

Tratamiento quirúrgico en cáncer de pulmón

Surgical treatment in lung cancer

10.20960/revcancer.00036

09/25/2023

“Tratamiento quirúrgico en cáncer de pulmón”.

Autores:

José R. Jarabo, Elena Fernández, Carlos A. Fraile, Verónica Alen, Lidia Sotillo, Verónica Albarrán, Joaquín Calatayud, Ana M. Gómez, Florentino Hernando.

Hospital Clínico San Carlos_

jrjarabo@hotmail.com

revisiones en
CÁNCER

Resumen

El escenario de cáncer de pulmón de célula no pequeña ha cambiado, con nuevos retos como la detección precoz de tumores a través de programas de cribado, abordajes multidisciplinarios con nuevos fármacos, una precisa tipificación biomolecular tumoral, el creciente número de pacientes en situación funcional límite que son rescatables para cirugía, y la consecución de resecciones oncológicas completas con abordajes mínimamente invasivos. Los cirujanos torácicos se enfrentan a nódulos pulmonares pequeños sin confirmación citohistológica difíciles de localizar intraoperatoriamente, nuevas peculiaridades técnicas tras tratamientos neoadyuvantes nuevos, pacientes añosos con múltiples comorbilidades y tumores localmente avanzados o metastásicos que se hacen potencialmente resecables tras tratamientos sistémicos. Para ello contamos con nuevas tecnologías como sistemas de asistencia robótica, programas de reconstrucción de imágenes, herramientas para detección y marcaje de nódulos y, especialmente, el entusiasmo de profesionales trabajando para lograr altas tasas de curación y largas supervivencias con máximos niveles de calidad de vida.

Palabras Clave: Cirugía, Cáncer de Pulmón, Toracoscopía, Neoadyuvancia, Prehabilitación.

Summary

Scenery of non-small cell lung cancer has changed. We deal with the challenges: early detection of lung cancer through screening programs, multidisciplinary approach including the promising advent of immunotherapy, accurate biomolecular tumoral typification, increasing number of patients with limited functional conditions amenable to tolerate surgery, and the achievement of surgical oncological complete resection through minimally invasive approaches. Thus, thoracic surgeons needs to face with small histologically undiagnosed pulmonary nodules, technical difficulties after new neoadjuvant therapies, older patients with borderline medical conditions and locally advanced or metastatic tumors becoming candidates for complete surgical resections after systemic treatments. To deal with those situations, we have new technologies such as robotic assistance devices, images reconstruction softwares, tools for marking and detection of nodules and, above all, the enthusiasm of highly experienced oncological surgeons hoping to increase cure rates and longtime survival with maximum levels of quality of life.

Keywords: Surgery, Lung Cancer, Thoracoscopy, Neoadjuvance, Prehabilitación.

Introducción

En los últimos años estamos asistiendo a un cambio de paradigma en la manera de entender y enfocar los procesos oncológicos. El caso del carcinoma de pulmón de célula no pequeña (CPCNP) resulta enormemente representativo de esta evolución, y de alguna forma se erige en arquetipo de estas nuevas formas de acometer globalmente la enfermedad. Los tres ejes fundamentales en torno a los que gira este abordaje son:

- la viabilidad de un programa de cribado de cáncer de pulmón en nuestro medio;
- la implementación de la inmunoterapia como fundamento terapéutico con entidad propia;
- la integración de la cirugía de resección pulmonar y, por ende, de los cirujanos torácicos, a lo largo de todo el proceso oncológico.

Los dos primeros puntos se tratan en otros capítulos de la presente monografía. Nos corresponde a nosotros analizar cómo la cirugía oncológica en el cáncer de pulmón se ha transformado en los últimos años para dar paso a la oncología quirúrgica como disciplina transversal, no solo técnica, integrada en toda la historia natural de la enfermedad.

Cometido de la cirugía en el CPCNP

El apartado *introducción* de tantas publicaciones en torno a la cirugía y el cáncer de pulmón se iniciaba con la clásica afirmación que pese a su regusto jactancioso no adolecía enteramente de mendacidad. Aquello de “*la cirugía es la única herramienta terapéutica potencialmente curativa en el cáncer de pulmón*”, debe ser ya al fin sustituida por “*un abordaje terapéutico que incluya la resección quirúrgica en algún momento de la historia natural de la enfermedad, ofrece la mayor probabilidad de supervivencia a largo plazo en el CPNCP*”.

En efecto, la posibilidad de lograr una resección completa (RC) en un CPCNP es uno de los factores más importantes a la hora de establecer cuál será el pronóstico a largo plazo del paciente. Reflexionaremos acerca del concepto de RC en un apartado específico.

La indicación en el carcinoma broncogénico se establece valorando la resecabilidad del tumor y la operabilidad del paciente. Desde el punto de vista de la resecabilidad, las guías clínicas vigentes en la actualidad establecen que la cirugía está indicada en el CPCNP en las siguientes situaciones (1–3):

- Estadio clínico I y II. Se entiende que el tratamiento en estos casos es eminentemente quirúrgico por el hecho de que se puede lograr la exéresis de toda la enfermedad y de la afectación ganglionar N1 mediante la realización de una lobectomía, bilobectomía o neumonectomía en función de la localización del tumor. En estadios IB con tumores mayores de 4 cm y en estadios II el tratamiento adyuvante postoperatorio ha demostrado un aumento de la supervivencia.
- Estadio clínico IIIA por afectación ganglionar N2 limitada (siempre y cuando no haya afectación T3 por invasión local), tras neoadyuvancia que logre negativizar la afectación ganglionar mediastínica.
- Estadio IIB (T3 por invasión N0) o bien estadio IIIA (T3N1 o T4N0-1) siempre que la estructura anatómica responsable de esa afectación T3 o T4 sea subsidiaria de una resección completa y se descarte enfermedad N2. En el caso de tumor del sulcus superior con afectación T4 la cirugía irá precedida de quimiorradioterapia concurrente.
- Afectación T3 o T4 por nódulos (no se establece un límite en número) ipsilaterales en el mismo o en distinto lóbulo respectivamente, siempre y cuando se descarte enfermedad N2.
- Estadio IV por afectación M1a por dos nódulos localizados bilateralmente, si ambos se consideran individualmente curables.
- Estadio IV por afectación M1b (metástasis a distancia), en casos muy seleccionados de metástasis única, tratable y habiendo descartado enfermedad N2.

El objetivo en cualquier resección quirúrgica por CPCNP será lograr una resección completa (R0). En este sentido permanece vigente la definición de resección completa que la International Association for the Study of Lung Cancer estableció en 2005 (tabla 1).

Tipos de resección de parénquima: el papel de las resecciones sublobares.

La resección estándar mínima en el CPCNP es la lobectomía (4,5). A raíz del ensayo clínico randomizado del Lung Cancer Study Group (LCSG) que en 1995 demostró una mayor tasa de recidivas (un 39% más) en pacientes con CBNM en estadio IA (T1N0) sometidos a resecciones sublobares con respecto a aquellos con lobectomía, se estableció ésta como la técnica quirúrgica estándar (5).

