



Resultados de la aplicación de un protocolo prequirúrgico de estadificación de máxima certeza en el tratamiento del carcinoma broncogénico

Carme Obiols Fornell

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



"Resultados de la aplicación de un protocolo prequirúrgico de estadificación de máxima certeza en el tratamiento del carcinoma broncogénico"

Tesis doctoral presentada por la licenciada en Medicina

Carme Obiols Fornell

Para aspirar al grado de doctora en el programa de doctorado de Medicina

Director de tesis: **Dr. Ramón Rami Porta**

Tutor de tesis: **Dr. Laureano Molins López Rodó**

El proyecto que se presenta se ha desarrollado en el

Hospital Universitari Mútua Terrassa

Facultat de Medicina

Línea de investigación: Fisiopatología de las Enfermedades Medicoquirúrgicas

Universitat de Barcelona

Barcelona, 2014

*Al Sergi, perquè el seu entusiasme infinit és el motor constant per
superar-me. Però sobretot, gràcies per SER-HI.*

Al Dr. Rami, per donar sentit a la feina ben feta.

Gràcies per ser el meu mestre.

*Als meus pares, per la seva dedicació, pels valors transmesos i,
sobretot, per la seva estima incondicional. Gràcies per ser com sou.*

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. AGRADECIMIENTOS	11
2. ABREVIATURAS	15
3. INTRODUCCIÓN	17
3.1 CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN	17
3.1.1 Historia de la clasificación TNM	17
3.1.2 Principios de la clasificación TNM y sus principales descriptores	23
3.1.4 Implicaciones pronósticas del componente N	33
3.2 ESTADIFICACIÓN GANGLIONAR MEDIASTÍNICA CLÍNICA	39
3.2.1 Proceso de estadificación	39
3.2.2 Técnicas de imagen en la evaluación ganglionar mediastínica	40
3.2.3 Técnicas con certificación cito-histológica	44
3.2.3.1 Técnicas mínimamente invasivas	44
3.2.3.2 Exploración quirúrgica del mediastino	48
3.3 ESTADIFICACIÓN GANGLIONAR MEDIASTÍNICA PATOLÓGICA	55
3.3.1 Tipos de linfadenectomía	55
3.3.2 Definición de los tipos de resección pulmonar	60
3.4 GUÍAS PARA LA ESTADIFICACIÓN GANGLIONAR MEDIASTÍNICA	
PREOPERATORIA	63
4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	69
4.1. Hipótesis	69
4.2. Objetivos	69
5. MATERIAL Y MÉTODOS	71
6. RESULTADOS	79
7. DISCUSIÓN	93
8. CONCLUSIONES	107

9. BIBLIOGRAFÍA	109
10. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DERIVADA DE ESTA TESIS	125

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Agrupamiento por estadios en el cáncer de pulmón	30
Tabla 2. Factor de certeza (C). Es aplicable a las categorías T, N y M	32
Tabla 3. Valores de estadificación ganglionar de las técnicas de imagen	43
Tabla 4. Valores de estadificación mediastínica mediante técnicas de punción ganglionar	47
Tabla 5. Valores de estadificación mediastínica mediante exploración quirúrgica	50
Tabla 6. Valores de estadificación mediastínica para las estaciones subaórtica y paraórtica mediante exploración quirúrgica	53
Tabla 7. Características clínicas de los pacientes con cáncer de pulmón izquierdo en ambos periodos	81
Tabla 8. Valores de estadificación de la MCE según su indicación de forma sistemática versus selectiva	82
Tabla 9. Valores de estadificación del protocolo según la indicación de la MCE sistemática o selectiva	82
Tabla 10. Características clínicas de los pacientes con una EQM negativa según su estado de afectación ganglionar patológico	84
Tabla 12. Características clínicas de los pacientes con indicación de toracotomía directa con según su estado de afectación ganglionar patológico	88
Tabla 14. Valores de estadificación de la MCE de las series publicadas y nuestro estudio	97

<u>Tabla 15.</u> Valores de estadificación de la MCE realizada selectivamente, en los diferentes periodos	97
<u>Figura 1.</u> Pronóstico según la categoría N.....	35
<u>Figura 2.</u> Propuesta de la IASLC del nuevo mapa ganglionar.....	38
<u>Figura 3.</u> Algoritmo propuesto por las guías de la European Society of Thoracic Surgeons para de estadificación ganglionar mediastínica en el carcinoma broncogénico no microcítico cuando se dispone de PET o PET-TC.....	67
<u>Figura 4.</u> Algoritmo propuesto por las guías revisadas de la European Society of Thoracic Surgeons para de estadificación ganglionar mediastínica en el carcinoma broncogénico no microcítico cuando se dispone de PET o PET-TC.....	68
<u>Figura 5.</u> Diagrama de la cohorte de pacientes analizada siguiendo nuestro protocolo oncológico.....	77
<u>Figura 6.</u> Curva de supervivencia Kaplan-Meier de los pacientes con EQM.....	86
<u>Figura 7.</u> Curva de supervivencia Kaplan-Meier de los pacientes sometidos a toracotomía directa	90
<u>Figura 8.</u> Curva de supervivencia Kaplan-Meier de toda la serie	92

1. AGRADECIMIENTOS

“El idioma utilizado para la redacción de esta tesis ha sido el español. Sin embargo, este apartado está escrito en catalán ya que es mi lengua materna y me resulta más natural para expresar mis agradecimientos”

Primer de tot, volia donar les gràcies al Sergi (i al Dr. Call). Des del principi d'entrar com a resident al servei de Cirurgia Toràctica de l'Hospital Universitari Mútua Terrassa, em va involucrar en els treballs que s'hi portaven a terme. Té una gran capacitat docent, però potser la millor qualitat que té és el seu entusiasme que sap contagiar a la resta de l'equip i que permet il·lusionar-se per tirar endavant qualsevol projecte, com és el cas d'aquesta tesi. Gràcies, també, per ser sempre al meu costat i donar-me suport incondicional tant en la vessant professional com personal. Espero i compto amb tu per tirar endavant futurs projectes.

Al Dr. Rami, el meu director de tesi, per la seva gran qualitat personal i professional. No només és un excel·lent cirurgià i investigador, sinó que amb el seu caràcter humil, mai perd de vista al servei de qui treballem: els malalts.

Aquesta tesi, d'alguna manera, reflecteix la seva manera de treballar exquisida i rigorosa per tal d'oferir el millor tractament als malalts amb càncer de pulmó, i que ha anat transmetent al llarg dels anys a tot l'equip de Cirurgia Toràctica de l'Hospital Universitari Mútua Terrassa. El Dr. Rami, involucrat activament en el projecte d'estadificació del càncer de pulmó de la International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), ha desenvolupat i desenvolupa una gran tasca de divulgació arreu del món, mitjançant les seves conferències i

publicacions d'important impacte. Moltes gràcies per les hores dedicades i per tota la formació que he rebut i continuo rebent al seu costat. Gràcies per ser el meu mestre.

Al Dr. Molins, tutor de la tesi, per la seva disponibilitat i ajuda incondicional. Gràcies per la col·laboració i per facilitar-me el camí.

Al Dr. Belda, cap de servei de Cirurgia Toràctica de l'Hospital Universitari Mútua Terrassa, per creure en mi i donar-me suport professionalment. Tot i que no sempre es donen les condicions idònies per tirar endavant aquest tipus de projecte, sempre m'has recordat la importància de no defallir. Gràcies per estimular-me a continuar.

Al Dr. Quintana, de la unitat de Cures Intensives, per la seva disponibilitat i ajuda en l'anàlisi estadístic dels dos articles en els que es basa aquesta tesi. Moltes gràcies per totes les explicacions i comentaris aportats.

A la resta de companys de feina: la Dra. Serra, la Dra. Saumench, la Dra. Iglesias, la Dra. Martínez i el Dr. Trujillo, gràcies per la seva col·laboració. També a la resta de serveis involucrats en el diagnòstic, estadificació i tractament del càncer de pulmó: Pneumologia, Radiologia, Medicina Nuclear, Anatomia Patològica, Oncologia Mèdica i Oncologia Radioteràpica; així com a l'equip d'infermeria i auxiliars de quiròfan i de planta, perquè els treballs que es presenten en aquesta tesi mostren els resultats de la feina que fem cada dia i, per tant, és possible gràcies a tots vosaltres. També vull tenir un agraïment per

tots els membres que formen part dels Comitès de Tumors Pulmonars de Manresa i Granollers, ja que a més d'aportar un volum important dels pacients que hem operat, sempre han col·laborat i ens han facilitat qualsevol dada que hem necessitat.

A la Dolors Martínez que, com ja sap, és molt més que la secretària del servei. Per la seva eficiència, aconseguint-me qualsevol article que he necessitat i pel suport que sempre m'ha demostrat. Moltes gràcies per fer més fàcil la feina del dia a dia, i per poder comptar amb tu.

I finalment, gràcies als meus pares, pels valors i l'educació rebuda. Per la gran família que heu creat i l'entorn tan favorable del que he pogut gaudir. La vostra dedicació i estima és un valor que sempre es porta a sobre. Moltes gràcies per TOT.

2. ABREVIATURAS

- ACCP: American College of Chest Physicians
- AJCC: American Joint Committee on Cancer
- CRAB: Cancer Research And Biostatistics.
- DGS: disección ganglionar sistemática
- EQM: exploración quirúrgica del mediastino
- EBUS-TBNA: endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration
- ESTS: European Society of Thoracic Surgeons
- EUS-FNA: endoesophageal ultrasound fine needle aspiration
- FDG: F-fluoro-2-desoxi-d-glucosa
- GCCB-S: Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica
- IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer
- JTO: Journal of Thoracic Oncology
- MC: mediastinoscopia cervical
- MCE: mediastinoscopia cervical extendida
- PET: tomografía por emisión de positrones
- RM: resonancia magnética
- Rx: radiografía
- SCLC: small cell lung cancer
- TBNA: tranbronchial needle aspiration
- TC: tomografía computerizada.
- TEMLA: Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy
- TNM: clasificación del tumor, ganglios linfáticos y metástasis

- TNMc: clasificación clínica del tumor, ganglios linfáticos y metástasis
- TNMp: clasificación patológica del tumor, ganglios linfáticos y metástasis
- UICC: Unión Internacional para el Control del Cáncer
- VAMLA: Videoassisted mediastinoscopic lymphadenectomy
- VATS: videoassisted thoracic surgery.
- VPN: valor predictivo negativo
- VPP: valor predictivo positivo

3. INTRODUCCIÓN

3.1 CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN

3.1.1 Historia de la clasificación TNM [1]

La necesidad de crear una clasificación del cáncer atendiendo a su extensión anatómica se fue desarrollando a principios del siglo XX, con la finalidad de crear un lenguaje internacional común. Desde 1929, la Subcomisión Radiológica de la Comisión para el Cáncer de la Organización Sanitaria de la Liga de Naciones desarrolló una serie de reglas y definiciones, creó una clasificación según la extensión anatómica de la enfermedad, identificó los datos requeridos para la valoración de los resultados del tratamiento y produjo un Atlas en el que se mostraba la clasificación del cáncer por estadios. Aunque esta clasificación se centró inicialmente en el carcinoma de cuello de útero, estos principios fueron ampliamente aceptados y adoptados por otras organizaciones. En 1950, tres organizaciones más, incluida la actual Unión Internacional para el Control del Cáncer (UICC), establecieron comités centrados en esta clasificación del cáncer. El Profesor Pierre Denoix, del Instituto Gustave-Roussy de París, que posteriormente presidiría la UICC, desarrolló su sistema de clasificación de tumores malignos basándose en la descripción de tres componentes tumorales, tumor, ganglios linfáticos y metástasis (TNM), publicando diversos artículos al respecto entre 1943 y 1952. La UICC publicaba folletos con la clasificación TNM de diversos tumores, incluyéndose el del cáncer de pulmón en 1966, con la intención que éstos fueran revisados cada 5 años.

Por otro lado, el Comité Conjunto Americano para la Estadificación del Cáncer y Comunicación de los Resultados (AJC), creado en 1959 (en 1980 cambiaría

de nombre a American Joint Committee on Cancer (AJCC)), desarrolló un proceso distinto y separado de la UICC, surgiendo el conflicto que estas dos organizaciones pudieran realizar recomendaciones diferentes. En 1968, tras una serie de encuentros entre ambas, se llegó al acuerdo que ninguna de ellas publicaría sus recomendaciones sin consultar previamente a la otra.

En 1973, los doctores Mountain, Carr y Anderson, a partir de una base de datos de 2.155 pacientes con cáncer de pulmón y bajo el auspicio del Grupo de Trabajo sobre Cáncer de Pulmón de la AJC, hicieron públicos los resultados de su estudio para desarrollar un “Sistema de Estadificación Clínica del Cáncer de Pulmón”. Prácticamente todos los descriptores de la T que se usan actualmente fueron introducidos en aquel informe. Así mismo, se introdujo por primera vez el concepto de grupos por estadios que incorporaban subconjuntos TNM con pronósticos similares. Estas propuestas fueron incorporadas en la segunda edición de la *Clasificación TNM de Tumores Malignos* de la UICC, publicada en 1975, y en la primera edición del *Manual para la Estadificación del Cáncer*, publicada en 1977 por la AJC.

La tercera edición del manual de la UICC, publicada en 1978, fue aprobada por los Comités Nacionales TNM en Canadá, Alemania y Japón, y por la Comisión Internacional de Definición de Agrupación por Estadios del Cáncer (ICPR). Algunos de los cambios introducidos en esta edición fueron la subdivisión del estadio I en Ia y Ib, y la definición del estadio IV para la enfermedad metastásica. Se estableció por primera vez una clasificación diferente para registrar la extensión patológica post-quirúrgica de la enfermedad (TNMp), así como otros descriptores adicionales como la “y” para identificar la clasificación realizada durante o después del tratamiento inicial multimodal, y la “r” para la

clasificación de los tumores recidivados. Se permitió el uso opcional del factor de certeza "C" para reflejar la validez de la clasificación de acuerdo con los métodos diagnósticos empleados.

En 1986, el Dr Mountain publicó *Un Nuevo Sistema de Estadificación Internacional del Cáncer Pulmonar*, a partir de una base de datos propia con 3.753 pacientes con cáncer de pulmón y con un seguimiento mínimo de 2 años. Después de conseguir un consenso entre las diferentes organizaciones, sus propuestas fueron introducidas en la cuarta edición del manual para la clasificación del cáncer de pulmón de la UICC (1987) y en la tercera edición del manual americano (1988). Se introdujeron una serie de cambios en el componente T, así como la definición de una nueva categoría N3 para las metástasis en los ganglios mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales y supraclaviculares o escalenos ipsi o contralaterales. Los cambios introducidos condujeron a la migración de algunos estadios y a la subclasificación del estadio III en IIIA y IIIB. Las gráficas de supervivencia presentadas mostraron la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes estadios, aunque no hubo una validación de ninguno de los descriptores de forma individual.

En la cuarta edición de la clasificación TNM de la AJCC publicada en 1992 no se produjo ningún cambio en la clasificación del cáncer de pulmón, pero por primera vez se incluyó el mesotelioma pleural en un capítulo distinto.

En la siguiente edición, publicada en 1997, la base de datos del Dr Mountain había crecido hasta incluir 5.319 casos [2]. Se demostraron supervivencias a los 5 años estadísticamente significativas entre subgrupos TNMc y TNMp. En un párrafo adicional, y sin presentar datos que apoyaran esta propuesta, se

consensuó que los tumores satélites localizados en el mismo lóbulo del tumor principal deberían clasificarse como T4 y, en cambio, las metástasis ipsilaterales en lóbulos distantes como M1.

El proyecto de estadificación del cáncer de pulmón de la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón

Antes de la publicación de esta quinta edición del Manual TNM, en un taller patrocinado por la International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) en Londres en 1996 [3], el Dr Mountain presentó sus propuestas. La base de datos del Dr Mountain contenía en ese momento información de más de 5.000 casos recogidos durante 20 años. Sus limitaciones, en cuanto al hecho de representar una clasificación internacional, eran que, por un lado, la cantidad de casos era relativamente pequeña ya que solo reflejaba la práctica clínica en una parte del mundo y, por otro lado, los métodos de estadificación clínica habían cambiado en los últimos 20 años, destacando, por ejemplo, la incorporación de la tomografía computerizada (TC). A causa de estas limitaciones, los delegados que asistieron al taller advirtieron la necesidad de crear una nueva base de datos para poder desarrollar las futuras revisiones de la clasificación TNM. Se sugirió que la IASLC, como única organización global dedicada al estudio del cáncer de pulmón, tenía la responsabilidad de involucrarse en el proceso de revisión de la clasificación TNM. En la VIII Conferencia Mundial de Cáncer de Pulmón celebrada en Dublín en 1997, se presentó esta propuesta a la Junta Directiva de la IASLC, la cual dio el visto bueno en diciembre de 1998 y concedió financiación para el proyecto. Se sucedieron diferentes reuniones para hacer crecer la composición del comité,

para asegurar la representación geográfica y de especialidades, así como la participación de la UICC, AJCC, el Grupo Europeo de Trabajo del Cáncer de Pulmón y las sociedades japonesas conjuntas de cáncer de pulmón. En la IX Conferencia Mundial de Cáncer de Pulmón de Tokio en 2000, también se incorporó en el comité el Cancer Research And Biostatistics (CRAB), organización no lucrativa médico-estadística y de administración de datos, con una amplia experiencia en el análisis y recogida de datos multicéntricos. En 2001 se celebró una reunión principal en Londres, dónde se presentaron alrededor de 80.000 casos procedentes de 20 bases de datos de todo el mundo.

Con el proyecto de la IASLC en desarrollo, la UICC y la AJCC decidieron no realizar ningún cambio en la clasificación del cáncer de pulmón de la sexta edición de sus manuales, publicada en 2002. Ambas organizaciones extendieron el ciclo de revisión a 7 años y propusieron que la séptima edición de la TNM fuera publicada al principio de 2009.

La recogida de datos se interrumpió en abril de 2005, con más de 100.000 casos remitidos al centro de datos del CRAB. Tras aplicar los criterios de exclusión (datos insuficientes, fuera de período de estudio, tipo histológico desconocido) quedaron disponibles para análisis 81.495 casos de carcinoma no microcítico (NSCLC) y 13.032 de carcinoma microcítico (SCLC) [4].

En la XI Conferencia Mundial de Cáncer de Pulmón de Barcelona en 2005 se acordó informar a los miembros de la IASLC y la comunidad internacional de especialistas del cáncer de pulmón del progreso del trabajo mediante artículos originales publicados en la Journal of Thoracic Oncology (JTO), revista oficial de la IASLC, para que así pudieran ser discutidos abiertamente. En este

proyecto se consideró que era fundamental establecer una validación interna y externa [5]. Las propuestas fueron aceptadas en septiembre de 2006 por la IASLC y posteriormente se remitieron a la UICC en diciembre de 2006 y a la AJCC en junio de 2007. Tras estas revisiones, que incluyeron cambios en las categorías del componente T[6], la validación de las categorías actuales del componente N [7] y modificaciones en el componente M [8], el comité sugirió las siguientes propuestas adicionales:

- a) Confirmar y reforzar la validez de la clasificación TNM de la estadificación clínica y patológica del carcinoma microcítico [9, 10].
- b) Demostrar el uso de la TNM para la clasificación de los tumores carcinoides broncopulmonares [11].
- c) El valor de los factores pronósticos adicionales e independientes en las poblaciones clínicas y patológicas del TNM [12, 13].
- d) Propuesta de un mapa ganglionar internacional que por primera vez reconciliara las diferencias en los mapas de Naruke y Mountain-Dresler [14], con la consiguiente mejora en la recogida de datos y análisis [15].
- e) Proporcionar una clara definición de la “invasión de la pleura visceral” como un descriptor T2a [16].

En conclusión, la séptima edición del TNM es la primera clasificación que se basa en datos globales, datos de casos tratados por todas las modalidades de tratamiento y la primera en haber sido validada intensamente tanto interna como externamente.

3.1.2 Principios de la clasificación TNM y sus principales descriptores [1, 17,18,19]

La clasificación del cáncer de pulmón según los componentes TNM permite definir grupos de pacientes con extensión anatómica tumoral similar y agruparlos en diferentes estadios con unas tasas de supervivencia diferentes. El hecho de registrar de forma precisa la información sobre la extensión anatómica de la enfermedad es importante para planificar el tratamiento, indicar el pronóstico, ayudar en la evaluación de los resultados del tratamiento, facilitar el intercambio de información entre centros y contribuir a la investigación continuada del cáncer.

El sistema TNM permite obtener una valoración objetiva de la extensión anatómica de la enfermedad y cumple con los siguientes requisitos: sus principios básicos son aplicables a toda localización sin tener en cuenta el tratamiento y puede ser suplementado más tarde por información que se haga disponible a partir de la histopatología y/o cirugía.

Reglas generales del sistema TNM

El sistema TNM se basa en la evaluación de tres componentes:

- **T**: la extensión del tumor principal.
- **N**: la ausencia o presencia y extensión de metástasis en ganglios linfáticos regionales.
- **M**: la ausencia o presencia de metástasis distante.

La adición de números a estos tres componentes indica la extensión de la enfermedad maligna. De esta forma se puede indicar: T0, T1, T2, T3, T4 / N0, N1, N2, N3 / M0, M1.

Reglas aplicables al sistema TNM:

- 1) Todos los casos deberían ser confirmados microscópicamente y disponer de tipo histológico [19].
- 2) Se describen 2 clasificaciones (se describirán con más detalle en el apartado siguiente):
 - a. La clasificación clínica (anterior al tratamiento), designada TNM o TNMc.
 - b. La clasificación patológica (postquirúrgica histopatológica), designada TNMp
- 3) Tras asignar las categorías TNMc o TNMp, éstas pueden ser agrupadas en estadios.
- 4) Si existe duda sobre la categoría correcta T, N o M a la que un caso particular debería ser asignado, debería elegirse la categoría más baja (menos avanzada).
- 5) En el caso de múltiples tumores simultáneos en un órgano, el tumor que tenga la categoría T más alta debería ser clasificado y la multiplicidad o el número de tumores debería ser indicado entre paréntesis. En caso de cánceres simultáneos bilaterales, cada tumor debería ser clasificado de forma independiente.
- 6) Las definiciones de las categorías TNM y el agrupamiento por estadios pueden ser expandidas para propósitos clínicos o de investigación siempre que las definiciones básicas recomendadas no sufran cambios. Por ejemplo, cualquier categoría T, N o M puede ser dividida en subgrupos.

Grado histopatológico – G

Bajo el siguiente encabezamiento puede registrarse información adicional del tumor primario:

GX: El grado de diferenciación no puede ser evaluado

G1: Bien diferenciado

G2: Moderadamente diferenciado

G3: Pobremente diferenciado

G4: Indiferenciado

Descriptorios adicionales

Los símbolos “m”, “y”, “r” y “a” no afectan al agrupamiento por estadios, pero indican casos que necesitan un análisis por separado:

“m”: se utiliza entre paréntesis para indicar la presencia de múltiples tumores primarios en una localización individual.

“y”: se utiliza como sufijo en aquellos casos en los que la clasificación se realiza durante o a continuación de una terapia inicial multimodal (TNMcy / TNMpy).

“r”: se utiliza como sufijo en los tumores recidivados, tras un intervalo libre de enfermedad.

“a”: se utiliza como sufijo para indicar que la clasificación está determinada cuando el diagnóstico inicial del cáncer se obtiene en la autopsia.

Descriptorios opcionales

L- invasión linfática

Lx: No puede evaluarse la invasión linfática

L0: No invasión linfática

L1: Invasión linfática

V- Invasión venosa

Vx: No puede evaluarse la invasión venosa

V0: No invasión venosa

V1: Invasión venosa microscópica

V2: Invasión venosa macroscópica

En el caso concreto del pulmón, dada la dificultad en diferenciar venas y arterias, esta invasión se denomina invasión vascular, en general, sin especificar el tipo de vaso sanguíneo.

Factor C

El factor de certeza (factor C) refleja la validez de la clasificación de acuerdo con los métodos diagnósticos utilizados, siendo su uso opcional (tabla 2).

Los grados C pueden ser aplicados a las categorías T, N y M (por ejemplo: T3C2, N2C1, M0C2).

Los grados de certeza C1, C2 y C3 son aplicables a la clasificación clínica del TNM, mientras que el grado C4 se aplica a la clasificación patológica.

Clasificación R de tumor residual

El símbolo R describe la ausencia o presencia de tumor residual después del tratamiento. Por lo tanto, refleja los efectos de la terapia, influye en otros procedimientos terapéuticos y es un predictor del pronóstico.

RX: No se puede evaluar la presencia de tumor residual.

R0: No hay tumor residual.

R1: Tumor residual microscópico.

R2: Tumor residual macroscópico.

Séptima edición (2009) de la clasificación TNM del cáncer de pulmón:

T- Tumor primario

TX: El tumor primario no puede ser evaluado, o se ha probado la existencia de un tumor por la presencia de células malignas en el esputo o en el lavado bronquial, pero sin ser visualizado por pruebas de imagen o broncoscopia.

T0: No hay evidencia de tumor primario.

Tis: Carcinoma in situ.

T1: Tumor de 3 cm o menos en su dimensión mayor, rodeado de pleura visceral o pulmón, sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobar.

T1a: Tumor de 2 cm o menos en su dimensión mayor.

T1b: Tumor de más de 2 cm pero de no más de 3 cm en su dimensión mayor.

T2: Tumor de más de 3 cm pero de no más de 7 cm, o tumor con cualquiera de las siguientes características:

- Afecta el bronquio principal, estando 2 cm o más distal a la carina.
- Invade la pleura visceral.
- Asociado a atelectasia o neumonía obstructiva que se extiende hasta la región hilar pero no compromete al pulmón en su totalidad.

T2a: Tumor de más de 3 cm pero de no más de 5 cm en su dimensión mayor.

T2b: Tumor de más de 5 cm pero de no más de 7 cm en su dimensión mayor.

T3: Tumor de más de 7 cm o tumor que invade directamente cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica, diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica, pericardio parietal o tumores del bronquio principal a menos de 2 cm distales de la carina pero sin compromiso de la misma; o atelectasia asociada o neumonía obstructiva del pulmón completo o nódulo(s) tumoral(es) separado(s) en el mismo lóbulo que el primario.

T4: Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral, carina, nódulo(s) tumoral(es) separado(s) en un lóbulo ipsilateral diferente del primario.

N- Ganglios linfáticos regionales

NX: No pueden ser evaluados los ganglios linfáticos regionales.

N0: No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales.

N1: Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales ipsilaterales y/o ganglios hiliares e intrapulmonares ipsilaterales, incluyendo el compromiso por extensión directa.

N2: Metástasis de ganglios linfáticos mediastínicos ipsilaterales y/o subcarínicos.

N3: Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicos o supraclaviculares ipsi o contralaterales.

M- Metástasis a distancia

M0: No hay metástasis a distancia

M1: Metástasis a distancia

M1a: Nódulo(s) tumoral(es) aislado(s) en el pulmón contralateral; tumor con nódulos pleurales o derrame pleural o pericárdico maligno.

M1b: Metástasis a distancia.

La categoría MX se considera inapropiada ya que la evaluación clínica de la metástasis se puede basar incluso solo con la exploración física.

Agrupamiento por estadios

La agrupación en los diferentes estadios permite homogenizar grupos respecto a su supervivencia (tabla 1).

La extensión de la enfermedad en base a la clasificación TNM es el indicador pronóstico más poderoso para la mayoría de tumores malignos. A pesar de ello, se han identificado algunos factores distintos a la extensión anatómica que tienen un impacto significativo sobre la predicción de la supervivencia en el momento del diagnóstico. Alguno de estos factores se ha incorporado en el agrupamiento por estadios de algunos tumores para producir determinados grupos pronósticos. De este modo, a medida que se conozcan otros factores pronósticos cuya significación pueda ser validada, se podrían incorporar junto a los factores anatómicos para producir grupos pronósticos.

Tabla 1. Agrupamiento por estadios en el cáncer de pulmón

ESTADIO	Componente T	Componente N	Componente M
Carcinoma oculto	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA	T1a,b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T1a,b	N1	M0
	T2a	N1	M0
IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a,b, T2a,b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
IIIB	T4	N2	M0
	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

3.1.3 Diferencias entre la estadificación clínica y patológica

Clasificación clínica (TNMc)

La clasificación clínica es aquella realizada con anterioridad al tratamiento. Se basa en la evidencia alcanzada a partir de la exploración física, métodos de imagen, endoscopia, biopsia y exploración quirúrgica, fundamentalmente [1, 17,18].

Esta clasificación tiene una gran importancia ya que de ella se derivará la elección del tipo de terapia a seguir y su posterior evaluación. Según el método diagnóstico utilizado, el grado de certeza diagnóstica será distinto, pudiendo este hecho derivar en variaciones en el tratamiento. Para reflejar este grado de certeza en la clasificación clínica, se puede complementar añadiendo el factor de certeza (C) (tabla 2), que valida los parámetros de la clasificación TNM según el método diagnóstico utilizado, y es importante definirlo cuando se comparan estudios [20].

Tabla 2. Factor de certeza (C). Es aplicable a las categorías T, N y M.

Factor	Descripción de los métodos de estadificación	Aplicabilidad
C1	Evidencia por métodos diagnósticos estándar (inspección, palpación, radiografía, endoscopia endoluminal)	TNMc TNMr TNMcy
C2	Evidencia por métodos diagnósticos especiales (tomografía computerizada, ultrasonografía, linfografía, angiografía, gammagrafía, resonancia magnética, tomografía por emisión de positrones, endoscopia, biopsia y citología)	
C3	Evidencia por exploración quirúrgica, incluyendo la biopsia y citología	
C4	Evidencia de la extensión de la enfermedad después de cirugía definitiva y análisis anatomopatológico de la muestra extirpada	TNMP TNMpy
C5	Evidencia por la autopsia	TNMa

Abreviaciones: TNMc: clasificación clínica TNM; TNMr: clasificación pretratamiento de tumores recidivados; TNMy: clasificación durante o después del tratamiento de inducción previo al tratamiento definitivo; TNMp: clasificación patológica; TNMa: clasificación en la autopsia.

Clasificación patológica (TNMp)

La clasificación patológica es aquella realizada después de la cirugía y del análisis histopatológico de los especímenes extirpados. Proporciona datos más precisos para evaluar la extensión anatómica del tumor, estimar el pronóstico y calcular los resultados finales. La evaluación patológica del tumor principal (Tp) conlleva la extirpación del tumor primario suficiente para evaluar la categoría Tp más alta. Para la evaluación patológica de los ganglios regionales (Np) se precisa del examen histológico de la linfadenectomía hilio-mediastínica siendo recomendable que al menos se extirpen 6 ganglios linfáticos, siendo 3 de éstos de localización mediastínica, incluyendo la región subcarínica, y 3 ganglios de las estaciones hiliar e intrapulmonares. Finalmente, para la evaluación

patológica de la metástasis distante (Mp) se precisará de su examen microscópico [1].

3.1.4 Implicaciones pronósticas del componente N

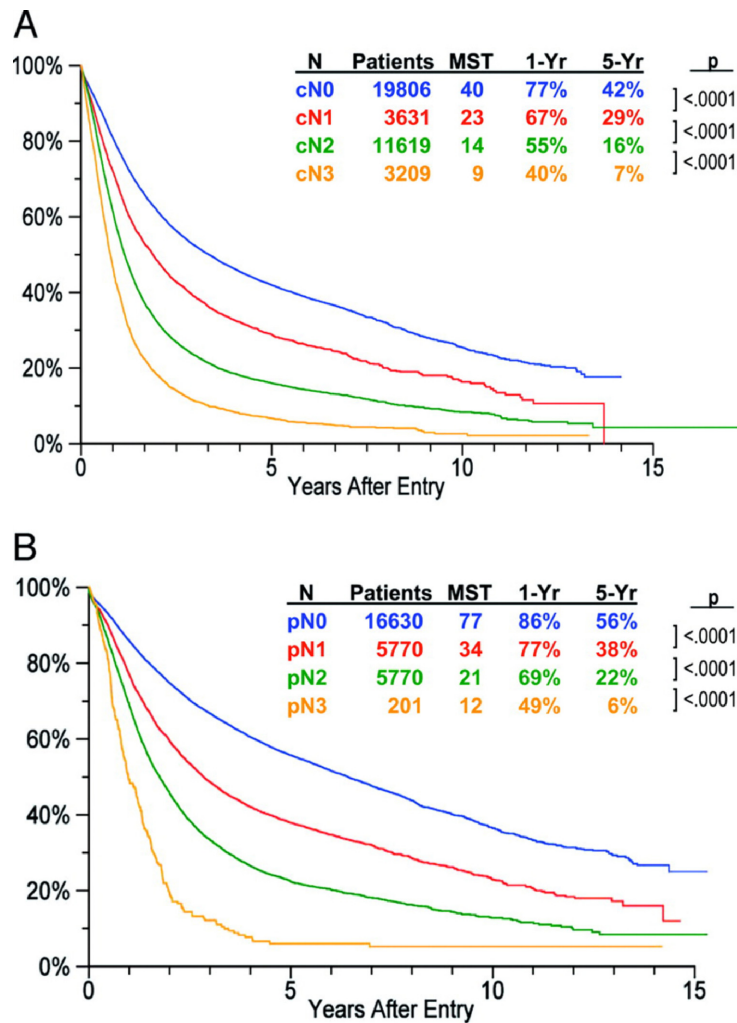
La afectación ganglionar mediastínica es uno de los factores más importantes a la hora de determinar el pronóstico y definir la actitud terapéutica en los pacientes con carcinoma broncogénico no metastásico.

