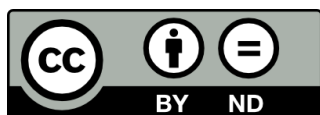




UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Importància de la centralitat tumoral en el carcinoma pulmonar no cèl·lula petita

Mireia Martínez Palau



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència *Reconeixement- SenseObraDerivada 4.0.
Espanya de Creative Commons.*

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia *Reconocimiento - SinObraDerivada 4.0.
España de Creative Commons.*

This doctoral thesis is licensed under the *Creative Commons Attribution-NoDerivatives 4.0.
Spain License.*



UNIVERSITAT DE
BARCELONA



Hospital Universitari
Mútua Terrassa

Importància de la centralitat tumoral en el carcinoma pulmonar no cèl·lula petita

Memòria de tesi doctoral presentada per

Mireia Martínez Palau

per optar al grau de doctora per la Universitat de Barcelona

Director i Tutor de tesi: **Dr. José Sanz Santos** (Cap de servei de
Pneumologia de l'Hospital Universitari Mútua Terrassa. Professor
associat, Departament de Medicina, Facultat de Medicina i
Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona)

Programa de Doctorat Medicina i Recerca Translacional

Facultat de Medicina i Ciències de la Salut

Universitat de Barcelona

Barcelona, Maig 2023

AGRAÏMENTS

Primerament, donar les gràcies als meus pares, per acompanyar-me en aquest llarg camí que és el somni de ser metge. Per què amb vosaltres vaig poder donar les primeres passes, i sense el vostre suport mai hagués pogut arribar fins on sóc avui. I per què sé, que sereu aquí fins al final dels nostres viatges.

Al Dr. José Sanz, el meu director de tesi i també cap de servei. Se'm fa difícil expressar el meu agraïment cap a ell. Amb tu vaig descobrir la passió pel món de la recerca. Llargues han estat les hores recollint bases de dades, però curt es fa el temps quan el dediques a una passió. Tot i haver passat junts una pandèmia, no hem deixat mai de continuar avançant. No canviaria mai el meu company de viatge, i espero poder continuar investigant junts molt de temps.

A la resta de companys del servei de pneumologia; el Dr. Esteban, el Dr. Barreiro, la Dra. Lozano, la Dra. Costa, la Dra. Lapuente, la Dra. Navarro i el Dr. Garcia; i també als que hi han format part en algun moment com la Dra. Hernández, la Dra. Caupena i la Dra. Pribic. De tots vosaltres he pogut aprendre alguna cosa i una petita part de vosaltres també forma part d'aquesta tesi.

També vull donar les gràcies a la Conxi Caro, la bibliotecària del nostre hospital, per ensenyar-me a utilitzar un gestor de referències bibliogràfiques i per la seva ajuda en la correcta citació dels articles d'aquesta tesi.

Per últim, tot i que no menys important, vull agrair al meu amic Joel el suport i ajuda que m'ha donat, que tot i no ser metge, sense ell no hagués estat possible aquesta tesi.

INDEX

ABREVIATURES I ACRÒNIMS	13
ENUMERACIÓ DELS ARTICLES QUE COMPONEN LA TESI	15
RESUM	17
SUMMARY	19
INTRODUCCIÓ	21
1. INTRODUCCIÓ	23
1.1. Carcinoma broncopulmonar	23
1.1.1. Carcinoma pulmonar no cèl·lula petita (CPNCP)	23
1.1.2. Carcinoma pulmonar cèl·lula petita (CPCP)	23
1.2. Epidemiologia del càncer de pulmó	24
1.3. Història del càncer de pulmó	27
1.4. Estadificació del càncer de pulmó	28
1.4.1. Regles generals del sistema TNM	28
1.4.2. Vuitena edició de la classificació TNM del càncer de pulmó	29
1.5. Tècniques utilitzades per al diagnòstic i estadificació	35
1.5.1. Tècniques no invasives	35
1.5.2. Tècniques invasives	38
1.6. Guies per a l'estadificació ganglionar mediastínica preoperatòria	42
1.7. La centralitat tumoral	47
1.7.1. Història de la centralitat tumoral	47
1.7.2. La centralitat tumoral a les guies d'estadificació mediastínica. Controvèrsies actuals	50