Sin embargo, en 20 años han cambiado las técnicas de imagen, la clasificación histológica del CPCNP y las estrategias en la selección de los pacientes. Y la resección sublobar continúa siendo una buena técnica en casos seleccionados, sobre todo cuando hablamos de pacientes de alto riesgo quirúrgico (6). La tabla 2 define los tipos de resección quirúrgica y la tabla 3 las diferentes formas de abordar una disección ganglionar hiliomediastínica, conceptos básicos para poder establecer análisis y comparaciones con rigor. Durante años se ha intentado estudiar si resecciones más conservadoras no suponían un detrimento pronóstico en tumores pequeños periféricos. Esto resulta de especial interés en una situación actual y venidera en que los deseables programas de cribado es esperable que identifiquen tumores en estadios muy iniciales, a menudo en forma de nódulos menores de 2 cm. La hipótesis de trabajo es que la preservación de parénquima debe redundar en un menor menoscabo de la función pulmonar sin afectar al pronóstico de la enfermedad a muy largo plazo (al hablar de estadios iniciales hemos de definir períodos de seguimiento muy largos). Recientemente se han publicado los dos únicos ensayos clínicos multicéntricos prospectivos randomizados diseñados conforme a estas condiciones. Así, el estudio CALGB 140503 aleatorizó 697 pacientes con CPCNP únicos periféricos de hasta 2 cm con N0 confirmado histológicamente. Tras 7 años de seguimiento la resección sublobar resultó no inferior a la lobectomía en supervivencia libre de enfermedad (DFS). La supervivencia global (OS) y libre de enfermedad (DFS) a los 5 años fueron de 80,3% y 63,6% respectivamente tras resección sublobar y 78,9% y 64,1% respectivamente tras lobectomía. Se detectaron un 13,4% de recidivas tras resección sublobar y un 10% tras lobectomía, siendo más de la mitad de ellas recidivas a distancia, en ambos casos (7). El ensayo japonés JCOG 0802 randomizó 1106 pacientes con tumores periféricos no superiores a 2 cm (90% adenocarcinomas) y obtuvo una DFS del 88% en ambos grupos (8). Hay que reseñar que un 60% de las resecciones sublobares del estudio americano (CALGB) fueron atípicas o no anatómicas, mientras que en el japonés el 100% fueron segmentectomías típicas. Algún estudio reciente sugiere que en la resección sublobar, tan importante como el tamaño del tumor resultan el margen de resección y la posibilidad de realizar una

buena estadificación ganglionar hiliomediastínica intraoperatoria (9). Parece que un margen de 1 cm o un cociente entre dicho margen y el tamaño del tumor inferior a 1, suponen un incremento significativo del riesgo de recidiva local de la enfermedad (10). En cuanto a la estadificación ganglionar, los ensayos randomizados reseñados anteriormente confirman intraoperatoriamente la negatividad de las adenopatías hiliares y mediastínicas para proceder con la resección sublobar. Este análisis tiene las limitaciones propias de seleccionar la región o regiones a estudiar, la hasta el momento poco clara fiabilidad de la identificación de un supuesto “ganglio centinela” (11) y las dificultades de la propia técnica de congelación y de interpretación de los hallazgos en anatomía patológica.

La teórica mejor preservación de la función pulmonar evitando la lobectomía tampoco queda clara al analizar los dos grandes ensayos descritos, ya que a los seis meses de la resección, la disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) fue del 4% en las resecciones sublobares y de un 6% en las lobectomías. Las recomendaciones actuales establecen que ante un CPCNP detectado en forma de nódulo pulmonar en el contexto de un programa de cribado del CPCNP, la resección sublobar (preferente segmentaria anatómica) debe ser la técnica estándar (12–14).

Cirugía extendida en tumores con invasión de estructuras locales.

Una de las decisiones más difíciles para los cirujanos ante un proceso neoplásico es intentar definir si el tumor es resecable. Posiblemente la mayoría de los casos que se valoran en comité multidisciplinar con el concurso de un cirujano oncológico experto son potencialmente resecables; se pueden extirpar. Sin embargo, es fundamental evaluar los potenciales riesgos de la intervención quirúrgica propiamente dicha, las posibles secuelas, y el beneficio oncológico real en términos de supervivencia global o libre de enfermedad. El alivio sintomático, con procedimientos paliativos, no es objeto de este apartado.

a) Neoplasias con afectación de pared torácica. Tumores del sulcus superior.

Habitualmente producen dolor. Será fundamental definir la profundidad de la invasión de la pared torácica para diseñar una buena resección, que debe ser, si es posible, en bloque junto con el parénquima pulmonar. A diferencia de los tumores primarios de pared torácica, parece que márgenes libres superiores a un centímetro son suficientes para minimizar el riesgo de recidiva local (15). No existe una limitación exacta en la

superficie de pared torácica que se puede resear o en el número o localización de costillas a extirpar (16). Se hace fundamental un adecuado diseño preoperatorio de la reconstrucción a realizar. Existen diferentes elementos rígidos y semirrígidos (barras, mallas) necesarios para proporcionar estabilidad al tórax sobre todo en defectos de más de 5 cm. Los defectos más anteriores requieren con más frecuencia técnicas reconstructivas. La supervivencia a cinco años en tumores con afectación de pared torácica reseados ronda el 35%, siendo la resección incompleta con afectación de márgenes y la presencia de enfermedad ganglionar los principales factores predictivos de mal pronóstico. El papel de la radioterapia adyuvante tras una resección en bloque con márgenes libres es controvertido.

Un caso particular lo constituyen los tumores llamados del *sulcus superior*. Descritos inicialmente por Henry Pancoast, esta terminología cada vez se considera más imprecisa, ya que en realidad estos tumores no tienen una clara relación ni anatómica, ni siquiera en imagen, con el *sulcus superior* o el *inlet torácico*. Además, no es condición necesaria ni suficiente que provoquen el llamado *síndrome de Pancoast Tobías* (dolor torácico y a nivel cubital del brazo, síndrome de Horner y/o síndrome de vena cava superior). Por todo ello, muchos autores defienden ya que estas neoplasias deberían llamarse simplemente *tumores pulmonares de la región apical del tórax*. Su estadificación puede variar desde IIB hasta IV, aunque los casos potencialmente quirúrgicos serán los T3-4N0-1. Su escasa incidencia limita la obtención de evidencia respecto a la combinación de tratamiento más eficaz, si bien existe bastante más consenso en que estos tumores deben tratarse de forma multidisciplinar. El estándar de tratamiento viene definido desde la publicación del ensayo clínico del SWOG INT 0160, de hace más de 20 años, junto con algunas series posteriores, que reportaron que con neoadyuvancia con quimio-radioterapia (QRT), bien de forma concurrente o secuencial, y habitualmente con dosis de hasta 45 Gy, se alcanzaron tasas de respuesta patológica completa por encima del 50% en varias series y una tasa de resección quirúrgica completa por encima del 90%, con supervivencias a cinco años de en torno al 50% (incluyendo algunas series pacientes con afectación ganglionar mediastínica) (17). Los partidarios de realizar la resección quirúrgica de entrada y completar el tratamiento con QRT adyuvantes consideran que se logra un mejor y más precoz control de los síntomas (frecuentemente los pacientes presentan dolor) con la cirugía de inicio y que las dosis de RT que se pueden alcanzar postoperatoriamente (por encima de hasta 60 Gy) son más radicales. El abordaje quirúrgico puede ser

