



UNIVERSITAT_{DE}
BARCELONA

Estadificación y reestadificación ganglionar mediastínica de máxima certeza en el tratamiento del carcinoma broncogénico

Sergi Call Caja

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.

ESTADIFICACIÓN Y REESTADIFICACIÓN GANGLIONAR MEDIASTÍNICA DE MÁXIMA CERTEZA EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO

Sergi Call Caja
TESIS DOCTORAL



Barcelona, 2016



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

ESTADIFICACIÓN Y REESTADIFICACIÓN GANGLIONAR MEDIASTÍNICA DE MÁXIMA CERTEZA EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO

Tesis doctoral presentada por el licenciado en Medicina

Sergi Call Caja

para aspirar al grado de doctor en el programa de doctorado de Medicina

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

Tutor de tesis: **Dr. José Ramírez Ruz**

El proyecto que se presenta se ha desarrollado en el

Hospital Universitari MútuaTerrassa

Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona

Línea de investigación: Oncología y Hematología

Barcelona, 2016

Als meus difunts pares

A la Carme i al nostre fill Joan

Al Dr. Rami

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

- ACCP: American College of Chest Physicians
- CB: carcinoma broncogénico
- CPCNP: carcinoma pulmonar de células no pequeñas
- CPCP: carcinoma pulmonar de células pequeñas
- DLCO: capacidad de difusión del monóxido de carbono
- 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: 18F-fluoro-2-desoxi-d-glucosa
- Gy: Gray (=1 joule por kilogramo)
- IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer
- MC: mediastinoscopia cervical
- MCE: mediastinoscopia cervical extendida
- PET: tomografía por emisión de positrones
- reMC: remediastinoscopia
- RM: resonancia magnética
- Rx: radiografía
- TBNA: tranbronchial needle aspiration
- TC: tomografía computerizada.
- TEMPLA: 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
- VAMLA: videoassisted mediastinoscopic lymphadenectomy
- VATS: videoassisted thoracic surgery.
- VEMS: volumen espiratorio máximo en un segundo
- video-MC: videomediastinoscopia
- VPN: valor predictivo negativo
- VPP: valor predictivo positivo

ÍNDICE

ÍNDICE

1. AGRADECIMIENTOS.....	14
2. INTRODUCCIÓN	
2.1. Situación del cáncer de pulmón en el mundo y en España.....	21
2.2. Clasificación TNM del cáncer de pulmón.....	24
2.2.1. Reglas generales del sistema TNM.....	25
2.2.2. Séptima edición (2009) de la clasificación TNM del cáncer de pulmón.....	25
2.2.2.1. Componentes TNM.....	25
2.2.2.2. Agrupamiento por estadios.....	28
2.2.3. Diferencias entre clasificación clínica y patológica.....	28
2.3. Estadificación ganglionar mediastínica clínica.....	32
2.3.1. Importancia pronóstica del componente N.....	32
2.3.2. Guías para la estadificación ganglionar mediastínica preoperatoria.....	35
2.3.3. Técnicas de imagen.....	37
2.3.4. Técnicas con certificación cito-histológica.....	39
2.3.4.1. Técnicas mínimamente invasivas.....	39
2.3.4.2. Técnicas quirúrgicas.....	43
2.3.4.2.1. La mediastinoscopia y sus variantes.....	43
2.3.4.2.2. Cirugía torácica video-asistida.....	46
2.3.4.2.3. Linfadenectomías transcervicales.....	48
2.4. Reestadificación después de tratamiento de inducción.....	58
2.4.1. Importancia pronóstica de la respuesta ganglionar mediastínica después de un tratamiento de inducción.....	58
2.4.2. Métodos diagnósticos de reestadificación.....	60
2.4.2.1. Técnicas mínimamente invasivas.....	60
2.4.2.2. Técnicas quirúrgicas.....	61

2.4.2.2.1.	MC de reestadificación y remediastinoscopia.....	61
2.4.2.2.2.	Papel de la linfadenectomía transcervical en la reestadificación.....	64
3.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	
3.1.	Hipótesis.....	68
3.2.	Objetivos.....	69
4.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	72
5.	RESULTADOS.....	84
6.	DISCUSIÓN.....	93
7.	CONCLUSIONES	101
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	103
9.	PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DERIVADA DE LOS RESULTADOS ESTA TESIS.....	117
10.	ARTICULOS DE ESTA TESIS.....	126

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tablas

Tabla 1. Agrupamiento por estadios en el cáncer de pulmón.....	29
Tabla 2. Factor de certeza (C).....	31
Tabla 3. Rentabilidad diagnóstica de las técnicas de imagen	39
Tabla 4. Rentabilidad diagnóstica de las técnicas de punción ganglionar.....	42
Tabla 5. Rentabilidad diagnóstica de las técnicas quirúrgicas.....	47
Tabla 6. Rentabilidad diagnóstica de la VAMLA.....	53
Tabla 7. Principales diferencias técnicas entre la VAMLA y la TEMPLA.....	57
Tabla 8. Supervivencia global por subgrupos de la rama de pacientes sometidos a quimioterapia y radioterapia más cirugía (van Meerbeeck et al).....	59
Tabla 9. Rentabilidad diagnóstica de las técnicas mínimamente invasivas en la reestadificación ganglionar después de un tratamiento de inducción.....	61
Tabla 10. Rentabilidad diagnóstica de las técnicas quirúrgicas de reestadificación ganglionar después de un tratamiento de inducción.....	65
Tabla 11. Indicaciones de la VAMLA para este estudio.....	79
Tabla 12. Precisión de la reMC según la intensidad de la primera MC.....	85
Tabla 13. Precisión de la reMC según el tipo de tratamiento de inducción.....	86
Tabla 14. Supervivencia según los hallazgos de la reMC.....	86
Tabla 15. Resultados quirúrgicos de la VAMLA	89
Tabla 16. Características de los pacientes con VAMLA negativo.....	89
Tabla 17. Características de los pacientes con tumores N2-3 detectados por VAMLA.....	90

Figuras

Figura 1. Mortalidad por cáncer en ambos sexos en el mundo.....	22
Figura 2. Incidencia de cáncer por sexos en España.....	22
Figura 3. Mortalidad por cáncer en ambos sexos en España.....	23
Figura 4. Supervivencia global según la categoría Nc.....	33
Figura 5. Supervivencia global según la categoría Np.....	34
Figura 6. Supervivencia global de las categorías N1p y N2p según el número de estaciones ganglionares afectadas.....	34
Figura 7. Supervivencia global de las categorías N1p y N2p según el número de estaciones ganglionares afectadas incluyendo la categoría N2a1.....	35
Figura 8. Tipos de videomediastinoscopios.....	51
Figura 9. Brazo articulado para la sujeción del video-MC.....	52
Figura 10. Imágenes endoscópicas de VAMLA.....	52
Figura 11. Supervivencia global después de tratamiento de inducción con quimioterapia y radioterapia más cirugía (Albain et al.).....	59
Figura 12. Indicaciones del conjunto de pacientes sometidos a reMC.....	73
Figura 13. Técnica quirúrgica de la reMC.....	76
Figura 14. Diagrama de la cohorte en estudio aplicando los criterios de exclusión.....	78
Figura 15. Esquema de las adenopatías resecaadas con la técnica VAMLA en un paciente con un tumor derecho.....	81
Figura 16. Curvas de supervivencia según los resultados de la reMC.....	87
Figura 17. Diagrama de la cohorte de pacientes con carcinoma broncogénico sometidos a VAMLA y clasificados en varios subgrupos según su clasificación TNMc a partir de los hallazgos por TC y/o PET.....	91

AGRADECIMIENTOS

1. AGRADECIMIENTOS

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

Primer de tot, agrair als meus pares tot l'esforç i el suport que em van donar per poder aconseguir el meu somni, arribar a ser metge. Com m'hagués agradat haver pogut compartir aquest altre somni amb vosaltres...! Allà a on estigueu, sempre us tindrè en els meus pensaments.

A la Carme, per tot el suport incondicional que m'ha donat per seguir sempre endavant amb aquest projecte, i per tot el temps que us he robat a tu i al Joan. I a la Dra. Obiols, per a ser la millor companya a dins i a fora del quiròfan i per la quantitat d'hores que has dedicat en la recopilació de dades per aquest treball. Sens dubte, junts, fem el millor equip!!

Al Dr. Rami, el meu director de tesi. Se'm fa difícil resumir en paraules la meua gratitud envers a ell... Gràcies per transmetre'm la seva passió pel món de l'estadificació en el càncer de pulmó, l'única guia que fins ara disposem per a triar la millor decisió terapèutica en cada cas. Gràcies per guiar-me en el món de la recerca. Conèixer els nostres resultats és el millor estímul per no deixar mai de millorar. I moltes gràcies per fer-me entendre el seu millor consell: "no treballem per nosaltres, sinó pels malalts!"

Al Dr. Ramírez, tutor d'aquesta tesi, per la seva disponibilitat i per tota l'ajuda que m'ha donat en l'elaboració d'aquest projecte.

Al Dr. Belda, el meu cap de servei. Primer de tot agrair-li totes les facilitats que m'ha brindat per a poder dur a terme aquest projecte en una institució que l'activitat assistencial sempre ha estat per sobre de la recerca. En segon lloc, per estimular-me a assolir el grau de doctor des del primer dia que ens vam conèixer. Per últim, per tota la gestió que realitza liderant el Servei Mancomunitat de Cirurgia Toràcica. Tots els membres som conscients que aquesta feixuga càrrega és la nostra raó de ser. En definitiva i com diu ell: "que no deixi mai de bullir l'olla"

A tot a l'equip del servei d'Anatomia Patològica i especialment a la Dra. Guadalupe González Pont, pel valuós treball que han realitzat en el processament i l'anàlisi de la gran quantitat de mostres ganglionars ressecades que són la base d'aquest estudi.

Al Dr. Quintana, per la seva inestimable ajuda en l'anàlisi estadístic dels dos articles en els que es basa aquesta tesi.

A la Dolors Martínez, la secretària més eficient que pot existir! Moltes gràcies per fer més fàcil la feina del dia a dia, i per poder comptar amb tu no sols a la feina.

A la Conxi Caro, la documentalista del nostre hospital, per tota l'ajuda en la recerca d'articles i la correcta citació dels articles d'aquesta tesi.

A la resta de companys del servei de Cirurgia Toràtica, la Dra. Serra, la Dra. Saumench, la Dra. Iglesias i el Dr. Trujillo, moltes gràcies pel vostre suport i per deixar-vos entusiasmar amb les tècniques quirúrgiques en les que es basa aquesta tesi. Els bons resultats de les vostres cirurgies són part dels resultats d'aquest treball. 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. També voldria fer extensible el meu agraïment a tots els membres que formen part dels Comitès de Tumors Pulmonars de Manresa, del Consorci de Terrassa i de l'Hospital de 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.

Per últim, tot i que no menys importants, a tots/es els/les professionals del quiròfan 9 (i de l'antic 7), de la Unitat de Cirurgia Sense Ingrés, de semicrítics i de les plantes 7 i 8. Sense la seva bona predisposició, la seva professionalitat i la seva humanitat envers als pacients no s'obtindrien els bons resultats que es presenten en aquesta tesi.

INTRODUCCIÓN

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Situación del cáncer de pulmón en el mundo y en España

De acuerdo con los datos proporcionados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. En 2012 hubo unos 14 millones de casos nuevos y aproximadamente 8,2 millones de muertes relacionadas con esta enfermedad. Los tumores diagnosticados con mayor frecuencia en el hombre fueron los de pulmón, próstata, colon y recto, estómago e hígado, y en la mujer fueron los de mama, colon y recto, pulmón, cuello uterino y estómago. El carcinoma broncogénico es el causante del mayor número de muertes con 1,59 millones, seguido a una gran distancia por el cáncer de hígado (745.000), el cáncer gástrico (723.000), el colorrectal (694.000), el de mama (521.000) y el de esófago (400.000) (Figura 1). Teniendo en cuenta las previsiones demográficas proporcionadas por las Naciones Unidas, se calcula que en las próximas décadas, probablemente, aumente un 70% la incidencia de casos nuevos¹.

En España, en 2012, la incidencia de cáncer para ambos sexos englobando todas las edades fue de 215.534 casos nuevos. El carcinoma broncogénico es el segundo cáncer más frecuente en los hombres con 21.780 casos nuevos y el cuarto en las mujeres con 4.935 casos nuevos (Figura 2). Con respecto a la mortalidad, el carcinoma broncogénico fue el responsable del mayor número de fallecimientos con 21.118 muertes, seguido por el cáncer de colon (14.700), el

cáncer de mama (6.075), el cáncer de páncreas (5.720) y el de próstata (5.481)(Figura 3)¹.

Figura 1. Número de muertes estimadas por cáncer en ambos sexos en el mundo.
Fuente: Globocan 2012¹

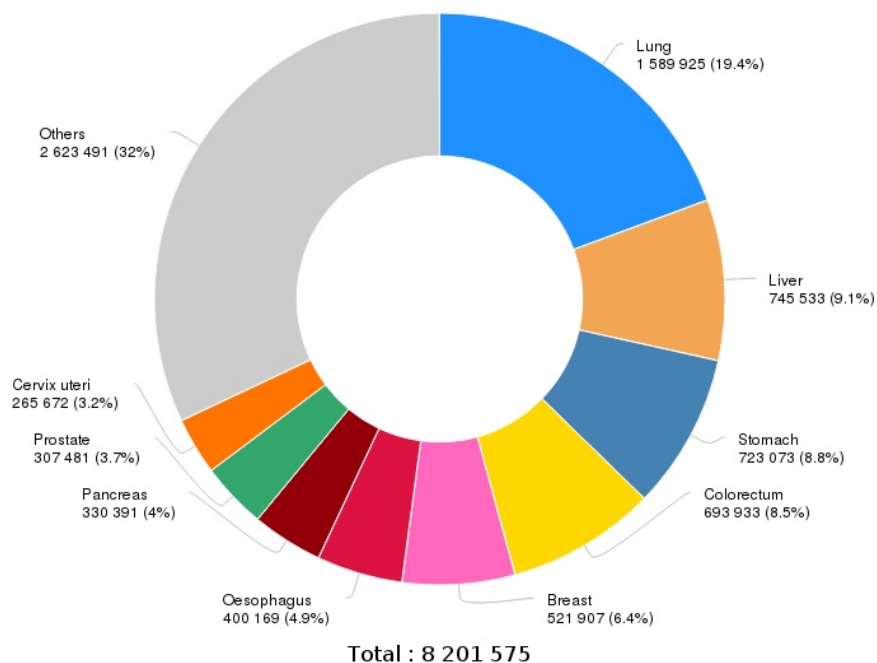
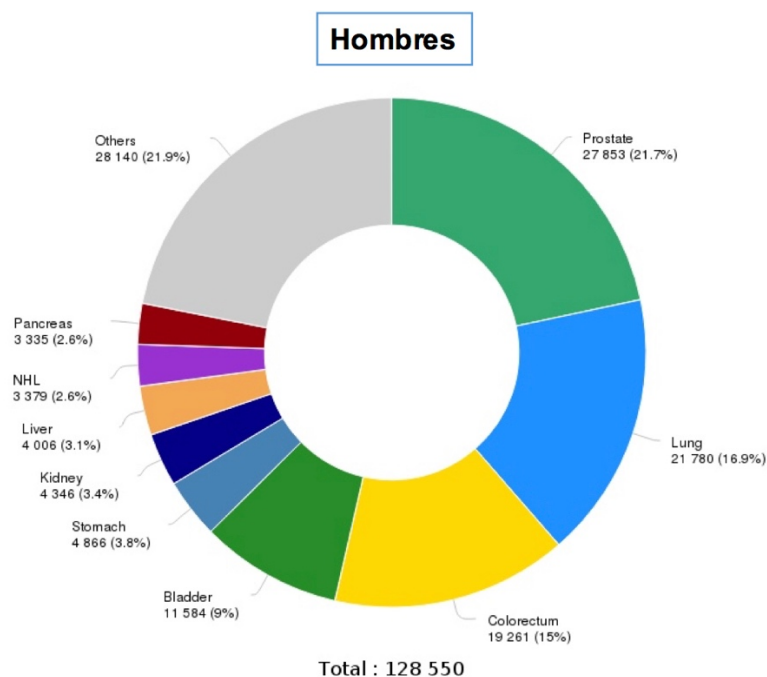


Figura 2. Incidencia de casos nuevos de cáncer por sexos en España. Fuente: Globocan 2012¹



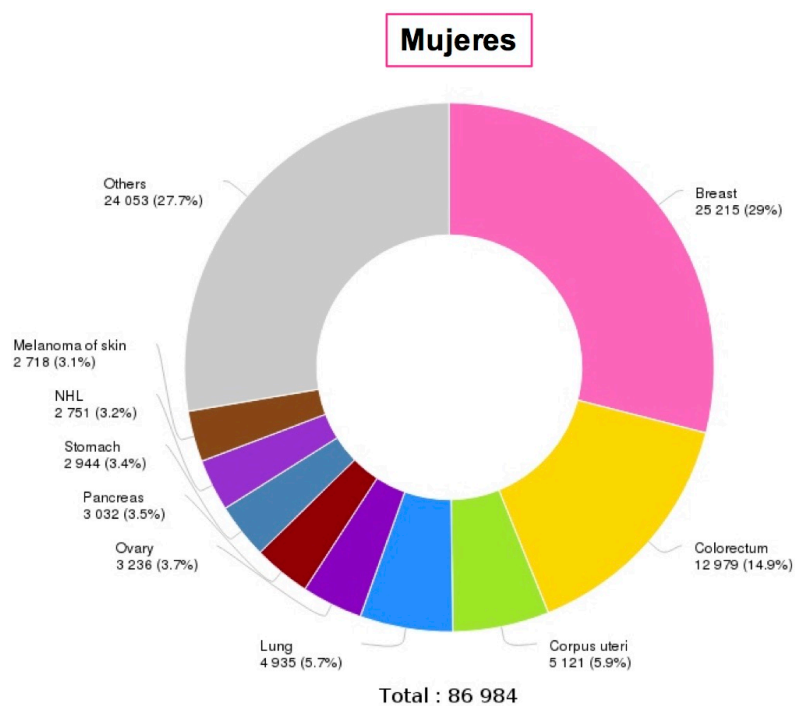
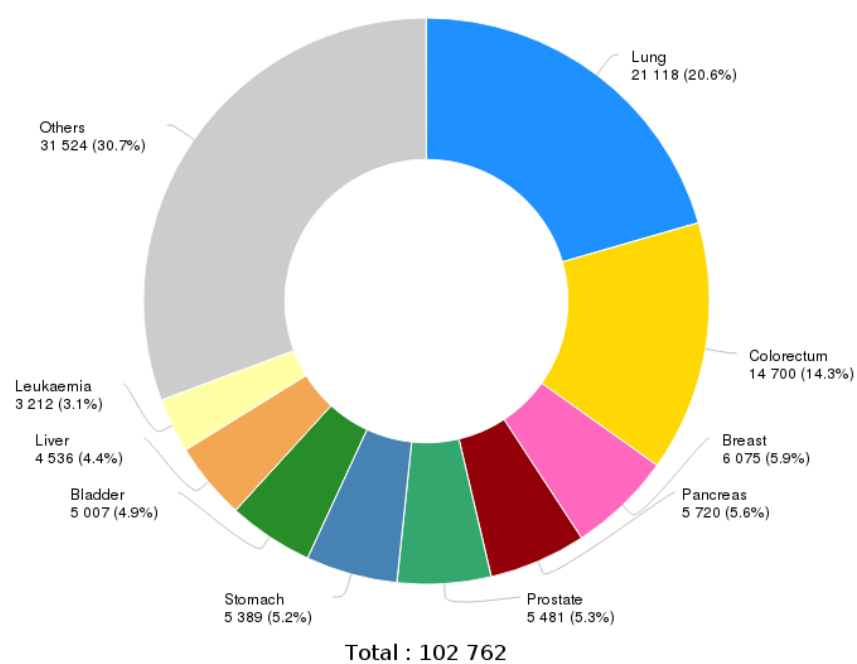


Figura 3. Mortalidad por cáncer en ambos sexos en España. Fuente: Globocan 2012¹



La clasificación de extensión anatómica del cáncer de pulmón, definida según el tumor primario, los ganglios linfáticos y las metástasis (TNM), permite agrupar tumores con una extensión anatómica similar y diferenciarlos en estadios con diferentes tasas de supervivencias. Si se tiene en cuenta que la supervivencia global a los 5 años de los pacientes sometidos a cirugía va del 73% en el estadio más precoz al 13% en el estadio más avanzado², resulta evidente la importancia de la evaluación de la extensión anatómica de la enfermedad en el momento del diagnóstico para proporcionar el tratamiento más adecuado, predecir la supervivencia y evitar resecciones pulmonares innecesarias.

Tal y como se describirá ampliamente a lo largo de esta introducción, en los pacientes con carcinoma broncogénico sin extensión extratorácica, la afectación ganglionar mediastínica es el factor más importante a la hora de determinar el pronóstico y definir la actitud terapéutica. Por este motivo, la sospecha de afectación ganglionar con métodos de imagen o metabólicos precisa de una confirmación citohistológica por métodos mínimamente invasivos o quirúrgicos para obtener el mayor grado de certeza clasificatoria en cada paciente. Este es el objetivo fundamental de esta tesis, evaluar la rentabilidad diagnóstica de las técnicas quirúrgicas que proporcionan la mayor certeza diagnóstica para la estadificación.

2.2. Clasificación TNM del cáncer de pulmón²⁻⁵

La clasificación de extensión anatómica del cáncer de pulmón, definida según la extensión del tumor primario, los ganglios linfáticos y las metástasis (TNM), tiene como objetivo definir grupos de tumores con una extensión anatómica similar

para poder agruparlos en diferentes estadios con unas tasas de supervivencia bien diferenciadas. Esta clasificación, además de indicar el pronóstico, permite planificar el tratamiento, evaluar los resultados del tratamiento, facilitar el intercambio de información entre centros y contribuir a la investigación continuada del cáncer.

2.2.1. Reglas generales del sistema TNM

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

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

La adición de números a estos tres componentes indica la extensión de la enfermedad maligna.

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

2.2.2.1. Componentes TNM:

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/pericárdicos 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.

2.2.2.2. 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 del cáncer de pulmón. 7ª edición TNM (2009)

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

2.2.3. Diferencias entre clasificación clínica y patológica

La *clasificación clínica (TNM o TNMc)* 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^{2,4,5}.

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 estudios⁶.

La *clasificación patológica (TNMp)* 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 microscópico².

Tabla 2. Factor de certeza (C). Los grados de C se pueden aplicar a las categorías de los componentes 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, resonancia magnética, tomografía por emisión de positrones, 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

Abreviaturas: TNMc: clasificación clínica TNM; TNMr: clasificación pretratamiento de tumores recurrentes; TNMy: clasificación durante o después del tratamiento de inducción previo al tratamiento definitivo; TNMP: clasificación patológica; TNMa: clasificación en la autopsia

2.2. Estadificación ganglionar mediastínica clínica

2.2.1. Importancia pronóstica 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 sin extensión extratorácica. En el reciente análisis de la base de datos internacional de la International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), que se ha utilizado para informar la 8ª edición de la clasificación TNM, se han descrito diferencias estadísticamente significativas entre las curvas de supervivencia para cada una de las categorías Nc y Np⁷. Las diferencias en la supervivencia según la categoría Nc fueron significativas tanto para el conjunto global de pacientes con tumores M0c analizados (38.910) como para aquellos tratados quirúrgicamente (26.326) (Figura 4 y 5). De este último subgrupo de pacientes, los pacientes tratados quirúrgicamente, también se analizó el impacto pronóstico del número de estaciones ganglionares afectadas definiéndose las siguientes categorías Np: N1p uni estación (N1ap), N1p multi estación (N1bp), N2p uni estación (N2ap) y N2p multi estación (N2bp). No se evidenció diferencias significativas entre la supervivencia del subgrupo N1bp y el subgrupo N2ap. Por el contrario, sí se encontraron diferencias entre el subgrupo N1ap y N2bp, y entre los subgrupos N2ap y el N2bp (Figura 6). Por último, también cabe destacar el impacto pronóstico de las *skip metastasis* (N2p sin N1p). Para el análisis de este subgrupo de pacientes, N2ap se dividió en: N2p uni estación sin afectación N1p, *skip metastasis*, (N2a1p), N2p uni estación con afectación N1p (N2a2p) y N2p multi estación (N2bp). Tal y como se puede ver en la figura 7, se evidenció diferencias estadísticamente significativas entre N2a1p y N2a2p y entre N2a2p y N2bp. No se hallaron diferencias significativas

entre N1bp y N2a1p. Estos hallazgos indican que el pronóstico de los pacientes con N2p uni estación sin afectación ganglionar hilar (N2a1p) es similar a los pacientes con afectación hilar multi estación (N1bp) sin afectación N2p.

