

Resultados del tratamiento quirúrgico y terapia neoadyuvante en el cáncer de pulmón no microcítico con invasión ganglionar mediastínica. Estudio retrospectivo

A. Arnau Obrer, E. Martín Díaz*, D. Pérez Alonso, F. Regueiro Mira, A. Cervera Juan, M. Granell Gil, S. Roch Pendería y A. Cantó Armengod

Servicios de Cirugía Torácica. Hospital General Universitario de Valencia. *Hospital Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.

OBJETIVO: Analizar la supervivencia de los pacientes clasificados N2M0 (N2 citohistológico) con cáncer de pulmón no microcítico tratados mediante resección quirúrgica del tumor primario y linfadenectomía.

PACIENTES Y MÉTODO: Entre 1.043 pacientes consecutivos con cáncer de pulmón valorados para cirugía desde 1990 al 2000, hallamos 155 clasificados N2M0 por histología y realizamos la exéresis quirúrgica del tumor pulmonar primario y la linfadenectomía en 116 pacientes de los 130 a quienes se había practicado toracotomía. En los 116 pacientes N2M0 con resección quirúrgica, 23 fueron diagnosticados N2c_(C3) por mediastinoscopia y/o mediastinotomía y siguieron quimioterapia (QT) de inducción (mitomicina/ifosfamida/cisplatino, 3 ciclos) y otros 93 fueron diagnosticados como N2pM0 con las muestras obtenidas del tejido linfático mediastínico en la toracotomía, 19 de éstos con exploración quirúrgica mediastínica previa negativa. Los pacientes diagnosticados N2p tras la toracotomía recibieron tratamiento adyuvante con QT, radioterapia (RT) o ambas. A los N2p que recibieron terapia de inducción se les administró RT. Los negativizados tras la linfadenectomía y los pacientes graves no recibieron tratamiento adyuvante alguno.

RESULTADOS: La mediana de supervivencia de los pacientes reseccionados diagnosticados N2 por mediastinoscopia/mediastinotomía y con QT de inducción fue de 18 meses, y la supervivencia al año, a los 2 y a los 5 años fue del 80, el 45 y el 30%, respectivamente. No hubo mortalidad postoperatoria en este grupo. Un paciente presentó una fístula broncopleurales. Nueve pacientes no manifestaron enfermedad ganglionar mediastínica residual tras la linfadenectomía. La mediana de supervivencia de los pacientes reseccionados diagnosticados N2p en la toracotomía fue de 13 meses, y al año, a los 2 y a los 5 años presentaron una supervivencia del 56, el 31 y el 19%, respectivamente. Fallecieron 14 pacientes en los primeros 30 días del postoperatorio. Nueve pacientes presentaron una fístula broncopleurales. La diferencia de supervivencia entre los pacientes de ambos grupos no fue significativa.

CONCLUSIONES: La confirmación citohistológica de enfermedad N2 puede considerarse de mal pronóstico. La cirugía estándar completa, con terapia de inducción en pacientes seleccionados, mejoró la supervivencia que presentaron aquellos diagnosticados N2 en la toracotomía, sin diferencias estadísticamente significativas.

Palabras clave: *Cáncer de pulmón. Cirugía. Quimioterapia.*

(Arch Bronconeumol 2001; 37: 121-126)

Surgical treatment of non-small cell lung cancer with mediastinal node invasion. A retrospective study

OBJECTIVE: To analyze the survival of patients classified as N2M0 (N2 by cytohistology) with non-small cell lung cancer treated by surgical resection of the primary tumor and lymphadenectomy.

PATIENTS AND METHOD: Among 1043 consecutive patients with lung cancer who were considered for surgery between 1990 and 2000, 155 were classified N2M0 by histology. Surgical exeresis of the primarily pulmonary tumor and lymphadenectomy were performed in 116 patients of the 130 patients who underwent thoracotomy. Among the 116 N2M0 patients undergoing surgical resection, 23 were diagnosed N2c_(C3) by mediastinoscopy and/or mediastinotomy and were given induction chemotherapy (ChT) (mitomycin/ifosfamide/cisplatin, 3 cycles) and 93 were diagnosed N2pM0 based on samples obtained from mediastinal lymph tissue during thoracotomy. Nineteen of the latter had previously been classified negative during surgical exploration. The patients diagnosed N2p after thoracotomy were given adjuvant ChT, radiotherapy or both. N2p patients who received induction therapy were given radiotherapy. Those found negative after lymphadenectomy and patients with severe disease were given no adjuvant treatment.