JUSTIFICACIÓ	53
2. JUSTIFICACIÓ	55
HIPÒTESIS I OBJECTIUS	57
3. HIPÒTESIS I OBJECTIUS	59
3.1. Hipòtesis	59
3.2. Objectius	60
MATERIAL, MÈTODES I RESULTATS	61
4. MATERIAL, MÈTODES I RESULTATS	63
4.1. <u>Estudi I</u> : Classificació de tumors centrals segons els diferents professionals	63
4.2. <u>Estudi II</u> : La mesura geomètrica de la localització central de tumors pot predir afectació ganglionar en pacients amb càncer de pulmó de cèl·lula no petita cT1N0M0	73
DISCUSSIÓ	83
5. DISCUSSIÓ	85
CONCLUSIONS	97
6. CONCLUSIONS	99
BIBLIOGRAFIA	101
7. BIBLIOGRAFIA	103
PUBLICACIONS RELACIONADES AMB LA TESI	113

INDEX DE FIGURES

Figura 1. Carcinoma pulmonar no cèl·lula petita, variants histològiques.....	23
Figura 2. Carcinoma pulmonar de cèl·lula petita	24
Figura 3. Tumors més freqüentment diagnosticats en el món	25
Figura 4. Número de morts per càncer al món	26
Figura 5. Luther L. Terry a la presentació del primer document que parla de la relació entre el tabac i la salut	28
Figura 6. Estacions ganglionars mediastíniques segons la classificació TNM de l'IASLC.....	33
Figura 7. Projecció postero-anterior i lateral d'una RXT	35
Figura 8. Tall axial d'una TC toràcica en finestra parènquima	36
Figura 9. PET-TC.....	37
Figura 10. USEB lineal.....	39
Figura 11. Algoritme guia de l'ESTS per a l'estadificació mediastínica del CPNCP	44
Figura 12. Algoritme guia per a l'estadificació mediastínica del CPNCP basat en les directrius de l'ACCP	45
Figura 13. Algoritme de la SEPAR per a l'estadificació mediastínica del CPNCP	46
Figura 14. Diagrama del pulmó que mostra la definició de la regió tumoral perihilar/ central segons la definició de SBRT	48
Figura 15. Imatges conceptuals de la definició de centralitat	49
Figura 16. Imatges conceptuals tridimensionals de a) línies concèntriques que sorgeixen de l'hili, b) línies concèntriques que sorgeixen de la línia mitja i c) línies sagitals que sorgeixen de la línia mitja	49
Figura 17. Location index mesurat en un tall de TC axial.....	92
Figura 18. Diferents punts d'inici de la línia tumoral en el location index.....	94

ABREVIATURES I ACRÒNIMS

ACCP	American College of Clinical Pharmacy
AP	Amplada pulmonar
AUC	Àrea sota la corba ROC
CP	Càncer de pulmó
CPNCP	Carcinoma pulmonar no cèl·lula petita
CPCP	Carcinoma pulmonar cèl·lula petita
cTNM	Classificació clínica del TNM
DE	Desviació estàndard
Def.	Definició
DGS	Dissecció ganglionar sistemàtica
DME	Distància del marge extern
DMI	Distància del marge intern
E	Especificitat
ERGE	European Society of Gastrointestinal Endoscopy
ERS	European Respiratory Society
ESTS	European Society of Thoracic Surgeons
FDG	18F-fluorodeoxyglucosa
GECp	Grupo Español de Cáncer de Pulmón
IARC	International Agency for Research on Cancer
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
IC	Interval de confiança
Img.	Imatge
NPS	Nòdul pulmonar solitari
NS/NC	No sap / No contesta
OMS	Organització Mundial de la Salut
PACS	Picture Archiving and Communication System

PET	Tomografia per emissió de positrons
pTNM	Classificació patològica del TNM
OR	Odds ràtio
RIC	Rang interquartílic
ROC	Característica operativa del receptor
RM	Ressonància magnètica
RME	Ràtio del marge extern
RMEC	Ràtio del marge extern central
RMI	Ràtio del marge intern
RMIC	Ràtio del marge extern central
RxT	Radiografia de tòrax
S	Sensibilitat
SBRT	Radioteràpia corporal estereotàctica
SECT	Sociedad Española de Cirugía Torácica
SEICAT	Sociedad Española de Imagen Cardiorácica
SEPAR	Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica
SUVmax	Valor d'absorció estandarditzat del tumor
T	Tumor
TC	Tomografia computeritzada de tòrax
TEMLA	Limfadenectomia mediastínica transcervical estesa
TNM	Classificació tumor, gangli, metàstasi
USE-PAAF	Ultrasonografia endoscòpica amb punció aspirativa amb agulla fina
USEB-PATB	Ultrasonografia endobronquial amb punció aspirativa transbronquial
VAM	Mediastinoscòpia vídeo-assistida
VAMLA	Limfadenectomia mediastínica assistida per vídeo
VPN	Valor predictiu negatiu

ENUMERACIÓ DELS ARTICLES QUE COMPONEN LA TESI

Tesi en format de compendi de publicacions.

