

Oligometástasis y oligorreurrencia en el cáncer del pulmón: ¿estados cercanos a la muerte?

Oligometastases and oligo-recurrence of lung cancer, are they conditions pointing to death?

Dr. C. Miguel Emilio García Rodríguez,^I Dr. Bárbaro Armas Pérez,^{II} Dra. Karina Armas Moredo,^{II} Dra. Gretel Álvarez Escalante ^I

^I Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey, Cuba.

^{II} Hospital Provincial Universitario "Amalia Simoni Argilagos". Camagüey, Cuba.

RESUMEN

Los pacientes con carcinoma pulmonar de células no pequeñas metastásico tienen un mal pronóstico. En la actualidad se discute acerca de un grupo de estos pacientes con lesiones sincrónicas o metacrónicas que pueden sobrevivir largo tiempo después extirpadas la lesión primaria y sus metástasis –la gran mayoría, de localización cerebral y adrenal–. Al respecto se realizó una revisión exhaustiva de la bibliografía enfocada en el estado metastásico del carcinoma pulmonar de células no pequeñas. Se consultaron diferentes bases de datos (Pubmed, Medline, Ebsco, Cochrane, Redalyc) y se revisaron las evidencias científicas sobre el tema. Se pudo concluir que las metástasis y recurrencias en los pacientes con cáncer pulmonar han sido consideradas

como estados cercanos a la muerte. Estos pacientes han sido tratados como grupo con terapias sistémicas; sin embargo, la cirugía se mantiene como una opción de tratamiento que refuerza la "teoría de la semilla y la tierra".

Palabras clave: cáncer del pulmón, metástasis, recurrencias, tratamiento, cirugía.

ABSTRACT

The metastatic non-small-cell lung cancer patients have a poor prognosis. Present debates discuss a group of these patients with synchronous or metachronous lesions that can survive for a long period of time after removing the primary lesion, and its metastases of cerebral and adrenal location in vast majority. In this regard, an extensive literature review focused on the metastatic condition of the non small cell lung cancer was made. Databases such as Pubmed, Medline, Ebsco, Cochrane and Redalyc were consulted and scientific evidence on this topic was analyzed. It was concluded that metastases and recurrences found in patients suffering pulmonary cancer have been considered as conditions pointing to death. These patients have been treated with systemic therapies as a group. The surgery remains a therapeutic option, reinforcing the theory of "the seed and the soil"

Keywords: lung cancer, metastasis, recurrences, treatment, surgery

INTRODUCCIÓN

Cada año, entre 1,35 y 1,8 millones de personas son diagnosticadas y mueren de cáncer pulmonar (CP). La variedad no microcítica o de células no pequeñas (CPCNP) ocupa alrededor del 85 % con una media de supervivencia global a los 5 años de un 15 %, lo cual está condicionado por la etapa en que se encuentre la enfermedad en el momento del diagnóstico, y se distribuye individualmente de la siguiente manera: 49 % para etapas tempranas, 16 % para etapas localmente avanzadas y 2 % para etapas metastásicas.^{1, 2}

Diversas son las situaciones que enfrenta un cirujano después de haber tratado quirúrgicamente a un paciente con CP. A nuestro juicio, la más desafiante está relacionada con las recurrencias y las metástasis.² Diferentes investigaciones²⁻⁵ muestran la recurrencia a los 5 años en dos extremos: en uno de ellos se encuentran las etapas tempranas del CPCNP completamente reseca (etapas I, II-N0 y II-N1 con

16, 39 y 46 % respectivamente),³ y en el otro se encuentran pacientes en etapa IIIa-N2 con una supervivencia a los 5 años entre el 10 y el 15 %, la cual desciende más para aquellos con gran masa tumoral mediastínica y oscila entre un 2 y un 5 %.²⁻⁴

En general, los pacientes con nódulos metastásicos de un CPCNP, regionales o a distancia, tienen un mal pronóstico.⁵ Sin embargo, en la actualidad se discute acerca de un selecto grupo de pacientes, los cuales, con lesiones metastásicas sincrónicas o metacrónicas, pueden sobrevivir un largo tiempo después de la resección de la lesión primaria y sus metástasis, la gran mayoría, de localización cerebral y adrenal.⁶