Figura 4. Supervivencia global según la categoría Nc (M0c, cualquier Tc). Fuente: Base de datos de la IASLC para la revisión de los descriptores N para la 8ª edición de la clasificación TNM del cáncer de pulmón. Reproducción de Asamura *et al.*⁷

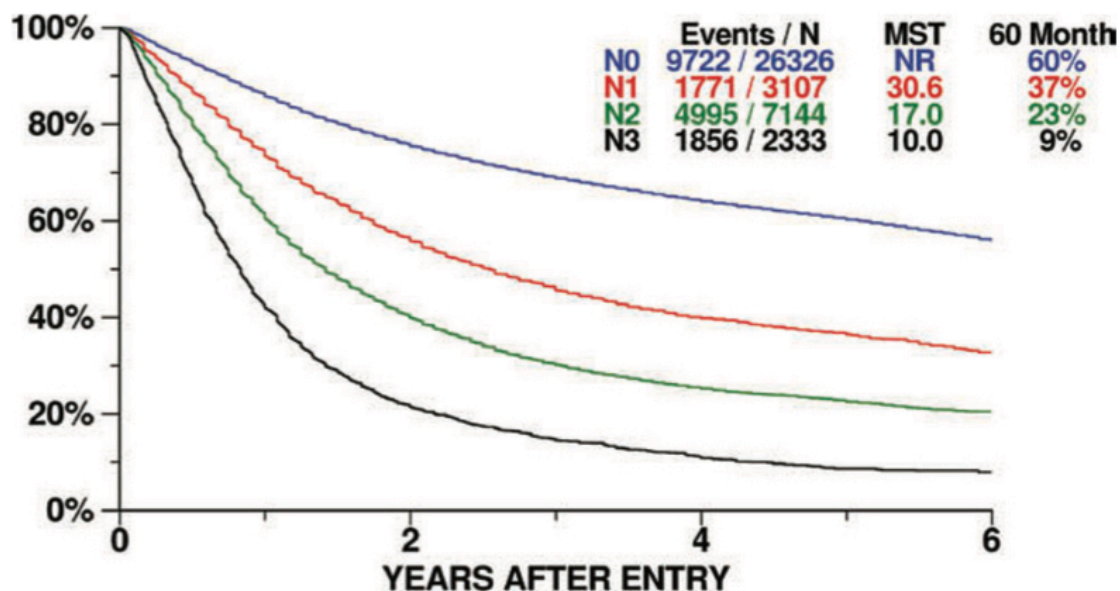


Figura 5. Supervivencia global según la categoría Np (M0c, cualquier Tp). Fuente: Base de datos de la IASLC para la revisión de los descriptores N para la 8ª edición de la clasificación TNM del cáncer de pulmón. Reproducción de Asamura *et al.*⁷

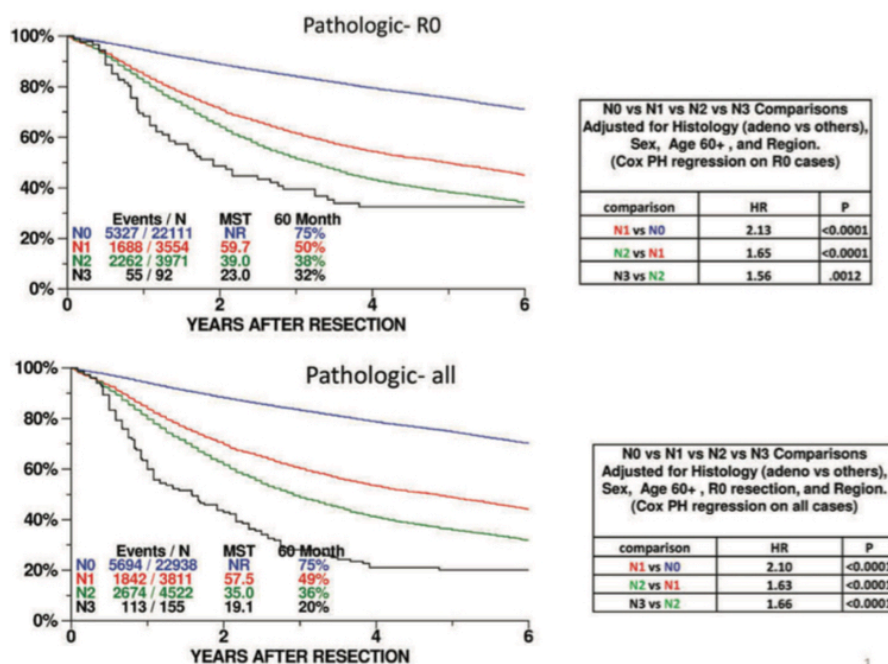


Figura 6. Supervivencia global de las categorías N1p y N2p (M0c, cualquier Tp), según el número de estaciones ganglionares afectadas (estación única versus múltiple). Fuente: Base de datos de la IASLC para la revisión del descriptor N para la 8ª edición de la clasificación TNM del cáncer de pulmón. Reproducción de Asamura *et al.*⁷

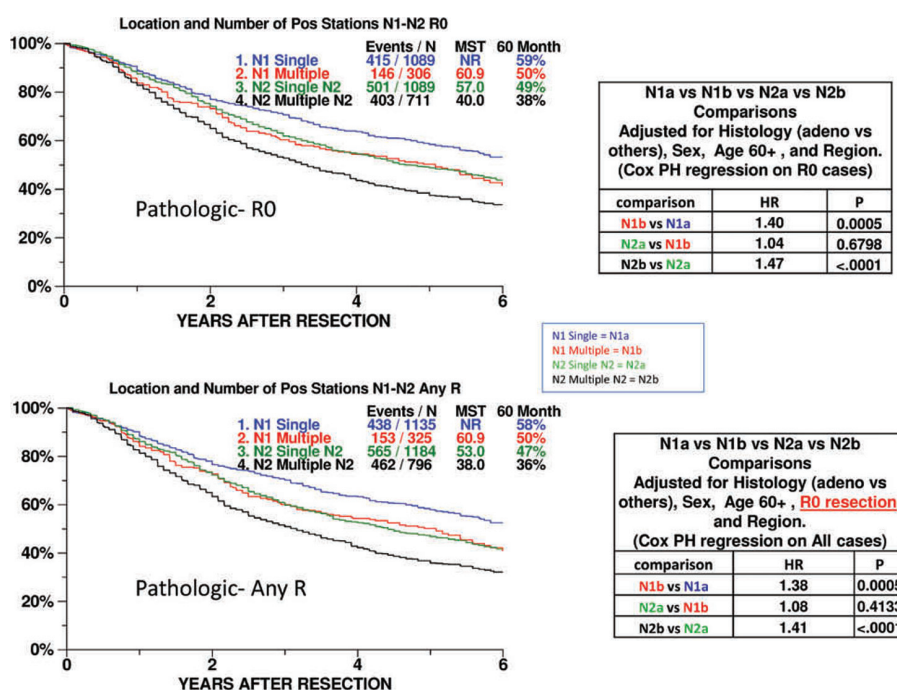
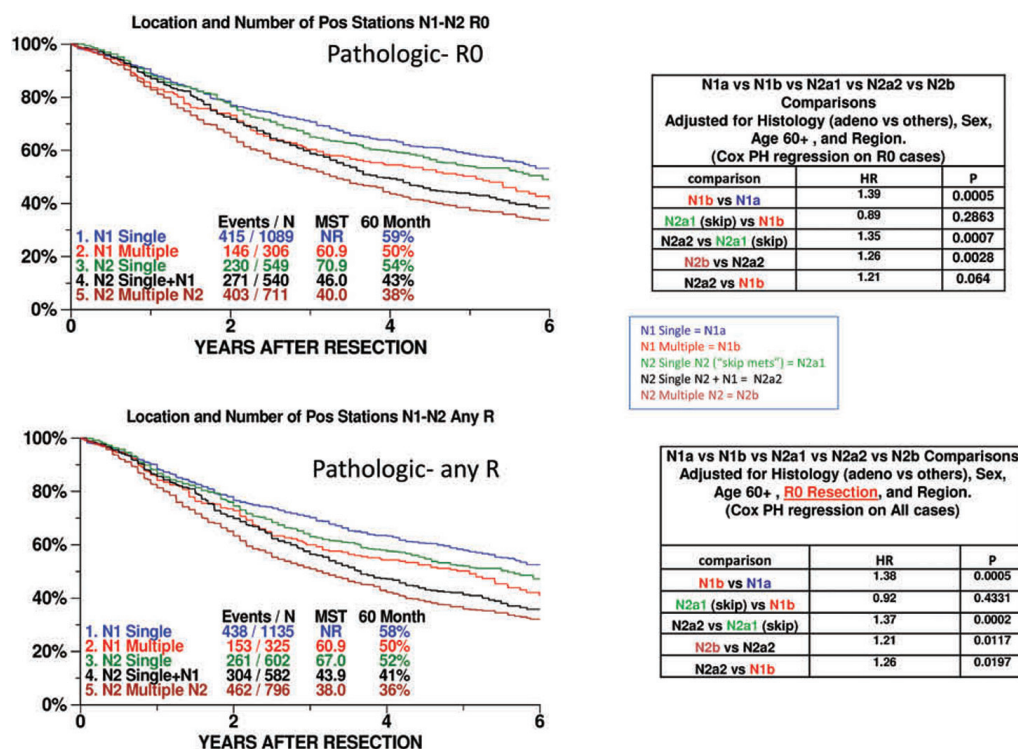


Figura 7. Supervivencia global de las categorías N1p y N2p (M0c, cualquier Tp), según el número de estaciones ganglionares afectadas (estación única versus múltiple) incluyendo la categoría N2a1 (*skip metastasis*). Fuente: Base de datos de la IASLC para la revisión del descriptor N para la 8ª edición de la clasificación TNM del cáncer de pulmón. Reproducción de Asamura *et al.*⁷



2.2.2. Guías para la estadificación ganglionar mediastínica preoperatoria

Tal y como se ha descrito en el apartado anterior, la afectación ganglionar mediastínica es uno de los factores pronósticos más importantes a tener en cuenta en el manejo del carcinoma broncogénico. Los pacientes con afectación ganglionar mediastínica presentan un estadio localmente avanzado y no son tributarios de una resección quirúrgica inicial. Por lo tanto, la aplicación de un protocolo de estadificación clínica prequirúrgica es esencial para definir el

subgrupo de pacientes que puede beneficiarse de un tratamiento quirúrgico con intención curativa.

Las guías para la estadificación ganglionar mediastínica preoperatoria de la *European Society of Thoracic Surgeons* (ESTS) y de la *American College of Chest Physicians* (ACCP) recomiendan una exploración del mediastino con certificación cito-histológica, ya sea con técnicas endoscópicas de punción guiada por ecografía o mediante una técnica quirúrgica, en las siguientes situaciones: cuando la tomografía computerizada (TC) detecta ganglios mediastínicos de tamaño patológico, cuando los tumores son de localización central o cuando la tomografía por emisión de positrones (PET) muestra una hipercaptación mediastínica o hilar^{8,9}.

En el servicio de Cirugía Torácica del Hospital Universitari MútuaTerrassa, desde 2004, se ha realizado una exploración quirúrgica del mediastino de forma selectiva según los hallazgos de la TC y la PET, y siguiendo las mismas recomendaciones de la guías de estadificación ganglionar mediastínica de la ESTS^{8,10}. Los resultados de la aplicabilidad de este protocolo en nuestro centro, utilizando la exploración quirúrgica del mediastino como método para la certificación cito-histológica de la afectación ganglionar, se han publicado recientemente, observándose un valor predictivo negativo del protocolo del 0,91¹¹. También cabe destacar que con la aplicación rigurosa de este protocolo, la tasa de N2 patológico (p) insospechada fue baja (5,5%) y además, la supervivencia de este grupo de pacientes con tumores N2p insospechado presentó una mejor supervivencia que la esperada en la población de pacientes

quirúrgicos con tumores N2p de la base de datos de la IASLC utilizada para la 7ª edición de la clasificación TNM del cáncer de pulmón^{11,12}.

2.3.3. Técnicas de imagen

Las principales técnicas de imagen para la evaluación ganglionar mediastínica son la TC y la PET.

En referencia a la TC, esta técnica nos permite definir las características del tumor primario y su relación con las estructuras torácicas circundantes así como evaluar los ganglios mediastínicos e hiliares. La definición de ganglio mediastínico patológico se aplica a aquellos ganglios con un tamaño ≥ 1 cm. en su diámetro corto, criterio que ha sido utilizado en la mayoría de estudios radiológicos para evaluar la rentabilidad de la TC. Utilizando estos criterios, y con los datos de 7368 pacientes de la revisión sistemática realizada para las guías de estadificación de la ACCP⁹, esta técnica dispone de los siguientes valores de precisión diagnóstica en la detección de afectación ganglionar mediastínica: sensibilidad y especificidad media de 0,55 y 0,81, respectivamente, y un valor predictivo negativo del 0,83 para una prevalencia del 30% (tabla 3).

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 18F-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. Esta acumulación de este isótopo puede ser escaneada por la PET. 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 integradas. Además de la evaluación metabólica del tumor y de los ganglios hiliares y mediastínicos, al tratarse de una exploración de todo el cuerpo, es de gran utilidad para el estudio de enfermedad metastásica a distancia. En referencia a los valores de estadificación ganglionar mediastínica, la PET presenta unos valores significativamente superiores a la TC⁸ (sensibilidad media 0,80, especificidad media 0,88 y VPN del 0,91)(Tabla 3). La principal limitación de esta técnica son sus falsos positivos, debidos a enfermedades inflamatorias, granulomatosas o infecciosas. También cabe destacar sus falsos negativos en los tumores pequeños (< 7-10 mm.) o en determinados tipos histológicos como los adenocarcinomas de bajo grado o los tumores carcinoides.

En resumen, ambas técnicas de imagen no tienen la rentabilidad diagnóstica suficiente para evaluar el mediastino y por lo tanto cualquier sospecha de afectación ganglionar mediastínica debe ser confirmada por métodos de certificación cito-histológica.

Tabla 3. Rentabilidad diagnóstica de las técnicas de imagen en la estadificación ganglionar mediastínica. Adaptación de la tabla de Silvestri *et al.* ⁹

Técnica	n	Prev (%)	Sens	Espec	VPP*	VPN
TC	7.368	30 (12 - 70)	0,55 (0,20 – 0,91)	0,81 (0,35 – 0,97)	0,58 (0,26 – 0,88)	0,83 (0,54 – 0,97)
PET	4.105	28 (5 - 64)	0,80 (0,33 - 1)	0,88 (0,63 - 1)	0,75 (0,44 - 1)	0,91 (0,71 - 1)
PET-TC	2.014	22 (13 - 100)	0,62 (0,36 - 1)	0,90 (0,73 - 1)	0,63 (0,33 - 1)	0,90 (0,76 - 1)

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.

2.3.4. Técnicas con certificación cito-histológica

2.3.4.1. Técnicas mínimamente invasivas

La aspiración transbronquial con aguja, TBNA (del acrónimo en inglés *transbronchial needle aspiration*), es una técnica que se realiza de forma ambulatoria, como la mayoría de procedimientos broncoscópicos. La estación ganglionar que se punciona con más frecuencia es la subcarínica. También son accesibles las estaciones paratraqueales, aunque con mayor dificultad porque para su punción se precisa angular más el broncoscopio y su aguja.

En los últimos años, esta punción “a ciegas” a través de broncoscopio convencional ha evolucionado a la punción guiada por ultrasonido, denominada EBUS-TBNA (del acrónimo inglés *endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration*). Con la ayuda de un transductor de ultrasonidos localizado en la punta del broncoscopio, de forma controlada y en tiempo real, se obtienen muestras por punción aspiración de tumores centrales y permite la exploración de las estaciones paratraqueales superiores e inferiores, derechas e izquierdas (2R, 2L, 4R, 4L), subcarínica (7), hiliar (10) e intrapulmonar (11)¹³.

También cabe destacar el uso de la aspiración transesofágica con aguja fina guiada por ultrasonidos, EUS-FNA (del acrónimo inglés *endoesophageal ultrasound fine needle aspiration*) como método de estadificación mediastínica. Esta técnica, además de obtener muestras de los ganglios mediastínicos de las estaciones paratraqueal izquierda baja (4L) y ganglios del mediastino inferior (estaciones subcarínica [7], paraesofágica [8] y del ligamento pulmonar [9]), también permite puncionar lesiones sospechosas suprarrenales izquierdas. Los ganglios situados en la ventana aorto-pulmonar (estaciones subaórtica [5] y para-aórtica [6]), aunque pueden ser detectados con la EUS, no siempre pueden ser biopsiados con seguridad por la interposición de las estructuras vasculares¹³.

Por último, también existe la posibilidad del uso combinado de ambas técnicas endosonográficas (EBUS-TBNA y EUS-FNA combinados).

En referencia a la precisión diagnóstica del conjunto de técnicas de estadificación mínimamente invasivas, la tabla 4 resume las medias de los

principales valores de estadificación en base a la revisión sistemática de la ACCP⁹. Un dato a tener en cuenta de la rentabilidad diagnóstica publicada para estas técnicas es que la mayoría de las series presentan un alta prevalencia de N2-N3 (81% en la biopsia transbronquial, y del 58% en el EBUS y EUS) motivo por el cual sus resultados no pueden extrapolarse a una población de pacientes con una prevalencia de enfermedad menor. Por este motivo, también se empiezan a publicar estudios dirigidos a evaluar la rentabilidad del EBUS en pacientes con mediastino normal por PET y TC^{14,15}.

En referencia a las complicaciones, existen pocas publicaciones al respecto. 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%¹⁶. Las complicaciones descritas hasta la fecha son: hemorragia, infecciones (pericarditis y mediastinitis), neumotórax y lesión de la vía aérea.

Tabla 4. Rentabilidad diagnóstica de las técnicas de punción ganglionar. Adaptación de la tabla de Silvestri *et al.* ⁹

Técnica	n	Prev (%)	S	E	VPP*	VPN
TBNA	2.408	81 (30 - 100)	0,78 (0,14 - 1)	1 ^{\$} (0,96 - 1)	1 ^{\$} (0,89 - 1)	77 (0,45 - 1)
EBUS-TBNA	2.756	58 (10 - 87)	0,89 (0,46 - 0,97)	1 ^{\$} (0,96 - 1)	1 ^{\$} (0,93 - 1)	91 (0,60 - 0,99)
EUS-TBNA	2.443	58 (21 - 88)	0,89 (0,45 - 1)	1 ^{\$} (0,90 - 1)	1 ^{\$} (0,86 - 1)	0,86 (0,68 - 1)
EBUS-TBNA y EUS-FNA combinados	811	33 (22 - 65)	0,91 (0,68 - 1)	1 ^{\$} (0,98 - 1)	1 ^{\$} (0,91 - 1)	0,96 (0,80 - 1)

Abreviaturas: **n:** número pacientes; **Prev:** prevalencia; **S:** sensibilidad; **E:** 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 *patrón oro*.

2.3.4.1. Técnicas quirúrgicas

2.3.4.1.1. La mediastinoscopia y su variantes

❖ Mediastinoscopia cervical

Más de medio siglo ha transcurrido desde que el cirujano torácico sueco Eric Carlens describió por primera vez la mediastinoscopia (MC) a partir de seis casos que tomó como ejemplo para describir los aspectos técnicos de este procedimiento¹⁷. Años después, la mediastinoscopia se extendió rápidamente por Europa y, hasta la fecha, aún se considera el *patrón oro* de la estadificación de los pacientes con cáncer de pulmón^{9,10}. En 1989, la introducción del videomediastinoscopio de Toni Lerut¹⁸ supuso una mejora sustancial de este procedimiento aumentando su precisión diagnóstica al mejorar la visualización del campo quirúrgico⁹. Además, el uso de la videocámara fue fundamental para facilitar el aprendizaje de esta técnica^{19,20}.

La MC permite la inspección y la palpación del mediastino superior, desde la horquilla esternal hasta los bronquios principales en toda su longitud y el espacio subcarínico²¹. Por lo tanto, es posible inspeccionar y biopsiar las siguientes estaciones ganglionares: ganglios de la región cervical en la escotadura esternal (1), los ganglios paratraqueales superiores e inferiores, derechos e izquierdos (2R, 2L, 4R, y 4L), los subcarínicos (7) y los ganglios hiliares derechos e izquierdos (10R y 10L)²¹. A diferencia de las técnicas mínimamente invasivas que se realizan bajo sedación, la MC se realiza en quirófano bajo anestesia general. Aún así, se puede enmarcar en un programa de cirugía sin ingreso²². Como técnica de estadificación, está especialmente indicada en los carcinomas

de pulmón que presenten alteraciones mediastínicas sugestivas de afectación ganglionar ipsilateral (N2) o contralateral (N3) o afectación directa del mediastino (T4) en la TC y/o en la PET.

El rendimiento de la MC y de la videomediastinoscopia (video-MC) se describe en la tabla 5. Aunque presenta las mismas indicaciones que las técnicas endosonográficas (EBUS y EUS), cabe destacar su mayor rentabilidad en aquellas situaciones en que no existe afectación ganglionar del mediastino por PET y/o TC como son los tumores centrales, en tumores periféricos mayores de 3 cm. y en aquellos casos en los que hay sospecha radiológica o metabólica de afectación ganglionar hilar (N1). Recientemente, se ha publicado un estudio prospectivo multicéntrico que evalúa la rentabilidad de las técnicas eco-endoscópicas en la estadificación mediastínica de los pacientes con tumores N1c, observándose su baja sensibilidad (38%)²³. Según estos hallazgos, los autores concluyeron que la mediastinoscopia se tendría que realizar para confirmar los resultados negativos del EBUS o EUS.

En referencia a las contraindicaciones, la MC sólo presenta la siguiente contraindicación absoluta: pacientes con aneurismas de la aorta ascendente por el riesgo de dañarlo con la compresión que ejerce el mediastinoscopio. Cabe destacar algunas situaciones que se han considerado clásicamente una contraindicación para la MC, pero que diferentes autores han demostrado su factibilidad como 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 suponen una mayor dificultad técnica, pero

en centros con experiencia no son considerados contraindicaciones absolutas^{21,24-28}.

La MC presenta una baja morbilidad con una tasa de complicaciones que oscila entre el 0,6% y 3,7%²⁹⁻³¹ y una mortalidad inferior al 0,5%^{32,33}.

❖ Mediastinoscopia cervical extendida (MCE)

La MCE es una variante de la MC estándar que permite explorar las estaciones ganglionares subaórtica y paraaórtica (5 y 6), utilizando la misma incisión cervical realizada para la MC. Tradicionalmente, para explorar estas estaciones se ha utilizado la mediastinotomía paraesternal izquierda^{34, 35} y, en menor medida, la videotoracoscopía izquierda. La MCE fue descrita en 1965 por Specht³⁶ y popularizada posteriormente en 1987 por Ginsberg et al.³⁷ quienes unos años más tarde publicarían su experiencia con más de 300 casos³⁸.

Los valores de estadificación medios de las publicaciones revisadas sistemáticamente muestran una sensibilidad de 0,71 y una especificidad del 0,91⁹ (tabla 5). Aunque la MCE ha ofrecido unos resultados consistentes en varias publicaciones³⁹⁻⁴³, esta vía de acceso para explorar la ventana aortopulmonar continua siendo una técnica que se realiza en pocos centros.

En referencia a la morbimortalidad de esta técnica, la MCE ha demostrado ser una técnica segura con una tasa de complicaciones entre el 0 y el 7,2%²¹, 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 mediastinoscopio³³.

❖ Otras variantes de la MC

La MC estándar puede extenderse a ambas fosas supraclaviculares para biopsiar la grasa preescalénica⁴⁴. Otra variante denominada mediastino-toracoscopia, permite la exploración de ambas cavidades pleurales con fines diagnósticos, de estadificación o terapéuticos⁴⁵⁻⁴⁷. En estos casos, una vez realizada la MC habitual, se abre la pleura mediastínica y se introduce el mediastinoscopio en la cavidad pleural. Si se prevé esta maniobra, se recomienda la ventilación unipulmonar mediante intubación oro-traqueo-bronquial selectiva. La mediastino-toracoscopia está especialmente indicada en pacientes con afectación mediastínica y pleuro-pulmonar simultánea.

3.2.4.2.2. 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^{48,49}. Aunque existen pocas publicaciones en referencia al papel de esta técnica en la estadificación del carcinoma broncogénico, en la revisión sistemática de la ACCP con 246 pacientes, sus valores de estadificación medios son: sensibilidad del 0,99 (amplitud: 0,58 - 1) y VPN del 0,96 (amplitud: 0,88 - 1), para una prevalencia del 63% (amplitud: 24%-92%)⁹ (Tabla 5).

Tabla 5. Rentabilidad diagnóstica de las técnicas quirúrgicas de estadificación ganglionar. Adaptación de la tabla de Silvestri *et al.*⁹

TÉCNICA	N	PREV (%)	S	E	VPP	VPN
MC	9.267	33 (8 - 54)	0,78 (0,32 – 0,92)	1 ^{\$}	1 ^{\$}	0,91 (0,8- 0,97)
VIDEO-MC	995	31 (17 - 71)	0,89 (0,78- 0,97)	1 ^{\$}	1 ^{\$}	0,92 (0,83- 0,99)
MEDIASTINOTOMÍA ANTERIOR	238	26 (8 - 47)	0,71 (0,20 – 0,87)	1 ^{\$}	1 ^{\$}	0,91 (0,89- 0,96)
MCE	456	19 (10 - 34)	0,71 (0,44- 0,81)	1 ^{\$}	1 ^{\$}	0,91 (0,89- 0,95)
VATS	246	63 (24-92)	0,99 (0,58-1)	1 ^{\$}	1 ^{\$}	0,96 (0,88 -1)

Abreviaturas: n: número pacientes; Prev: prevalencia; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

^{\$}Los estudios con una especificidad y VPP de 1 no se han podido validar ya que sus resultados positivos no fueron confirmados con otro test considerado como el *patrón oro*.

2.2.4.2.3. Linfadenectomías transcervicales

El procedimiento original de la MC descrito por Carlens no ha sufrido ningún cambio sustancial a lo largo del siglo XX desde el punto de vista técnico. Aún así, importantes avances tecnológicos como la introducción del videomediastinoscopio de Lerut en 1989¹⁸ y del videomediastinoscopio bivalvo de Linder y Dahan en 1992⁵⁰ han permitido desarrollar innovadoras técnicas quirúrgicas a través del acceso transcervical, como las linfadenectomías mediastínicas y otros procedimientos complejos como el cierre de fístulas broncopleurales y la lobectomía^{51,52}.

❖ Linfadenectomía por videomediastinoscopia (*video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy-VAMLA*)

La linfadenectomía por videomediastinoscopia (VAMLA en el acrónimo inglés de *video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy*) fue descrita en Gerlingen, Alemania, por Hürtgen *et al.* en 2002⁵⁰ y desarrollada posteriormente en Koblenz. En este primer artículo con 46 procedimientos, se demostró la factibilidad de esta técnica para realizar la exéresis completa de ambas estaciones ganglionares paratraqueales inferiores más la estación subcarínica con una radicalidad equivalente a la disección ganglionar sistemática realizada por toracotomía.

Las indicaciones de la VAMLA descritas por el grupo de Koblenz son la estadificación precisa de los pacientes con carcinoma broncogénico, evitar remediastinoscopias después de un tratamiento de inducción, definir el campo exacto mediastínico que irradiar en pacientes con tumores irresecables y aumentar la radicalidad de la disección ganglionar mediastínica de los pacientes

sometidos a lobectomía por VATS, así como en aquéllos con tumores izquierdos^{50,53,54}. En referencia a la indicación de estadificación precisa, tal y como se describirá en los resultados de esta tesis, la VAMLA posee una elevada rentabilidad en tumores periféricos de más de 3 cm., tumores de localización central y en aquellos casos con sospecha por imagen anatómica o metabólica de afectación ganglionar N1⁵⁵. Desde la introducción de esta técnica en el Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Universitari MútuaTerrassa, se han ido estableciendo otras indicaciones como la estadificación de pacientes con tumores bilaterales sincrónicos, la estadificación de aquellos tumores en los que se prevé una cirugía compleja (broncoplastia, tumores del surco pulmonar superior, etc.) y en los pacientes con una elevada morbilidad. Por último, es importante tener en cuenta que una mediastinoscopia con intención de realizar un muestreo ganglionar siempre se puede reconvertir en una VAMLA, especialmente si los resultados de las biopsias intraoperatorias no muestran malignidad y por técnicas de imagen anatómica o metabólica existe una alta sospecha de afectación ganglionar mediastínica⁵⁵. En referencia a las contraindicaciones de la VAMLA, sólo se describe la presencia de afectación ganglionar mediastínica masiva tipo *bulky*^{54,56}. Aún así, desde el punto de vista técnico, las mismas contraindicaciones descritas para la mediastinoscopia pueden considerarse para este procedimiento, como la rigidez cervical severa o el aneurisma de aorta ascendente.

En referencia a los aspectos técnicos, el instrumento fundamental para la realización de la VAMLA es el mediastinoscopio bivalvo diseñado por Linder y

Dahan (Richard Wolf, Knittlingen, Alemania) o el nuevo prototipo diseñado recientemente por Hürtgen y Linder (Karl Storz, Tuttlingen, Alemania). Con la apertura de ambas valvas se consigue un campo operatorio de 32 mm. que puede ampliarse en 20 mm. más abriendo en paralelo la valva inferior (Figura 8). Con este amplio campo quirúrgico es posible realizar una disección bimanual y, si se dispone de un brazo metálico articulado que sujete el mediastinoscopio (Figura 9), no se requiere ayudante^{50,56,57}. La linfadenectomía sigue unos límites anatómicos que vienen dados por la división del mediastino medio en tres compartimientos: central, derecho e izquierdo. El compartimiento central comprende la región subcarínica (estación ganglionar nº 7) y la parte superior del espacio paraesofágico (estación ganglionar nº 8). El espacio derecho está formado por las estaciones ganglionares paratraqueales derechas (nº 2R y 4R). El compartimiento izquierdo incluye la estaciones ganglionares paratraqueales izquierdas (nº 2L y 4L)^{56,57}. La VAMLA se inicia con la escisión en bloque del compartimiento central siguiendo los márgenes inferiores de ambos bronquios principales, la arteria pulmonar y el esófago. A continuación se exponen la vena cava superior y la pleura mediastínica derecha para reseca en bloque el tejido pre y paratraqueal hasta la vena ácigos y el bronquio principal derecho. Finalmente, se trata el compartimiento izquierdo, primero identificando el nervio laríngeo recurrente y seguidamente extirpando los ganglios identificados con la disección del espacio paratraqueal izquierdo^{56,57} (Figura 10).

La rentabilidad diagnóstica de la VAMLA, a partir de los resultados de las series más representativas, se describe en la tabla 6. En referencia a los resultados de la combinación de la VAMLA con la lobectomía toracoscópica asistida por video

(VATS), Witte *et al.* publicaron en 2009 una serie prospectiva que comparaba la radicalidad de la linfadenectomía practicada en un grupo de pacientes a los que sólo se les realizó disección ganglionar sistemática por vía toracoscópica (14 pacientes) y otro grupo, que además de la disección ganglionar sistemática toracoscópica, se realizó disección por VAMLA (18 pacientes). En el grupo con VAMLA + VATS, la media de estaciones ganglionares resecadas fue significativamente mayor respecto al grupo de linfadenectomía sólo por VATS (6.4 vs 3.6). También se comparó el peso de las muestras ganglionares extirpadas, que fue significativamente mayor en el grupo VAMLA+VATS (11.2 vs 5.5 gramos)⁵⁸.