La tesi consta de 3 objectius i 2 articles:

1. **Martínez-Palau M**, Trujillo-Reyes JC, Jaen À, Call S, Martínez-Hernández NJ, Provencio M, Vollmer I, Rami-Porta R, Sanz-Santos J. How do we Classify a Central Tumor? Results of a Multidisciplinary Survey from the SEPAR Thoracic Oncology Area. Arch Bronconeumol (Engl Ed). 2021 May;57(5):359-365.

Factor impacte: 6.333

1r quartil (14/66)

Àrea de coneixement: Respiratory System

2. Sanz-Santos J, **Martínez-Palau M**, Jaen À, Rami-Porta R, Barreiro B, Call S, Obiols C, González JM, De Marcos JÁ, Ysamat M, Canales L, Serra M, Belda J. Geometrical Measurement of Central Tumor Location in cT1N0M0 NSCLC Predicts N1 but Not N2 Upstaging. Ann Thorac Surg. 2021 Apr;111(4):1190-1197.

Factor impacte: 5.113

1r quartil (28/213)

Àrea de coneixement: Surgery

RESUM

Títol: Importància de la centralitat tumoral en el carcinoma pulmonar no cèl·lula petita.

Introducció: En pacients amb càncer de pulmó cèl·lula no petita (CPNCP) i mediastí normal en proves d'imatge, els tumors de localització central presenten major afectació mediastínica oculta. Per això, les guies clíniques recomanen estadificació mediastínica invasiva en aquesta situació. No obstant això, les definicions de centralitat tumoral són poc uniformes entre guies.

Hipòtesis i objectius: Existeix disparitat de criteris a l'hora de classificar els tumors centrals entre els diferents professionals, i la localització del tumor dins el pulmó pot ser objectivament determinada mitjançant fórmules geomètriques, podent predir aquestes malaltia ganglionar oculta. Es pretén, en primer lloc, avaluar el grau de familiaritat de diversos conceptes relacionats amb la localització tumoral entre professionals que atenen pacients amb CPNCP al nostre territori. I, en segon lloc, avaluar una nova definició de localització central basada en una mesura geomètrica de la localització del tumor dins del pulmó que podria predir N2, N1 o tots dos.

Mètodes: Per al primer objectiu, es va dissenyar i enviar una enquesta a membres de societats mèdiques nacionals implicades en el maneig del CPNCP. L'enquesta es va estructurar en tres aspectes a avaluar: 1) uniformitat en la definició de localització tumoral central; 2) uniformitat en la classificació de lesions que sobrepassen línies divisòries i 3) capacitat per delimitar lesions en absència de línies divisòries. Per al segon objectiu es va dissenyar un estudi retrospectiu que va incloure pacients amb CPNCP confirmat, radiològicament i metabòlicament estadi T1N0M0 (cT1N0M0), que van ser sotmesos a estadificació mediastínica invasiva i/o resecció pulmonar. La localització central del tumor es va mesurar tenint en compte dues ràtios. La ràtio del marge intern (RMI) i la ràtio del marge extern (RME) es van calcular com la distància des del marge intern del pulmó als dos marges del tumor (intern [RMI], extern [RME]) dividit per l'amplada pulmonar. Es van calcular talls òptims per a RMI i RME. Els tumors

amb valors inferiors als talls es van considerar centrals. Es van estimar prevalences de N1 i N2 i es va realitzar una anàlisi de regressió logística bivariada per predir les probabilitats de malaltia N1 i N2 mitjançant talls de RMI i RME.

Resultats: Pel que fa al primer objectiu, la definició de centralitat més votada va ser «lesions en contacte amb les estructures hiliars» (49,7%). Les línies més escollides per delimitar l'hemitòrax van ser «línies concèntriques a l'hili» (89%). La majoria (92,8%) va considerar els tumors segons a quin costat de la línia divisòria es trobés la major part del seu volum. Un 78,6% va ser capaç de catalogar correctament una lesió central en absència de línies divisòries. Per al segon objectiu es van incloure 209 pacients. La prevalença de malaltia N1 i N2 va ser de l'11% i 5,3%, respectivament. Es van estimar talls de 0,5 per RMI i 0,64 per RME. Ambdues ràtios van predir afectació N1 (ràtio de probabilitats ajustada [IC 95%] 4,2; $p < 0,007$; AUC 0,65) però no van predir malaltia N2.

