

MANEJO DE LOS PACIENTES CON CARCINOMA DE PULMÓN NO MICROCÍTICO Y AFECTACIÓN GANGLIONAR MEDIASTÍNICA

Autores: Ramón Rami Porta ^(1, 2) y Sergi Call ^(1,3)

1.- Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Universidad de Barcelona, Terrassa, Barcelona, España

2.- Centro de Investigaciones Biomédicas en Red en Enfermedades Respiratorias (CIBERES) Grupo Cáncer de Pulmón, Terrassa, Barcelona, España

3.- Departamento de Ciencias Morfológicas, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona, España

Conflicto de intereses: Los autores no tienen ningún conflicto de intereses que declarar

Mail: rramip@yahoo.es

Desde mucho antes de que existiera la clasificación de extensión anatómica basada en el tumor primario, los ganglios linfáticos y las metástasis (TNM), la afectación ganglionar mediastínica en el cáncer de pulmón ya se consideraba un elemento de particular transcendencia para el pronóstico de la enfermedad. Cuando en 1951 Cahan y cols. sistematizaron la neumonectomía radical, asociada a linfadenectomía hiliar y mediastínica, escribieron: “Si estas áreas linfáticas no se resecan en el momento del procedimiento original, quedarán escondidas dentro del cuerpo de tal forma que su futura afectación por metástasis escapará la detección precoz”.¹ Hoy, además, sabemos que si esos ganglios no se extirpan por parecer inocuos, pueden albergar células tumorales que tarde o temprano se manifestarán como una falsa recidiva, cuando en realidad se tratará de una progresión tumoral de la afectación ganglionar que había pasado desapercibida.

Si repasamos las series históricas de la resección del carcinoma pulmonar con afectación ganglionar mediastínica, vemos que la supervivencia a los 5 años, aún habiendo realizado una linfadenectomía extensa, es muy discreta. Naruke y cols., en su publicación de 1976 basada en casos operados en la década de los años 1960, tienen una tasa de supervivencia a los 5 años del 18%.² Siete años más tarde, Martini y cols. publicaron una tasa de supervivencia a los 5 años del 29% en el conjunto de pacientes operados con carcinoma pulmonar N2, pero observaron que en aquellos en quienes la afectación N2 era clínicamente evidente esa tasa se reducía al 8% a los 3 años, mientras que en aquellos clasificados clínicamente como N0 o N1 y acababan siendo N2 patológico era del 50% a los 3 años y algo superior al 30% a los 5 años.³ Similares resultados obtuvo Mountain en 1994 cuando publicó su experiencia: supervivencia del 31% a los 5 años.⁴ Si dejamos las series pioneras y observamos lo que pasa en este momento, vemos que el panorama no ha cambiado mucho cuando el carcinoma pulmonar N2 se opera de entrada. Chen y cols., en un artículo de 2020, obtienen una supervivencia a los 5 años del 33% en un grupo de pacientes con una combinación de N2 clínicos y N2 encontrados por sorpresa durante la intervención.⁵ En los pacientes europeos con carcinoma N2 patológico de la base de datos de la International Association for the Study of Lung Cancer, intervenidos entre 1999 y 2010, la supervivencia a los 5 años fue del 22%.⁶ Sin embargo, cuando se ha hecho una estadificación siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas⁷, los carcinomas N2 intraoperatorios tienen mejor pronóstico: 40% a los 5 años en la serie de Obiols y cols.⁸ Estos son los N2 insospechados propiamente dichos, que Detterbeck diferencia bien de los ignorados –aquellos que, aún teniendo evidencia radiográfica o metabólica de afectación ganglionar, no se estadifican de forma invasiva– y de los subestimados –aquellos en los que hay elevada probabilidad de N2, como es el caso de tumores centrales o cuando hay evidencia de N1, y tampoco se aplican técnicas de estadificación invasiva.⁹