Figura 8. Tipos de videomediastinoscopios: a) videomediastinoscopio bivalvo con sus valvas abiertas (diseñado por Linder y Dahan; Richard Wolf, Knittlingen, Alemania) b) videomediastinoscopio clásico (diseñado por Toni Lerut; Karl Storz, Tuttlingen, Alemania)

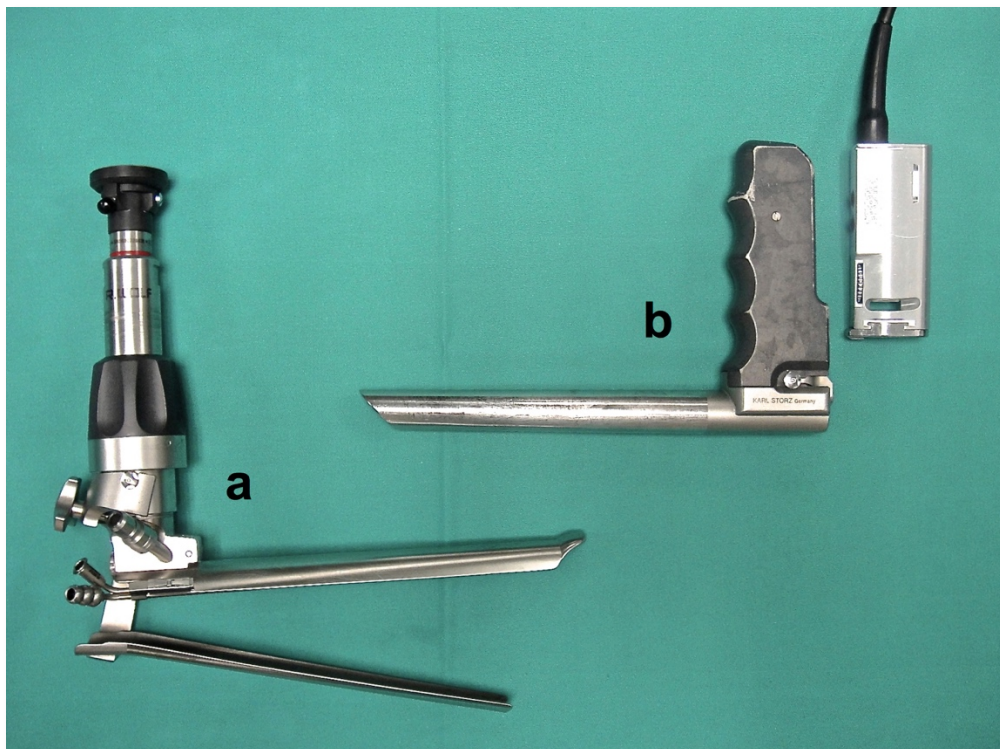
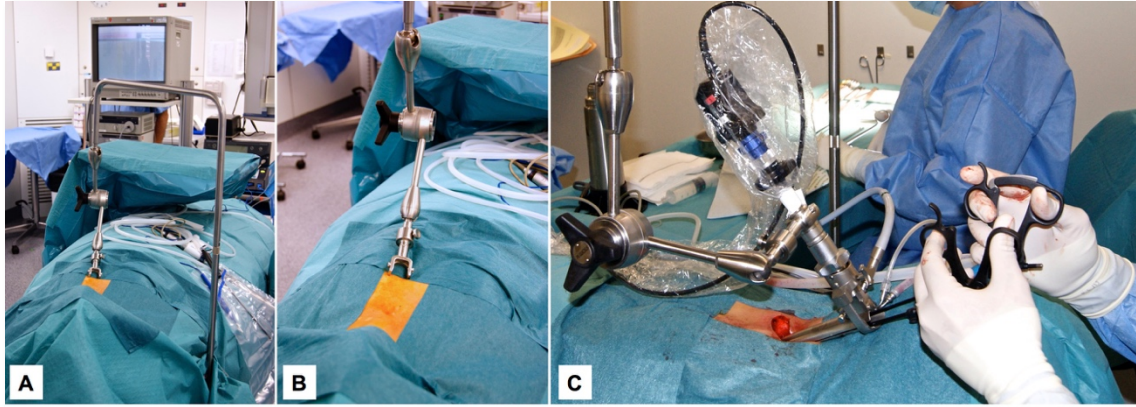
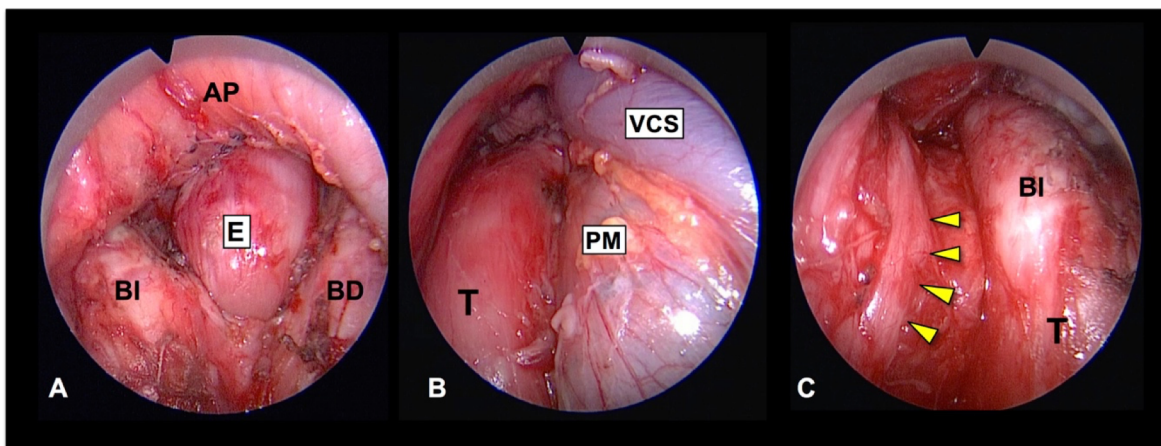


Figura 9. Brazo articulado para la sujeción del videomediastinoscopio: visión general de la sala de quirófano (A) y del campo quirúrgico (B); c) disección bimanual con el videomediastinoscopio sujeto con el brazo articulado



La VAMLA presenta una tasa de complicaciones que va del 6,25% al 9% y una tasa de mortalidad del 0% según los datos publicados de la series más extensas^{53,54,59}. La complicación más frecuente es la parálisis del nervio laríngeo recurrente izquierdo con una amplitud del 3,4% al 9%^{53,54,59}. Por este motivo, los creadores de ésta técnica aconsejan evitar la electrocoagulación durante la disección del espacio paratraqueal izquierdo^{56,57}.

Figura 10. Imágenes endoscópicas del lecho quirúrgico tras la realización de una VAMLA. Imágenes traducidas al español de Call *et al.*⁵⁵



Abreviaturas: AP: Arteria pulmonar; E: Esófago; BI: Bronquio principal izquierdo; BD: bronquio principal derecho; T: tráquea; VCS: vena cava superior; PM: pleura mediastínica.

Las flechas amarillas marcan el recorrido del nervio laríngeo recurrente izquierdo.

Tabla 6. Rentabilidad diagnóstica de la VAMLA. Resultados de las series más representativas

	Witte et al.⁵³	Turna et al.⁵⁹	Call et al.⁵⁵
N	144	89	160
Sensibilidad	0,88*	0,95	0,96
Especificidad	1*	1	1
VPP	1*	1	1
VPN	0,98*	0,94	0,99
E	0,98*	0,96	0,99

Abreviaturas: n: número pacientes; **VPP:** valor predictivo positivo; **VPN:** valor predictivo negativo. **E:** exactitud diagnóstica.

*Valores de estadificación calculados con los datos proporcionados en el artículo de los autores.

❖ Linfadenectomía mediastínica extendida por vía transcervical (*transcervical extended mediastinal lymphadenectomy-TEMLA*)

La linfadenectomía mediastínica extendida por vía transcervical (TEMLA en el acrónimo inglés de *transcervical extended mediastinal lymphadenectomy*), técnica desarrollada en Zakopane, Polonia, por Zielinski y descrita por Kuzdzal *et al.* en 2005⁶⁰, permite la extirpación de las adenopatías de todas las estaciones ganglionares mediastínicas excepto las adenopatías del ligamento pulmonar (estación ganglionar nº 9).

La principal indicación de la TEMPLA es la estadificación y la restadificación de carcinomas broncogénicos potencialmente resecables en pacientes sometidos a tratamiento de inducción⁶⁰. Aunque el término TEMPLA se refiere únicamente a la linfadenectomía mediastínica realizada a través del acceso transcervical, su genuina vía de abordaje ofrece al cirujano un campo quirúrgico tan amplio del mediastino medio y anterior que ha contribuido a la realización de técnicas complejas como la resección de tumores mediastínicos, cierre de fístulas broncopleurales postneumonectomía, esofagectomías en combinación con laparotomía o laparoscopia, y lobectomía pulmonar superior derecha e izquierda^{52,61,62}. Se pueden considerar contraindicaciones relativas de la TEMPLA la arteriosclerosis grave del tronco arterial braquiocefálico y del cayado aórtico, así como antecedentes de cirugía cardíaca previa. En el caso de la arteriosclerosis, se recomienda evitar la retracción de las estructuras vasculares afectas y evitar las maniobras bruscas que pudieran movilizar placas ateromatosas. Para los pacientes con cirugía cardíaca previa, Zielinski afirma que no existe mayor dificultad para la disección ganglionar del mediastino medio aunque no recomienda la disección de la ventana aortopulmonar⁶².

En referencia a los aspectos técnicos, este procedimiento se realiza a través de una incisión cervical transversa de 5-8 cm. Con la ayuda de un retractor esternal especial (Rochard frame, Aesculap-Chifa, Nowy Tomysl, Polonia), que se coloca por debajo del manubrio, el esternón se puede elevar permitiendo así un amplio campo quirúrgico de todo el territorio mediastínico^{62,63}. La mayor parte del procedimiento se realiza con instrumental quirúrgico de cirugía abierta. Sólo para la disección y extirpación de las adenopatías de la estación subcarínica

(nº7) y paraesofágica (nº8) se utiliza un mediastinoscopio bivalvo (Richard Wolf, Knittlingen, Alemania). En aquellos pacientes con tumores izquierdos se prosigue con la exploración y extirpación de las adenopatías de la estación paraaórtica (nº6) y subaórtica (nº5) con la ayuda de un toracoscopio⁶³. Recientemente, Zielinski ha diseñado unos nuevos retractores que permiten una mejor visualización y acceso de la ventana aortopulmonar y de la cavidad pleural⁶². Las principales diferencias técnicas entre ambos tipos de linfadenectomías transcervicales (VAMLA y TEMPLA) se describen en la tabla 7.

La rentabilidad diagnóstica de la TEMPLA, según la publicación más reciente del grupo de Polonia con 928 casos recogidos prospectivamente, es la siguiente: media de 33,9 ganglios resecados por procedimiento (amplitud 15-85) y una tasa de resultados positivos de N2 del 20,5% (190/928) y de N3 de 4,2% (39/928). Con estos resultados se deriva una sensibilidad, valor predictivo negativo y precisión diagnóstica de este procedimiento de 0,96, 0,98 y 0,99, respectivamente⁶². También cabe destacar otro estudio del grupo de Zielinski publicado en el 2014 a partir de una serie con 623 pacientes. Este trabajo tenía como objetivo comparar la rentabilidad diagnóstica de las técnicas de punción transbronquial o transesofágica guiadas por ultrasonidos (EBUS y EUS) con el TEMPLA tanto en la estadificación inicial de los pacientes con carcinoma broncogénico como después de un tratamiento de inducción. En la cohorte de pacientes con estadificación inicial, se objetivó diferencias significativas tanto en la sensibilidad (0,87 vs 0,96; $p < 0,01$) como en el valor predictivo negativo (0,82 vs 0,99; $p < 0,01$) a favor de la TEMPLA. También se observó una mayor rentabilidad diagnóstica a favor de la TEMPLA en el subgrupo de pacientes con

tumores reestadificados, con una sensibilidad de 0,64 vs 1 ($p<0,01$) y un valor predictivo negativo de 0,82 vs 1 ($p<0,01$)⁶⁴.

La TEMLA presenta una tasa de complicaciones del 7,3% y una tasa de mortalidad del 0,6%⁶². Del conjunto de complicaciones descritas, cabe destacar la parálisis temporal y permanente del nervio laríngeo recurrente (2,2% y 0,5 % respectivamente), el derrame pleural tratado de forma conservadora (1,6%) y el neumotórax con necesidad de drenaje pleural (0,4%). En referencia a la tasa de mortalidad descrita por Zielinski, las muertes no parecen estar relacionadas directamente por esta técnica⁶².

Tabla 7. Principales diferencias técnicas entre la VAMLA y la TEMPLA. Adaptación de la tabla de Zielinski *et al.*⁶¹

	VAMLA	TEMLA
Incisión (tamaño en cm.)	2-3 cm.	5-8 cm.
Alcance de las estaciones ganglionares mediastínicas	2R, 2L, 4R, 4L, 7	1, 2R, 2L, 4R, 4L, 7, 8, 3a, 3p, 5, 6
Método de disección	- Instrumental endoscópico - Disección asistida por videomediastinoscopio	- Retractor externo - Retractor ventana A-P - Instrumental de cirugía abierta - Disección a través de la incisión, asistida por video-MC y/o toracoscopio
Tiempo quirúrgico media (amplitud)	54 min. (40-175 min.)	128 min. (45-330 min.)
Adenopatías reseca media (amplitud)	20,7 (5-60) 8,7 g. (2-23,7 g.)	33,9 (15-85)
Mortalidad	0%	0,6%*
Morbilidad	4%	7,3%

Abreviaturas: cm.: centímetros; **ventana A-P:** ventana aortopulmonar; **min.:** minutos; **g.:** gramos.

*Mortalidad no relacionada directamente con la técnica dentro de los 30 días del procedimiento

2.4. Reestadificación después de tratamiento de inducción

2.4.1. Importancia pronóstica de la respuesta ganglionar mediastínica después de un tratamiento de inducción

El fracaso del tratamiento quirúrgico de los pacientes con CB estadio IIIA (por afectación ganglionar mediastínica) se debe principalmente a la recidiva loco-regional y/o la aparición de metástasis a distancia. Para mejorar la supervivencia de este subgrupo de pacientes, se introdujeron en la práctica clínica habitual tratamientos multimodales que incluían quimioterapia de inducción seguida de resección pulmonar. Los resultados de dos ensayos clínicos de este nuevo enfoque terapéutico demostraron que la quimioterapia de inducción seguida de resección pulmonar se asociaba a una mejor supervivencia en comparación a la resección sola^{66,67}. Años más tarde, varias series quirúrgicas demostraron esta mejora de la supervivencia después de un tratamiento con quimioterapia sola o quimioterapia y radioterapia seguida de resección pulmonar⁶⁸⁻⁷⁰. Recientemente, dos ensayos clínicos aleatorizados realizados en Estados Unidos y en Europa han tratado de demostrar cual es el papel de la cirugía de resección pulmonar después de quimioterapia o quimioradioterapia de inducción en los pacientes con CB estadio III con afectación ganglionar mediastínica N2 clínica con comprobación cito-histológica. Ambos ensayos mostraron que la cirugía no mejoraba significativamente la supervivencia global del estudio. Sin embargo, en el análisis de subgrupos se objetivó que aquellos pacientes en los que hubo una respuesta mediastínica completa después del tratamiento de inducción (N1p o N0p) presentaban una

supervivencia a los 5 años significativamente mayor que el resto de pacientes con persistencia de afectación mediastínica ganglionar^{71,72} (Figura 11 y tabla 8).

Figura 11. Supervivencia global después de tratamiento de inducción con quimioterapia y radioterapia más cirugía a partir de los datos anatomopatológicos obtenidos en la toracotomía. Fuente: Albain *et al.*⁷²

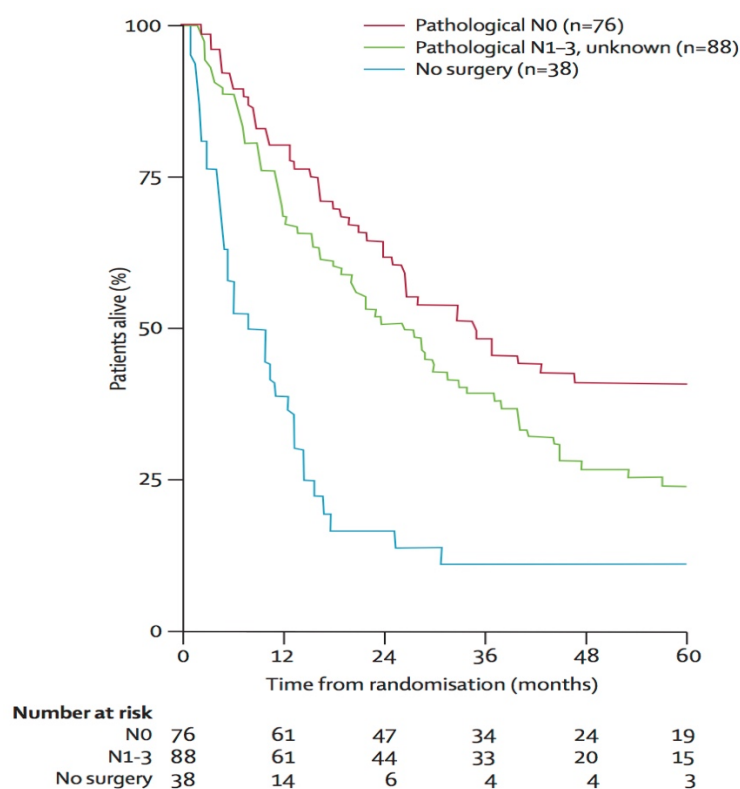


Tabla 8. Supervivencia global por subgrupos de la rama de pacientes sometidos a quimioterapia y radioterapia más cirugía. Fuente: van Meerbeeck *et al.*⁷¹

Subgroup	N	Median OS, months (95% CI)	5-year OS, %	P, Univariate analysis	P, Multivariable analysis
Extent of resection					
(Bi-)lobectomy	58	25.4 (17.7 to 48.9)	27		
Pneumonectomy	72	13.4 (11.1 to 19.5)	12		
Mediastinal status				<.001	.04
ypN0-1	64	22.7 (17.6 to 42.7)	29		
ypN2	86	14.9 (11.2 to 18.5)	7		
Type of resection				<.001	.01
Complete	77	24.1 (16.7 to 42.4)	27		
Incomplete	76	12.1 (9.5 to 17.1)	7		
No PORT	92	14.1 (11.2 to 19.9)	19	.6	.004
PORT	62	18.0 (15.0 to 25.9)	13		

* OS = overall survival; PORT = postoperative radiotherapy; CI = confidence interval; ypN = pathologic N after induction therapy. P values were calculated using a two-sided log-rank test.

2.4.2. Métodos diagnósticos de reestadificación

Tal y como se ha justificado en el apartado anterior, la respuesta mediastínica patológica después de un tratamiento de inducción es el factor pronóstico más importante en términos de supervivencia. Por lo tanto, la cirugía de resección pulmonar sólo se tendría que reservar para aquellos pacientes en los que se pueda certificar con la máxima certeza diagnóstica la respuesta mediastínica.

La reciente actualización de las guías para la estadificación ganglionar mediastínica prequirúrgica de la ESTS señala que las mismas técnicas no invasivas e invasivas utilizadas en la estadificación primaria (y descritas ampliamente en el apartado 2.2. de esta tesis) pueden usarse para la reestadificación de los carcinomas pulmonares localmente avanzados tratados con tratamiento de inducción⁸. Aún así, las técnicas de imagen anatómica y metabólica poseen una precisión diagnóstica insuficiente para la evaluación de la respuesta en las adenopatías mediastínicas⁷³⁻⁷⁷ y por este motivo se recomienda utilizar técnicas con certificación cito-histológica para este tipo de pacientes⁸.

2.4.2.1. Técnicas mínimamente invasivas

Tal y como se ha descrito en el apartado 2.2., los diferentes procedimientos mínimamente invasivos de obtención de muestra cito-histológica, como el EBUS y el EUS, se han introducido progresivamente en los algoritmos clínicos de estadificación clínica inicial^{8,9}. En el apartado de la reestadificación de tumores en pacientes tratados con un tratamiento de inducción, la rentabilidad

diagnóstica publicada para estas técnicas presenta una alta sensibilidad y especificidad, pero un bajo valor predictivo negativo⁷⁸⁻⁸³ (tabla 9). Por este motivo, los resultados negativos de estos procedimientos se tendrían que confirmar con una exploración quirúrgica del mediastino previa a la cirugía de resección pulmonar⁸.

Tabla 9. Rentabilidad diagnóstica de las técnicas mínimamente invasivas en la reestadificación ganglionar después de un tratamiento de inducción.

	EBUS-TBNA		EUS-FNA		
	Herth <i>et al.</i> ⁷⁸	Szlubowski <i>et al.</i> ⁸⁰	Varadarajulu <i>et al.</i> ⁸²	Annema <i>et al.</i> ⁸¹	Von Bartheld <i>et al.</i> ⁸³
N	124	61	14	19	58
Sens	0,76	0,67	0,86	0,75	0,44
Espec	1	0,86	1	1	---
VPP	1	0,91	1	1	---
VPN	0,20	0,78	0,86	0,67	0,42
E	0,77	0,80	0,86	0,83	0,60

Abreviaturas: **n:** número pacientes; **Sens:** sensibilidad; **Espec:** especificidad; **VPP:** valor predictivo positivo; **VPN:** valor predictivo negativo; **E:** Exactitud diagnóstica

2.4.2.2. Técnicas quirúrgicas

2.4.2.2.1. MC de reestadificación y remediastinoscopia (reMC)

La mediastinoscopia como método quirúrgico de reestadificación después de un tratamiento de inducción se puede realizar en las siguientes situaciones: a) después de un tratamiento de inducción sin certificación citohistológica mediastínica; b) después de un tratamiento de inducción con certificación citohistológica a través técnicas mínimamente invasiva; c) después de un tratamiento de inducción con certificación cito-histológica por mediastinoscopia. En esta última situación, este procedimiento recibe el nombre de remediastinoscopia (reMC).

Teóricamente, una buena estrategia para evaluar la respuesta mediastínica después de un tratamiento de inducción se basaría en la realización de una mediastinoscopia que explorara las estaciones ganglionares que habían sido positivas en la estadificación primaria con técnicas mínimamente invasivas. Aún así, sólo se han publicado los resultados de una pequeña serie quirúrgica con un VPN de 0,90 y una prevalencia de N2py del 46%⁸⁴.

La reMC, aunque no sea un procedimiento que se realice de forma habitual en los diferentes servicios de cirugía torácica, continua siendo el procedimiento quirúrgico más fiable para evaluar la respuesta objetiva de las adenopatías del mediastino⁸. El objetivo de la reMC es biopsiar las estaciones ganglionares que contenían ganglios invadidos por tumor en la primera mediastinoscopia. De ser técnicamente posible, también se recomienda biopsiar otras zonas, aunque no

mostrarán invasión tumoral en la mediastinoscopia inicial, ya que puede haber progresión subclínica de la enfermedad.

La técnica de la reMC fue descrita en 1975 por Palva *et al.*⁸⁵ y tiene las siguientes indicaciones: mediastinoscopia previa incompleta, reestadificación después de tratamiento de inducción, estadificación de segundos tumores primarios y estadificación de recidivas.

Des del punto de vista técnico, la reMC no presenta diferencias sustanciales en comparación con la mediastinoscopia, pero hay algunas peculiaridades que merecen una especial consideración: a) es conveniente que el cirujano sea el mismo que realizó la mediastinoscopia inicial; b) la intervención puede ser más o menos larga, pero siempre es delicada y conviene que el cirujano se siente en una silla detrás de la cabeza del paciente y así pueda descansar su espalda una vez introducido el mediastinoscopio²⁴.

La descripción técnica de este procedimiento es la siguiente: se reseca la cicatriz de la cervicotomía previa. La disección de los músculos pretraqueales no suele presentar inconvenientes ya que no se suturan en la primera mediastinoscopia. La fascia pretraqueal se encuentra invariablemente engrosada. Debe incidirse con tijera y continuar su abertura mediante disección digital. Es a lo largo de la zona paratraqueal derecha donde se encuentran más adherencias, por lo que suele ser más fácil crear, mediante disección digital, un paso a lo largo de la zona paratraqueal izquierda. Una vez introducido el mediastinoscopio, se prolonga el paso en sentido cráneo-caudal mediante disección instrumental con la ayuda de

la cánula de disección-coagulación-aspiración y de las tijeras endoscópicas. Éstas son muy útiles a la hora de seccionar adherencias próximas a la vena cava superior y a las arterias pulmonares. Desde la zona paratraqueal izquierda se van liberando las adherencias pretraqueales y paratraqueales derechas hasta llegar al espacio subcarínico²⁴.

En referencia al rendimiento de este procedimiento después de un tratamiento de inducción, la reMC posee los siguientes valores de estadificación en base a las series más representativas⁸⁶⁻⁸⁹: Sensibilidad de 0,61-0,74 y VPN de 0,73-0,86 (tabla 10).

La reMC presenta una tasa de complicaciones del 0%-4% y una tasa de mortalidad del 0,2%. Cabe destacar que las complicaciones descritas para la reMC no son específicas de esta técnica ya que también se pueden dar en la MC²⁴.

2.4.2.2.2. Papel de la linfadenectomía transcervical en la reestadificación

La reciente guía de estadificación prequirúrgica de la ESTS ha descrito por primera vez los resultados de las linfadenectomías transcervicales tanto en la estadificación primaria como en la reestadificación después de un tratamiento de inducción⁸. Aunque se subraya que su uso sólo se recomienda en centros con experiencia en este tipo de técnicas, los resultados publicados hasta la fecha reportan una elevada precisión diagnóstica.

En el campo de la reestadificación, sólo existen los resultados de dos series retrospectivas con TEMPLA realizados en el mismo centro. En el primer estudio con 63 pacientes, el diagnóstico de N2-3 antes del tratamiento de inducción se realizó con técnicas invasivas sólo en 27 (20 con EBUS y 7 con mediastinoscopia) y el resto con TC. La sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica de la TEMPLA fue de 0,95, 1 y 0,98 respectivamente⁹⁰. En el segundo estudio, con 176 pacientes tratados con quimioterapia o quimioradioterapia, se compararon los resultados del EBUS/EUS realizados en 88 pacientes con los resultados de la TEMPLA (78 pacientes). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambas técnicas para la sensibilidad (64,3% y 100%; $p<0,01$) y VPN (82,1% y 100%; $p<0,01$) a favor del TEMPLA⁶⁴.

Tabla 10. Rentabilidad diagnóstica de las técnicas quirúrgicas de reestadificación ganglionar después de un tratamiento de inducción.

	Medcy	Remediastinoscopia				TEMLA
	Lardinois <i>et al.</i> ⁸⁵	De Waele <i>et al.</i> ⁸⁷	Marra <i>et al.</i> ⁹⁰	Stamatis <i>et al.</i> ⁸⁹	Call <i>et al.</i> ⁸⁸	Zielinski <i>et al.</i> ⁹²
N	24	104	104	160	84	78
Sens	0,81	0,71	0,61	0,74	0,74	0,96
Espec	1	1	1	1	1	1
VPP	0,91	1	1	1	1	-
VPN	1	0,73	0,85	0,86	0,79	0,98
E	-	0,84	0,88	0,92	0,87	----

Abreviaturas: **n:** número pacientes; **Sens:** sensibilidad; **Espec:** especificidad; **VPP:** valor predictivo positivo; **VPN:** valor predictivo negativo; **E:** Exactitud diagnóstica; **Medcy:** mediastinoscopia de reestadificación después de tratamiento de inducción sin mediastinoscopia de estadificación inicial. **VATS:** video-assisted thoracoscopic surgery; **N:** número de pacientes; **VPP:** valor predictivo positivo; **VPN:** valor predictivo negativo.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1. Hipótesis

- 1) La reMC es una técnica factible y con una elevada rentabilidad diagnóstica en la reestadificación del carcinoma broncogénico después de un tratamiento oncológico de inducción.
- 2) La persistencia de afectación ganglionar mediastínica después de un tratamiento de inducción se asocia a un mal pronóstico.
- 3) La respuesta completa de la afectación ganglionar mediastínica después de un tratamiento de inducción se asocia a una mejor supervivencia.
- 4) La linfadenectomía por videomediastinoscopia (VAMLA) es una técnica factible que posee una elevada precisión en la estadificación prequirúrgica del carcinoma broncogénico.

3.2. Objetivos

- 1) Evaluar la rentabilidad diagnóstica de la reMC en la reestadificación del carcinoma broncogénico después de un tratamiento oncológico de inducción.
- 2) Evaluar la supervivencia de los pacientes con afectación ganglionar mediastínica certificados cito-histológicamente sometidos a un tratamiento de inducción según los resultados obtenidos en la reMC (verdaderos positivos, verdaderos negativos y falsos negativos)
- 3) Evaluar la rentabilidad diagnóstica de la VAMLA en la estadificación del carcinoma broncogénico.
- 4) Analizar los resultados obtenidos en la VAMLA según la clasificación clínica TNM a partir de los resultados con PET y TC.

MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

1ª publicación: Call S, Rami-Porta R, Obiols C, Serra-Mitjans M, González-Pont G, Bastús-Piulats R, Quintana S, Belda-Sanchis J. Repeat mediastinoscopy in all its indications: experience with 96 patients and 101 procedures. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;39:1022-7.

❖ Descripción de la población y estudios preoperatorios realizados

Estudio retrospectivo observacional en el que se analizaron los resultados de 101 remediastinoscopias realizadas entre julio de 1992 y febrero de 2009. El análisis de resultados se centró principalmente en la indicación más frecuente de esta técnica: la reestadificación de carcinoma broncogénico con afectación ganglionar mediastínica en pacientes tratados con quimioterapia o quimioradioterapia de inducción (84 pacientes)(Figura 12).