El análisis de la base de datos internacional de la International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), utilizada para la 7ª edición de la clasificación TNM, demostró diferencias estadísticamente significativas entre las curvas de supervivencia para cada una de las categorías Nc y Np (figura 1) [7]. Las diferencias en la supervivencia según la categoría Nc fueron significativas tanto para el conjunto global de pacientes M0c analizados (38.265) como para aquellos tratados quirúrgicamente (28.371) y de los cuales se disponía información de su estadificación clínica (22.814).

En la categoría Np se analizó los posibles factores que podían influir en una diferente supervivencia, como son: la localización anatómica de los ganglios afectados, la presencia de “skip metastases” (afectación ganglionar N2 sin que exista afectación N1), o el número de estaciones involucradas. Para ello, se analizó la supervivencia de aquellos pacientes con afectación ganglionar N1p en función de su localización (ganglios peribronquiales versus ganglios interlobares o hiliares), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. En el caso de las “skip metastases” se observó una mejor supervivencia en aquellos pacientes con el tumor localizado en el lóbulo superior izquierdo y metástasis en la zona aorto-pulmonar sin afectación N1. No se observó este mismo fenómeno para los tumores del lóbulo superior derecho con metástasis

en los ganglios paratraqueales derechos. Por último, al analizar el posible impacto en la supervivencia en función del número de zonas ganglionares (se define el concepto de “zonas ganglionares” en el siguiente apartado) afectadas identificadas en la linfadenectomía se encontraron 3 grupos con diferencias significativas: pacientes con metástasis ganglionares en una única zona N1p, pacientes con metástasis en múltiples zonas N1p o en una única zona N2p y, finalmente, aquellos con metástasis en múltiples zonas N2p. Para validar este hallazgo y valorar su posible introducción en la nueva clasificación TNM, se analizaron estos grupos de categorías Np en combinación con cada categoría T. Este hecho dio lugar a la formación de subgrupos con un número muy bajo de pacientes y, por lo tanto, sin que su análisis estadístico fuera válido. En conclusión, con los datos disponibles, se decidió no introducir ninguna modificación en los descriptores actuales del componente N [7], aunque esta información pronóstica derivada del análisis de las zonas ganglionares tiene importancia clínica por el hecho de ayudar en el refinamiento del pronóstico postoperatorio.

Figura 1. Pronóstico según la categoría N. A: Supervivencia global según la categoría Nc (M0c, cualquier Tc) utilizando la clasificación de la IASLC. B: Supervivencia global según la categoría Np. Reproducción de Rusch et al [7].



Abreviaturas. **N:** número de pacientes; **MST:** tiempo medio de supervivencia (meses); **1-Yr:** supervivencia global al año; **5-Yr:** supervivencia global a los 5 años.

Propuesta de nuevo mapa ganglionar de la IASLC

En la séptima edición de la clasificación TNM, se produjo el siguiente conflicto a la hora de analizar el factor N de los casos quirúrgicos: por un lado, los casos recogidos en Japón habían sido estadificados según el mapa ganglionar de Naruke [21, 22], mientras que en el resto de países se había utilizado el mapa

ganglionar de Mountain y Dresler [14]. Este hecho podía dar lugar a discrepancias a la hora de denominar un mismo ganglio, pudiendo ser clasificado como N2 atendiendo a un mapa o N1 según el otro. La nueva propuesta de mapa ganglionar reconcilia las diferencias entre ambos mapas, definiendo unos límites anatómicos muy claros para las estaciones ganglionares. En este nuevo mapa, las estaciones anatómicamente próximas se agrupan en “zonas ganglionares”, lo que facilita la estadificación ganglionar, especialmente en aquellos casos que no serán candidatos a cirugía. Las zonas ganglionares y las estaciones ganglionares que las componen se detallan en la figura 2.

Los principales cambios introducidos en esta nueva propuesta de mapa ganglionar, además de marcar unos límites precisos para las estaciones ganglionares y agruparlas por zonas, son:

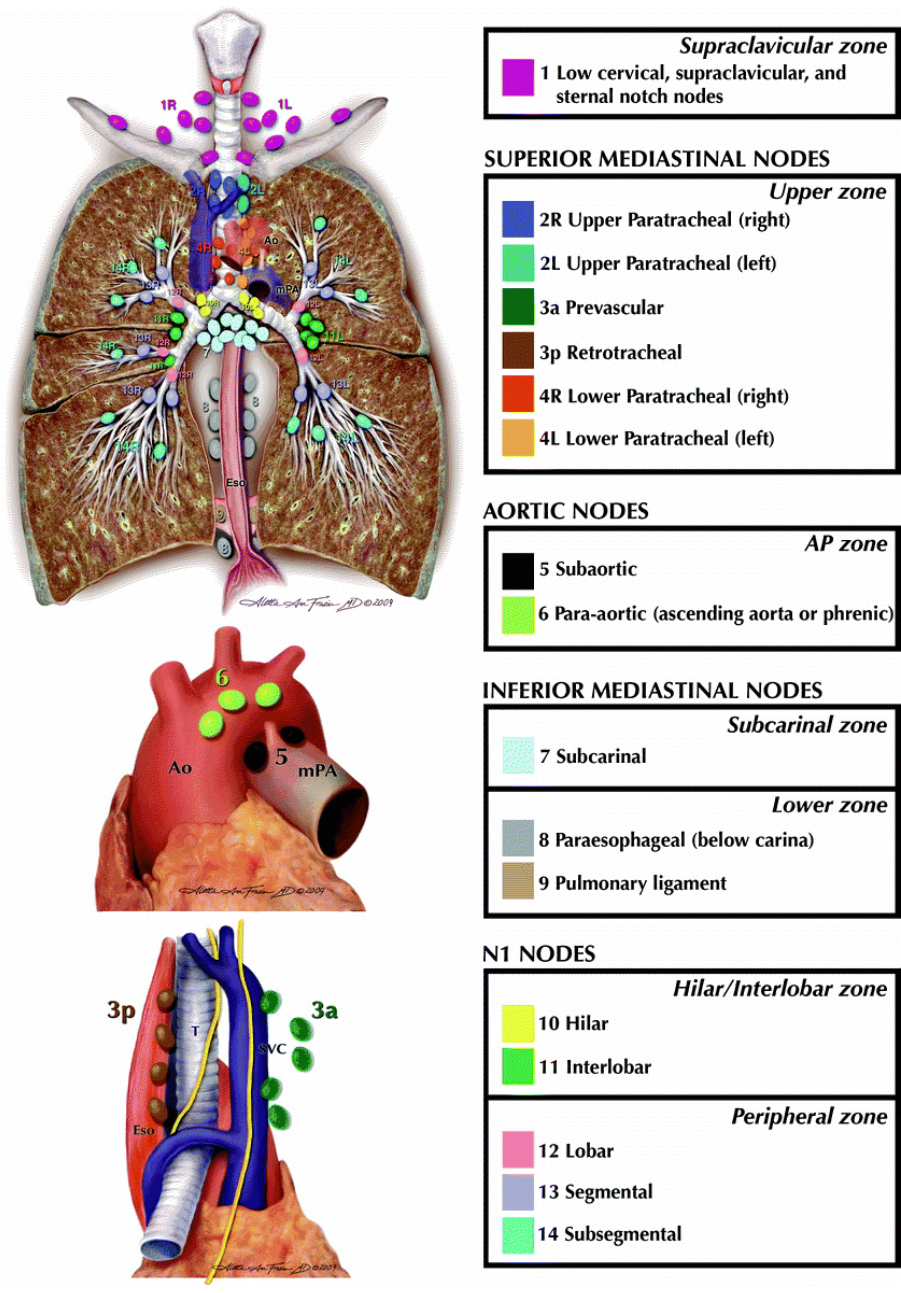
- La incorporación de una nueva estación 1 supraclavicular. Su límite superior es el margen inferior del cartílago cricoides, su límite inferior son las clavículas bilateralmente y, en la línea media, el límite superior del manubrio esternal. La positividad de estos ganglios se clasifica como N3 independientemente del lado donde se localiza el tumor.
- El cambio en la localización de la línea media anatómica del mediastino superior, que se desplaza a la izquierda. Esto implica que la positividad de cualquier ganglio que se encuentre a la izquierda de la línea media anatómica, pero a la derecha de la nueva línea paratraqueal izquierda, se clasificará como N2 para los tumores derechos, pero como N3 en caso de tumor izquierdo. Este cambio se aplica a las estaciones

ganglionares 2 y 4 (ganglios paratraqueales superiores e inferiores, derechos e izquierdos).

- Los ganglios localizados en el margen superior y cara anterior de ambos bronquios principales, distales a la vena ácigos en el lado derecho y distales al borde superior de la arteria pulmonar en el lado izquierdo, que se extienden hasta las regiones interlobares, se denominan ganglios hiliares (10R, 10L).
- La estación subcarínica (7) incluye todos los ganglios desde la bifurcación traqueal hasta el límite inferior del bronquio intermediario, en el lado derecho, y hasta el límite superior del bronquio lobar inferior, en el lado izquierdo. Estos ganglios son todo mediastínicos y se consideran N2 si están afectados, independientemente de la lateralidad del tumor.

De este modo, con la propuesta de mapa ganglionar de la IASLC, se unifica la nomenclatura ganglionar, siendo de gran utilidad para futuros análisis de la base de datos prospectiva internacional [15].

Figura 2. Propuesta de la IASLC del nuevo mapa ganglionar. Reproducción de Rusch et al. [15].



3.2 ESTADIFICACIÓN GANGLIONAR MEDIASTÍNICA CLÍNICA

3.2.1 Proceso de estadificación

Los procesos de diagnóstico y de estadificación clínica del cáncer de pulmón suelen solaparse, de forma que comparten una serie de exploraciones que nos proporcionan el diagnóstico y la extensión de la enfermedad. Así mismo, estas exploraciones poseen un grado diferente de invasión como también de certeza diagnóstica y, por lo tanto, es importante tener en cuenta estos factores a la hora de planificar la secuencia de pruebas diagnósticas y/o de estadificación [23].

La sospecha diagnóstica del cáncer de pulmón suele iniciarse a partir de un hallazgo radiológico o por la presencia de síntomas locales o sistémicos derivados del mismo [24]. El estudio inicial de estos pacientes debe constar de una historia clínica y exploración física exhaustiva, así como un análisis de las pruebas de imagen iniciales, ya que sus hallazgos pueden orientar el diagnóstico y su extensión. Por ejemplo, la presencia de disfonía por infiltración del nervio laríngeo recurrente, el síndrome de la vena cava superior (por infiltración directa del tumor o complejo adenopático), la palpación de adenopatías supraclaviculares, o el ensanchamiento mediastínico en la radiografía de tórax (Rx) pueden proporcionar información sobre el estadio clínico ganglionar [25].

Los siguientes apartados tratarán de las pruebas de imagen y técnicas con certificación cito-histológicas orientadas específicamente a la estadificación ganglionar mediastínica.

3.2.2 Técnicas de imagen en la evaluación ganglionar mediastínica

- **Tomografía computerizada (TC)**

La TC torácica y de abdomen superior es una prueba que debe realizarse en todos los pacientes con sospecha clínica o radiológica de cáncer de pulmón, excepto en aquellos que por motivos de deterioro de su estado funcional o por signos inequívocos de diseminación en la Rx de tórax, no van a ser susceptibles de recibir un tratamiento radical. Esta exploración nos permite definir las características del tumor primario y su relación con las estructuras torácicas, así como evaluar los ganglios mediastínicos e hiliares. Siempre que sea posible es recomendable realizar la TC con contraste endovenoso y con secciones < 5mm, para poder distinguir y evaluar mejor la relación de los ganglios con las estructuras vasculares y caracterizarlos con más detalle. La definición de ganglio mediastínico patológico se aplica a aquellos ganglios con un tamaño ≥ 1 cm en su diámetro corto, ya que es el criterio que ha sido utilizado en la mayoría de estudios radiológicos para evaluar la rentabilidad de la TC. En la revisión sistemática realizada para las guías de estadificación del American College of Chest Physicians (ACCP) para evaluar la rentabilidad de la TC en la estadificación mediastínica, se observó una sensibilidad media del 55% y una especificidad media del 81%, para una prevalencia del 30% (tabla 3). Por lo tanto, es una técnica limitada para evaluar el mediastino, y cualquier sospecha de ganglio patológico debe ser confirmada por métodos citohistológicos. Por otro lado, entre el 5 y el 15% de los tumores estadificados clínicamente como T1N0 tienen afectación ganglionar mediastínica según los hallazgos de la linfadenectomía quirúrgica. En conclusión, a pesar de ser una

exploración limitada para estadificar el mediastino, la TC sigue siendo la mejor técnica para la evaluación anatómica global del tórax, además de ser útil para elegir el ganglio a biopsiar y su mejor método (por ejemplo la punción transtraqueal o transesofágica guiada por ecoendoscopia, o la exploración quirúrgica del mediastino) [23].

- **Tomografía por emisión de positrones (PET)**

La PET es una técnica de imagen metabólica basada en el hecho que las células tumorales muestran un mayor consumo de glucosa y, por lo tanto, tienen una mayor actividad glicolítica. De este modo, la F-fluoro-2-desoxi-d-glucosa (FDG), un análogo radiomarcado de la glucosa, sigue la misma vía de glicolisis de la glucosa y genera FDG-6-fosfato que se acumula en las células tumorales. La acumulación de este isótopo puede ser escaneada por la PET que es, por lo tanto, una prueba basada más en la actividad metabólica de los tejidos que en su anatomía. La valoración de la PET es cualitativa y se sustenta en la comparación de la captación de la estructura sospechosa con la actividad basal del pulmón o del hígado. El valor de captación estandarizado (SUV) > 2.5 se ha utilizado en ocasiones como el umbral para distinguir benignidad de malignidad, pero este valor fue calculado a partir de lesiones periféricas de $> 2\text{cm}$ y por lo tanto, es cuestionable aplicarlo en la evaluación de los ganglios hiliares y mediastínicos. Algunas limitaciones de la PET son sus falsos positivos, ya que existen numerosas enfermedades inflamatorias, granulomatosas o infecciosas que pueden mostrar positividad en la PET. Por otro lado, puede dar lugar a falsos negativos en los tumores pequeños ($< 7\text{-}10$

mm) o en determinados tipos histológicos como los adenocarcinomas de bajo grado o los tumores carcinoides.

Al tratarse de una prueba metabólica, su interpretación se hace conjuntamente con las imágenes aportadas por la TC, o bien con los aparatos actuales de PET-TC integrada. Cabe destacar que, al tratarse de una exploración de todo el cuerpo, puede ser de gran utilidad para el estudio de enfermedad metastásica a distancia.

Los valores medios de estadificación de la PET para una población con una prevalencia media de metástasis ganglionares del 28% muestran una sensibilidad y especificidad del 80 y 88%, respectivamente (tabla 3) [23].

En resumen, la PET es un técnica más precisa que la TC para la estadificación mediastínica, que además aporta información sobre la presencia o ausencia de enfermedad a distancia. A pesar de ello, la posibilidad de falsos positivos y negativos puede dar lugar a decisiones terapéuticas erróneas y, por lo tanto, la positividad del mediastino en la PET debe ser confirmada cito-histológicamente.

- **Resonancia magnética (RM)**

La RM, al igual que la TC, es un prueba de imagen que nos proporciona información anatómica. Su uso sistemático no está justificado ya que no ha demostrado ser superior a la TC en lo que se refiere a la estadificación mediastínica. En cambio, la RM ha demostrado ser más precisa que la TC para el estudio del tumor pulmonar y su relación con otras estructuras torácicas como la infiltración vascular, del mediastino, de la pared torácica, del diafragma o del cuerpo vertebral. Por lo tanto, la RM es útil para el estudio de los tumores

del sulcus o tumores próximos al mediastino [23]. Así mismo, también ha demostrado ser superior a la TC en la detección de metástasis cerebrales [26].

- **Ecografía**

Los ultrasonidos son de utilidad a la hora de guiar otros procedimientos invasivos diagnósticos y de estadificación. En el caso de la estadificación ganglionar pueden guiar, por ejemplo, las punciones aspirativas o biopsias de ganglios supraclaviculares o cervicales [27].

Tabla 3. Valores de estadificación ganglionar de las técnicas de imagen.

Técnica de imagen	n	Prev (%)	Sens (%)	Espec (%)	VPP (%)*	VPN (%)
TC	7.368	30 (12 - 70)	55 (20 - 91)	81 (35 - 97)	58 (26 - 88)	83 (54 - 97)
PET	4.105	28 (5 - 64)	80 (33 - 100)	88 (63 - 100)	75 (44 - 100)	91 (71 - 100)
PET-TC	2.014	22 (13 - 100)	62 (36 - 100)	90 (73 - 100)	63 (33 - 100)	90 (76 - 100)

Abreviaturas: **n**: número pacientes; **Prev**: prevalencia; **Sens**: sensibilidad; **Espec**: especificidad; **VPP**: valor predictivo positivo; **VPN**: valor predictivo negativo.

* Para el cálculo de la media del VPP se han excluido los estudios con una prevalencia < 20%, por el efecto que ésta tiene sobre el VPP.

3.2.3 Técnicas con certificación cito-histológica

3.2.3.1 Técnicas mínimamente invasivas

- **Punción transbronquial (TBNA)**

La aspiración transbronquial con aguja, TBNA (del acrónimo en inglés “transbronchial needle aspiration”), es una técnica segura, con una baja morbilidad, que se realiza de forma ambulatoria, como la mayoría de procedimientos broncoscópicos. La punción transbronquial “a ciegas” se utiliza con frecuencia para explorar la estación subcarínica. También son accesibles las estaciones paratraqueales, aunque con mayor dificultad porque para su punción se precisa angular más el broncoscopio y su aguja. Entre el 80 y el 90% de los casos se obtiene una muestra adecuada.

Los valores de estadificación, tras su revisión sistemática, muestran unos valores medios de sensibilidad del 78%, especificidad y valor predictivo positivo (VPP) del 100, y valor predictivo negativo (VPN) del 77% (tabla 4). La mayoría de series tiene una especificidad del 100% y una tasa de falsos positivos del 0%, aunque muy pocos estudios confirmaron la positividad de la TBNA con procedimientos más invasivos. Algunas series han publicado algún caso de falsos positivos cuando se ha estudiado específicamente este fenómeno con otro test confirmatorio, siendo la media del 7%. Otro factor a tener en cuenta es la alta prevalencia de N2-N3 de las series revisadas (media del 81%), motivo por el cual sus resultados no pueden extrapolarse a una población de pacientes que no tenga esta afectación tan extensa del mediastino. Además, su alta tasa de falsos negativos hace que la TBNA no sea el test más adecuado para estadificar tumores con ganglios de tamaño normal [23].

- **Punción transbronquial guiada por ultrasonidos (EBUS-TBNA)**

La aspiración transbronquial con aguja guiada por ultrasonidos endobronquiales, EBUS-TBNA (del acrónimo en inglés “endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration”), permite obtener muestras por punción aspiración de los ganglios mediastínicos y de tumores centrales de forma controlada y en tiempo real. Permite la exploración de las estaciones paratraqueales superiores e inferiores, derechas e izquierdas (2R, 2L, 4R, 4L), subcarínica (7), hilar (10) e intrapulmonar (11) [28]. Sus valores de estadificación muestran una sensibilidad media del 89%, con un VPN del 91%, para una media de prevalencia del 58% (tabla 4) [23]. La mayoría de estudios iniciales se basaba en pacientes con ganglios de tamaño patológico, aunque más recientemente se han publicado artículos en los que la EBUS exploraba un mediastino radiológicamente normal, demostrando su capacidad para detectar metástasis [29, 30].

- **Punción transesofágica guiada por ultrasonidos (EUS-FNA)**

La aspiración transesofágica con aguja guiada por ultrasonidos, EUS-FNA (del acrónimo inglés “endoesophageal ultrasound fine needle aspiration”), permite obtener muestras por punción aspiración de los ganglios mediastínicos y de lesiones sospechosas suprenales izquierdas, de forma controlada y en tiempo real. Permite especialmente la exploración y biopsia de las estaciones paratraqueal izquierda baja (4L) y ganglios del mediastino inferior (7, 8, 9). Los ganglios situados en la ventana aorto-pulmonar (5 y 6), aunque pueden ser detectados con la EUS, no siempre pueden ser biopsiados con seguridad por la interposición de las estructuras vasculares [23, 28]. Sus valores de

estadificación muestran una sensibilidad media del 89%, con un VPN del 86%, para una media de prevalencia del 58% (tabla 4) [23].

- **EBUS-TBNA y EUS-FNA combinados**

La combinación de ambas técnicas permite el acceso a prácticamente todas las estaciones ganglionares mediastínicas. Sus valores de estadificación muestran una sensibilidad, especificidad y VPN medios del 91%, 100% y 96%, respectivamente, para una prevalencia media del 33% (tabla 4) [23].

Un estudio comparativo de las diferentes técnicas endoscópicas en que los procedimientos se realizaban de forma consecutiva mostró una sensibilidad del 93% para la combinación EBUS-EUS, 69% para la EBUS sola, 69% para la EUS sola y 35% para la TBNA [31]. Otro estudio aleatorio comparó la estadificación quirúrgica sola con la estadificación con EBUS-EUS combinados y en caso que su resultado fuera negativo, se procedía a la estadificación quirúrgica. Las sensibilidades para el grupo de cirugía sola, eco-endoscopia y eco-endoscopia seguida de cirugía fueron del 79%, 85% y 94%, respectivamente. Por lo tanto, concluyen que el primer estudio para abordar el mediastino debería ser con técnicas de punción eco-endoscópicas y si éstas resultan negativas, proceder a una exploración quirúrgica del mediastino [32].

Ambas técnicas han demostrado su eficacia y seguridad, aunque existen pocas publicaciones que hagan referencia a sus complicaciones. Una revisión sistemática realizada recientemente detectó que en la mitad de los estudios no se documentaban las complicaciones ni el seguimiento post-procedimiento y, de los estudios con datos disponibles, se calculó una tasa de complicaciones mayores del 0.14% y menores del 0.22% [33].

Tabla 4. Valores de estadificación mediastínica mediante técnicas de punción ganglionar.

Técnica	n	Prev (%)	Sens (%)	Espec (%)	VPP (%)*	VPN (%)
TBNA	2.408	81 (30 - 100)	78 (14 - 100)	100♦ (96 - 100)	100♦ (89 - 100)	77 (45 - 100)
EBUS-TBNA	2.756	58 (10 - 87)	89 (46 - 97)	100♦ (96 - 100)	100♦ (93 - 100)	91 (60 - 99)
EUS-TBNA	2.443	58 (21 - 88)	89 (45 - 100)	100♦ (90 - 100)	100♦ (86 - 100)	86 (68 - 100)
EBUS-TBNA y EUS-FNA combinados	811	33 (22 - 65)	91 (68 - 100)	100♦ (98 - 100)	100♦ (91 - 100)	96 (80 - 100)

Abreviaturas: **n**: número pacientes; **Prev**: prevalencia; **Sens**: sensibilidad; **Espec**: especificidad; **VPP**: valor predictivo positivo; **VPN**: valor predictivo negativo.

* Para el cálculo de la media del VPP se han excluido los estudios con una prevalencia >80% o < 20%, por el efecto que ésta tiene sobre el VPP.

♦ Los estudios con una especificidad y VPP del 100% no se han podido validar ya que sus resultados positivos no fueron confirmados con otro test considerado como el "gold standard".

3.2.3.2 Exploración quirúrgica del mediastino

- **Mediastinoscopia cervical (MC)**

La MC es una técnica quirúrgica que permite la inspección y palpación del mediastino superior, así como la toma de biopsias de los ganglios linfáticos o tumores que se encuentran en su campo de exploración. Mediante esta técnica se puede realizar una estadificación mediastínica que incluye los ganglios de la región cervical en la escotadura esternal, los ganglios paratraqueales superiores e inferiores, derechos e izquierdos, los subcarínicos y los ganglios hiliares derechos e izquierdos [34]. Fue inicialmente descrita por Car lens en 1959 [35] y posteriormente se popularizó su uso tanto con finalidad diagnóstica como de estadificación.

Se realiza bajo anestesia general y puede enmarcarse en un programa de cirugía sin ingreso [36]. El uso del videomediastinoscopio, al mejorar la visualización del campo quirúrgico, también mejora la exhaustividad en la toma de biopsias e incluso en la posibilidad de realizar una linfadenectomía. Además, el uso de la videocámara facilita el aprendizaje de la técnica [37, 38]. La morbilidad asociada a esta técnica es baja, con una tasa de complicaciones que oscila entre el 0.6% y 3.7% [39, 40] y una mortalidad inferior al 0.5% [41, 42].

La MC está contraindicada en pacientes con aneurismas de la aorta ascendente por el riesgo de dañarlo con la compresión que ejerce el mediastinoscopio. Una contraindicación general a cualquier cirugía es la alteración de la coagulación que, en todo caso, debe ser corregida antes de la operación. Algunas situaciones que se han considerado una contraindicación para la MC con anterioridad, pero que diferentes publicaciones han demostrado

su factibilidad, son el síndrome de la vena cava superior, la cirugía mediastínica previa, la laringectomía y traqueostomía. La rigidez cervical extrema y los bocios de gran tamaño pueden impedir ocasionalmente la colocación del mediastinoscopio, pero, en la mayoría de los casos, aunque suponen una mayor dificultad técnica, no se consideran contraindicaciones absolutas [34, 43-46].

Sus valores de estadificación muestran una sensibilidad y VPN medios del 78% y 91%, respectivamente, para una prevalencia media del 33% (tabla 5). Aunque cabe mencionar que diversos autores constataron que cerca de la mitad de los casos con resultado falso negativo se encontraban en localizaciones no accesibles a través de la mediastinoscopia clásica [23].

- **Linfadenectomías transcervicales: VAMLA y TEMPLA**

La linfadenectomía mediastínica por videomediastinoscopia (VAMLA, del acrónimo en inglés “videoassisted mediastinoscopic lymphadenectomy”) y la linfadenectomía mediastínica transcervical extendida (TEMPLA, del acrónimo en inglés “transcervical extended mediastinal lymphadenectomy”) son dos técnicas quirúrgicas que permiten una linfadenectomía mediastínica a través de una incisión cervical y, por lo tanto, proporcionan el nivel más alto de evidencia para la estadificación clínica [47].

La VAMLA es una técnica descrita por Hürtgen et al. en 2002 [48]. Permite reseca en bloque el compartimiento ganglionar subcarínico y el paratraqueal derecho, así como la disección de los ganglios paratraqueales izquierdos. Sus valores de estadificación muestran una sensibilidad, especificidad y tasa de falsos negativos del 94%, 100% y 0.9%, respectivamente (tabla 5) [49].

La TEMLA, técnica descrita en 2005 por Kuzdzal et al [50], es un procedimiento mayoritariamente abierto que con la ayuda de un gancho insertado en el manubrio esternal permite la elevación del esternón ampliando el campo quirúrgico. Para la disección de las regiones subcarínica y subaórtica, se asiste con el videomediastinoscopio o toracoscopio. La TEMLA es más exhaustiva que la VAMLA, ya que también incluye los ganglios mediastínicos más altos y las estaciones subaórticas, paraesofágicas y del mediastino anterior [47]. Sus valores de estadificación muestran una sensibilidad, especificidad y VPN del 94%, 100% y 97%, respectivamente (tabla 5) [51].

Tabla 5. Valores de estadificación mediastínica mediante exploración quirúrgica.

Técnica	n	Prev (%)	Sens (%)	Espec (%)	VPP (%)	VPN (%)
MC	9.267	33 (8 - 54)	78 (32 - 92)	100♦	100♦	91 (80 - 97)
Video-MC	995	31 (17 - 71)	89 (78- 97)	100♦	100♦	92 (83 - 99)
Linfadenectomías transcervicales	386	31	94	100♦	100♦	98 (97 -99)

Abreviaturas: **n**: número pacientes; **Prev**: prevalencia; **Sens**: sensibilidad; **Espec**: especificidad; **VPP**: valor predictivo positivo; **VPN**: valor predictivo negativo.

♦ Los estudios con una especificidad y VPP del 100% no se han podido validar ya que sus resultados positivos no fueron confirmados con otro test considerado como el "gold standard".

- **Mediastinoscopia cervical extendida (MCE)**

La MCE es una variante de la MC estándar que permite explorar los ganglios de la ventana aorto-pulmonar, utilizando la misma incisión cervical realizada para la mediastinoscopia. Tradicionalmente, para estadificar los cánceres izquierdos se requería, además de la MC, una mediastinotomía anterior izquierda [52]. La MCE fue descrita en 1965 por Specht [53] y popularizada posteriormente en 1987 por Ginsberg et al [54] quienes unos años más tarde publicarían su experiencia con más de 300 casos [55].

La MCE utiliza la misma incisión cervical realizada para la MC. Se palpa la cara superior del tronco arterial innominado y se dirige el dedo hacia su origen en la aorta. Una vez en esta localización, se abre digitalmente la fascia entre la arteria innominada y la carótida izquierda para poder avanzar el dedo por encima del cayado aórtico. De esta forma, se crea un túnel de forma digital que permite introducir el videomediastinoscopio y avanzarlo por encima del cayado aórtico, por debajo o por encima de la vena innominada, entre la arteria innominada y la arteria carótida izquierda [54, 56]. También se ha descrito una variación de esta técnica, creando un espacio digitalmente entre la cara posterior del esternón y la superficie anterior de la vena innominada, sin aparentes cambios en la rentabilidad de la técnica [57].

La MCE ha demostrado ser una técnica segura con una tasa de complicaciones entre el 0 y el 7.2%, aunque la mayoría de ellas no son específicas de la MCE, sino de la MC en general. Sus contraindicaciones son las mismas que para la MC, pero además, su contraindicación específica es la presencia de placas de ateroma en el cayado aórtico por el riesgo de producir émbolos al introducir el mediastinoscopio [58]. Por lo tanto, la MCE debe

evitarse cuando la TC o la palpación directa indiquen la presencia de aterosclerosis aórtica o de los troncos supra-aórticos, y en estos casos es preferible realizar la mediastinotomía anterior.

Las publicaciones que han recogido la experiencia en la MCE en nuestro centro [59, 60] muestran los valores de estadificación en dos periodos: en el primero (1998-2003) se realizaba MCE de forma sistemática en todos los tumores izquierdos y en el segundo periodo se realizaba la MCE según los hallazgos de la TC y la PET. La sensibilidad y VPN para el periodo de MCE sistemática fueron del 44% y 94%, respectivamente, mientras que para la MCE selectiva fueron del 76% y 95%. La publicación más actualizada de nuestra serie de MCE [60] forma parte del trabajo de esta tesis y se comentará con más detalle en los apartados siguientes.

Los valores de estadificación medios de las publicaciones revisadas sistemáticamente muestran una sensibilidad del 71% y una especificidad del 91% (tabla 6) [23].

- **Mediastinotomía paraesternal izquierda**

La mediastinotomía paraesternal izquierda o mediastinotomía anterior de Chamberlain fue descrita por McNeill y Chamberlain en 1966 [52]. La técnica consiste en una incisión paraesternal izquierda, a nivel del segundo o tercer espacio intercostal, que permite acceder a los ganglios de las estaciones paraaórtica y subaórtica, así como inspeccionar el hilio o el parénquima adyacente, abriendo la pleura mediastínica, en caso necesario. Los valores de estadificación media para esta técnica muestran una sensibilidad del 71% y VPN del 91% (tabla 6) [23].