anterior o posterior, según las estructuras a las que sea necesario acceder en función de cada caso. El abordaje clásico es posterior (descrito originariamente por Shaw), aunque no logra acceder bien a los elementos vasculares del inlet torácico, sobre todo los vasos subclavios, por lo que desde los años 80 y 90 se han descrito diferentes abordajes por vía anterior (Dartevelle, Masaoka, Grunewald), que suelen incluir sección de clavícula, o bien esternotomía parcial a diferentes niveles. En cualquier caso, el tratamiento neoadyuvante parece responsable de que la necesidad de incluir en la resección R0 elementos como el plexo braquial o estructuras vasculares o espinales ocurra en menos del 10% de los tumores de este tipo que finalmente son resecados (16). Se consideran contraindicaciones para la cirugía la presencia de metástasis extratorácicas, la afectación N2, la invasión de la tráquea cervical o el esófago, la infiltración del plexo braquial por encima de la raíz C8 y la invasión de todo o prácticamente todo un cuerpo vertebral. En resecciones completas se han alcanzado supervivencias a 5 años superiores al 40% en pacientes con tumores sin afectación mediastínica N2 (18).

b) Extensión local con afectación T4

El descriptor T4 se introdujo para definir tumores que afectaban a estructuras mediastínicas consideradas irresecables. Sin embargo, existe ya larga experiencia en series de pacientes sometidos a resecciones de tumores que invaden sobre todo carina y vena cava superior, con resultados muy razonables, siempre y cuando se descarte preoperatoriamente la afectación N2 o M1 y se logre una resección completa (19). En casos seleccionados la cirugía en el contexto de un tratamiento multidisciplinar (habitualmente tras QT o QRT de inducción) puede conseguir buenos resultados, sobre todo si se realiza en centros con experiencia y con garantía de unos cuidados perioperatorios del máximo nivel. Así, se describen supervivencias a 5 años de más del 45% tanto en resección de vena cava superior como en resecciones de carina (en pacientes sin afectación N2) (18). La afectación vertebral aparece más frecuentemente en el contexto de tumores del inlet torácico posterior, si bien puede aparecer a cualquier otro nivel por extensión local. Fadel y col. establecen tres niveles de afectación a nivel vertebral (20):

- La apófisis transversa exclusivamente. No requeriría abordaje posterior, al ser suficiente la resección de la misma, junto con parte del cuerpo vertebral y la articulación costovertebral.
- El agujero de conjunción, que exige hemivertebrectomía con fijación espinal.

- El cuerpo vertebral, que obliga a resección de la totalidad de este. Como hemos dicho, puede considerarse una contraindicación relativa del abordaje quirúrgico.

En todo caso, la participación de cirujanos especialistas en columna resulta especialmente importante en el caso de tumores con afectación a este nivel.

c) Nuevas situaciones T4 en la octava edición TNM.

La octava edición de la clasificación TNM en el CPCNP consideró como T4 dos situaciones que hasta entonces habían sido consideradas T3 (21). Por una parte, los tumores de más de 7 cm. Este grupo de pacientes ha generado alguna duda a la hora de compararlo con tumores T4 por infiltración de estructuras que podríamos llamar complejas y ya hemos comentado. De hecho, se ha planteado que puede existir un sesgo quirúrgico al comparar tumores de gran tamaño, pero resecables con resección como una lobectomía, con otros que pudiendo ser más pequeños, condicionan el pronóstico por la invasión de elementos cuya resecabilidad puede estar condicionada por cuestiones puramente técnicas. Algún estudio reciente nos recomienda tener en cuenta este aspecto sobre todo a la hora de incluir tumores T4 en estudios de adyuvancia. El riesgo de tener una resección R1 (persistencia microscópica de tumor) es mayor en T4 por afectación de estructuras anatómicas que por tamaño tumoral y en este tipo de estudios generalizar el T4 puede dar lugar a sesgos.

Por último, la invasión del diafragma también fue considerada como descriptor de T4 en la octava edición del TNM. De nuevo, la consecución de una resección completa R0 depende de cuestiones meramente técnicas.

El descriptor T4 continúa siendo especialmente complejo, ya que los principales factores pronósticos dentro de este grupo de pacientes son la resección completa microscópica y la ausencia de afectación ganglionar hiliomediastínica, y para definir dichas variables es fundamental, como veremos a continuación, una técnica quirúrgica muy precisa y definida (22).

d) Neumonectomía

La neumonectomía conlleva unos cambios en la función cardiopulmonar que la convierten en una cirugía a evitar por parte de los cirujanos torácicos. Además de una mayor incidencia en la aparición de complicaciones propias de toda resección pulmonar (de forma especial la presencia de arritmias supraventriculares, hasta en un 25% de los casos) se añaden algunas de alta mortalidad como el edema pulmonar postneumonectomía, cuadro inflamatorio de la membrana alvéolo-capilar, que aparece con una incidencia del 2-5% sobre todo entre el tercer y el quinto día postoperatorios. Su mortalidad una vez establecido puede alcanzar el 50%, siendo la prevención (evitar sobrecarga hídrica, uso de diuréticos y corticoides ante empeoramientos sutiles de la saturación de oxígeno o la gasometría arterial) la herramienta más útil para abordar esta complicación (23). Sin embargo, sin duda es la fístula broncopleurale (FBP) la complicación más vinculada a este tipo de resección. Son factores de riesgo la edad por encima de 60 años, la diabetes, la infección pleuropulmonar, la neumonectomía derecha, la necesidad de ventilación mecánica prolongada, una linfadenectomía extensa, el tratamiento de inducción, estadio TNM avanzado, ventilación mecánica postoperatoria y la presencia de margen bronquial afectado por neoplasia. Su aparición tiene una mortalidad variable, entre el 25% y el 71% (24), y en todo caso una afectación significativa de la calidad de vida de los pacientes que sobreviven. Una forma de evitar las neumonectomías puede ser, si la localización del tumor lo permite, la realización de resecciones broncoplasticas o en manguito (25).

Cirugía en el N2.

Si hay un grupo de pacientes en los que los nuevos abordajes multidisciplinares están suponiendo un cambio de paradigma en el tratamiento del CPCNP, este es el grupo con afectación ganglionar mediastínica ipsolateral N2. Se trata de una enfermedad heterogénea, que incluye desde la afectación microscópica de una única estación ganglionar hasta la infiltración en forma de grandes masas tumorales (bulky). Las tasas de supervivencia en la enfermedad N2 resecada se han mantenido durante décadas en torno al 20-25% a cinco años. Ha sido el estadio especialmente representativo del manejo multidisciplinar, con el objetivo de lograr una negativización del mediastino mediante la administración de tratamiento de QT con o sin RT asociada, de cara a (una vez demostrada la ausencia de restos de enfermedad N2) proceder a la resección quirúrgica (26). Sin embargo, la evidencia de que la persistencia de enfermedad N2 tras tratamiento de inducción contraindique la resección por considerar que ésta no será completa y por tanto no redundará en un mejor