La recogida de datos de este estudio comprende 2 periodos

- **1992-2003:** En esta fase, el protocolo de estadificación contemplaba la realización de una exploración quirúrgica del mediastino (EQM) de forma sistemática a todos los pacientes, independientemente de los resultados de la TC. Durante este periodo, se realizaron 55 reMC.
- **2004-2010:** En esta fase, con la introducción de la PET sistemática, el protocolo de estadificación sólo contemplaba la realización de una EQM si existían ganglios aumentados de tamaño en la TC, si la PET mostraba hipercaptación en el mediastino o el hilio pulmonar, y en el caso de tumores centrales. De este periodo, 29 pacientes requirieron de una reMC.

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 VEMS de 2000 ml. o menos que requerían neumonectomía, o con un VEMS de 1500 ml. o menos y que requerían lobectomía.

Figura 12. Indicaciones del conjunto de pacientes sometidos a reMC.



❖ Tratamiento de inducción

Los candidatos a un tratamiento de inducción tenían que cumplir los siguientes criterios: a) afectación ganglionar mediastínica ipsilateral (N2) y/o contralateral (N3) diagnosticada a través de una EQM; b) índice de Karnofsky igual o superior al 70%. Siguiendo los criterios expuestos, 49 pacientes fueron sometidos a quimioterapia de inducción basada en cisplatino y 35 pacientes fueron sometidos a quimioradioterapia. La dosis de radioterapia utilizada fue de 45 Gy tanto para el tumor primario como para las estaciones ganglionares mediastínicas afectadas.

❖ Restadificación después del tratamiento de inducción

Al completar el tratamiento oncológico, se realizaron las siguientes exploraciones: radiografías de tórax, fibrobroncoscopia, TC de tórax y abdomen. Otras exploraciones como la TC o RM cerebral o la gammagrafía ósea se realizaron selectivamente según la clínica del paciente. En 2004, se añadió la PET sistemática para evaluar la respuesta metabólica del mediastino y del tumor y descartar metástasis extratorácicas. Independientemente del resultado del PET de restadificación se realizó una reMC en todos los casos.

❖ Técnica quirúrgica (Figura 13)

La remediastinoscopia fue realizada por el mismo cirujano que había realizado la primera exploración quirúrgica aproximadamente al mes de haber completado el tratamiento de inducción. El procedimiento se inicia resecando la cicatriz de la incisión cervical previa. Una vez disecado el músculo platisma y la musculatura pretraqueal, se reabre la fascia pretraqueal. Las adherencias provocadas por la cirugía previa se liberan cuidadosamente con disección digital. Generalmente, el mediastinoscopio se puede insertar en el mediastino con mayor facilidad a través del espacio paratraqueal izquierdo, espacio en el cual suele haber menos adenopatías y por lo tanto fue menos manipulado en la primera mediastinoscopia. A partir de esta posición, las adherencias se van liberando con la cánula de disección-coagulación-aspiración o con endotijeras bipolares. A continuación, se procede a la toma de biopsias de las adenopatías que fueron positivas en el procedimiento previo. Si técnicamente es factible, se biopsian otras estaciones ganglionares para descartar progresión de la enfermedad. Todas las muestras biopsiadas se envían para estudio anatomopatológico

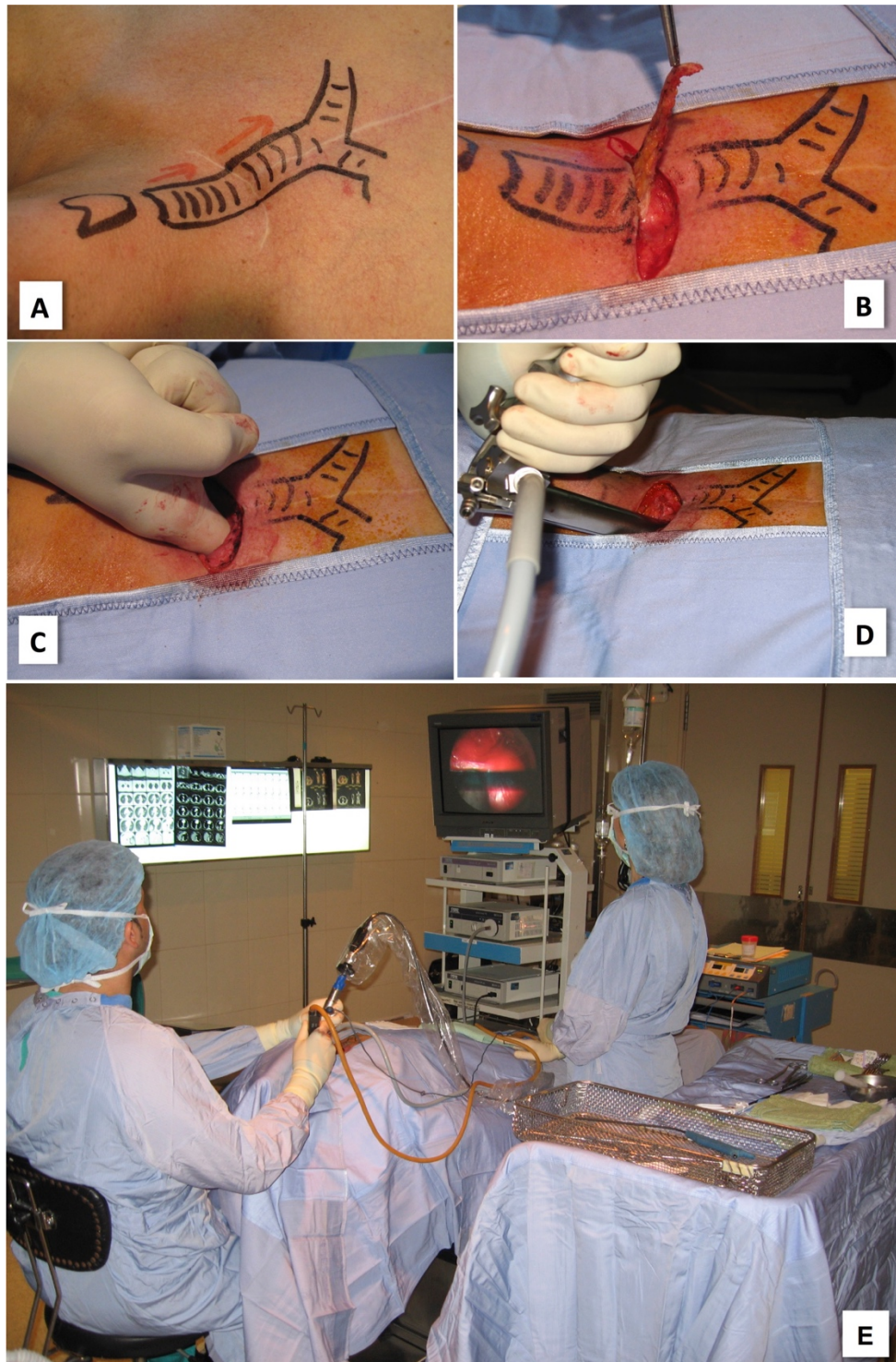
periperatorio y, cuando se confirma malignidad, se finaliza la exploración. En cambio, en los pacientes con carcinoma broncogénico izquierdo, si la remediastinoscopia no demuestra malignidad, se completa la exploración con una mediastinoscopia cervical extendida para explorar las estaciones paraórticas y subaórticas. Los pacientes con afectación residual N2 o N3 se trataron con quimioterapia o quimioradioterapia definitiva. En ausencia de enfermedad mediastínica en las biopsias obtenidas por remediastinoscopia, los pacientes fueron sometidos a toracotomía para resección pulmonar y disección ganglionar sistemática (DGS).

❖ Análisis estadístico

Se revisaron los hallazgos anatomopatológicos y se calcularon los valores globales de estadificación de la técnica (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y exactitud diagnóstica) utilizando las fórmulas estándares. La DGS se consideró el *patrón oro* para validar los resultados negativos de la remediastinoscopia. También se analizaron los valores de estadificación según la intensidad de la primera MC y del tipo de tratamiento de inducción realizado (quimioterapia sola o quimioradioterapia). Se utilizó el test exacto de Fisher para las comparaciones.

El seguimiento de los pacientes se completó en enero de 2010. Se utilizó el método Kaplan-Meier para el análisis de la supervivencia y el test de rangos logarítmicos (log-rank) para las comparaciones. 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.

Figura 13. Técnica quirúrgica de la reMC. A) Paciente que presenta dos contraindicaciones clásicas para la reMC: esternotomía media y mediastinoscopia previa. B) Resección de la cicatriz de cervicotomía previa. C) Liberación digital de las adherencias del tejido mediastínico. D) Inserción del mediastinoscopio a través del espacio paratraqueal izquierdo bajo. E) Visión del quirófano donde se puede ver el cirujano sentado realizando la exploración del mediastino.



2ª publicación: Call S, Obiols C, Rami-Porta R, Trujillo-Reyes JC, Iglesias M, Saumench R, González-Pont G, Serra-Mitjans M, Belda-Sanchis J. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA) for staging non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2016;101:1326-33.

❖ Descripción de la población y estudios preoperatorios realizados

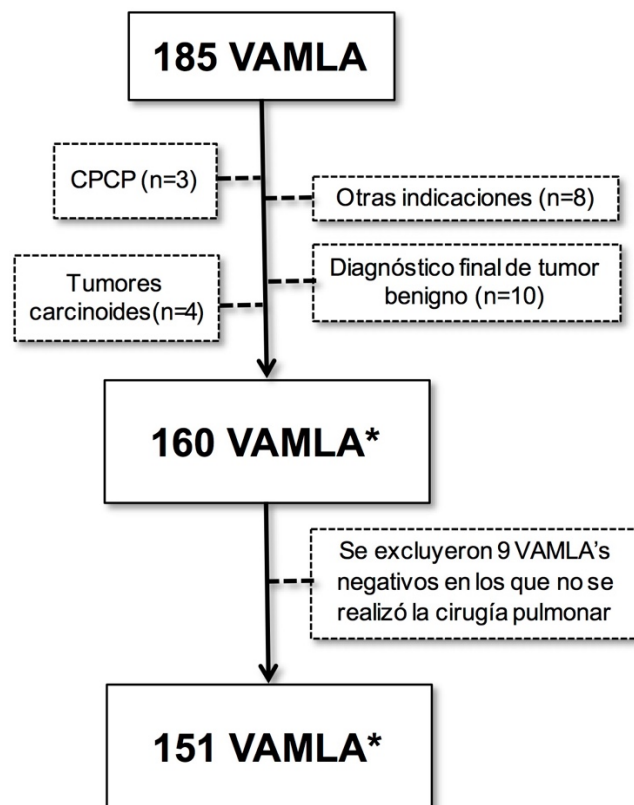
Estudio prospectivo y observacional de 185 pacientes sometidos a linfadenectomía por videomediastinoscopia (VAMLA), entre enero de 2010 y abril de 2015. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: carcinoma pulmonar de célula pequeña (3 casos), otras indicaciones para VAMLA (8 casos), tumores carcinoides (4 casos) y nódulos pulmonares con diagnóstico definitivo de benignidad (10 casos) (Figura 14).

La resecabilidad se evaluó con TC toracoabdominal y PET sistemáticos. Según los síntomas que presentaban los pacientes, se añadieron otras exploraciones como la TC/RM cerebral, la ecografía abdominal y la gammagrafía ósea.

La operabilidad se evaluó con los siguientes métodos: historia clínica y exploración física, electrocardiograma, pruebas funcionales respiratorias complejas con estudio de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO). En aquellos casos con un VEMS o una DLCO menor del 80%, los pacientes fueron sometidos al test de las escaleras (*Stair Climbing Test*) o al test de marcha de carga progresiva (*Shuttle Walking Test*). Aquellos pacientes con un resultado subóptimo en los tests descritos fueron sometidos a una prueba de esfuerzo compleja. También se realizó una gammagrafía de ventilación-

perfusión cuando el VEMS postoperatorio predicho o la DLCO postoperatoria predicha era menor del 35%.

Figura 14. Diagrama de la cohorte en estudio aplicando los criterios de exclusión. CPCP: carcinoma de células pequeñas; *pacientes en los que se les realizó una VAMLA con diagnóstico final de carcinoma de célula no pequeña.



❖ Indicaciones y contraindicaciones de la VAMLA

El protocolo de estadificación utilizado en el servicio de Cirugía Torácica del Hospital Universitari MútuaTerrassa ha seguido las indicaciones de la guía para la estadificación ganglionar mediastínica preoperatoria de la *European Society of Thoracic Surgeons* (ESTS)⁸. La VAMLA se ha utilizado en vez de la

mediastinoscopia o la EBUS-TBNA en las indicaciones que se muestran en la tabla 11. La VAMLA está contraindicada en aquellos casos con afectación ganglionar mediastínica extensa.

Tabla 11. Indicaciones de la VAMLA para este estudio

▪ COMUNES ❖ Tumores centrales ❖ N1c por TC o PET ❖ Tumores >3 cm. ❖ Tumores izquierdos ❖ Tumores bilaterales sincrónicos ❖ Linfadenectomía de la lobectomía toracoscópica
▪ INFRECIENTES ❖ Pacientes de edad avanzada o frágiles ❖ Cirugía de alta complejidad (Tumores del surco superior, resecciones broncoplásticas, T4c, y pacientes con M1b potencialmente quirúrgicos) ❖ N2-N3c: pacientes con alta sospecha de afectación ganglionar mediastínica por TC y/o PET con múltiples biopsias perioperatorias negativas durante la mediastinoscopia. En estos casos se convirtió la mediastinoscopia a una VAMLA.

❖ Instrumentación y técnica quirúrgica

Para la realización de una VAMLA se utilizan las mismas consideraciones anestésicas y de posición del paciente que en una mediastinoscopia convencional: anestesia general e hiperextensión cervical. En cuanto a la instrumentación, se utiliza el mediastinoscopio bivalvo de Linder-Dahan (Richard Wolf, Knittlingen, Germany) con el que se consigue una exposición óptima del campo quirúrgico permitiendo que el cirujano pueda realizar una disección del mediastino utilizando sus dos manos. Los otros instrumentos son los mismos que los que se utilizan en una mediastinoscopia: cánula de disección-aspiración-coagulación, pinzas de agarre, pinzas de biopsia, tijeras endoscópicas y endoclips. Los instrumentos de termocoagulación (de sellado vascular o por ultrasonidos) pueden ser de utilidad para evitar la lesión del nervio recurrente especialmente durante la disección del espacio paratraqueal izquierdo.

En este estudio, se ha realizado la misma técnica descrita por el grupo de Koblenz^{50,57}. Primero, resección completa del compartimiento subcarínico comprendido entre ambos bronquios principales, la arteria pulmonar y el esófago. En segundo lugar y después de exponer la vena cava superior y la pleura mediastínica, se empieza la disección del compartimiento paratraqueal derecho inferior por debajo del tronco arterial braquiocefálico. Todas la adenopatías de este compartimiento, incluida la grasa, son extirpadas. Por último, se realiza una disección cuidadosa del espacio paratraqueal izquierdo inferior para identificar el nervio recurrente. Las adenopatías identificadas en este espacio se extirpan de forma individual (Figura 15). En la mayoría de los casos, la disección se amplía hacía las adenopatías hiliares a nivel del bronquio

principal y del bronquio intermediario. En los pacientes con un tumor izquierdo, se añadió la realización de una mediastinoscopia cervical extendida para explorar las adenopatías subaórticas y paraórticas. Cada adenopatía extirpada o el conjunto de fragmentos de una misma adenopatía se guardó en un mismo bote contenedor. Todas las muestras se remitieron para su estudio anatomopatológico definitivo.

Figura 15. Esquema de las adenopatías resecadas con la técnica VAMLA en un paciente con un tumor derecho.



❖ Análisis estadístico

Se analizaron las siguientes variables de la base de datos:

- (A) Características demográficas de los pacientes
- (B) Variables de la técnica VAMLA y de la cirugía de resección pulmonar
- (C) Variables oncológicas

Los resultados de la disección ganglionar sistemática realizada durante la resección pulmonar fue considerada el patrón oro para validar los resultados de la VAMLA. Se revisaron los hallazgos anatomopatológicos y se calcularon los valores de estadificación utilizando las fórmulas estándares (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y precisión).

La proporción de N2-3 detectados en la VAMLA se analizó teniendo en cuenta la serie global y según los siguientes subgrupos de pacientes de acuerdo a la clasificación clínica TNM de su tumor determinada con los hallazgos de la TC y la PET: N1c, N0c + tumor $\geq$ 3 cm. y N0c + tumor < 3 cm.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

1ª publicación: Call S, Rami-Porta R, Obiols C, Serra-Mitjans M, González-Pont G, Bastús-Piulats R, Quintana S, Belda-Sanchis J. Repeat mediastinoscopy in all its indications: experience with 96 patients and 101 procedures. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;39:1022-7.

Entre 1992 y 2009 se realizaron 101 reMC en 96 pacientes. En todos los casos, este procedimiento fue técnicamente factible.

En referencia a su principal indicación, la reestadificación después de un tratamiento de inducción, los valores de estadificación de la reMC fueron: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y exactitud diagnóstica de 0,74, 1, 1, 0,79 y 0,87, respectivamente. Las tablas 12 y 13 describen la precisión de la reMC según la intensidad de primera MC y según el tipo de tratamiento de inducción realizado. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las dos situaciones.

La mediana de supervivencia según los resultados de esta técnica fue la siguiente: 51,5 meses para los pacientes con una remediastinoscopia verdadera negativa, y 11 meses para el conjunto de pacientes con una remediastinoscopia positiva o falsamente negativa (Tabla 14 y figura16).

En referencia a la tasa de morbi-mortalidad relacionada con la reMC, se describe una tasa de complicaciones del 4%, con una infección superficial de la herida quirúrgica tratada con antibioticoterapia y drenaje de la herida; una biopsia

pulmonar involuntaria que no tuvo consecuencias; un caso de lesión del bronquio principal derecho que se trató con una cola biológica; hemorragia de la vena cava superior por punción de ésta con la cánula de aspiración-coagulación que requirió toracotomía derecha en la que se reparó la lesión y se procedió a la resección pulmonar del tumor. Por último, en el apartado mortalidad se describe una muerte por hemorragia secundaria a la lesión del tronco arterial braquiocefálico que provocó un taponamiento cardíaco.

Tabla 12. Precisión de la reMC según la intensidad de la primera MC

	Detalle de las MC's completas*	Detalle de las MC's incompletas	
Número	42	41	
Nº de ADP	287	166	
Media de ADP	7	4	
Media de est. ADP	3,25	1,9	
	reMC después de una 1ª MC completa	reMS después de una 1ª MC incompleta	p
Sensibilidad	0,75	0,76	$p = 1$
Especificidad	1	1	----
VPP	1	1	----
VPN	0,80	0,80	----
E	0,87	0,88	$p = 0,9$

Abreviaturas: N° de ADP: número de adenopatías resecadas; **media de ADP:** media de adenopatías resecadas; **media de est. ADP:** media de estaciones ganglionares exploradas; **VPP:** valor predictivo positivo; **VPN:** valor predictivo negativo; **E:** Exactitud diagnóstica.

*Definición de MC completa: exploración que incluye como mínimo la exploración y biopsia de las adenopatías de ambas estaciones paratraqueales bajas y la estación subcarínica según la recomendación de la guía de estadificación prequirúrgica de la ESTS.^{8, 10}

Tabla 13. Precisión de la reMC según el tipo de tratamiento de inducción

	Global	Quimioterapia	Quimioterapia + radioterapia	p
Número	83*	48	35	----
Sensibilidad	0,73	0,78	0,64	$p = 0,43$
Especificidad	1	1	1	----
VPP	1	1	1	----
VPN	0,79	0,70	0,86	$p = 0,19$
E	0,87	0,85	0,88	$p = 0,96$

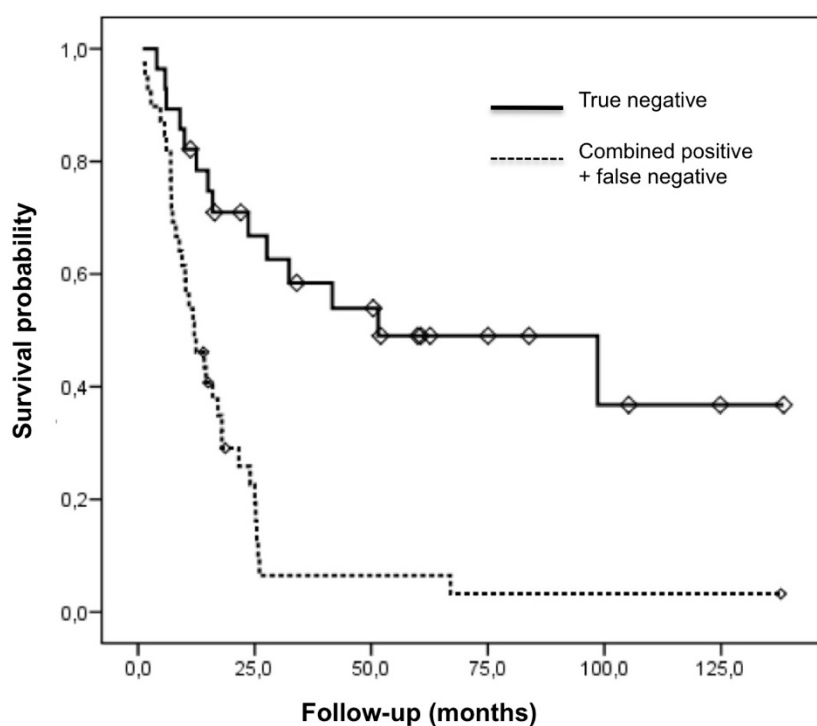
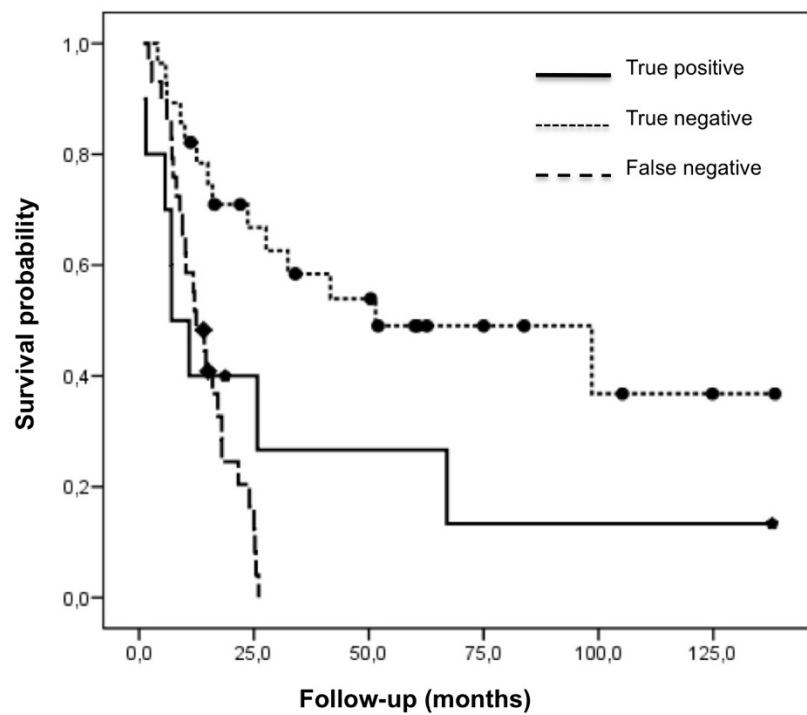
Abreviaturas: VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; E: Exactitud diagnóstica.

* Un paciente se excluyó del análisis porque no se realizó la toracotomía por un infarto de miocardio previo.

Tabla 14. Supervivencia según los hallazgos de la reMC

Grupo de pacientes	N	Tipo histológico	S (95% IC)
Verdaderos positivos	31	▪ C. escamoso: 9 ▪ Adenocarcinoma: 12 ▪ C. célula grande: 10	12 (6,8-17,3)
Verdaderos negativos	41	▪ C. escamoso: 12 ▪ Adenocarcinoma: 19 ▪ C. célula grande: 10	51,5 (0-112,4)
Falsos negativos	11	▪ C. escamoso: 4 ▪ Adenocarcinoma: 2 ▪ C. célula. grande: 5	7 (4,7-9,3)
Combinación de los verdaderos positivos y falsos negativos	42	▪ C. escam: 13 ▪ Adenoca: 14 ▪ C. célula grande: 15	11 (7,7-14)

Abreviaturas: N: número de pacientes; S: supervivencia mediana (meses); IC: intervalo de confianza.

Figura 16. Curvas de supervivencia según los resultados de la reMC

2ª publicación: Call S, Obiols C, Rami-Porta R, Trujillo-Reyes JC, Iglesias M, Saumench R, González-Pont G, Serra-Mitjans M, Belda-Sanchis J. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA) for staging non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2016;101:1326-33.

Entre 2010 y 2015 se realizaron 160 VAMLA de estadificación prequirúrgica. En todos los casos, este procedimiento fue técnicamente factible. Los resultados globales del procedimiento se detallan en la tabla 15.

Las características de los pacientes con VAMLA negativo se detallan en la tabla 16. La tasa global de N2 detectados con el VAMLA fue del 18% (Tabla 17). La tasa de N2 según la clasificación clínica TNM (por TC y PET) fue: a) 40,7% para los tumores N1c; b) 22,2% para los tumores N0c de tamaño mayor a los 3 cm. y c) 6,4% para los tumores N0c de tamaño inferior o igual a los 3 cm. (Figura 17).

La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y exactitud diagnóstica de la técnica fueron 0,96, 1, 1, 0,99 y 0,99, respectivamente.

En referencia a la tasa de morbilidad relacionada con la VAMLA, se describe una tasa global del 5.9%, con 8 casos de parálisis del nervio recurrente izquierdo (6 temporales y 2 permanentes); un caso de quilomediastino diagnosticado en la toracotomía; un caso de neumotórax tratado con drenaje torácico y un caso de hemorragia de arteriolas mediastínicas que requirió reapertura de la cervicotomía. No hubo ninguna muerte relacionada con el procedimiento.

Tabla 15. Resultados quirúrgicos de la VAMLA

Variable	Media	Min.	Max.	DE
▪ Tiempo quirúrgico (minutos)	91	45	180	25
▪ Estaciones ganglionares exploradas	4,2	3	7	0,9
▪ Número de adenopatías reseçadas				
○ Total	18,5	6	47	6,9
○ 4R	10,2	1	22	3,9
○ 4L	3,6	0	11	2,4
○ 7	4,3	1	13	2,5

Abreviaturas: Min.: mínimo; Max.: máximo; DE: desviación estándar.

Tabla 16. Características de los pacientes con VAMLA negativo

Edad en años, media (amplitud)	66 (45-83)
Sexo	
Hombres	105 (84%)
Mujeres	20 (16%)
VAMLA-IQ días, media (amplitud)	12 (4-44)
VAMLA + IQ al mismo tiempo	5 (4%)
VAMLA + otra EQM	
Mediastinoscopia cervical extendida	56 (44.4%)
Mediastino-toracoscopia	2 (1.6%)
Toracoscopia	2 (1.6%)
Lateralidad	
Derecha	56 (44,8%)
Izquierda	66 (52,8%)
Bilateral sincrónica	3 (2,4%)
Tipo de resección pulmonar (n=128*)	
Lobectomía	73 (57%)
Lobectomía VATS	14 (11,2%)
Neumonectomía	11 (8,5%)
Bilobectomía	9 (7,2%)
Segmentectomía	9 (7,2%)
Lobectomía con resección de pared	6 (4,8%)
Toracotomía exploradora	4 (3,1%)
Lobectomía en manguito	2 (1,5%)
Tipo Histológico (n=128*)	
Adenocarcinoma	69 (54%)
Carcinoma escamoso	48 (37,5%)
Carcinoma de célula grande	8 (6,2%)
Otros	3 (2,3%)

Abreviaturas: VAMLA-IQ días: días entre el VAMLA y la cirugía pulmonar;

EQM: exploración quirúrgica del mediastino; **VATS:** video-assisted thoracoscopic surgery.