RESULTS: Mean survival was 18 months for resected patients diagnosed N2 by mediastinoscopy/mediastinotomy and with induction ChT and survival at one, two and five years was 80%, 45% and 30%, respectively. No postoperative mortality was recorded in this group. One patient suffered bronchopleural fistula. Nine patients showed no residual mediastinal node disease after lymphadenectomy. The mean survival of resected patients diagnosed N2p by thoracotomy

Correspondencia: Dr. A. Arnau Obrer.
Servicio de Cirugía Torácica.
Hospital General Universitario de Valencia.
Avda. Tres Cruces, s/n. 46014 Valencia.

Recibido: 4-7-00; aceptado para su publicación: 28-11-00.

was 13 months, and one, two and five year survival rates were 56%, 31% and 19%, respectively. Fourteen patients died within 30 days of surgery. Nine patients developed a bronchopleural fistula. The difference in survival of the two groups was not significant.

CONCLUSIONS: The prognosis after cytohistologic confirmation of N2 disease can be considered poor. Standard, complete surgery plus induction therapy in screened patients improved survival for those diagnosed N2 by thoracotomy, with no statistically significant differences.

Key words: Lung cancer. Surgery. Chemotherapy.

Introducción

La cirugía sigue siendo actualmente el eje del tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) con extensión local¹, si bien asistimos a la progresión de los conocimientos de la biología tumoral aplicados a los campos de la radioterapia (RT), quimioterapia (QT) e inmunoterapia, así como a la revisión de las vías clínicas de los pacientes con enfermedad cancerosa incipiente y extendida, todo ello con el fin de obtener mayores intervalos libres de enfermedad y mejor calidad de vida².

Son muchas las publicaciones que reflejan la controversia existente en el tratamiento del CPNM con enfermedad ganglionar mediastínica ipsolateral^{3,4}. En el pasado, algunos autores descartaron la cirugía de resección en aquellos pacientes N2-N3 diagnosticados por mediastinoscopia o mediastinotomía practicadas según criterios clinicorradiológicos, pero consideraron la resección de los pacientes diagnosticados N2p en la toracotomía de exéresis⁵. Otros autores han realizado ensayos clínicos con QT de inducción en pacientes N2c confirmados histológicamente mediante mediastinoscopia/mediastinotomía, seguidos de cirugía⁶⁻⁹.

Describimos los resultados de la cirugía de exéresis practicada en pacientes con CPNM y enfermedad N2p diagnosticada en la toracotomía, y en los que recibieron QT de inducción tras ser diagnosticados N2c_(c3) mediante las técnicas invasivas del mediastino, antes de la cirugía de resección del tumor primario y linfadenectomía asociada.

Pacientes y método

Realizamos un estudio retrospectivo de seguimiento y descriptivo desde febrero de 1990 a febrero de 2000. Registramos 1.043 pacientes consecutivos con cáncer de pulmón primario. Entre los pacientes con CPNM hallamos 155 N2M0 confirmados histológicamente, de los que 116 fueron tratados con resección quirúrgica del tumor primario y linfadenectomía.

Los pacientes que presentaron invasión ganglionar mediastínica comprobada por biopsia (N2c_(c3)) de los ganglios con un diámetro menor superior a 10 mm en la tomografía computarizada (TC) torácica habitual recibieron QT de inducción. A las 3 semanas de finalizar tres ciclos de tratamiento (6 mg/m² de mitomicina, 3 g/m² de ifosfamida y 50 mg/m² de cisplatino), a los pacientes seleccionados con respuesta satisfactoria a la QT se les practicaron cirugía de resección pulmonar y linfadenectomía, con RT (30-50 Gy) adyuvante en los casos N2p. No se llevó a cabo una reclasificación del estadio una vez observados

los resultados anatomopatológicos. Aquellos pacientes N2c sin confirmación histológica en el estudio preoperatorio, y que tras la cirugía de resección pulmonar fueron N2p en el muestreo ganglionar o linfadenectomía, siguieron tratamiento con QT en igual régimen que los anteriores, asociando tratamiento con RT (fraccionamientos y dosis no uniformes) en los casos de cirugía incompleta y en los descartados para la cirugía de exéresis. En los cálculos de la supervivencia no se eliminaron aquellos pacientes con mortalidad postoperatoria. La estadificación de los pacientes se realizó según el Sistema Internacional de Estadificación para el Cáncer de Pulmón (1997)¹⁰.