pronóstico con respecto al tratamiento con QT y/o RT no es clara. Y una vez más la técnica quirúrgica puede introducir un sesgo importante a la hora de analizar las series de pacientes con CPCNP en estadio IIIA por N2. La linfadenectomía se convierte aquí en la piedra angular del tratamiento, como veremos en un apartado posterior. El uso de tratamientos neoadyuvantes, sobre todo en la era actual de la inmunoterapia, resulta de especial importancia en este grupo de pacientes. Por tanto, resulta fundamental identificar la enfermedad ganglionar mediastínica N2 en la estadificación inicial. El desarrollo de técnicas como la ultrasonografía endobronquial (EBUS) o la ultrasonografía endoscópica (EUS) han apartado en gran medida a la mediastinoscopia como la otrora técnica estándar de estadificación ganglionar mediastínica (27). La heterogeneidad en el manejo de estos pacientes se pone de manifiesto al analizar el ya antiguo cuestionario que las instituciones de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) cumplimentan. Ya en 2015, un 90% de cirujanos consideraban la resección en caso de afectación N2 uni estación menor de 3 cm, un 47% la valoraban en caso de afectación multi estación no superior a esos 3 cm y hasta un 54% proponían tratamiento neoadyuvante con miras a un posible rescate quirúrgico ulterior, aun sabiendo que el paciente era candidato a neumonectomía (28).

Hoy, analizados los ensayos clínicos con neoadyuvancia en estadios clínicos IIIA por afectación N2 confirmada en la que se incluye inmunoterapia, encontramos:

- resultados en términos de respuesta patológica mayor y respuesta patológica completa superiores al tratamiento neoadyuvante convencional con QT
- gran diferencia en la evaluación de la respuesta al comparar criterios radiológicos RECIST con la realidad tras la resección quirúrgica con una adecuada disección ganglionar del mediastino (29)
- tasas de supervivencia no conocidas hasta la fecha, como encontramos en el seguimiento a dos años del estudio NADIM II, del Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP), que alcanza un 85,3% (significativamente superior a la del 64,8% de pacientes con quimioterapia neoadyuvante sola) (30).

Ante esta situación, hoy en día encontramos pocos argumentos para no considerar la enfermedad N2 en el CPCNP potencialmente quirúrgica de entrada. Algunos autores defienden incluso que la persistencia de N2 tras tratamiento de inducción no constituye en sí misma una contraindicación para plantear un rescate quirúrgico (31). Por tanto, es fundamental la participación de los cirujanos torácicos en los comités

multidisciplinares que analicen el enfoque terapéutico de pacientes en estadios locorregionalmente avanzados desde el momento del diagnóstico (32) . En relación con la cirugía tras tratamiento de inducción, nos planteamos dos preguntas principales:

- ¿Cuál es el momento óptimo para proceder con la resección tras el fin del tratamiento neoadyuvante?
Son muy pocos los estudios que analizan específicamente la seguridad de la cirugía y la incidencia de complicaciones postquirúrgicas en relación con el tiempo transcurrido desde el final del tratamiento de inducción. En las series más recientes analizando el papel de la QT y la inmunoterapia neoadyuvantes, no se ha demostrado que la morbilidad quirúrgica se vea incrementada por los tiempos (33).
- ¿Cómo influye el tratamiento neoadyuvante en la complejidad de la técnica quirúrgica? Resulta muy difícil medir o cuantificar un parámetro como complejidad técnica, porque dependerá de muchos factores, especialmente de la experiencia o destreza del cirujano. Sin embargo, como ya proponían Ceylan y col. hace más de una década, parece importante intentar cuantificar de alguna manera las peculiaridades que detectamos en el campo quirúrgico e intentemos recogerlas utilizando un lenguaje común (34). Esto cobra especial importancia en una era en la que el tratamiento neoadyuvante parece que va a ser cada vez más frecuente en pacientes potencialmente quirúrgicos (35).

Resección completa en CPCNP

Todos los argumentos a favor o en contra de plantear la resección quirúrgica en diferentes situaciones en un CPCNM carecen de sentido si no definimos claramente qué entendemos por resección completa (36). Si bien varias sociedades científicas han establecido los criterios que rigen este concepto (tabla 4), la definición establecida en 2005 por la International Association for the Study of Lung Cancer, convenientemente validada al menos en cuatro estudios posteriores, continúa vigente en la actualidad y debe ser considerada estándar a la hora de definir el tipo de resección. La resección completa debe cumplir las siguientes premisas (tabla 2):

- Los márgenes de resección (bronquial, vascular, peribronquial y parenquimatoso en su caso) deben estar microscópicamente libres de tumor.

- La resección pulmonar debe incluir una disección ganglionar hiliomediastínica sistemática o al menos específica de lóbulo (tabla 3).
- El número mínimo de ganglios linfáticos resecados debe ser de seis: tres hiliares y/o intrapulmonares y tres de regiones mediastínicas, incluyendo siempre el área subcarínica (región 7).
- No puede existir invasión tumoral extracapsular de los ganglios infiltrados por tumor.
- La adenopatía mediastínica más alta resecada debe estar libre de tumor.

Por su parte, hablamos de resección incompleta ante una o más de las siguientes circunstancias:

- Invasión de los márgenes de resección
- Afectación extracapsular ganglionar
- Evidencia de afectación linfática de ganglios que no han sido resecados
- Derrame pleural o pericárdico con citología positiva para malignidad.

Finalmente, el concepto *uncertain resection* se utiliza antes una o más de las siguientes situaciones:

- La linfadenectomía no alcanza los criterios de mínimos que hemos citado para la resección completa.
- La adenopatía mediastínica más alta es positiva
- Existe algún foco de carcinoma in situ en el borde de resección bronquial
- La citología del lavado pleural es positiva para malignidad.

La utilización de esta terminología a la hora de establecer comparaciones y por tanto de diseñar ensayos clínicos, sobre todo en el caso de tratamientos multidisciplinarios que incluyan la resección quirúrgica en algún momento del proceso terapéutico, nos parece obligada para evitar sesgos de confusión y dotar a dichos estudios del mayor rigor posible. Probablemente en un futuro cercano se podrían incorporar a estas definiciones nuevas condiciones, como la presencia de células tumorales en la vía aérea (STAS), células tumorales circulantes, DNA circulante, etc. (37). Los cirujanos deben tener en cuenta estos factores a la hora de definir adecuadamente sus procedimientos quirúrgicos.

Operabilidad en el paciente con CPCNP. Prehabilitación perioperatoria.