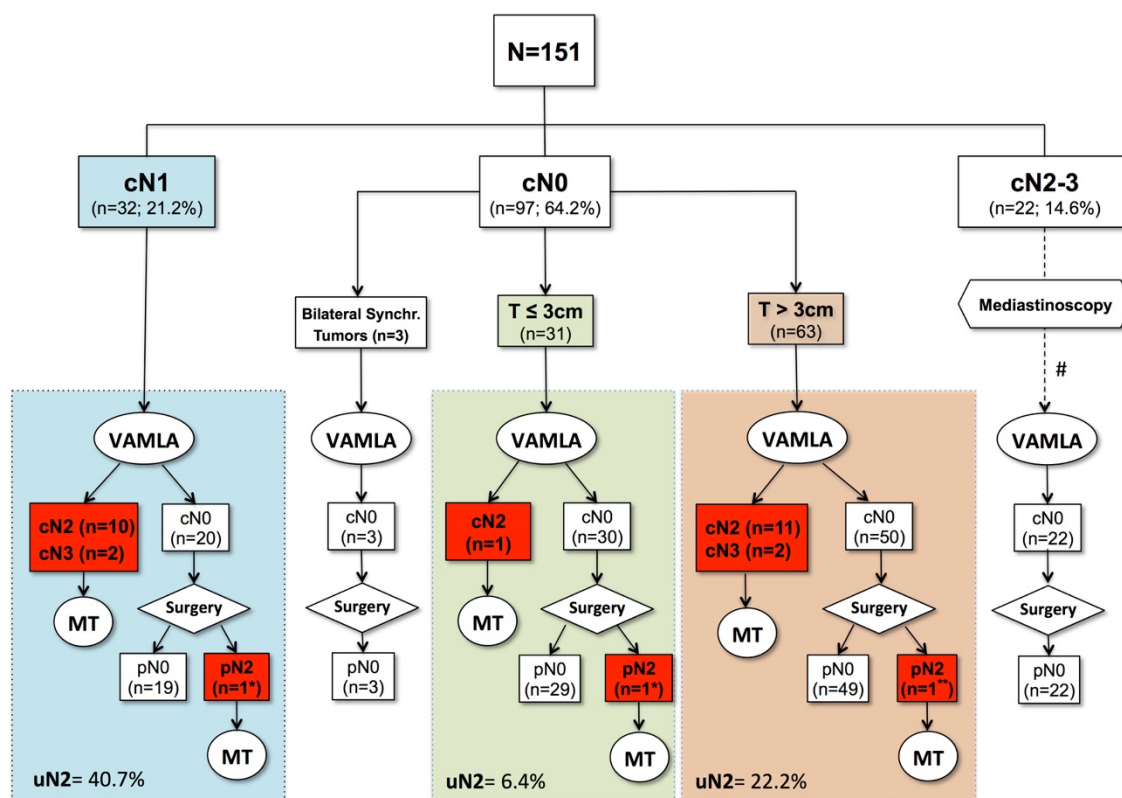
*3 pacientes requirieron otra cirugía por tumor sincrónico contralateral.

Tabla 17. Características de los pacientes con tumores N2-3 detectados por VAMLA

N	Sexo	Edad	Lóbulo	Tipo histológico	TNMc pre-VAMLA	ADP	N1/N2*
1	H	66	LSD	Cél. Grande	T2aN0M0	16	4R
2	H	65	LID	C. Escam.	T3N0M0	18	4R
3	H	53	LM+LID	C. Escam.	T2aN1M0	42	8
4	H	50	LSD	Adenoca	T1bN1M0	21	4R
5	H	76	LSI	Adenoca	T2aN0M0	39	8
6	H	76	LSD	C. Escam.	T2aN0M0	25	4R, 7, 4L
7	H	76	LSI	C. Escam.	T2aN1M0	28	4L
8	H	54	LII	Adenoca	T1bN0M0	24	7
9	M	59	LID	Adenoca	T2aN0M0	14	2R, 4R, 7
10	H	53	LSD	Adenoca	T3N1M0	17	2R, 4R, 4L
11	H	64	LII	C. Escam.	T2bN1M0	22	7 (x6)
12	H	80	LSI	Adenoca	T2aN0M0	16	7
13	H	63	LSI	C. Escam.	T2aN1M0	14	7
14	H	59	LSI	Adenoca	T4N0M1b	14	4R(x3), 4L(x2), 2R
15	H	70	LID	Adenoca	T1aN1M0	17	4R(x3), 4L, 7
16	H	77	LII	C. Escam.	T2bN0M0	16	7
17	H	71	LSD	Adenoca	T4N0M1a	14	10R, 4R(x4), 7(x2)
18	H	55	LSD	Adenoca	T2aN0M0	15	4R
19	H	63	LSD	Adenoca	T3N0M0	14	10R, 4R
20	H	58	LSD	Adenoca	T2aN1M0	23	10R, 4R
21	H	63	LSD	Adenoca	T2bN0M1b	10	10R, 4R
22	H	70	LII	C. Escam.	T2aN0M0	11	4L(x3)
23	H	54	LSI	Cél. Grande	T1bN1M0	21	4R(x4), 11R
24	M	75	LSI	Adenoca	T2bN1M1a	15	10R, 4R, 4L, 7
25	M	81	LID	C. Escam.	T2aN1M0	19	7 (x3)
26	M	72	LM	Adenoca	T1bN1M0	14	4R

Abreviaturas: N: número de paciente; H: hombre; H: mujer; **TNMc:** clasificación TNM clínica; **ADP:** número de adenopatías reseadas; **N1/N2:** estaciones ganglionares N1 y N2 afectadas; **LSD:** lóbulo superior derecho; **LM:** lóbulo medio; **LID:** lóbulo inferior derecho; **LSI:** lóbulo superior izquierdo; **LII:** lóbulo inferior izquierdo; **Cél. Grande:** carcinoma de célula grande; **C. Escam:** carcinoma escamoso; **Adenoca:** adenocarcinoma; * En paréntesis el número de adenopatías afectadas cuando habían más de una.

Figura 17. Diagrama de la cohorte de pacientes con carcinoma broncogénico sometidos a VAMLA y clasificados en varios subgrupos según su clasificación TNMc a partir de los hallazgos por TC y/o PET. Abreviaciones: MT: multimodality treatment (tratamiento multimodal); uN2: unsuspected N2 disease (enfermedad N2 insospechada)



* Falso negativo de la mediastinoscopia cervical extendida

** Falso negativo de la VAMLA en la estación #7

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

La estadificación ganglionar mediastínica es esencial en el manejo de los pacientes con un carcinoma broncogénico sin extensión extratorácica. La recomendación actual en base a las guías europeas y americanas de estadificación mediastínica prequirúrgica es la obtención de certificación citohistológica de la afectación ganglionar mediastínica en todos los casos, excepto en los tumores periféricos de menos de 3 cm. y sin evidencia de enfermedad ganglionar por PET y por TC^{8,9}. En los últimos años, las nuevas técnicas de endosonografía (EBUS y EUS o su combinación) se han ido incorporando en los algoritmos de estadificación. Aún así, los resultados negativos de estas técnicas no poseen un nivel de certeza diagnóstica suficiente para descartar afectación ganglionar mediastínica y se tienen que confirmar con una exploración quirúrgica del mediastino dado su mayor valor predictivo negativo²³.

Aunque la mediastinoscopia se considera el patrón oro de la estadificación, su precisión depende de la intensidad con la que se realiza el procedimiento, y esta intensidad viene dada por el número de biopsias ganglionares realizadas y por el número de estaciones ganglionares exploradas⁹¹. Este es el principal motivo por el cual existe una gran heterogeneidad en los valores de estadificación publicados, con una amplitud en la sensibilidad de 0,32 a 0,97 y una amplitud del VPN de 0,8 a 0,99^{9,92}. Con la introducción de las linfadenectomías transcervicales (VAMLA y TEMPLA) esta variabilidad en la precisión diagnóstica disminuye drásticamente al realizarse una extirpación completa de las adenopatías del mediastino medio y de la grasa que las rodea. Además, los

límites anatómicos específicos descritos por los creadores de ambas técnicas facilitan su aprendizaje y su reproducibilidad.

En referencia a los pacientes con un CB estadio IIIA (por afectación ganglionar mediastínica), la cirugía de resección pulmonar con intención curativa sólo se tendría que realizar en aquellos pacientes que presenten una respuesta tumoral objetiva ganglionar mediastínica completa, confirmada anatomopatológicamente, después de un tratamiento oncológico de inducción, dado que este es el factor pronóstico más importante en términos de supervivencia^{71,72}. La reciente actualización de las guías para la estadificación ganglionar mediastínica prequirúrgica de la ESTS señala que los mismos procedimientos diagnósticos para la estadificación primaria también pueden usarse para la reestadificación⁸. Aún así, se recomienda la utilización de técnicas con certificación cito-histológica debido al bajo rendimiento diagnóstico de las técnicas de imagen anatómica y metabólica para evaluar la respuesta al tratamiento. Del conjunto de procedimientos de reestadificación con certificación citohistológica, la reMC continua siendo el procedimiento más fiable para evaluar la respuesta ganglionar mediastínica aunque no sea un procedimiento que se realice de forma habitual en los diferentes servicios de cirugía torácica. Otras estrategias alternativas para la reestadificación de máxima certeza sería la realización de una primera mediastinoscopia o una linfadenectomía transcervical para explorar aquellas estaciones ganglionares que habían sido positivas en la estadificación primaria con técnicas mínimamente invasivas.

El servicio de Cirugía Torácica del Hospital Universitari MútuaTerrassa siempre

ha destacado por su interés en los métodos de exploración quirúrgica del mediastino y actualmente se considera un centro de referencia a nivel nacional e internacional después de haberse realizado más de 3000 procedimientos en los últimos 20 años. Este ha sido el sustrato principal que ha motivado la elaboración de los dos artículos en los que se basa esta tesis, y que tienen como objetivo principal la evaluación de la rentabilidad de los métodos de estadificación y reestadificación de máxima certeza (C3).

En un primer artículo se evaluó la rentabilidad de la reMC en todas sus indicaciones y especialmente en su principal indicación: la reestadificación después de un tratamiento oncológico de inducción con quimioterapia sola o con quimioradioterapia⁸⁷. Los resultados preliminares de esta técnica con 24 pacientes fueron publicados en el año 2000 por Mateu *et al.*⁷⁴. En este primer estudio se describió la factibilidad de este procedimiento y se evidenció su mayor rentabilidad diagnóstica con respecto a las pruebas de imagen: sensibilidad, especificidad y precisión de la TC de 0,41, 0,75 y 0,58, respectivamente, versus a la sensibilidad, especificidad y precisión de la reMC de 0,70, 1 y 0,80, respectivamente⁷⁴. En nuestro reciente artículo, se han actualizado los resultados de Mateu *et al.* y se ha ratificado de nuevo la eficacia diagnóstica de este procedimiento no sólo en comparación con la TC si no también con la PET, obteniéndose una sensibilidad por encima de 0,60 y una precisión diagnóstica por encima de 0,80, valores que se encuentran dentro de la amplitud de las series de reMC más representativas⁸⁶⁻⁸⁹. Aunque la reMC presenta una mayor dificultad técnica en comparación a una mediastinoscopia inicial debido a la presencia de adherencias peritraqueales, en nuestro estudio, no hemos encontrado diferencias significativas con respecto a su rentabilidad diagnóstica

según la intensidad de la primera MC o el tipo de tratamiento de inducción realizado (quimioterapia sola versus quimioradioterapia)⁸⁷. En referencia a la supervivencia de los pacientes tratados con un tratamiento de inducción según los resultados de la reMC, hay muy poca información al respecto y, excepto por la experiencia de Stamatis *et al.* que mostró una tasa de supervivencia del 20% a los 5 años para los pacientes con persistencia de N2⁸⁸, el resto de publicaciones provienen del servicio de cirugía torácica del Hospital de Amberes y del Hospital Universitari MútuaTerrassa. En el año 2003, Mateu *et al.* describieron una tasa de supervivencia a los 5 años del 20% para los pacientes con una respuesta patológica mediastínica completa (N0yp) y del 0% para los pacientes con una reMC positiva (N2cy) o falsamente negativa (N2py)⁹³. En este primer artículo no se pudo demostrar diferencias significativas probablemente por el bajo número de pacientes. Años más tarde, de Waele *et al.* combinaron los resultados de 46 reMC realizadas en Amberes con 58 reMC de Terrassa⁸⁶. En este trabajo sí se pudieron demostrar diferencias significativas entre las supervivencias medianas de los verdaderos negativos y positivos de la reMC, con 41 y 7 meses, respectivamente ($p=0.003$). En nuestro reciente estudio con 83 casos de un mismo centro hemos obtenido los siguientes resultados: mediana de supervivencia de 51,5 meses para los verdaderos negativos y 11 meses para el conjunto de verdaderos positivos y falsos negativos ($p=0.0001$)⁸⁷. Estos resultados ponen de manifiesto el mal pronóstico de la persistencia de afectación ganglionar mediastínica después de un tratamiento de inducción y el escaso beneficio de la cirugía en los pacientes con persistencia de N2. Si también se tiene en cuenta la elevada tasa de mortalidad postquirúrgica de esta serie (13.5%) es evidente que la selección de este tipo de pacientes es crucial para

decidir qué pacientes se pueden beneficiar de la resección pulmonar. En referencia a la morbilidad específica por esta técnica, la reMC presenta las mismas complicaciones que una MC convencional y el porcentaje de nuestra serie (4%) se encuentran dentro de la amplitud de morbilidad publicada por otros autores⁸⁶⁻⁸⁹. Con respecto a la mortalidad, hasta la fecha, sólo se ha descrito un caso⁸⁷ y probablemente esta muerte no estuvo directamente relacionada con el acto técnico sino con la selección del paciente, el cual presentaba una aterosclerosis severa de los grandes vasos. Por lo tanto, este caso nunca había tenido que ser incluido en un protocolo de tratamiento multimodal con intención de resección quirúrgica.

El segundo artículo en el que se basa esta tesis tenía como objetivo evaluar los resultados preliminares de la introducción de la VAMLA en el servicio de Cirugía Torácica de MútuaTerrassa como técnica de estadificación primaria en los pacientes con CB. Después de dos estancias en centros europeos expertos en linfadenectomías transcervicales (Pulmonary Hospital de Zakopane, Polonia; Katholiches Klinikum, Marienhof, Koblenz, Alemania), en 2009 se decidió introducir la VAMLA en nuestro servicio. Se escogió esta técnica en vez de la TEMPLA al ser un procedimiento completamente endoscópico y al poseer mayores similitudes técnicas en comparación a la MC que se había realizado en los últimos 20 años. En referencia a la rentabilidad diagnóstica de esta técnica, los valores de estadificación encontrados por varios autores presentan un elevado VPN y precisión diagnóstica (por encima de 0.90)^{53,59}. Nuestra serie, con el mayor número de VAMLA's hasta la fecha, presenta una rentabilidad ligeramente superior a la del resto de autores e igual a los valores de la TEMPLA^{55,62}. Probablemente esta elevada rentabilidad en nuestra primera

publicación de VAMLA sea el resultado de la experiencia previa con MC. Aunque la VAMLA y la TEMPLA difieren en cuanto al número de adenopatías resecadas (media de 20,7 ganglios en la VAMLA y 33,9 en la TEMPLA) y el número de estaciones ganglionares exploradas (5 en la VAMLA y 11 en la TEMPLA), ambos procedimientos presentan una precisión similar. Esta precisión diagnóstica similar se puede explicar en el hecho de que la mayoría de las estaciones ganglionares metastásicas detectadas en la TEMPLA (estación subcarínica, paratraqueal y subaórtica) también son exploradas en la VAMLA. Aunque es cierto que la estación subaórtica no se encuentra dentro del rango de exploración de la VAMLA, cabe destacar que todos los autores de las series más representativas de VAMLA realizan una mediastinoscopia cervical extendida sistemática en todos los pacientes con tumores izquierdos. En referencia a las indicaciones de la VAMLA, este procedimiento está indicado en aquellos pacientes que no presenten sospecha de afectación ganglionar mediastínica por TC y/o PET. Por este motivo, la amplia variedad de escenarios clínicos en la que se ha podido realizar esta técnica nos ha permitido evaluar las siguientes situaciones en las que puede existir una subestimación de la presencia de N2 por técnicas de imagen y/o metabólicas: N1c, N0c + tumores de tamaño mayor de 3 cm. y N0c + tumores de tamaño menor a 3 cm. Si tenemos en cuenta la recomendación del grupo de trabajo de la ESTS en base a la última revisión de las guías de estadificación mediastínica prequirúrgica, se considera aceptable una tasa de N2 patológico menor o igual al 10%⁸. Al revisar las publicaciones sobre el tema, la tasa de N2p insospechado por TC y PET del subgrupo de pacientes N1c presenta una amplitud del 20% al 30%⁹⁴⁻⁹⁶ y de más del 10% para el subgrupo de pacientes N0c con tumores de más de 3 cm⁹⁷. En ambos

subgrupos, en nuestra serie de VAMLA's se ha encontrado la mayor tasa de N2p insospechado publicada hasta la fecha⁵⁵: 40,7% para el subgrupo de pacientes N1c y 22,2% para el subgrupo de pacientes con N0c y tumores de más de 3 cm. Respecto a los pacientes N0c con tumores de menos de 3 cm., la VAMLA sólo detectó un 6,4% de N2p, valor que está en concordancia con la recomendación de las guías de la ESTS en las que no se recomienda una estadificación mediastínica invasiva en este subgrupo de pacientes⁸. Por último, en referencia a las complicaciones de la VAMLA, esta serie presenta una tasa de morbilidad (5,9%) que se encuentra dentro de la amplitud publicada por otros autores^{53,60} (6,25%- 9%) siendo la parálisis temporal del nervio recurrente izquierdo la complicación más frecuente. Para reducir la incidencia de esta complicación, en nuestra serie hemos seguido las recomendaciones de los creadores de este procedimiento: evitar el electrocoagulador durante la disección y resección de las adenopatías del espacio paratraqueal izquierdo inferior⁵⁸.

CONCLUSIONES

5. CONCLUSIONES

1. La reMC después de un tratamiento oncológico de inducción es una técnica factible con una elevada rentabilidad diagnóstica independientemente de la intensidad de la mediastinoscopia previa y del tratamiento de inducción realizado (quimioterapia sola o quimioradioterapia).
2. La persistencia de afectación ganglionar mediastínica después de un tratamiento de inducción (N2cy) es un factor de mal pronóstico en términos de supervivencia y por lo tanto la cirugía de resección pulmonar se tendría que evitar en este subgrupo de pacientes.
3. Los pacientes con resultados verdaderos negativos de la reMC (N0py) en los que se les ha realizado una cirugía de resección pulmonar completa presentan una supervivencia mediana de 51,5 meses.
4. La VAMLA en la estadificación del CB es una técnica que presenta una elevada precisión diagnóstica con valores de estadificación cercanos a 1.
5. La VAMLA posee una elevada rentabilidad diagnóstica en los subgrupos de pacientes con CB N1c y con CB N0c + tumores de tamaño mayor a los 3 cm. diagnosticados por TC y PET.
6. Por todo lo anterior, tanto la reMC como la VAMLA deberían integrarse en los algoritmos de estadificación y reestadificación en las situaciones indicadas.

BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

1. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. ARCI: OMS; [consulta 28 Octubre 2016]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
2. Goldstraw P (ed.). International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Staging manual in thoracic oncology. USA: Rx Press; 2009.
3. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds.). International Union Against Cancer (UICC). TNM classification of malignant tumours, 7th ed. New York: Wiley-Blackwell; 2009.
4. Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FI , Trotti A (eds.). American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer Staging Manual, 7th ed. New York: Springer; 2010.
5. Wittekind Ch, Compton CC, Brierley J, Sobin LH (ed.). TNM supplement: a commentary on uniform use, 4th ed. New York: Wiley-Blackwell; 2012.
6. López Encuentra A, Gómez De La Cámara A, Varela De Ugarte A, et al. Stage migration in bronchogenic carcinoma after applying certainty criteria. Arch Bronconeumol. 2002; 38:166-71.
7. Asamura H, Chansky K, Crowley J, et al.; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Board Members, and Participating Institutions. The International Association for the Study of Lung Cancer, Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2015;10:1675-84.

8. De Leyn P, Doooms C, Kuzdzal J, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;45:787-98.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, et al.; 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.
13. Annema JT, Rabe KF. State of the art lecture: EUS and EBUS in pulmonary medicine. *Endoscopy* 2006;38(Suppl.):S118-22.
14. Herth FJ, Eberhardt R, Krasnik M, et al. 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;133:887-91.

15. Herth FJ, Eberhardt R, Vilmann P, et al. Real-time endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for sampling mediastinal lymph nodes. *Thorax*. 2006;61:795-8.
16. Von Bartheld MB, van Breda A, Annema JT. Complication rate of endosonography (endobronchial and endoscopic ultrasound): a systematic review. *Respiration*. 2014;87:343-51.
17. Carlens E. Mediastinoscopy: a method for inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum. *Dis Chest*. 1959;4:343-52.
18. Coosemans W, Lerut T, Van Raemdonck D. Thoracoscopic surgery: the Belgian experience. *Ann Thorac Surg*. 1993;56:721-30.
19. 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.
20. Walles T, Friedel G, Stegherr T, et al. 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.
21. Rami-Porta R, Call S, Serra-Mitjans M. Mediastinoscopy. En: Zielinski M, Rami-Porta R (eds.). *The transcervical approach in thoracic surgery*. Berlin: Springer; 2014: p. 9-28.
22. Molins L, Fibla JJ, Pérez J, et al. Outpatient thoracic surgical programme in 300 patients: clinical results and economic impact. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;29:271-5.

23. Dooms C, Tournoy KG, Schuurbiens O, et al. Endosonography for mediastinal nodal staging of clinical N1 non-small cell lung cancer: a prospective multicenter study. *Chest*. 2015;147:209-15.
24. Rami-Porta R, Call S. Invasive staging of mediastinal lymph nodes: mediastinoscopy and remediastinoscopy. *Thorac Surg Clin*. 2012;22:177-89.
25. Callejas MA, Rami R, Catalán M, et al. Mediastinoscopy as an emergency diagnostic procedure in superior vena cava syndrome. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991;25:137-9.
26. Jahangiri M, Goldstraw P. The role of mediastinoscopy in superior vena caval obstruction. *Ann Thorac Surg*. 1995;59:453-5.
27. Dosios T, Theakos N, Chatziantoniou C. Cervical mediastinoscopy and anterior mediastinotomy in superior vena cava obstruction. *Chest*. 2005;128:1551-6.
28. Yamada K, Kumar P, Goldstraw P. Cervical mediastinoscopy after total laryngectomy and radiotherapy: its feasibility. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;21:71-3.
29. Hammoud ZT, Anderson RC, Meyers BF, et al. The current role of mediastinoscopy in the evaluation of thoracic diseases. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;118:894-9.
30. Kliems G, Savic B. Complications of mediastinoscopy. *Endoscopy*. 1979;1:9-12.
31. Saumench-Perramon R, Rami-Porta R, Call-Caja S, et al. Mediastinoscopic injuries to the right main bronchus and their mediastinoscopic repair. *J Bronchol*. 2008;15:191-3.

-
32. Kirschner PA. Cervical mediastinoscopy. *Chest Surg Clin North Am.* 1996;6:1-20.
 33. Urschel JD. Conservative management (packing) of hemorrhage complicating mediastinoscopy. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;6:9-12.
 34. Stemmer EA, Calvin JW, Chandor SB, et al. Mediastinal biopsy for indeterminate pulmonary and mediastinal lesions. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1965;49:405-11.
 35. McNeill TM, Chamberlain JM. Diagnostic anterior mediastinotomy. *Ann Thorac Surg.* 1966;2:532-9.
 36. Specht G. Erweiterte Mediastinoskopie. *Thoraxchir Vask Chir.* 1965;13:401-7.
 37. Ginsberg RJ, Rice TW, Goldberg M, et al. Extended cervical mediastinoscopy. A single staging procedure for bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1987;94:673-8.
 38. Ginsberg RJ. Extended cervical mediastinoscopy. *Chest Surg Clin N Am.* 1996;6:21-30.
 39. López L, Varela A, Freixinet J, et al. Extended cervical mediastinoscopy: prospective study of fifty cases. *Ann Thorac Surg.* 1994;57:555-7.
 40. Freixinet Gilart J, García PG, de Castro FR, et al. Extended cervical mediastinoscopy in the staging of bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2000;70:1641-3.
 41. Metin M, Citak N, Sayar A, et al. 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.
42. Call S, Rami-Porta R, Serra-Mitjans M, et al. Extended cervical mediastinoscopy in the staging of bronchogenic carcinoma of the left lung. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34:1081-4.
43. 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.
44. 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.
45. Deslauriers J, Beaulieu M, Dufour C, et al. Mediastinopleuroscopy: a new approach to the diagnosis of intrathoracic diseases. *Ann Thorac Surg.* 1976;22:265-9.
46. Chamberlain MH, Fareed K, Nakas A, et al. Video-assisted cervical thoracoscopy: a novel approach for diagnosis, staging and pleurodesis of malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:200-3.
47. Fowkes L, Lau KK, Shah N, Black E. A cervical approach to investigate pleural disease. *Ann Thorac Surg.* 2009;88:315-7.
48. Wain JC. Video-assisted thoracoscopy and the staging of lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1993;56:776-8.
49. 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.

50. Hürtgen M, Friedel G, Witte B, et al. Radical video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA) – technique and first results. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;21:348-351.
51. Leschber G, Holinka G, Linder A. Video-mediastinoscopic resection of a long bronchial stump and reclosure of bronchial insufficiency after pneumonectomy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;35:1105-7.
52. Zielinski M, Pankowski J, Hauer L, et al. The right upper lobe pulmonary resection performed through the transcervical approach. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:766-9.
53. Witte B, Wolf M, Huertgen M, et al. Video-assisted mediastinoscopic surgery: clinical feasibility and accuracy of mediastinal lymph node staging. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:1821-7
54. Witte B, Hürtgen M. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA). *J Thorac Oncol*. 2007;2:367-9.
55. Call S, Obiols C, Rami-Porta R, et al. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA) for staging non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2016; 101:1326-33.
56. Witte B, Wolf R, Hürtgen M. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA). En: Zielinski M, Rami-Porta R (eds). *The transcervical approach in thoracic surgery*. Berlin: Springer-Verlag; 2014: p. 89-99.
57. Witte B, Hürtgen M. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy. *Multimed Man Cardiothorac Surg* 2007 (1018): mmcts.2006.002576. doi:10.1510/mmcts.2006.002576.

-
58. Witte B, Messerschmidt A, Hillebrand H, et al. Combined videothoracoscopic and videomediastinoscopic approach improves radicality of minimally invasive mediastinal lymphadenectomy for early stage lung carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;35:343-7.
59. Turna A, Demirkaya A, Ozkul S, et al. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy is associated with better survival than mediastinoscopy in patients with resected non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146:774-80.
60. Kuzdzal J, Zielinski M, Papla B, et al. Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy – the new operative technique and early results in lung cancer staging. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005; 27:384-90.
61. Zielinski M. Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy. *Thorac Surg Clin*. 2010;20:215-23.
62. Zielinski M. Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy (TEMLA): the standard procedure and its variations. En: Zielinski M, Rami-Porta R (eds). *The transcervical approach in thoracic surgery*. Berlin: Springer-Verlag; 2014: p. 101-16.
63. Zielinski M, Kuzdzal J, Nabialek T et al. Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy. *Multimed Man Cardiothorac Surg* 2006(1009):mmcts.2005.001693.
64. Zieliński M, Szlubowski A, Kolodziej M, et al. Comparison of endobronchial ultrasound and/or endoesophageal ultrasound with transcervical extended mediastinal lymphadenectomy for staging and restaging of non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2013;8:630-36.

-
65. Zieliński M. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy and transcervical extended mediastinal lymphadenectomy. *Thorac Surg Clin.* 2012 ;22:219-25.
66. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer. *N Engl J Med.* 1994;330:153-8.
67. Roth JA, Fosella F, Komaki R, et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86:673-80.
68. Bueno R, Richards W, Swanson SJ, et al. Nodal stage after induction therapy for stage IIIA lung cancer determines patient survival. *Ann Thorac Surg.* 2000;70:1826-31.
69. Voltolini L, Luzzi L, Ghiribelli C, et al. Results of induction chemotherapy followed by surgical resection in patients with stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer: the importance of the nodal down-staging after chemotherapy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20:1106-12.
70. Betticher DC, Hsu Schmitz SF, Tötsch M, et al. Mediastinal lymph node clearance after docetaxel-cisplatin neoadjuvant chemotherapy is prognostic of survival in patients with stage IIIA pN2 non- small-cell lung cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol.* 2003;21:1752-9.
71. Van Meerbeeck JP, Kramer GW, van Schil PE, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:442-50.

-
- ^{72.} Albain KS, Swan RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374: 379-86.
- ^{73.} Dillemans B, Deneffe G, Verschakelen J, et al. Value of computed tomography and mediastinoscopy in preoperative evaluation of mediastinal nodes in non-small cell lung cancer. A study of 569 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1994;8:37-42.
- ^{74.} Mateu-Navarro M, Rami-Porta R, Bastus-Piulats R, et al. Remediastinoscopy after induction chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2000;70:391-5.
- ^{75.} Doms C, Vansteenkiste J. Prognostic value of fluorodeoxyglucose uptake in non-small cell lung cancer: time for standardization and validation. *J Thorac Oncol*. 2010;5:583-4.
- ^{76.} De Leyn P, Stroobants S, De Wever W, et al. Prospective comparative study of integrated PET-CT compared with remediastinoscopy in the assessment of residual mediastinal lymph node disease after induction chemotherapy for mediastinoscopy-proven stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: a Leuven Lung Cancer Group Study. *J Clin Oncol*. 2006;24:333-9.
- ^{77.} Cerfolio RJ, Bryant AS, Ojha B. Restaging patients with N2 (stage IIIa) non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: a prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131:1229-35.
- ^{78.} Herth FJ, Annema JT, Eberhardt R, et al. Endobronchial ultrasound with transbronchial needle aspiration for restaging the mediastinum in lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:3346-50.