SÉPTIMA EDICIÓN DE LA CLASIFICACIÓN TNM

Existen varios subgrupos de pacientes con CPCNP metastásico,^{3, 4} y está bien argumentado que los pacientes con nódulos malignos adicionales en el mismo lóbulo o en otro(s) homolateral(es) diferentes de la localización de la lesión primaria tienen mejor pronóstico que los demás grupos mencionados, lo que conllevó a actualizar y mejorar la 6^{ta} edición del TNM.^{7, 8} La International Association for Study of Lung Cancer de acuerdo con la International Union Against Cancer y el American Joint Committee on Cancer crearon un comité internacional de estadificación que recogió retrospectivamente los datos de 100 869 pacientes diagnosticados en el período de 1990 a 2000 y que fueron seguidos clínicamente al menos durante 5 años.⁷

En total, fueron elegidos 81 495 enfermos que cumplieron con los criterios de selección. Habían recibido los siguientes tratamientos:

- Cirugía (41 %).
- Quimioterapia (23 %).
- Radioterapia (11 %).
- Alguna combinación de los tratamientos anteriores (25 %).

Los hallazgos de este estudio que constituyeron recomendaciones para cambiar algún componente –T (tumor), N (ganglios) o M (metástasis)– fueron validados internamente (por región geográfica y tipo de base de datos) y externamente con enfermos del registro Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) estadounidense.^{2, 4, 6} Los pacientes estudiados presentaron las siguientes tasas de supervivencia respectivamente a 1 y 5 años: T4 cualquier N, M0, 53 y 16 %; diseminación pleural, 45 y 6 %; nódulo(s) pulmonar(es) contralateral(es), 46 y 3 %, y metástasis a distancia, 22 y 1 %; en este último caso, con unas cifras de supervivencia significativamente inferiores a las de los previamente citados.

Con tales referencias se decidió subdividir el componente M en M1a (presencia de diseminación pleural o nódulo(s) pulmonar(es) contralateral(es) y M1b (metástasis a distancia) (tabla 1).^{7, 8}

Tabla 1. Cambios en las diferentes subcategorías T y M de la 7.^{ma} edición del TNM en comparación con la 6.^{ta}

Subcategoría	6. ^{ta} edición	7. ^{ma} edición
Nódulo satélites en el mismo lóbulo	T4	T3
Nódulos homolaterales en el lóbulo no primario	M1	T4
Nódulos malignos adicionales contralaterales	M1	M1a
Derrame pleural maligno	T4	M1a
Metástasis a distancia	M1	M1b

T: tumor, M: metástasis.

Sin embargo, determinar si los nódulos pulmonares son primarios o metastásicos es motivo de controversia. Existen varios criterios, de los cuales los más aceptados son los de Martini y Melamed ([tabla 2](#)).^{9, 10}

Tabla 2. Criterios de Martini y Melamed para definir el CPCNP primario o múltiple

Tumores	Intervalo entre cánceres	Localización tumoral	Misma histología	Diferente histología*
Sincrónicos múltiples	-	Mismo segmento	Metástasis	Tumor primario múltiple
	-	Diferente segmento	Originadas de un carcinoma metastásico sin evidencias de carcinoma en los linfáticos comunes, así como no evidencias de metástasis sistémicas: tumor primario múltiple.	Tumor primario múltiple
	-		No hay carcinoma <i>in situ</i> o carcinomas en los linfáticos comunes ni metástasis sistémicas: metástasis	Tumor primario múltiple
Metacrónicos múltiples	≥ 2 años		Tumor primario múltiple	Tumor primario múltiple
	< 2 años	Mismo lóbulo	Metástasis	Tumor primario múltiple
		Diferente lóbulo	No hay evidencias de carcinoma en los linfáticos comunes y no hay metástasis sistémicas: tumor primario múltiple	Tumor primario múltiple
			Carcinoma en los linfáticos comunes o metástasis sistémicas: metástasis	Tumor primario múltiple

* O surgimiento desde un foco de un carcinoma *in situ* en el caso de los metacrónicos múltiples.