El que solamente uno de cada tres pacientes intervenidos por carcinoma pulmonar N2 tenga una supervivencia prolongada es muy poco halagador para un tratamiento quirúrgico. En el 97% de los casos, el fracaso terapéutico en este grupo de pacientes se debe a la aparición precoz de metástasis distantes o a una combinación de metástasis y recidiva local.¹⁰ Para intentar controlar la progresión tumoral tan frecuente en estos pacientes, se ideó el tratamiento de inducción: el administrado antes del tratamiento definitivo –que en el cáncer de pulmón suele ser la resección– con el objetivo de eliminar las metástasis subclínicas y prolongar la supervivencia. Los primeros ensayos clínicos comparativos y aleatorios, aunque modestos en su número de pacientes, demostraron el impacto pronóstico positivo cuando la resección pulmonar venía precedida de quimioterapia de inducción.^{11,12} Lo más importante es que este impacto favorable se mantuvo con el seguimiento de los pacientes a largo plazo. Así, en el ensayo de Rosell y cols., la supervivencia a los cinco años en el brazo de quimioterapia de inducción seguida de resección y en el brazo de resección sola fue del 17% y del 0% (p = 0,006), respectivamente.¹³ Las tasas de supervivencia a los cinco años en el estudio de Roth y cols. para la rama

de inducción y la de resección sola fueron del 53% y del 24% ($p = 0,019$), respectivamente.¹⁴ Estos resultados se vieron corroborados con un meta-análisis de 13 ensayos clínicos aleatorios. Para los pacientes con tumores en estadio IIIA, la supervivencia fue significativamente mejor en aquellos que recibieron quimioterapia de inducción: cociente de riesgo de 0,84 (intervalo de confianza [IC] 0,75-0,95; $p = 0,005$).¹⁵

Sin embargo, cuando se quiso probar el efecto de la resección tumoral después del tratamiento de inducción, los dos ensayos iniciales diseñados para tal fin no pudieron demostrar el beneficio significativo de la resección. En el estudio europeo, consistente en comparar la resección tumoral y la radioterapia después de quimioterapia de inducción para carcinomas N2 clínicos considerados irresecables, Van Meerbeeck y cols. no consiguieron demostrar la superioridad de la resección. La supervivencia a los 5 años del grupo quirúrgico y del grupo de radioterapia fue del 15,7% y del 14% ($p = 0,605$), respectivamente.¹⁶ Lo mismo sucedió con el ensayo norteamericano de Albain y cols., cuando compararon la resección con la radioterapia después de quimio-radioterapia de inducción para carcinoma pulmonar N2 clínico con confirmación cito-histológica. La supervivencia a los 5 años del grupo quirúrgico y del grupo de radioterapia fue del 27% y del 20% ($p = 0,24$), respectivamente.¹⁷ La falta de superioridad de la resección tras inducción frente a la radioterapia se ha confirmado en dos meta-análisis de ensayos clínicos aleatorios.^{18, 19} En el estudio de McElroy y cols., esta falta de significación se observó tanto si la inducción fue con quimioterapia como con quimio-radioterapia: cociente de riesgo de 1,01 (IC de 0,82 a 1,23; $p = 0,954$) y de 0,87 (IC de 0,74 a 1,02; $p = 0,078$), respectivamente. El cociente de riesgo para todos los ensayos analizados fue de 0,92 (IC de 0,81 a 1,04; $p = 0,179$).¹⁸ En el meta-análisis más reciente, estos resultados se pudieron evidenciar tanto al analizar la supervivencia global como la supervivencia libre de progresión: cociente de riesgo de 0,92 (IC de 0,82 a 1,04; $p = 0,7805$) y de 0,91 (IC de 0,73 a 1,13; $p = 0,1259$), respectivamente.¹⁹

Un aspecto de interés de los ensayos de Van Meerbeeck y cols. y de Albain y cols. es el análisis de la supervivencia de los grupos quirúrgicos de acuerdo con la categoría N patológica postinducción (Npy). En el ensayo de Van Meerbeeck y cols., la supervivencia a 5 años de aquellos pacientes cuyos tumores habían acabado siendo N0-N1py fue del 29%, mientras que la de aquellos en quienes persistía enfermedad ganglionar N2py fue tan solo del 7% ($p < 0,001$).¹⁶ Algo similar se encontró en el ensayo de Albain y cols.: la supervivencia a los 5 años de los pacientes con tumores N0py, N1-N3py y la de aquellos en quienes no se pudo practicar la resección fue del 41%, 24% y 8% ($p < 0,0001$), respectivamente.¹⁷ Cuando vemos la supervivencia de los pacientes con tumores N2py, se constata que es similar o inferior a la de los pacientes del brazo no quirúrgico. Por tanto, en estos pacientes con persistencia de N2, la resección no consigue más supervivencia que aquella aportada por la quimio-radioterapia. Estos resultados, que evidencian la ventaja de la reducción de la extensión anatómica del tumor en los ganglios mediastínicos, hubieran podido abrir un sustancioso debate sobre la necesidad de identificar aquellos pacientes con tumores cuya extensión N2 hubiera desaparecido después de la inducción. Sin embargo, no fue así aún cuando ya era un hecho conocido, evidenciado en diversas series que precedieron a esos dos ensayos, que la reducción de la afectación ganglionar mediastínica de N2 clínico a N0 ó N1py, así como la resección completa, eran las situaciones que de una forma significativa se asociaban a supervivencia más prolongada en comparación con aquella de los pacientes con N2py o que habían sido sometidos a resecciones incompletas.²⁰⁻²⁵