79. Stigt JA, Oostdijk AH, Timmer PR, et al. Comparison of EUS-guided fine needle aspiration and integrated PET-CT in restaging after treatment for locally advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2009;66:198-204.
80. Szlubowski A, Herth FJ, Soja J, et al. Endobronchial ultrasound-guided needle aspiration in non-small-cell lung cancer restaging verified by the transcervical bilateral extended mediastinal lymphadenectomy--a prospective study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;37:1180-4.
81. Annema JT, Veselić M, Versteegh MI, et al. Mediastinal restaging: EUS-FNA offers a new perspective. *Lung Cancer*. 2003;42:311-18.
82. Varadarajulu S, Eloubeidi M. Can endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration predict response to chemoradiation in non-small cell lung cancer? A pilot study. *Respiration*. 2006;73:213-20.
83. Von Bartheld MB, Versteegh MI, Braun J, et al. Transesophageal ultrasound-guided fine-needle aspiration for the mediastinal restaging of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2011; 6:1510-5.
84. Lardinois D, Schallberger A, Betticher D, et al. Postinduction video-mediastinoscopy is as accurate and safe as video-mediastinoscopy in patients without pretreatment for potentially operable non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2003;75:1102-6.
85. Palva T, Palva A, Kärjä J. Re-mediastinoscopy. *Arch Otolaryngol*. 1975;101:748-50.
86. De Waele M, Serra-Mitjans M, Hendriks J, et al. Accuracy and survival of repeat mediastinoscopy after induction therapy for non-small cell lung

- cancer in a combined series of 104 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;33:824-8.
87. Call S, Rami-Porta R, Obiols C, et al. Repeat mediastinoscopy in all its indications: experience with 96 patients and 101 procedures. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011; 39:1022-7.
88. Stamatis G, Fechner S, Hillejan L, et al. Repeat mediastinoscopy as a restaging procedure. *Pneumologie.* 2005;59:862-6.
89. Marra A, Hillejan L, Fechner S, et al. Remediastinoscopy in restaging of lung cancer after induction therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135:843-9.
90. Zieliński M, Hauer L, Hauer J, et al. Non-small-cell lung cancer restaging with transcervical extended mediastinal lymphadenectomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37:776-80.
91. Detterbeck F, Puchalski J, Rubinowitz A, et al. Classification of the thoroughness of mediastinal staging of lung cancer. *Chest.* 2010;137:436-42.
92. Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, et al, American College of Chest Physicians. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd ed.). *Chest.* 2007;132(3 Suppl.):202S-20S.
93. Mateu-Navarro M, Rami-Porta R, Serra-Mitjans M. Preliminary survival analysis of patients with non-small cell lung cancer after induction therapy followed by surgical restaging and lung resection or palliative treatment. *Lung Cancer.* 2003;41:S190.

- ^{94.} Watanabe S, Asamura H, Suzuki K, et al. Problems in diagnosis and surgical management of clinical N1 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2005;79:1682-5.
- ^{95.} Cerfolio R, Bryant A, Ojha B, et al. Improving the inaccuracies of clinical staging of patients with NSCLC: a prospective trial. *Ann Thorac Surg.* 2005;80:1207-13.
- ^{96.} Hishida T, Yoshida J, Nishimura M, et al. Problems in the current diagnostic standards of clinical N1 non-small cell lung cancer. *Thorax.* 2008;63:526-31.
- ^{97.} Wang J, Welch K, Wang L, et al. Negative predictive value of positron emission tomography and computed tomography for stage T1-2N0 non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Clin Lung Cancer.* 2012;13:81-9.

**PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DERIVADA DE
LOS RESULTADOS DE ESTA TESIS**

▪ Artículos de la tesis doctoral

Esta tesis doctoral se basa en dos trabajos originales publicados en revistas indexadas de ámbito internacional. En ambas publicaciones el doctorando figura como primer autor y ambas revistas (European Journal of Cardio-Thoracic Surgery y The Annals of Thoracic Surgery) se encuentran en el primer cuartil del área de cirugía torácica.

1. **Call S**, Rami-Porta R, Obiols C, Serra-Mitjans M, Gonzalez-Pont G, Bastús-Piulats R, Quintana S, Belda-Sanchis J. Repeat mediastinoscopy in all its indications: experience with 96 patients and 101 procedures. Eur J Cardiothorac Surg 2011;39:1022-7.

- **IF: 2,550; Q1**

2. **Call S**, Obiols C, Rami-Porta R, Trujillo-Reyes JC, Iglesias M, Saumench R, Gonzalez-Pont G, Serra-Mitjans M, Belda-Sanchis J. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA) for staging non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 2016; 101:1326-33.

- **IF: 3,021; Q1**

- 2.1. Rami-Porta R, **Call S**. Reply to Sunam et al. Ann Thorac Surg. 2016 Aug;102:674.

▪ **Otros artículos publicados en revistas indexadas**

1. **Call S**, Rami-Porta R, Serra M, *et al.* Extended cervical mediastinoscopy in the staging of bronchogenic carcinoma of the left lung. Eur J Cardiothorac Surg. 2008; 34: 1081-4. **IF: 2,189; Q1**
 - a. **Call S**, Rami-Porta R, Belda J. Reply to Hürtgen and Witte. Eur J Cardiothorac Surg. 2009; 35: 745. **IF: 2,391; Q1**
2. 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. **IF: 2,674; Q1**
3. Rami-Porta R, **Call S**. Invasive staging of mediastinal lymph nodes: mediastinoscopy and remediastinoscopy. Thorac Surg Clin. 2012; 22:177-89.
4. Rami Porta R, **Call S**, Belda J. El acceso transcervical en cirugía torácica: Indicaciones actuales y resultados. Rev Argent Cirug. 2012; 102: 43-56.
5. **Call S**, Rami-Porta R, Obiols C. Extended cervical mediastinoscopy. Multimedia Man Cardiothorac Surg. 2012; 10.1093/mmcts/mms018.
6. Obiols C, **Call S**. Pros: should a patient with stage IA non-small cell lung cancer undergo invasive mediastinal staging?. Transl Lung Cancer Res. 2016;5:247-50.
7. Obiols C, **Call S**. Rebuttal from Dr. Obiols and Dr. Call. Transl Lung Cancer Res. 2016;5: 254-5.

▪ Capítulos de Libro

1. **Call S.** Patología del mediastino: Mediastino Medio. En: Varela de Ugarte A, Gómez de Antonio D, Córdoba M, Moradiellos F (Eds.). Cirugía Torácica Mínimamente Invasiva. Madrid: Centro de Estudios Ramón Areces; 2009: p. 99-110.
2. Rami-Porta R, **Call S**, Saumench R, Serra M. Surgical staging for lung and mediastinal cancers. En: Audisio RA (ed.). Atlas of Procedures in Surgical Oncology with Critical, Evidence-based Commentary Notes. New Jersey: World Scientific Publishing; 2010: p: 87-93.
3. Rami-Porta R, **Call S.** Mediastinoscopy and its variants. En: José Pablo Díaz-Jimenez, Alicia N. Rodriguez (eds.). Interventions in Pulmonary Medicine. Dordrecht: Springer; 2013: p. 285-300.
4. Rami-Porta R, **Call S**, López-Encuentra Á, Serra-Mitjans M, Belda-Sanchís J. Diagnosis and staging of lung cancer. En: Kuzdzal J (ed.), ESTS Textbook of Thoracic Surgery. Vol. 1. Cracow: Medycina Praktyczna; 2014: p. 745-73.
5. Van Schil P, **Call S**, Rami-Porta R. Extended cervical mediastinoscopy. En: Kuzdzal J (ed.), ESTS Textbook of Thoracic Surgery. Vol. 2. Cracow: Medycina Praktyczna; 2014: p. 359-62.
6. **Call S**, Rami-Porta R, Belda-Sanchis J. Anterior mediastinotomy. En: Kuzdzal J (ed.), ESTS Textbook of Thoracic Surgery. Vol. 2. Cracow: Medycina Praktyczna; 2014: p. 370-4.
7. Rami-Porta R, **Call S**, Serra M. Mediastinoscopy. En: Zielinski M, Rami-Porta R (eds). The transcervical approach in thoracic surgery. Berlin: Springer-Verlag; 2014: p. 9-27.
8. **Call S**, Obiols C, Rami-Porta R. Extended Cervical Mediastinoscopy. En:

Zielinski M, Rami-Porta R (Eds). En: Zielinski M, Rami-Porta R (eds). The transcervical approach in thoracic surgery. Berlin: Springer-Verlag; 2014; p. 29-35.

9. **Call S**, Obiols C, Rami-Porta R. Exploración quirúrgica del mediastino. En: Jiménez Hiscock L, Moreno Balsobre R, Saldaña Garrido D (eds.). Nuevas tendencias en procedimientos quirúrgicos del tórax. Madrid: Ergon; 2015: p.47-56.

▪ **Ponencias en congresos nacionales e internacionales**

1. **Call S**. Indicaciones del acceso transcervical al mediastino. En: XVI Congreso Nacional de la Asociación Española de Endoscopia Respiratoria; 23-24 abril 2010. Granada.
2. **Call S**. Valoración quirúrgica del mediastino. En: X Reunión de Invierno conjunta de las Áreas SEPAR – Área de Oncología, Cirugía Torácica y de Técnicas y Transplante; 28-29 enero 2011. Córdoba.
3. **Call S**. Simposio de Estadificación en CPNCP. Estadificación Invasiva Máxima: Sí. En: 3r Congreso de la Sociedad Española de Cirugía Torácica. Madrid, 16-18 mayo 2012.
4. **Call S**. Estrategias de reestadificación post-inducción: la imagen frente a la célula. Evidencia de la célula (EBUS/EUS/Mediastinoscopia). En: I Jornada Oncológica Multidisciplinar-Controversias en el Carcinoma No Microcítico de Pulmón IIIA-N2; 24 mayo 2012. Madrid.
5. **Call S**. Estadificación Quirúrgica. En: XIV Reunión de Invierno Conjunta Áreas SEPAR . Sevilla, 8-9 febrero 2013.

6. **Call S.** Papel de la exploración quirúrgica del mediastino en la reestadificación del carcinoma broncogénico. En: 46º Congreso Nacional de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Barcelona 14-17 junio 2013.
7. **Call S.** ¿Estadificación Invasiva del N0-N1?. A: XVIII Reunión de Invierno Conjunta Áreas SEPAR; 6 febrero 2015. Girona.
8. **Call S.** Remediastinoscopy. En: International Joint Meeting on Thoracic Surgery; 6th International Meeting on General Thoracic Surgery; 5th International Workshop on Surgical Exploration of the Mediastinum and Systematic Nodal Dissection; 3rd Scientific Meeting of Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery; 27 noviembre 2009. Barcelona.
9. **Call S.** Staging lung cancer: Surgical invasive methods. En: XII International Meeting on Respiratory Endoscopy; 5-7 mayo 2011. Sitges, Barcelona.
10. **Call S.** Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA). En: Curso Práctico de Cirugía Mínimamente Invasiva. A: VIII Congresso Norte-Nordeste de Cirurgia Torácica; 23 agosto 2012. Salvador de Bahía, Brasil.
11. **Call S.** EBUS/EUS X Mediastinoscopia – estadiamento. En: VI Simpósio de Cirurgia Minimamente Invasiva do Tórax; 28 noviembre 2013. Salvador de Bahía, Brasil.
12. **Call S.** VAMLA: aspectos técnicos. A: VI Simpósio de Cirurgia Minimamente Invasiva do Tórax; 28 noviembre 2013. Salvador de Bahía, Brasil.
13. **Call S.** Current practice in invasive mediastinal staging: when to go beyond mediastinoscopy. En: Joint ESTS-IASLC Session. 24th European Conference on General Thoracic Surgery; 31 mayo 2016; Nápoles, Italia.

14. **Call S.** Remediastinoscopy. En: Workshop on the Transcervical Approach in Thoracic Surgery; Timisoara, Romania. 24-25 junio 2016.
15. **Call S.** VAMLA, Técnicas e Indicaciones. En: I Curso de Exploración Quirúrgica del Mediastino - SEPAR; Terrassa. 6-7 octubre 2016.
16. **Call S.** The role of mediastinoscopy in induction therapy of N2 NCSLC. En: IASLC 17th World Conference on Lung Cancer; 5 diciembre 2016. Viena, Austria.

▪ **Comunicaciones en congresos nacionales e internacionales**

1. **Call S**, Rami-Porta R, Mireia Serra, Saumench R, Bidegain C, Iglesias M, Gonzalez G, Belda J. Extended Cervical Mediastinoscopy in the staging of Bronchogenic Carcinoma of the Left Lung. A: 16th European Conference on General Thoracic Surgery; 8-11 Juny 2008. Bolònia, Itàlia. **Comunicació seleccionada per la “Young Investigator Award Session”.**
2. **Call S**, Obiols C, Rami-Porta R, Serra M, Martinez E, Iglesias M, Saumench R, Pellicer C, Gonzalez G, Bastus R, Bidegain C, Belda J. Indications and accuracy of repeat mediastinoscopy in a series of 100 cases. A: 13th World Conference on Lung Cancer.; 31 julio-4 agosto 2009. San Francisco, Estados Unidos de América.
3. Martinez E, Ginés MA, Rami-Porta R, Obiols C, **Call S**, Serra M, Iglesias M, Pellicer C, Saumench R, Cirera L, Bidegain C, Belda J. Accuracy of endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) and repeat mediastinoscopy in mediastinal restaging in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) after induction therapy. En: 13th World Conference

on Lung Cancer; 31 julio-4 agosto 2009. San Francisco, Estados Unidos de América.

4. **Call S**, Rami-Porta R, Obiols C, Serra M, Gonzalez G, Bastús R, Quintana S, Belda J. Repeat mediastinoscopy in all its indications: experience of 101 cases. En: 18th European Conference on General Thoracic Surgery; 30 mayo-2 junio 2010. Valladolid. **Comunicación seleccionada para la “Young Investigator Award Session”**.
5. Obiols C, Rami-Porta R, **Call S**, Serra M, Gonzalez G, Bastus R, Quintana S, Belda J. Survival of repeat mediastinoscopy after induction therapy for non-small cell lung cancer. En: 4th Asia Pacific Lung Cancer Conference; 2-4 diciembre 2010. Seúl, Korea. **Comunicación ganadora del premio “Young Travel Award”**.
6. **Call S**, Obiols C, Rami-Porta R, Gonzalez JM, Ysamat M, Buxeda M, Gonzalez G, Bastus R, Serra M, Belda J. Comparative study of the accuracy of positron emission tomography scan and repeat mediastinoscopy in the restaging of non-small cell lung cancer after induction therapy. En: 4th Asia Pacific Lung Cancer Conference; 2-4 diciembre 2010. Seúl, Korea.
7. **Call S**, Rami-Porta R, Obiols C, Iglesias M, Trujillo JC, Saumench R, Serra M, González G, Belda J. Linfadenectomía por videomediastinoscopia (VAMLA). Resultados preliminares. En: 44º Congreso Nacional de la SEPAR; 17-20 junio 2011. Oviedo.
8. Obiols C, **Call S**, Rami-Porta R, Iglesias M, Saumench R, Serra M, Gonzalez G, Belda J. Extended cervical mediastinoscopy: mature results of a clinical protocol for staging bronchogenic carcinoma of the left lung.. A: 19th

European Conference on General Thoracic Surgery; 5-8 Juny 2011. Marsella, França.

9. **Call S**, Rami-Porta R, Obiols C, Serra M, Gonzalez G, Bastús R, Belda J. A thorough mediastinoscopy does not preclude an accurate remediastinoscopy. En: 20th European Respiratory (ERS) Congress; 18-22 septiembre 2010. Barcelona.

ARTÍCULOS DE ESTA TESIS

Repeat mediastinoscopy in all its indications: experience with 96 patients and 101 procedures[☆]

Sergi Call^{a,*}, Ramon Rami-Porta^a, Carme Obiols^a, Mireia Serra-Mitjans^a,
Guadalupe Gonzalez-Pont^b, Romà Bastús-Piulats^c, Salvador Quintana^d,
Jose Belda-Sanchis^a

^aThoracic Surgery Service, University Hospital of Mútua de Terrassa, University of Barcelona, Terrassa, Barcelona, Spain

^bDepartment of Pathology, University Hospital of Mútua de Terrassa, University of Barcelona, Terrassa, Barcelona, Spain

^cOncology/Hematology Service, University Hospital of Mútua de Terrassa, University of Barcelona, Terrassa, Barcelona, Spain

^dIntensive Care/Statistical Department, University Hospital of Mútua de Terrassa, University of Barcelona, Terrassa, Barcelona, Spain

Received 17 June 2010; received in revised form 5 October 2010; accepted 11 October 2010; Available online 26 November 2010

Abstract

Objective: To evaluate the accuracy of repeat mediastinoscopy (reMS) in all its indications, and to analyse survival in the group of patients who underwent induction chemotherapy or chemoradiotherapy for pathologically proven stage III–N2 non-small-cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** From July 1992 to February 2009, 96 patients (87 men; median age: 61.3 years), underwent 101 reMSs (five patients required a second reMS) for the following indications: restaging after induction therapy for pathologically proven N2 disease (84 cases), inadequate first mediastinoscopy (five), metachronous second primary (six) and recurrent lung cancer (six). Patients with N2-NSCLC, who had received induction therapy and had positive reMS, underwent definitive chemotherapy or chemoradiotherapy. Patients in whom reMS was negative underwent thoracotomy for lung resection and systematic nodal dissection (SND). SND was considered the gold standard to compare the negative results of reMS. Pathologic findings were reviewed and staging values were calculated using the standard formulas. Follow-up data were completed in January 2010, and survival analysis was performed by the Kaplan–Meier method. **Results:** In the group of reMS for restaging after induction therapy, the staging values were: sensitivity 0.74, specificity 1, positive predictive value 1, negative predictive value 0.79 and diagnostic accuracy 0.87. We also determined the diagnostic value of this technique according to the type of induction treatment. In terms of accuracy, no statistically significant differences were found. Median survival time in patients with true negative reMS was 51.5 months (95% confidence interval (CI) 0–112), and in the combined group of patients with positive and false-negative reMS, median survival time was 11 months (95% CI 7.6–14.1) ($p = 0.0001$). In the group of miscellaneous indications, all staging values were 1. **Conclusion:** ReMS is feasible in all the indications described. After induction therapy, it is a useful procedure to select patients for lung resection with high accuracy, independently of the induction treatment used or the intensity of the first mediastinoscopy. The persistence of lymph node involvement after induction therapy has a poor prognosis. Therefore, techniques providing cytohistological evidence of nodal downstaging are advisable to avoid unnecessary thoracotomies.

© 2010 European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Remediastinoscopy; Bronchogenic carcinoma; Staging; Induction therapy

1. Introduction

The results of recent randomised clinical trials on multimodality treatment for pathologically proven N2 non-small-cell lung cancer (NSCLC) have shown that the persistence of mediastinal nodal disease after induction treatment is associated with poor prognosis, and that the best postoperative survival is associated with mediastinal nodal downstaging [1,2]. Whether this improved survival is the

result of lung resection or of the induction therapy is unknown. Until we have evidence from properly designed clinical trials comparing surgical resection with other therapeutic modalities or no further treatment for patients with pathologically proven mediastinal nodal downstaging after induction treatment, it does not seem justified to operate on all patients after induction therapy. Restaging to assess objective tumour response after induction can be performed in many different ways. Imaging techniques have low sensitivity [3–6] and ultrasound-guided endoscopies with fine needle aspiration are not universally available and have a low negative predictive value [7–11]. Repeat mediastinoscopy (reMS) provides pathological evidence of response after induction therapy. Although the main purpose of reMS is restaging after induction therapy, this procedure can be

[☆] Presented at the 18th European Conference on General Thoracic Surgery, Valladolid, Spain, May 30–June 2, 2010.

* Corresponding author. Address: Thoracic Surgery Service, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Plaça Dr. Robert 5, 08221 Terrassa, Barcelona, Spain. Tel.: +34 937365050; fax: +34 937365059.

E-mail address: 38641scc@comb.cat (S. Call).

performed for other indications: assessment of second primary or recurrent tumours; in patients in whom the first mediastinoscopy (MS) was incomplete; in patients with a delayed commencement of treatment; and in those cases with lung cancer occurring after unrelated disease (such as lymphoma, sarcoidosis or other granulomatous disease) [4,12]. ReMS is technically more demanding because of peritracheal adhesions, resulting in a lower accuracy compared with a first procedure; because of this, most thoracic surgeons consider this technique hazardous and unsafe, especially when induction therapy includes radiotherapy.

The objective of this report is to describe our experience over the last two decades on reMS in all its indications, especially in restaging after induction therapy.

2. Materials and methods

From July 1992 to February 2009, 96 patients (87 men; median age: 61.3 years, range 21–79 years), underwent 101 reMSs (five patients required a repeat reMS) for the following indications: restaging after induction therapy for pathologically proven N2 disease (84 cases), inadequate first MS (five: in four, the indication was for suspected lymphoma), metachronous second primary (six) and recurrent lung cancer (six).

2.1. Preoperative work-up of patients with NSCLC

Between 1992 and 2003, our staging protocol included bronchoscopy, computed tomography (CT) of the chest and upper abdomen and bone scan; CT of the brain was reserved for symptomatic patients or for those with locally advanced tumours. Operability was assessed by medical history and physical examination, electrocardiograph (EKG), pulmonary function tests and ventilation–perfusion lung scans in patients with forced expiratory volume in 1 s (FEV1) of 2000 ml or less and tumours requiring pneumonectomy or with FEV1 of 1500 ml or less and tumours requiring lobectomy. Surgical exploration of the mediastinum (MS for tumours of the right lung and MS with left parasternal mediastinotomy or extended cervical mediastinoscopy for tumours of the left lung) was performed routinely, that is, regardless of the size of the nodes on CT scan, as the final staging procedure before thoracotomy, once distant metastases had been ruled out, the tumour had been deemed resectable and operability had been established. Following this protocol, 55 cases of this series underwent routine surgical exploration of the mediastinum. In 2004, routine positron emission tomography (PET) or PET-CT scan was introduced in the staging protocol, and bone scan was not performed routinely any more. There were no changes in the assessment of operability. With this new protocol, surgical exploration of the mediastinum was indicated when there was mediastinal uptake on PET scan and in the following situations when PET scan did not show any suspicious uptake in the mediastinum: hilar uptake, central tumours, tumours contacting the mediastinum and when there were enlarged lymph nodes (over 1 cm in the short axis) on the CT scan. From 2004 to 2009, 29 cases of this

series underwent surgical exploration of the mediastinum according to this new protocol.

The criteria for contraindication to curative resection resulting from the mediastinal exploration were ipsilateral and contralateral mediastinal nodal disease, direct tumour invasion of mediastinal structures and a diagnosis of small cell carcinoma. Moreover, extracapsular lymph node involvement was considered a criterion for incomplete resection.

2.2. Induction therapy

Until 1993, patients who were not eligible for operation on the basis of the above-mentioned criteria received radiotherapy on the tumour and mediastinum as the only definitive therapeutic option. In January 1994, an induction chemotherapy protocol for pathologically proven N2 disease on the basis of preceding experiences was started [13,14]. Those patients with N2/N3 NSCLC diagnosed at MS, and with a Karnofsky index 70% or over, received induction cisplatinum-based chemotherapy (49 cases) or chemoradiotherapy (35 cases). Regarding radiotherapy, 45 Gy were given to the primary tumour and involved mediastinal nodes.

2.3. Restaging after induction therapy

At completion of induction therapy, restaging was performed by means of posteroanterior and lateral chest roentgenograms, fiberoptic bronchoscopy and CT of the chest and upper abdomen. Other diagnostic aids, such as CT of the brain or bone scan, were performed selectively upon clinical indication, if extrathoracic extension was suspected during induction therapy. In 2004, routine PET or PET-CT scan was introduced in this restaging protocol to evaluate the metabolic response in the mediastinum and to rule out extrathoracic disease. Those patients who, according to radiologic and metabolic criteria, showed no progressive disease underwent reMS to evaluate the response to induction therapy and rule out persistent mediastinal involvement. In fact, reMS intended to select those patients who could undergo complete resection.

ReMS was generally performed by the same surgeon, who had performed the first exploration, approximately 1 month after completion of induction therapy. The technique does not differ much from MS. The procedure is started by resecting the scar of the previous incision. Once the platysma and the subcutaneous tissue are incised and the pretracheal muscles are separated laterally, the pretracheal fascia is reopened. This is not as easy as in the initial MS, because it is thicker. Pretracheal adhesions, caused by the previous procedure, are invariably found. Peritracheal digital dissection allows the creation of enough peritracheal room to insert the mediastinoscope. These adhesions rarely bleed. Generally, the mediastinoscope is more easily inserted obliquely through the left paratracheal space, as there usually are less lymph nodes at this site, having been less manipulated than the right side at the time of the first MS. From this position, the remaining adhesions can be freed with digital dissection or with the dissection–coagulation–suction cannula or bipolar endoscopic scissors. Next, those nodes that had been positive at the staging MS are biopsied. If it is technically feasible, other nodal stations are also reached to rule out

sub-clinical progression of the disease. All biopsy samples taken during the exploration are sent for intra-operative pathologic examination, and the operation is terminated once an involved node is found.

Those patients with residual N2 or N3 disease underwent definitive chemotherapy or chemoradiotherapy. In the absence of nodal disease at reMS, a posterolateral thoracotomy for lung resection and systematic nodal dissection (SND) was performed.

At the beginning of this series, reMS and thoracotomy were scheduled together on the same day [4]. However, occasional discrepancies between frozen section and definitive pathologic results were recognised. For this reason, after the first 24 patients, thoracotomy was scheduled 10–15 days after reMS, and its indication based on the definitive pathology report. At thoracotomy, SND with frozen sections examination of all nodes is performed before lung resection, especially in those patients requiring a pneumonectomy.

2.4. Definitions, statistics and survival analysis

The intensity of the first MS depends on the number of lymph node stations explored and lymph nodes biopsied. Complete first MS was defined as an exploration that included biopsy specimens of at least one ipsilateral, one contralateral and one subcarinal lymph node, following the recommendations of the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) guidelines for preoperative lymph node staging for NSCLC [15].

Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values and diagnostic accuracy of reMS were calculated using the standard formulas. These staging values were calculated according to the type of induction treatment and according to the intensity of the first MS. Fisher's exact test was used for group comparison when appropriate.

SND was considered the gold standard to compare the negative results. In the group of reMS for restaging after induction therapy, one patient was excluded from this analysis, because thoracotomy was not performed due to acute myocardial infarction.

Follow-up data were completed in January 2010; the latest reMS in this series was performed in February 2009. Hence, the minimum follow-up for surviving patients was 11 months. Survival analysis was performed by the Kaplan–Meier method. Postoperative death, defined as that occurring within 30 days after thoracotomy, was excluded from the survival analysis. A *p* value of less than 0.05 was considered significant.

3. Results

ReMS was technically feasible in all patients. The complication rate was 4% with one superficial wound infection, treated with drainage and antibiotics; one unintended biopsy of the right lung with no further consequences; one bronchial injury of the right main bronchus treated with sealant patch; and a puncture of the superior vena cava with the coagulation device that required packing and right thoracotomy, during which a right pneumonectomy was performed. One patient died due to haemorrhage from the origin of the innominate artery, causing tamponade and cardiac arrest.

In the group of miscellaneous indications (17 cases), reMS was positive in six cases and negative in 11 cases. In two patients, a negative reMS was considered true negative by follow-up: suspected lymphoma, which was not confirmed after 20 months, and a benign paratracheal cyst (36 months). The staging values of these reMS for other indications (sensitivity, specificity, negative predictive value, positive predictive value and accuracy) were 1.

In the group of reMS for restaging after induction therapy (84 cases), reMS was positive in 31 cases and negative in 52 (one patient with negative reMS was excluded from analysis because thoracotomy was not performed). There were 11 false-negative reMSs, giving the following global staging values: sensitivity 0.74, specificity 1, positive predictive value 1, negative predictive value 0.79 and diagnostic accuracy 0.87. In the false-negative group, persistent mediastinal nodal disease was found after definitive pathological examination in the following lymph node stations: subcarinal (five cases), right inferior paratracheal (five cases) and subaortic (1 case). The diagnostic value of reMS according to the type of induction treatment and the intensity of the first MS was also determined. For each comparison (reMS after chemotherapy vs chemoradiotherapy, and reMS after complete first MS vs incomplete first MS) no statistically significant differences were found (Tables 1 and 2).