Tabla 6. Valores de estadificación mediastínica para las estaciones subaórtica y paraórtica mediante exploración quirúrgica.

Técnica	n	Prev (%)	Sens (%)	Espec (%)	VPP (%)	VPN (%)
Mediastinotomía anterior	238	26 (8 - 47)	71 (20 - 87)	100♦	100♦	91 (89 - 96)
MCE	456	19 (10 - 34)	71 (44- 81)	100♦	100♦	91 (89 - 95)

Abreviaturas: **n**: número pacientes; **Prev**: prevalencia; **Sens**: sensibilidad; **Espec**: especificidad; **VPP**: valor predictivo positivo; **VPN**: valor predictivo negativo.

♦ Los estudios con una especificidad y VPP del 100% no se han podido validar ya que sus resultados positivos no fueron confirmados con otro test considerado como el “gold standard”.

- **Cirugía torácica video-asistida (VATS)**

La VATS permite la exploración de los ganglios mediastínicos ipsilaterales, además de poder estudiar la presencia de nódulos pulmonares adicionales o lesiones pleurales, y valorar la resecabilidad del tumor primario. Es una vía de acceso a los ganglios de la ventana aorto-pulmonar y, por lo tanto, puede ser una alternativa a la MCE o la mediastinotomía [61-63]. Sus valores de estadificación medios muestran una sensibilidad del 99% (amplitud: 58% - 100%) y VPN del 96 % (amplitud: 88% - 100%), para una prevalencia del 63% (amplitud: 24%-92%) [23].

- **Biopsia de la grasa escalénica**

La biopsia de la grasa escalénica fue descrita en 1949 por Daniels [64]. La técnica consiste en una incisión supraclavicular para acceder a la grasa escalénica localizada entre el tercio medio de la clavícula y el músculo escaleno anterior. Posteriormente, Lee y Ginsberg readaptaron la técnica de forma que, a través de la misma incisión cervical de la mediastinoscopia, pasaban el mediastinoscopio por detrás del músculo esternocleidomastoideo para acceder a la grasa escalénica. Realizándola de forma sistemática cuando la mediastinoscopia había demostrado enfermedad N2 o N3, encontraron que el 15% de los pacientes con afectación N2 y el 68% de los N3 también presentaban afectación de los ganglios escalenos [65].

Actualmente, con la disponibilidad de las biopsias dirigidas por ecografía o TC, la necesidad de este procedimiento ha disminuido mucho, quedando sus indicaciones reducidas a la confirmación de su afectación si existe sospecha por TC o PET, o bien según las indicaciones de Lee y Ginsberg en los casos con afectación N2 o N3 por mediastinoscopia [34].

3.3 ESTADIFICACIÓN GANGLIONAR MEDIASTÍNICA PATOLÓGICA

3.3.1 Tipos de linfadenectomía

Aunque no existen unas directrices basadas en la evidencia para definir cual es el mínimo número de ganglios que se deben extirpar durante la intervención para una adecuada estadificación, la UICC recomienda que al menos sean extirpados 6 ganglios linfáticos o estaciones, o se tome ese mismo número de muestras de éstos, para confirmar histológicamente su negatividad y asignarle el estado de N0p. De estos seis ganglios o estaciones, tres deberían ser mediastínicos (incluyendo la estación 7) y tres de las estaciones hilar o intrapulmonares.

Se considera como una estadificación del componente N “adecuada” cuando se disecan o muestrean los ganglios de las estaciones 2R, 4R, 7, 10R y 11R en los casos de tumores derechos, y las estaciones 5, 6, 7, 10L y 11L para los tumores izquierdos. En los tumores situados en los lóbulos inferiores, también se recomienda evaluar la estación 9. De todos modos, si todos los ganglios muestreados o extirpados han sido negativos, pero el número recomendado no se ha alcanzado, también se clasifica como N0p [1].

En un documento de consenso del Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (GCCB-S) publicado en el 2001 se establecieron las definiciones e indicaciones de los diferentes tipos de linfadenectomía que se podían realizar en el momento de la cirugía [66]:

- **No realizada:** no se realiza estadificación intraoperatoria cuando no se toman biopsias de los ganglios pulmonares y mediastínicos, ni se extirpan. Puede estar indicada cuando la toracotomía es exploradora o la resección incompleta.
- **Biopsia ganglionar:** extirpación o toma de uno o varios ganglios pulmonares y mediastínicos, sin intención de hacer un muestreo de todas las estaciones ganglionares. Sus indicaciones son las toracotomías exploradoras y las resecciones incompletas.
- **Muestreo ganglionar:** exploración mediante extirpación de ganglios de un cierto número preestablecido de estaciones ganglionares pulmonares y mediastínicas con un fin concreto. El GCCB-S recomienda que entre estas estaciones se incluyan las paratraqueales, subcarínica e hilar. Se definen dos formas de muestreo ganglionar: **A) Exéresis de ganglios intrapulmonares e hiliares exclusivamente.** Podría estar indicado en carcinomas escamosos de hasta 2 cm si se confirma intraoperatoriamente que no hay afectación N1, y asumiendo el riesgo de que pase desapercibida la afectación N2. **B) Disección de la estación ganglionar centinela exclusivamente** (en ausencia de afectación ganglionar N1 en el estudio intraoperatorio). Estaría indicada en tumores de menos de 3 cm si el estudio anatomopatológico intraoperatorio no revela afección en esta estación. La estación ganglionar centinela es diferente para cada localización pulmonar del tumor. Se definió a partir del estudio de numerosos pacientes con disección ganglionar sistemática y resección completa, de los cuales se

revisó la probabilidad de afectación de unas determinadas estaciones en función del lóbulo en el que se encontraba el tumor [67].

- **Disección ganglionar sistemática:** extirpación de todos los ganglios en todas las estaciones ganglionares del pulmón y del mediastino del lado operado, a ser posible en bloque con la grasa circundante. Sus indicaciones, cuando no se realiza en todos los casos independientemente del estadio clínico, incluyen los tumores de más de 3 cm, tumores de hasta 3 cm pero con afectación N1 comprobada intraoperatoriamente, tumores de hasta 3 cm pero con afectación del ganglio centinela comprobado intraoperatoriamente, y cuando el muestreo ganglionar muestra afectación N2 intraoperatoriamente.
- **Disección ganglionar extendida:** disección de los ganglios pulmonares y mediastínicos contralaterales como complemento a la disección ganglionar sistemática ipsilateral al tumor. Estaría indicada, según Hata et al. [68], en los carcinomas broncogénicos izquierdos y se realizaría por esternotomía media. Naruke [69] la indicaba de forma selectiva en los carcinomas broncogénicos izquierdos según si presentaban afectación ganglionar subcarínica o paratraqueal inferior intraoperatoriamente, y también la realizaba por esternotomía media. Según Watanabe et al. [70, 71] este tipo de disección ganglionar la indicaba en los carcinomas broncogénicos izquierdos con criterios radiológicos de N2c o bien si se descubría la condición N2 intraoperatoriamente. Posteriormente, se describió la disección ganglionar extendida derecha por videotoracoscopia para evitar la esternotomía [72].

Por otro lado, las Sociedad Europea de Cirujanos Torácicos (ESTS, European Society of Thoracic Surgeons) publicó en el 2006 sus guías para la estadificación ganglionar intraoperatoria en el carcinoma no microcítico [73]. En éstas, se recogen las definiciones de los diferentes tipos de linfadenectomía y las recomendaciones sobre sus indicaciones, que se encuentran en consonancia con el ya mencionado documento de consenso del GCCB-S. Las definiciones propuestas son:

- **Biopsia ganglionar selectiva:** biopsia de uno o múltiples ganglios sospechosos. Sólo está justificada para confirmar la afectación ganglionar N1 o N2 en un paciente con tumor irresecable (toracotomía exploradora).
- **Muestreo ganglionar:** exéresis de uno o más ganglios según los hallazgos preoperatorios o intraoperatorios. El muestreo sistemático significa una selección de estaciones ganglionares predeterminadas especificadas por el cirujano.
- **Disección ganglionar sistemática:** disección y exéresis del tejido mediastínico que contiene los ganglios linfáticos siguiendo los límites anatómicos. Se recomienda que, como mínimo, se realice la exéresis de 3 estaciones ganglionares mediastínicas, incluyendo siempre la subcarínica, además de las estaciones hiliares e intrapulmonares. Para cumplir con la definición de “resección completa” [74] es el tipo de linfadenectomía recomendada, junto con la específica de lóbulo para algunas indicaciones concretas.
- **Disección ganglionar sistemática específica de lóbulo:** se realiza la exéresis del tejido mediastínico que contiene los ganglios de unas

determinadas estaciones ganglionares, dependiendo de la localización del tumor. Equivale a la disección de la estación ganglionar centinela propuesta por el GCCB-S. Este tipo de linfadenectomía sería aceptable para los carcinomas escamosos periféricos T1. Para realizarla, se debería analizar intraoperatoriamente los ganglios hiliares e interlobares y, una vez confirmada la ausencia de enfermedad, se realizaría la disección ganglionar específica de lóbulo según la localización del tumor [66, 67]:

- Tumor en el lóbulo superior derecho o lóbulo medio: 2R, 4R y 7.
 - Tumor en el lóbulo inferior derecho: 4R, 7, 8 y 9.
 - Tumor en el lóbulo superior izquierdo: 5, 6 y 7.
 - Tumor en el lóbulo inferior izquierdo: 7, 8 y 9.
- **Disección ganglionar extendida:** Disección ganglionar mediastínica y cervical bilateral, realizada a través de esternotomía media y cervicotomía.

3.3.2 Definición de los tipos de resección pulmonar

Durante la reunión de la IASLC celebrada en Londres en 2001, se creó un subcomité para proponer una definición de la resección completa, que posteriormente sería consensuada en las siguientes reuniones del Comité de Estadificación de la IASLC. En 2005, Rami-Porta et al. publicaron las siguientes propuestas de definiciones [74]:

- **Resección completa**

Su definición incluye los requerimientos para una R0 (ausencia de tumor residual), además de los siguientes criterios:

- Márgenes de resección libres demostrados microscópicamente. Se consideran márgenes de resección a los muñones bronquial, venoso y arterial, al tejido peribronquial, y los márgenes periféricos próximos al tumor o de un tejido resecado de forma adicional.
- Disección ganglionar sistemática o, en su defecto, disección ganglionar sistemática específica de lóbulo. En ésta última se requiere la disección y análisis anatomopatológico de los ganglios hiliares e intrapulmonares y, al menos, 3 de las siguientes estaciones mediastínicas dependiendo de la localización del tumor:
 - Para el lóbulo superior derecho y el lóbulo medio: debe incluir la estación subcarínica y dos de las siguientes estaciones: paratraqueal superior o inferior derecha o pretraqueal.

- Para el lóbulo inferior derecho: debe incluir las estaciones subcarínica y paratraqueal inferior derecha, y algún ganglio periesofágico o del ligamento pulmonar.
- Para el lóbulo superior izquierdo: debe incluir las estaciones subcarínica, subaórtica y del mediastino anterior.
- Para el lóbulo inferior izquierdo: debe incluir las estaciones subcarínica, periesofágica y del ligamento pulmonar.

En resumen, la disección ganglionar debe incluir al menos 6 ganglios, 3 de ellos de las estaciones hiliares e intrapulmonares, y 3 de las estaciones mediastínicas, uno de los cuales debe ser subcarínico.

- Ausencia de invasión extracapsular en los ganglios linfáticos resecados separadamente o bien de los que se encuentran en el margen de resección pulmonar.
- Ausencia de tumor en el ganglio mediastínico más alto resecado.

- **Resección pulmonar incompleta**

Su definición incluye los requerimientos para una resección R1 (tumor residual microscópicamente) y R2 (tumor residual macroscópicamente).

Cualquiera de las siguientes circunstancias se consideraran resecciones incompletas:

- Presencia de tumor en los márgenes de resección.
- Presencia de invasión extracapsular en los ganglios linfáticos resecados o en los que se encuentran en el margen de resección pulmonar.

- Ganglios positivos no resecados.
- Citología de líquido pleural o pericárdico positiva.

En resumen, se considera resección incompleta cuando existe evidencia microscópica o macroscópica de tumor residual en el tórax, o bien, una alta sospecha que persiste enfermedad microscópica (afectación extracapsular de los ganglios linfáticos o derrame pleural o pericárdico positivos).

- **Resección pulmonar incierta**

Su definición incluye aquellas situaciones que no cumplen todos los criterios para considerarse resección completa.

- Los márgenes de resección están libres de enfermedad microscópicamente, pero se da una de las siguientes circunstancias:
 - La evaluación ganglionar intraoperatoria ha sido menos rigurosa que una disección ganglionar sistemática o específica de lóbulo.
 - El ganglio mediastínico más alto resecado es positivo.
 - El margen bronquial muestra carcinoma in situ.
 - El lavado pleural es positivo (R1 cy+).

En resumen, en la resección incierta, no existe evidencia de tumor residual, pero la resección no cumple todos los criterios para considerarse completa.

3.4 GUÍAS PARA LA ESTADIFICACIÓN GANGLIONAR MEDIASTÍNICA PREOPERATORIA

La aplicación de un protocolo de estadificación clínica permite definir el subgrupo de pacientes que puede beneficiarse de un tratamiento quirúrgico con intención curativa [23, 75, 76]. Los pacientes con afectación ganglionar mediastínica presentan un estadio localmente avanzado y no son tributarios de una resección quirúrgica inicial. Por lo tanto, la evaluación prequirúrgica del mediastino es esencial para definir el pronóstico y guiar el tratamiento de los pacientes con carcinoma broncogénico.

Las dos publicaciones en las que se basa la presente tesis han utilizado como protocolo de estadificación las guías para la estadificación ganglionar mediastínica preoperatoria de la ESTS publicadas en 2007 [75], recientemente actualizadas [76]. Así mismo, estas guías siguen las mismas líneas generales de actuación recomendadas en las guías de práctica clínica de la American College of Chest Physicians (ACCP) para la estadificación del carcinoma no microcítico, publicadas en 2007 y actualizadas en 2013 [23, 77, 78].

Guías para la estadificación ganglionar mediastínica preoperatoria de la European Society of Thoracic Surgeons (ESTS)

En la elaboración de estas guías [75] se tuvo en cuenta que no todos los centros disponían de todas las técnicas descritas para la estadificación y, por lo tanto, el proceso de estadificación puede variar en los diferentes países o centros. Se describieron dos algoritmos en función de si se disponía solo de TC como prueba de imagen o si también se estadificaba con PET o PET-TC.

- En el caso de la estadificación por TC solamente, por su insuficiente rentabilidad diagnóstica, se recomienda realizar una estadificación invasiva del mediastino en todos los casos, excepto en los carcinomas escamosos T1 con ganglios < 1cm en su eje menor.
- Cuando se dispone de PET o PET-TC (figura 3):
 - No es necesaria una estadificación invasiva del mediastino en los estadios I con PET negativo en el mediastino, excepto en los casos de tumores centrales, captación hilar, baja captación del tumor primario o ganglios ≥ 16 mm en su eje menor.
 - Cuando la PET muestra una hipercaptación en el mediastino, se tendrá que confirmar cito-histológicamente.
- TBNA, EBUS-TBNA, EUS-FNA y la punción-aspiración transtorácica son técnicas mínimamente invasivas y que proporcionan un diagnóstico cito-histológico. En los casos con un resultado negativo, por su bajo VPN, está indicada una exploración quirúrgica del mediastino.
- La mediastinoscopia cervical permite realizar un mapeo ganglionar más completo. Se recomienda, como mínimo, realizar biopsias de las estaciones paratraqueales inferiores derechas e izquierdas, y subcarínica. De forma ideal, es aconsejable incluir la biopsia de los ganglios paratraqueales superiores. En caso de tumor izquierdo, también se recomienda biopsiar la estaciones subaórtica y paraórtica, y por lo tanto, se complementa la mediastinoscopia con la MCE, mediastinotomía paraesternal izquierda o VATS.

Estas guías han sido ampliamente utilizadas desde su publicación y han sido validadas de forma prospectiva, mostrando un elevado valor predictivo negativo [79].

En la última revisión de estas guías [76] se ha tenido en cuenta, además de los criterios anteriores, el tamaño del tumor, la histología y la disponibilidad y experiencia en las técnicas con certificación cito-histológica de cada centro. La figura 4 muestra el algoritmo propuesto. En este algoritmo, cabe destacar que en los pacientes con ganglios mediastínicos negativos por TC y PET o PET-TC, cuando presentan sospecha de N1c, son de localización central o el tamaño del tumor es superior a 3 cm se recomienda una estadificación con certificación cito-histológica, dejando en manos de la experiencia de cada centro la indicación de una técnica eco-endoscópica o la exploración quirúrgica del mediastino. Recientemente, se ha publicado un artículo que evalúa la rentabilidad de las técnicas eco-endoscópicas en la estadificación mediastínica de los pacientes N1c, observándose su baja sensibilidad [80]. Según estos hallazgos, la exploración quirúrgica del mediastino seguiría teniendo un papel importante en la detección de metástasis mediastínicas en pacientes clasificados clínicamente como N1c.

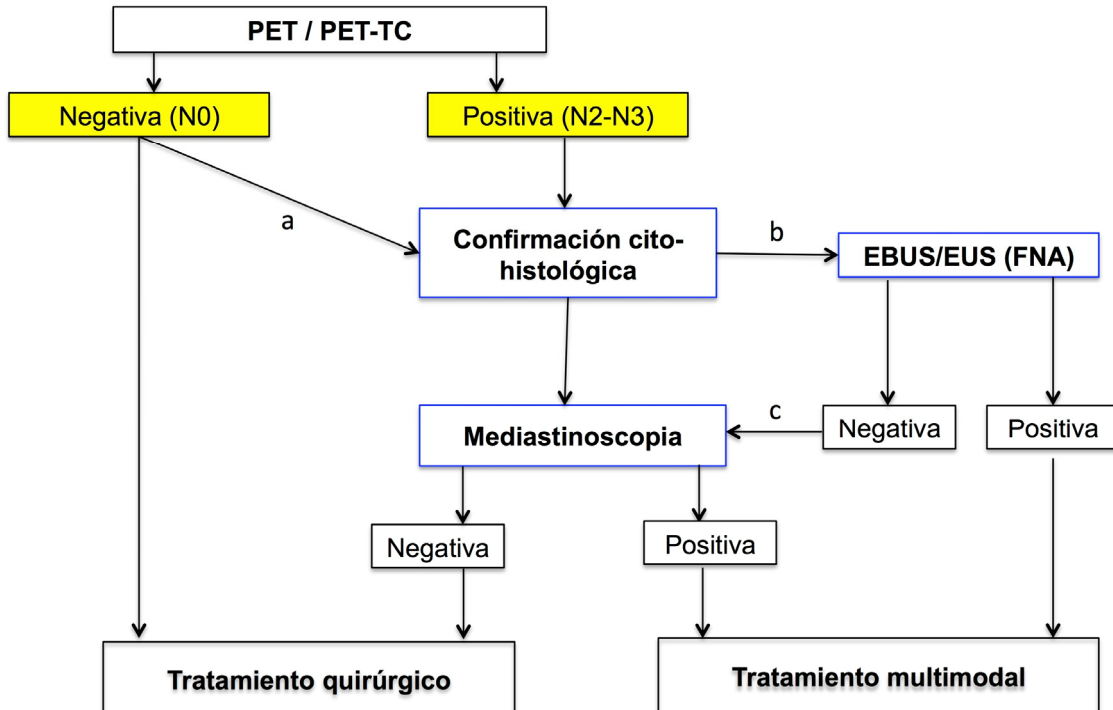
Finalmente, las guías de la ACCP [23] definen 4 categorías radiográficas que describen diferentes situaciones de mayor o menor probabilidad de afectación ganglionar mediastínica: A) Infiltración mediastínica: massa mediastínica que no permite identificar ni medir los ganglios. B) Ganglios mediastínicos discretamente aumentados de tamaño: ganglios mediastínicos ≥ 1 cm en su diámetro menor. C) Ganglios mediastínicos normales pero con ganglios hiliares

o intrapulmonares $\geq 1\text{cm}$ o tumores centrales (en el tercio interno del hemitórax). D) Estadio clínico I periférico: ganglios mediastínicos e hiliares e intrapulmonares de tamaño normal, con tumor periférico (en los dos tercios externos del hemitórax).

Recomiendan una exploración con certificación cito-histológica en las siguientes situaciones: ganglios mediastínicos o hiliares de tamaño patológico en la TC, hipercaptación mediastínica en la PET y en los tumores de localización central. De primera elección se recomiendan las técnicas de punción eco-endoscópicas y, en el caso que sean negativas, se indica una exploración quirúrgica del mediastino. De todos modo, se comenta la importancia de la disponibilidad y experiencia en estas técnicas para decidir cual elegir.

Figura 3. Algoritmo propuesto por las guías de la European Society of Thoracic Surgeons para la estadificación ganglionar mediastínica en el carcinoma broncogénico no microcítico cuando se dispone de PET o PET-TC.

(EBUS: ultrasonografía endobronquial; EUS: ultrasonografía endoesofágica; FNA: aspiración con aguja fina) [75].

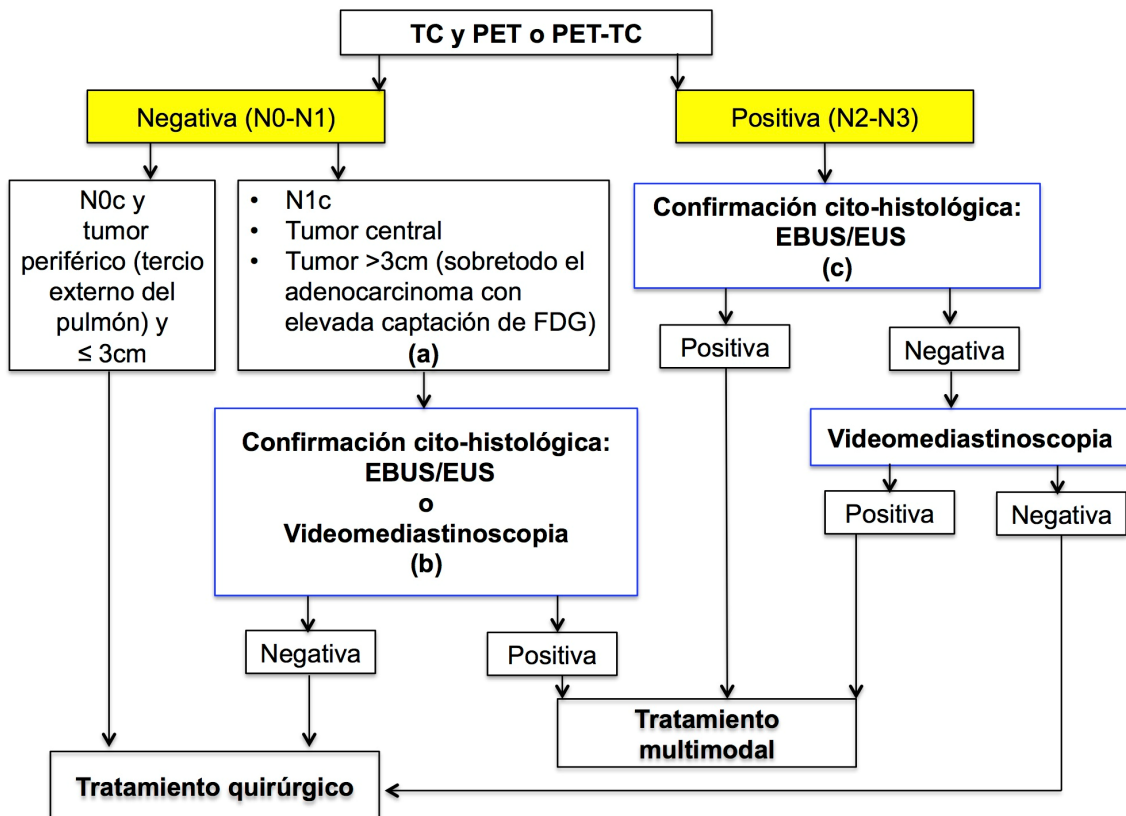


a: en tumores centrales, tumores con baja captación de 18 F-fluorodesoxiglucosa, tumores con ganglios ≥ 1.6 cm y/o enfermedad N1 por PET, está indicada una exploración invasiva del mediastino.

b: las técnicas endoscópicas son mínimamente invasivas y pueden realizarse como primera opción.

c: Debido a su mayor VPN, la mediastinoscopia sigue estando indicada.

Figura 4. Algoritmo propuesto por las guías revisadas de la European Society of Thoracic Surgeons para la estadificación ganglionar mediastínica en el carcinoma broncogénico no microcítico cuando se dispone de PET o PET-TC [76].



(a): en tumores $\geq 3\text{cm}$ (sobre todo en el adenocarcinoma con elevada captación de FDG), hay que considerar la estadificación invasiva.

(b): la decisión de la técnica a realizar para una estadificación con los requerimientos mínimos, se valora en función de la experiencia local.

(c): Las técnicas endoscópicas son mínimamente invasivas y son de primera elección si se dispone de un experto local en EBUS/EUS.

(d): debido a su mayor VPN, en los casos de PET positiva o ganglios patológicos en la TC, la videomediastinoscopia sigue estando indicada cuando las técnicas endoscópicas son negativas. La disección de los ganglios tiene mayor rentabilidad que la biopsia.

4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

4.1. Hipótesis

- 1) La aplicación de un protocolo prequirúrgico de evaluación ganglionar mediastínica de máxima certeza con certificación cito-histológica C3 permite obtener unos valores de estadificación elevados.
- 2) La mediastinoscopia cervical extendida es una técnica rentable para la estadificación del carcinoma broncogénico izquierdo.
- 3) Los pacientes con afectación ganglionar mediastínica N2p insospechada, después de aplicar el protocolo de estadificación de máxima certeza, tienen una mejor supervivencia que la esperada en la población de pacientes quirúrgicos N2p de la base de datos de la IASLC utilizada para la 7ª edición de la clasificación TNM del cáncer de pulmón.

4.2. Objetivos

- 1) Evaluar los valores de estadificación obtenidos tras la aplicación de un protocolo prequirúrgico de máxima certeza en la evaluación ganglionar mediastínica.
- 2) Evaluar la rentabilidad de la mediastinoscopia cervical extendida en la estadificación del carcinoma broncogénico izquierdo, tanto en su uso sistemático como en su uso selectivo, según los resultados de las técnicas de imagen y metabólicas.
- 3) Evaluar la supervivencia del subgrupo de pacientes sometidos a toracotomía con resección pulmonar y disección ganglionar sistemática, que presentaron finalmente afectación ganglionar mediastínica insospechada N2p, considerados como falsos negativos del protocolo de estadificación aplicado.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

1ª publicación: Obiols C, Call S, Rami-Porta R, Iglesias M, Saumench R, Serra-Mitjans M, Gonzalez-Pont G, Belda J. *Extended cervical mediastinoscopy: mature results of a clinical protocol for staging bronchogenic carcinoma of the left lung. Eur J Cardiothorac Surg 2012;41:1043-6*

- *Descripción de la población y estudios preoperatorios realizados*

Estudio retrospectivo observacional en el que se analizaron los resultados de 221 mediastinoscopias cervicales extendidas realizadas entre 1998 y 2010 para la estadificación mediastínica de aquellos pacientes con carcinoma broncogénico izquierdo. Este estudio también comparó 2 períodos de tiempo con alguna diferencia en el protocolo de estadificación:

- Período 1998-2003: se realizó una exploración quirúrgica del mediastino (EQM) de forma sistemática a todos los pacientes, independientemente de los resultados de la TC. De acuerdo con este protocolo, 89 carcinomas pulmonares izquierdos fueron estadificados mediante una mediastinoscopia cervical extendida (MCE) para explorar las estaciones ganglionares subaórticas y paraórticas.
- Período 2004-2010: con la introducción de la PET sistemática, sólo se realizó una EQM si existían ganglios aumentados de tamaño en la TC, si la PET mostraba hipercaptación en el mediastino o el hilio y en el caso de tumores centrales. De acuerdo con este protocolo, 132 pacientes requirieron una MCE y 56 fueron sometidos directamente a toracotomía.

La operabilidad se estudió mediante la historia clínica y exploración física, análisis de sangre completo, electrocardiograma, pruebas funcionales respiratorias y una gammagrafía de ventilación-perfusión en los pacientes con un FEV1 de 2000 ml o menos que requerían neumonectomía, o con un FEV1 de 1500 ml o menos y que requerían lobectomía.

- *Técnica quirúrgica*

La exploración quirúrgica del mediastino se iniciaba con una mediastinoscopia cervical estándar. En ésta, se biopsiaban o extirpaban los ganglios mediastínicos paratraqueales derechos e izquierdos, y los ganglios subcarínicos. En los casos de sospecha macroscópica de afectación ganglionar, se realizaba un estudio anatómo-patológico peroperatorio y, cuando se confirmaba malignidad, se finalizaba la exploración. En cambio, en los pacientes con carcinoma broncogénico izquierdo, si la mediastinoscopia no demostraba malignidad, se completaba la exploración con una mediastinoscopia cervical extendida para explorar las estaciones paraórticas y subaórticas.

La MCE se realiza a través de la misma incisión cervical, aplicando una disección digital entre la arteria innominada y la arteria carótida izquierda, por encima del cayado aórtico y debajo de la vena innominada. Esta maniobra permite introducir el mediastinoscopio oblicuamente por encima del cayado aórtico para llegar a explorar los ganglios de la ventana aorto-pulmonar.

La MCE se consideraba positiva cuando el estudio anatómo-patológico confirmaba la presencia de metástasis o afectación directa del tumor en las estaciones paraórticas y subaórticas. Los pacientes con una MCE positiva se

trataron con quimio-radioterapia definitiva, o bien, con quimioterapia o quimio-radioterapia de inducción y posterior re-estadificación en los pacientes en quienes no se demostraba progresión.

Los casos con una EQM negativa eran sometidos a toracotomía para resección pulmonar y disección ganglionar sistemática (DGS). La DGS se consideró el gold estándar para validar los resultados negativos de la MCE.

- *Análisis estadístico*

Se revisaron los hallazgos anatomopatológicos y se calcularon los valores de estadificación (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y exactitud diagnóstica) utilizando las fórmulas estándares.

El test de Chi-cuadrado se utilizó para comparar los grupos cuando era apropiado. Se consideró significativo un valor de p inferior a 0.05. Los intervalos de confianza se calcularon utilizando el CIA (Confidence Interval Analysis, v. 1.0) software package (Martin J. Gardiner & British Medical Journal, 1989) [60].

2ª publicación: Obiols C, Call S, Rami-Porta R, Trujillo-Reyes JC, Saumench R, Iglesias M, Serra-Mitjans M, Gonzalez-Pont G, Belda-Sanchís J. Survival of patients with unsuspected pN2 non-small cell lung cancer after an accurate preoperative mediastinal staging. *Ann Thorac Surg.* 2014; 97:957-64

- *Descripción de la población*

Estudio retrospectivo de 621 pacientes con tumores estadificados con TC y PET, entre enero de 2004 y diciembre de 2010. Los pacientes que recibieron tratamiento de inducción (n=57), y aquellos con resultado final de tumor carcinoide o carcinoma microcítico (n=22) fueron excluidos del estudio.

- *Estudios preoperatorios realizados*

Tras aplicar los criterios de exclusión, se analizaron 540 pacientes (Figura 5). Siguiendo las recomendaciones de las guías para la estadificación ganglionar mediastínica preoperatoria de la ESTS (Figura 3), 406 de los 540 pacientes (75%) requirieron una EQM. Los 134 restantes (25%) fueron sometidos a toracotomía directa (sin EQM previa) para resección pulmonar y disección ganglionar sistemática.

La EQM resultó negativa en 217 pacientes y, por lo tanto, fueron tributarios de tratamiento quirúrgico con resección pulmonar. Este grupo de pacientes con una EQM negativa y el grupo de pacientes que fueron sometidos a toracotomía directa son considerados pacientes sin sospecha clínica de enfermedad mediastínica N2 y constituyen la población de estudio. Los pacientes con

resultado final N2p fueron derivados a oncología para valorar tratamiento adyuvante postoperatorio.

La operabilidad se evaluó siguiendo el mismo protocolo descrito para el estudio anterior.