Todos los pacientes fueron valorados mediante historia clínica, exploración física, estudios de laboratorio, pruebas funcionales respiratorias, fibrobroncoscopia, electrocardiograma (ECG), radiografía de tórax, TC torácica y de hemiabdomen superior, gasometría arterial y gammagrafía de perfusión pulmonar cuantificada si la FEV₁ era inferior a 1.500 ml con ventilación completa en ambos pulmones.

La base de datos y el análisis estadístico de los mismos se realizaron mediante un programa estadístico comercial. Las variables estudiadas fueron la edad, sexo, enfermedades asociadas, hemitórax, resultados de la mediastinoscopia y mediastinotomía, fibrobroncoscopia, localización del tumor, tipo de intervención practicada, existencia de tratamientos adyuvantes, tamaño tumoral, histología, estado del borde de resección bronquial, valoración de los parámetros T, N, M y estadio evolutivo, días de supervivencia y mortalidad postoperatoria, contando como día 0 el de la resección tumoral. El estudio estadístico consistió en la descripción de las características de las variables mencionadas, y la supervivencia se analizó mediante el método actuarial, utilizando la prueba de rangos logarítmicos en la comparación de supervivencias.

Resultados

Hubo 155 pacientes N2cM0 confirmados histológicamente entre los pacientes con CPNM. La edad media fue de 60 años, con un rango de 46 años (38-84), con predominio en la séptima década. La distribución por sexos fue mayor en varones, con un 91,88%. La relación varón:mujer fue 11:1. El 78,47% de los pacientes presentaron síntomas (dolor torácico, esputos hemoptoicos y disnea principalmente), en el 14,58% asociados a otras enfermedades (digestivas, cardiopatía isquémica hipertensión arterial, diabetes mellitus y otros tumores previos), y en el 6,94% el hallazgo del cáncer de pulmón se produjo casualmente. En cuanto al tipo histológico, 69 fueron epidermoides; 58, adenocarcinomas; 4, adenocarcinosos; 22, indiferenciados de células grandes, y dos mixtos. Entre los pacientes N2 el hemitórax derecho estuvo afectado en 88 pacientes (56,77%) y el izquierdo en 67 (43,23%). Según invadieran los bronquios principales y lobares, la localización de los tumores fue central en 105 pacientes (67,74%) y periférica en 50 (32,26%). La fibrobroncoscopia evidenció signos directos de enfermedad tumoral en 80 pacientes (56,74%), indirectos en 37 (26,24%) y fue normal en 24 (n = 141). Treinta y ocho pacientes asociaron derrame pleural, 33 de ellos de pequeño volumen, observados mediante TC (11) o toracotomía (22). La citología tumoral estuvo presente en 16 casos, 14 en los derrames pequeños y dos en los grandes. La distribución del parámetro T entre los pacientes N2 fue: 1, T1; 88, T2; 27 T3 (116 IIIA), y 39, T4 (39 IIIB).

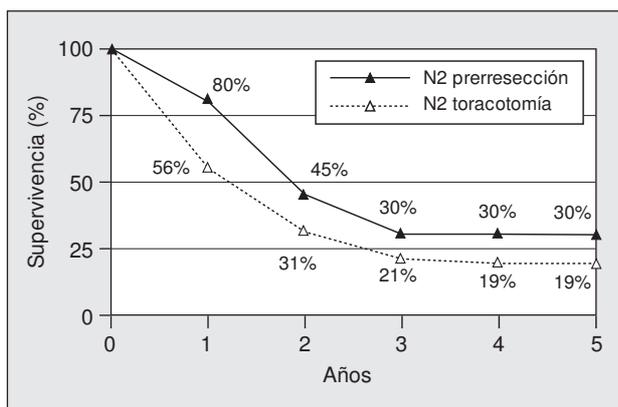


Fig. 1. Supervivencia actuarial en pacientes con CPNM resecaos N2c(c3) con QT de inducción y N2p (p > 0,05).