Follow-up was complete in all patients with reMS for restaging after induction therapy (84 reMS in 81 patients, but one patient was excluded from this group, because thoracotomy was not performed due to acute myocardial infarction). Regarding the postoperative period, 11 (13.5%) patients died. In this subgroup, the following lung resections were performed: five lobectomies (one right upper lobectomy with *en bloc* chest wall resection and one right upper sleeve lobectomy), two bilobectomies and four right

Table 1. Staging values of reMS according to the type of induction treatment.

	Global (95% CI) (<i>n</i> = 83) ^a	Induction chemotherapy (95% CI) (<i>n</i> = 48)	Induction chemoradiotherapy (95% CI) (<i>n</i> = 35)	<i>p</i> value
Sensitivity	0.73 (0.59–0.88)	0.78 (0.62–0.94)	0.64 (0.30–0.97)	0.43
Specificity	1 (0.98–1)	1 (0.96–1)	1 (0.98–1)	
PPV	1 (0.98–1)	1 (0.98–1)	1 (0.93–1)	
NPV	0.79 (0.66–0.90)	0.70 (0.48–0.9)	0.86 (0.71–1)	0.19
Accuracy	0.87 (0.79–0.94)	0.85 (0.74–0.96)	0.88 (0.76–1)	

Global: True positive (TP): 31; true negative (TN): 41; false positive (FP): 0; false negative (FN): 11. Induction chemotherapy: TP: 25; TN: 16; FP: 0; FN: 7. Induction chemoradiotherapy: TP: 7; TN: 24; FP: 0; FN: 4. Abbreviations: *n*: number of patients; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; CI: confidence interval.

^a One patient was excluded from this analysis, because thoracotomy was not performed due to acute myocardial infarction.

Table 2. Staging values of reMS according to the intensity of the first MS.

	Description of complete first MS	Description of incomplete first MS	
Number	41	42	
Number of LN	287	166	
Mean of LN	7	4	
Mean of LN stations	3.25	1.9	
	ReMS after performing a complete first MS (95% CI)	ReMS after performing an incomplete first MS (95% CI)	<i>p</i> value
Sensitivity	0.75 (0.53–0.88)	0.76 (0.54–0.89)	1
Specificity	1 (0.84–1)	1 (0.84–1)	
PPV	1 (0.79–1)	1 (0.80–1)	
NPV	0.80 (0.62–0.91)	0.80 (0.62–0.91)	
Accuracy	0.87 (0.74–0.94)	0.88 (0.75–0.94)	0.9

ReMS after performing a complete first MS: TP: 15; TN: 21; FP:0; FN: 5. ReMS after performing an incomplete first MS: TP: 16; TN: 21; FP:0; FN: 5. *Abbreviations:* number of LN: number of lymph nodes biopsied in the first mediastinoscopy; mean of LN: mean of lymph nodes biopsied in the first mediastinoscopy; mean of LN stations: mean of lymph nodes stations biopsied in the first mediastinoscopy; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value. CI: confidence interval.

pneumonectomies. The causes of death were: sepsis (three patients), adult respiratory distress syndrome (three patients) and massive haemoptysis (two patients). The three remaining patients died at home of unknown cause.

Regarding the follow-up of the rest of this series, 50 patients died, mostly of distant metastases.

The median survival time in patients with true negative reMS was 51.5 months (95% confidence interval (CI) 0–112), and in the combined group of patients with positive and false-negative reMS, the median survival time was 11 months (95% CI 7.6–14.1). The difference between these two groups was significant ($p = 0.0001$). Analysing the latter two groups individually, the median survival time was: 12 months (95% CI 6.8–17.3) in those patients with a positive reMS, and 7 months (95% CI 4.7–9.3) in those patients with a false-negative reMS (Table 3 and Figs. 1 and 2). The difference between these groups was significant ($p = 0.0001$).

4. Discussion

The prognosis of loco-regionally advanced lung cancer is overall poor, with 5-year survival rates ranging from 5% to 15%. With the introduction of multimodal treatment, including induction chemotherapy or chemoradiotherapy

and surgical intervention, an improvement of the expected survival has been observed [16–18].

In multimodality approaches, an accurate evaluation of objective response after induction therapy continues to represent a diagnostic challenge to define which patients will benefit from surgical treatment. In two recent phase III clinical trials conducted in Europe [1] and in North America [2], it has been shown that those patients with persisting mediastinal involvement do not benefit from surgical resection in terms of survival. Thus, surgical intervention should be reserved exclusively for those selected patients with pathologic evidence of complete response in the mediastinum after the induction treatment.

All the methods available for staging can be used for restaging, but those that do not provide us with cytohistological evidence are unreliable. Standard staging procedures, such as CT and magnetic resonance imaging (MRI), are of limited value in the evaluation of objective response after induction therapy because of their intrinsic inability to differentiate between viable tumour and necrosis or scarring on a morphologic basis, thus resulting in low accuracy to stage either the primary tumour or mediastinal lymph nodes

Table 3. Survival according to findings of reMS.

Patient group	N	Histology	MST (95% CI)
True-positive	31	Sq cell ca: 9 Adenoca: 12 Large cell ca: 10	12 (6.8–17.3)
True-negative	41	Sq cell ca: 12 Adenoca: 19 Large cell ca: 10	51.5 (0–112.4)
False-negative	11	Sq cell ca: 4 Adenoca: 2 Large cell ca: 5	7 (4.7–9.3)
Combined true-positive + false-negative	42	Sq cell ca: 13 Adenoca: 14 Large cell ca: 15	11 (7.7–14)

Abbreviations: N: number of patients; Sq cell ca: squamous cell carcinoma; Adenoca: adenocarcinoma; Large cell ca: large cell carcinoma; MST: median survival time (months); CI: confidence interval.

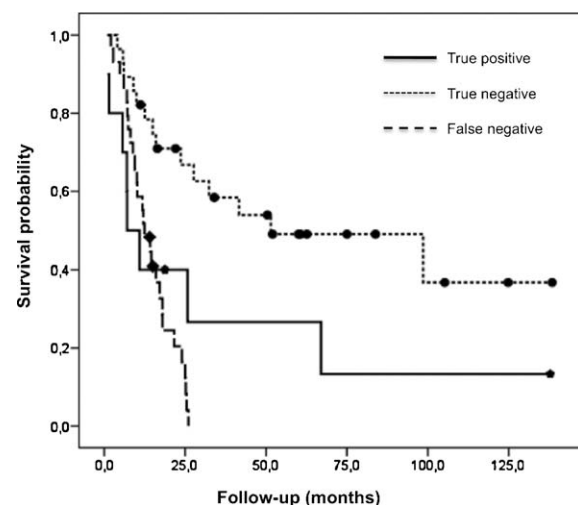


Fig. 1. Survival curve after reMS showing true negative, positive and false-negative subgroups.

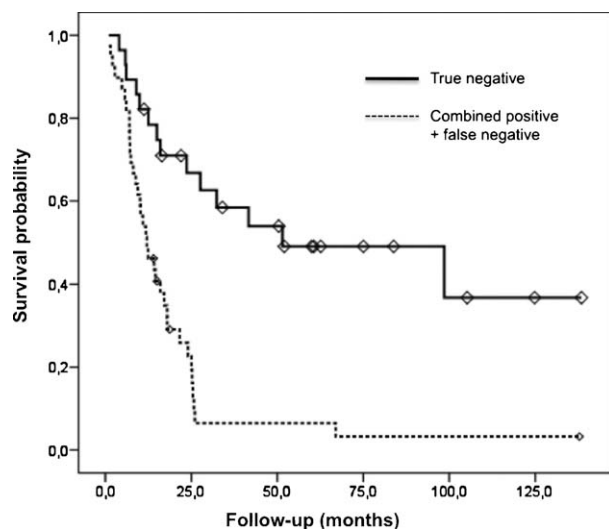


Fig. 2. Survival curve after reMS showing true negative and combined positive and false-negative subgroups.

[3,5]. In our initial experience with reMS published in 2000 [4], the value of CT in mediastinal restaging was also analysed, and showed that the presence or absence of lymph nodes depending on radiological size (more than 1 cm in greatest diameter) was of little value and misleading: 40% of patients with enlarged lymph nodes had no tumour nodal involvement.

PET or PET/CT provides additional metabolic information, and is more accurate in predicting the T (tumour) component than the N (node) status compared with CT. However, its restaging value is low: sensitivity ranges between 0.50 and 0.77; negative predictive value, between 0.64 and 0.85; and diagnostic accuracy, between 0.70 and 0.83 [5,6].

Several other minimally invasive techniques for restaging the mediastinum provide cytological proof of mediastinal involvement. These include oesophageal ultrasonography (EUS) with fine-needle aspiration (FNA) and endobronchial ultrasonography (EBUS) with FNA. Although there is little experience with these new explorations in restaging after induction therapy, the reported restaging values are improving with an accuracy similar to that of reMS [7–11]. However, these techniques are costly and are not available everywhere. The recent ESTS guidelines for preoperative lymph node restaging for NSCLC, either based initially on CT or PET/PET-CT, recommend histological confirmation of objective response after induction therapy. This confirmation can be done with surgical interventions – reMS in our experience – or, if available, with ultrasound-guided endoscopic techniques. However, confirmation with an

invasive surgical technique is still recommended when the results of endoscopic procedures are negative [15].

Table 4 shows the results of reMS published to date and those of the present series. In all series [6,19–21], the sensitivity of reMS is over 0.60 (range, 0.60–0.74) with an accuracy greater than 0.80 (range, 0.80–0.92), except for the prospective series reported by de Leyn et al. [6]. In this study, integrated PET/CT was compared with reMS in 30 patients. The sensitivity of reMS was only 0.29 with an accuracy of 0.60. This low sensitivity is largely explained by the fact that biopsy of the subcarinal nodes was not adequately performed in 20 patients (67%). The authors suggested that a complete reMS is not possible after a thorough MS [22].

Although reMS is somewhat more complex than initial MS due to the presence of peritracheal adhesions, this study has shown its high diagnostic value independently of the induction treatment used (chemo- or chemoradiotherapy) and the intensity of the first MS (Tables 1 and 2).

There are few reports specifically studying survival after reMS [19,21,23,25]. Stamatis et al. reported a 5-year survival rate of 5% for patients with persisting N2 disease. De Waele et al. combined the results of 46 reMS performed at the Hospital of Antwerp and 58 reMS of the present series performed at Hospital Universitari Mutua Terrassa. They reported a median survival time of 41 and 7 months for negative and positive reMS, respectively ($p = 0.003$). Our previously reported results showed a 5-year survival rate for patients with downstaged nodal disease (ypN0) ($n = 12$) of 20% in contrast to 0% for patients with positive reMS (ypN2) or false-negative reMS (ypN2) ($n = 24$). This difference was not significant, probably due to the few number of patients with long-term follow-up [24]. In the present series with a follow-up ranging from 11 to 128 months for surviving patients, the difference between positive and negative reMS was highly significant ($p = 0.0001$), with a median survival time of 51.5 months in patients with true negative reMS, and 11 months in the group of patients with positive and false-negative reMS. These results show the poor prognosis of those patients with persistent mediastinal disease, and the poor benefit of surgical resection in the group of patients with false-negative reMS.

Regarding the use of reMS for other indications, there are few authors reporting their experience. Recently, De Waele et al. described their overall experience with 79 reMSs, emphasising its high accuracy and feasibility in the group of other indications (25 cases) [25]. Our findings are in accordance with the results of De Waele et al., and also confirm the reliability of reMS in other indications.

Published series on reMS [6,19–21] describe few complications with a morbidity rate ranging from 0% to 4%. The complications of this present study fall within the range of

Table 4. Staging values of published series of reMS for restaging after induction therapy and our study.

	Stamatis et al. [19] (N = 160)	De Leyn et al. [6] (N = 30)	Marra et al. [20] (N = 104)	De Waele et al. [21] (N = 104)	Present series (N = 83)
Sensitivity	0.74	0.29	0.61	0.71	0.74
Specificity	1	1	1	1	1
PPV	1	1	1	1	1
NPV	0.86	0.52	0.85	0.73	0.79
Accuracy	0.92	0.60	0.88	0.84	0.87

Abbreviations: PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value.

the published results. Regarding mortality, only one death has been reported. However, as described elsewhere [23], this death was not related to improper surgical technique but to a suboptimal indication of multimodality treatment in a very marginal patient with generalised atheromatous disease, who should have never been included in a multimodality therapy protocol.

In conclusion, reMS is feasible in all the indications described. In its main indication, restaging after induction therapy, it is a useful procedure to select patients for lung resection with high accuracy, independently of the induction treatment used (chemotherapy alone or chemoradiation) or the intensity of the first MS. Persistent mediastinal lymph node involvement after induction therapy is associated with poor prognosis, and lung resection in this group of patients does not add any survival benefit. Therefore, techniques providing cytological information are advisable to avoid thoracotomies with no therapeutic value.

References

- [1] Van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, Legrand C, Smit EF, Schramel F, Tjan-Heijnen VC, Biesma B, Debruyne C, van Zandwijk N, Splinter TA, Giaccone G, European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Lung Cancer Group. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:442–50.
- [2] Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi 3rd AT, Shepherd FA, Smith C, Chen Y, Livingston RB, Feins RH, Gandara DR, Fry WA, Darling G, Johnson DH, Green MR, Miller RC, Ley J, Sause WT, Cox JD. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:379–86.
- [3] Dillemans B, Deneffe G, Verschakelen J, Decramer M. Value of computed tomography and mediastinoscopy in preoperative evaluation of mediastinal nodes in non-small cell lung cancer. A study of 569 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994;8:37–42.
- [4] Mateu-Navarro M, Rami-Porta R, Bastus-Piulats R. Remediastinoscopy after induction chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2000;70:391–5.
- [5] Cerfolio RJ, Bryant AS, Ojha B. Restaging patients with N2 (stage IIIa) non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: a prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:1229–35 [Erratum in: *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:565–7].
- [6] De Leyn P, Stroobants S, De Wever W, Lerut T, Coosemans W, Decker G, Nafteux P, Van Raemdonck D, Mortelmans L, Nackaerts K, Vansteenkiste J. Prospective comparative study of integrated positron emission tomography-computed tomography scan compared with remediastinoscopy in the assessment of residual mediastinal lymph node disease after induction chemotherapy for mediastinoscopy-proven stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer: a Leuven Lung Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 2006;24:3333–9.
- [7] Herth FJ, Annema JT, Eberhardt R, Yasufuku K, Ernst A, Krasnik M, Rintoul RC. Endobronchial ultrasound with transbronchial needle aspiration for restaging the mediastinum in lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3346–50.
- [8] Szlubowski A, Herth FJ, Soja J, Kolodziej M, Figura J, Cmiel A, Obrochta A, Pankowski J. Endobronchial ultrasound-guided needle aspiration in non-small-cell lung cancer restaging verified by the transcervical bilateral extended mediastinal lymphadenectomy — a prospective study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:1180–4.
- [9] Annema JT, Veselić M, Versteegh MI, Willems LN, Rabe KF. Mediastinal restaging: EUS-FNA offers a new perspective. *Lung Cancer* 2003;42:311–8.
- [10] Varadarajulu S, Eloubeidi M. Can endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration predict response to chemoradiation in non-small cell lung cancer? A pilot study. *Respiration* 2006;73:213–20.
- [11] Stigt JA, Oostdijk AH, Timmer PR, Shahin GM, Boers JE, Groen HJ. Comparison of EUS-guided fine needle aspiration and integrated PET-CT in restaging after treatment for locally advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009;66:198–204.
- [12] Van Schil P, De Waele M, Hendriks J, Lauwers P. Remediastinoscopy. *J Thorac Oncol* 2007;2:365–6.
- [13] Roth JA, Fossella F, Komaki R. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:673–80.
- [14] Rosell R, Gómez-Codina J, Camps C, Maestre J, Padilla J, Canto A, Mate JL, Li S, Roig J, Olazabal A, Canela M, Ariza A, Skacel Z, Morera-Prat J, Abad A. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994;330:153–8.
- [15] 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.
- [16] Bueno R, Richards W, Swanson SJ, Jaklitsch MT, Lukanich JM, Mentzer SJ, Sugarbaker DJ. Nodal stage after induction therapy for stage IIIA lung cancer determines patient survival. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1826–31.
- [17] Voltolini L, Luzzi L, Ghiribelli C, Paladini P, Di Bisceglie M, Gotti G. Results of induction chemotherapy followed by surgical resection in patients with stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer: the importance of the nodal down-staging after chemotherapy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:1106–12.
- [18] Betticher DC, Hsu Schmitz SF, Totsch M, Hansen E, Joss C, von Briel C, Schmid RA, Pless M, Habicht J, Roth AD, Spiliopoulos A, Stahel R, Weder W, Stupp R, Egli F, Furrer M, Honegger H, Wernli M, Cerny T, Ris HB. Mediastinal lymph node clearance after docetaxel-cisplatin neoadjuvant chemotherapy is prognostic of survival in patients with stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2003;21:1752.
- [19] Stamatis G, Fechner S, Hillejan L, Hinterthaler M, Krbek T. Repeat mediastinoscopy as a restaging procedure. *Pneumologie* 2005;59:862–6.
- [20] Marra A, Hillejan L, Fechner S, Stamatis G. Remediastinoscopy in restaging of lung cancer after induction therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:843–9.
- [21] De Waele M, Serra-Mitjans M, Hendriks J, Lauwers P, Belda-Sanchis J, Van Schil P, Rami-Porta R. Accuracy and survival of repeat mediastinoscopy after induction therapy for non-small cell lung cancer in a combined series of 104 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:824–32.
- [22] De Leyn P, Vansteenkiste J, Lerut T. Author reply. *J Clin Oncol* 2006;24:5339–40.
- [23] De Waele M, Hendriks J, Lauwers P, Ortmanns P, Vanroelen W, Morel A, Germonpre P, Van Schil P. Nodal status at repeat mediastinoscopy determines survival in non-small cell lung cancer with mediastinal nodal involvement, treated by induction therapy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:240–3.
- [24] Mateu-Navarro M, Rami-Porta R, Serra-Mitjans M. Preliminary survival analysis of patients with non-small cell lung cancer after induction therapy followed by surgical restaging and lung resection or palliative treatment. *Lung Cancer* 2003;41:S190.
- [25] De Waele M, Hendriks J, Lauwers P, Van Schil P. Different indications for repeat mediastinoscopy: single institution experience of 79 cases. *Mi-nera Chir* 2009;64:415–8.

Video-Assisted Mediastinoscopic Lymphadenectomy for Staging Non-Small Cell Lung Cancer

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

Department of Thoracic Surgery, Hospital Universitari Mutua Terrassa, University of Barcelona, Terrassa, Barcelona; CIBERES Lung Cancer Group, Terrassa, Barcelona; and Department of Pathology, Hospital Universitari Mutua Terrassa, University of Barcelona, Terrassa, Barcelona, Spain

Background. The aim of this study was to evaluate the results of video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA) for staging of non-small cell lung cancer (NSCLC).

Methods. This was a prospective observational study of all consecutive VAMLA performed from January 2010 to April 2015 for staging NSCLC. For left lung cancers, extended cervical videomediastinoscopy was added to explore the subaortic and paraaortic nodes. Patients with negative VAMLA results underwent tumor resection and lymphadenectomy of the remaining nodes. Those with N2–3 disease underwent chemoradiation. The rate of unsuspected pathologic (p)N2–3 was analyzed in the global series and in the subgroups of patients according to their nodal status diagnosed by imaging and metabolic techniques.

Results. One hundred sixty VAMLA were performed for staging NSCLC (138 tumors were clinical (c)N0–1 based

on imaging techniques). The rate of unsuspected N2–3 disease was 18% for the whole series: 40.7% for cN1, 22.2% for cN0 and tumor size greater than or equal to 3 cm, and 6.4% for cN0 and tumor size less than 3 cm. Staging values were sensitivity, 0.96 (95% confidence interval [CI], 0.81–0.99.3); specificity, 1 (95% CI, 0.97–1); positive predictive value, 1 (95% CI, 0.87–1); negative predictive value, 0.99 (95% CI, 0.95–0.99); and diagnostic accuracy, 0.99 (95% CI, 0.96–0.99). The complication rate was 5.9%.

Conclusions. VAMLA is a feasible and highly accurate technique. The high rate of unsuspected mediastinal node disease diagnosed by VAMLA in patients with cN1 or cN0 disease and tumor size larger than 3 cm suggests that preresection lymphadenectomies should be included in the current staging algorithms.

(Ann Thorac Surg 2016;101:1326–33)

© 2016 by The Society of Thoracic Surgeons

Preoperative mediastinal node assessment is essential to define prognosis and guide treatment for patients with lung cancer (LC). The current North American and European guidelines for preoperative mediastinal node staging for non-small cell lung cancer (NSCLC) [1, 2] recommend tissue confirmation with endoscopic techniques or with surgical staging when computed tomography (CT) shows enlarged mediastinal nodes, when positron emission tomography (PET) shows an increased uptake in the mediastinum or the hilum, and in central tumors. Moreover, for tumors larger than 3 cm, preoperative mediastinal staging is advised, mainly in adenocarcinomas with a high standardized uptake value [2]. Recently, we reported on 621 patients with NSCLC staged and operated on according to the European Society of

Thoracic Surgeons (ESTS) guidelines [3]. Following this preoperative staging protocol, using exclusively mediastinoscopy as an invasive method when indicated, we found a negative predictive value of 0.91, and the rate of unsuspected pathologic (p)N2 disease was 5.5%. The survival of this subgroup of patients with unsuspected pN2 disease was higher (5-year survival rate of 40%) than the survival of the surgical series with pN2 disease from the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) database (5-year survival rate of 22%) used to inform the seventh edition of the *TNM Classification of Malignant Tumours* for LC [4]. We hypothesized that this better survival could be explained by the selection provided by an accurate staging and the high rate of

Accepted for publication Oct 26, 2015.

Address correspondence to Dr Call, Department of Thoracic Surgery, Hospital Universitari Mutua Terrassa, Plaza del Dr Robert, 5, 08221, Terrassa, Barcelona, Spain; email: 38641scc@comb.cat.

The Appendix can be viewed in the online version of this article [<http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.10.073>] on <http://www.annalsthoracicsurgery.org>.

Abbreviations and Acronyms

c	= clinical
CI	= confidence interval
CT	= computed tomography
DLCO	= diffusing capacity of the lung for carbon monoxide
ESTS	= European Society of Thoracic Surgeons
EBUS-FNA	= endobronchial ultrasonographic fine-needle aspiration
EUS-FNA	= esophageal ultrasonographic fine-needle aspiration
FEV ₁	= forced expiratory volume in the first second of expiration
IASLC	= International Association for the Study of Lung Cancer
LC	= lung cancer
NSCLC	= non-small cell lung cancer
p	= pathologic
PET	= positron emission tomography
SCLC	= small cell lung cancer
TEMLA	= transcervical extended mediastinal lymphadenectomy
TNM classification	= tumor, node, and metastasis classification
VAMLA	= video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy

complete resection (90%) according to the definition proposed by the IASLC [5].

Despite the progressive introduction of endobronchial ultrasonographic fine-needle aspiration (EBUS-FNA) and esophageal ultrasonographic FNA (EUS-FNA) in clinical practice, mediastinoscopy remains the gold standard for preresection mediastinal assessment. Mediastinoscopy, described by Car lens [6] in 1959, did not undergo any significant modifications until Lerut [7] designed the video-mediastinoscope in 1989 and Linder-Dahan designed the spreadable videomediastinoscope in 1992 [8]. These technological advances were fundamental for the development of mediastinal lymphadenectomies through the cervical incision used for mediastinoscopy, ie, the video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA) and the transcervical extended mediastinal lymphadenectomy (TEMLA). The main difference between these procedures is that VAMLA is an endoscopic technique performed through a videomediastinoscope [8], and TEMLA is an open procedure assisted by a videomediastinoscope or a video-thoracoscope, depending on the nodal station dissected [9]. Their range of exploration also differs, with TEMLA exploring all mediastinal node stations from supraclavicular to paraesophageal, whereas VAMLA explores the right and left paratracheal and subcarinal nodes.

After performing more than 3,000 mediastinoscopies in our department in the past 20 years, in 2010, VAMLA was introduced into our staging protocol. The objective of this study was to describe our preliminary results in the staging of LC.

Patients and Methods

Study Design

This is a prospective observational single-center study from a dedicated thoracic surgery department conducted from January 2010 to April 2015. The Ethics and Clinical Research Committee of Hospital Universitari Mutua Terrassa approved this study and waived individual patient consent.

Patients

One hundred eighty-five consecutive patients (152 men; median age, 65 years; range, 39–83 years) with histologically proven NSCLC who underwent VAMLA were analyzed. The exclusion criteria and the excluded patients are shown in Figure 1.

Preoperative Workup

Chest roentgenograms, routine blood tests, bronchoscopy, CT of the chest and upper abdomen, and PET were performed routinely. Depending on the symptoms or findings of these initial tests, other tests were performed such as CT or magnetic resonance imaging of the brain (or both), abdominal ultrasonography, and bone scans.

Operability was assessed by medical history and physical examination, electrocardiography, spirometry, and diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DLCO). In patients with either forced expiratory volume in the first second of expiration (FEV₁) or DLCO, or both, less than 80% underwent the shuttle walk test or stair climbing. Those showing suboptimal performance on these tests underwent ergometric assessment. Quantitative perfusion lung scanning was performed in patients who had a predicted postoperative FEV₁ or DLCO less than 35%.

Operable patients with negative VAMLA results underwent tumor resection and lymphadenectomy of the remaining lymph nodes. Patients with N2–3 tumors diagnosed at VAMLA were treated with chemoradiotherapy.

Indications and Contraindications for VAMLA

The staging protocol was based on the ESTS guidelines [10], but VAMLA was indicated instead of EBUS-FNA/EUS-FNA or mediastinoscopy to explore the mediastinum in the situations shown in Table 1. VAMLA was contraindicated in patients with extensive mediastinal disease, for whom EBUS-FNA/EUS-FNA or mediastinoscopy may be enough to confirm nodal disease.

Instrumentation and Technique

VAMLA requires the same anesthetic considerations and patient positioning used for standard mediastinoscopy: general anesthesia and hyperextension of the neck with the patient in the supine decubitus position. The Linder-Dahan spreadable videomediastinoscope (Richard Wolf, Knittlingen, Germany) was used because it enlarges the operative field, allowing optimal exposure of the mediastinum and bimanual dissection. Regarding instrumentation, the same standard mediastinoscopy instruments can

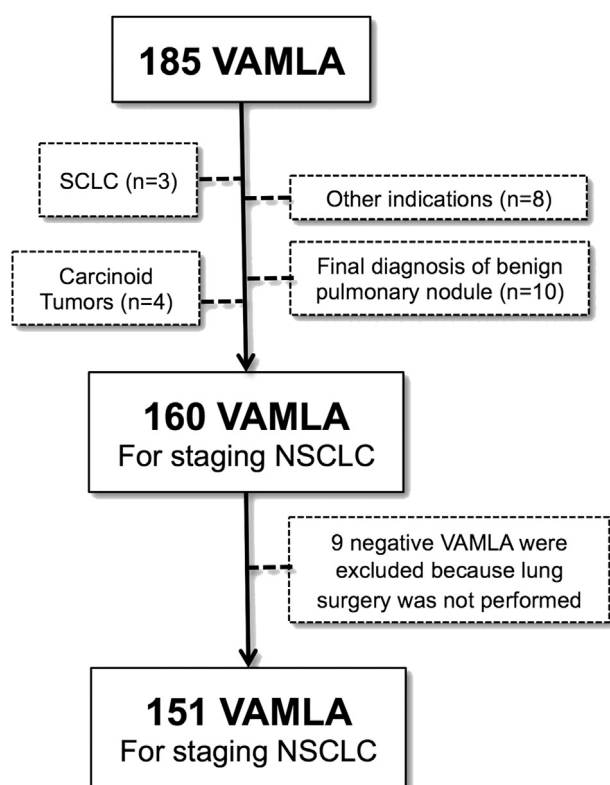


Fig 1. Flow chart of patient selection (NSCLC = non-small cell lung cancer; SCLC = small cell lung cancer; VAMLA = video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy.)

be used, such as dissection-suction-coagulation cannula, grasping forceps, endoscopic scissors, biopsy forceps, and endoscopic clipping devices. Coagulation and cutting based on ultrasonography or with electrothermal tissue sealing devices are helpful to avoid left recurrent laryngeal nerve injury during dissection of the left paratracheal nodes and for the dissection and resection of subcarinal and right paratracheal nodes and mediastinal fatty tissue.