En 2009 el grupo de trabajo de la European Society of Thoracic Surgery (ESTS) y la European Respiratory Society (ERS), publicó la guía clínica de evaluación del paciente con carcinoma broncogénico candidato a tratamiento con intención radical (ya sea cirugía o QRT), que permanece vigente en la actualidad. Establece pautas de actuación que en la práctica han resultado de fácil aplicación, sobre todo en centros con un alto volumen de pacientes con cáncer de pulmón, y sin perjuicio de los aspectos subjetivos de la entrevista cirujano/oncólogo-paciente que en ciertos casos límite pueden inclinar la balanza en uno u otro sentido en cuanto a la indicación. Esta guía clínica incluye la valoración inicial de potencial riesgo cardiológico, establecido en base a la guía del American College of Cardiology, junto con la American Heart Association (ACC/AHA) sobre valoración y manejo cardiovascular perioperatorio en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas no cardíacas (38). La valoración de la función pulmonar (Fig. 1), está basada en la realización de una espirometría con difusión para medición del volumen espirado forzado en el primer segundo (FEV1) y la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO). Con ambos parámetros en valores por encima del 80% el paciente es candidato a cualquier tipo de resección. Por debajo de dichos valores relativos deberá realizarse una ergometría con test de consumo máximo de oxígeno (VO2máx). Esta variable, junto con la determinación de los valores predichos postoperatorios de FEV1 y DLCO en función del tipo de resección prevista, orientan con fiabilidad validada independientemente del tipo de abordaje, la operabilidad del paciente. En pacientes candidatos a cirugía tras terapia de inducción, las pruebas funcionales deben repetirse al terminar la neoadyuvancia, ya que el empeoramiento sobre todo de la capacidad de difusión (DLCO), que no necesariamente ocurre siempre, se ha asociado a un riesgo de más del doble de complicaciones postoperatorias (39,40). La rehabilitación respiratoria durante el tratamiento neoadyuvante se ha asociado a una menor repercusión del mismo en la función pulmonar (41). Sirva este dato para tratar un concepto que se ha desarrollado de forma significativa en los últimos años: la *prehabilitación*. En cirugía el concepto de *fast-track*, establecido en los años 90, fomentó la cultura de optimizar la situación general del paciente que iba a ser sometido a una intervención y de restituir

lo antes posible las funciones normales del organismo tras la misma. El concepto *prehabilitación* supone una evolución de ese *fast-track*, más amplio y orientado como un programa diseñado para mejorar la capacidad funcional (no solo cardiopulmonar) del paciente antes de una cirugía, trabajando a varios niveles: cesación del hábito tabáquico, actividad física, fisioterapia respiratoria, nutrición y estado emocional (42). Requiere una alta organización de los servicios involucrados y una participación muy activa del paciente y su entorno para que, en el menor tiempo posible (el que transcurre entre la indicación quirúrgica y la intervención) se alcance un rendimiento óptimo del programa (43). Las nuevas tecnologías están permitiendo llevar estos programas al entorno inmediato del paciente, inclusive a sus dispositivos electrónicos, hasta el punto de que el equipo médico puede disponer en tiempo real de información acerca de la adherencia al programa de prehabilitación por parte del paciente (44). Voorn y col. han demostrado recientemente un beneficio en términos de complicaciones postoperatorias y estancia hospitalaria en pacientes que fueron incluidos en programas de prehabilitación previos a la cirugía. Sin embargo, la heterogeneidad de los mismos y la subsiguiente falta de documentos de consenso al respecto, dificulta la extracción de conclusiones claras (45).

La Sociedad ERAS® (Enhanced Recovery After Surgery) publicó en 2019 su guía clínica para pacientes sometidos a cirugía de cáncer de pulmón (46). Se trata de un documento que aborda de forma exhaustiva una batería de factores a valorar en el perioperatorio de estos pacientes, a partir de elementos relacionados con la prehabilitación, como manejo del dolor, de las comorbilidades, profilaxis antibiótica y antitrombótica, etc. La estandarización de este tipo de programas parece asociarse a unos mejores resultados quirúrgicos ante poblaciones cada vez más añosas y con más comorbilidades subsidiarias de someterse a una resección quirúrgica por CPCNP (47).

Linfadenectomía en el CPCNP.

Hemos mencionado la relevancia en términos oncológicos de la linfadenectomía en la resección quirúrgica del CPCNP, hasta el punto de que no podemos hablar de una resección completa si dicha disección ganglionar no cumple unos estándares mínimos (tabla 1). A pesar de las recomendaciones y los estándares de calidad en la cirugía del cáncer de pulmón que pasan por una resección pulmonar completa junto con una adecuada linfadenectomía, todavía encontramos en la bibliografía evidencia diversa respecto a las dos cuestiones fundamentales (48):

- ¿Existe un papel pronóstico intrínseco a la linfadenectomía en el CPCNP? Es decir, ¿el paciente con afectación ganglionar mediastínica se beneficia de la resección de la enfermedad a ese nivel?
- ¿La estadificación intraoperatoria es significativamente mejor si realizamos una disección ganglionar más completa, teniendo en cuenta las posibilidades técnicas actuales de estadificación clínica preoperatoria?

Más allá de la ya referida definición de resección completa de la IASLC, son múltiples los documentos de consenso que establecen cómo debe ser una estadificación mediastínica adecuada (49). Así, vigente desde hace casi dos décadas, el documento de consenso de la *Sociedad Europea de Cirugía Torácica* (ESTS) establece que la resección completa del CPCNP debe incluir una disección ganglionar mediastínica sistemática incluyendo las regiones 2R, 4R, 3a y 3p (si son visibles adenopatías a esos niveles), 10R, 7, 8R y 9R en el lado derecho, y 4L, 5, 6, 10L, 7, 8L y 9L en el lado izquierdo. La guía clínica del *American College of Chest Physicians* (ACCP) establece con nivel de evidencia 1B que en estadios I y II se debe hacer una disección ganglionar mediastínica o al menos un muestro sistemático. En España, la *Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica* (SEPAR) también consensuó unos criterios para la estadificación ganglionar intraoperatoria (tabla 4). Aun así, encontramos autores que defienden que en situaciones específicas, como tumores de pequeños tamaño, periféricos, subsidiarios de una resección sublobar, sobre todo en paciente mayores, la linfadenectomía no aporta un beneficio pronóstico (50).

Como cirujanos, debemos defender la linfadenectomía como un aspecto fundamental en el proceso de resección quirúrgica de un CPCNP con intención radical, y otorgarle el valor que tiene, a pesar de que técnicamente pueda llegar a suponer una inversión de tiempo y esfuerzo importante en la propia intervención.

Abordaje quirúrgico del CPCNP. Estado actual de la cirugía mínimamente invasiva.

El otrora candente debate acerca de las limitaciones para realizar una cirugía oncológica conforme a los estándares de calidad que hemos venido definiendo en el cáncer de pulmón en función de la vía de abordaje, podemos considerarlo superado, al menos desde un punto de vista conceptual.

La cirugía mínimamente invasiva en el abordaje del tórax se definió en su momento como la utilización de sistemas ópticos a través de una o varias incisiones sin emplear en ningún caso un retractor costal. Esta videotoracoscopia, en su momento comparada con toracotomías clásicas con amplias secciones musculares y a menudo incluso con sección de alguna costilla, pronto demostró resultar beneficiosa en términos de dolor postoperatorio, complicaciones, estancia hospitalaria, etc. (51). Asimismo, la progresiva ganancia de experiencia de los cirujanos torácicos en la utilización de la videotoracoscopia ha llevado a que la mayor parte de resecciones incluso extendidas puedan llevarse a cabo de esta forma (Fig.2)

En la actualidad, el abordaje llamado abierto también ha evolucionado. Y en muchos casos, aunque no podríamos llamarlo acceso videotoracoscópico porque estamos utilizando un retractor costal aunque sea de pequeño tamaño, abordajes abiertos resultan seguros, no dolorosos y con los mismos resultados en cuestión de estancia, complicaciones, etc., por lo que no debemos caer en denostar ciertos procedimientos si permiten en un momento determinado ante un paciente concreto y llevados a cabo de forma consciente y razonada por un cirujano oncológico experto (que por la idiosincrasia de la cirugía torácica es denominador común a todos los profesionales de esta disciplina) lograr un fin oncológico de máxima calidad (52).

