 años satisfactoria (91%) en este grupo de pacientes. Nódulos subcentimétricos y de localización en lóbulos inferiores no presentaron metástasis N2 inesperadas.

Las nuevas guías de recomendación de procedimientos para estadificación mediastinal deben tener en cuenta la subdivisión del estadio IA en T1a y T1b, para indicar en forma más eficiente la realización de estudios de estadificación desde el punto de vista de costo-beneficio

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Schepereel A, Astoul P, Baas P, et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the Management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 2010;35:479-95.
- Menon A, Milton R, Thorpe JA, et al. The value of video-assisted mediastinoscopy in pulmonary metastasectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32:351-4.
- Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA. Invasive mediastinal staging of lung cancer. ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:202s-20s.
- Séptima clasificación TNM de cáncer de pulmón. Union Internationale Contre le Cancer –UICC- y American Joint Committee on Cancer –AJCC-, 2010
- Nesbitt JC, Putnam JB Jr, Walsh GL. Survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995;60:466-472.
- Lyons G, Quadrelli S, Chimondegy D, Iotti A, Silva C: Tamaño del tumor y supervivencia en carcinoma de pulmón estadio IA. *MEDICINA* (Buenos Aires) 2008; 68: 23-30
- Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H Jr, Stevens CW; American College of Chest Physicians: Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:243S-265S.
- Yasufuku K, Chiyo M, Koh E, et al. Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer. *Lung Cancer* 2005; 50:347-354
- Yasufuku K, Chiyo M, Sekine Y, et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of mediastinal and hilar lymph nodes. *Chest* 2004; 126:122-128
- Vilmann P, Krasnik M, Larsen MM, et al. Transesophageal endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) biopsy: a combined approach in the evaluation of mediastinal lesions. *Endoscopy* 2005; 37:833-839
- Kanoh K, Miyazawa T, Kurimoto N, et al. Endobronchial ultrasonography guidance for transbronchial needle aspiration using a double-channel bronchoscope. *Chest* 2005; 128:388-393
- Roberts PF, Follette DM, von Haag D: Factors associated with false-positive staging of lung cancer by positron emission tomography. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1159-1160.
- Gupta NC, Tamim WJ, Graeber GG: Mediastinal lymph node sampling following positron emission tomography

- with fluorodeoxyglucose imaging in lung cancer staging. *Chest* 2001;120:521-527.
14. Kerstine KH, McLaughlin KA, Menda Y: Can FDG-PET reduce the need for mediastinoscopy in potentially resectable non-small cell lung cancer?. *Ann Thorac Surg* 2002;73: 394-402.
 15. Vesselle H, Pugsley JM, Vallières E, Wood DE: The impact of fluorodeoxyglucose F 18 positron-emission tomography on the surgical staging of non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:511-519.
 16. Gonzalez-Stawinski GV, Lemaire A, Merchant FM: A comparative analysis of positron emission tomography and mediastinoscopy in staging patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1900-1905.
 17. Reed C, Harpole D, Posther K: Results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0050 Trial: the utility of positron emission tomography in staging potentially operable non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1943-1951.
 18. Meyers BF, Haddad F, Siegel BA: Cost-effectiveness of routine mediastinoscopy in computed tomography- and positron emission tomography-screened patients with stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:822-829.
 19. Oda M, Watanabe Y, Shimizu J et al. Extent of mediastinal node metastasis in clinical stage I non-small-cell lung cancer: The role of systematic nodal dissection. *Lung Cancer* 22 (1998) 23-30
 20. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, et al. 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)
 21. Cerfolio RJ, Bryant AS, Eloubeidi MA, et al. Accessing the Aortopulmonary Window (#5) and the Paraaortic (#6) Lymph Nodes in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg* 2007;84:940-945
 22. Stemmer EA, Calvin JW, Chandor SB, Connolly E. Mediastinal biopsy for indeterminate pulmonary and mediastinal lesions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1965;49:405-11.
 23. McNeil TM, Chamberlain JM. Diagnostic anterior mediastinoscopy. *Ann Thorac Surg* 1966;2:532-9.
 24. Ginsberg RJ, Rice TW, Goldberg M, Waters PF, Schmockler BJ. Extended cervical mediastinoscopy: a single staging procedure for bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;94:673-8.
 25. Specht G. Erweiterte Mediastinoskopie. *Thoracchir Vask Chir* 1965;13:401-7.
 26. Obiols C, Call S, Rami-Porta R, et al. Extended cervical mediastinoscopy: mature results of a clinical protocol for staging bronchogenic carcinoma of the left lung. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:1043-6.
 27. López L, Varela A, Freixinet J, et al. Extended cervical mediastinoscopy: prospective study of fifty cases. *Ann Thorac Surg* 1994;57:555-7.
 28. Freixinet Gilart J, García PG, de Castro FR, Suárez PR, Rodríguez NS, de Ugarte AV. Extended cervical mediastinoscopy in the staging of bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1641-3.
 29. Metin M, Citak N, Sayar A, et al. The role of extended cervical mediastinoscopy in staging of non-small cell lung cancer of the left lung and a comparison with integrated positron emission tomography and computed tomography: does integrated positron emission tomography and computed tomography reduce the need for invasive procedures? *J Thorac Oncol* 2011;6:1713-9.
 30. Schuchert MJ, Abbas G, Pennathur A. Sublobar Resection for Early-Stage Lung Cancer. *Semin Thoracic Surg* 22:22-31
-