

Original

Carcinoma broncogénico no microcítico resecado, estadio pIIIA-N2. ¿En qué pacientes la adyuvancia ofrece mayor beneficio?

Ana M. Gómez ^{a,*}, José Ramón Jarabo ^a, Cristina Fernandez ^b, Joaquín Calatayud ^a, Elena Fernández ^a, Antonio J. Torres ^a, José L. Balibrea ^a, Florentino Hernando ^a
y el Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología
y Cirugía Torácica (GCCB-SEPAR) [◇]

^a Servicio de Cirugía General II y Cirugía Torácica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^b Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 2 de abril de 2012

Aceptado el 22 de noviembre de 2012

On-line el 1 de marzo de 2013

Palabras clave:

Estadio IIIA

N2

Cáncer de pulmón

Cirugía

Supervivencia

Adyuvancia

RESUMEN

Introducción: Las indicaciones y resultados de la cirugía en el tratamiento de pacientes con carcinoma broncogénico no microcítico (CBNM) en estadio IIIA-N2 continúa siendo objeto de debate. Este estudio analiza la supervivencia global y el papel del tratamiento adyuvante en una serie multicéntrica de pacientes en estadio IIIA-N2 completamente resecados, buscando factores que puedan definir subgrupos de pacientes en quienes esta adyuvancia resulte más beneficiosa.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de una serie multicéntrica de pacientes con CBNM resecado en estadio IIIA por N2 tomados de una base de datos con 2.994 pacientes intervenidos por CBNM recogidos prospectivamente. Se estudia la supervivencia y la influencia de las variables edad, género, tipo histológico y administración de tratamiento neoadyuvante y coadyuvante con quimioterapia o radioterapia.

Resultados: La supervivencia global de la serie a 5 años fue del 24% con una supervivencia media de 22 meses. En pacientes con tratamiento adyuvante fue de 26,5%, contra un 10,7% en aquellos sin adyuvancia ($p = 0,069$). La edad modificó el efecto de la adyuvancia (interacción $p = 0,049$). En pacientes por debajo de 70 años con carcinoma epidermoide, el tratamiento adyuvante redujo la tasa de mortalidad un 37% (*hazard ratio*: 0,63; $p = 0,036$).

Conclusiones: El tratamiento adyuvante aumentó la supervivencia en los pacientes con CBNM resecado en estadio IIIA-N2. El beneficio fue mayor en pacientes de menos de 70 años con carcinoma epidermoide.

© 2012 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: agm912@hotmail.com (A.M. Gómez).

◇ Los nombres de los miembros del Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (GCCB-SEPAR) se relacionan en los anexos A y B.

0009-739X/\$ - see front matter © 2012 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2012.11.014>

Resected non-small cell bronchogenic carcinoma stage pIIIA-N2. Which patients will benefit most from adjuvant therapy?

A B S T R A C T

Keywords:

Stage IIIA
N2
Lung cancer
Surgery
Survival
Adjuvant treatment

Background: Controversy persists as regards the indications and results of surgery in the treatment of patients with stage pIIIA-N2 non-small cell lung cancer (NSCLC). The objective of this study was to analyze the overall survival of a multicentre series of these patients and the role of adjuvant treatment, looking for factors that may define subgroups of patients with an increased benefit from this treatment.

Methods: A retrospective study was conducted on 287 patients, with stage pIIIA-N2 NSCLC subjected to complete resection, taken from a multi-institutional database of 2.994 prospectively collected consecutive patients who underwent surgery for lung cancer. Adjuvant treatment was administered in 238 cases (82.9%). Analyses were made of the age, gender, histological type, administration of induction and adjuvant chemotherapy and/or radiation therapy treatments.

Results: The 5-year survival was 24%, with a median survival of 22 months. Survival was 26.5% among patients receiving with adjuvant treatment, versus 10.7% for those without it ($P=.069$). Age modified the effect of adjuvant treatment on survival (interaction $P=.049$). In patients under 70 years of age with squamous cell carcinoma, adjuvant treatment reduced the mortality rate by 37% (hazard ratio: 0,63; 95% CI; 0,42-0,95; $P=.036$).

Conclusions: Completely resected patients with stage pIIIA-N2 NSCLC receiving adjuvant treatment reached higher survival rates than those who did not. Maximum benefit was achieved by the subgroup of patients under 70 years of age with squamous cell carcinoma.