Entre los pacientes resecaos mediante exéresis del tumor primario y linfadenectomía, la distribución anatómica pulmonar de las lesiones fue predominante en los lóbulos superiores (tabla I). El tamaño tumoral medio fue de $5,04 \pm 2,30$ cm. El borde de resección estuvo libre en 105 casos (92,11%), invadido en nueve (7,89%) y los dos restantes sin definir en resecciones atípicas. La morbilidad postoperatoria se debió a 10 fístulas broncopleurales (FBP), 8 hemotórax, 5 fugas persistentes (> 7 días), dos neumonías, tres empiemas sin FBP, dos atelectasias y 7 edemas agudos de pulmón. En cuanto a las FBP, nueve se presentaron en el grupo de torcotomía (9,7%) y una en el de terapia de inducción (4,34%).

En 68 pacientes N2c realizamos 72 exploraciones quirúrgicas mediastínicas. Estos procedimientos fueron diagnósticos en 49 casos. Fueron 20 mediastinoscopias –10 confirmadas histológicamente (C3)– y 52 mediastinotomías –339 con invasión ganglionar (C3)–. Cuatro pacientes tuvieron doble exploración (cuatro mediastinoscopias negativas y dos mediastinotomías confirmadas N2c(c3)). De los 49 pacientes diagnosticados de malignidad N2c(c3) por las exploraciones mediastínicas, 24 fueron seleccionados e intervenidos tras QT de inducción con respuesta favorable, 23 con resección tumoral más linfadenectomía y uno con torcotomía exploradora (tabla II). El tipo histológico predominante fueron los epidermoides y adenocarcinomas (tabla III). Los estadios de los pacientes sometidos a torcotomía tras la terapia de inducción fueron: 19, IIIA, y 5, IIIB. En los 23 pacientes resecaos, la mediana de supervivencia fue de 18 meses, y la supervivencia al año, a los 2 y a los 5 años del 80, el 45 y el 30%, respectivamente (fig. 1). No hubo mortalidad postoperatoria. En 9 de 24 pacientes (37,5%) las adenopatías mediastínicas se habían negativizado tras la terapia de inducción. Una torcotomía fue exploradora por invasión mediastínica directa del tumor. Veinticinco pacientes (51%) no pudieron ser intervenidos tras la terapia de inducción por criterios funcionales y biológicos; su supervivencia era nula a los 3 años (fig. 2). Diecinueve pacientes (28%) con técnicas invasivas de exploración mediastínica negativa se confirmaron como N2p tras la torcotomía.

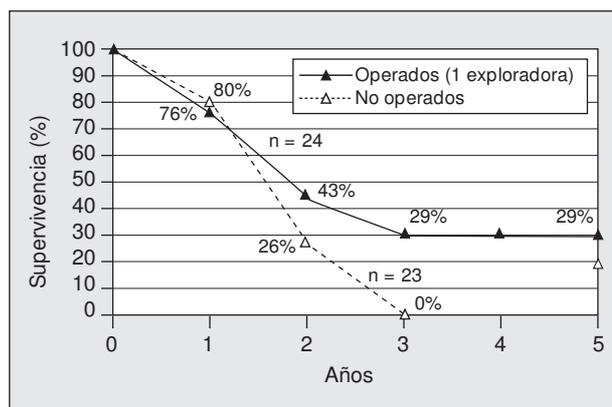


Fig. 2. Supervivencia actuarial de los pacientes con CPNM clasificados N2c(c3) M0, según siguieran o no torcotomía tras la QT de inducción.

De los 106 pacientes diagnosticados N2p en la torcotomía (19 con exploración mediastínica negativa previa y 87 de ellos sin criterios radiológicos para su realización), se resecaos 93, mientras que 13 tuvieron torcotomías exploradoras (tabla II). Sus estadios fue-

TABLA I
Distribución anatómica de las resecciones practicadas en los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) N2M0

CPNM y M0	N2c(c3) preoperatorio	N2p torcotomía
Lóbulo superior derecho	12	25
Lóbulo superior izquierdo	7	19
Lóbulo inferior derecho	2	20
Lóbulo medio	0	3
Lóbulo inferior izquierdo	1	5
Bronquio principal derecho	0	9
Bronquio principal izquierdo	1	12
Total (n = 116)	23	93