- *Técnica quirúrgica*

La exploración quirúrgica del mediastino consistía en una mediastinoscopia cervical estándar y, en los casos con tumor pulmonar izquierdo, se completaba con una mediastinoscopia cervical extendida. La técnica y estaciones ganglionares biopsiadas ya se han descrito en el mismo apartado de “Técnica quirúrgica” expuesto para el primer estudio.

- *Análisis estadístico*

Se revisaron los hallazgos anatomopatológicos y se calcularon los valores de estadificación utilizando las fórmulas estándares. Aquellos casos en los que la disección ganglionar sistemática no demostró afectación ganglionar mediastínica fueron considerados verdaderos negativos del protocolo de estadificación. Por el contrario, aquellos casos en los que la DGS demostró uno o más ganglios mediastínicos positivos fueron considerados falsos negativos del protocolo y, por lo tanto, representan los pacientes con N2p insospechado.

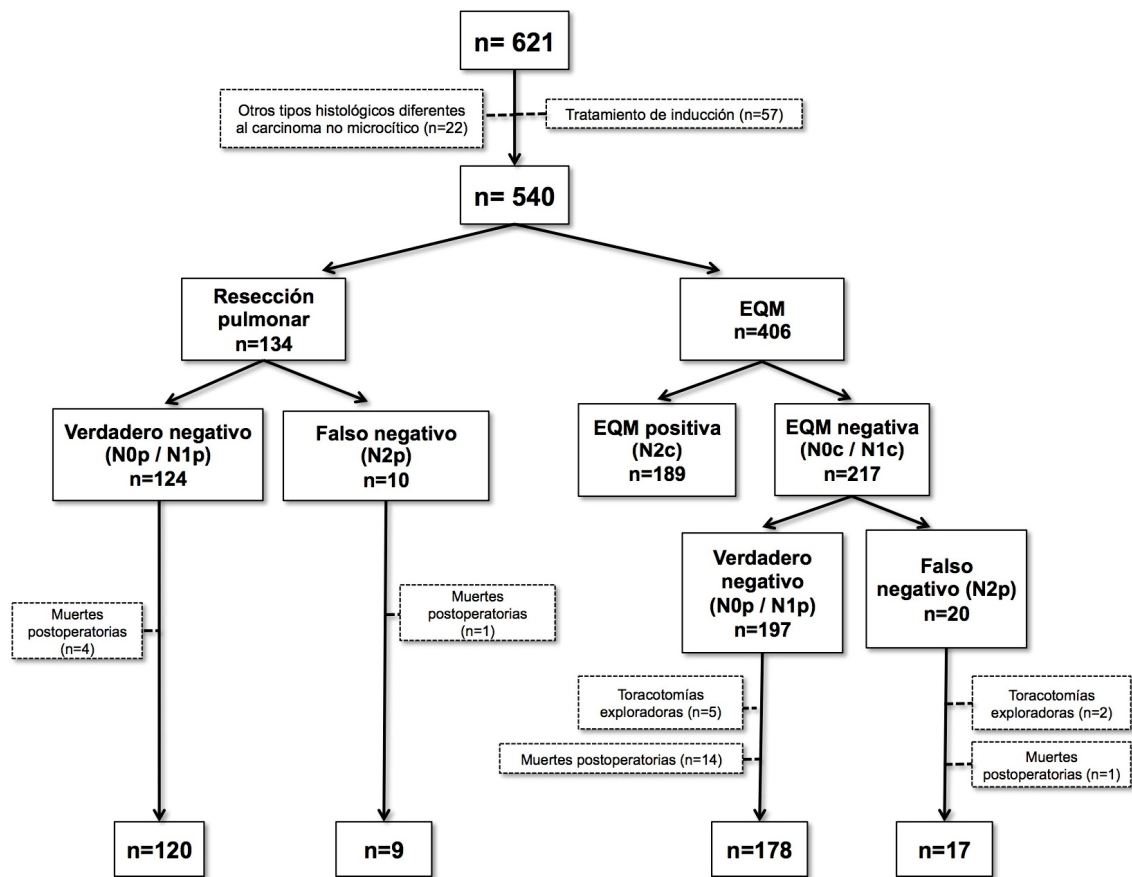
El seguimiento de los pacientes se completó en diciembre de 2012. La media de seguimiento para los pacientes supervivientes fue de 44.8 meses (amplitud de 24 a 96 meses). El estado vital y seguimiento de los pacientes se realizó a través de las notas clínicas del cirujano en las visitas sucesivas, los sistemas

informatizados del propio hospital, el índice de mortalidad del CatSalut, y llamadas telefónicas cuando fue preciso.

Se utilizó el método Kaplan-Meier para el análisis de la supervivencia y el test de log-rank para las comparaciones. Los pacientes a los que se les realizó una toracotomía exploradora y los pacientes que murieron durante los primeros 30 días tras la resección pulmonar fueron excluidos del análisis de la supervivencia. Se consideró significativo un valor de p inferior a 0.05. Se utilizaron los tests de Fisher, Chi-cuadrado o t-Student para las comparaciones entre grupos cuando fue apropiado [81].

Figura 5. Diagrama de la cohorte de pacientes analizada siguiendo nuestro protocolo oncológico.

(línea de puntos = pacientes excluidos) (n= número de pacientes; EQM: exploración quirúrgica del mediastino; N0p = N0 patológico; N1p = N1 patológico; N2p = N2 patológico; N2c = N2 clínico; N0c= N0 clínico; N1c = N1 clínico).



6- RESULTADOS

1ª publicación: *Obiols C, Call S, Rami-Porta R, Iglesias M, Saumench R, Serra-Mitjans M, Gonzalez-Pont G, Belda J. Extended cervical mediastinoscopy: mature results of a clinical protocol for staging bronchogenic carcinoma of the left lung. Eur J Cardiothorac Surg 2012;41:1043-6*

Entre 1998 y 2010 se realizaron 221 MCE (89 sistemáticas y 132 selectivas). Las características clínicas de los paciente en ambos periodos se muestran en la tabla 7.

En el periodo de MCE sistemática, la exploración se realizó a 89 pacientes con carcinoma broncogénico izquierdo. En 4 de ellos fue positiva y se contraindicó la resección pulmonar. Los 85 restantes con resultado de la MCE negativo fueron sometidos a toracotomía para resección pulmonar y DGS. En 5 pacientes, la DGS mostró afectación de les estaciones ganglionares subaórtica o paraórtica y estos casos fueron considerados como falsos negativos de la MCE.

En el grupo de MCE selectiva (n=188), los tumores de 132 pacientes fueron estadificados con MCE y 56 pacientes fueron sometidos a toracotomía directa. En 19 pacientes la MCE fue positiva y se contraindicó la toracotomía. En los restantes 113 con MCE negativa se indicó la toracotomía. En 6 casos la DGS mostró afectación de las estaciones subaórtica o paraórtica. Finalmente, de los 56 pacientes que fueron tratados con toracotomía directa, en 4 de ellos la DGS demostró afectación en las estaciones subaórtica o paraórtica. Estos casos fueron considerados como falsos negativos del protocolo.

La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y exactitud diagnóstica de la técnica fue 0.67, 1, 1, 0.94 y 0.95, respectivamente (tabla 8). Los valores de estadificación para los 2 protocolos, con MCE sistemática y con MCE selectiva, fueron: 0.44/0.65, 1/1, 1/1, 0.94/0.94 y 0.94/0.94, respectivamente (tabla 9).

La tasa de complicaciones fue del 2.3 %: 2 casos de mediastinitis leve tratados con drenaje a través de la incisión cervical y antibióticos; un caso de fibrilación ventricular tratado con desfibrilación intraoperatoria; un caso de infección superficial de la herida tratado con apertura y drenaje de la misma; y un caso de hemorragia menor que se solucionó con compresión. En esta serie, no hubo mortalidad asociada a este procedimiento [60].

Tabla 7. Características clínicas de los pacientes con cáncer de pulmón izquierdo en ambos periodos.

	Protocolo con MCE sistemática (1998-2003)	Protocolo con MCE selectiva (2004-2010)^a	Valor p
Número pacientes	89	188 (132+56) ^b	
Edad (años)	65	65	NS
Sexo:			0.11
- Hombres	83 (93.3%)	163 (86.7%)	
- Mujeres	6 (6.7%)	25 (13.3%)	
Tipo histológico:			0.16
- Carcinoma escamoso	45 (50.6%)	70 (37.2%)	
- Adenocarcinoma	22 (24.7%)	64 (34%)	
- Carcinoma de célula grande	13 (14.6%)	27 (14.4%)	
- Otros	9 (10.1%)	27 (14.4%)	
Tipo de resección pulmonar:			<0.001
- Lobectomía	46 (54.1%)	136 (80.4%)	
- Neumonectomía	27 (31.7%)	16 (9.4%)	
- Resección atípica	5 (5.9%)	9 (5.3%)	
- Toracotomía exploradora	7 (8.2%)	8 (4.7%)	

^a Protocolo de estadificación según los resultados de la TC y la PET

^b Incluye 132 MCE y 56 toracotomías directas

Tabla 8. Valores de estadificación de la MCE según su indicación de forma sistemática versus selectiva.

	Valores de la MCE sistemática (IC 95%) (1998-2003)	Valores de la MCE selectiva (IC 95%) (2004-2010)
Número pacientes	89	132 (65) ^a
Sensibilidad	0.44 (0.14 – 0.79)	0.76 (0.55 – 0.91)
Especificidad	1 (0.96 – 1)	1 (0.98 – 1)
Valor predictivo positivo	1 (0.4 – 1)	1 (0.82 – 1)
Valor predictivo negativo	0.94 (0.87 – 0.98)	0.95 (0.88 – 0.98)
Exactitud diagnóstica	0.94 (0.94 – 1)	0.95 (0.91 – 0.99)

IC: intervalo de confianza

^a casos nuevos aportados por la actualización del presente estudio

Tabla 9. Valores de estadificación del protocolo según la indicación de la MCE sistemática o selectiva.

	Valores del protocolo con MCE sistemática (IC 95%) (1998-2003)	Valores del protocolo con MCE selectiva (IC 95%) (2004-2010)^a
Número pacientes	89	188 (132+56) ^b
Sensibilidad	0.44 (0.14 – 0.79)	0.65 (0.46 – 0.82)
Especificidad	1 (0.96 – 1)	1 (0.98 – 1)
Valor predictivo positivo	1 (0.4 – 1)	1 (0.82 – 1)
Valor predictivo negativo	0.94 (0.87 – 0.98)	0.94 (0.89 – 0.97)
Exactitud diagnóstica	0.94 (0.94 – 1)	0.95 (0.88 – 0.99)

IC: intervalo de confianza.

^a Protocolo de estadificación según los resultados de la TC y la PET.

^b Incluye 132 MCE y 56 toracotomías directas.

2ª publicación: Obiols C, Call S, Rami-Porta R, Trujillo-Reyes JC, Saumench R, Iglesias M, Serra-Mitjans M, Gonzalez-Pont G, Belda-Sanchís J. *Survival of patients with unsuspected pN2 non-small cell lung cancer after an accurate preoperative mediastinal staging. Ann Thorac Surg. 2014; 97:957-64*

- *Grupo con EQM preoperatoria*

En 217 pacientes de los 406 que requirieron EQM, ésta fue negativa y, por lo tanto, se indicó la toracotomía. La DGS mostró afectación ganglionar mediastínica en 20 pacientes, que fueron considerados como falsos negativos de la EQM. La tasa de falsos negativos fue del 5% y el VPN de esta rama del protocolo fue del 0.91. Las características clínicas de los pacientes con resultado verdadero negativo y falso negativo se comparan en la tabla 10. Las características patológicas, tipo de resección y supervivencia de los pacientes con N2p insospechado se muestran en la tabla 11. La estación mediastínica más frecuentemente involucrada fue la estación 7 (40%) seguida de las estaciones 4R y 5 (25% cada una). Todos los pacientes excepto 4 (20%) tuvieron afectación de una única estación ganglionar N2p. En 9 pacientes (45%) la afectación N2p se asoció a enfermedad N1p. Un paciente presentó afectación ganglionar mediastínica con extensión extracapsular y la resección se consideró incompleta. Dos pacientes fueron sometidos a toracotomía exploradora: uno tenía afectación subcarínica y múltiples nódulos en diferente lóbulo y diafragma; y el otro paciente tenía afectación multizona N2p y una masa hiliar que requería neumonectomía sin que la pudiera tolerar debido a su limitada función pulmonar. En los restantes 17 pacientes con N2p

insospechado se alcanzó una resección completa. La mortalidad postoperatoria fue del 6% por las siguientes causas: neumonía (6), fístula broncopleurales (3; uno de ellos era N2p), síndrome del distrés respiratorio agudo (3), empiema (1), y insuficiencia cardíaca (1).

La supervivencia a los 3 y 5 años para los pacientes con un resultado verdadero negativo (N0-N1p) fue del 82 y 77%, respectivamente; mientras que para los falsos negativos (N2p) fue del 80% y 40%, respectivamente ($p = 0.005$) (Figura 6).

Tabla 10. Características clínicas de los pacientes con una EQM negativa según su estado de afectación ganglionar patológico.

	Verdaderos negativos del protocolo (N0/N1p)	Falsos negativos del protocolo (N2p)	Valor p
Número pacientes	197	20	
Edad (años)	64.6	61.4	0.192
Sexo:			
- Hombres	187	18	0.305
- Mujeres	10	2	
Tipo de resección pulmonar:			
- Lobectomía	163	15	0.644
- Neumonectomía	26	3	
- Resección atípica	8	0	
- Toracotomía exploradora ^a	0	2	
Tipo histológico:			
- Adenocarcinoma	66	8	0.357
- Carcinoma escamoso	93	8	
- Carcinoma de célula grande	22	4	
- Otros	16	0	

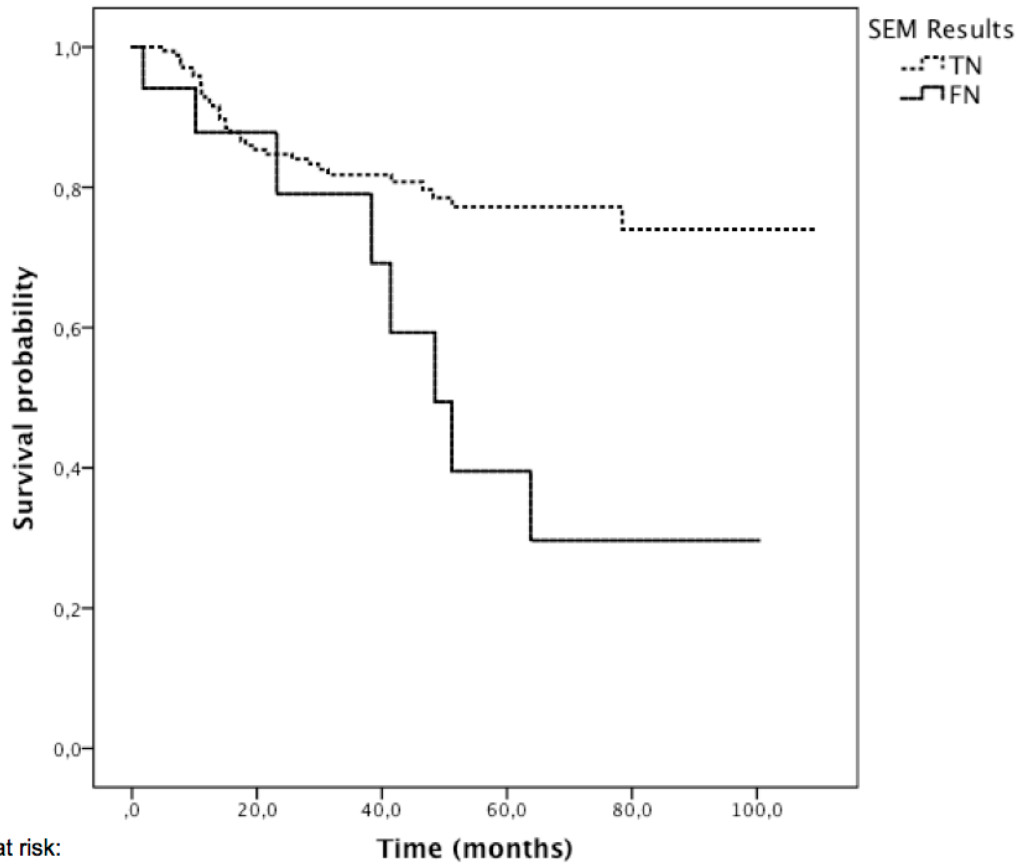
^a Las toracotomías exploradoras no se han incluido en el análisis comparativo del grupo de tipo de resección pulmonar.

Tabla 11. Características de los pacientes con EQM negativa y N2p insospechado.

N	N2	N1	Tipo histológico	IV	IL	IP	T (cm)	Resección pulmonar	Estado	Causa de la muerte	Superv. (meses)
1	3a, 3b	10L	Adenoca	-	+	-	0.5	LSI	Muerto	Progresión	38
2	4R	-	Escamoso	-	-	-	2.6	LSD	Muerto	Progresión	48
3	4R	10R	Cél grande	+	-	-	2.2	LID - LM	Muerto	Post-operat	--
4	5(x2)	11L	Adenoca	+	-	-	0.8	LSI	Muerto	Progresión	51
5	5	11L	Escamoso	-	-	-	1.5	LSI	Muerto	Neumonía	5
6	4R	-	Escamoso	-	-	-	5.5	LSD	Muerto	Desconoc.	13
7	7	11L 12L	Adenoca	-	+	+	2	LII	Muerto	Progresión	63
8	7	12R	Adenoca	-	+	+	2.3	LID - LM	Vivo	-	65
9	7 (EC)	10L 11L 12L	Cél grande	+	+	+	3.5	Neum I	Muerto	Progresión	2
10	7	-	Escamoso	+	+	+	5	LID	Muerto	Progresión	41
11	5	-	Adenoca	+	+	+	2.8	LII	Vivo	-	27
12	7	10R	Adenoca	+	-	+	5	Neum D	Vivo	Progresión	22
13	3, 4R 8R	11R 12R	Escamoso	-	+	+	4	LID	Muerto	Desconoc.	14
14	5 (x3)	-	Adenoca	-	-	-	3	LSI	Muerto	Progresión	23
15	7	-	Escamoso	-	+	+	3.5	LID- LM	Vivo	-	93
16	7	-	Escamoso	-	-	-	3	LSD	Vivo	-	71
17	2R, 4R	-	Escamoso	-	-	-	6	LSD + pared costal	Muerto	Desconoc.	12
18	3a	-	Cél grande	-	+	-	14	Neum D + pared costal	Muerto	Progresión	11
19	7	-	Adenoca	-	-	-	-	T explor	Muerto	Progresión	29
20	5, 6	-	Cél grande	-	-	-	-	T explor	Muerto	Progresión	1

Adenoca: adenocarcinoma; **Cél grande:** carcinoma de célula grande; **cm:** centímetros; **EC:** extracapsular; **Escamoso:** carcinoma escamoso; **IV:** invasión vascular; **IL:** invasión linfática; **IP:** invasión perineural; **LID:** lóbulo inferior derecho; **LII:** lóbulo inferior izquierdo; **LM:** lóbulo medio; **LSD:** lóbulo superior derecho; **LSI:** lóbulo superior izquierdo; **Neum D:** neumonectomía derecha; **Neum I:** neumonectomía izquierda; **Post-operat:** post-operatoria; **Superv.:** supervivencia; **T:** tamaño del tumor; **T explor:** toracotomía exploradora.

Figura 6. Curva de supervivencia Kaplan-Meier de los pacientes con EQM.



Pacientes con resultado verdadero negativo (**TN**= true negative) de la EQM se corresponden con la línea discontinua; pacientes con resultado falso negativo (**FN**= false negative) se corresponden con la línea continua ($p = 0.005$). **SEM** = surgical exploration of the mediastinum

- *Grupo de toracotomía directa*

134 pacientes fueron sometidos a toracotomía directa, sin necesidad de EQM previa. La DGS mostró enfermedad N2p en 10 pacientes. La tasa de falsos negativos fue del 7.5% y el VPN del 0.93. Las características clínicas de estos pacientes en función de su estado ganglionar patológico se muestran en la tabla 12. Las características patológicas, tipo de resección y supervivencia de los pacientes con N2p insospechado se muestran en la tabla 13. La estación mediastínica más frecuentemente involucrada fue la estación 4R (60%) seguida de la estación 7 (40%). Ocho pacientes (80%) presentaban afectación de una única estación ganglionar N2p. En todos los casos se consiguió una resección completa. La mortalidad postoperatoria fue del 3.3%, por las siguientes causas: neumonía con insuficiencia respiratoria (1; este paciente era N2p), fístula bronco-pleural (1), hemoptisis (1), edema agudo de pulmón (1) e isquemia intestinal (1).

La supervivencia a los 3 y 5 años para los pacientes con un resultado verdadero negativo (N0-N1p) fue del 93 y 86%, respectivamente; mientras que para los falsos negativos (N2p) fue del 78% y 41%, respectivamente ($p = 0.002$) (Figura 7).

Tabla 12. Características clínicas de los pacientes con indicación de toracotomía directa según su estado de afectación ganglionar patológico.

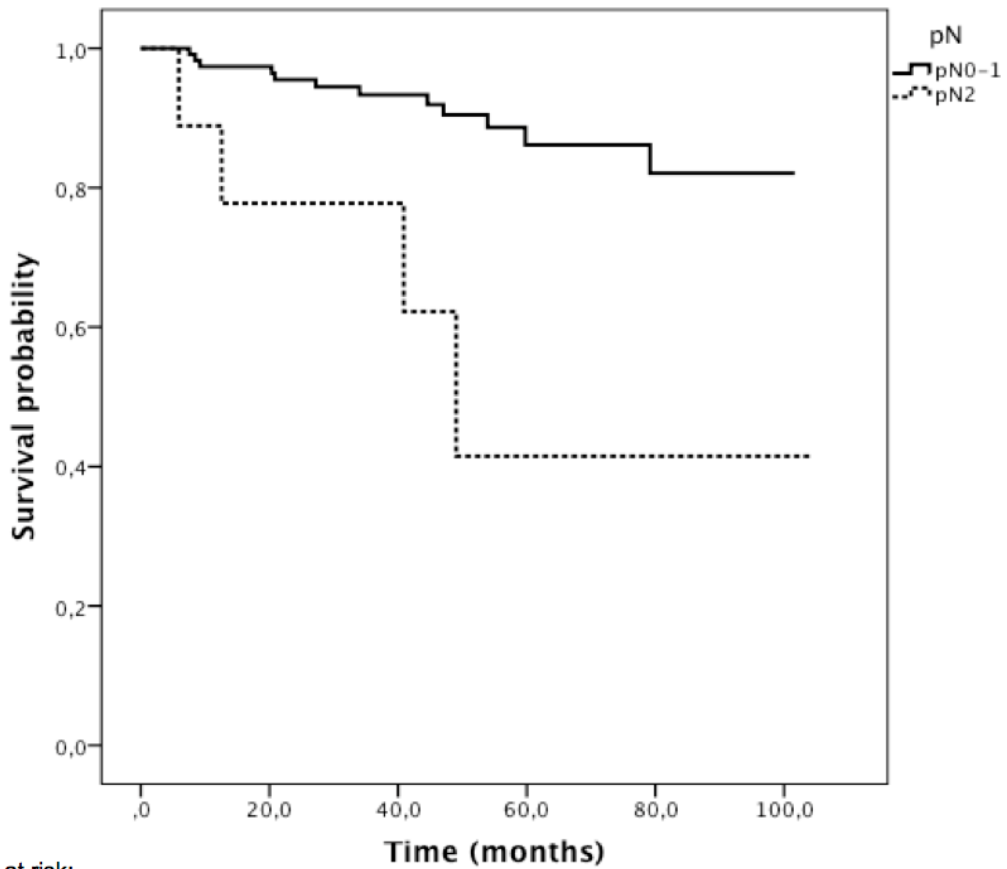
	Verdaderos negativos del protocolo (N0/N1p)	Falsos negativos del protocolo (N2p)	Valor p
Número pacientes	124	10	
Edad (años)	66	62	0.211
Sexo:			
- Hombres	90	7	0.848
- Mujeres	34	3	
Tipo de resección pulmonar:			
- Lobectomía	113	9	0.734
- Neumonectomía	4	0	
- Resección atípica	7	1	
Tipo histológico:			
- Adenocarcinoma	64	7	0.360
- Carcinoma escamoso	34	2	
- Carcinoma de célula grande	21	0	
- Otros	5	1	

Tabla 13. Características de los pacientes sometidos a toracotomía directa y N2p insospechado.

N	N2	N1	Tipo histológico	IV	IL	IP	T (cm)	Resección pulmonar	Estado	Causa de la muerte	Superv (meses)
1	4R		Adenoc	+	+	-	2.2	LSD	Vivo	-	92
2	7		Cél grande	-	+	-	4.5	LID	Muerto	Progresión	49
3	4R, 7		Adenoc	-	+	+	3.3	LSD-LM	Muerto	Progresión	6
4	4R		Escamoso	-	+	-	3.3	LSD	Vivo	-	71
5	4R		Ca sarcom	-	-	+	4.5	LSD	Muerto	Progresión	12
6	7	10L 11L	Adenoc	-	-	+	3.5	LII	Muerto	Progresión	41
7	4R, 3a		Adenoc	+	+	-	1.5	LSI	Vivo	-	29
8	4R		Adenoc	-	-	-	2	LSD	Vivo	-	27
9	7		Adenoc	+	+	-	4.8	LID	Vivo	-	21
10	5		Escamoso	-	+	-	5.5	LSD	Muerto	Post-operat	1

Adenoca: adenocarcinoma; **Cél grande:** carcinoma de célula grande; **cm:** centímetros; **C sarcom:** carcinoma sarcomatoide; **Escamoso:** carcinoma escamoso; **IV:** invasión vascular; **IL:** invasión linfática; **IP:** invasión perineural; **LID:** lóbulo inferior derecho; **LII:** lóbulo inferior izquierdo; **LM:** lóbulo medio; **LSD:** lóbulo superior derecho; **LSI:** lóbulo superior izquierdo; **Neum D:** neumonectomía derecha; **Neum I:** neumonectomía izquierda; **Post-operat:** post-operatoria; **Superv.:** supervivencia; **T:** tamaño del tumor.

Figura 7. Curva de supervivencia Kaplan-Meier de los pacientes sometidos a toracotomía directa.



Number at risk:

pN0-1	120	117	113	109	108	108
pN2	9	7	6	5	5	5

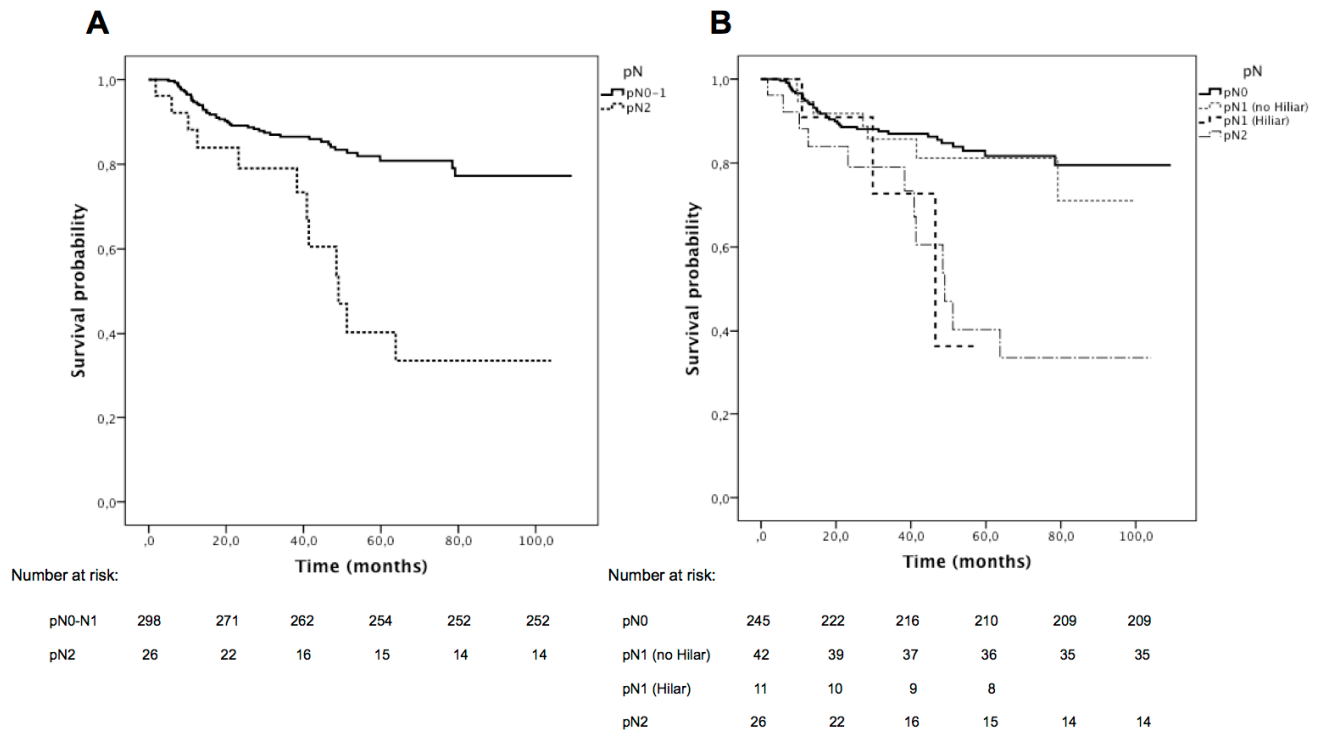
Pacientes con resultado verdadero negativo (**TN**= true negative) de la EQM se corresponden con la línea continua; pacientes con resultado falso negativo (**FN**= false negative) se corresponden con la línea discontinua ($p = 0.002$).

- *Serie global*

La tasa global de N2p insospechado fue de 5.5% y el valor predictivo negativo fue 0.91. La supervivencia a los 3 y 5 años de la cohorte de pacientes estadificados con el protocolo oncológico descrito fue del 87% y 81% respectivamente, para los pacientes con un resultado verdadero negativo (N0-1p); y del 79% y 40% respectivamente, para los pacientes con un resultado falso negativo (N2p) ($p < 0.0001$). La figura 8A muestra la supervivencia global de toda la serie en función de su estado ganglionar patológico; y la figura 8B la supervivencia según los niveles ganglionares afectados.

La tasa de resección completa fue del 90%. Los pacientes con N2p recibieron tratamiento adyuvante con quimioterapia basada en cisplatino (16 casos) o quimio-radioterapia (11 casos), excepto en 3 (2 muertes postoperatorias y un paciente con bajo índice de Karnofsky) [81].

Figura 8. Curva de supervivencia Kaplan-Meier de toda la serie: (A) según su estado N patológico ($p < 0.0001$) y (B) según el nivel de afectación ganglionar ($p < 0.0001$)



7- DISCUSIÓN

La estadificación ganglionar mediastínica es un proceso clave para el manejo inicial del carcinoma broncogénico en aquellos pacientes sin evidencia de metástasis a distancia. Los pacientes con afectación ganglionar mediastínica presentan un estadio localmente avanzado y no son tributarios a una resección quirúrgica inicial. Por lo tanto, la evaluación prequirúrgica del mediastino es esencial para definir el pronóstico y guiar el tratamiento de los pacientes con carcinoma broncogénico.

Disponemos de diferentes métodos para realizar la estadificación ganglionar mediastínica, desde la exploración física inicial hasta la exploración quirúrgica del mediastino. Cada uno de estos métodos nos proporciona un grado de certeza diagnóstica diferente. De este modo, el factor de certeza (C) valida los parámetros de la clasificación TNM según el método diagnóstico utilizado, y es importante definirlo cuando se comparan estudios (tabla 2) [20].

Las guías para la estadificación ganglionar mediastínica recomiendan realizar una serie de estudios preoperatorios basándose en la rentabilidad de cada exploración y teniendo en cuenta la integración de las nuevas técnicas. El hecho de adherirse a estas recomendaciones permite unificar criterios y definir cuales son las exploraciones a realizar para una correcta estadificación mediastínica. En el año 2007, se publicaron las guías para la estadificación ganglionar mediastínica preoperatoria de la European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) [75], que han sido revisadas recientemente [76]. Estas guías recomiendan una exploración con certificación cito-histológica, ya sea con técnicas endoscópicas de punción guiada por ecografía o mediante una exploración quirúrgica del mediastino, en las siguientes situaciones: cuando la

TC detecta ganglios mediastínicos de tamaño patológico, cuando los tumores son de localización central o cuando la PET muestra una hipercaptación mediastínica o hilar. Estas recomendaciones están en la misma línea de las que realiza la guía de práctica clínica del American College of Chest Physicians (ACCP) para la estadificación del carcinoma no microcítico, publicadas en 2007 y actualizadas en 2013 [23, 77, 78].