Sin embargo, en ningún caso debemos olvidar el fin último de la cirugía oncológica y la premisa a la hora de decidir el tipo de abordaje será realizar la técnica menos agresiva para el paciente, pero en la que la resección cumpla con los fines oncológicos indicados. Existe experiencia suficiente para defender que se pueden realizar la mayor parte de procedimientos resectivos de un cáncer de pulmón por vía toracoscópica, incluso técnicas especialmente complejas como las resecciones bronquiales en manguito (53,54). El número y tamaño exacto de las incisiones nos parecen disquisiciones técnicas que carecen de interés desde el punto de vista de la presente revisión. Y por la misma razón no se debe demonizar la cirugía abierta, ya que no es sinónimo necesariamente de incisiones mutilantes que afecten de forma ostensible a la calidad de vida de los pacientes.

Debemos reseñar que el desarrollo e implementación de la cirugía toracoscopia en el cáncer de pulmón ha girado siempre en torno a la técnica de resección del parénquima, y habitualmente se ha descuidado, al menos a la hora de enfatizar su importancia, la linfadenectomía (55). La videotoracoscopia asistida por robot (RATS) se ha desarrollado de forma significativa en los últimos años. Permite grandes ventajas al cirujano, lo cual redundará en una técnica más segura y precisa para el paciente. Así, proporciona una visión tridimensional del campo quirúrgico a través del visor de la consola (a diferencia de la videotoracoscopia convencional, que es bidimensional), posibilita una técnica sutil eliminando por completo el temblor gracias a un sistema de estabilización realmente sorprendente, y permite aplicar conceptos de la cirugía abierta clásica a través de pequeñas incisiones. Por contra, requiere un mayor número de incisiones que en la cirugía VATS (habitualmente cuatro o cinco), exige la presencia junto al paciente de un cirujano torácico experto responsable de diseñar el abordaje y posición de los brazos del robot, y para profesionales con mucha más experiencia en cirugía VATS que en técnica abierta clásica, la curva de aprendizaje está resultado paradójicamente mayor (56). Si hay un aspecto de la técnica quirúrgica que realmente se beneficia del abordaje RATS, es la disección ganglionar hiliomediastínica, que se torna más sencilla, precisa y exhaustiva (57,58). Recientemente, el Dr. González Rivas, uno de los cirujanos con más experiencia en cirugía VATS unipulmonar, ha presentado su serie inicial de 30 casos intervenidos por un único puerto a través del cual un sistema robótico accede al tórax, para desplegar los brazos mecánicos en el interior del mismo y permitir la resección quirúrgica (59).

Ejemplos de otros avances tecnológicos al servicio de la cirugía del cáncer de pulmón serían (60):

- Técnicas de marcaje de nódulos de pequeño tamaño para su resección por vía toracoscópica. El esperable incremento en la incidencia de nódulos pulmonares potencialmente sospechosos de ser neoplásicos con la ya comentada instauración de un sistema de cribado del cáncer de pulmón en población de riesgo en nuestro medio hace necesario desarrollar técnicas que permitan la localización de pequeñas lesiones para proceder a su resección. En este sentido la localización de la lesión nodular mediante navegación electromagnética endobronquial (NEM) y su marcaje con diversas sustancias como verde de indocianina o isótopos radiactivos, permite la localización en el mismo procedimiento

de la lesión por vía toracoscópica y su ulterior resección (61). También es posible insertar semillas radiactivas por vía transtorácica guiada por tomografía computarizada (62).

- Softwares para reconstrucción de imágenes en 3D de cara a facilitar el conocimiento exhaustivo de la anatomía del tórax en cada paciente antes de la intervención. Diversas herramientas permiten reconstrucciones cada vez más precisas, incluso subsidiarias de ser impresas en forma de modelos tridimensionales (63).

En definitiva, la tecnología al servicio de la cirugía; algo a lo que estamos teniendo el privilegio de asistir a tiempo real en los tiempos actuales.

Cirugía en el CPCNP en situaciones extremas, al límite de la ortodoxia.

La experiencia acumulada y las nuevas tecnologías permiten hacer también de la cirugía una medicina a la carta, igual que ocurre en otros ámbitos de la oncología. Destacaremos de forma muy breve varios aspectos.

1. Biopsias, rebiopsias y procedimientos quirúrgicos agresivos con fines no radicales. Cada vez más, conocer de forma continua en el tiempo las características citohistológicas y biomoleculares de los tumores, se convierte en tarea obligada con el fin de ofrecer en cada momento el mejor tratamiento oncológico disponible. Hasta que otras técnicas como la biopsia líquida alcancen la sensibilidad y especificidad deseadas, todavía será frecuente la necesidad de realizar procedimientos quirúrgicos mayores con el fin de obtener material para dichos estudios (64).
2. *Upfront surgery*. Concepto aplicado a situaciones en las que el CPCNP está localmente avanzado y se decide realizar un abordaje quirúrgico inicial en lugar de plantear un tratamiento de inducción. Parece que en la enfermedad N2 la secuencia cirugía + adyuvancia puede no ser inferior a la más defendida de neoadyuvancia + cirugía (65) . Sin embargo, la administración precoz de quimioterapia y sobre todo actualmente de inmunoterapia, presenta una *racional* cada vez con mayor evidencia.
3. *Salvage surgery*. Consiste en reseca la enfermedad persistente o recurrente en paciente considerados de inicio no resecables tratados con intención radical con tratamientos no quirúrgicos. En el CPCNP se aplica en casos seleccionado de pacientes con progresión local, recidiva local o locorregional o por complicaciones del tratamiento inicialmente planteado (66).

Conclusión.

El desarrollo tan esperado de herramientas diagnósticas y terapéuticas que permitan incrementar la proporción de pacientes con CPCNP que son potencialmente curables ha dado paso en los últimos años a una esperanzadora nueva era en la cirugía del cáncer de pulmón. Los cirujanos torácicos han evolucionado de ser “solo” cirujanos oncológicos a convertirse en auténticos oncólogos quirúrgicos, y su participación a lo largo de todo el proceso de un cáncer de pulmón aun en el caso de que pudiera no resultar resecable, se hace obligada para ofrecer las mayores oportunidades a los pacientes. Reivindicamos asimismo la potenciación del papel de los cirujanos en el diseño de ensayos clínicos que incluyan un tratamiento quirúrgico en algún momento del algoritmo terapéutico. Las mejores tecnológicas, la implementación de programas de prehabilitación, con un enfoque médico potenciado perioperatoriamente, y la integración y adaptación de la cirugía en dichos esquemas de tratamiento multidisciplinar, nos llevan por primera vez en décadas a ser especialmente optimistas respecto al pronóstico global de pacientes que son diagnosticados de un CPCNP.

Bibliografía

1. Expert Consensus Panel, Kidane B, Bott M, Spicer J, Backhus L, Chافت J, et al. The American Association for Thoracic Surgery (AATS) 2023 Expert Consensus Document: Staging and multidisciplinary management of patients with early-stage non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 9 de junio de 2023;S0022-5223(23)00363-X.
2. Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). Clin Transl Oncol. enero de 2019;21(1):3-17.