TABLA II
Resecciones practicadas en los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) N2M0 en quienes se realizó torcotomía

CPNM y M0	N2c(c3) preoperatorio	N2p torcotomía
Neumonectomía	11	58
Lobectomía	8	22
Bilobectomía	3	6
Segmentectomía/cuñas	1	7
Exploradoras	1	13
Total (n = 130)	4	106

TABLA III
Histologías en los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico N2M0 resecaos

CPNM y M0	N2c(c3) preoperatorio	N2p torcotomía
Epidermoide	10	40
Adenocarcinoma	8	38
Indiferenciado	4	12
de células grandes		
Adenoscamoso	1	3
Total (n = 116)	23	93

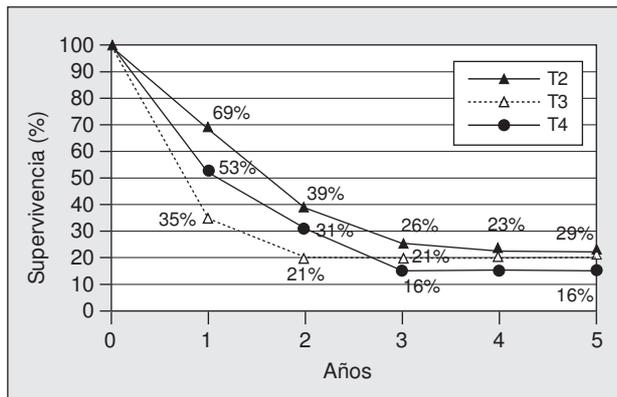


Fig. 3. Supervivencia actuarial en los pacientes con CPNM y N2pM0 reseca- dos, según el parámetro T (p > 0,05).

ron: 75, IIIA, y 31, IIIB. La supervivencia al año, a los 2 y a los 5 años y la mediana en los pacientes reseca- dos fueron del 56, del 31, del 19% y del 13 meses, respectiva- mente (fig. 1). La comparación de las supervivencias de los pacientes reseca- dos con o sin terapia de inducción no fue significativa ($p > 0,05$) (fig. 1). Los pacientes reseca- dos recibieron tratamiento adyuvante en la siguiente distri- bución: 29, QT y RT; 28, QT, y tres, RT. La mortalidad postoperatoria fue de 14 pacientes (13%) en el grupo de los diagnosticados N2p.

La distribución del parámetro T en los pacientes N2M0 reseca- dos con y sin terapia de inducción ($n = 116$), fue: 1, T1; 70, T2, 19, T3, y 26, T4. Las diferen- cias de supervivencia a los 5 años oscilaron entre el 16% de los T4 y el 23% de los T2 ($p > 0,05$) (fig. 3).

Discusión

El devenir de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón sigue siendo incierto, con una supervivencia global de alrededor del 14% a los 5 años¹¹. La cirugía estándar y completa se considera la mejor opción tera- péutica para los estadios I y II, con supervivencias que oscilan entre el 70 y el 50% a los 5 años^{12,13}. La inva- sión ganglionar mediastínica, estadio III, es un factor de mal pronóstico que influye directamente en la actitud terapéutica a seguir. La supervivencia actuarial a los 5 años de los pacientes N2 con CPNM y resección com- pleta oscila entre el 19 y el 35% según las series¹⁴⁻¹⁷. En un grupo de 198 pacientes N2 con resección completa, Mountain comunicó una supervivencia del 28% a los 5 años, tras excluir una mortalidad postoperatoria del 6,7%¹⁸. Okada et al la obtuvieron del 26% sin excluir la mortalidad postoperatoria¹⁹. Por su parte, Asamura et al, en un grupo de 166 pacientes N2, describen un porcen- taje de supervivencia del 35% a los 5 años, oscilando del 55 al 20% para los que tenían uno solo o varios gan- glios afectados ($p < 0,05$) y del 48 y el 18%, respectiva- mente, según presentaran una o varias estaciones gan- glionares invadidas ($p < 0,05$); sin embargo, hallaron un 4,1% de supervivencia a los 5 años en los que invadie- ron los ganglios del mediastino superior, lo que indica un peor pronóstico ($p > 0,05$)¹⁷. En el análisis del des-

criptor T en los N2p, Padilla et al obtuvieron una super- vivencia a los 5 años del 23% (T2), del 10% (T3) en el estadio IIIA, y en el estadio IIIB (T4) del 13%, aproxi- madamente²⁰. Nosotros la obtuvimos del 23, del 21 y del 16%, respectivamente (fig. 3).