Conclusions: Hi ha una àmplia variabilitat per classificar lesions tumorals entre els professionals que atenen pacients amb CPNCP. La localització central del tumor es pot avaluar objectivament/geomètricament mitjançant la RMI i RME, i tots dos prediuen N1 upstaging en pacients amb malaltia cT1N0M0. Això és important per a la selecció de pacients i teràpies que requereixen tumors N0.

SUMMARY

Title: Importance of tumor centrality in non-small cell lung carcinoma.

Background: In patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) and a normal mediastinum in imaging tests, centrally located tumors show a greater occult mediastinal involvement rate. For this reason, clinical guidelines recommend invasive mediastinal staging in this situation. However, the definitions of tumor centrality are not uniform between guidelines.

Hypotheses and objectives: There is disparity in criteria when it comes to classifying central tumors between different professionals, and the location of the tumor within the lung can be objectively determined using geometric formulas, being these able to predict hidden lymph node disease. The aim is, first of all, to assess the degree of familiarity with various concepts related to tumor localization among professionals who care for patients with NSCLC in our country. And second, to evaluate a new definition of centrality based on a geometric measure of tumor location within the lung that could predict N2, N1, or both.

Methods: For the first objective, a survey was sent to members of national medical societies involved in the management of NSCLC. The survey was structured into three aspects to be evaluated: 1) uniformity in the definition of central tumor location; 2) uniformity in the classification of lesions that cross dividing lines; and 3) ability to delimit lesions in the absence of dividing lines. For the first objective, a retrospective study that included patients with confirmed NSCLC, radiologically and metabolically staged T1N0M0 (cT1N0M0), who underwent invasive mediastinal staging and/or lung resection was designed. The central tumor location was measured considering two ratios. The inner margin ratio (IMR) and outer margin ratio (OMR) were calculated as the distance from the inner margin of the lung to the two tumor margins (inner [IMR], outer [OMR]) divided by the lung width. Optimal cutoffs were calculated for IMR and OMR. Tumors with values below the cutoffs were considered central. Prevalences of

N1 and N2 upstaging were estimated, and bivariate logistic regression analysis was performed to predict probabilities of N1 and N2 disease using IMR and OMR cutoffs.

Results: Regarding the first objective, "lesions in contact with the hilar structures" (49.7%) was the most voted definition of centrality, while "concentric lines to the hilum" (89%) were the most chosen lines to delimit the hemithorax. The majority of the responders (92.8%) classified tumors based on which side of the dividing line the majority of their volume was located. 78.6% of the responders were able to correctly categorize a central lesion in the absence of dividing lines. For the second objective, 209 patients were included. The prevalence of N1 and N2 disease was 11% and 5.3%, respectively. Cutoffs of 0.5 for IMR and 0.64 for OMR were respectively estimated. Both ratios predicted N1 involvement (adjusted odds ratio [95% CI] 4.2; $p < 0.007$; AUC 0.65) but did not predict N2 disease.

Conclusions: These results reflect a wide variability in classifying lung tumors between physicians who attend lung cancer patients. Central tumor location can be assessed by IMR and OMR, and predicts N1 upstaging in patients with cT1N0M0 disease. This is important for patient selection in therapies requiring N0 tumors.