© 2012 AEC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Hasta el 80% de las neoplasias pulmonares corresponden al tipo histológico de carcinoma broncogénico no microcítico (CBNM). Aproximadamente un 15% de ellas se encuentran en estadio IIIA-N2 al diagnóstico¹, es decir, con afectación ganglionar mediastínica ipsilateral. Sin embargo, se trata de un grupo muy heterogéneo de pacientes cuyo tratamiento continúa siendo objeto de debate²⁻⁴. No queda claro en qué pacientes la resección quirúrgica puede tener un papel destacado en el tratamiento, siendo el objeto de muchos estudios la identificación de factores pronósticos dentro de este estadio. Lo que sí parece cada vez más evidente es que se trata de una enfermedad que exige un tratamiento multidisciplinar en la mayoría de los casos⁵. El objetivo de este estudio es analizar la supervivencia global de una serie multicéntrica de pacientes con CBNM con enfermedad mediastínica N2 resecada, investigar el papel del tratamiento adyuvante y analizar si hay un subgrupo de pacientes en quienes la adyuvancia ha tenido un beneficio significativamente mayor.

Material y métodos

Se trata de un estudio observacional retrospectivo multicéntrico realizado entre pacientes con CBNM en estadio quirúrgico-patológico IIIA-N2 que fueron completamente resecados. Los pacientes corresponden a la base de datos de 2.994 pacientes intervenidos por cáncer de pulmón en los hospitales del Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (GCCB-SEPAR)

entre octubre de 1993 y septiembre de 1997⁶. Estos pacientes representan aproximadamente el 50% de los de estas características existentes en España durante ese período de tiempo. Pese a tratarse de hospitales muy dispares, los aspectos quirúrgicos y oncológicos fueron homogéneos⁷. La recogida de datos fue sometida a un estricto control de calidad que aseguró la fiabilidad y homogeneidad de las determinaciones⁸. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del centro coordinador del mismo. La estadificación se realizó de acuerdo con la clasificación TNM del CBNM publicada en 1997¹. La quimioterapia de inducción se indicó en pacientes con confirmación histológica de afectación ganglionar mediastínica N2. En todos los casos analizados la resección fue completa, entendiendo como tal un margen de resección libre de tumor, no afectación extracapsular ganglionar, no afectación de la estación ganglionar más craneal o más caudal analizada y confirmación de citología negativa de malignidad en los casos con derrame pleural asociado⁹. Para nuestro estudio se seleccionaron los 319 casos con diagnóstico histopatológico postoperatorio N2, es decir, se trata de pacientes resecados con enfermedad N2. Se excluyó a los 32 pacientes fallecidos en el postoperatorio (en el hospital o en los 30 días primeros días tras la resección). Los 287 pacientes restantes son el objeto final de nuestro estudio. Se realizó un seguimiento en consultas externas de al menos 5 años, basado en la realización de tomografía computarizada (TC) toracoabdominal al menos cada 6 meses. Se analizaron las siguientes variables: género, edad (estableciendo 2 grupos: menores de 70 o iguales o mayores de 70 años), tipo histológico, tipo de resección y tratamiento adyuvante (quimioterapia o radioterapia y su momento de administración). Las variables cualitativas se muestran en su distribución de frecuencias y las cuantitativas

como media con desviación estándar o como media y rango intercuartílico. Para el análisis de supervivencia se utilizó el método de Kaplan y Meier. Para el análisis del posible impacto en la supervivencia de las distintas variables se utilizó el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Las *hazard ratios* (HR) se presentan con intervalo de confianza al 95% (IC 95%). El estudio estadístico se realizó con el programa SPSS 15.0 (IBM systems, Chicago, Estados Unidos).

Resultados

El número total de pacientes que cumplían los requisitos citados fue de 287. La mediana de seguimiento fue de 92 meses (rango 66-113). Es decir, todos los pacientes se siguieron más de 5 años, que era una de las condiciones iniciales del estudio. Las características básicas de los pacientes se detallan en la [tabla 1](#). El tipo de resección quirúrgica realizada se detalla en la [tabla 2](#). En todos los casos se hizo linfadenectomía mediastínica sistemática, muestreo ganglionar sistemático o muestreo ganglionar específico de lóbulo.

La supervivencia actuarial estimada aplicando el método de Kaplan y Meier para la serie global de 287 pacientes a los 12, 24, 36, 48 y 60 meses fue de 71, 48, 36, 30 y 24%, respectivamente.