Dada la variabilidad observada en la supervivencia en la enfermedad N2, existen discrepancias en el valor de la cirugía según parámetros como la integridad capsular, el número y estaciones ganglionares metastásicas y la localización del tumor^{17,21}. Parece haber unanimidad en la reseccabilidad de los casos hallados por toraco- tomía con posibilidad de exéresis completa, tras realizar la exéresis del tumor primario sin márgenes afectados y la linfadenectomía mediastínica^{5,22,23}. En cuanto al tipo de linfadenectomía a realizar, algunos autores con- sideran la linfadenectomía sistemática²⁴, con la exéresis en bloque de todos los ganglios y grasa del mediastino homolateral; otros se decantan por el método del mues- treo ganglionar²⁵, explorando al menos tres niveles dife- rentes incluyendo siempre el subcarínico y, por último, otros proceden a determinar la posible existencia de mi- crometástasis del ganglio centinela N1 (intralobar o hili- ar de las estaciones ganglionares 10,11,12 y 13) y N2 (mediastínicas) para seguir o no con la linfadenectomía sistemática²⁶. Sin embargo, es más controvertida la re- secabilidad del N2c_(c3) confirmado por técnicas invasi- vas del mediastino tras el estudio radiológico de la TC, o bien tras su práctica sistemática en todos los carcino- mas pulmonares con opción quirúrgica, sin tener en cuenta el tamaño nodal⁵. Independientemente de que se practique mediastinoscopia en los derechos o mediasti- noscopia y mediastinotomía en los lóbulos superiores izquierdos sistemáticamente²⁷ o bien sólo en los casos N2 radiológicos, se consideran generalmente inopera- bles aquellos casos con rotura capsular o invasión con- tralateral. Algunos autores como Nakanishi et al creen conveniente la exploración quirúrgica sistemática del mediastino en el adenocarcinoma, pues éste representó el 54% de los N2p no sospechados y diagnosticados en la toracotomía²². Suzuki et al hallaron en el adenocarci- noma un 17,9% de casos N2c-N3c no sospechados en la TC, por lo que consideraron la práctica sistemática de la exploración mediastínica cuando existía uno de los si- guientes factores: adenocarcinoma, tumor de grandes dimensiones y valor del antígeno carcinoembrionario (CEA) aumentado ($> 5 \text{ ng/ml}$)⁴.

El número de pacientes N2p descubiertos en la tora- cotomía es todavía alto²². En nuestro caso se cifró en el 28% de los sometidos a técnicas invasivas del me- diastino con anterioridad a la toracotomía, porcentaje muy superior al comunicado por Suzuki et al, que se situó en el 18%⁴. Es de esperar que con la aplicación de nuevas técnicas de imagen, como la tomografía por emisión de positrones, con una sensibilidad de entre el 67 y el 92% respectivamente^{28,29}, estas cifras disminu- yan en un futuro y los pacientes puedan beneficiarse de las terapias de inducción³⁰. Entre estos pacientes, el índice de reseccabilidad fue del 88%, semejante al ha- llado por Goldstraw et al, que se situó en el 87,5%⁵. Pearson et al³¹ y, más recientemente, Nakanishi et al²² aportaron supervivencias a los 5 años de entre el 15 y

el 13% después del tratamiento quirúrgico de pacientes seleccionados con enfermedad N2. Nosotros obtuvimos una supervivencia del 21% a los 5 años, incluyendo casos de cirugía presuntamente incompleta. Sin embargo, otros autores como Rami Porta et al destacan el escaso impacto que la cirugía de exéresis representa en pacientes clasificados N2p con mediastinoscopia previa negativa³².