INTRODUCCIÓ

1. INTRODUCCIÓ

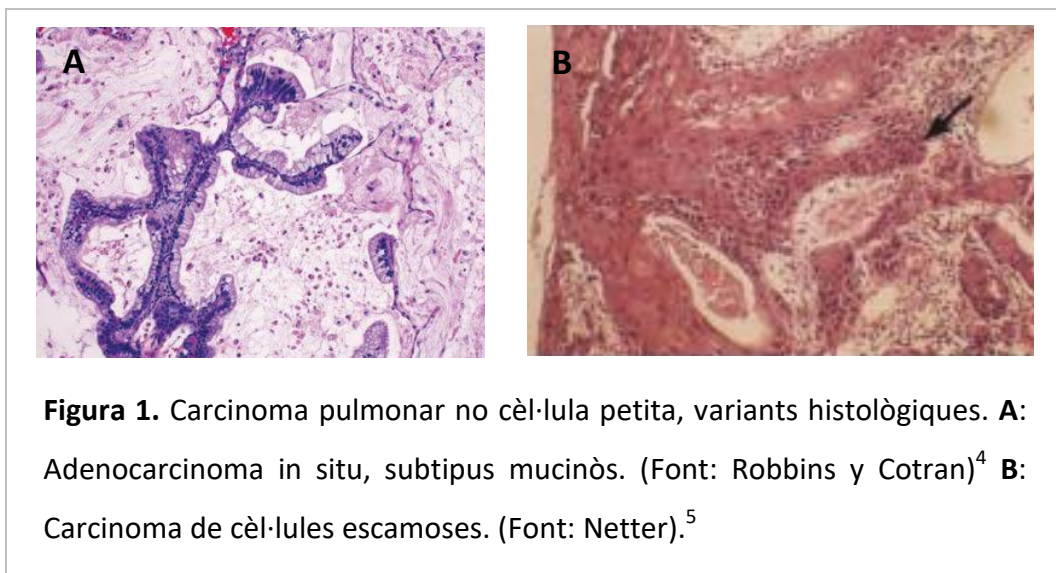
1.1. Carcinoma broncopulmonar

El carcinoma broncopulmonar és el tipus més freqüent de càncer de pulmó (CP), per la qual cosa habitualment s'utilitzen com a sinònims. El carcinoma broncopulmonar té lloc normalment a les cèl·lules bronquials, bronquíols i alvèols.¹ És un dels càncers més prevenibles, ja que el fum del tabac és la principal causa de tots els principals tipus histològics de càncer de pulmó.²

Bàsicament hi ha 2 tipus de carcinoma broncopulmonar, que es tracten de forma molt diversa.³⁻⁵

1.1.1. Carcinoma pulmonar no cèl·lula petita (CPNCP)

Aquest representa el 80-85% de tots els CP. Dins d'aquest grup, els més freqüents són l'adenocarcinoma, el carcinoma escamós i el carcinoma de cèl·lula gran. Tot i agrupar-se tots junts, tenen diferents tractaments i pronòstics.



1.1.2. Carcinoma pulmonar cèl·lula petita (CPCP)

També anomenat carcinoma microcític o *oat cell*, representa el 10-15% de tots els CP. Aquest tipus de càncer acostuma a presentar un creixement més ràpid que el CPNCP.

Aproximadament un 70% dels pacients presenten un estadi avançat al moment del diagnòstic, però d'altra banda, acostuma a respondre bé a quimioteràpia i radioteràpia.

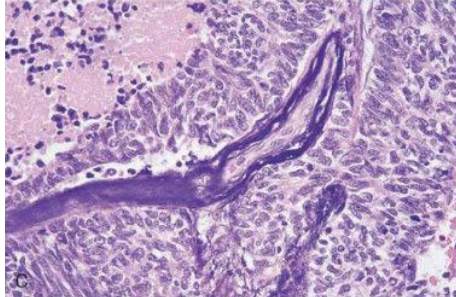
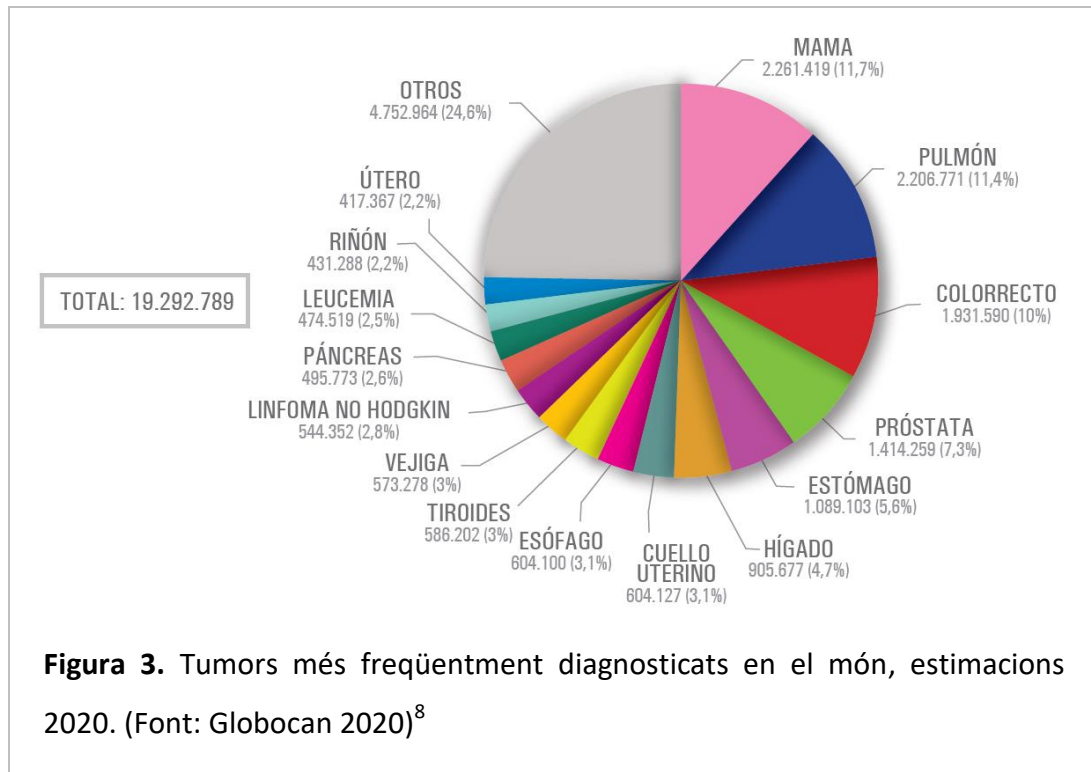