Entre los 238 pacientes a los que se administró tratamiento adyuvante postoperatoriamente (83% de la serie global), la supervivencia actuarial estimada a los 12, 24, 36, 48 y 60 meses fue de 72, 49, 39, 32 y 26%, respectivamente. Estas tasas de supervivencia fueron mayores que las correspondientes a los pacientes que no recibieron adyuvancia y que fueron de 61, 42, 22, 13 y 11%. Estas diferencias no alcanzaron significación estadística, pero mostraron una clara tendencia ($p = 0,069$) ([fig. 1](#)).

Por tipo histológico, la diferencia de supervivencia a favor de los pacientes que recibieron tratamiento adyuvante sí fue

Tabla 2 - Datos quirúrgicos de la serie

Tipo de resección	Número de pacientes (n = 287)
Neumonectomía	134 (46,7%)
Izquierda	79
Derecha	55
Bilobectomía	15 (5,2%)
Lobectomía	115 (40,1%)
Resección segmentaria	23 (8%)

significativa cuando el tumor era escamoso. Así, entre los 113 casos de carcinomas epidermoides, la supervivencia a 12, 24, 36, 48 y 60 meses fue de 67, 47, 37, 29 y 24%, respectivamente para aquellos que recibieron adyuvancia y de 52, 31, 10, 7 y 7%, respectivamente para aquellos que no la recibieron ($p = 0,02$) ([fig. 2](#)).

En pacientes con CBNM de tipo histológico diferente al escamoso estas diferencias desaparecen (75, 59, 29, 23 y 18% contra 74, 49, 40, 35 y 28%) sin y con tratamiento adyuvante, respectivamente.

No hubo diferencias en la supervivencia en función de la variable género. Sin embargo, al clasificar por edad con el punto de corte arbitrario escogido de 70 años de edad, encontramos que el efecto de la adyuvancia aparece influido por esta variable.

Así, en pacientes de menos de 70 años de edad la supervivencia actuarial a los 12, 24, 36, 48 y 60 meses fue de 50, 35, 25, 21 y 19%, que asciende a 77, 55, 44, 36, 30%, respectivamente en quienes recibieron tratamiento adyuvante. Por el contrario, los pacientes de 70 o más años que no recibieron adyuvancia presentaron tasas más altas de supervivencia, aunque de forma no significativa.

El análisis de riesgos proporcionales de Cox demuestra que, en pacientes con menos de 70 años con CBNM de tipo

Tabla 1 - Datos descriptivos de la serie

Variable	Valor (n = 287)
Edad media	61,4 (rango 37-81)
Menores de 70 años	215 (75%)
Mayores o iguales a 70 años	72 (25%)
Género	
Masculino	266 (93,7%)
Femenino	21 (6,3%)
Tipo histológico	
Escamoso	166 (57,8%)
Adenocarcinoma	88 (30,7%)
Bronquioloalveolar	4 (1,4%)
Indiferenciado de células grandes	18 (6,3%)
Otros	11 (3,8%)
Adyuvancia	
QT neoadyuvante	18 (6%)
QT postoperatoria	78 (27,2%)
RT postoperatoria	65 (22,6%)
QRT postoperatoria	95 (33,1%)
No adyuvancia postoperatoria	49 (17,1%)

QRT: quimiorradioterapia; QT: quimioterapia; RT: radioterapia.

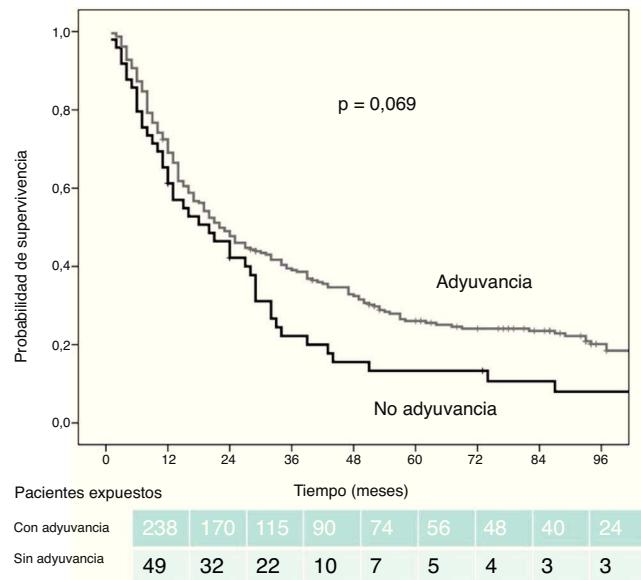


Figura 1 - Curvas de supervivencia de la serie en función de la administración o no de tratamiento adyuvante postoperatorio. La supervivencia de quienes recibieron adyuvancia fue mayor, sin llegar a alcanzar una diferencia significativa ($p = 0,069$).