Ante tanta evidencia, es difícil imaginar por qué la comunidad internacional de oncología torácica no recomendó un cambio de paradigma encaminado a identificar aquellos pacientes cuyos tumores tenían N2 persistente después de la inducción y, así, excluirlos de la resección, e intervenir solamente aquellos en quienes no se pudiera confirmar tal persistencia. Ya está suficientemente demostrado que no todos los pacientes sometidos a tratamiento de inducción por N2 se benefician de la resección tumoral. Este cambio de paradigma pasa por la reestadificación invasiva del mediastino para comprobar cito-histológicamente la respuesta tumoral objetiva en los ganglios mediastínicos.

Quienes han utilizado la reestadificación invasiva mediastínica para indicar la resección tumoral selectiva en aquellos pacientes sin evidencia de persistencia de N2 después del tratamiento de inducción han visto cómo la resección sí tiene impacto pronóstico cuando ha habido respuesta tumoral objetiva completa en los ganglios mediastínicos. Las experiencias de De Waele y cols. y de Call y cols. son muy parecidas. La serie de De Waele y cols. consta de 32 pacientes que recibieron tratamiento de inducción por N2 diagnosticado por mediastinoscopia y fueron sometidos a mediastinoscopia de reestadificación. Doce pacientes cuya mediastinoscopia fue positiva (N2cy) no fueron intervenidos. Veinte pacientes con mediastinoscopia negativa (N0cy) fueron intervenidos: en 5 se encontró enfermedad ganglionar residual (N2py; mediastinoscopia falsamente negativa) y en 15 no se encontró invasión ganglionar residual (N0py; mediastinoscopia verdaderamente negativa). La supervivencia mediana para los pacientes con mediastinoscopia positiva fue de 7 meses (IC95% 5-9); para aquellos con mediastinoscopia falsamente negativa fue de 24 meses (IC95% 5-43); y para aquellos con mediastinoscopia verdaderamente negativa fue de 41 meses (IC95% 13-69); $p = 0,0026$.²⁶ En la serie de Call y cols., de 83 pacientes con tumores N2 clínicos identificados con mediastinoscopia y reestadificados con mediastinoscopia después de quimio o quimio-radioterapia de inducción, la mediana de supervivencia para esos mismos grupos fue: 12 meses (IC6,8-17) para 31 pacientes con mediastinoscopia positiva; 7 meses (IC95% 4,7-9,3) para 11 pacientes con mediastinoscopia falsamente negativa; y 51 meses (IC95% 0-112,4) para 41 pacientes con mediastinoscopia verdaderamente negativa; $p = 0,0001$.²⁷ En estas dos series, la escasa supervivencia de los pacientes con mediastinoscopia falsamente negativa –considerado un buen escenario al haber habido algo de respuesta tumoral–

muestra que solamente aquellos pacientes en quienes ha habido una respuesta tumoral objetiva completa a nivel ganglionar (N0py) se benefician de la resección más allá de lo que pueden ofrecer la quimioterapia y la quimio-radioterapia.

Dependiendo de la estadificación inicial, hoy disponemos de varias técnicas para realizar la reestadificación invasiva, de tal forma que la secuencia mediastinoscopia-remediastinoscopia ya no es tan frecuente. Si la estadificación se ha realizado con ecobroncoscopia y punción transbronquial, la reestadificación se puede hacer con la misma técnica, aunque si los resultados son negativos deben confirmarse con un procedimiento quirúrgico,^{28, 29} generalmente la mediastinoscopia, la linfadenectomía mediastínica por video-mediastinoscopia (VAMLA, de las siglas en inglés de video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy) o la linfadenectomía mediastínica ampliada transcervical (TEMLA, de las siglas en inglés de transcervical extended mediastinal lymphadenectomy).^{30,31} Si se ha realizado mediastinoscopia de estadificación y se desea evitar la remediastinoscopia, la video-toracoscopia tiene unos resultados muy similares a los de la remediastinoscopia.³² Por último, si la estadificación se ha hecho con TEMLA o con VAMLA,^{33,34} no es necesaria la reestadificación invasiva a no ser que hubiera claros signos de progresión, en cuyo caso se podría emplear la ecoendoscopia con punción. Si la TEMLA y la VAMLA se han realizado bien, no debe quedar material ganglionar en el mediastino superior para rebiopsiar y la reestadificación se realiza simplemente con una nueva PET-TAC para excluir diseminación metastática durante la inducción.