OLIGOMETÁSTASIS Y OLIGORRECURRENCIA

En ocasiones es difícil enunciar conceptos relacionados con las metástasis y las recurrencias, sobre todo cuando nos referimos a estados límites, y más aún cuando la esencia de su significado está dada por aquellos subgrupos de pacientes en los que el tratamiento definitivo es posible. Como resultado de estudios realizados en décadas pasadas^{15, 16} se han identificado pacientes con enfermedad subclínica y factores pronósticos favorables a los cuales se les aplican estrategias de tratamiento óptimas y personalizadas (basadas en terapias locales y sistémicas agresivas), y han tenido una larga supervivencia.^{3, 14}

Los conceptos de oligometástasis y oligorrecurrencia fueron propuestos por Hellman y Wechselbaum en 1995,¹⁵ y revisados por Niibe y Hayakawa en el 2006.¹⁴ El concepto de oligometástasis está relacionado con aquel paciente que tiene de 1-5 metástasis o lesión recurrente que pudiera ser tratado con terapias locales (cirugía, radioterapia y ablación por radiofrecuencia) logrando una larga supervivencia o curación; sin embargo, la lesión primaria no está controlada. Las oligometástasis sincrónicas¹⁷ (*sync-oligometastasis*) tienen una lesión primaria activa pero controlable, por lo que el control del tumor primario se convierte en el factor pronóstico más importante.

Niibe y cols.¹⁴ propusieron el concepto de oligorrecurrencia para vencer este problema. La oligorrecurrencia, por su parte, está relacionada con aquel paciente que tiene de 1-5 metástasis (una mejor) o lesiones recurrentes metacrónicas que pudieran ser tratadas con terapias locales, pero, a diferencia del concepto anterior, la lesión primaria se encuentra controlada.^{14, 16,17}

El logro de una buena supervivencia en la oligometástasis y oligorrecurrencia depende del tipo de tumor y del tipo de órgano afectado. Estos hechos se basan en la "teoría de semilla y la tierra", así como en los múltiples pasos de la progresión del cáncer.¹¹⁻¹³ Descrita por primera vez por Paget en 1889,¹¹ esta teoría permanece como una idea aceptada en la biología y oncología modernas, y desde entonces ha sido ampliamente desarrollada.^{12, 13}

La teoría explica la diseminación metastásica de un tumor, así como la interacción entre las células metastásicas (semilla) y el hospedero orgánico (tierra). Tal interacción célula-huésped se basa en teorías hormonales, genéticas y en hallazgos moleculares que han traído aparejadas sugerencias de diferentes modelos de metástasis. Según estos modelos, los tumores primarios contienen disímiles células con potenciales metastásicos distintos, en localizaciones y número, y en las diferentes etapas tumorales expresan características genéticas que muestran en su desarrollo la capacidad de metastatizar órganos específicos.^{12, 13}

Mecanismos fisiopatológicos propuestos para la enfermedad oligometastásica

Varios investigadores^{14, 16, 18, 19} han intentado dilucidar el mecanismo biológico de la enfermedad oligometastásica, el cual se resume en dos estudios realizados por Hellman y Weichselbaum.²⁰ Estos describen los múltiples pasos de las metástasis, influenciados a la vez por diferentes factores que se exponen a continuación como lo resumieron Gupta y Massagué.²¹

Fenotipo agresivo:

- Invasividad.
- Un medio favorable debido a factores como la angiogénesis y la inflamación.
- Intravasación.
- Incremento de la permanencia y circulación de la célula tumoral en la sangre debido a su adhesión y asociación a las plaquetas.
- Un medio favorable a distancia.
- Asentarse en un medio predestinado.
- Extravasación por motilidad y remodelación vascular.
- Supervivencia en el sitio a distancia.
- Cancerización del estroma y colonización en el sitio a distancia.