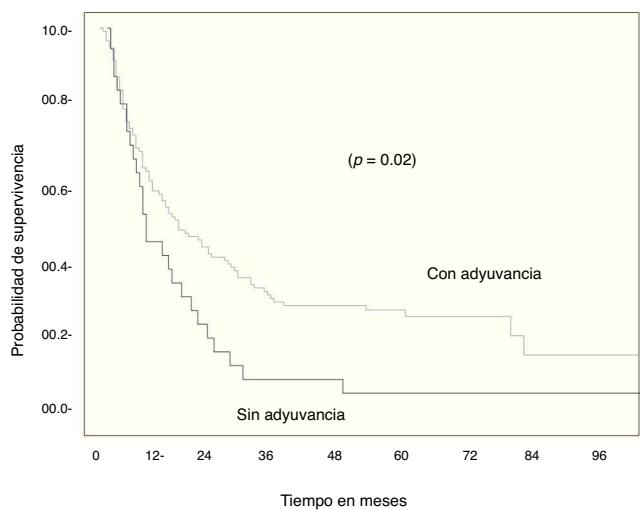


Figura 2 – Curvas de supervivencia de la serie en función de tratamiento adyuvante para pacientes con carcinoma epidermoide. Las diferencias a favor del tratamiento adyuvante sí alcanzan significación estadística ($p = 0,02$).

histológico epidermoide, el tratamiento adyuvante reduce la tasa de mortalidad un 37% (HR: 0,63; IC 95%: 0,42-0,95). Este efecto resulta, pues, estadísticamente significativo ($p = 0,036$) (fig. 3).

Discusión

La supervivencia global a 5 años para pacientes con CBNM en estadio IIIA por afectación ganglionar mediastínica ipsilateral (N2) oscila entre el 15 y el 30%. Esas tasas apenas se han modificado en los últimos 20 años^{4,10,11}.

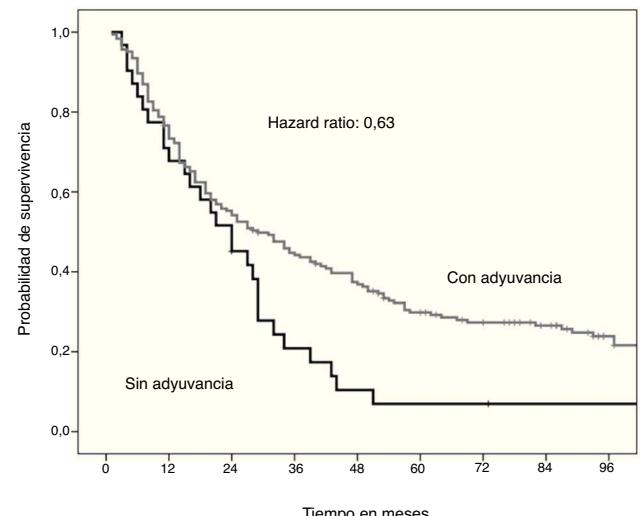


Figura 3 – Papel de la adyuvancia en la supervivencia en pacientes por debajo de 70 años de edad con carcinoma epidermoide. La variable se comporta como factor protector de mortalidad ($p = 0,036$).