Figura 2. Carcinoma pulmonar de cèl·lula petita. (Font: Robbins y Cotran)⁴

1.2. Epidemiologia del càncer de pulmó

El càncer és un important problema de salut pública a escala mundial i continua constituint una de les principals causes de morbi-mortalitat.⁶

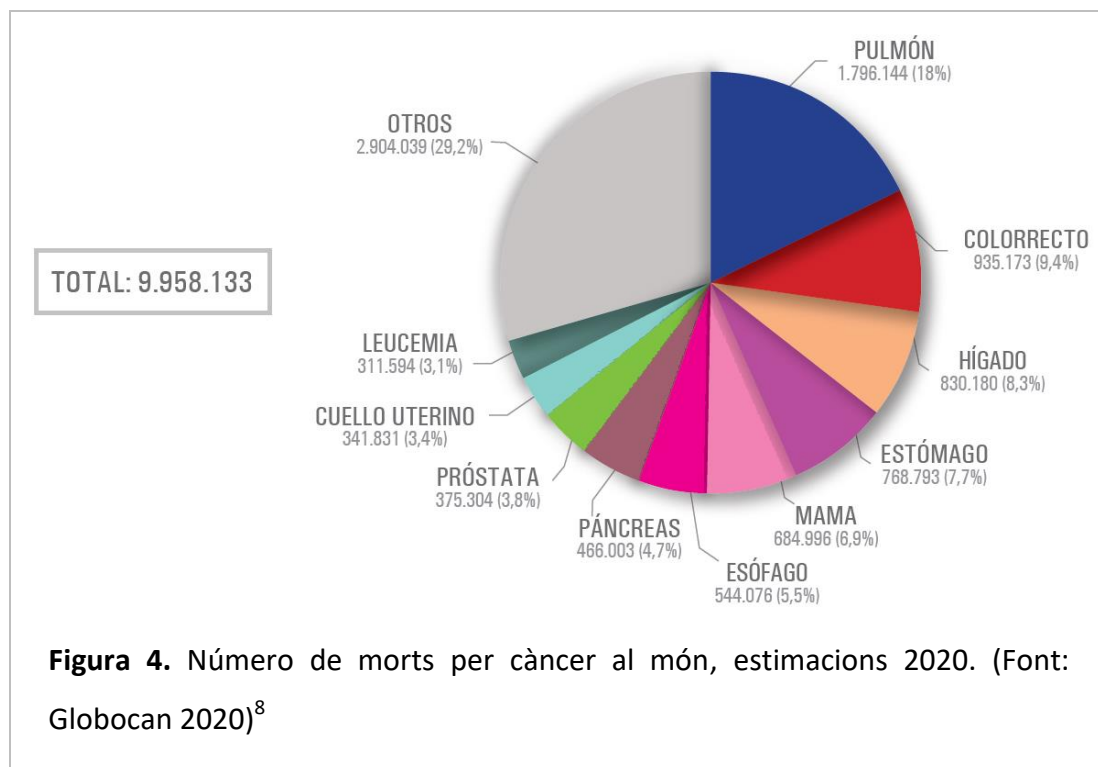
L'International Agency for Research on Cancer (IARC), que forma part de l'Organització Mundial de la Salut (OMS), estimà que l'any 2018 es van diagnosticar 18,1 milions de casos de càncers al món, nombre que va augmentar fins a 19,3 milions l'any 2020. Les estimacions a nivell mundial indiquen que el nombre de casos nous continuarà augmentant a les dues pròximes dècades fins a 30,2 milions de casos nous a l'any en el 2040. Pel que fa a la mortalitat, aquesta va ser d'aproximadament 9,9 milions l'any 2020. Els tumors més freqüentment diagnosticats l'any 2020 van ser els de mama (que ocupa la primera posició), pulmó, còlon i recte, pròstata i estómac.⁷