Clasificación de la oligometástasis y la oligorreurrencia

La historia natural de la diseminación metastásica quizás avanza por pasos, y el estado oligometastásico existe cuando las metástasis son limitadas en número y localización, lo cual posibilita que puedan ser tratadas con terapias locorreccionales.^{21,22-26} En otros casos, cuando la enfermedad subclínica ha sido erradicada por terapias sistémicas, las metástasis clínicamente aparentes quizás sean consideradas como oligometástasis residuales, las cuales pueden servir como un futuro "nido" de diseminación.^{14,22}

Ahora bien, lo que diferencia un estado de otro es el control del tumor primario, lo cual en algunas series¹³⁻¹⁵ se describe como un factor pronóstico favorable. La clasificación de oligometástasis y oligorreurrencia propuesta por Niibe-Onishi-Chang²⁶ (tabla 3) – que incluye además las polimetástasis, con peor pronóstico que las anteriores– es la única que hallamos en la búsqueda bibliográfica, pero que a nuestro juicio brinda una herramienta orientadora ante a estos pacientes de difícil clasificación y tratamiento.

Tabla 3. Clasificación de Niibe-Onishi-Chang

Factor pronóstico favorable	Factor pronóstico intermedio*		Factor pronóstico no favorable
	Relativamente favorable	Relativamente no favorable	
Oligorreurrencia (1-2) Localizaciones: • CPCNP (cerebro y glándula adrenal) • Cáncer de colon y recto (hígado y pulmón) • Cáncer de células renales	Oligorreurrencia (1-2) Localizaciones: • Cáncer de mama (hígado*, hueso* y pulmón*) • Carcinoma pulmonar de células pequeñas (CPCP) (cerebro)	Oligorreurrencia (3-5) Localizaciones: • Cáncer de mama (hígado hueso y pulmón) • CPCP (cerebro)	Oligometástasis y oligorreurrencia • Cáncer pancreático (cualquier localización) • Melanoma (cualquier localización) • Sarcoma (cualquier localización)
	Oligorreurrencia (3-5) Localizaciones: • CPCNP (cerebro* y glándula adrenal*) • Cáncer de colon y recto (hígado* y pulmón*) • Cáncer de células renales	Oligometástasis sincrónicas (3-5) Localizaciones: • CPCNP (cerebro y glándula adrenal) • Cáncer de colon y recto (hígado y pulmón)	Polimetástasis
	Oligometástasis sincrónicas (1-2) Localizaciones: • CPCNP (glándula adrenal* y cerebro*) • Cáncer de colon y recto (hígado* y pulmón*) • Cáncer de células renales*	Cáncer de mama (hígado, hueso y pulmón)	-

En la tabla anterior se refleja cómo aquellos pacientes con una o dos metástasis y recurrencias en algunas localizaciones tienen mejor pronóstico que aquellos con tres a cinco metástasis y recurrencias. Los pacientes con oligorreurrencias de un CPCNP en el cerebro y suprarrenales tienen mejor supervivencia, como aquellos con metástasis pulmonares y hepáticas de un cáncer de colon y recto. Por su parte, los pacientes con metástasis de un carcinoma de células renales tienen una supervivencia relativamente favorable, como aquellos con oligometástasis sincrónicas en el cerebro o suprarrenal. Lo mismo sucede en el cáncer de colon, de recto, de células renales y de mama. Sin embargo, los pacientes con oligorreurrencias y oligometástasis de cáncer de páncreas, melanoma y sarcoma se mantienen con un mal pronóstico, como aquellos con un estado polimetastásico.

TRATAMIENTO

La resección anatómica permanece aún como el único método de tratamiento curativo del CPCNP no solamente para pacientes en estadios tempranos (IA, IB y IIA, IIB),^{27, 28} sino también para aquellos en estadios localmente avanzados (casos seleccionados en el estadio IIIA).^{6, 7, 29, 30} A pesar de la resección completa, la recurrencia ocurre en el rango del 30 al 77 %, ³¹ y es la invasión nodal el factor pronóstico más importante que influye en la recurrencia tumoral.²⁹

Estudios recientes²³⁻²⁾ han hallado otros factores pronósticos como son la invasión intratumoral de los vasos sanguíneos (IVI por sus siglas en inglés),²³ la invasión intratumoral de linfáticos (ILI por sus siglas en inglés),²⁴ la invasión de la pleura visceral, la invasión perineural, el índice mitótico y la atipia tumoral,²⁵ la necrosis tumoral, el grado histológico y la talla tumoral.^{23, 25} Sin embargo, no es frecuente que se concluya acerca de estos factores pronósticos para la recurrencia tumoral en los pacientes que reciben una resección completa por CP. Pacientes con uno o más factores pronósticos quizás se benefician de la quimioterapia adyuvante incluso cuando la invasión nodal es negativa.^{29, 30}