Una reciente encuesta europea dirigida a cirujanos torácicos ponía de manifiesto la heterogeneidad del CBNM en estadio IIIA-N2. Mientras que un 50% de los encuestados era partidario de dar neoadyuvancia para después plantear una resección quirúrgica, casi un tercio optaba directamente por tratamiento quimioradioterápico definitivo. Y un grupo significativo de encuestados procedería a la resección quirúrgica directamente. La edición más reciente de la guía de práctica clínica que edita la Asociación Americana de Médicos del Tórax (ACP) indica que «en el CBNM con afectación N2 identificada preoperatoriamente, el tratamiento de inducción seguido de cirugía no está recomendado excepto en el contexto de un ensayo clínico», y que «el tratamiento estándar es la quimioradioterapia»¹². Además los dos únicos ensayos clínicos aleatorizados publicados hasta la fecha, de la European Organization for Research and Treatment of Cancer-Lung Cancer Group (EORTC) y el Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), no apoyan el tratamiento quirúrgico en el N2^{13,14}. Sin embargo, cada vez parece más claro que sí hay subgrupos de pacientes con factores favorables (tanto dependientes del propio paciente como derivados del tumor) que pueden beneficiarse del tratamiento multidisciplinar incluyendo la cirugía en el N2^{15,16}. La guía clínica de la ACCP clasifica la enfermedad N2 en 4 grupos: 1) el N2 «incidental», que se detecta en el análisis histopatológico tras la resección quirúrgica; 2) el N2 «incidental» encontrado intraoperatoriamente; 3) el N2 preoperatorio con confirmación histológica y 4) el N2 multiestación o bulky¹².

Esta clasificación queda con frecuencia reducida a pacientes con N2 conocido preoperatoriamente y a aquellos con «N2 incidental», o hallado en el estudio anatómopatológico tras la resección^{17,18}. Pero parece que la heterogeneidad va más allá, hasta el punto de que el tipo de afectación tumoral ganglionar (extracapsular o no) o el número de ganglios o regiones afectas desempeñan un papel importante en el pronóstico de estos pacientes^{19,20}. Sin olvidar la variable quirúrgica por excelencia en este tipo de estudios que es el tipo de linfadenectomía realizada, que a su vez define la precisión en la estadificación del paciente^{21,22}.

En la mayoría de consensos se plantea tratamiento adyuvante de quimioterapia o radioterapia en pacientes con CBNM en estadio IIIA-N2 resecados²³⁻²⁶.

La radioterapia adyuvante ha demostrado disminuir las recidivas tanto a nivel locoregional como a distancia, unido a un aumento global en la supervivencia^{25,27}. Este beneficio parece más claro cuando la afectación es uniestación²⁸.

Con relación a la quimioterapia adyuvante tras la resección quirúrgica completa, algunos estudios aleatorizados han demostrado que el tratamiento basado en platino aumenta la supervivencia²⁹. Douillard y Rosell³⁰ encontraron en el estudio ANITA un incremento en la supervivencia a 5 años, que pasa del 19% en el grupo sin tratamiento al 40% en el grupo con adyuvancia. Estas altas tasas, en comparación con nuestro estudio, pueden estar en relación con un menor porcentaje de neumonectomías en el estudio ANITA (38 vs. 47%). Además, el punto de corte para el estudio comparativo en función de la edad lo establecen en 55 años, en lugar de los 70 años de nuestro artículo. El metaanálisis llevado a cabo por el grupo cooperativo LACE muestra una reducción en el riesgo de mortalidad de entre el 17 y el 20% con tratamiento quimioterápico adyuvante basado en cisplatino³¹.

Si bien la administración de quimioterapia adyuvante en el paciente N2 resecado está bastante consensuada, no queda claro si la combinación con radioterapia puede mejorar los resultados en términos de supervivencia e intervalo libre de recidiva³²⁻³⁵.

El metaanálisis más reciente analizando el papel de la quimioterapia adyuvante en el CPNM en estadio N2 completamente resecado demuestra un aumento del 4% en la supervivencia a 5 años (HR 0,86; IC 95%: 0,81-0,92).

Nuestra serie, aun con todas las limitaciones propias de un estudio retrospectivo, muestra que los pacientes que recibieron adyuvancia tras la resección quirúrgica presentaron una supervivencia mayor que aquellos que no la recibieron, si bien la diferencia no resultó significativa. Sí se demuestra que el papel de la adyuvancia fue significativo entre pacientes por debajo de 70 años con carcinomas de tipo epidermoide, con una reducción del 37% en la mortalidad a 5 años ($p=0,036$), ajustando el resto de variables por el método estadístico de riesgos proporcionales de Cox.

Pese a que se trata de una serie con un número de pacientes bastante significativo para un estudio nacional ($n=283$), presenta las limitaciones propias de los estudios en pacientes con CPNM en estadio IIIA por N2, es decir, su propia heterogeneidad. Así, las causas por las que el grupo sin tratamiento no recibió adyuvancia, no son homogéneas. Asimismo se trata de una serie con un muy alto porcentaje de neumonectomías, lo cual es en sí mismo un factor que podría distorsionar los resultados.