En cuanto al tratamiento con QT neoadyuvante, existen distintos estudios clínicos que reflejan un pronóstico más favorable⁶⁻⁹, circunstancia presente en este trabajo sin encontrar diferencias significativas. Se intervino al 49% de los diagnosticados N2c_(C3), habiéndose negativizado el 37,5% (9/24), porcentaje superior al hallado por Mateu et al, que fue del 25% (6/24), tras haber descartado la toracotomía en un 50% de los pacientes sometidos a QT de inducción por clasificarse N2c_(C3) tras la mediastinoscopia³³. Nakanishi et al tampoco observaron diferencias significativas en la supervivencia entre los pacientes N2c descubiertos por TC seguidos de terapia de inducción y los N2p descubiertos en la laparotomía²². El objetivo de la terapia neoadyuvante sería reducir el tamaño tumoral, mejorar la reseabilidad, controlar posibles micrometástasis y evitar las recidivas^{3,27}. Algunos investigadores describieron una alta incidencia de distrés respiratorio del adulto y FBP tras el tratamiento combinado de inducción, especialmente en las neumonectomías³⁴. Nosotros hemos observado una incidencia de FBP del 4,34% tras QT de inducción, mientras que la QT postoperatoria no ha demostrado mejoría en la supervivencia de los pacientes N2³⁵. Un metaanálisis realizado por el Lung Cancer Collaborative Group³⁶ ofreció resultados esperanzadores y sugería que algunos regímenes de QT postoperatoria reflejaban una discreta mejoría en la supervivencia de los pacientes con CPNM tratados previamente con cirugía o RT y que en el caso de los pacientes en cuidados paliativos, el uso de QT muestra también unos resultados favorables. En el metaanálisis del Trialist Group, concluyen que la AJ postoperatoria parece influir desfavorablemente en pacientes con CPNM con resecciones completas en estadios iniciales I y II, mientras que en el estadio IIIA por N2 el efecto adverso no está claro y precisará de investigaciones futuras³⁷. Nakanishi et al tampoco observaron diferencias significativas en la supervivencia entre los pacientes N2c descubiertos por TC seguidos de terapia de inducción y los N2p detectados en la toracotomía²².

En conclusión, la confirmación patológica de enfermedad N2 puede considerarse de mal pronóstico. La cirugía completa con terapia de inducción, en un grupo seleccionado de estos pacientes, mejoró la supervivencia que presentaron aquellos diagnosticados N2 en la toracotomía, sin encontrar diferencias significativas. Creemos que la cirugía de exéresis sigue vigente como opción terapéutica en los pacientes N2. Probablemente mejoren los resultados con una estadificación ganglionar correcta, con la selección determinada de los pacientes sometidos a la toracotomía y con la optimización de los ensayos con QT (neo y adyuvante) y RT complementarias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Johnston MR. The limits of surgical resection alone for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1997; 17: 99S-102S.
2. Pisters KMW, Ginsberg RJ, Giroux DJ, Putnam JB, Kris MG, Johnson DH et al. Induction chemotherapy before surgery for early-stage lung cancer: a novel approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 429-439.
3. Rosell R, Felip E. Role of multimodality treatment for lung cancer. *Semin Surg Oncol* 2000; 18: 143-151.
4. Suzuki K, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Takahashi K, Nishiwaki Y. Clinical predictors of N2 disease in the setting of a negative computed tomographic scan in patients with lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 593-598.
5. Goldstraw P, Mannam GC, Kaplan DK, Michail P. Surgical management of non-small cell lung cancer with ipsilateral mediastinal node metastasis (N2 disease). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 19-28.
6. Martini N, Kris MG, Flehinger BJ, Gralla RJ, Bains MS, Burt ME et al. Preoperative chemotherapy for stage IIIA (N2) lung cancer: the Memorial Sloan Kettering experience with 136 patients. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 1365-1374.
7. Roth JA, Fossella F, Komaki R, Ryan MB, Putnam JB Jr, Lee JS et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 673-680.
8. Rosell R, Gómez-Codina J, Camps C, Maestre J, Padilla J, Cantó A et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 153-158.
9. Darwish S, Minotti V, Crino L, Rossetti R, Maranzano E, Checcagliani F et al. Neoadjuvant cisplatin and etoposide for stage IIIA (clinical N2) non-small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 1994; 17: 64-67.
10. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-1717.
11. Humphrey EW, Smart CR, Winchester DP, Steele GD Jr, Yarbrow JW, Chu KC et al. National survey of the pattern of care for carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100: 837-843.
12. Martini N. Surgical treatment of non-small cell lung cancer by stage. *Semin Surg Oncol* 1990; 6: 248-254.
13. Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, Suemasu K. Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 86: 440-447.
14. Watanabe Y, Shimizu J, Oda M, Hayashi Y, Watanabe S, Tatsuzawa Y et al. Aggressive surgical intervention in N2 non-small cell cancer of the lung. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 253-261.
15. Martini N, Flehinger BJ. The role of surgery in N2 lung cancer. *Surg Clin North Am* 1987; 67: 1037-1049.
16. Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, Suemasu K. The importance of surgery to non-small cell carcinoma of lung with mediastinal lymph node metastasis. *Ann Thorac Surg* 1988; 46: 603-610.
17. Asamura H, Nakayama H, Kondo H, Tsuchiya R, Naruke T. Lobe-specific 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: 1102-1111.
18. Mountain CF. Expanded possibilities for surgical treatment of lung cancer. Survival in stage IIIa disease. *Chest* 1990; 97: 1045-1051.
19. Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, Miyamoto Y, Matsuoka H. Prognosis of completely resected pN2 non-small cell lung carcinomas: what is the significant node that affects survival? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118: 270-275.
20. Padilla J, Calvo V, García Zarza A, Pastor J, Blasco E, París F. Pronóstico tras resección quirúrgica del carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas según la nueva normativa de estadificación: análisis de 1.433 pacientes. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 483-487.
21. Suzuki K, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Takahashi K, Nishiwaki Y. The prognosis of surgically resected N2 non-small cell lung cancer: the importance of clinical N status. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118: 145-153.
22. Nakanishi R, Osaki T, Nahanishi K, Yoshino I, Yoshimatsu T, Watanabe H et al. Treatment strategy for patients with surgically discovered N2 stage IIIA non small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 342-348.
23. Deslauriers J, Gregoire J. Clinical and surgical staging of non-small cell lung cancer. *Chest* 2000; 117: 96S-103S.