3. Maconachie R, Mercer T, Navani N, McVeigh G, Guideline Committee. Lung cancer: diagnosis and management: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 28 de marzo de 2019;364:l1049.
4. Martini N. Operable lung cancer. *CA Cancer J Clin*. 1993;43(4):201-14.
5. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg*. septiembre de 1995;60(3):615-22; discussion 622-623.
6. Cao C, Chandrakumar D, Gupta S, Yan TD, Tian DH. Could less be more?-A systematic review and meta-analysis of sublobar resections versus lobectomy for non-small cell lung cancer according to patient selection. *Lung Cancer*. agosto de 2015;89(2):121-32.
7. Altorki N, Wang X, Kozono D, Watt C, Landrenau R, Wigle D, et al. Lobar or Sublobar Resection for Peripheral Stage IA Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 9 de febrero de 2023;388(6):489-98.
8. Saji H, Okada M, Tsuboi M, Nakajima R, Suzuki K, Aokage K, et al. Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 23 de abril de 2022;399(10335):1607-17.
9. Chan EG, Chan PG, Mazur SN, Normolle DP, Luketich JD, Landreneau RJ, et al. Outcomes with segmentectomy versus lobectomy in patients with clinical T1cN0M0 non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. mayo de 2021;161(5):1639-1648.e2.
10. Detterbeck FC, Mase VJ, Li AX, Kumbasar U, Bade BC, Park HS, et al. A guide for managing patients with stage I NSCLC: deciding between lobectomy, segmentectomy, wedge, SBRT and ablation-part 2: systematic review of evidence regarding resection extent in generally healthy patients. *J Thorac Dis*. junio de 2022;14(6):2357-86.
11. Sun WYL, Dang JT, Modasi A, Nasralla A, Switzer NJ, Birch D, et al. Diagnostic accuracy of sentinel lymph node biopsy using indocyanine green in lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. septiembre de 2020;68(9):905-13.
12. Kamel MK, Lee B, Harrison SW, Port JL, Altorki NK, Stiles BM. Sublobar resection is comparable to lobectomy for screen-detected lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. junio de 2022;163(6):1907-15.
13. Brunelli A. Commentary: Lobectomy should be the exception rather than the rule to resect screen-detected stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. junio de 2022;163(6):1918-9.
14. Lee BE, Altorki N. Sub-Lobar Resection: The New Standard of Care for Early-Stage Lung Cancer. *Cancers (Basel)*. 25 de mayo de 2023;15(11):2914.
15. Lanuti M. Surgical Management of Lung Cancer Involving the Chest Wall. *Thorac Surg Clin*. mayo de 2017;27(2):195-9.

16. Kader S, Watkins A, Servais EL. The oncologic efficacy of extended thoracic resections. *J Surg Oncol.* febrero de 2023;127(2):288-95.
17. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, Crowley J, Hazuka M, Johnson D, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for non-small cell lung carcinomas of the superior sulcus: Initial results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Thorac Cardiovasc Surg.* marzo de 2001;121(3):472-83.
18. Dartevielle PG, Mitilian D, Fadel E. Extended surgery for T4 lung cancer: a 30 years' experience. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* junio de 2017;65(6):321-8.
19. Etienne H, Kalt F, Park S, Opitz I. The oncologic efficacy of extended resections for lung cancer. *J Surg Oncol.* febrero de 2023;127(2):296-307.
20. Fadel E, Missenard G, Court C, Mercier O, Mussot S, Fabre D, et al. Long-term outcomes of en bloc resection of non-small cell lung cancer invading the thoracic inlet and spine. *Ann Thorac Surg.* septiembre de 2011;92(3):1024-30; discussion 1030.
21. Tankel J, Mouhanna J, Katz A, Fiset PO, Rayes R, Siblini A, et al. The 8th Edition TNM Stage Reclassification of T4 Non-Small Cell Lung Cancer: A Granular Examination of Short and Long-Term Outcomes. *Clin Lung Cancer.* 12 de abril de 2023;S1525-7304(23)00061-X.
22. Yamanashi K, Menju T, Hamaji M, Tanaka S, Yutaka Y, Yamada Y, et al. Prognostic factors related to postoperative survival in the newly classified clinical T4 lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1 de abril de 2020;57(4):754-61.
23. Gelfand G, Barber E. Recognition and Management of Acute and Late Complications of Pneumonectomy: Clinical Cases and Treatment. *Thorac Surg Clin.* agosto de 2021;31(3):293-302.
24. Bribriesco A, Patterson GA. Management of Postpneumonectomy Bronchopleural Fistula: From Thoracoplasty to Transsternal Closure. *Thorac Surg Clin.* agosto de 2018;28(3):323-35.
25. Shi W, Zhang W, Sun H, Shao Y. Sleeve lobectomy versus pneumonectomy for non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 11 de diciembre de 2012;10:265.
26. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H, 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.* septiembre de 2007;132(3 Suppl):243S-265S.
27. Dunne EG, Fick CN, Jones DR. Mediastinal Staging in Non-Small-Cell Lung Cancer: Saying Goodbye to Mediastinoscopy. *J Clin Oncol.* 2 de junio de 2023;JCO2300867.
28. Non-small cell lung cancer. Version 6. 2015. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2015 [Internet]. NCCN; Disponible en: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf

29. John AO, Ramnath N. Neoadjuvant Versus Adjuvant Systemic Therapy for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: The Changing Landscape Due to Immunotherapy. *Oncologist*. 20 de junio de 2023;oyad125.
30. Provencio M. 12 Progression Free Survival and Overall Survival in NADIM II Study. En: *J Thorac Oncol*. 2022. p. S2-3.
31. Andrews WG, Louie BE, Castiglioni M, Dhamija A, Farivar AS, Chansky J, et al. Persistent N2 After Induction Is Not a Contraindication to Surgery for Lung Cancer. *Ann Thorac Surg*. agosto de 2022;114(2):394-400.
32. Zeng J, Yi B, Chang R, Chen Y, Yu Z, Gao Y. Safety and feasibility of robotic-assisted thoracic surgery after neoadjuvant chemoimmunotherapy in non-small cell lung cancer. *Front Oncol*. 2023;13:1134713.
33. Lee JM, Kim AW, Marjanski T, Falcoz PE, Tsuboi M, Wu YL, et al. Important Surgical and Clinical End Points in Neoadjuvant Immunotherapy Trials in Resectable NSCLC. *JTO Clin Res Rep*. octubre de 2021;2(10):100221.
34. Ceylan KC, Kaya SO, Samancilar O, Gursoy S, Ucvet A. The effects of neoadjuvant chemotherapy on pulmonary structures: a quantitative analysis. *Thorac Cardiovasc Surg*. marzo de 2012;60(2):111-5.
35. Fang M, Hang Q, Jiang H, Cai L, Hu J, Ying H, et al. Efficacy and safety evaluation of neoadjuvant immunotherapy plus chemotherapy for resectable non-small cell lung cancer in real world. *Front Oncol*. 2022;12:1055610.
36. Rami-Porta R. The Evolving Concept of Complete Resection in Lung Cancer Surgery. *Cancers (Basel)*. 25 de mayo de 2021;13(11):2583.
37. Augustus E, Zwaenepoel K, Siozopoulou V, Raskin J, Jordaens S, Baggerman G, et al. Prognostic and Predictive Biomarkers in Non-Small Cell Lung Cancer Patients on Immunotherapy-The Role of Liquid Biopsy in Unraveling the Puzzle. *Cancers (Basel)*. 2 de abril de 2021;13(7):1675.
38. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 9 de diciembre de 2014;130(24):2215-45.
39. Connolly JG, Fiasconaro M, Tan KS, Cirelli MA, Jones GD, Caso R, et al. Postinduction therapy pulmonary function retesting is necessary before surgical resection for non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. agosto de 2022;164(2):389-397.e7.
40. Shin S, Choi YS, Jung JJ, Im Y, Shin SH, Kang D, et al. Impact of diffusing lung capacity before and after neoadjuvant concurrent chemoradiation on postoperative pulmonary complications among patients with stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer. *Respir Res*. 10 de enero de 2020;21(1):13.
41. Tarumi S, Yokomise H, Gotoh M, Kasai Y, Matsuura N, Chang SS, et al. Pulmonary rehabilitation during induction chemoradiotherapy for lung cancer improves pulmonary function. *J Thorac Cardiovasc Surg*. febrero de 2015;149(2):569-73.