Para aquellos pacientes en quienes se encuentra N2p intraoperatorio, la quimioterapia adyuvante tiene unos resultados similares a los de la quimioterapia de inducción.^{35,36} Sin embargo, la respuesta a la quimioterapia de inducción es un predictor de larga supervivencia³⁶, parámetro del que no disponemos en el tratamiento adyuvante. Además, el tratamiento de inducción tiene otras ventajas: el posible control de las micrometástasis, objetivo fundamental de la inducción, se realiza de forma precoz; se posibilita la valoración de la sensibilidad y resistencia a los fármacos utilizados; la respuesta patológica del tumor puede ser un predictor de larga supervivencia; permite ensayos más cortos para la valoración de la respuesta tumoral; mejora la administración y tolerancia; da mayor oportunidad para el cese del hábito tabáquico y la re-habilitación; hace más aceptables los tratamientos subsiguientes; y da más oportunidades para la detección de metástasis insospechadas y para optimizar el tratamiento de las comorbilidades.³⁷ Por otro lado, en un ensayo clínico aleatorio reciente que comparó la radioterapia postoperatoria con la no administración de radioterapia en pacientes con N2p completamente resecado, la radioterapia adyuvante no tuvo un efecto significativamente superior comparado con el grupo que no la recibió, aunque hubo un incremento no significativo del 15% en el periodo libre de enfermedad.³⁸ Estos son resultados muy preliminares y hay que esperar a ver si la radioterapia postoperatoria fue beneficiosa en algún subgrupo concreto, como los N2p múltiples o los N2p con afectación extracapsular, por ejemplo.

En estos últimos años, la inmunoterapia ha llegado para formar parte del arsenal terapéutico del cáncer de pulmón. Indicada inicialmente para los carcinomas en estadio IV, bien sola o en combinación con quimioterapia,^{39,40} también ha demostrado su eficacia en el estadio III considerado irresecable después de un tratamiento de quimio-radioterapia tras el cual no hay progresión de la enfermedad.⁴¹ En el campo de la inducción, hay seis ensayos terminados que incluyen pacientes con tumores en estadio I-III B, y al menos diez más en curso.⁴² El objetivo principal de la mayoría de estos estudios es analizar la tasa de respuesta patológica mayor (RPM), entendida como la persistencia de 10% o menos de células tumorales viables. La RPM es un punto de corte que separa grupos de tumores con pronósticos significativamente diferentes,⁴³ y se corresponde al grado IIB de regresión tumoral de Junker.⁴⁴ En los seis ensayos terminados de inmunoterapia de inducción, la tasa de RPM oscila entre el 17% y el 83%, pero todavía se desconoce si esto tendrá un repercusión sobre la supervivencia porque no hay seguimiento a largo plazo.⁴² Sin embargo, Corsini y cols. acaban de publicar un estudio muy original sobre el valor pronóstico de la RPM tras quimioterapia de inducción en carcinoma pulmonar localmente avanzado en el que se relaciona la RPM con la categoría Npy. Sus resultados indican que la RPM solamente se asocia a un mejor pronóstico si se relaciona con N0py. El tiempo mediano hasta la recidiva para RPM-N0py, RPM-N1py y RPM-N2py fue de 40, 10 y 14 meses, respectivamente ($p = 0,0006$). La tasa de recidivas metastáticas para RPM-N0py, RPM-N1py y RPM-N2py fue de 26%, 44% y 71%, respectivamente ($p = 0,047$). La tasa de recidiva global fue inferior para RPM-N0py, pero las diferencias no fueron significativas.⁴⁵ Si esto se confirma en el caso de la inmunoterapia de inducción, sucederá lo mismo que con la quimio o la quimio-radioterapia: la persistencia de N2py no se beneficiará significativamente de la resección y la reestadificación invasiva para confirmación cito-histológica de la respuesta tumoral objetiva a nivel ganglionar mediastínico tendrá tanta importancia como la tiene en la inducción con quimio o quimio-radioterapia para seleccionar los pacientes quirúrgicos.