The same technique described by the group of Koblenz was used (Figs 2, 3) [11]. First, the subcarinal nodal station was completely excised along the main bronchi, the pulmonary artery, and the esophagus. This dissection included the upper part of the paraesophageal nodes. Next, the superior vena cava and mediastinal pleura were exposed below the innominate artery, and the right paratracheal nodes, including the fatty tissue, were completely removed down to the azygos vein and right main bronchus. Finally, the left paratracheal nodes were carefully dissected and removed individually after identification of the left recurrent laryngeal nerve. In most cases, VAMLA was extended to hilar nodes at the main bronchi and the bronchus intermedius. For left lung cancers, extended cervical videomediastinoscopy was added to explore the subaortic and paraaortic nodes. The main difference between mediastinoscopy and VAMLA is that although the objective of mediastinoscopy is to take biopsy samples from mediastinal lymph nodes, the objective of VAMLA is to perform a proper transcervical

Table 1. Indications for VAMLA in This Series

- Common
 - Central tumors
 - cN1 on CT or PET
 - Tumors >3 cm
 - Left-sided tumors
 - Bilateral synchronous tumors
 - Preresectional lymphadenectomy in video-assisted thoracoscopic lobectomy
- Infrequent
 - Elderly patients and patients with poor performance status
 - Complex surgical indications (superior sulcus tumors, sleeve resections, invasion of mediastinal structures, and potentially operable extrathoracic metastasis)
 - cN2-N3: patients with suspicion of mediastinal node disease on CT or PET (or both) in whom serial frozen section examinations of mediastinal lymph nodes performed at mediastinoscopy failed to provide a positive result; in these patients, mediastinoscopy was converted to VAMLA

CT = computed tomography; PET = positron emission tomography; VAMLA = video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy.

lymphadenectomy of at least the subcarinal and the right and left inferior paratracheal nodal stations. One whole node or all fragments of 1 node are kept in 1 container to facilitate the counting of removed and involved lymph nodes. The containers are labeled with the name of the nodal station.

Learning Curve

VAMLA was first introduced in 2009 and performed by 1 of the staff thoracic surgeons with specific training in the technique. During the first 2 years, the feasibility and accuracy of the technique was validated, and the rest of the members of the department learned it progressively.

Data Analysis and Statistics

The following variables of our database were reviewed: (1) patient demographic characteristics; (2) variables from VAMLA and lung operations (number of lymph nodes and nodal stations resected, operation time, time between VAMLA and tumor resection, type of lung resection, surgical approach, complications related to VAMLA); (3) oncologic characteristics (histopathologic type, clinical [c] and pathologic [p] tumor, node, and metastasis classification [TNM]).

The result of the systematic nodal dissection performed during lung resection was considered the gold standard to validate the negative results of VAMLA. Pathologic findings were reviewed, and staging values (sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, and diagnostic accuracy) were calculated (including 95% confidence interval [CI]) using the standard formulas. The rate of unsuspected N2–3 disease after VAMLA and after tumor resection was analyzed in the global series and in the following subgroups of patients according to their presurgical nodal status determined by imaging or

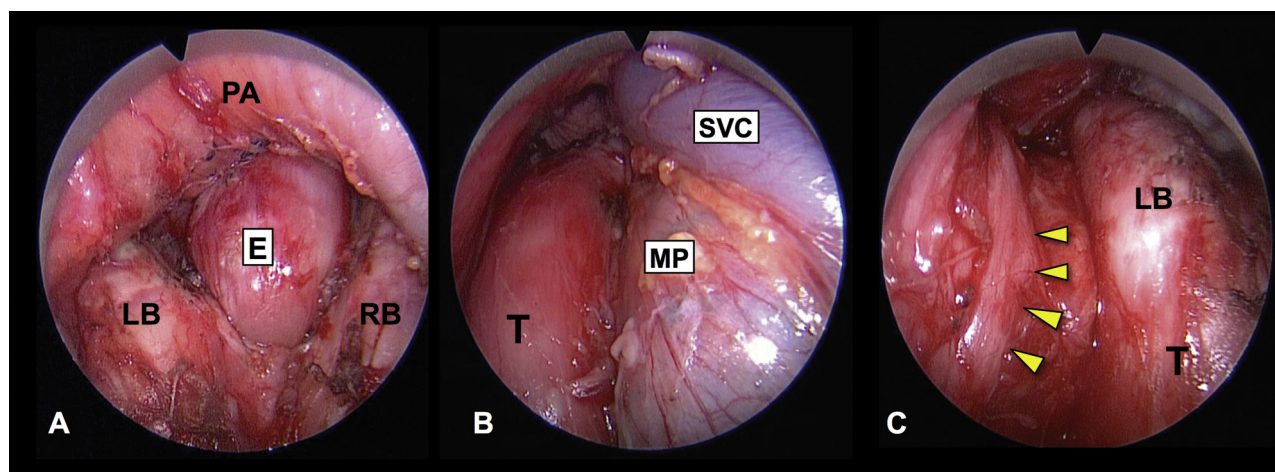


Fig 2. Endoscopic images of video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA). (A) View of subcarinal space after removing all subcarinal lymph nodes. (B) View of right mediastinal pleura after removing right inferior paratracheal lymph nodes. (C) View of left recurrent laryngeal nerve (yellow arrowheads). It is important to identify this anatomical structure before starting dissection and resection of lymph nodes in inferior left paratracheal lymph node compartment. (E = esophagus; LB = left main bronchus; MP = right mediastinal pleura; PA = pulmonary artery; RB = right main bronchus; SVC = superior vena cava; T = trachea.)

metabolic techniques: cN1, cN0 + tumor greater than or equal to 3 cm, and cN0 + tumor smaller than 3 cm.

Results

VAMLA was technically feasible in all patients. Complications occurred in 11 (5.9%) patients: 6 (3.2%) temporary and 2 (1%) permanent left recurrent laryngeal nerve palsies, 1 (0.5%) chyloplethorax diagnosed at thoracotomy, 1 (0.5%) pneumothorax managed with a small-bore chest tube, and 1 (0.5%) hemorrhage from minor mediastinal arteries that required reintervention through the cervicotomy. Regarding the most common complication, left recurrent laryngeal nerve palsy occurred in 8 patients: in 5 of them, the tumor was located in the left side and in the rest of the patients, the tumor was on the right side. VAMLA results were negative in all of these patients. The 2 patients with permanent palsy were successfully treated with voice rehabilitation and no surgical interventions were needed. There were no deaths related to the procedure.

One hundred sixty VAMLA procedures were performed for staging NSCLC (134 men; median age, 66 years; range, 39–83 years). The cN status according to findings of CT and PET were 102 (63.7%) cases of cN0 disease, 36 (22.5%) cases of cN1 disease, and 22 cases of (13.7%) cN2 disease. Operative results are described in Table 2. VAMLA results were positive in 26 (16.2%) patients (N2 disease, 21 patients; N3 disease, 5 patients) and negative in 134 (83.8%) patients. Nine patients with negative VAMLA results were excluded from the analysis because tumor resection was not performed: 2 patients had positive extended cervical mediastinoscopy results, 1 patient had positive results on anterior mediastinotomy, and 6 patients were unfit for a surgical procedure, but their negative VAMLA results served to limit their radiotherapy field. Table 3 shows the clinical characteristics of patients with negative

VAMLA results who underwent lung resection. Characteristics of patients with unsuspected N2–3 disease diagnosed by VAMLA are described in the Appendix. There was 1 false-negative VAMLA result in the subcarinal nodal station located in the limit with the superior paraesophageal nodal station. Pathologic study from the lymphadenectomy performed at lung resection showed N2 disease in the subaortic nodes in 4 patients and in the inferior paraesophageal nodes in 1 patient. For the purpose of this study, these 5 cases were considered true-negative VAMLA results, because these nodal stations do not fall within the exploration range of this technique. Remnants of calcified or fibrotic nodes were identified in 4 patients (2 in the subcarinal station and 2 in the right paratracheal station next to the superior vena cava). None were positive for disease. Staging values of VAMLA were sensitivity, 0.96 (95% CI, 0.81–0.99.3); specificity, 1 (95% CI, 0.97–1); positive predictive value, 1 (95% CI, 0.87–1); negative predictive value, 0.99 (95% CI, 0.95–0.99); and diagnostic accuracy, 0.99 (95% CI, 0.96–0.99). The rate of unsuspected N2–3 disease in the whole series was 18% (26 cases identified at VAMLA and 3 cases at tumor resection (Fig 4). The rate of unsuspected N2–3 disease depending on the presurgical cTNM status was (1) 40.7% for cN1 tumors, (2) 22.2% for cN0 tumors and tumor size equal to or greater than 3 cm, and (3) 6.4% for cN0 tumors and tumor size less than 3 cm (Fig 4). The staging values of the whole staging protocol, including VAMLA and extended cervical mediastinoscopy or parasternal mediastinotomy, were sensitivity, 0.89 (95% CI, 0.73–0.96); specificity, 1 (95% CI, 0.97–1); positive predictive value, 1 (95% CI, 0.87–1); negative predictive value, 0.97 (95% CI, 0.93–0.99); and accuracy, 0.98 (95% CI, 0.94–0.99). Four (3.2%) of 125 patients died after lung resection—2 from pneumonia with respiratory failure, 1 from septic shock, and 1 from hemoptysis probably secondary to a bronchoarterial fistula.

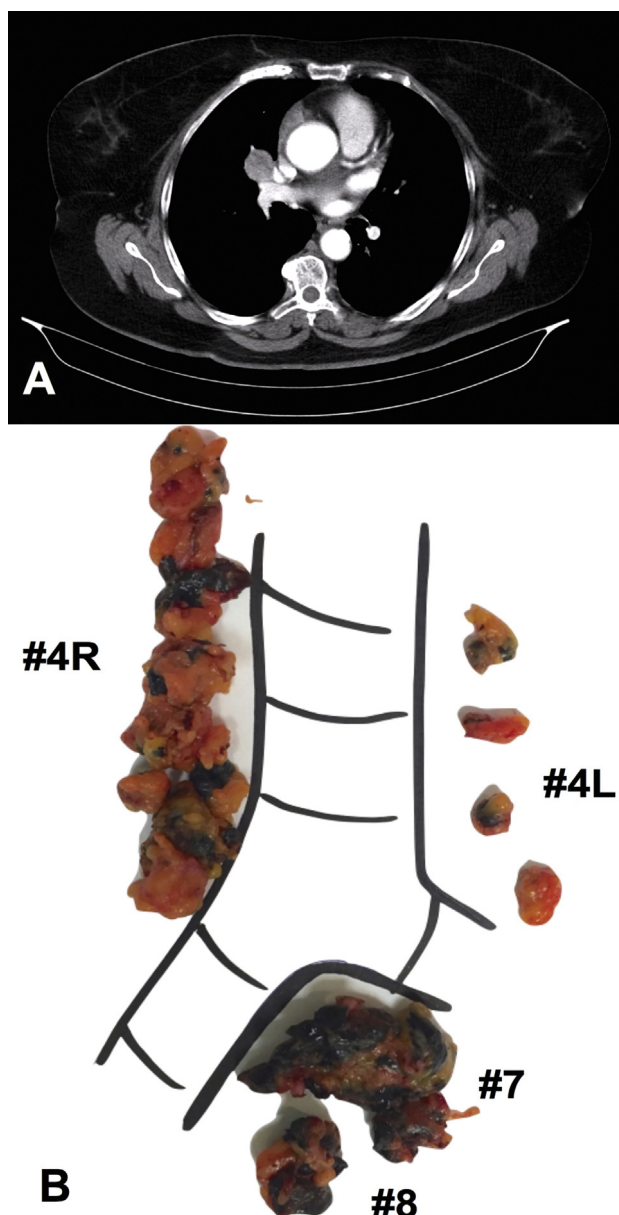


Fig 3. Sixty-year-old female patient with a nodule in the right hilum detected on chest roentgenogram requested for respiratory infection. Computed tomography (CT) of chest showed 32-mm nodule in the middle lobe. Bronchoscopic biopsy results were diagnostic of adenocarcinoma. Positron emission tomography–computed tomography (PET-CT) showed abnormal uptake in nodule. With clinical diagnosis of cT2aN0M0 adenocarcinoma in the right hilum, video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA) was indicated. (B) Scheme of all removed lymph nodes ($n = 24$) from right and left inferior paratracheal nodal stations, subcarinal station, and superior paraesophageal lymph node station. One lymph node in right inferior paratracheal station was positive for malignancy.

Comment

The trend of the current American and European guidelines for preoperative mediastinal node staging for NSCLC [1, 2] is to obtain the highest certainty level before

Table 2. Operative Results

Variable	Mean	Minimum	Maximum	SD
Operation time (min)	91	45	180	25
No. of lymph node stations explored	4.2	3	7	0.9
No. of resected lymph nodes				
Total	18.5	6	47	6.9
Right inferior paratracheal nodes	10.2	1	22	3.9
Left inferior paratracheal nodes	3.6	0	11	2.4
Subcarinal nodes	4.3	1	13	2.5

SD = standard deviation.

lung resection. For this reason, their recommendation is to get tissue confirmation of regional nodal spread except in patients with small (<3 cm) peripheral carcinomas with no evidence of nodal involvement on CT and PET.

Currently, minimally invasive endoscopic techniques (EBUS-FNA and EUS-FNA) are included in the staging

Table 3. Characteristics of Patients with Negative VAMLA Results Who Underwent Lung Resection ($n = 125$)

Variables	Values
Age, y, mean (range)	66 (45–83)
Sex	
Male	105 (84%)
Female	20 (16%)
VAMLA-S days elapsed, mean (range)	12 (4–44)
VAMLA + lung resection at same time	5 (4%)
VAMLA plus other staging procedure	
Extended cervical mediastinoscopy	56 (44.4%)
Mediastinothoracoscopy	2 (1.6%)
Thoracoscopy	2 (1.6%)
Laterality	
Right-sided tumors	56 (44.8%)
Left-sided tumors	66 (52.8%)
Synchronous bilateral tumors	3 (2.4%)
Type of lung resection ($n = 128^a$)	
Lobectomy	73 (57%)
Video-assisted thoracoscopic lobectomy	14 (11.2%)
Pneumonectomy	11 (8.5%)
Bilobectomy	9 (7.2%)
Segmentectomy	9 (7.2%)
Lobectomy and chest wall	6 (4.8%)
Exploratory thoracotomy	4 (3.1%)
Sleeve lobectomy	2 (1.5%)
Histologic type ($n = 128^a$)	
Adenocarcinoma	69 (54%)
Squamous cell	48 (37.5%)
Large cell	8 (6.2%)
Others	3 (2.3%)

^a Three patients required additional lung operations for contralateral synchronous tumor.

VAMLA = video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy; VAMLA-S days elapsed = days between VAMLA and lung resection.

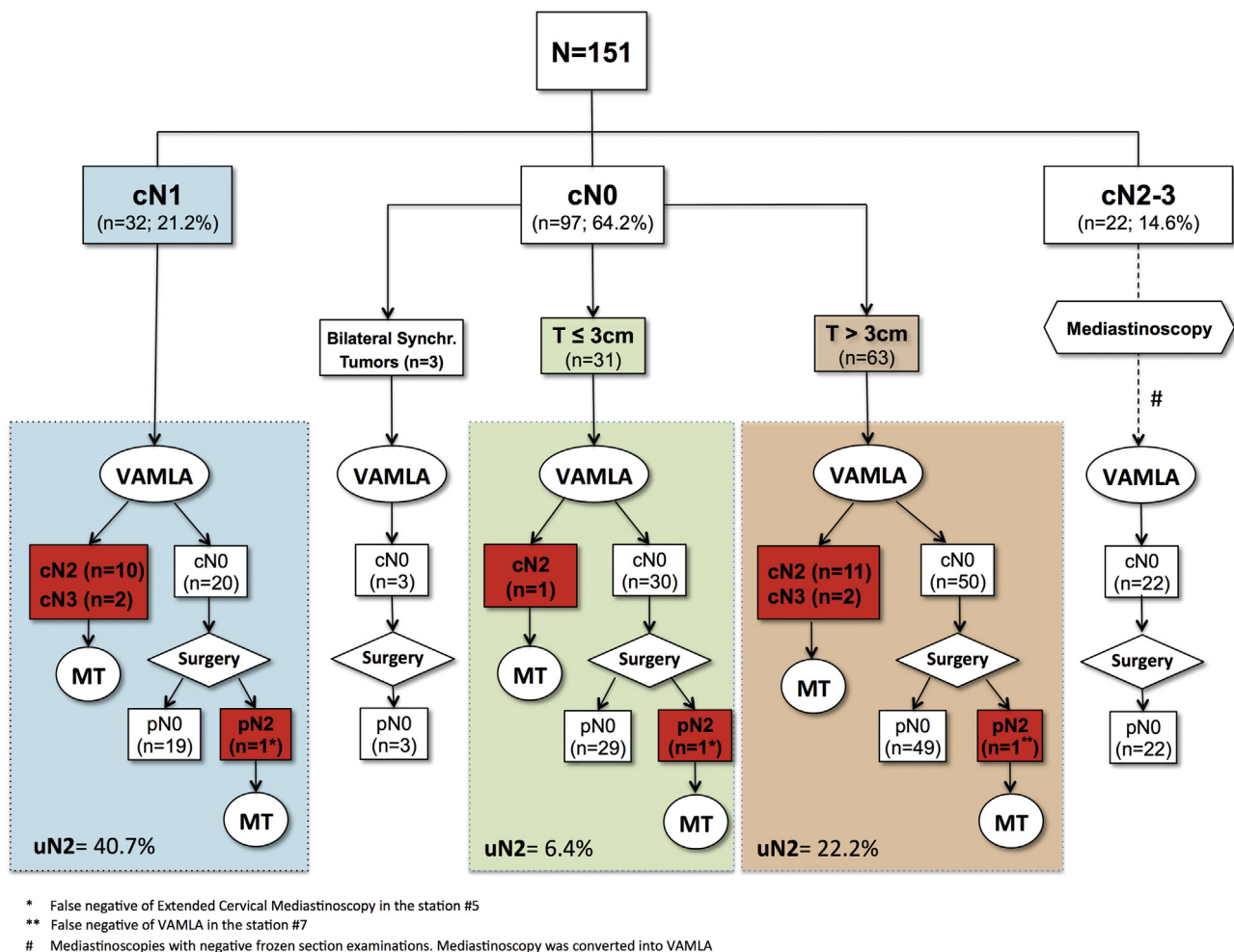


Fig 4. Rate of unsuspected N2 disease depending on presurgical cTNM staging. (MT = multimodality treatment; Synchr. = synchronous; uN2 = unsuspected N2 disease.)

algorithms when they are available. However, their negative results cannot exclude mediastinal node involvement [12], and additional staging procedures such as mediastinoscopy are recommended [1, 2]. The reliability of mediastinoscopy depends on its thoroughness, based on the number of biopsies performed and the number of nodal stations explored [13]. This accounts for the important heterogeneity in the reported sensitivity and negative predictive value that ranges from 0.32 to 0.97 and 0.8 to 0.99, respectively [1, 14]. The main advantage of VAMLA and TEMPLA in comparison with mediastinoscopy is that both techniques allow the complete removal of the mediastinal nodes and the surrounding adipose tissue instead of simply taking biopsy samples from the lymph nodes. Moreover, their developers described specific anatomical landmarks that facilitate learning both techniques, and this is the key to its reproducibility [11, 15]. VAMLA was chosen in our department as the preresection lymphadenectomy technique for staging NSCLC because it was more similar to the mediastinoscopy with which we already felt very comfortable. The videomediastinoscopy that we have performed during the past 20 years included systematic biopsies of the

lymph nodes from the subcarinal and right and left inferior paratracheal nodal stations, but its objective was not the removal of whole nodes together with their surrounding fatty tissue.

Table 4 summarizes the published staging values of VAMLA and TEMPLA and those of the present study. In all series [16–18], the negative predictive value and accuracy are greater than 0.90. Our series, with the largest number of VAMLA reported to date, presents values slightly superior to the range of the published VAMLA results and equal to those of the latest TEMPLA series. Although VAMLA and TEMPLA differ regarding the number of lymph node stations explored and the mean number of nodes removed—8.6 to 30.4 [16, 17] versus 37.9 [18], respectively, they have a similar diagnostic accuracy. These similar staging values are explained by the fact that most metastatic nodes identified with TEMPLA (subcarinal, paratracheal, and subaortic) [18] are also dissected in VAMLA. Although subaortic and paraaortic nodes cannot be reached with VAMLA, all authors using VAMLA cited in this article (Table 4) also performed an extended cervical mediastinoscopy in most patients with left-sided tumors.

Table 4. Staging Values of the Most Representative Published Series of VAMLA and TEMPLA

	VAMLA ^a			TEMLA Zieliński and Colleagues [18]
	Witte and Colleagues [16]	Turna and Colleagues [17]	Present Series	
N	144	89	160	698
Sensitivity	0.88 ^b	0.95	0.96	0.96
Specificity	1 ^b	1	1	1
PPV	1 ^b	1	1	1
NPV	0.98 ^b	0.94	0.99	0.98
Accuracy	0.98 ^b	0.96	0.99	0.99

^a Staging values were calculated based on the lymph node exploration range of this technique (right and left paratracheal and subcarinal lymph node stations). ^b staging values calculated with the data provided by the authors.

NPV = negative predictive value; PPV = positive predictive value; TEMPLA = transcervical extended mediastinal lymphadenectomy; VAMLA = video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy.

The ideal indication for VAMLA is in patients with no enlarged mediastinal nodes. Following the developers of VAMLA [16], we used it in the following situations: central tumors, cN1 disease, tumors larger than 3 cm, left-sided tumors, bilateral synchronous tumors, previous lymphadenectomy in video-assisted thoracoscopic lobectomy, complex operations (including potentially operable patients with extrathoracic metastasis; in this series there were 2 patients with left adrenal metastasis and solitary cerebellar metastasis, respectively), and in elderly patients or patients with poor performance status. This variety of clinical scenarios allowed us to analyze several situations in which there was no suspicion of mediastinal node disease from imaging and metabolic techniques: cN1 disease, cN0 disease, and tumor size ≤ 3 cm, and cN0 disease and tumor size > 3 cm. According to the revised ESTS guidelines on mediastinal staging [2], a rate of unforeseen pN2 disease of 10% is considered acceptable. Focusing on the subgroup of tumors classified as cN1 by CT or PET, or both, the reported rate of unsuspected N2 tumors ranges from 20% to 30% [19–22]. For this subgroup of patients in the present series, VAMLA found a 40.7% rate of unsuspected mediastinal node disease (31.2% N2 disease and 9.5% N3 disease), the highest value reported to date for patients with cN1 tumors. Regarding those patients with tumors classified as cN0 and tumor size greater than 3 cm, Wang and coworkers [23] conducted a meta-analysis that found a rate of unforeseen N2 disease of 6% for tumors less than or equal to 3 cm and of more than 10% for tumors greater than 3 cm. This finding was confirmed in a prospective study by Gómez-Caro and colleagues [24], who found a rate of unsuspected N2 tumors of 14.8% after clinical staging with PET-CT. Again, a higher rate (22.2%) of unsuspected mediastinal node disease in this subgroup of tumors (19% N2 tumors and 3.2% N3 tumors) was found with VAMLA. Finally, the rate of unsuspected N2 disease in 31 patients with cN0 and tumor size less than or equal to 3 cm was 6.4%. This low rate of N2 disease supports the current guidelines indicating that invasive

preoperative evaluation of the mediastinal nodes is not required in stage IA tumors with negative nodal involvement on CT and PET [1, 2]. However, VAMLA could still be useful in situations in which the presence of mediastinal node disease would preclude lung resection, such as in borderline operable patients, in left-sided tumors to complete the lymphadenectomy of nodal stations that cannot be reached from the left side, and as a preresectional lymphadenectomy in video-assisted thoracoscopic lobectomy.

Regarding complications, published series describe a morbidity rate ranging from 6.25% to 9% for VAMLA [16, 17] and 6.6% for TEMPLA [18]. The complication rate of the present series (5.9%) falls within the range of the published results. The most common complication is recurrent laryngeal nerve palsy, occurring in 3.4% to 9% of patients after VAMLA [16, 17] and in 2.3% after TEMPLA [18]. Our 3.2% is within the published range. Turna and associates [17] reported a higher rate of left laryngeal nerve palsy (9%) resulting from the dissection of the left superior paratracheal nodes [19]. Therefore the advice of the promoters of VAMLA to minimize the risk of recurrent laryngeal nerve palsy should be followed carefully: visual identification of the nerve, systematic sampling of left paratracheal nodes, and use of endoclips instead of electrocautery. Regarding mortality, there was no mortality after VAMLA [16, 17], and 5 (0.7%) patients died after TEMPLA, but their deaths were unrelated to the procedure [18].

In this series, patients with N2 and N3 disease diagnosed at VAMLA underwent chemoradiotherapy. Twenty patients with N2 disease were reevaluated after chemoradiotherapy and 6 underwent lung resection. In these patients, restaging was performed with CT and PET, because invasive restaging of the mediastinum is practically impossible after VAMLA. It also is unnecessary because if VAMLA was performed according to guidelines, no significant lymphatic tissue in the upper mediastinum should remain. This is an additional advantage of VAMLA: it avoids invasive mediastinal restaging.

In conclusion, the high rate of unsuspected mediastinal node disease detected by VAMLA in cN1 tumors and in cN0 tumors with tumor size larger than 3 cm suggests that this technique should be included in the current staging algorithms.

The authors wish to thank Martin Hürtgen, MD, from the Department of Thoracic Surgery, Katholisches Klinikum, Marienhof, Koblenz, Germany, and Marcin Zieliński, MD, from the Department of Thoracic Surgery, Pulmonary Hospital, Zakopane, Poland, from whom we learned the principles of transcervical mediastinal lymphadenectomy.

References

- 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.
- Leyn PD, Doooms C, Kuzdzal J, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for

- non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;45:787–98.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Carlsens E. Mediastinoscopy: a method for inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum. *Dis Chest* 1959;4:343–52.
7. Coosemans W, Lerut T, Van Raemdonck D. Thoracoscopic surgery: the Belgian experience. *Ann Thorac Surg* 1993;56:721–30.
8. Hürtgen M, Friedel G, Toomes H, Fritz P. Radical video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA)—technique and first results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:348–51.
9. Zieliński M. Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy: results of staging in two hundred fifty-six patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2:370–2.
10. 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.
11. Witte B, Hürtgen M. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy. *Multimed Man Cardiothorac Surg* 2007 (1018): mmcts.2006.002576. <http://dx.doi.org/10.1510/mmcts.2006.002576>.
12. Dooms C, Tournoy KG, Schuurbiens O, et al. Endosonography for mediastinal node staging of clinical N1 non-small cell lung cancer: a prospective multicenter study. *Chest* 2015;147:209–15.
13. Detterbeck F, Puchalski J, Rubinowitz A, et al. Classification of the thoroughness of mediastinal staging of lung cancer. *Chest* 2010;137:436–42.
14. Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, et al. American College of Chest Physicians. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(3 Suppl):202S–205S.
15. Zieliński M, Kuzdzal J, Nabialek T, Hauer L, Pankowski J, Dziadzio B. Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy. *Multimed Man Cardiothorac Surg* 2006 (1009): mmcts.2005.001693. <http://dx.doi.org/10.1510/mmcts.2005.001693>.
16. Witte B, Wolf M, Huertgen M, Toomes H. Video-assisted mediastinoscopic surgery: clinical feasibility and accuracy of mediastinal lymph node staging. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1821–7.
17. Turna A, Demirkaya A, Ozkul S, Oz B, Gurses A, Kaynak K. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy is associated with better survival than mediastinoscopy in patients with resected non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;146:774–80.
18. Zieliński M, Hauer L, Hauer J, Pankowski J, Szlubowski A, Nabialek T. Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy (TEMLA) for staging of non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Pneumonol Alergol Pol* 2011;79:196–206.
19. Watanabe S, Asamura H, Suzuki K, Tsuchiya R. Problems in diagnosis and surgical management of clinical N1 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2005;79:1682–5.
20. Cerfolio R, Bryant A, Ojha B, Eloubeidi M. Improving the inaccuracies of clinical staging of patients with NSCLC: a prospective trial. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1207–13.
21. Hishida T, Yoshida J, Nishimura M, Nishiwaki Y, Nagai K. Problems in the current diagnostic standards of clinical N1 non-small cell lung cancer. *Thorax* 2008;63:526–31.
22. Kim D, Choi YS, Kim HK, Kim K, Kim J, Shim YM. Heterogeneity of clinical N1 non-small cell lung cancer. *Thorac Cardiovasc Surg* 2014;62:103–8.
23. Wang J, Welch K, Wang L, Kong FM. Negative predictive value of positron emission tomography and computed tomography for stage T1-2N0 non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Clin Lung Cancer* 2012;13:81–9.
24. Gómez-Caro A, Boada M, Cabañas M, et al. False-negative rate after positron emission tomography/computer tomography scan for mediastinal staging in cI stage non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42:93–100.



UNIVERSITAT_{DE}
BARCELONA