42. Balagué C, Arroyo A. Prehabilitation: Another step towards the optimization of surgical patients. *Cir Esp (Engl Ed)*. abril de 2020;98(4):175-7.
43. Burnett C, Bestall JC, Burke S, Morgan E, Murray RL, Greenwood-Wilson S, et al. Prehabilitation and Rehabilitation for Patients with Lung Cancer: A Review of Where we are Today. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. noviembre de 2022;34(11):724-32.
44. Fraile Olivero CA, Jarabo Sarceda JR, Fernández Martín E, Santos Capa P, Arribas Manzanal PD, Gómez Martínez AM, et al. Implementation of a perioperative care App in elective thoracic surgery. *Cir Esp (Engl Ed)*. abril de 2023;101(4):265-73.
45. Voorn MJJ, Franssen RFW, Hoogeboom TJ, Van Kampen-van Den Boogaart VEM, Bootsma GP, Bongers BC, et al. Evidence base for exercise prehabilitation suggests favourable outcomes for patients undergoing surgery for non-small cell lung cancer despite being of low therapeutic quality: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology*. mayo de 2023;49(5):879-94.
46. Batchelor TJP, Rasburn NJ, Abdelnour-Berchtold E, Brunelli A, Cerfolio RJ, Gonzalez M, et al. Guidelines for enhanced recovery after lung surgery: recommendations of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Eur J Cardiothorac Surg*. 1 de enero de 2019;55(1):91-115.
47. Lu Y, Yuan Z, Han Y, Zhang Y, Xu R. Summary of best evidence for enhanced recovery after surgery for patients undergoing lung cancer operations. *Asia Pac J Oncol Nurs*. julio de 2022;9(7):100054.
48. Qiu C, Dong W, Su B, Liu Q, Du J. The prognostic value of ratio-based lymph node staging in resected non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. abril de 2013;8(4):429-35.
49. Darling GE. Current status of mediastinal lymph node dissection versus sampling in non-small cell lung cancer. *Thorac Surg Clin*. agosto de 2013;23(3):349-56.
50. Fujita T, Koyanagi A, Kishimoto K. Treatment outcomes of lobectomy with and without mediastinal lymph node dissection in older patients with clinical N0 non-small cell lung cancer. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 8 de junio de 2023;2184923231180778.
51. Chen K, Li Y, Wang J. VATS Versus Open Lobectomy for Stage I or II NSCLC. En: *Difficult decisions in thoracic surgery*. 3rd ed. Chicago: Springer; 2014. p. 137-52.
52. Kim D, Woo W, Shin JI, Lee S. The Uncomfortable Truth: Open Thoracotomy versus Minimally Invasive Surgery in Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 5 de mayo de 2023;15(9):2630.
53. Geropoulos G, Esagian SM, Skarentzos K, Ziogas IA, Katsaros I, Kosmidis D, et al. Video-assisted thoracoscopic versus open sleeve lobectomy for non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis from six comparative studies. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. octubre de 2022;30(8):881-93.
54. Godfrey CM, Marmor HN, Lambright ES, Grogan EL. Minimally Invasive and Sublobar Resections for Lung Cancer. *Surg Clin North Am*. junio de 2022;102(3):483-92.

55. Liu S, Li S, Tang Y, Chen R, Qiao G. Minimally invasive surgery vs. open thoracotomy for non-small-cell lung cancer with N2 disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1152421.
56. Mattioni G, Palleschi A, Mendogni P, Tosi D. Approaches and outcomes of Robotic-Assisted Thoracic Surgery (RATS) for lung cancer: a narrative review. *J Robot Surg*. junio de 2023;17(3):797-809.
57. Savonitto E, Yasufuku K, Wallace AM. Robotic segmentectomy for early-stage lung cancer. *Front Surg*. 2023;10:1090080.
58. Lazar JF, Hwalek AE. A Review of Robotic Thoracic Surgery Adoption and Future Innovations. *Thorac Surg Clin*. febrero de 2023;33(1):1-10.
59. Gonzalez-Rivas D, Bosinceanu M, Manolache V, Gallego-Poveda J, Paradela M, Li S, et al. Uniportal fully robotic-assisted sleeve resections: surgical technique and initial experience of 30 cases. *Ann Cardiothorac Surg*. 31 de enero de 2023;12(1):9-22.
60. Udelsman BV, Blasberg JD. Advances in Surgical Techniques for Lung Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. junio de 2023;37(3):489-97.
61. Bello I, Obeso A, Navales I. Refining the Diagnosis, Minimizing the Approach: Advances in Pulmonary Nodule Marking Strategies. *Arch Bronconeumol*. mayo de 2022;58(5):392-4.
62. Fra-Fernández S, Gorospe-Sarasúa L, Ajuria-Illarramendi O, Serrano-Carvajal PE, Muñoz-Molina GM, Cabañero-Sánchez A, et al. Preoperative radio-guided localization of lung nodules with I-125 seeds: experience with 32 patients at a single institution. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 6 de enero de 2022;34(1):91-8.
63. Miao H, Ding J, Gong X, Zhao J, Li H, Xiong K, et al. Application of 3D-printed pulmonary segment specimens in experimental teaching of sectional anatomy. *BMC Surg*. 4 de mayo de 2023;23(1):109.
64. Kerr KM, Bibeau F, Thunnissen E, Botling J, Ryška A, Wolf J, et al. The evolving landscape of biomarker testing for non-small cell lung cancer in Europe. *Lung Cancer*. abril de 2021;154:161-75.
65. Campisi A, Catelli C, Gabryel P, Giovannetti R, Dell'Amore A, Kasprzyk M, et al. Upfront surgery for N2 NSCLC: a large retrospective multicenter cohort study. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 14 de mayo de 2023;
66. Eisenberg M, Deboever N, Antonoff MB. Salvage surgery in lung cancer following definitive therapies. *J Surg Oncol*. febrero de 2023;127(2):319-28.