24. Hata E, Miyamoto H, Kohiyama R, Tanaka M, Sakao Y, Harada R. Resection of N2/N3 mediastinal disease. En: Motta G, editor. Lung cancer, frontiers in science and treatment. Génova: Grafica LP, 1994; 431-444.
25. Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery. Clinical tumor size and prognosis in lung cancer. *Eur Respir J* 1999; 14: 812-816.
26. Little AG, De Hoyos A, Kirgan DM, Arcomano TR, Murray KD. Intraoperative lymphatic mapping for non small cell lung cancer: the sentinel node technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 230-234.
27. Jiao X, Magistrelli P, Goldstraw P. The value of cervical mediastinoscopy combined with anterior mediastinotomy in the preoperative evaluation of bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11: 450-454.
28. Magnani P, Carretta A, Rizzo G, Fazio F, Vanzulli A, Lucignani G et al. FDG/PET and spiral CT image fusion for mediastinal lymph node assessment of non-small cell lung cancer patients. *J Cardiovasc Surg* 1999; 40: 741-748.
29. Liewald F, Große S, Stork M, Guhlmann A, Halter G, Reske S et al. How useful is positron emission tomography for lymph node staging in non small cell lung cancer? *Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 48: 93-96.
30. Johnson DH. Adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1997; 17: S103-S110.
31. Pearson FG, De Larue NC, Ilves R, Todd TRJ, Cooper JD. 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.
32. Rami Porta R, Mateu Navarro M, González Pont G, Cuesta Palomero M. Resultados del tratamiento quirúrgico del carcinoma broncogénico N2 patológico con mediastinoscopia negativa. *Arch Bronconeumol* 2000; 36: 365-370.
33. Mateu Navarro M, Rami Porta R, Bastus Piulats R, Cirera Nogueiras L, González Pont G. Remediastinoscopy after induction chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 391-395.
34. Fowler WC, Langer CJ, Curran WJ Jr, Keller SM. Postoperative complications after combined neoadjuvant treatment of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 986-989.
35. Ohta M, Tsuchiya R, Shimoyama M, Sawamura K, Mori T, Miyazawa N et al. Adjuvant chemotherapy for completely resected stage III non-small cell lung cancer. Results of a randomized prospective study. The Japan Clinical Oncology Group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 703-708.
36. Non-small Cell lung Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated individual patients data from 52 randomized clinical trials. *Br Med J* 1995; 311: 899-909.
37. PORT Meta-analysis Trialists Group. Post-operative radiotherapy in non small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. *Lancet* 1998; 352: 257-263.