El càncer és la segona causa de mortalitat al món. Igual que amb la incidència, s'espera un increment de la mortalitat en els pròxims anys, estimant-se la mortalitat en més de 16 milions de casos el 2040. El càncer responsable de major nombre de morts a nivell mundial va ser el càncer de pulmó (18,0% del total de morts per càncer), seguit del càncer colorectal (9,4%).⁸

L'OMS estimà aproximadament 1,8 milions de casos nous i més d'1,5 milions de morts causades per càncer de pulmó el 2012.¹ Als Estats Units, gairebé una quarta part de totes les morts per càncer es deuen al CP, el 82% dels quals és directament causat pel tabaquisme. Això es tradueix en aproximadament 107.870 morts per CP atribuïbles al tabaquisme el 2021, amb 3.590 addicionals a causa de l'exposició al fum del tabac de forma passiva, deixant un residu de 20.420 morts per càncer de pulmó.⁶

A Espanya, la mortalitat per càncer l'any 2020 va ser de 113.000 casos, i s'estima que serà de més de 160.000 casos per a l'any 2040, sent per al càncer de pulmó de 22.930 casos (20,3%) el 2020.⁷



En els últims anys s'ha descrit un descens de la incidència de càncer de pulmó en homes a causa de la reducció de l'hàbit tabàquic; juntament amb un clar augment en el càncer de pulmó en dones, a causa de la seva incorporació al consum de tabac. Tot i això, el consum de tabac continua sent superior en homes que en dones, d'acord amb les dades d'EUROSTAT per a l'any 2014, amb un 26,2% d'homes i un 18,5% de dones.⁷

La supervivència dels pacients amb càncer a Espanya és semblant a la dels països del nostre entorn. La supervivència neta a 5 anys del diagnòstic de càncer dels pacients diagnosticats en el període 2008-2013 a Espanya va ser de 55,3% als homes i de 61,7% a les dones.⁷ Les baixes taxes de supervivència del CP reflecteixen la gran proporció de pacients amb malaltia metastàtica al moment del diagnòstic (57%), per als quals la taxa de supervivència relativa a 5 anys és del 7%. No obstant això, la supervivència a 5 anys per a la malaltia en estadi localitzat és del 63%. Tenint en compte això, és evident la importància de determinar l'extensió anatòmica del CP per a l'elecció del tractament, estimar supervivència i evitar proves innecessàries.⁹⁻¹⁰

1.3. Història del càncer de pulmó

Abans del segle XX, el càncer de pulmó era vist com una curiositat mèdica, massa rara per a presentar importància a la pràctica clínica. A mitjans de segle, amb l'aparició de la pandèmia tabàquica després de la Primera Guerra Mundial, el CP es va anar establint de forma ferma com a una de les principals causes de mort per càncer a Amèrica del Nord i Europa.¹ A finals del segle XX ja era la principal causa de mort per càncer en els països desenvolupats.

El rei Jaume I d'Anglaterra va ser dels primers a relatar els efectes adversos del tabac el 1604¹, però no va ser fins segles més tard, a la dècada dels anys 30, que es va començar a sospitar del vincle entre el tabaquisme i el càncer de pulmó per part de diferents metges, quan es va observar un augment de la prevalença d'aquesta malaltia (inusual fins aleshores), entre els quals destaca el biòleg Raymond Pearl el 1938 que va establir l'impacte devastador del tabac.¹¹ No seria però fins als anys 50 que el tabac s'establiria com una causa ferma de CP, i finalment l'any 1964 Luther L. Terry publicaria el primer informe del Surgeon General's Reports, on es reconeixia el tabaquisme com a causa de CP, i que sovint es considera un punt d'inflexió en el reconeixement dels efectes perjudicials per a la salut de fumar tabac.¹² Per desgràcia, encara passarien 3 dècades més fins que la indústria del tabac públicament reconegués aquesta associació.

En resum, la història del CP està plena de controvèrsia, política, interessos financers i pessimisme.