Se necesita una mejor estratificación del riesgo del CP.^{6, 7} Con una incidencia casi igual de casos diagnosticados y fallecidos, como se expuso al principio de esta revisión, globalmente cada año se convierte en uno de los cánceres más letales que existen.¹ La supervivencia tiene una variabilidad, según la etapa del diagnóstico, de un 73 % para la etapa IA y de un 2 % para la etapa 4, y la mayoría de ellos están representados por los que reciben cirugía como parte del arsenal terapéutico. Sin embargo, aquellos pacientes que son evaluados dentro del sistema TNM en una etapa IA (entre el 29 y el 48 % con enfermedad NO), recurren y mueren dentro de los 5 años del diagnóstico.³⁰ Sintetizando lo anterior, la bibliografía recoge que los índices de recurrencia son: 40 % local, 40 % sistémico y 20 % una combinación de los anteriores.³¹

Estos resultados se deben al menos a tres causas:^{29, 30, 32} heterogeneidad biológica de los tumores, las limitaciones de las herramientas para la estadificación y pronóstico, así como su mala aplicación dentro del sistema TNM. Lo anterior sustenta la calidad de la resección quirúrgica en un paciente con CP.^{6, 7, 33} Las recurrencias tanto locales como sistémicas permanecen como el principal fallo después de la cirugía.³²

En el análisis de la base de datos del 2000-2004 del SEER² se puede observar que un total de 777 136 de 1 190 322 cánceres de órganos sólidos recibieron cirugía como parte de su tratamiento, y que el incremento de la supervivencia más considerable se observó en aquellos pacientes con CPCNP que recibieron cirugía, comparados con aquellos que no la recibieron (llegó a alcanzar la diferencia de 11 veces).³⁴⁻³⁶ A pesar de todo lo anterior y el mal pronóstico que tienen los pacientes que presentan recurrencias después de la intervención quirúrgica, la supervivencia a los 5 años permanece más alta que en quienes no reciben cirugía inicialmente.³³

En la vasta bibliografía científica sobre el tema está claro y bien documentado que la cirugía depende de la estadificación clínica y es considerada el tratamiento de elección en pacientes con CPCNP en estadios I y II.^{6, 7, 29, 30} Sin embargo, para la enfermedad metastásica la terapia estándar consiste en regímenes dobles de quimioterapia (cisplatino y docetaxel), con los que se han demostrado resultados superiores a los de la última década. Aun así, solo un 30 % de los pacientes responden con una media de supervivencia a partir del diagnóstico de 1 año.³⁴ Peor aún es la respuesta a la segunda línea de tratamiento quimioterapéutico, donde se documentan resultados tan bajos como un 7 a 11 % y una media de supervivencia de 8 meses.^{35, 36}

CONCLUSIONES

Los cirujanos tenemos la oportunidad de influir en tres áreas del cuidado de los pacientes con CP: preoperatorio, intraoperatorio y posoperatorio. Una mejor asistencia preoperatoria combinada con terapias neoadyuvantes para el CP ha sido y es constantemente evaluada.^{6, 7} Quizás tengan importantes efectos profilácticos técnicas intraoperatorias para examinar los márgenes quirúrgicos, destruir la enfermedad residual y detectar nódulos linfáticos metastásicos,³⁷ pruebas rápidas de reacción en cadena de la polimerasa, terapias fotodinámicas intraoperatorias, linfadenectomías en cualquiera de sus variantes, y por último, aproximaciones inmunoterapéuticas para alterar o cambiar la inmunidad perioperatoria y así limitar las recurrencias.^{38, 39} La terapia en estos casos debe ir encaminada a convertir las oligometástasis en oligorreurrencia (controlando el tumor primario),¹⁴ y así ofrecer a estos pacientes una luz en la oscuridad de esta terrible enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* Mar-Apr 2011;61:69-90.
2. Hayat MJ, Howlader N, Reichman ME, Edwards BK. Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *Oncologist.* 2007;12(1):20-37.
3. Koike T, Koike T, Yamato Y, Yoshiya K, Toyabe S. Predictive risk factors for mediastinal lymph node metastasis in clinical stage IA non-small-cell lung cancer patients. *J Thorac Oncol.* 2012;7(8):1246-51.