En conclusión, en nuestra serie de pacientes completamente resecados con CPNM en estadio N2 patológico, el tratamiento adyuvante se asoció a un aumento de la supervivencia global, que resultó significativo solo en pacientes de menos de 70 años de edad que presentaban un carcinoma epidermoide.

De confirmarse estos datos de forma prospectiva podría parecer cuando menos dudosa la indicación de administrar tratamiento adyuvante en pacientes por encima de 70 años, sobre todo con tipo histológico distinto al epidermoide, en quienes el beneficio parece menos claro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo 1. Coordinadores:

José Luis Duque (Hospital Universitario, Valladolid); Angel López Encuentra, (Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid); Ramón Rami Porta, (Hospital Mutua de Terrassa, Barcelona).

Anexo 2. Representantes locales:

Julio Astudillo (Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona); Josep Maria Gimferrer (Hospital Clinic, Barcelona); Antonio Cantó (Hospital Clínico, Valencia); Juan Casanova (Hospital de

Cruces, Bilbao); Jorge Cerezal (Hospital Universitario, Valladolid); Antonio Fernández de Rota (Hospital Carlos Haya, Málaga); Federico González Aragoneses (Hospital Gregorio Marañón, Madrid); Jorge Freixinet (Hospital Nuestra Señora del Pino, Las Palmas); Nicolás Llobregat (Hospital Universitario del Aire, Madrid); Nuria Mañes (Fundación Jiménez Díaz, Madrid); Miguel Mateu (Hospital Mutua de Terrassa, Barcelona); José Luis Martín de Nicolás (Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid); Nuria Novoa (Complejo Hospitalario, Salamanca); Jesús Rodríguez (Complejo Hospitalario, Oviedo); Antonio José Torres García (Hospital Universitario San Carlos, Madrid); Mercedes de la Torre (Hospital Juan Canalejo, La Coruña); Abel Sánchez-Palencia (Hospital Virgen de las Nieves, Granada); Andrés Varela Ugarte (Clínica Puerta de Hierro, Madrid); Yat Wah Pun (Hospital de la Princesa, Madrid).