¿Qué puntos clave podemos resumir de todo lo dicho? En primer lugar, que el tratamiento de inducción para el carcinoma pulmonar con N2 mejora el pronóstico de la enfermedad en comparación con la resección sola. En segundo lugar, que la resección tumoral después de la inducción solo mejora significativamente el pronóstico en aquellos pacientes cuyos tumores han experimentado una reducción de la extensión anatómica en los ganglios del mediastino y han pasado de N2c a N0-1py. En tercer lugar, que, aunque la quimioterapia de inducción y la quimioterapia adyuvante tienen similar efecto, la quimioterapia de inducción aporta una serie de ventajas que la hacen preferible a la adyuvante. Y en cuarto lugar, que, aunque la inmunoterapia de inducción puede representar un avance en el tratamiento del carcinoma

pulmonar localmente avanzado a la vista de las altas tasas de RPM, todavía faltan resultados a largo plazo y, por tanto, hay que ser cautelosos a la hora de indicar la resección y determinar el estado ganglionar después de la inducción para ser selectivos en la indicación quirúrgica.

Bibliografía

1. Cahan WG, Watson WL, Pool JL. Radical pneumonectomy. *J Thorac Surg* 1951;22:440-473.
2. 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.
3. Martini N, Flehinger BJ, Zaman MB, Beattie EJ. Results of resection in non-oat cell carcinoma of the lung with mediastinal lymph node metastases. *Ann Surg* 1983;198:386-396.
4. Mountain CF. Surgery for stage IIIa-N2 non-small cell lung cancer. *Cancer* 1994;73:2489-2598.
5. Chen CY, Wu BR, Chen CH et al. Prognostic value of tumor size in resected stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Clin Med* 2020;9:1307; doi:10.3390/jcm9051307
6. Asamura H, Cahnsky K, Crowley J et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project. Proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming 8th edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015;10:1675-1684.
7. De Leyn P, Dooms C, Kuzdzal J et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;45:787-798.
8. Obiols C, Call S, Rami-Porta R et al. Survival of patients with unsuspected pN2 non-small cell lung cancer after an accurate preoperative mediastinal staging. *Ann Thorac Surg* 2014;97:957-964.
9. Detterbeck F. What to do with "surprise" N2? Intraoperative management of patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3:289-302.
10. Mountain CF. The biological operability of stage III non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1985;40: 61-64.
11. Rosell R, Gómez-Codina J, Camps C 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.
12. Roth JA, Fossella F, Komaki R et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:673-680.
13. Rosell R, Gómez-Codina J, Camps C et al. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer; a 7-year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer* 1999;47:7-14.
14. Roth JA, Atkinson EN, Fossella F et al. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 1998;21:1-6.
15. Song W-A, Zhou N-K, Wang W et al. Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer. An updated meta-analysis of 13 randomized control trials. *J Thorac Oncol* 2010;5:510-516.
16. Van Meerbeeck JP, Kramer GWPM, Van Schil PEY et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:442-450.
17. Albain KS, Swann RS, Rusch VW et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:379-386.
18. McElroy PJ, Choong A, Jordan E, Lim E. Outcome of surgery versus radiotherapy after induction treatment in patients with N2 disease: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Thorax* 2015;70:764-768.
19. Pöttgen C, Eberhardt W, Stamatis G, Stuschke M. Definitive radiochemotherapy versus surgery within multimodality treatment in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) – a cumulative meta-analysis of the randomized evidence. *Oncotarget* 2017;8:41670-41678.
20. Rice TW, Adelstein DJ, Ciezki JP et al. Short-course induction chemoradiotherapy with paclitaxel for stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1998;66:1909-1914.
21. Stamatis G, Eberhardt W, Stüben G, Bildat S, Dahler O, Hillejan L. Preoperative chemoradiotherapy and surgery for selected non-small cell lung cancer IIIB subgroups: long-term results. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1144-1149.
22. Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, Miyamoto Y, Matsuoka H. Induction therapy for non-small cell lung cancer with involved mediastinal nodes in multiple stations. *Chest* 2000;118:123-128.
23. Bueno R, Richards WG, Swanson SJ et al. Nodal stage after induction therapy for stage IIIA lung cancer determines patients survival. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1826-1831.
24. Betticher DC, Hsu Schmitz SF, Tötsch M et al. Mediastinal lymph node clearance after docetaxel-cisplatin neoadjuvant chemotherapy is prognostic of survival in patients with stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2003;21:1752-1759.
25. Decaluwé H, De Leyn P, Vansteenkiste J et al. Surgical multimodality treatment for baseline resectable stage III-N2 non-small cell lung cancer. Degree of mediastinal lymph node involvement and impact on survival. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36:433-439.
26. De Waele M, Hendriks J, Lauwers P et al. Nodal status at repeat mediastinoscopy determines survival in non-small cell lung cancer with mediastinal nodal involvement, treated by induction therapy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:240-243.
27. Call S, Rami-Porta R, Obiols C et al. Repeat mediastinoscopy in all its indications: experience with 96 patients and 101 procedures. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;39:1022-1027.
28. Herth FJF, Annema JT, Eberhardt R et al. Endobronchial ultrasound with transbronchial needle aspiration for restaging the mediastinum in lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3346-3350.
29. Çetinkaya E, Usluer O, Yılmaz A et al. Is endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration an effective diagnostic procedure in restaging of non-small cell lung cancer patients? *Endosc Ultrasound* 2017;6:162-167.
30. Zielinski M, Hauer L, Hauer J, Nabialek T, Szlubowski A, Pankowski J. Non-small-cell lung cancer restaging with transcervical extended mediastinal lymphadenectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:776-781.