Las guías de la ESTS, así mismo, recomiendan la exploración y biopsia de, como mínimo, las siguientes estaciones ganglionares mediastínicas: estaciones ganglionares paratraqueales inferiores derechas e izquierdas, y estación subcarínica. El estudio de estas regiones ganglionares se puede llevar a cabo mediante técnicas de punción eco-endoscópicas. Cuando no se dispone de estas técnicas o su resultado es negativo, debe realizarse una exploración quirúrgica del mediastino (principalmente una mediastinoscopia cervical estándar), por presentar un mayor valor predictivo negativo [23, 32, 75, 76]. En el caso de los tumores izquierdos también se recomienda explorar las estaciones ganglionares paraórtica y subaórtica. Estas guías han sido ampliamente utilizadas desde su publicación y han sido validadas de forma prospectiva, mostrando un elevado valor predictivo negativo [79].

En los dos artículos en los que se basa la presente tesis, se han aplicado las recomendaciones de las guías europeas para la estadificación ganglionar mediastínica preoperatoria. En nuestro protocolo de estadificación, cuando se indicaba una técnica con certificación cito-histológica, se realizaba de primera elección una exploración quirúrgica del mediastino, por no disponer de las técnicas de punción eco-endoscópicas. Así mismo, mediante la exploración

quirúrgica del mediastino conseguimos el mayor grado de certeza preoperatoria posible (C3) en la estadificación mediastínica.

El primer artículo se basa, en concreto, en la estadificación de los tumores izquierdos, ya que para su correcta estadificación, además de explorar las estaciones paratraqueales inferiores bilaterales y subcarínica, también se recomienda explorar las estaciones paraórtica y subaórtica [75]. El estudio de estas regiones de la ventana aorto-pulmonar no es posible mediante el EBUS-TBNA y es de difícil acceso a través del EUS-FNA por la interposición de las estructuras vasculares [82]. Por lo tanto, para llevar a cabo su exploración es necesaria una técnica quirúrgica. Clásicamente requería la combinación de la mediastinoscopia cervical estándar y la mediastinotomía paraesternal izquierda [52]. La videotoracoscopia izquierda también es útil para explorar esta región [61-63], aunque para realizar una estadificación con los requerimientos mínimos debería realizarse de forma bilateral, o combinarla con la mediastinoscopia cervical estándar. Por último, la mediastinoscopia cervical extendida permite explorar las estaciones paraórtica y subaórtica, utilizando la misma incisión cervical realizada para la mediastinoscopia cervical estándar, y por lo tanto, la vía transcervical permite una exploración completa del mediastino superior y de la ventana aorto-pulmonar [57, 59, 60]. En nuestro centro la MCE se introdujo en 1998 y se realiza según la técnica descrita por Ginsberg [54, 56]: una vez realizada la mediastinoscopia cervical estándar, se realiza un paso digitalmente entre la arteria innominada y la carótida izquierda, por encima del cayado aórtico y por debajo de la vena innominada, creando un túnel por donde introducir el videomediastinoscopio y acceder a las estaciones ganglionares 5 y 6. En algunas ocasiones, según la anatomía del paciente,

hemos adoptado la variación de esta técnica descrita por López et al, en la que el mediastinoscopio se introduce entre la cara posterior del esternón y la superficie anterior de la vena innominada, sin aparentes cambios en la rentabilidad de la técnica [57].

El presente estudio [60] es una actualización de la experiencia en la MCE en nuestro centro, ya publicada anteriormente por Call et al [59] y su integración en el protocolo de estadificación de nuestro hospital.

Los valores de estadificación obtenidos en nuestro estudio son similares a los de otras series publicadas (tabla 14), destacando su alto VPN (0.94). En referencia a la sensibilidad de esta técnica, hemos observado que cuando la MCE se indicaba de forma selectiva, según los hallazgos de la PET y la TC, la sensibilidad aumentaba. Este hecho se explica, probablemente, por el aumento en la prevalencia de N2-N3 en los pacientes con ganglios de tamaño patológico o con hipercaptación en la PET. De este modo, la sensibilidad en el período de MCE selectiva de nuestra serie es similar a la descrita en otras publicaciones en las que la MCE se indicaba cuando los ganglios eran de tamaño patológico.

La tabla 15 muestra los valores de estadificación de la MCE en el periodo selectivo, tanto en la serie original de Call et al, como en la actual. Cabe destacar que, a pesar de la incorporación de nuevos cirujanos en nuestro servicio durante el último periodo, los valores de estadificación son muy similares. Por lo tanto, estos resultados muestran como la MCE puede realizarse de forma segura después de un periodo de aprendizaje apropiado.

Tabla 14. Valores de estadificación de la MCE de las series publicadas y nuestro estudio.

	Ginsberg et al [54] (n = 100)	López et al [57] (n = 46)	Freixinet et al [83] (n = 106)	Obiols et al [60] (n = 221)
Sensibilidad	0.69	0.83	0.81	0.67
Especificidad	1	1	1	1
VPP	1	1	1	1
VPN	0.89	0.97	0.91	0.94
Exactitud diagnóstica	0.91	0.98	0.95	0.95

Tabla 15. Valores de estadificación de la MCE realizada selectivamente, en los diferentes periodos.

	Serie original de MCE selectiva [59] (IC 95%) (2004-2007)	Serie actualizada de MCE selectiva [60] (IC 95%) (2008-2010)	Serie global de MCE selectiva [60] (IC 95%) (2004-2010)
n	67	65	132
Sensibilidad	0.75 (0.43 - 0.93)	0.77 (0.46 - 0.95)	0.76 (0.55 - 0.91)
Especificidad	1 (0.92 - 1)	1 (0.93 - 1)	1 (0.97 - 1)
VPP	1 (0.66 - 1)	1 (0.70 - 1)	1 (0.82 - 1)
VPN	0.95 (0.86 - 0.99)	0.94 (0.85 - 0.99)	0.94 (0.88 - 0.98)
Exactitud diagnóstica	0.95 (0.88 - 0.99)	0.95 (0.87 - 0.99)	0.95 (0.91 - 0.99)

IC: intervalo de confianza

n: número de MCE realizadas

En cuanto a las características de los pacientes en ambos periodos, no existen diferencias significativas, excepto en el tipo de resección pulmonar realizada. Existe un porcentaje de neumonectomías mayor en el periodo de 1998 a 2004 respecto al periodo más reciente (31.7% y 9.4%, respectivamente). Este hecho podría explicarse por la tendencia actual de los servicios de cirugía torácica, en general, de intentar preservar mayor función pulmonar y evitar la mayor morbilidad asociada a las neumonectomías.

Las complicaciones relacionadas con la MCE son infrecuentes en todas las series publicadas. La mayoría de ellas no son específicas de la MCE, sino de la mediastinoscopia en general. En la presente serie se constata también un bajo porcentaje de complicaciones (2.3%).

Sus contraindicaciones son las mismas que para la mediastinoscopia estándar, pero además, su contraindicación específica es la presencia de placas de ateroma en el cayado aórtico por el riesgo de producir émbolos al introducir el mediastinoscopio [58]. Cuando se sospecha esta situación se recomienda realizar la mediastinotomía anterior.

Por último, algunas limitaciones de la MCE pueden ser la dificultad para movilizar y dirigir el mediastinoscopio una vez introducido en el túnel creado digitalmente, hecho que puede dificultar la diferenciación entre las estaciones subaórtica y paraórtica. Para alcanzar éstas últimas es útil rotar ligeramente el mediastinoscopio en dirección medial. Así mismo, la exploración de los ganglios de la ventana aorto-pulmonar puede verse dificultada por la presencia de abundante grasa mediastínica en esta zona, que entorpece su disección. Este hecho podría contribuir a la menor sensibilidad de la MCE cuando los ganglios no son de tamaño patológico [56, 59].

Por tanto, la MCE es una técnica útil y segura para la estadificación ganglionar de los tumores izquierdos. El uso selectivo de esta técnica en función de los hallazgos de la TC y la PET permite ahorrar cerca del 30% de las MCE, sin disminuir el valor predictivo negativo ni la exactitud diagnóstica del protocolo.

A pesar de utilizar un protocolo prequirúrgico de estadificación de máxima certeza, algunos pacientes sometidos a toracotomía con resección pulmonar y disección ganglionar sistemática tienen afectación ganglionar mediastínica patológica N2. El objetivo del segundo estudio de la presente tesis [81] fue determinar si el subgrupo de pacientes sin evidencia de afectación ganglionar mediastínica en la evaluación clínica, pero con resultado final de N2p tras la resección pulmonar y disección ganglionar sistemática, tiene un mejor pronóstico que el esperado según los resultados de la población de pacientes quirúrgicos N2p de la base de datos de la IASLC utilizada para la 7ª edición de la clasificación TNM del cáncer de pulmón.

Un planteamiento inicial podría ser cómo disminuir el porcentaje de pacientes con resultado inesperado de N2p. Las guías actuales no recomiendan realizar una exploración invasiva del mediastino si no existe sospecha clínica de afectación ganglionar mediastínica por las pruebas de imagen (TC y PET o PET-TC). Cerfolio y Bryant [84] estudiaron el papel de la mediastinoscopia y el EUS-FNA sistemático en pacientes sin sospecha clínica de N2 por PET-TC. La incidencia de N2p fue del 2.9% en el grupo estadificado con mediastinoscopia, y del 3.7% en el grupo del EUS-FNA. En cambio, en los pacientes con sospecha clínica de N1 por PET-TC, se encontró una incidencia relativamente más alta de N2p insospechado (17.6% después de mediastinoscopia y 23.5%

después de EUS-FNA). Por lo tanto, concluyeron que los estudios con confirmación cito-histológica no eran recomendables en los tumores estadificados como N0c, pero sí en los estadificados como N1c. De forma similar, recientemente, Dooms et al han publicado un estudio multicéntrico que evalúa la rentabilidad de las técnicas eco-endoscópicas en la estadificación mediastínica de los tumores N1c, observándose su baja sensibilidad [80]. Según estos hallazgos, la exploración quirúrgica del mediastino seguiría teniendo un papel importante en la detección de metástasis mediastínicas en aquellos pacientes clasificados clínicamente como N1c. Estos resultados concuerdan con las recomendaciones realizadas por las guías de la ESTS para estadificación ganglionar mediastínica preoperatoria. En nuestro centro, con la introducción de la PET sistemática en el 2004, la EQM solo se realiza siguiendo las recomendaciones ya mencionadas. Así, en el periodo estudiado del 2004 al 2010, observamos una tasa de falsos negativos de nuestro protocolo (N2p insospechado) del 5.5% y un VPN del 0.91. De este modo, las EQM han descendido cerca de un 30%, sin disminuir el VPN del protocolo [85].

Varios autores han publicado su experiencia en pacientes operados con resultado final N2p. En 1993, van Klaveren et al [86] publicaron una serie retrospectiva de 111 pacientes con estadio IIIA. La estadificación clínica se realizaba con TC y mediastinoscopia cuando existía sospecha de afectación mediastínica por TC o era un tumor central. La mediastinoscopia fue positiva en 63 pacientes y por lo tanto, no fueron operados. En 32 casos la mediastinoscopia fue negativa y en 16 la TC no mostró sospecha de N2-N3c y eran tumores periféricos. Estos dos grupos fueron sometidos a toracotomía y la linfadenectomía demostró enfermedad mediastínica siendo considerados como

N2p insospechados. La supervivencia a los 3 y 5 años fue de 19% y 10%, respectivamente. De forma similar, Goldstraw et al [87] estudiaron la supervivencia de 149 pacientes con N2 insospechado, estadificados clínicamente con TC y EQM cuando era necesaria. La supervivencia a los 5 años en el grupo con resección completa fue del 20%, y se observaron diferencias significativas a favor de una mejor supervivencia en los pacientes con carcinoma escamoso y en aquéllos con una única estación ganglionar afectada. En cambio, no se objetivó esta mejor supervivencia en relación a la extensión de la resección realizada ni a la afectación de ninguna estación ganglionar en concreto. En 1996, De Leyn et al [88] también observaron una supervivencia a los 5 años del 22% tras resección completa en aquellos pacientes con N2 insospechado (n=103) estadificados con TC y EQM. La resección completa se consiguió en el 87% de los pacientes, y los autores enfatizan la importancia de una rigurosa estadificación mediastínica preoperatoria para evitar la cirugía en pacientes con N2 irresecable. Más recientemente, Cerfolio y Bryant [89] han publicado su experiencia en pacientes con N2 insospechado (n=148) estadificados con TC y PET. La supervivencia a los 5 años fue del 35%. En este estudio, el número de ganglios linfáticos afectados fue reconocido como un factor independiente predictor de la supervivencia; de modo que la supervivencia a los 5 años para los pacientes con afectación de un único ganglio fue del 40%, y con múltiples ganglios del 25%. En nuestra serie, el porcentaje global de N2p insospechados fue del 5.5%, que es un valor menor que el de las series mencionadas en las que varía entre el 14.5% y el 26% [87, 88]. Este bajo porcentaje de N2p insospechados se explica, probablemente, por la estadificación mediastínica preoperatoria

minuciosa y sistemática realizada, que incluye la TC de tórax y abdomen superior, la PET o PET-TC, y la EQM en los casos indicados. La EQM consiste en una videomediastinoscopia cervical estándar y, en los tumores izquierdos, se completa la exploración con una videomediastinoscopia cervical extendida. Aunque una de las limitaciones de nuestro estudio es su carácter retrospectivo, es importante mencionar que el protocolo de estadificación utilizado en nuestro centro no ha variado en los años que incluye el periodo de estudio y se ha seguido de forma sistemática para indicar la exploración quirúrgica del mediastino. Esta rigurosa estadificación mediastínica es clave para obtener un grupo muy seleccionado de N2p, en el que se alcanza una resección completa en la mayoría de pacientes (90%). En la revisión realizada por Detterbeck sobre “qué hacer con el N2 insospechado” [90], el autor concluye que si después de realizar una estadificación preoperatoria rigurosa, se confirma enfermedad N2 intraoperatoriamente, es apropiado proseguir con la resección, excepto en el caso que no se pueda conseguir una resección completa.

Además de utilizar un protocolo prequirúrgico de máxima certeza, también es importante tener en cuenta el “gold estándar” utilizado para validar este estudio preoperatorio. En nuestro caso, la estadificación patológica se realiza mediante la disección ganglionar sistemática (DGS) que conlleva la extirpación en bloque de las diferentes estaciones ganglionares siguiendo los límites anatómicos definidos para cada una. De esta forma, no sólo se extirpan los ganglios, sino también el tejido y la grasa mediastínica periganglionar. Aunque hasta el momento no se ha podido demostrar un posible efecto terapéutico de la DGS [91-94,95], ésta permite una validación más estricta de la estadificación clínica. Las guías de la ESTS para la estadificación ganglionar intraoperatoria

en el carcinoma no microcítico recomiendan la DGS para definir la resección completa, aunque la disección ganglionar sistemática específica de lóbulo es aceptable en algunas situaciones (carcinomas escamosos, T1 y periféricos) [73]. Sin embargo, la disección ganglionar específica de lóbulo se asocia a mayor recidiva mediastínica [96] y debería evitarse [97].

Tras aplicar el protocolo de estadificación clínica (preoperatoria) y patológica (intraoperatoria) descrito, hemos observado que la supervivencia de los pacientes con N2p insospechado de nuestra serie es mayor (supervivencia a los 5 años del 40%) que la de las series publicadas que se han mencionado con anterioridad (10% al 35%) [86-89], y también mayor que la descrita para los pacientes quirúrgicos con afectación N2p de la base de datos internacional de la IASLC utilizada para la 7ª edición de la clasificación TNM (supervivencia a los 5 años del 22%) [7]. En relación a la supervivencia en función del nivel N1p afectado, alguna publicación describe una peor supervivencia para el N1p hilar en comparación con el N1p periférico [98]. En consecuencia, se sugiere que el N1p intralobar podría comportarse de forma similar al N0p, y el N1p hilar similar al N2p uni-estación. En el análisis de la base de datos de la IASLC utilizada para la 7ª edición de la clasificación TNM, este comportamiento no pudo confirmarse [7] y requerirá ulterior estudio para la próxima edición. En nuestra serie, subdividimos los N1p en hiliares y periféricos, observando un comportamiento similar (figura 8) al descrito por Riquet et al en 1999 [98].

En relación al papel de la quimioterapia adyuvante en los pacientes intervenidos con estadio IIIA-N2, se ha observado una mejor supervivencia para aquéllos que la recibieron en comparación con los que no [99]. Por lo tanto, se recomienda el tratamiento con quimioterapia adyuvante en los

pacientes con N2p insospechado después de su resección completa [100]. En cambio, el papel de la radioterapia en estos pacientes no está bien establecido [101]. Este estudio tampoco puede aportar más información respecto a este tema porque no todos los pacientes recibieron el mismo esquema de quimioterapia, ni todos recibieron radioterapia. Otra limitación del estudio es el número relativamente bajo de pacientes con enfermedad N2p. Este hecho limita y hace poco fiable el análisis de subgrupos de acuerdo con el número de ganglios o estaciones afectadas, o el posible impacto de la invasión ganglionar extracapsular. Sin embargo, cabe destacar que la mayoría (80%) de los N2p lo fue en una única estación y que en los pocos casos con afectación de varias estaciones no existe ningún superviviente a los 5 años. Esta observación iría de acuerdo con la supervivencia de los pacientes con N2p de zona única ganglionar observada en los análisis de la IASLC [7]. Recordemos, sin embargo, que estos resultados fueron obtenidos tras una linfadenectomía estricta y clasificación patológica, por lo que no pueden extrapolarse automáticamente a la estadificación clínica. Actualmente, la afectación ganglionar mediastínica detectada de forma pre-quirúrgica contraindica la resección quirúrgica. Existe un debate sobre si algún grupo de pacientes con afectación ganglionar mediastínica N2 podría beneficiarse de un tratamiento quirúrgico, y este estudio, junto con otros publicados, intuye un beneficio en un subgrupo muy seleccionado de pacientes con afectación ganglionar mediastínica que se comporta como enfermedad local. De todos modos, los resultados de supervivencia obtenidos derivan de la estadificación patológica y, en consecuencia, su extrapolación a la estadificación clínica debe hacerse con precaución y basada en un protocolo de estadificación riguroso. Por lo

tanto, sería necesario un estudio basado en la estadificación clínica para seleccionar aquellos pacientes con certificación cito-histológica N2c que podrían beneficiarse de la cirugía. De hecho, dado el buen pronóstico de la afectación N2p de zona única, sería deseable poder determinarla de forma fiable preoperatoriamente, ya que estos tumores podrían beneficiarse de resección inicial. Sin embargo, hoy por hoy, no hay métodos de estadificación clínica equiparables a la disección ganglionar sistemática, excepto la VAMLA y la TEMPLA [102].

En definitiva, la supervivencia de los pacientes con N2p insospechado de nuestra serie fue mejor que la esperada. Por lo tanto, en aquellos pacientes estadificados clínicamente según las recomendaciones de la ESTS, se puede proseguir con la resección pulmonar y disección ganglionar sistemática si se prevé una resección completa.

8- CONCLUSIONES

1. La aplicación de un protocolo de práctica clínica para la estadificación ganglionar mediastínica preoperatoria del carcinoma no microcítico basado en las guías de la ESTS es viable. En nuestro centro, se han aplicado las recomendaciones de estas guías, utilizando la exploración quirúrgica del mediastino como método para la certificación cito-histológica de la afectación ganglionar mediastínica, cuando estaba indicada. Los valores de estadificación obtenidos son elevados, siendo el valor predictivo negativo de nuestro protocolo del 0.91.
2. La mediastinoscopia cervical extendida es una técnica útil y rentable para la estadificación de los tumores pulmonares izquierdos. La combinación de esta técnica con la mediastinoscopia cervical estándar permite explorar todas las estaciones ganglionares recomendadas por la ESTS, utilizando únicamente la vía transcervical.
3. Tras la aplicación rigurosa de este protocolo, la tasa de N2p insospechados es baja (5.5%) y en la mayoría de pacientes se consigue una resección completa (90%).
4. Este grupo seleccionado de N2p insospechado presenta una mejor supervivencia que la esperada en la población de pacientes quirúrgicos N2p de la base de datos de la IASLC utilizada para la 7ª edición de la clasificación TNM del cáncer de pulmón.
5. Las guías de la ESTS de estadificación preoperatoria de los ganglios mediastínicos deben implementarse en la práctica clínica a la luz de los buenos resultados de estadificación y de supervivencia con que se asocian.

9- BIBLIOGRAFÍA

1. Goldstraw P (Editor). International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Staging manual in thoracic oncology. Editorial Rx Press: Orange Park, FL, USA; 2009.
2. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest*. 1997;111:1710-7.
3. Goldstraw P. Report on the International workshop on intrathoracic staging. London, October 1996. *Lung cancer* 1997;18:107-111.
4. Goldstraw P, Crowley J. IASLC International Staging Project. The IASLC International Staging Project on Lung Cancer: *J Thorac Oncol*. 2006;1:281-286.
5. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M, Sobin LH, Goldstraw P. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Validation of the proposals for revision of the T, N and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*. 2007;2:694-705.
6. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, Giroux DJ, Jett J, Travis WD, Tsuboi M, Vallières E, Goldstraw P; International Staging Committee; Cancer Research and Biostatistics; Observers to the Committee; Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007;2:593-602.
7. Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, Goldstraw P, Im JG, Tsuboi M, Tsuchiya R, Vansteenkiste J; International Staging Committee; Cancer Research and Biostatistics; Observers to the Committee; Participating

- Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2:603-12.
8. Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Patz EF Jr, Yokomise H; International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee; Cancer Research and Biostatistics; Observers to the Committee; Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2:686-93.
 9. Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, Chansky K, Shaikh Z, Goldstraw P; International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee and Participating Institutions. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2:1067-77.
 10. Vallières E, Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, Chansky K, Shaikh Z, Goldstraw P; International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2009;4:1049-59.

11. Travis WD, Giroux DJ, Chansky K, Crowley J, Asamura H, Brambilla E, Jett J, Kennedy C, Rami-Porta R, Rusch VW, Goldstraw P; International Staging Committee and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the inclusion of broncho-pulmonary carcinoid tumors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2008;3:1213-23.
12. Chansky K, Sculier JP, Crowley JJ, Giroux D, Van Meerbeeck J, Goldstraw P; International Staging Committee and Participating Institutions. 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.
13. Sculier JP, Chansky K, Crowley JJ, Van Meerbeeck J, Goldstraw P; International Staging Committee and Participating Institutions. The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the proposals for the 7th Edition. *J Thorac Oncol.* 2008;3:457-66.
14. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest.* 1997; 111: 1718-23.
15. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P; Members of IASLC Staging Committee. The IASLC Lung Cancer Staging Project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming 7th edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2009;4:568-77.

16. Travis WD, Brambilla E, Rami-Porta R, Vallières E, Tsuboi M, Rusch V, Goldstraw P; International Staging Committee. Visceral pleural invasion: pathologic criteria and use of elastic stains: proposal for the 7th edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2008;3:1384-90.
17. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C (editors). International Union Against Cancer (UICC). TNM classification of malignant tumours, 7th ed. New York: Wiley-Blackwell; 2009.
18. Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FI, Trotti A (editors). American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer staging manual, 7th ed. New York: Springer; 2010.
19. Wittekind C (editor). TNM supplement: a commentary on uniform use, 4th ed. New York: Wiley-Blackwell; 2012.
20. López Encuentra A, Gómez De La Cámara A, Varela De Ugarte A, Mañes N, Llobregat N. The Will-Rogers phenomenon. Stage migration in bronchogenic carcinoma after applying certainty criteria. *Arch Bronconeumol*. 2002; 38:166-71.
21. Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S. Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1978; 76: 833-9.
22. The Japan Lung Cancer Society. Classification of lung cancer. First English edition. Tokyo, Japan: Kanehara & Co. Ltd., 2000.
23. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, Harris LJ, Detterbeck FC. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American

- College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143 (5 Suppl):e211S-50S.
24. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143(5) (suppl):e142S-e165S.
25. Ost DE, Yeung SC, Tanoue LT, Gould MK. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143(5 Suppl):e121S-41S.
26. Davis PC, Hudgins PA, Peterman SB, Hoffman JR. Diagnosis of cerebral metastases: double-dose delayed CT vs contrast enhanced MR imaging. AJR Am J Roentgenol 1991; 156: 1039-46.
27. Hoosein MM, Barnes D, Khan AN, Peake MD, Bennett J, Purnell D, Free C, Entwisle JJ. The importance of ultrasound in staging and gaining a pathological diagnosis in patients with lung cancer--a two year single centre experience. Thorax. 2011 May;66:414-7.
28. Annema JT, Rabe KF. State of the art lecture: EUS and EBUS in pulmonary medicine. Endoscopy. 2006 Jun;38 Suppl 1:S118-22.
29. Herth FJ, Eberhardt R, Krasnik M, Ernst A. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically and positron emission tomography-normal mediastinum in patients with lung cancer. Chest. 2008;133:887-891

30. Herth FJ, Eberhardt R, Vilmann P, Krasnik M, Ernst A. Real-time endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for sampling mediastinal lymph nodes. *Thorax*. 2006;61:795-798.
31. Wallace MB, Pascual JM, Raimondo M, Woodward TA, McComb BL, Crook JE, Johnson MM, Al-Haddad MA, Gross SA, Pungpapong S, Hardee JN, Odell JA. Minimally invasive endoscopic staging of suspected lung cancer. *JAMA*. 2008;299:540-46.
32. Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC, Doooms C, Deschepper E, Dekkers OM, De Leyn P, Braun J, Carroll NR, Praet M, de Ryck F, Vansteenkiste J, Vermassen F, Versteegh MI, Veselić M, Nicholson AG, Rabe KF, Tournoy KG. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2010;304: 2245-52.
33. Von Bartheld MB, van Breda A, Annema JT. Complication rate of endosonography (endobronchial and endoscopic ultrasound): a systematic review. *Respiration*. 2014;87:343-51
34. Zielinski M, Rami-Porta R (editors). *The transcervical approach in thoracic surgery*. Berlín, Springer; 2014.
35. Carlens E. Mediastinoscopy: a method for inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum. *Dis Chest*. 1959;4:343–52.
36. Molins L, Fibla JJ, Pérez J, Sierra A, Vidal G, Simón C. Outpatient thoracic surgical programme in 300 patients: clinical results and economic impact. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;29:271-5.
37. Zakkar M, Tan C, Hunt I. Is video mediastinoscopy a safer and more

- effective procedure than conventional mediastinoscopy? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;14:81–4.
38. Walles T, Friedel G, Stegherr T, Steger V. Learning mediastinoscopy: the need for education, experience and modern techniques – interdependency of the applied technique and surgeon’s training level. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;16:450–4.
39. Hammoud ZT, Anderson RC, Meyers BF, Guthrie TJ, Roper CL, Cooper JD, Patterson JA. The current role of mediastinoscopy in the evaluation of thoracic diseases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;118:894–9.
40. Kliems G, Savic B. Complications of mediastinoscopy. *Endoscopy.* 1979;1:9–12.
41. Kirschner PA. Cervical mediastinoscopy. *Chest Surg Clin North Am.* 1996;6:1–20.
42. Urschel JD. Conservative management (packing) of hemorrhage complicating mediastinoscopy. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;6:9-12.
43. Callejas MA, Rami R, Catalán M, Mainer A, Sánchez-Lloret J. Mediastinoscopy as an emergency diagnostic procedure in superior vena cava syndrome. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991;25:137–9.
44. Jahangiri M, Goldstraw P. The role of mediastinoscopy in superior vena caval obstruction. *Ann Thorac Surg.* 1995;59:453–5.
45. Dosios T, Theakos N, Chatziantoniou C. Cervical mediastinoscopy and anterior mediastinotomy in superior vena cava obstruction. *Chest.* 2005;128:1551–6.

46. Yamada K, Kumar P, Goldstraw P. Cervical mediastinoscopy after total laryngectomy and radiotherapy: its feasibility. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;21:71–3.
47. Rami-Porta R. Supermediastinoscopies: a step forward in lung cancer staging. *J Thorac Oncol.* 2007;2: 355-356.
48. Hürtgen M, Friedel G, Toomes H, Fritz P. Radical video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA)—technique and first results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;21:348–351.
49. Witte B, Hürtgen M. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy. *J Thorac Oncol* 2007;2:367–369.
50. Kuzdzał J, Zieliński M, Papla B, Szlubowski A, Hauer Ł, Nabiałek T, Sośnicki W, Pankowski J. Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy--the new operative technique and early results in lung cancer staging. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005 Mar;27:384-90.
51. Zielinski M. Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy: results of staging in 256 patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2:370 –372.
52. McNeill TM, Chamberlain JM. Diagnostic anterior mediastinotomy. *Ann Thorac Surg.* 1966;2:532–9.
53. Specht G. Erweiterte Mediastinoskopie. *Thoraxchir Vask Chir.* 1965;13:401–7.
54. Ginsberg RJ, Rice TW, Goldberg M, Waters PF, Schmockler BJ. Extended cervical mediastinoscopy. A single staging procedure for bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. *J Thorac Cardiovasc*

- Surg. 1987;94:673–8.
55. Ginsberg RJ. Extended cervical mediastinoscopy. *Chest Surg Clin N Am.* 1996;6:21–30.
56. Call S, Rami-Porta R, Obiols C. Extended cervical mediastinoscopy. *Multimed Man Cardiothorac Surg.* 2012; 2012:mms018. doi: 10.1093/mmcts/mms018.
57. Lopez L, Varela A, Freixinet J, Quevedo S, Lopez Pujol J, Rodriguez de Castro F, Salvatierra A. Extended cervical mediastinoscopy: prospective study of fifty cases. *Ann Thorac Surg.* 1994;57:555–8
58. Urschel JD, Vretenar DF, Dickout WJ, Nakai SS. Cerebrovascular accident complicating extended cervical mediastinoscopy. *Ann Thorac Surg.* 1994;57:740–1
59. Call S, Rami-Porta R, Serra-Mitjans M, Saumench R, Bidegain C, Iglesias M, Gonzalez-Pont G, Belda J. Extended cervical mediastinoscopy in the staging of bronchogenic carcinoma of the left lung. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:1081-4
60. Obiols C, Call S, Rami-Porta R, Iglesias M, Saumench R, Serra-Mitjans M, Gonzalez-Pont G, Belda J. Extended cervical mediastinoscopy: mature results of a clinical protocol for staging bronchogenic carcinoma of the left lung. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:1043-6.
61. Wain JC. Video-assisted thoracoscopy and the staging of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1993;56:776-8.

62. Mourox J, Venissac N, Alifano M. Combined video-assisted mediastinoscopy and video-assisted thoracoscopy in the management of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1698-704.
63. Massone PP, Lequaglie C, Magnani B, Ferro F, Cataldo I. The real impact and usefulness of video-assisted thoracoscopic surgery in the diagnosis and therapy of clinical lymphadenopathies of the mediastinum. *Ann Surg Oncol*. 2003; 10: 1197-202.
64. Daniels AC. Method of biopsy useful in diagnosing certain intrathoracic diseases. *Dis Chest*. 1949;16:360–7.
65. Lee JD, Ginsberg RJ. Lung cancer staging: the value of ipsilateral scalene lymph node biopsy performed at mediastinoscopy. *Ann Thorac Surg*. 1996;62:338–41
66. Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Estadificación ganglionar intraoperatoria en la cirugía del carcinoma broncogénico. Documento de consenso. *Arch Bronconeumol*. 2001 Dec;37:495-503.
67. Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, Nakayama H, Asamura H. Lymph node sampling in lung cancer: how should it be done? *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16 (Supl 1): 17-24
68. Hata E, Miyamoto H, Kohijama R, Tanaka M, Sakao Y, Harada R. Resection of N2/N3 mediastinal disease. En: Motta G, editor. *Lung cancer, frontiers in science and treatment*. Génova: Gráfica LP, 1994; 431-444.
69. Naruke T. Mediastinal lymph node dissection. En: Shields TW, editor.