B I B L I O G R A F Í A

1. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest*. 1997;111:1710-7.
2. Rocco G. Results of cutting-edge surgery in stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. *Curr Opin Oncol*. 2009;21:105-9.
3. Rocco G, Perrone F, Rossi A, Gridelli C. Surgical management of non-small cell lung cancer with mediastinal lymphadenopathy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010;22:325-33.
4. Chansky K, Sculier JP, Crowley JJ, Giroux D, van Meerbeeck J, Goldstraw P. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: prognostic factors and pathologic TNM stage in surgically managed non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2009;4:792-801.
5. Bakir M, Fraser S, Routledge T, Scarci M. Is surgery indicated in patients with stage IIIa lung cancer and mediastinal nodal involvement? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011;13: 303-10.
6. The surgery of bronchogenic carcinoma in, Spain, A., descriptive, study. The Cooperative Group on Bronchogenic Carcinoma of, SEPAR., (GCCB-S). Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. *Arch Bronconeumol*. 1995;31:303-9.
7. Lopez Encuentra A. Criteria of functional and oncological operability in surgery for lung cancer: a multicenter study. The Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (GCCB-S). *Lung Cancer*. 1998;20:161-8.
8. Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de SEPAR (GCCB-S). Control de calidad en un registro multiinstitucional de carcinoma broncogénico. *Arch Bronconeumol*. 1996;32:S70.
9. Rami-Porta R, Mateu-Navarro M, Freixinet J, de la Torre M, Torres-García AJ, Pun YW, et al. Type of resection and prognosis in lung cancer. Experience of a multicentre study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;28:622-8.
10. Martini N, Flehinger BJ. The role of surgery in N2 lung cancer. *Surg Clin North Am*. 1987;67:1037-49.
11. Vansteenkiste JF, de Leyn PR, Deneffe GJ, Lerut TE, Demedts MG. Clinical prognostic factors in surgically treated stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: analysis of the literature. *Lung Cancer*. 1998;19:3-13.
12. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner Jr H, Stevens CW. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2 nd edition). *Chest*. 2007;132(3 Suppl):243S-65S.
13. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi 3rd AT, Shepherd FA, Smith C, 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;374:379–86.
14. Vansteenkiste J, Betticher D, Eberhardt W, de Leyn P. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;684–5. 2.
 15. Garrido P, Gonzalez-Larriba JL, Insa A, Provencio M, Torres A, Isla D, et al. Long-term survival associated with complete resection after induction chemotherapy in stage IIIA (N2) and IIIB (T4N0-1) non small-cell lung cancer patients: the Spanish Lung Cancer Group Trial 9901. *J Clin Oncol.* 2007;25:4736–42.
 16. Roth JA, Fossella F, Komaki R, Ryan MB, Putnam Jr JB, 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;86:673–80.
 17. Casali C, Stefani A, Natali P, Rossi G, Morandi U. Prognostic factors in surgically resected N2 non-small cell lung cancer: the importance of patterns of mediastinal lymph nodes metastases. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;28:33–8.
 18. Van Meerbeeck JP, Surmont VF. Stage IIIA-N2 NSCLC: a review of its treatment approaches and future developments. *Lung Cancer.* 2009;65:257–67.
 19. Lee JG, Lee CY, Park IK, Kim DJ, Cho SH, Kim KD, et al. The prognostic significance of multiple station N2 in patients with surgically resected stage IIIA N2 non-small cell lung cancer. *J Korean Med Sci.* 2008;23:604–8.
 20. Ratto GB, Costa R, Maineri P, Alloisio A, Bruzzi P, Dozin B. Is there a subset of patients with preoperatively diagnosed N2 non-small cell lung cancer who might benefit from surgical resection? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138:849–58.
 21. Ilic N, Petricevic A, Arar D, Kotarac S, Banovic J, Ilic NF, et al. Skip mediastinal nodal metastases in the IIIa/N2 non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2:1018–21.
 22. Zhong W, Yang X, Bai J, Yang J, Manegold C, Wu Y. Complete mediastinal lymphadenectomy: the core component of the multidisciplinary therapy in resectable non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34:187–95.
 23. 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;107:19–27. discussion 8.
 24. Regnard JF, Magdeleinat P, Azoulay D, Darteville P, Deneuville M, Rojas-Miranda A, et al. Results of resection for bronchogenic carcinoma with mediastinal lymph node metastases in selected patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1991;5:583–6. discussion 7.
 25. Debevec M, Bitenc M, Vidmar S, Rott T, Orel J, Strojan P, et al. Postoperative radiotherapy for radically resected N2 non-small-cell lung cancer (NSCLC): randomised clinical study 1988–1992. *Lung Cancer.* 1996;14:99–107.
 26. Kim K, Chie EK, Jang JY, Kim SW, Oh DY, Im SA, et al. Role of adjuvant chemoradiotherapy for ampulla of Vater cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75:436–41.
 27. Keller SM, Adak S, Wagner H, Herskovic A, Komaki R, Brooks BJ, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *N Engl J Med.* 2000;343:1217–22.
 28. Jimenez MF, Varela G, Novoa NM, Aranda JL. Results of surgery for non-small cell lung cancer with N2 involvement unsuspected before thoracotomy. *Arch Bronconeumol.* 2008;44:65–9.
 29. Pisters KM, Evans WK, Azzoli CG, Kris MG, Smith CA, Desch CE, et al. Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I–IIIA resectable non small-cell lung cancer guideline. *J Clin Oncol.* 2007;25:5506–18.
 30. Douillard JY, Rosell R, de Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, Gonzales-Larriba JL, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006;7:719–27.
 31. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 2008;26:3552–9.
 32. Zou B, Xu Y, Li T, Li W, Tang B, Zhou L, et al. A multicenter retrospective analysis of survival outcome following postoperative chemoradiotherapy in non-small-cell lung cancer patients with N2 nodal disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77:321–8.
 33. Wakelee HA, Stephenson P, Keller SM, Wagner H, Herskovic A, Komaki R, et al. Post-operative radiotherapy (PORT) or chemoradiotherapy (CPORT) following resection of stages II and IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC) does not increase the expected risk of death from intercurrent disease (DID) in Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) trial E3590. *Lung Cancer.* 2005;48:389–97.
 34. Vansteenkiste J, Dooms C, de Leyn P. The multidisciplinarity of stage III non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer.* 2009;45 Suppl 1:92–105.
 35. Cerfolio RJ, Bryant AS. Survival of patients with unsuspected N2 (stage IIIA) nonsmall-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2008;86:362–6. discussion 6–7.