4. García Rodríguez ME, Armas Pérez BA, Armas Moredo K. Actualización en el tratamiento del cáncer pulmonar de células no pequeñas en etapa IIIA con afectación N2. Rev Cubana Cir [revista en la Internet]. 2012 Sep [citado 2013 Jun 03];51(3):217-33. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003474932012000300003&lng=es
5. Pfannschmidt J, Dienemann H. Surgical treatment of oligometastatic non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2010;69(3):251-8.
6. García Rodríguez ME, Armas Pérez BA, Armas Moredo K. Oligorecurrencia a partir de un adenocarcinoma del pulmón. Utilidad de la resección. Arch Bronconeumol. 2014;50:46-7.
7. García Rodríguez ME. Estadificación y valoración mediastínica del cáncer del pulmón. Rev Cubana Cir [revista en la Internet]. 2010 Dic [citado 2013 Jun 03];49(4):82-93. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003474932010000400012&lng=es
8. Okamoto T, Iwata T, Mizobuchi T, Hoshino H, Moriya Y, Yoshida S, et al. Surgical treatment for non-small cell lung cancer with ipsilateral pulmonary metastases. Surg Today. 2013;43(10):1123-8.
9. Shiovitz S, Eaton KD. A 66-year-old woman with newly diagnosed oligometastatic non-small cell lung cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2012;10(3):297-301.
10. Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers. J Thorac Cardiovasc Surg. 1975;70(4):606-12.
11. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. Cancer Metastasis Rev. 1989;8(2):98-101.
12. Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited. Nat Rev Cancer. 2003;3(6):453-8.
13. Fidler IJ. Seed and soil revisited: contribution of the organ microenvironment to cancer metastasis. Surg Oncol Clin N Am. 2001;10(2):257-69.
14. Niibe Y, Hayakawa K. Oligometastases and oligo-recurrence: the new era of cancer therapy. Jpn J Clin Oncol. 2010;40(2):107-11.
15. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. J Clin Oncol. 1995;13(1):8-10.
16. Ishigaki T, Yoshimasu T, Oura S, Ota F, Nakamura R, Hirai Y, et al. Surgical treatment for metachronous second primary lung cancer after radical resection of primary lung cancer. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2013;19(5):341-4.

17. De Ruyscher D, Wanders R, van Baardwijk A, Dingemans AM, Reymen B, Houben R, et al. Radical treatment of non-small-cell lung cancer patients with synchronous oligometastases: long-term results of a prospective phase II trial (Nct01282450). *J Thorac Oncol.* 2012; 7(10):1547-55.
18. Maeda R, Yoshida J, Ishii G, Hishida T, Nishimura M, Nagai K. Risk factors for tumor recurrence in patients with early-stage (stage I and II) non-small cell lung cancer: patient selection criteria for adjuvant chemotherapy according to the seventh edition TNM classification. *Chest.* 2011;140(6):1494-502.
19. Kang Y. New tricks against an old foe: molecular dissection of metastasis tissue tropism in breast cancer. *Breast Dis.* 2006;26:129-38.
20. Weichselbaum RR, Hellman S. Oligometastases revisited. *Nature reviews Clinical oncology.* 2011;8(6):378-82.
21. Gupta GP, Massague J. Cancer metastasis: building a framework. *Cell.* 2006;127(4):679-95.
22. Rusch VW, Hawes D, Decker PA, Martin SE, Abati A, Landreneau RJ, et al. Occult metastases in lymph nodes predict survival in resectable non-small-cell lung cancer: report of the ACOSOG Z0040 trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(32):4313-9.
23. Yilmaz A, Duyar SS, Cakir E, Aydin E, Demirag F, Karakaya J, et al. Clinical impact of visceral pleural, lymphovascular and perineural invasion in completely resected non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;40(3):664-70.
24. Schuchert MJ, Schumacher L, Kilic A, Close J, Landreneau JR, Pennathur A, et al. Impact of angiolymphatic and pleural invasion on surgical outcomes for stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2011;91(4):1059-65.
25. Takise A, Kodama T, Shimosato Y, Watanabe S, Suemasu K. Histopathologic prognostic factors in adenocarcinomas of the peripheral lung less than 2 cm in diameter. *Cancer.* 1988;61(10):2083-8.
26. Niibe Y, Chang JY, Onishi H, Salama J, Hiraki T, Yamashita H. Oligometastases/Oligo-recurrence of lung cancer. *Pulmonary Medicine.* [Internet]. Mar. 2013 [citado 26 Ene 2013]; Article ID 438236: [aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/438236>
27. Kratz JR, He J, Van Den Eeden SK, Zhu ZH, Gao W, Pham PT, et al. A practical molecular assay to predict survival in resected non-squamous, non-small-cell lung cancer: development and international validation studies. *Lancet.* 2012;379(9818):823-32.