- General thoracic surgery (Vol. 1) (4.^a ed.). Baltimore: Williams & Wilkins, 1995; 469-480.
70. Watanabe Y, Shimizu J, Tsubota M, Iwa T. Mediastinal spread of metastatic lymph nodes in bronchogenic carcinoma. Mediastinal nodal metastases in lung cancer. *Chest* 1990; 97: 1059-1065
71. Watanabe Y, Shimizu J, Oda M, Hayashi Y, Watanabe S, Tatsuzawa Y, Iwa T, Suzuki M, Takashima T. Aggressive surgical intervention in N2 non-small cell cancer of the lung. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 253-261.
72. Shitara Y, Tanaka S, Yajima Y, Mogi A, Nouchi T, Endoh H, Wada S, Kuwano H. Evaluation of extended lymph node dissection by right side VATS. *Lung Cancer* 2000; 29 (Supl 1): 152.
73. Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P, Porta RR, Waller D, Passlick B, Zielinski M, Lerut T, Weder W. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006 Nov;30:787-92.
74. Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P; International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Staging Committee. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer*. 2005;49:25-33.
75. De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, Rami-Porta R, Passlick B, Zielinski M, Waller DA, Lerut T, Weder W. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32:1-8.
76. De Leyn P, Dooms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R,

- Turna A, Van Schil P, Venuta F, Waller D, Weder W, Zielinski M. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014 May;45:787-98.
77. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, Detterbeck F; American College of Chest Physicians. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007 Sep;132(3 Suppl):178S-201S.
78. Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA; American College of Chest Physicians. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007 Sep;132(3 Suppl):202S-220S.
79. Gunluoglu MZ, Melek H, Medetoglu B, Demir A, Kara HV, Dincer SI. The validity of preoperative lymph node staging guidelines of European Society of Thoracic Surgeons in non-small- cell lung cancer patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40:287-90.
80. Dooms C, Tournoy KG, Schuurbiens O, Decaluwe H, De Ryck F, Verhagen A, Beelen R, van der Heijden E, De Leyn P. Endosonography for mediastinal nodal staging of clinical N1 non-small cell lung cancer: a prospective multicenter study. *Chest* 2014. Doi: 10.1378/chest.14-0534.
81. Obiols C, Call S, Rami-Porta R, Trujillo-Reyes JC, Saumench R, Iglesias M, Serra-Mitjans M, Gonzalez-Pont G, Belda-Sanchís J. Survival of patients with unsuspected pN2 non-small cell lung cancer after an

- accurate preoperative mediastinal staging. *Ann Thorac Surg.* 2014; 97:957-64.
82. Talebian M, von Bartheld MB, Braun J, Versteegh MI, Dekkers OM, Rabe KF, Annema JT. EUS-FNA in the preoperative staging of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010;69:60-5.
83. Freixinet Gilart J, Gámez García P, Rodríguez de Castro P, Rodríguez Suarez P, Santana Rodríguez N, Varela de Ugarte A. Extended cervical mediastinoscopy in the staging of bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2000;70:1641-3.
84. Cerfolio RJ, Bryant AS, Eloubeidi MA. Routine mediastinoscopy and esophageal ultrasound fine-needle aspiration in patients with non-small cell lung cancer who are clinically N2 negative: a prospective study. *Chest.* 2006;130:1791-5.
85. Call S, Rami-Porta R, Obiols C. Routine mediastinoscopy versus routine positron emission tomography (PET) and selective mediastinoscopy. Mature results of a clinical protocol for staging non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2011;6:S864.
86. Van Klaveren RJ, Festen J, Otten HJ, Cox AL, de Graaf R, Lacquet LK. Prognosis of unsuspected but completely resectable N2 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1993;56:300–4.
87. 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.
88. De Leyn P, Schoonooghe P, Deneffe G, Van Raemdonck D,

- Coosemans W, Vanteenkiste J, Lerut T. Surgery for non-small cell lung cancer with unsuspected metastasis to ipsilateral mediastinal or subcarinal nodes (N2 disease). *Eur J Cardiothorac Surg* 1996;10:649–54.
89. Cerfolio RJ, Bryant AS. Survival of patients with unsuspected N2 (stage IIIA) nonsmall-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2008;86:362–7.
90. Detterbeck F. What to do with “surprise” N2?: intraoperative management of patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2008;3:289-302.
91. Wu YI, Huang ZF, Wang SY, Yang XN, Ou W. A randomized trial of systematic nodal dissection in resectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2002;36:1-6
92. Lardinois D, Suter H, Hakki H, Rousson V, Betticher D, Ris HB. Morbidity, survival, and site of recurrence after mediastinal lymph-node dissection versus systematic sampling after complete resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2005;80:268-7.
93. Brichkov I, Keller SM. Intraoperative staging and surgical management of stage IIIA/N2 non-small cell lung cancer. *Thorac Surg Clin.* 2008;18:381-91.
94. Watanabe Y, Shimizu J, Oda M, Hayashi Y, Tatsuzawa Y, Watanabe S, Yoshida M, Iwa T. Improved survival in left non-small-cell N2 lung cancer after more extensive operative procedure. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1991;39:89-94.
95. Darling GE, Allen MS, Decker PA, Ballman K, Malthaner RA, Inculet RI,

- Jones DR, McKenna RJ, Landreneau RJ, Rusch VW, Putnam JB Jr. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141:662-70.
96. Maniwa T, Okumura T, Isaka M, Nakagawa K, Ohde Y, Kondo H. Recurrence of mediastinal node cancer after lobe-specific systematic nodal dissection for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;44:e59-64.
97. Rami-Porta R. Leave no lymph nodes behind! *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;44:e64-5.
98. Riquet M, Manac'h D, Le Pimpec-Barthes F, Dujon A, Chehab A. Prognostic significance of surgical-pathologic N1 disease in non-small cell lung cancer of the lung. *Ann Thorac Surg.* 1999;67:1572-6.
99. Ou W, Sun HB, Ye X, Zhang BB, Yang H, Fang Q, Li P, Wang SY. Adjuvant carboplatin-based chemotherapy in resected stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5:1033–41.
100. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA, Diekemper R, Detterbeck FC, Arenberg DA. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e314S–40S.
101. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radio-therapy for

non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev
2005:CD002142.

102. Rami-Porta R. How new staging affects surgical perspectives. J
Thorac Oncol. 2009;4:S150-2.

- 10 -

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DERIVADA DE ESTA TESIS



F-092

EXTENDED CERVICAL MEDIASTINOSCOPY: MATURE RESULTS OF A CLINICAL PROTOCOL FOR STAGING BRONCHOGENIC CARCINOMA OF THE LEFT LUNG

Carme Obiols¹, S. Call¹, R. Rami-Porta¹, J. C. Trujillo¹, M. Iglesias¹, R. Saumench¹,
M. Serra-Mitjans¹, G. Gonzalez-Pont², J. Belda¹

¹*Thoracic Surgery Service, University Hospital of Mútua de Terrassa, Terrassa/SPAIN,*

²*Department of Pathology, University Hospital of Mútua de Terrassa, Terrassa/SPAIN*

Objectives

To evaluate the accuracy of extended cervical mediastinoscopy (ECM) in the staging of bronchogenic carcinoma (BC) of the left lung based on our updated experience.

Methods

From 1998 to 2003, 89 patients underwent routine ECM for staging of BC of the left lung. In 2004, routine positron emission tomography (PET) was included in our staging protocol and ECM was reserved for those with positive mediastinal or hilar PET images, large lymph nodes on CT scan or central tumours. Following this protocol, from 2004 to 2010, we performed 132 selective ECM. ECM was considered positive when metastatic nodes or tumour involvement directly in the subaortic or paraaortic regions was confirmed pathologically. Patients with negative ECM underwent subsequent thoracotomy for tumour resection and systematic nodal dissection (SND).

Results

221 ECM were performed from 1998 to 2010 (89 routine and 132 selective). In the routine ECM protocol, 4 cases were positive and thoracotomy was contraindicated. The remaining 85 patients were operated and 5 had nodal disease in subaortic (LN5) or paraaortic (LN6) stations. In the selective ECM protocol (n=188), 132 patients underwent ECM and in 19 it was positive; the remaining 113 patients underwent thoracotomy and SND found involved LN5 or LN6 in 6 patients; the other 56 patients underwent direct thoracotomy and 4 had positive LN5 or LN6. Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy of ECM was 0.67, 1, 1, 0.94 and 0.95, respectively. The staging values of routine / selective ECM protocols were: 0.44 / 0.65, 1/1, 1/1, 0.94 / 0.94 and 0.94 / 0.95, respectively.

Conclusions

Selective ECM protocol according to CT and PET findings has high negative predictive value and accuracy. Therefore, its selective use is recommended because it saves around 30% ECM without decreasing staging values of the current protocol.

Disclosure: All authors have declared no conflicts of interest.

Extended cervical mediastinoscopy: mature results of a clinical protocol for staging bronchogenic carcinoma of the left lung[†]

Carme Obiols^{a,*}, Sergi Call^a, Ramon Rami-Porta^a, Manuela Iglesias^a, Roser Saumench^a, Mireia Serra-Mitjans^a,
Guadalupe Gonzalez-Pont^b and Jose Belda^a

^a Thoracic Surgery Service, Mutua Terrassa University Hospital, University of Barcelona, Terrassa, Barcelona, Spain

^b Department of Pathology, Mutua Terrassa University Hospital, University of Barcelona, Terrassa, Barcelona, Spain

* Corresponding author. Thoracic Surgery Service, Mutua Terrassa University Hospital, Pl. Dr. Robert 5, 08221 Terrassa, Barcelona, Spain. Tel: +34-93-7365050; fax: +34-93-7365059; e-mail: carme_obiols@hotmail.com (C. Obiols).

Received 19 July 2011; received in revised form 21 September 2011; accepted 27 September 2011

Abstract

OBJECTIVE: The objective of this study is to evaluate the accuracy of extended cervical mediastinoscopy (ECM) in the staging of bronchogenic carcinoma (BC) of the left lung based on our updated experience.

METHODS: From 1998 to 2003, 89 patients underwent routine ECM for staging of BC of the left lung. In 2004, routine positron emission tomography (PET) was included in our staging protocol and ECM was reserved for those with positive mediastinal or hilar PET images, large lymph nodes on computed tomography (CT) scan or central tumours. Following this protocol, from 2004 to 2010, we performed 132 selective ECM. ECM was considered positive when metastatic nodes or tumour involvement directly in the subaortic or para-aortic regions was confirmed pathologically. Patients with negative ECM underwent subsequent thoracotomy for tumour resection and systematic nodal dissection (SND).

RESULTS: Two hundred and twenty-one ECMs were performed from 1998 to 2010 (89 routine and 132 selective). In the routine ECM protocol, four cases were positive and thoracotomy was contraindicated. The remaining 85 patients were operated and five had nodal disease in subaortic (LN5) or para-aortic (LN6) stations. In the selective ECM protocol ($n = 188$), 132 patients underwent ECM and in 19 it was positive; the remaining 113 patients underwent thoracotomy and SND found involved LN5 or LN6 in six patients; the other 56 patients underwent direct thoracotomy and four had positive LN5 or LN6. Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy of ECM were 0.67, 1, 1, 0.94 and 0.95, respectively. The staging values of routine/selective ECM protocols were 0.44/0.65, 1/1, 1/1, 0.94/0.94 and 0.94/0.95, respectively.

CONCLUSIONS: Selective ECM protocol according to CT and PET findings has high negative predictive value and accuracy. Therefore, its selective use is recommended because it saves around 30% ECM without decreasing staging values of the current protocol.

Keywords: Extended cervical mediastinoscopy • Bronchogenic carcinoma • Staging

INTRODUCTION

The importance of assessing the involvement of mediastinal lymph nodes in lung cancer is well-established, determining prognosis and therapeutic options. Bronchogenic carcinoma (BC) of the left lung can metastasize to nodes of the aorto-pulmonary window, especially if it is located in the upper lobe and hilum. In order to surgically explore the subaortic and para-aortic nodes, a left anterior mediastinotomy was traditionally needed [1]. These nodal stations can also be reached by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) [2–4], but there are no specific reports on that indication. Extended cervical mediastinoscopy (ECM), a technique described by Specht in 1965 [5] and popularized by Ginsberg [6] for staging BC of the left lung, allows the

assessment of para-aortic and subaortic nodal stations through the same incision of the standard cervical mediastinoscopy (SCM).

This paper describes our updated experience [7] in this technique comparing two different protocols in two periods: in the first period, from 1998 to 2003, ECM was performed routinely, regardless of the results of computed tomography (CT); and in the second period, from 2004 to 2010, when positron emission tomography (PET) was routinely indicated for clinical staging, ECM was performed selectively, according to the results of CT and PET.

MATERIAL AND METHODS

From 1998 to 2010, 221 ECM were performed in patients with suspected or diagnosed BC of the left lung. We have compared two different periods with some differences in the staging

[†]Presented at the 19th European Conference on General Thoracic Surgery, Marsellie, France, 5–8 June 2011.

protocols, one of them with routine ECM and the other with selective ECM depending on the results of CT and PET.

From 1998 to 2003, the first staging protocol included bronchoscopy, CT of the chest and upper abdomen, and bone scan; CT of the brain was reserved for symptomatic patients or in locally advanced tumours. Surgical exploration of the mediastinum was performed routinely (SCM for tumours of the right lung, and SCM with ECM for tumours of the left lung), regardless of the findings on CT scan. According to this protocol, 89 patients underwent ECM to assess the involvement of para-aortic and subaortic nodes.

Since 2004, with the introduction of PET in our staging protocol, surgical exploration of the mediastinum (SEM) was selectively performed according to the results of CT and PET. Bone scan was not performed routinely anymore. Therefore, SEM was performed in these situations: in case of enlarged lymph nodes on CT scan (over 1 cm in the short axis), in central tumours or in mediastinal/hilar abnormal uptake on PET scan. According to this protocol, 132 patients underwent ECM, and 56 patients underwent thoracotomy directly.

In both periods, operability was similarly assessed: medical history and physical examination, complete blood analysis, electrocardiogram, pulmonary function test and ventilation-perfusion lung scan in patients with FEV1 of 2000 ml or less and tumours requiring pneumonectomy, or with FEV1 of 1500 ml or less and tumours requiring lobectomy.

The surgical exploration of the mediastinum started with a mediastinoscopy. In this procedure, right and left paratracheal nodes and subcarinal nodes were biopsied or removed. In case of macroscopically suspicious nodal involvement, a sample of the node was sent for frozen section. In those cases with confirmation of malignancy, no more biopsies were carried out. However, in patients with left lung tumours, if mediastinoscopy did not show malignancy, the exploration was completed with an ECM to explore the para-aortic and subaortic nodal stations, which cannot be reached by a standard mediastinoscopy.

ECM is performed through the same incision used for mediastinoscopy. Blunt digital dissection between the innominate artery and left carotid artery is performed, moving above the aortic arch and under the left innominate vein. This manoeuvre allows the introduction of the mediastinoscope obliquely over the aortic arch to reach the subaortic nodal station. If the mediastinoscope is slightly rotated medially, the para-aortic nodes can be reached [6, 7].

ECM was considered positive when either tumour metastases in the lymph nodes or direct tumour involvement in the subaortic and para-aortic stations was pathologically confirmed. Patients with positive ECM either received definitive chemoradiotherapy or induction chemotherapy or chemoradiotherapy and further restaging if there was no evidence of disease progression. Patients with negative mediastinoscopy and ECM underwent thoracotomy for lung resection and systematic nodal dissection (SND). SND was considered the gold standard to compare the negative results of ECM. Pathological findings were reviewed and staging values (sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and diagnostic accuracy) were calculated using the standard formulas. Chi-square test was used for group comparison when appropriate. A *p*-value of <0.05 was considered significant. Confidence intervals were calculated using the CIA (Confidence Interval Analysis, v. 1.0) software package (Martin J. Gardiner & British Medical Journal, 1989).

RESULTS

From 1998 to 2010, 221 ECM were performed in patients with diagnosed or suspected carcinoma of the left lung (89 ECM were performed routinely and 132 selectively). There were 206 men and 15 women with an average age of 65 years (range: 44–83 years). The clinical characteristics of patients in both periods are shown in Table 1.

In the routine ECM protocol, 89 patients underwent ECM. It was positive in four and thoracotomy was contraindicated. The remaining 85 patients with negative ECM underwent thoracotomy for lung resection and SND. In five patients, SND showed nodal involvement in subaortic or para-aortic stations. These cases were considered false-negative results of ECM.

In the group of selective ECM, 132 out of 188 patients with diagnosed or suspected left lung cancer underwent ECM according to the results on CT and PET scan, and the remaining 56 underwent direct thoracotomy. ECM was positive in 19 patients and thoracotomy was contraindicated. The remaining 113 patients with negative ECM underwent thoracotomy with SND. In six cases SND showed nodal involvement in the subaortic or para-aortic stations. Finally, in the 56 patients who underwent direct thoracotomy, SND showed N2 disease in subaortic or para-aortic stations in four. These cases were considered false-negative of the protocol.

The staging values of the technique and the protocol are shown in Tables 2 and 3, respectively.

Complication rate was 2.3% with two cases of mild mediastinitis, treated with superficial wound drainage and antibiotics; one ventricular fibrillation treated with intraoperative defibrillation; one superficial wound infection treated with wound drainage; and one haemorrhage that was solved with compression. There was no mortality associated to the procedure in this series.

Table 1: Clinical characteristics of lung cancer patients in both periods

	Routine ECM protocol (1998–2003)	Selective ECM protocol (2004–2010) ^a	<i>P</i> -value
<i>n</i>	89	188 (132 + 56) ^b	
Age (years)	65	65	NS
Sex			0.11
Male	83 (93.3%)	163 (86.7%)	
Female	6 (6.7%)	25 (13.3%)	
Histology			0.16
Sq cell ca	45 (50.6%)	70 (37.2%)	
Adenocarcinoma	22 (24.7%)	64 (34%)	
Large cell ca	13 (14.6%)	27 (14.4%)	
Others	9 (10.1%)	27 (14.4%)	
Type of lung resection			<0.001
Lobectomy	46 (54.1%)	136 (80.4%)	
Pneumonectomy	27 (31.7%)	16 (9.4%)	
Wedge resection	5 (5.9%)	9 (5.3%)	
Exploratory thoracotomy	7 (8.2%)	8 (4.7%)	

n: number of patients; Sq cell ca: squamous cell carcinoma; Large cell ca: large cell carcinoma; NS: not statistically significant.

^aStaging protocol according to CT and PET findings.

^bIncluding 132 ECM and 56 direct thoracotomies.

DISCUSSION

Mediastinal staging of BC of the left lung includes the exploration of right and left paratracheal, subcarinal, para-aortic and subaortic lymph nodes. To assess the aortopulmonary window, traditionally an anterior mediastinotomy (Chamberlain's procedure) was performed in addition to SCM. In 1965, Specht described the ECM, in which, using the same incision of the

SCM, an exploration of the aorto-pulmonary window was possible [5]. In 1987, Ginsberg popularized this technique for staging purposes [6] and we perform ECM according to his description. After digital dissection, a passage is created to advance the mediastinoscope over the aortic arch, between the innominate artery and the left carotid artery, under the left innominate vein. In our first patients, ECM was combined with parasternal mediastinotomy in order to certify the correct placement of the mediastinoscope. Other authors have described some modification to this technique, in which the dissection is made in the retro-sternal space, between the anterior surface of the innominate vein and the posterior surface of the sternum. However, this variation does not seem to influence the results [8, 9]. Another surgical procedure to stage para-aortic and subaortic nodes is VATS. This technique can also assess the intrathoracic spread and evaluate the primary lung tumour, but there are few reports on the specific indication of nodal staging [2-4].

In the past few years, new non-invasive techniques have been described and developed. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) and endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) have demonstrated high accuracy for mediastinal staging, especially if EBUS and EUS are combined and if a systematic exploration is performed [10]. The ESTS guidelines for preoperative lymph node staging recommend a non-invasive technique as first mediastinal staging test, if available. However, if this test shows a negative result, a surgical mediastinal procedure is required, owing to the low negative predictive value of these techniques [11]. Moreover, the para-aortic and subaortic stations are more difficult to reach using EUS-FNA owing to the intervening pulmonary artery and aorta and some authors have described a lower negative predictive value in cases of left lung cancer [12].

In the present series, we have updated our experience in this staging procedure [7]. The comparative results of both periods are shown in Table 4. Despite the incorporation of new staff members in the most recent period, the staging values of the technique are very similar. These results show that, after an appropriate teaching period, this technique can be reliably performed. Regarding the patient's characteristics, there are no statistical differences in both periods except on the type of lung resection performed. There was a greater percentage of pneumonectomies from 1998 to 2004 in comparison with the last period, 31.7 vs. 9.4%, respectively. This fact shows that the current tendency in most thoracic surgery services is to try to preserve lung function and to avoid the higher morbidity of pneumonectomies.

Table 2: Staging values of routine/selective ECM

	Routine ECM value (95%CI) (1998-2003)	Selective ECM value (95%CI) (2004-2010)
<i>n</i>	89	132 (65) ^a
Sensitivity	0.44 (0.14-0.79)	0.76 (0.55-0.91)
Specificity	1 (0.96-1)	1 (0.97-1)
Positive predictive value	1 (0.4-1)	1 (0.82-1)
Negative predictive value	0.94 (0.87-0.98)	0.95 (0.88-0.98)
Diagnostic accuracy	0.94 (0.94-1)	0.95 (0.91-0.99)

CI: confidence interval; *n*: number of patients.
^aNew cases of this updated study.

Table 3: Staging values of the routine and selective protocol

	Routine ECM protocol value (95%CI) (1998-2003)	Selective ECM protocol value (95%CI) (2004-2010) ^a
<i>n</i>	89	188 (132 + 56) ^b
Sensitivity	0.44 (0.14-0.79)	0.65 (0.46-0.82)
Specificity	1 (0.96-1)	1 (0.98-1)
Positive predictive value	1 (0.4-1)	1 (0.82-1)
Negative predictive value	0.94 (0.87-0.98)	0.94 (0.89-0.97)
Diagnostic accuracy	0.94 (0.94-1)	0.94 (0.88-0.99)

CI: confidence interval; *n*: number of patients.
^aStaging protocol according to CT and PET findings.
^bIncluding 132 ECM and 56 direct thoracotomies.

Table 4: Staging values of selective ECM in all periods

	Original selective ECM series [7] value (95%CI) (2004-2007)	Updated selective ECM series value (95%CI) (2008-2010)	Global selective ECM series value (95%CI) (2004-2010)
<i>n</i>	67	65	132
Sensitivity	0.75 (0.43-0.93)	0.77 (0.46-0.95)	0.76 (0.55-0.91)
Specificity	1 (0.92-1)	1 (0.93-1)	1 (0.97-1)
Positive predictive value	1 (0.66-1)	1 (0.70-1)	1 (0.82-1)
Negative predictive value	0.95 (0.86-0.99)	0.94 (0.85-0.99)	0.94 (0.88-0.98)
Diagnostic accuracy	0.95 (0.88-0.99)	0.95 (0.87-0.99)	0.95 (0.91-0.99)

CI: confidence interval; *n*: number of ECM performed.

Since ECM was performed selectively, we have observed that staging values of the protocol remain similar, with a decrease in the number of ECM performed (around 30%). For this reason, we recommend performing this technique selectively, according to results of CT and PET scan.

Regarding the sensitivity of this procedure, when ECM is performed selectively, the sensitivity increases (from 0.44 to 0.76). This could probably be explained by the increase in the prevalence of N2-N3 disease in patients with enlarged lymph nodes or increased uptake in PET scan. Therefore, ECM sensitivity in the selective protocol is similar to other published series (ranging between 0.62 and 0.83) in which ECM was indicated in patients with enlarged lymph nodes [6-9].

Complications related to ECM are infrequent in all published reports [6-9]. In this updated series, with 65 additional patients, a low rate of complications persists (2.3%).

In conclusion, ECM is a useful and safe technique to assess nodal disease or direct tumour involvement in the subaortic or para-aortic stations. Its selective use according to the findings of CT and PET scans saves around 30% ECM, without decreasing the negative predictive value and accuracy.

ACKNOWLEDGEMENT

We thank Salvador Quintana, MD, from the Intensive Care Unit and Statistical Department of Mutua Terrassa University Hospital for his assistance in the statistical revision of this manuscript.

Conflict of interest: none declared.

REFERENCES

- [1] McNeill TM, Chamberlain JM. Diagnostic anterior mediastinotomy. *Ann Thorac Surg* 1966;2:532-9.
- [2] Naruke T, Asamura H, Kondo H, Tsuchiya R. Thoracoscopy for staging of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1993;56:661-3.
- [3] Wain JC. Video-assisted thoracoscopy and the staging of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1993;56:776-8.
- [4] Mouroux J, Venissac N, Alifano M. Combined video-assisted thoracoscopy in the management of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1698-704.
- [5] Specht G. Erweiterte Mediastinoskopie. *Thoraxchir Vask Chir* 1965;13:401-7.
- [6] Ginsberg RJ, Rice TW, Goldberg M, Waters PF, Schmockler BJ. Extended cervical mediastinoscopy. A single staging procedure for bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;94:673-8.
- [7] Call S, Rami-Porta R, Serra-Mitjans M, Saumench R, Bidegain C, Iglesias M *et al.* Extended cervical mediastinoscopy in the staging of bronchogenic carcinoma of the left lung. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:1081-4.
- [8] López L, Varela A, Freixinet J, Quevedo S, Lopez Pujol J, Rodriguez de Castro F *et al.* Extended cervical mediastinoscopy: prospective study of fifty cases. *Ann Thorac Surg* 1994;57:555-8.
- [9] Freixinet Gilart J, Gámez García P, Rodríguez de Castro P, Rodríguez Suarez P, Santana Rodríguez N, Varela de Ugarte A. Extended cervical mediastinoscopy in the staging of bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1641-3.
- [10] Herth FJ, Krasnik M, Kahn N, Eberhardt R, Ernst A. Combined endoscopic-endobronchial ultrasound-guided fine-needle aspiration of mediastinal lymph nodes through a single bronchoscope in 150 patients with suspected lung cancer. *Chest* 2010;138:790-4.
- [11] De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, Rami-Porta R, Passlick B, Zielinski M *et al.* ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:1-8.
- [12] Talebian M, von Bartheld MB, Braun J, Versteegh MI, Dekkers OM, Rabe KF *et al.* EUS-FNA in the preoperative staging of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010;69:60-5.

Extended cervical mediastinoscopy

Sergi Call*, Ramon Rami-Porta and Carme Obiols

Thoracic Surgery Service, Mutua Terrassa University Hospital, University of Barcelona, Terrassa, Barcelona, Spain

* Corresponding author. Thoracic Surgery Service, Mutua Terrassa University Hospital, Pl. Dr. Robert 5, 08221 Terrassa, Barcelona, Spain. Tel: +34-93-7365050; fax: +34-93-7365059; e-mail: 38641scc@comb.cat (S. Call).

Received 20 March 2012; received in revised form 22 June 2012; accepted 2 July 2012

Summary

Surgical exploration of subaortic and para-aortic lymph nodes has traditionally required the combination of standard cervical mediastinoscopy and left anterior mediastinotomy. Video-assisted thoracoscopic surgery is another technique that allows the exploration of these nodal stations. Extended cervical mediastinoscopy is a useful and safe technique for the assessment of para-aortic and subaortic nodal stations through the same incision of the standard cervical mediastinoscopy.

Keywords: Extended cervical mediastinoscopy • Bronchogenic carcinoma • Staging

INTRODUCTION

Bronchogenic carcinoma (BC) of the left lung can metastasize to lymph nodes of the aorto-pulmonary window, especially if it is located in the upper lobe and hilum. Surgical exploration of subaortic and para-aortic nodes has traditionally required the combination of standard cervical mediastinoscopy [1, 2] and left anterior mediastinotomy [3]. Video-assisted thoracoscopic surgery is another technique that allows exploring these nodal stations, but there are no specific reports on that indication [4-7]. Extended cervical mediastinoscopy (ECM), a technique described by Specht in 1965 [8] and popularized by Ginsberg in 1987 [9, 10] for staging BC of the left lung, allows determining mediastinal nodal disease or tumour involvement in the subaortic and para-aortic spaces through the same incision of the standard cervical mediastinoscopy. After performing 221 procedures from 1998 to 2010, we reported a negative predictive value and accuracy of 0.95. Regarding the sensitivity of this procedure, this value increased when ECM was indicated selectively according to the results of computed tomography (CT) and positron emission tomography (PET) in comparison with its routine indication (from 0.44 to 0.76) [11]. Complications related to ECM are infrequent in all published reports. After performing this technique for more than ten years, our complication rate is 2.3% [11].

OPERATIVE STEPS

Anaesthetic considerations and patient's position

Under general anaesthesia and orotracheal intubation, the patient is placed in the supine decubitus position. A long sand or rubber cushion is positioned under the patient's shoulders to raise the chest slightly. The patient's head is allowed to rest on a circular

rubber pillow to prevent lateral displacement of the head during the procedure. In this position the patient's neck is hyperextended and the trachea is clearly exposed.

Instrumentation

There are no specific instruments for ECM. The same standard mediastinoscopy instruments are used (Photo 1).

Standard mediastinoscopy

A 3-5-cm long collar incision is performed above the superior margin of the sternum. The subcutaneous tissue and the platysma are incised, and dissection is carried out deeply into the cervical midline. The paratracheal muscles and pretracheal fatty tissue are separated laterally. The pretracheal fascia is held with forceps and incised with scissors. The pretracheal fascia is further separated from the trachea by finger dissection. After performing a systematic palpation of the anatomical landmarks of the upper mediastinum (innominate artery, aortic arch, trachea and left and right inferior paratracheal spaces), a peritracheal space is created and the mediastinoscope is inserted.

Mediastinal lymph node biopsy is started following the recommendations of the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) guidelines for preoperative staging: right and left inferior paratracheal and subcarinal stations should be explored and their nodes biopsied or removed [12] (Video 1). In case of macroscopically suspicious nodal involvement, a sample of the node is sent for frozen section. In cases of confirmed malignancy, no more biopsies are carried out, especially if N3 disease is confirmed intraoperatively.

Extended cervical mediastinoscopy

In patients with left lung tumours, if mediastinoscopy is negative, the exploration is completed with an ECM to assess the

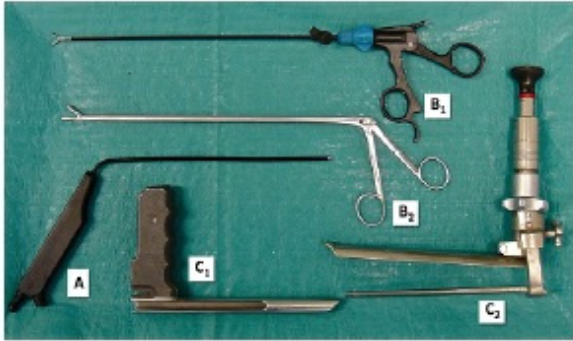


Photo 1: Basic instrument set. (A) Dissection-coagulation-suction cannula. (B₁) Rotating biopsy forceps with a connector pin for unipolar coagulation, size 5 mm. (B₂) Biopsy forceps with oval jaws, size 8 mm × 16 mm. At the moment, there are two types of videomediastinoscopes: (C₁) Lerut videomediastinoscope. (C₂) Two-bladed spreadable videomediastinoscope of Linder-Dahan. Although this last one has a larger diameter than Lerut's, there are no differences in using one scope or the other to perform the extended cervical mediastinoscopy.



Video 1: Standard videomediastinoscopy. Systematic mediastinal lymph node biopsy is performed following the recommendations of the ESTS guidelines for preoperative lymph node staging. For tumours of the left lung it is recommended to start biopsying the right paratracheal nodes to rule out N3 disease, then to follow with the subcarinal nodes and finally with the left paratracheal nodes.

para-aortic and subaortic nodal stations, which cannot be reached by a standard mediastinoscopy.

ECM is performed through the same cervical incision used for mediastinoscopy. Blunt digital dissection between the innominate artery and the left carotid artery is performed moving above the aortic arch and under the left innominate vein (Photo 2 and Video 2). In the technique described by López *et al.* [13] and Freixinet Gilart *et al.* [14], the dissection is made in the retrosternal space, between the anterior surface of the innominate vein and the posterior surface of the sternum. This technical variation does not seem to influence the results.