31. Szlubowski A, Herth FJF, Soja J et al. Endobronchial ultrasound-guided needle aspiration in non-small-cell lung cancer restaging verified by the transcervical bilateral extended mediastinal lymphadenectomy- a prospective study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:1180-1184.
32. Jaklitsch MT, Gu L, Demmy T et al. Prospective phase II trial of preresection thoroscopic mediastinal restaging after neoadjuvant therapy for IIIA (N2) non-small cell lung cancer: results of CALGB protocol 39803. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;146:9-16.
33. Kuzdzal J, Zielinski M, Papla B et al. Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy – the new operative technique and early results in lung cancer staging. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;27:384-390.
34. Hürtgen M, Friedel G, Toomes H, Fritz P. Radical video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA) – technique and first results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:348-351.
35. Boffa DJ, Hancock JG, Yao X et al. Now or later: evaluating the importance of chemotherapy timing in resectable stage III (N2) lung cancer in the National Cancer Database. *Ann Thorac Surg* 2015;99:200-209.
36. Tao X, Yuan C, Zheng S et al. Outcomes comparison between neoadjuvant chemotherapy and adjuvant chemotherapy in stage IIIA non-small cell lung cancer patients. *J Thorac Dis* 2019;11:1443-1455.
37. Blumenthal GM, Bunn Jr PA, Chaft JE et al. Current status and future perspectives on neoadjuvant therapy in lung cancer. *J Thorac Oncol* 2018;13:1818-1831.
38. Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F et al. An international randomized trial, comparing post-operative conformal radiotherapy (PORT) to no PORT, in patients with completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC) and mediastinal N2 involvement. Primary end-point analysis of LungART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK) NCT00410683; www.esmo.org/newsroom/press-office/esmo2020-nsclc-port-lungart-radiotherapy-lung-cancer (Accedido el 3 de octubre de 2020).
39. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627-1639.
40. Gandhi L, Rodríguez-Abreu S, Gadgeel E et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2078-2092.
41. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018;379:2342-2350.
42. Uprety D, Mandrekar SJ, Wigle D, Roden AC, Adjei AA. Neoadjuvant immunotherapy for NSCLC: current concepts and future approaches. *J Thorac Oncol* 2020;15:1281-1297.
43. Qu Y, Emoto K, Eguchi T et al. Pathologic assessment after neoadjuvant chemotherapy for NSCLC: importance and implications of distinguishing adenocarcinoma from squamous cell carcinoma. *J Thorac Oncol* 2019;14:482-493.
44. Junker K, Thomas M, Schulmann K, Klinke F, Bosse U, Müller KM. Tumour regression in non-small-cell lung cancer following neoadjuvant therapy. Histological assessment. *J Cancer Res Clin Oncol* 1997;123:469-477.
45. Corsini EM, Weissferdt A, Pataer A et al. Pathological nodal disease defines survival outcomes in patients with lung cancer with tumor major pathological response following neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020; doi: 10.1093/ejcts/ezaa.290