28. Patel MI, Wakelee HA. Adjuvant chemotherapy for early stage non-small cell lung cancer. *Frontiers in oncology*. 2011; 1:45.
29. Osarogiagbon RU, Allen JW, Farooq A, Wu JT. Objective review of mediastinal lymph node examination in a lung cancer resection cohort. *J Thorac Oncol*. 2012; 7(2):390-6.
30. Osarogiagbon RU. Predicting survival of patients with resectable non-small cell lung cancer: Beyond TNM. *Journal of Thoracic Disease*. 2012; 4(2):214-6.
31. Sugimura H, Nichols FC, Yang P, Allen MS, Cassivi SD, Deschamps C, et al. Survival after recurrent nonsmall-cell lung cancer after complete pulmonary resection. *Ann Thorac Surg*. 2007; 83(2): 409-17.
32. Ziyade S, Pinarbasili NB, Ziyade N, Akdemir OC, Sahin F, Soysal O, et al. Determination of standard number, size and weight of mediastinal lymph nodes in postmortem examinations: reflection on lung cancer surgery. *J Cardiothorac Surg*. 2013; 8: 94.
33. De Ruysscher D, Wanders R, van Baardwijk A, Dingemans AM, Reymen B, Houben R, et al. Radical treatment of non-small-cell lung cancer patients with synchronous oligometastases: long-term results of a prospective phase II trial (Nct01282450). *J Thorac Oncol*. 2012; 7(10):1547-55.
34. Toyooka S, Kiura K, Shien K, Katsui K, Hotta K, Kanazawa S, et al. Induction chemoradiotherapy is superior to induction chemotherapy for the survival of non-small-cell lung cancer patients with pathological mediastinal lymph node metastasis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012; 15(6): 954-60.
35. Congedo MT, Cesario A, Lococo F, De Waure C, Apolone G, Meacci E, et al. Surgery for oligometastatic non-small cell lung cancer: long-term results from a single center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012; 144(2):444-52.
36. Bonnette P. [Non-small cell lung cancer with oligometastases: treatment with curative intent]. *Cancer Radiother*. 2012; 16(5-6):344-7.
37. García Rodríguez Miguel Emilio. La resección pulmonar y disección mediastinal a través de la esternotomía media. *AMC [revista en la Internet]*. 2013 Feb [citado 2014 Feb 04]; 17(1): 13-8. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102502552013000100005&lng=es.

38. Shakhar G, Ben-Eliyahu S. Potential prophylactic measures against postoperative immunosuppression: could they reduce recurrence rates in oncological patients? *Ann Surg Oncol*. 2003;10(8):972-92.

39. Hamaji M, Allen MS, Cassivi SD, Deschamps C, Nichols FC, Wigle DA, et al. Surgical treatment of metachronous second primary lung cancer after complete resection of non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145(3):683-90.

Recibido: 12 de febrero de 2013.

Aprobado: 16 de marzo de 2013.

Dr. C. Miguel Emilio García Rodríguez. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey, Cuba. Correo electrónico: grmiguel@finlay.cmw.sld.cu