After digital dissection to create a passage, over or under the left innominate vein, the mediastinoscope is advanced over the aortic arch between the innominate artery and the left carotid artery (Photo 3, Videos 3 and 4). Lymph nodes can be found among fatty tissue. By moving the mediastinoscope medially, the

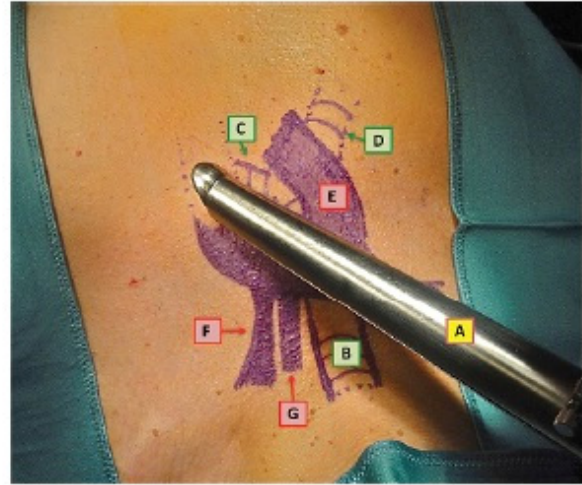


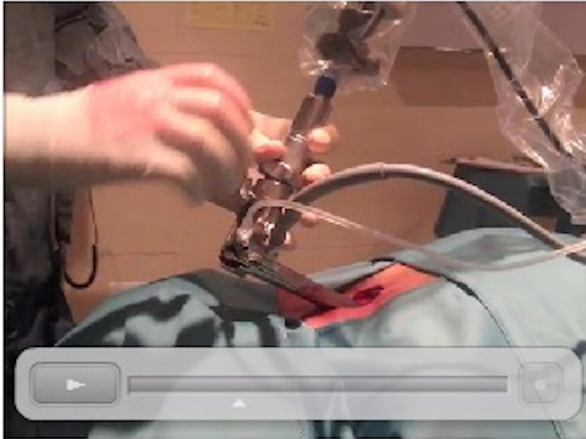
Photo 2: The scheme of the relationship of the mediastinoscope with the main airway, aortic arch and supra-aortic vessels; A: mediastinoscope; B: trachea; C: left main bronchus; D: right main bronchus; E: aortic arch; F: left subclavian artery; G: left carotid artery.



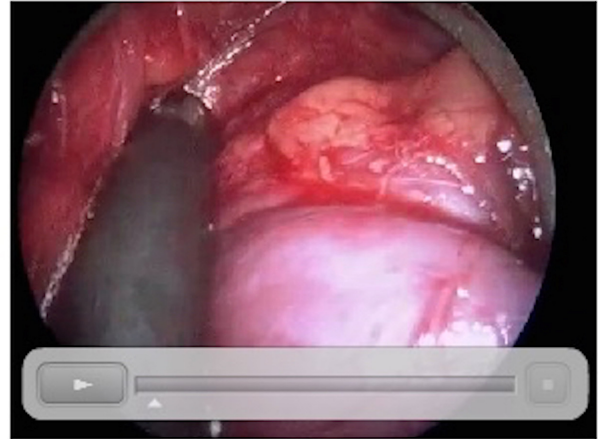
Video 2: From the cervical incision used for mediastinoscopy and using finger dissection, a pathway is created over the aortic arch, between the innominate artery and the left carotid artery, over or under the innominate vein.



Photo 3: Mediastinoscope insertion. The mediastinoscope is inserted obliquely and it is advanced over the aortic arch between the innominate artery and the left carotid artery to reach the subaortic space.



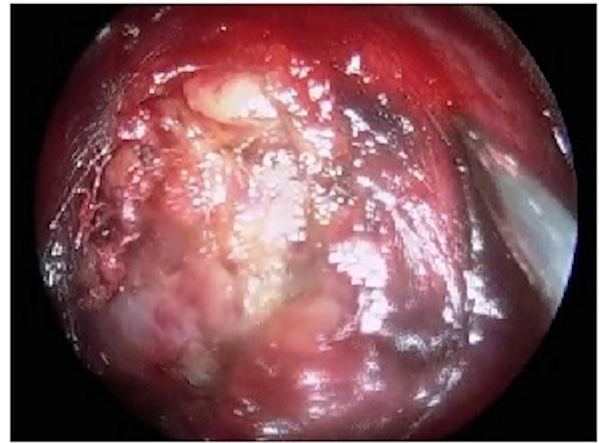
Video 3: The mediastinoscope is inserted obliquely through the cervical incision and it is carefully advanced over the aortic arch between the innominate artery and the left carotid artery.



Video 5: Blunt dissection of the subaortic space is carried out with the dissection-coagulation-suction cannula.



Video 4: The endoscopic view during the mediastinoscope insertion. In this case, the mediastinoscope is advanced over the left innominate vein.



Video 6: To ensure that the structure to be biopsied is not a vessel, a puncture test is performed using a glass cannula with a needle connected to suction. After puncture, a safe biopsy will be taken (see video 9).

para-aortic nodes also can be explored, although differentiating between the subaortic and para-aortic nodes is difficult because the mobilization of the mediastinoscope is limited by the bony structures of the chest wall. Before biopsying nodes of this location, it is recommended to puncture any structure of dubious nature (Videos 5–7).

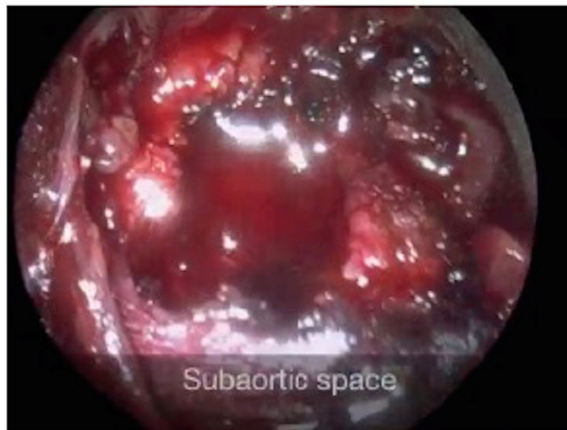
One limitation of ECM is that it does not allow the surgeon to palpate the subaortic space properly. If palpation is needed to differentiate between mere contact and tumour invasion in this area, then parasternal mediastinotomy is recommended.

Closure and postoperative care

At the end of the procedure, all biopsies sites (including lymph node stations biopsied at standard mediastinoscopy) are checked (Video 8). The coagulation of biopsied lymph nodes or peritracheal fatty tissue is enough to control bleeding. The paratracheal muscles are not sutured to the midline. This facilitates a second mediastinoscopy, if it is needed. The incision is closed in two layers:



Video 7: Biopsy of the subaortic space using a 5-mm biopsy forceps. This patient had a direct tumour involvement of this nodal station.



Video 8: All lymph node stations biopsied in the standard videomediastinoscopy (subcarinal, left and right paratracheal stations) and in extended cervical mediastinoscopy (subaortic and para-aortic stations) are checked.

platysma and subcutaneous tissue together with 2-0 continuous absorbable suture, and the skin with 3-0 absorbable intradermal suture. Drainage is not necessary.

The patient can be discharged on the same day, if an outpatient surgery programme is active in the hospital, or the next day. Postoperative chest X-rays are not necessary unless something unusual has occurred during (opening of the mediastinal pleura or bleeding) or after surgery (fever, dyspnoea or chest pain).

RESULTS AND DISCUSSION

From 1998 to 2010, 221 ECMs were performed in patients with diagnosed or suspected carcinoma of the left lung: 89 ECMs were performed routinely and 132 selectively according to the results on CT and PET scan. Patients with a negative mediastinoscopy and negative ECM underwent thoracotomy for lung resection and systematic nodal dissection. Systematic nodal dissection was considered the gold standard to compare the negative results of ECM. Patients with a positive ECM either received definitive chemoradiotherapy or induction chemotherapy or chemoradiotherapy and further restaging if there was no evidence of disease progression. The positive predictive value and specificity of the technique in both periods were 1. The rest of the staging values are shown in Table 1 [11].

Regarding the sensitivity of this procedure in this series, when ECM was performed selectively, the sensitivity increased (from

Table 1: Staging values of routine/selective extended cervical mediastinoscopy

	Routine ECM value (95% CI) (1998–2003)	Selective ECM value (95% CI) (2004–2010)
N	89	132
Sensitivity	0.44 (0.14–0.79)	0.76 (0.55–0.91)
Negative predictive value	0.94 (0.87–0.98)	0.95 (0.88–0.98)
Accuracy	0.94 (0.94–1)	0.95 (0.91–0.99)

CI: confidence interval; N: number of patients; ECM: extended cervical mediastinoscopy.

Table 2: Staging values of published series of extended cervical mediastinoscopies

Author	N	Sensitivity	Specificity	Accuracy	PPV	NPV
Ginsberg et al. [9]	100	0.69	1	0.91	1	0.89
López et al. [13]	46	0.83	1	0.98	1	0.97
Fréxinet et al. [14]	106	0.81	1	0.95	1	0.91
Metin et al. [15]	55	0.69	1	0.91	1	0.89
Obiols et al. [11]	221	0.67	1	0.94	1	0.95

N: number of patients; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value.

0.44 to 0.76). This could probably be explained by the increase in the prevalence of N2-N3 disease in patients with enlarged lymph nodes or increased uptake on the PET scan. Therefore, the sensitivity of the ECM in the selective protocol is similar to other published series (ranging between 0.62–0.83) in which ECM was indicated in patients with enlarged lymph nodes on CT [9, 11, 13–15] (Table 2).

Complications related to the technique are infrequent and some authors suggest that ECM has less postoperative morbidity than anterior mediastinotomy and video-assisted thoracoscopic surgery [16]. The complication rate of our series is 2.3% with two cases of mild mediastinitis, treated with superficial wound drainage and antibiotics; one ventricular fibrillation, treated with intra-operative defibrillation; one superficial wound infection, treated with wound drainage; and one haemorrhage that was solved with compression [11].

CONCLUSION

ECM is a useful and safe technique with little morbidity that allows determining mediastinal nodal disease or direct tumour involvement of the subaortic and para-aortic spaces with a high accuracy and high negative predictive value. Its selective use according to the findings of CT and PET scans seems more advisable than its routine use to stage BC of the left lung.

REFERENCES

- [1] Carless E. Mediastinoscopy: a method of inspection and palpation in the superior mediastinum. *Dis Chest* 1959;36:343–52.
- [2] Pearson FG, Nelers JM, Henderson RD, Delarue NC. The role of mediastinoscopy in the selection of treatment for bronchial carcinoma with involvement of superior mediastinal nodes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972;64:382–90.
- [3] McNeill TM, Chamberlain JM. Diagnostic anterior mediastinotomy. *Ann Thorac Surg* 1966;2:532–9.
- [4] Naruke T, Asamura H, Kondo H, Tsuchiya R, Suemasu K. Thoracoscopy for staging of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1993;56:661–3.
- [5] Wain JC. Video-assisted thoracoscopy and the staging of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1993;56:776–8.
- [6] Roviato GC, Roviato G, Varoli F, Rebuffat C, Vergani C, Maciocco M, Scalambra SM, Sonnino D, Gozi G. Videothoracoscopic staging and treatment of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995;59:971–4.
- [7] Mouroux J, Venissac N, Alifano M. Combined video-assisted thoracoscopy in the management of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1698–704.
- [8] Specht G. Erweiterte Mediastinoskopie. *Thoraxchir Vask Chir* 1965;13:401–7.

- [9] Ginsberg RJ, Rice TW, Goldberg M, Waters PF, Schmocker BJ. Extended cervical mediastinoscopy. A single staging procedure for bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;94:673-8.
- [10] Ginsberg RJ. Extended cervical mediastinoscopy. *Chest Surg Clin N Am* 1996;6:21-30.
- [11] Obiols C, Call S, Rami-Porta R, Iglesias M, Saumench R, Serra-Mitjans M, Gonzalez-Pont G, Belda J. Extended cervical mediastinoscopy: mature results of a clinical protocol for staging bronchogenic carcinoma of the left lung. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:1043-6.
- [12] De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, Rami-Porta R, Passlick B, Zielinski M, Waller DA, Lerut T, Weder W. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:1-8.
- [13] López L, Varela A, Freixinet J, Quevedo S, Lopez Pujol J, Rodriguez de Castro F, Salvatierra A. Extended cervical mediastinoscopy: prospective study of fifty cases. *Ann Thorac Surg* 1994;57:555-8.
- [14] Freixinet Gilart J, Gamez Garcia P, Rodriguez de Castro P, Rodriguez Suarez P, Santana Rodriguez N, Varela de Ugarte A. Extended cervical mediastinoscopy in the staging of bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1641-3.
- [15] Metin M, Citak N, Sayar A, Pekcolaklar A, Melek H, Kök A, Gurses A. The role of extended cervical mediastinoscopy in staging of non-small cell lung cancer of the left lung and a comparison with integrated positron emission tomography and computed tomography: does integrated positron emission tomography and computed tomography reduce the need for invasive procedures? *J Thorac Oncol* 2011;6:1713-9.
- [16] Hacıbrahimoglu G, Cevik A, Bedirhan MA, Kutlu CA. Late complication of extended cervical mediastinoscopy. *Can J Surg* 2004;47:223-4.



GENERAL THORACIC SURGERY:

The *Annals of Thoracic Surgery* CME Program is located online at <http://www.annalsthoracicsurgery.org/cme/home>. To take the CME activity related to this article, you must have either an STS member or an individual non-member subscription to the journal.

Survival of Patients With Unsuspected pN2 Non-Small Cell Lung Cancer After an Accurate Preoperative Mediastinal Staging

Carme Obiols, MD, Sergi Call, MD, FETCS, Ramon Rami-Porta, MD, PhD, Juan Carlos Trujillo-Reyes, MD, Roser Saumench, MD, Manuela Iglesias, MD, Mireia Serra-Mitjans, MD, Guadalupe Gonzalez-Pont, MD, PhD, and Jose Belda-Sanchís, MD, PhD

Departments of Thoracic Surgery, and Pathology, Hospital Universitari Mutua Terrassa, University of Barcelona, Barcelona, Spain

GENERAL THORACIC

Background. The aim of this study is to analyze the survival of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) without clinical suspicion of mediastinal lymph node involvement who underwent complete resection and whose tumors were finally proven to be pathologic N2 (pN2).

Methods. This is a retrospective study of a prospective database from January 2004 to December 2010. A total of 621 patients with NSCLC were staged and operated according to the European Society of Thoracic Surgeons guidelines. After exclusions (previous induction treatment, carcinoid tumors, small cell carcinomas), 540 patients were analyzed; 406 (75%) required surgical exploration of the mediastinum and 134 (25%) underwent surgery directly. Survival analysis was performed by the Kaplan-Meier method and the log-rank test was used for comparisons.

Results. Thirty (5.5%) patients had unsuspected pN2 and complete resection was achieved in 27 (90%). Three- and 5-year survival rates were 87% and 81%, respectively, for patients with a true negative result of the protocol (pN0-1), and 79% and 40%, respectively, for those with a false negative result (unsuspected pN2) ($p < 0.0001$).

Conclusions. The rate of unsuspected pN2 in patients whose tumors were staged according to the European Society of Thoracic Surgeons guidelines was low. The survival of this group of patients was better than expected. Therefore, resection of properly staged unsuspected pN2 NSCLC is reasonable and should not be avoided if complete resection can be achieved.

(Ann Thorac Surg 2014;97:957-64)

© 2014 by The Society of Thoracic Surgeons

Preoperative mediastinal lymph node staging provides essential information to predict prognosis and to guide treatment in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). There are several methods to assess mediastinal tumor involvement, ranging from clinical examination to surgical exploration. The certainty (C) factor reflects the validity of the tumor, node, and metastasis (TNM) classification according to the diag-

For related article, see page 744

nostic methods used, and it is important to define it when comparing studies (Table 1) [1, 2]. The European

Accepted for publication Sept 23, 2013.

Address correspondence to Dr Obiols, Department of Thoracic Surgery, Hospital Universitari Mutua Terrassa, Plaza del Dr. Robert, 5, 08221 Terrassa, Barcelona, Spain; e-mail: carme_obiols@hotmail.com.

Society of Thoracic Surgeons (ESTS) guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for NSCLC recommend tissue confirmation by endoscopy and needle aspiration or by surgical exploration of the mediastinum (SEM) when computed tomography (CT) shows enlarged lymph nodes, when the tumor is centrally located, or when positron emission tomography (PET) shows an increased uptake in the mediastinum or the hilum [3]. These guidelines have been widely used since their publication and have been prospectively validated [4]. However, despite a high negative predictive value (NPV) of 0.94, the ESTS guidelines are not perfect and some patients with mediastinal nodal disease undergo surgical treatment. Previous reports have shown that postoperative survival of patients with unsuspected pathologic (p) N2 NSCLC clinically staged with various methods is acceptable, ranging from 10% to 35% [5-8]. The objective of this study is to determine the survival of patients with unsuspected pN2 clinically staged according to the ESTS guidelines.

Abbreviations and Acronyms	
c	= clinical
C factor	= certainty factor
CT	= computed tomography
ESTS	= European Association of Thoracic Surgeons
EUS-FNS	= esophageal ultrasound fine-needle aspiration
FEV ₁	= forced expiratory volume 1-second
IASLC	= International Association for the Study of Lung Cancer
NPV	= negative predictive value
NSCLC	= non-small cell lung cancer
p	= pathologic
PET	= positron emission tomography
SEM	= surgical exploration of the mediastinum
SND	= systematic nodal dissection
Tlco	= transfer factor of the lung for carbon monoxide
TNM classification	= tumor node metastasis classification

Table 1. Certainty (C) Factor. Degrees of C May Be Applied to the T, N, and M Categories

Factor	Descriptions of Staging Methods	Applicability
C1	Evidence from standard diagnostic means (eg, inspection, palpation, and standard radiography, intraluminal endoscopy for tumors of certain organs)	
C2	Evidence obtained by special diagnostic means (eg, radiographic imaging in special projections, tomography, computerized tomography, ultrasonography, lymphography, angiography; scintigraphy; magnetic resonance imaging; positron emission tomography, endoscopy, biopsy, and cytology)	cTNM rTNM ycTNM
C3	Evidence from surgical exploration, including biopsy and cytology	
C4	Evidence of the extent of the disease after definitive surgery and pathologic examination of the resected specimen	pTNM ypTNM
C5	Evidence from autopsy	aTNM

aTNM = autopsy classification; cTNM = clinical TNM classification; pTNM = pathologic classification; rTNM = pretreatment classification of recurrent tumors; yTNM = classification during or after induction therapy prior to definitive treatment.

Material and Methods

Patients

This is a retrospective study of a prospective thoracic surgery database from a tertiary hospital in the north east of Spain. From January 2004 to December 2010, 621 patients with NSCLC were staged with CT of the chest and upper abdomen, and PET. Patients who underwent induction therapy (n = 57) and those with carcinoid tumors and small cell lung cancer (n = 22) were excluded. The Ethics and Clinical Research Committee of Hospital Universitari Mutua Terrassa approved this study and waived individual patient consent.

Preoperative Staging and Workup

After exclusion criteria were applied, 540 patients were analyzed (Fig 1). Based on recommendations of the ESTS guidelines (Fig 2), 406 of 540 (75%) required previous surgical exploration of the mediastinum [3]. The remaining 134 of 540 (25%) underwent direct surgical treatment for tumor resection and systematic nodal dissection (SND). The SEM was negative in 217 patients who subsequently underwent surgery. The group of patients with a negative SEM and the group who underwent direct resection are considered patients without clinical suspicion of N2 disease, and constitute the population of this study. The patients with pN2 disease were referred to an oncologist for evaluation of postoperative adjuvant therapy.

Operability was assessed by medical history and physical examination, complete blood analysis, electrocardiogram, spirometry, transfer factor of the lung for carbon monoxide, and ventilation-perfusion lung scan in patients who had a FEV₁ [forced expiratory

volume in the first second of expiration] of 2,000 mL or less and required pneumonectomy, or in those with an FEV₁ of 1,500 mL or less requiring lobectomy. All resections were performed through posterolateral thoracotomies.

Surgical exploration of the mediastinum consisted of a standard videomediastinoscopy, during which lymph nodes from right and left inferior paratracheal nodal stations, and from the subcarinal nodal station, were biopsied or removed. For cancers of the left lung, extended cervical videomediastinoscopy was added to explore the subaortic and the paraaortic nodal stations if video mediastinoscopy was deemed to be negative by macroscopic inspection of the biopsied or removed lymph nodes, or by frozen section examination of macroscopically suspicious lymph nodes. No attempt was made to analyze by frozen section all biopsied or removed lymph nodes as this is too time-consuming and impractical. If video mediastinoscopy revealed N2 or N3 disease, extended cervical video mediastinoscopy was not performed [9].

Definitions, Statistics, and Survival Analysis

Pathologic findings were reviewed and staging values (sensitivity, specificity, negative predictive value, positive predictive value) were calculated using the standard formulas. Those cases with a SND that showed no evidence

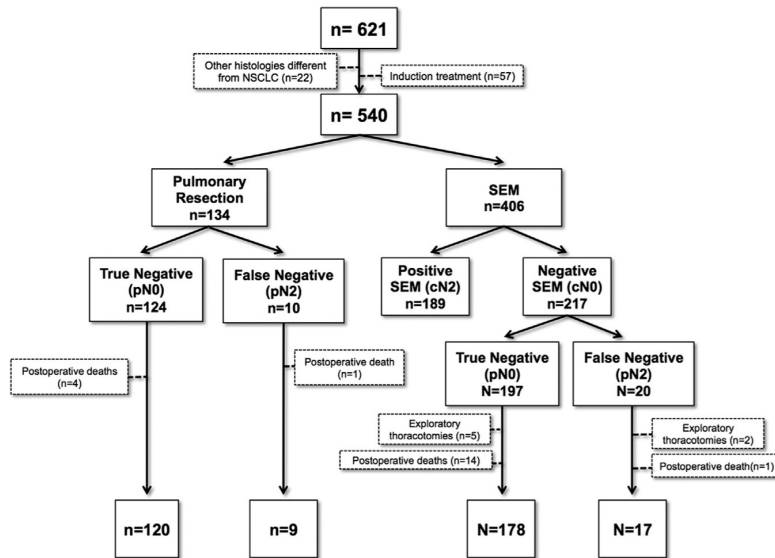


Fig 1. Diagram of the cohort of patients analyzed according to our oncologic protocol (dotted line = excluded patients). (n = number of patients; NSCLC = non-small cell lung cancer; SEM = surgical exploration of the mediastinum; pN0 = pathologic N0; pN2 = pathologic N2 disease; cN2 = clinical N2; cN0 = clinical N0.)

of mediastinal nodal involvement were considered true negative results of the staging protocol. Otherwise, patients with a SND showing 1 or more positive mediastinal lymph nodes were considered false negative results of the protocol and, consequently, had unsuspected pN2 disease.

Follow-up was completed in December 2012. The mean follow-up for surviving patients was 44.8 months (range, 24 to 96 months). The patient's vital status was retrieved

from outpatient clinic physicians' notes, hospital computerized information systems, Social Security Death Index, and telephone calls when necessary. Survival analysis was performed by the Kaplan-Meier method and the log-rank test was used for comparisons. Patients who underwent exploratory thoracotomy and patients who died within 30 days after resection were excluded from survival analyses. A *p* value of less than 0.05 was considered significant. The Fisher, χ^2 , or Student *t* tests

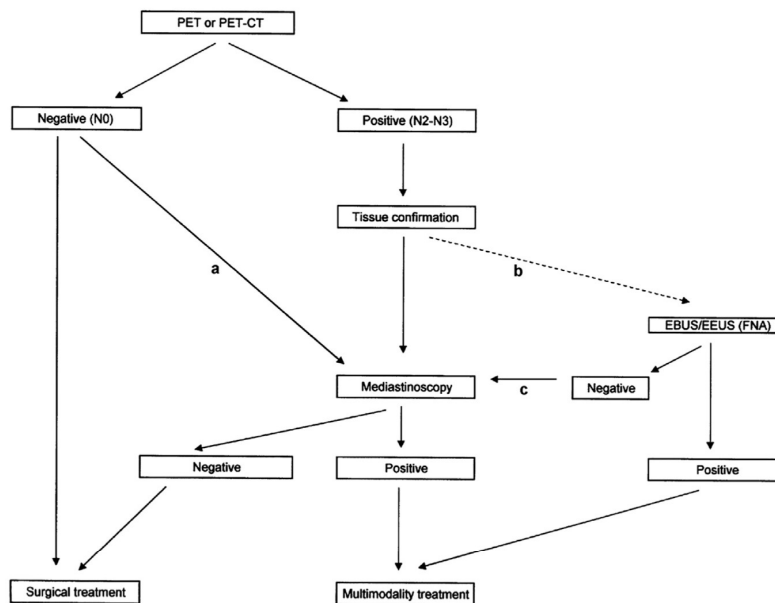


Fig 2. The proposed algorithm of the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) guidelines for nodal staging in non-small cell lung cancer when positron emission tomography (PET) or PET/computed tomographic (CT) is available. (A) In central tumors, tumors with lymph nodes 1.6 cm or greater, or positron emission tomography, N1 disease invasive staging remains indicated. (B) Endoscopic techniques are minimally invasive and can be the first choice. (C) Due to its higher negative predictive value mediastinoscopy remains indicated. (EBUS = endobronchial ultrasound; EEUS = endoesophageal ultrasound; FNA = fine needle aspiration.) (Reproduced from De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:1-8 [3], by permission of Oxford University Press.)

Table 2. Clinical Characteristics of Patients With a Negative Surgical Exploration of the Mediastinum According to Their Pathologic Nodal Status

Characteristic	True Negative Protocol (pN0/N1)	False Negative Protocol (pN2)	p Value
Number	197	20	
Age (mean)	64.6	61.4	0.192
Sex			
Male	187	18	
Female	10	2	0.305
Type of lung resection			
Lobectomy	163	15	
Pneumonectomy	26	3	
Segmental resection	8	0	0.644
Exploratory Thoracotomy ^a	0	2	
Histology			
Adenocarcinoma	66	8	
Squamous cell carcinoma	93	8	
Large cell carcinoma	22	4	
Others	16	0	0.357

^a Exploratory thoracotomies have not been included in the comparison analysis of the group of type of lung resection.

were used for group comparison when appropriate. The SPSS 17.0 software (SPSS Inc, Chicago, IL) was used to prepare statistics and figures.

Results

Group of Preoperative Surgical Exploration of the Mediastinum

In 217 (53.5%) patients (187 men; median age 65; range, 36 to 87) out of 406, SEM was negative and pulmonary resection was attempted. The SND showed mediastinal involvement in 20 patients, and they were considered false negative results of the SEM. The mean number of lymph nodes removed at SND was 10 (range, 4 to 19). The false negative rate was 5% and the NPV of this arm of the clinical staging protocol was 0.91. Clinical characteristics of patients with true and false negative results of SEM are compared in Table 2. Pathologic characteristics, type of resection, and survival of patients with unsuspected pN2 are described in Table 3. The most frequently involved mediastinal lymph node station was station 7 (in 8 [40%] patients), followed by stations 4R and 5 (25% each one). All patients but 4 (20%) had single-station pN2. In 9 (45%) patients pN2 disease was associated with pN1 disease. One patient had extracapsular mediastinal lymph node

Table 3. Characteristics of Patients With Negative Surgical Exploration of the Mediastinum and Unsuspected pN2 Disease

Patient Number	N2	N1	Histology	VI	LI	PI	T (cm)	Lung Resection	Status	Cause of Death	Survival (Months)
1	3a, 3b	10L	Adenoca	-	+	-	0.5	LUL	Dead	Progression	38
2	4R	-	Squamous	-	-	-	2.6	RUL	Dead	Progression	48
3 ^a	4R	10R	Large cell	+	-	-	2.2	RLL-ML	Dead	Postoperative	-
4	5 (x2)	11L	Adenoca	+	-	-	0.8	LUL	Dead	Progression	51
5 ^a	5	11L	Squamous	-	-	-	1.5	LUL	Dead	Pneumonia	5
6	4R	-	Squamous	-	-	-	5.5	RUL	Dead	Unknown	13
7	7	11L 12L	Adenoca	-	+	+	2	LLL	Dead	Progression	63
8	7	12R	Adenoca	-	+	+	2.3	RLL-ML	Alive	-	65
9	7 (EC)	10L 11L 12L	Large cell	+	+	+	3.5	L Pneum	Dead	Progression	2
10	7	-	Squamous	+	+	+	5	RLL	Dead	Progression	41
11	5	-	Adenoca	+	+	+	2.8	LLL	Alive	-	27
12	7	10R	Adenoca	+	-	+	5	R Pneum	Alive	Progression	22
13	3, 4R 8R	11R 12R	Squamous	-	+	+	4	RLL	Dead	Unknown	14
14	5 (x3)	-	Adenoca	-	-	-	3	LUL	Dead	Progression	23
15	7	-	Squamous	-	+	+	3.5	ML-RLL	Alive	-	93
16	7	-	Squamous	-	-	-	3	RUL	Alive	-	71
17	2R, 4R	-	Squamous	-	-	-	6	RUL + chest wall	Dead	Unknown	12
18	3a	-	Large cell	-	+	-	14	R Pneum + chest wall	Dead	Progression	11
19	7	-	Adenoca	-	-	-	-	Explor T	Dead	Progression	29
20	5, 6	-	Large cell	-	-	-	-	Explor T	Dead	Progression	1

^a All patients received adjuvant chemotherapy except for those indicated by an "a."

Adenoca = adenocarcinoma; cm = centimeters; EC = extracapsular; Explor T = exploratory thoracotomy; L Pneum = left pneumonectomy; Large cell = large cell carcinoma; LI = lymphatic invasion; LLL = left lower lobectomy; LUL = left upper lobectomy; ML = middle lobectomy; N1 = hilar/intrapulmonary lymph node stations involved; N2 = ipsilateral mediastinal lymph node stations involved; PI = perineural invasion; R Pneum = right pneumonectomy; RLL = right lower lobectomy; RUL = right upper lobectomy; Squamous = squamous cell carcinoma; T = tumor size; VI = vascular invasion.

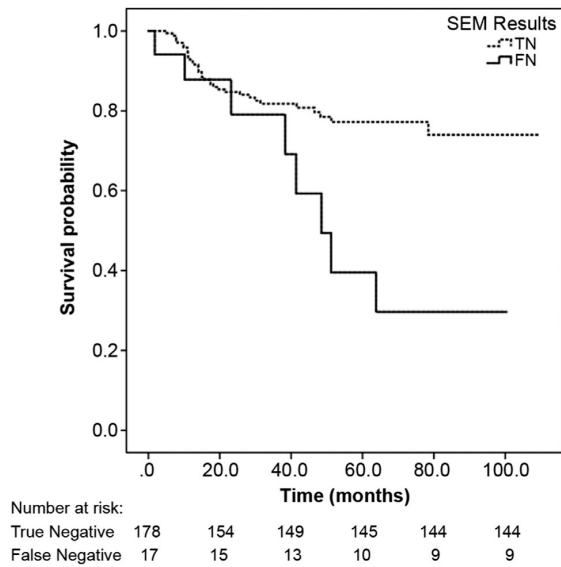


Fig 3. Kaplan-Meier survival curve for patients staged with surgical exploration of the mediastinum (SEM). Patients with true negative (TN) results of SEM = solid line; patients with false negative (FN) results of SEM = dotted line ($p = 0.005$).

invasion, and the resection was considered incomplete. Two patients underwent exploratory thoracotomy; one had subcarinal disease and multiple nodules in different lobes and in the diaphragm, and another had multiple zone pN2 disease and a left hilar mass requiring pneumonectomy that the patient would have not tolerated. The remaining 17 patients with unsuspected pN2 disease underwent complete resection. Fourteen (6%) of the 217 patients in this group died in the postoperative period from pneumonia (6), bronchopleural fistula (3; 1 of these

Table 4. Clinical Characteristics of Patients Who Underwent Direct Surgery, According to Their Pathologic Nodal Status

Characteristic	True Negative Protocol (pN0/N1)	False Negative Protocol (pN2)	<i>p</i> Value
Number	124	10	
Age, years (mean)	66	62	0.211
Sex			
Male	90	7	
Female	34	3	0.848
Type of lung resection			
Lobectomy	113	9	
Pneumonectomy	4	0	
Segmental resection	7	1	0.734
Histology			
Adenocarcinoma	64	7	
Squamous cell carcinoma	34	2	
Large cell carcinoma	21	0	
Others	5	1	0.360

patients was pN2), respiratory distress syndrome (3), empyema (1), and heart failure (1). Three- and 5-year survival rates were 82% and 77%, respectively, in patients with true negative results (pN0-1); and 80% and 40%, respectively, in those with false negative results (pN2) ($p = 0.005$) (Fig 3).

Group of Direct Surgery

One hundred thirty-four patients underwent direct surgery (90 men; median age, 66.5 years; range, 42 to 84). The SND showed pN2 disease in 10 patients. The mean number of lymph nodes removed at SND was 14 (range, 4 to 34). The false negative rate was 7.5% and the NPV of this arm of the staging algorithm was 0.93. Clinical characteristics of these patients are compared according to pathologic nodal status in Table 4. Pathologic characteristics, type of resection, and survival of patients with unsuspected pN2 are described in Table 5. The most common mediastinal lymph node station for unsuspected pN2 disease was station 4R (in 6 [60%] patients), followed by station 7 (in 5 [40%] patients). Single-station pN2 occurred in 8 (80%) patients. None of them had extracapsular invasion, and in all cases complete resection (R0) was achieved. Five (3.3%) of the 134 patients in this group died in the postoperative period: one due from pneumonia with respiratory failure (this patient had pN2 disease), one bronchopleural fistula, one hemoptysis, one acute pulmonary edema and one intestinal ischemia. Three-year and 5-year survival rates in patients with true negative results (pN0-1) were 93% and 86%, respectively, while those for patients with false negative results (pN2) were 78% and 41%, respectively ($p = 0.002$) (Fig 4).

Global Series

The rate of unsuspected pN2 disease of the entire series was 5.5% and the NPV was 0.91. The 3- and 5-year survival rates of the global cohort of patients staged according to our oncologic protocol (including those who underwent direct surgery and those staged by SEM) were 87% and 81%, respectively, for those with true negative results (pN0-1), and 79% and 40%, respectively, for those with false negative results (pN2) ($p < 0.0001$) (Fig 5A). The 3- and 5-year survival rates for 21 patients with single-station pN2 disease were 80% and 43%, respectively; and those for 5 patients with multiple-station pN2 were 80% and 40%, respectively ($p = 0.319$). The 3- and 5-year survival rates for 18 patients with 1 involved mediastinal node were 88% and 53%, respectively, and those for 8 patients with more than 1 involved mediastinal node were 56% and 0%, respectively ($p = 0.031$). Figure 5(B) shows global survival rates according to the level of lymph node involvement. Three of the 30 patients with unsuspected pN2 disease had incomplete resections, for a complete resection rate of 90%. Patients with pN2 disease underwent adjuvant cisplatin-based chemotherapy (16 cases) or chemoradiotherapy (11 cases), except for 3; 2 died postoperatively and 1 had low Karnofsky performance status.

Table 5. Characteristics of Patients Who Underwent Direct Surgery and Had Unsuspected pN2 Disease

Patient Number	N2	N1	Histology	VI	LI	PI	T (cm)	Lung Resection	Status	Cause of Death	Survival (Months)
1	4R		Adenoca	+	+	-	2.2	RUL	Alive	-	92
2	7		Large cell	-	+	-	4.5	RLL	Dead	Progression	49
3	4R, 7		Adenoca	-	+	+	3.3	RUL-ML	Dead	Progression	6
4	4R		Squamous	-	+	-	3.3	RUL	Alive	-	71
5	4R		Sarcomt ca	-	-	+	4.5	RUL	Dead	Progression	12
6	7	10L 11L	Adenoca	-	-	+	3.5	LLL	Dead	Progression	41
7	4R, 3a		Adenoca	+	+	-	1.5	LUL	Alive	-	29
8	4R		Adenoca	-	-	-	2	RUL	Alive	-	27
9	7		Adenoca	+	+	-	4.8	RLL	Alive	-	21
10 ^a	5		Squamous	-	+	-	5.5	RUL	Dead	Postoperative	1

^a All patients received adjuvant chemotherapy except for those marked with an ^a

Adenoca = adenocarcinoma; cm = centimeters; Large cell = large cell carcinoma; LI = lymphatic invasion; LLL = left lower lobe; LUL = left upper lobe; ML = middle lobe; N1 = hilar/intrapulmonary lymph node stations involved; N2 = ipsilateral mediastinal lymph node stations involved; PI = perineural invasion; RLL = right lower lobe; RUL = right upper lobe; Sarcomat ca = sarcomatoid carcinoma; Squamous = squamous cell carcinoma; T = tumor size; VI = vascular invasion.

GENERAL THORACIC

Comment

Mediastinal lymph node involvement is an important factor to predict survival in patients with NSCLC. Since the introduction of CT, PET, or PET/CT to stage the mediastinum, most guidelines do not recommend an invasive mediastinal staging if there is no clinical suspicion of N2 disease [3, 10]. Cerfolio and Bryant [11] studied the role of routine mediastinoscopy and esophageal ultrasound fine-needle aspiration (EUS-FNA) in patients with no mediastinal nodal disease according to PET/CT. The incidence of unsuspected pN2 disease was 2.9% for mediastinoscopy and 3.7% for EUS-FNA. In contrast, patients with clinical N1 disease suspected by PET-CT

had a relatively high incidence of unsuspected pN2 disease (17.6% after mediastinoscopy and 23.5% after EUS-FNA). Thus, they concluded that cytohistologic confirmation is not recommended if the tumor is clinically staged as N0, but it is necessary when the tumor is clinically staged as N1. These findings are in agreement with the recommendations of the ESTS guidelines for preoperative mediastinal nodal staging for NSCLC, which recommend cytohistologic mediastinal staging when CT shows enlarged lymph nodes, when PET shows an increase uptake in the mediastinum or hilum, or when the tumor is centrally located [3]. In our experience, since the introduction of PET, SEM is not performed routinely and, following the mentioned indications, we have saved almost 30% of SEM without decreasing the negative predictive value of our staging protocol [12]. However, even applying this staging algorithm, there are some false negative results of the protocol that lead some patients to undergo resection with questionable therapeutic benefit. The objective of this study was to determine if this subgroup of patients with tumors with no mediastinal nodal disease at clinical staging, but with pN2 disease, have a better prognosis than expected.

Several authors have published their experience in operated patients with unsuspected pN2. In 1993, van Klaveren and colleagues published a retrospective series of 111 patients without clinical evidence of N2 disease, staged with CT and mediastinoscopy. Patients with a negative mediastinoscopy (n = 32) or without clinical suspicion of mediastinal disease on CT (n = 16) were considered the group of unsuspected N2 disease and were operated on. The 3- and 5-year survival rates for the operated group were 19% and 10%, respectively [5]. Similarly, Goldstraw and colleagues in 1994 studied the survival of 149 patients with unsuspected N2 disease clinically staged with chest CT and SEM when necessary. Five-year survival rate in this subgroup with complete resection was 20%, and a significant difference favoring long-term survival was observed in those patients with

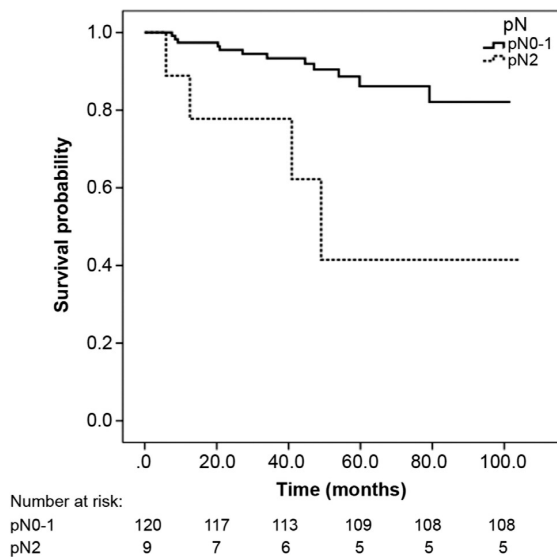


Fig 4. Kaplan-Meier survival curve for patients who underwent direct surgery (p = 0.002).

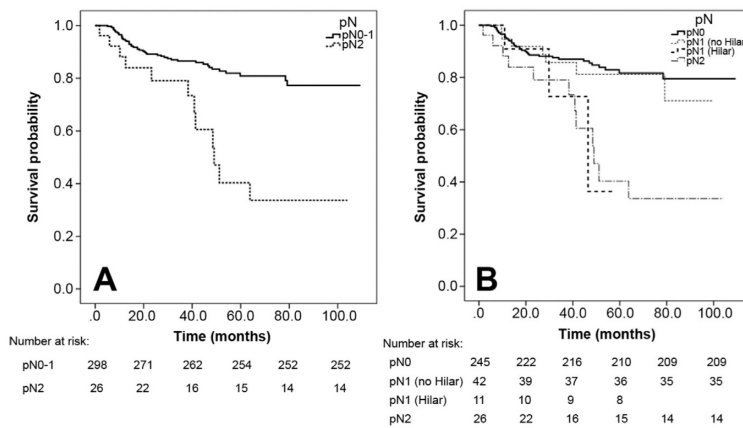


Fig 5. Kaplan-Meier survival curve of the entire series according to (A) pathologic N status ($p < 0.0001$), and (B) level of lymph node involvement ($p < 0.0001$).

squamous cell carcinoma and those in whom only one nodal station was involved. In this study neither the extent of resection nor the involvement of any specific nodal station influenced long-term survival [6]. In 1996, De Leyn and colleagues also observed a 5-year survival rate of 22% after complete resection in patients with unsuspected N2 disease ($n = 103$) staged with CT and SEM. Complete resection was achieved in 87% of patients, and the authors emphasized the importance of a rigorous preoperative mediastinal staging to avoid thoracotomies in patients with unresectable N2 disease [7]. Recently, Cerfolio and Bryant have published their experience in patients with unsuspected N2 disease ($n = 148$), according to results of CT and PET scan, and diagnosed as pN2 after resection. The 5-year survival rate was 35%. The number of lymph nodes involved was an independent predictor of survival, and therefore the 5-year survival for single lymph node versus multiple nodal disease was 40% and 25%, respectively [8]. In our series, the global rate of unsuspected pN2 disease was 5.5%, which is lower than those of the published studies, ranging from 14.5% to 35% [10, 11]. This is probably due to an accurate and systematic preoperative mediastinal staging that includes CT of the chest and upper abdomen, PET or PET-CT, and SEM when CT shows enlarged nodes (using the definition of >1 cm), PET shows an increase uptake in the mediastinum or hilum, and when tumors are centrally located. The SEM includes a standard cervical video mediastinoscopy and, in tumors of the left lung, an extended cervical mediastinoscopy is also performed. This thorough mediastinal staging is essential to obtain a highly selected group of pN2 disease in which complete resection is achieved in the majority of patients (90%). This is in agreement with the review by Detterbeck [13] about what to do with "surprise" N2. He concluded that after a rigorous preoperative staging, if N2 disease is found at the time of resection, it is appropriate to proceed with resection, unless complete resection could not be achieved. Pneumonectomy rates in the group of patients with pN2 disease and in the whole series were similar; 10%

(3 of 30) and 9.4% (33 of 351), respectively. This is in agreement with pneumonectomy rates reported by other authors [14, 15] and may be due to tumor size. The tumor size of the 3 patients with pN2 disease who underwent pneumonectomy were 3.5, 5, and 14 cm in greatest dimension, respectively, while that of the patients who underwent lobectomy or bilobectomy did not generally exceed 5 cm (Tables 3 and 5).

Moreover, our survival rate in patients with unsuspected pN2 disease is higher (5-year survival rate of 40%) than those of the published series mentioned above (10% to 35%) [5-8], and than the one of surgical patients with pN2 disease of the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) database used to inform the 7th edition of TNM classification for lung cancer, which was 22% [16]. Again, this fact could be explained by the selection of our surgical patients after an accurate staging (false negative rate of 5.5% and single station pN2 in 80%) and our high rate of complete resection (90%) according to the definition proposed by the International Association for the Study of Lung Cancer [17].

Regarding the survival according to pN1 level, it has been reported that hilar pN1 disease has a worse prognosis than peripheral pN1 [16]. Therefore, it has been suggested that intralobar pN1 could behave as pN0, and hilar pN1 could have similar prognosis as single-station pN2. The subdivision of our pN1 group into hilar and peripheral (Fig 5B) has shown the same behavior described by Riquet and colleagues in 1999 [18].

Better survival rates have been reported for patients with resected stage IIIA-N2 NSCLC who received adjuvant chemotherapy compared with those who did not [19]. Therefore, adjuvant chemotherapy is recommended in patients with unsuspected pN2 disease after complete resection [20]. The role of postoperative radiotherapy is not well established [21]. The present study cannot add much information on this issue because not all patients received the same chemotherapeutic drugs or doses and not all patients received radiotherapy. Another limitation of our study is the relatively few numbers of patients with

pN2 disease. This makes subgroup analyses according to number of nodes or nodal stations involved or the impact of extracapsular nodal invasion unreliable.

In conclusion, survival of patients with unsuspected pN2 was better than expected. Surgery has a role in patients with pN2 disease who have undergone the clinical staging recommended by the European Society of Thoracic Surgeons and, therefore, lung resection with SND should not be denied to these patients if complete resection can be achieved.

We thank Salvador Quintana, MD, from the Intensive Care Unit and Statistical Department of Hospital Universitari Mutua Terrassa, for his assistance in the statistical revision of this manuscript.

References

1. International Union Against Cancer (UICC). TNM classification of malignant tumours. 5th ed. Sobin LH, Wittekind Ch (eds). New York, Wiley-Liss: 1997.
2. López Encuentra A, Gómez De La Cámara A, Varela De Ugarte A, Mañes N, Llobregat N. The Will-Rogers phenomenon. Stage migration in bronchogenic carcinoma after applying certainty criteria [Article in Spanish]. *Arch Bronconeumol* 2002;38:166-71.
3. De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:1-8.
4. Gunluoglu MZ, Melek H, Medetoglu B, Demir A, Kara HV, Dincer SI. The validity of preoperative lymph node staging guidelines of European Society of Thoracic Surgeons in non-small-cell lung cancer patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:287-90.
5. Van Klaveren RJ, Festen J, Otten HJ, Cox AL, de Graaf R, Lacquet LK. Prognosis of unsuspected but completely resectable N2 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1993;56:300-4.
6. 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.
7. De Leyn P, Schoonoghe P, Deneffe G, et al. Surgery for non-small cell lung cancer with unsuspected metastasis to ipsilateral mediastinal or subcarinal nodes (N2 disease). *Eur J Cardiothorac Surg* 1996;10:649-54.
8. Cerfolio RJ, Bryant AS. Survival of patients with unsuspected N2 (stage IIIA) nonsmall-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2008;86:362-7.
9. Obiols C, Call S, Rami-Porta R, et al. Extended cervical mediastinoscopy: mature results of a clinical protocol for staging bronchogenic carcinoma of the left lung. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:1043-6.
10. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e211S-50S.
11. Cerfolio RJ, Bryant AS, Eloubeidi MA. Routine mediastinoscopy and esophageal ultrasound fine-needle aspiration in patients with non-small cell lung cancer who are clinically N2 negative: a prospective study. *Chest* 2006;130:1791-5.
12. Call S, Rami-Porta R, Obiols C, et al. Routine mediastinoscopy versus routine positron emission tomography (PET) and selective mediastinoscopy. Mature results of a clinical protocol for staging non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011;6:S864.
13. Detterbeck F. What to do with "Surprise" N2?: intraoperative management of patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3:289-302.
14. Duque JL, Rami-Porta R, Almaraz A, et al. Risk factors in bronchogenic carcinoma surgery [Article in Spanish]. *Arch Bronconeumol* 2007;43:143-9.
15. Brunelli A, Berrisford RG, Rocco G, Varela G. European Society of Thoracic Surgeons Database Committee. The European Thoracic Database project: composite performance score to measure quality of care after major lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35:769-74.
16. Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2:603-12.
17. Rami-Porta R, Wittekind C, Golstraw P; International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Staging Committee. Complete resection in lung cancer surgery proposed definition. *Lung Cancer* 2005;49:25-33.
18. Riquet M, Manac'h D, Le Pimpec-Barthes F, Dujon A, Chehab A. Prognostic significance of surgical-pathologic N1 disease in non-small cell carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1572-6.
19. Ou W, Sun HB, Ye X, et al. Adjuvant carboplatin-based chemotherapy in resected stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5:1033-41.
20. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e314S-40S.
21. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD002142.

Disciplined Practice and Improving Clinical and Pathologic Staging for Non-Small Cell Lung Cancer

Joe B. Putnam, Jr, MD

Department of Thoracic Surgery, and the Department of Biomedical Informatics, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee

Clinical staging techniques for non-small cell lung cancer (NSCLC) are commonly used to evaluate the patient for resection, and are based upon anatomic characteristics as a surrogate for biological aggressiveness and survival. The clinician defines the clinical stage—the best and final estimate of the extent of disease before the initiation of definitive therapy—for treatment recommendations [1]. Despite significant improvements in preoperative clinical and invasive staging, occult N2 disease—metastasis to the mediastinal lymph nodes—continues to be identified. Intraoperatively, a systematic node dissection (SND), an integral component of every operation for NSCLC, provides otherwise unachievable pathologic staging information to guide subsequent treatment recommendations [2, 3].

For related article, see page 957

In this issue of *The Annals*, Obiols and colleagues [4] present their results of patients with occult N2 disease using a standardized clinical staging protocol and resection with SND. Patients with histologically confirmed N2 disease by mediastinoscopy were excluded from subsequent analysis. The investigators used the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) guidelines for clinical staging [5]. Endobronchial ultrasonography (EBUS) was not available during this study period: invasive staging was with cervical mediastinoscopy. Approximately 75% of their patients underwent invasive staging before resection, and 25% proceeded directly to resection without invasive staging. Obiols and colleagues [4] demonstrated a better than expected 3-year and 5-year survival of patients with occult N2 disease after their preoperative staging algorithm and resection with SND: 3-year and 5-year survival was 79% and 40%, respectively, for patients with resected occult N2 disease, compared with international 5-year survival norms of 24% for pStage IIIA NSCLC [6]. Even with a structured preoperative staging strategy including mediastinoscopy, 5.5% of these patients had unsuspected N2 disease. Patients, who proceeded directly to surgery based on a negative clinical staging result, had a false negative rate of 7.5%, whereas patients who had previous invasive clinical staging of the mediastinum had a false negative rate of 5%.

Should every patient have invasive staging of the mediastinum? Use of guidelines can direct patients with

specific characteristics (suspicious mediastinal lymph nodes, clinical N1, central tumors, and so forth) toward invasive staging. In this study, there was only a small difference between the direct-to-surgery group and the surgically staged mediastinum group (7.5% and 5% false negative N2 rate, respectively). Selective mediastinoscopy seemed to be an effective strategy in this population, although only a minority of patients (25%) proceeded directly to resection without invasive surgical staging. Ancillary studies, including [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography, performed relatively well in the noninvasively staged population (false negative rate 7.5%). With such a low number of false negative patients, should SND be abandoned or only limited to more advanced clinical stages? No—optimizing pathologic staging even for early stage disease limits stage migration and most accurately guides subsequent treatment recommendations [7].

Most patients with occult N2 disease were subsequently found to have only one lymph node station positive (typically, level 7 or 4R). Although many of these patients had clinical early stage disease, a SND was still performed and provided significant nodal tissue for analysis. It is interesting that for the 8 patients with 2 or more mediastinal lymph nodes, the 5-year survival was 0%. Granted, this is a small number of patients, but implies a greater negative impact on survival of patients with 2 or more mediastinal lymph nodes—even with complete resection. All patients in this study with pathologically staged N2 disease had adjuvant chemotherapy as per current guidelines [8].

Endobronchial ultrasonography with transbronchial biopsy of the lymph nodes has more recently been applied as the initial invasive staging modality for patients with suspicious mediastinal lymph nodes; however, negative EBUS does not completely eliminate the need for cervical mediastinoscopy for patients with suspicious mediastinal lymph nodes nor does it limit the requirement for SND during the operation. In patients with a negative EBUS and suspicious lymph nodes by size, [18F]fluorodeoxyglucose avidity, or presence of clinical N1 disease, surgical staging of the mediastinum would still be appropriate [1]. Refinements in invasive staging such as EBUS will facilitate the invasive clinical staging of the mediastinum, thereby improving treatment recommendations.

In contrast to many practices of general thoracic surgery in the United States, these patients were treated with an open thoracotomy rather than with a minimally invasive or video-assisted thoracic surgery (VATS) approach. Analyses of aggregate data for the extent of lymph nodes dissected for VATS compared with open

Address correspondence to Dr Putnam, Department of Thoracic Surgery, 609 Oxford House, 1313 21st Ave S, Nashville, TN 37232-4682; e-mail: bill.putnam@vanderbilt.edu.

techniques describe more variability in the number of lymph nodes resected with VATS (typically fewer) than with more traditional open techniques.

A recent single-institution study in *The Annals* evaluated the completeness of lymph node dissection or sampling for patients undergoing open lobectomy by open thoracotomy or VATS approach for clinical stage N0 NSCLC. Lee and colleagues [9] found that the open approach was superior to VATS in the mean number of nodes dissected and the number of patients upstaged from N0 to pathologic N1 or N2. They identified no survival differences between the two groups at 3 years, but expressed concern regarding the adequacy of lymph node dissection during VATS lobectomy [9].

A single-institution, propensity-matched study of VATS and open procedure for patients undergoing lobectomy for NSCLC demonstrated more nodes (14.3 versus 11.3; $p = 0.001$) and more nodal stations (3.8 versus 3.1; $p < 0.001$) removed by open techniques compared with VATS. More than 90% of patients had clinical stage I disease. Although VATS was not inferior to open procedures with respect to overall and disease-free survival, the researchers recommended that open procedures may be more appropriate for patients with more advanced clinical disease [10].

In another single-institution study for clinical stage I patients, VATS approaches had fewer total number of lymph nodes dissected compared with open lobectomy, and fewer N2 nodes as well. Although no survival difference was identified between the two groups, the investigators recommended "more focused lymph node sampling with VATS lobectomy" [11].

A broader evaluation of lymph node dissection was examined from The Society of Thoracic Surgeons general thoracic surgery database of more than 11,500 clinical stage I NSCLC patients undergoing operation [12]. Patients undergoing an open approach were identified as having more occult nodal metastases than patients undergoing VATS. Patients with an open approach had a statistically significant N1 nodal upstaging, but no significant difference in upstaging from N0 to N2 metastasis, suggesting more variability in hilar and peribronchial dissection with a VATS approach.

Data from the National Comprehensive Cancer Network's NSCLC database were analyzed for 388 patients who underwent lobectomy (199 VATS and 189 open). It was found that open and VATS approaches were generally similar in the percentage of patients who had at least three N2 stations examined, the number of N2 LN stations, and the total number of N1+ N2 lymph nodes (although the median number was only four in both groups) [13].

Even with clinical early stage NSCLC, a SND facilitates pathologic staging, and may have a clinical benefit by reducing the variability of pathologic staging. Analysis of surgically treated NSCLC patients from the National Cancer Database found that pStage I NSCLC patients were best treated when a minimum of 10 lymph nodes were resected at the time of any lung resection [14]. Patients with fewer than 10 lymph nodes removed had

poorer survival (hazard ratio 1.21, 95% confidence interval: 1.18 to 1.25) compared with patients who had 10 or more lymph nodes removed. Of interest is that 35% of patients had only four or fewer lymph nodes removed. Based on these data, the Commission on Cancer is evaluating the following quality measure: "A total of at least 10 lymph nodes are removed and pathologically examined for resected NSCLC (pathologic stage IA, IB, IIA, and IIB)."

The ACOSOG Z0030 trial ("Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 [less than hilar] non-small cell carcinoma") prospectively evaluated the therapeutic advantage of lymph node dissection (LND) compared with lymph node sampling (LNS) in patients with early stage disease. The study showed resection was safe [15], and demonstrated no difference in survival for patients with clinical early stage NSCLC with LND, compared with patients who underwent LNS [16]. The rate of occult N2 disease was 4% for patients with a negative LNS, and who were randomly assigned to LND. The ACOSOG Z0030 study had a structured protocol for clinical staging, LNS, and LND. Despite no therapeutic survival advantage in the LND group, the researchers emphasized the value of LND to optimize pathologic staging in a patient with lung cancer. The choice of approach, either open or VATS, does not change the need for LND even in patients with early stage NSCLC. Both open and VATS procedures were effective in achieving the fundamentals of the operation, including complete local control and lymph node dissection. These investigators observed that a median of 6 or more lymph nodes were obtained from at least three separate mediastinal stations in 99% of patients [17]. They recommended that mediastinal lymphadenectomy should include stations 2R, 4R, 7, 8, and 9 for right-sided cancers; and stations 4L, 5, 6, 7, 8, and 9 for left-sided cancers [17]. Future prospective clinical trials to evaluate anatomic staging and its relationship to procedure outcome, and patient survival, may be a lower priority than therapeutic trials, particularly with the explosion of molecular characterization of individual lung cancers. Larger population studies to compare the outcomes of patients with SND by open and VATS techniques are needed.

The quality and extent of lymph node dissection is at the discretion of the surgeon. A systematic process for examination and dissection of specific ipsilateral nodal stations is expected. The determination of number of lymph nodes versus number of lymph node fragments will be at the discretion of the pathologist. The volume (or weight) of lymph nodes resected has not been clearly associated with the veracity of pathologic staging. It is incumbent upon the surgeon to optimize intrathoracic staging by a structured dissection of the hilar and mediastinal nodal stations and removal of all accessible nodal tissues.

In summary, patients with NSCLC should undergo a structured preoperative clinical staging evaluation including surgical evaluation of the mediastinum where indicated to ensure optimal initial treatment

recommendations, and complete resection of the tumor and a systematic node dissection to ensure the most accurate pathologic stage [18]. Guidelines from the National Comprehensive Cancer Network [19], the ESTS [20], and the American College of Chest Physicians [1] are pragmatic and outline a systematic approach to staging for the thoracic surgeon. Although the incidence of occult N2 is low (4% to 5.5%) in recent studies, complete resection in patients with clinical N0 and subsequently pathologic occult N2 is associated with better than expected survival. Is this related to a therapeutic effect from the SND or from improved pathologic staging? I cannot completely answer these questions from this manuscript—however, these patients were optimally selected, had the most limited N2 disease burden possible, and had a structured approach to both clinical staging and intraoperative lymph node dissection. Surgeons should not hesitate to proceed with resection to achieve optimal local control in these patients. A systematic lymph node dissection is a fundamental component of these procedures.

References

1. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(Suppl):e211-50.
2. Ludwig MS, Goodman M, Miller DL, Johnstone PA. Post-operative survival and the number of lymph nodes sampled during resection of node-negative non-small cell lung cancer. *Chest* 2005;128:1545-50.
3. Varlotto JM, Recht A, Nikolov M, Flickinger JC, DeCamp MM. Extent of lymphadenectomy and outcome for patients with stage I nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2009;115:851-8.
4. Obiols C, Call S, Rami-Porta R, et al. Survival of patients with unsuspected pN2 non-small cell lung cancer after an accurate preoperative mediastinal staging. *Ann Thorac Surg* 2014;97:957-64.
5. Gunluoglu MZ, Melek H, Medetoglu B, Demir A, Kara HV, Dincer SI. The validity of preoperative lymph node staging guidelines of European Society of Thoracic Surgeons in non-small-cell lung cancer patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:287-90.
6. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007;2:706-14.
7. Al-Sarraf N, Aziz R, Gately K, et al. Pattern and predictors of occult mediastinal lymph node involvement in non-small cell lung cancer patients with negative mediastinal uptake on positron emission tomography. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:104-9.
8. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(Suppl):e314-40.
9. Merritt RE, Hoang CD, Shrager JB. Lymph node evaluation achieved by open lobectomy compared with thoracoscopic lobectomy for N0 lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2013;96:1171-7.
10. Lee PC, Nasar A, Port JL, et al. Long-term survival after lobectomy for non-small cell lung cancer by video-assisted thoracic surgery versus thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 2013;96:951-60.
11. Denlinger CE, Fernandez F, Meyers BF, et al. Lymph node evaluation in video-assisted thoracoscopic lobectomy versus lobectomy by thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 2010;89:1730-5.
12. Boffa DJ, Kosinski AS, Paul S, Mitchell JD, Onaitis M. Lymph node evaluation by open or video-assisted approaches in 11,500 anatomic lung cancer resections. *Ann Thorac Surg* 2012;94:347-53.
13. D'Amico TA, Niland J, Mamet R, Zornosa C, Dexter EU, Onaitis MW. Efficacy of mediastinal lymph node dissection during lobectomy for lung cancer by thoracoscopy and thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 2011;92:226-31.
14. Pezzi CM, Gay EG, Kulkarni N, Putnam JB. Limited thoracic lymphadenectomy worsens survival in 55,122 patients with resected stage I non-small cell lung cancer. *Ann Surg Oncol* 2013;20(Suppl 1):105.
15. Allen MS, Darling GE, Pechet TT, et al. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1013-9.
16. Darling GE, Allen MS, Decker PA, et al. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:662-70.
17. Darling GE, Allen MS, Decker PA, et al. Number of lymph nodes harvested from a mediastinal lymphadenectomy: results of the randomized, prospective American College of Surgeons Oncology Group Z0030 trial. *Chest* 2011;139:1124-9.
18. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(Suppl):e278-313.
19. Ettinger DS, Wood DE, eds. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Non-small cell lung cancer version 2.2014. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Accessed December 26, 2013.
20. De Leyn P, Dooms C, Kuzdzal J, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small cell lung cancer. Available at: http://www.ests.org/guidelines_and_evidence/ests_guidelines.aspx. Accessed July 16, 2013.

1 *Reply*

2 *To the Editor:*

3
4 We thank Baisi and colleagues for their letter [1] regarding our
5 manuscript [2]. The objective of our study was to determine the
6 survival of patients with unsuspected pathologic (p) N2, which
7 was defined as N2 found at the time of resection in patients who
8 had undergone clinical staging according to the European Society
9 of Thoracic Surgeons guidelines [3]. With these criteria we
10 obtained a false negative rate of 5.5%, which reflects the degree
11 of selection of the pN2 cohort. The percentage of single station
12 pN2 was 80%, and the 5 year-survival rates for single versus
13 multiple station pN2 were 40% and 0%, respectively. Although
14 these findings suggest a grading in the survival according to the
15 number of mediastinal stations and nodes involved, we could not
16 make any further conclusions due to the low number of pN2
17 patients in our series. We also studied the survival according to
18 pN1 status and subdivided it into hilar versus peripheral N1,
19 finding differences in survival.
20

21
22 The better survival observed could be explained by the selection
23 of our surgical patients after an accurate staging, but also by the
24 high rate of complete resection (90%), as pointed out by
25 Detterbeck [4]. In fact, in 3 out of 30 pN2 patients, complete
26 resection was not achieved; 1 underwent left pneumonectomy
27 and had extracapsular subcarinal disease and 2 patients
28 underwent exploratory thoracotomies. Therefore, intraoperative
29 frozen section of lymph nodes is crucial in making decisions
30 when there is doubt of achieving a complete resection.
31

32 Finally, the role of surgery in clinical (c) N2 disease is to
33 be defined. Although a better survival has been described in
34

35 some cohorts of pN2, data derive from pathologic staging. The
36 extrapolation to clinical staging has to be done carefully, and
37 supported by the application of an accurate preoperative lymph
38 node assessment. Therefore, a study based on clinical staging is
39 needed to select those patients with pathologically proven cN2
40 disease who could benefit from surgery.
41

42 *Carme Obiols, MD*

43 *Sergi Call, MD, FETCS*

44 *Ramon Rami-Porta, MD, PhD, FETCS*

45
46 *Department of Thoracic Surgery*
47 *Hospital Universitari Mutua Terrassa*
48 *Plaza Dr. Robert, 5, 08221 Terrassa*
49 *Barcelona, Spain*
50 *e-mail: carme_obiols@hotmail.com*
51

52 *References*

- 53 1. Baisi A, De Simone M, Raveglia F, Cioffi U. Which is the role
54 of surgical resection for NSCLC in case of unexpected N2?
55 *Ann Thorac Surg* 2014; in press.
- 56 2. Obiols C, Call S, Rami-Porta R, et al. Survival of patients with
57 unsuspected pN2 non-small cell lung cancer after an accurate
58 preoperative mediastinal staging. *Ann Thorac Surg* 2014;97:
59 957–64.
- 60 3. De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, et al. ESTS guidelines
61 for preoperative lymph staging for non-small cell lung cancer.
62 *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:1–8.
- 63 4. Detterbeck F. What to do with “Surprise” N2?: intraoperative
64 management of patients with non-small cell lung cancer.
65 *J Thorac Oncol* 2008;3:289–302.
66
67
68