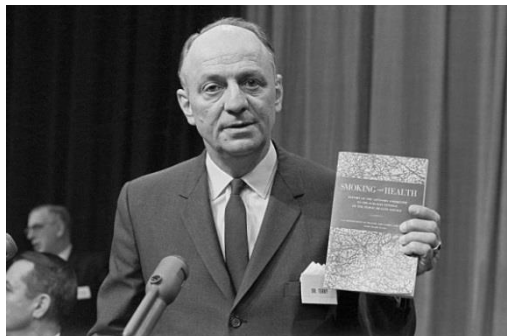


Figura 5. Luther L. Terry a la presentació del primer document que parla de la relació entre el tabac i la salut.¹³

1.4. Estadificació del càncer de pulmó

La classificació segons el grau d'extensió anatòmica de la classificació tumor, gangli, metàstasi (TNM) permet una descripció estandarditzada dels tumors pulmonars, la comparació de resultats entre els diferents estudis clínics i encaixar els pacients en estadis dins dels quals el pronòstic i l'estratègia terapèutica siguin similars.¹⁴

1.4.1. Regles generals del sistema TNM

El sistema TNM es basa en l'avaluació de tres components:¹⁵

- **T** – Extensió del tumor primari.
- **N** – Absència o presència i extensió de les metàstasis als ganglis limfàtics regionals.
- **M** – Absència o presència de metàstasis a distància.

L'addició de números a aquests tres components indica l'extensió de la malaltia.

Així mateix, per a cada component es descriuen dues classificacions, a saber:

- **Classificació clínica (cTNM):** és aquella basada en l'evidència adquirida abans d'iniciar el tractament, com pot ésser l'exploració física, tècniques d'imatge, endoscòpia, biòpsia i exploració quirúrgica.

- **Classificació patològica (pTNM):** és aquella basada en els resultats adquirits de l'estudi anatomopatològic després de la cirurgia, i serveix per a guiar tractaments adjuvants i ajudar a estimar el pronòstic i resultats finals.

1.4.2. Vuitena edició de la classificació TNM del càncer de pulmó

Actualment i des de gener 2017, està en vigor la vuitena classificació del TNM, elaborada per l'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC).¹⁵⁻¹⁷

1.4.2.1. Component T - Tumor primari

- **TX:** El tumor primari no pot ser avaluat.
- **T0:** Sense evidència de tumor primari.
- **Tis:** Carcinoma in situ.
- **T1:** Tumor ≤ 3 cm en el seu diàmetre major, rodejat per pulmó o pleura visceral, sense evidència per broncoscòpia d'invasió més proximal que al bronqui lobar.
 - **T1mi:** Adenocarcinoma mínimament invasiu.
 - **T1a:** Tumor ≤ 1 cm en el seu diàmetre major.
 - **T1b:** Tumor > 1 cm però ≤ 2 cm en el seu diàmetre major.
 - **T1c:** Tumor > 2 cm però ≤ 3 cm en el seu diàmetre major.
- **T2:** Tumor > 3 cm però ≤ 5 cm, o qualsevol tumor que afecta el bronqui principal sense afectar la carina, envaeix la pleura visceral o presenta atelèctasi / pneumonitis obstructiva.
 - **T2a:** Tumor > 3 cm però ≤ 4 cm en el seu diàmetre major.
 - **T2b:** Tumor > 4 cm però ≤ 5 cm en el seu diàmetre major.
- **T3:** Tumor > 5 cm però ≤ 7 cm en el seu diàmetre major, o qualsevol tumor que envaeix la pleura parietal, la paret toràcica, el nervi frènic o el pericardi parietal; o múltiples nòduls en el mateix lòbul pulmonar.
- **T4:** Tumor > 7 cm, o qualsevol tumor que envaeix el diafragma, el mediastí, el cor, els grans vasos, la tràquea, el nervi laringi recurrent, l'esòfag, els cossos vertebrals o la carina; o múltiples nòduls en diferent lòbul pulmonar ipsilateral.

1.4.2.2. Component N - Ganglis limfàtics regionals

- **NX:** L'afectació ganglionar no pot ser avaluada.
- **N0:** Sense evidència d'afectació ganglionar metastàtica.
- **N1:** Metàstasi ganglionar peribronquial ipsilateral i/o hiliar i intrapulmonar ipsilateral, inclús per extensió directa.
- **N2:** Metàstasi ganglionar mediastínica ipsilateral i/o subcarinal.
- **N3:** Metàstasi ganglionar mediastínica contralateral, hiliar contralateral, supraclavicular o escalènica.

1.4.2.3. Component M - Metàstasi a distància

- **M0:** Sense evidència de metàstasi a distància.
- **M1:** Metàstasi a distància.
 - **M1a:** Múltiples nòduls en diferent lòbul pulmonar contralateral, nòduls malignes pleurals/pericàrdics o vessament pleural/pericàrdic maligne.
 - **M1b:** Metàstasi extratoràcica única en un únic òrgan.
 - **M1c:** Metàstasi extratoràciques múltiples en un o múltiples òrgans.

1.4.2.4. Estacions ganglionars

Actualment, els ganglis limfàtics es classifiquen en diferents estacions ganglionars definides per la IASLC segons la seva localització. En aquest mapa, totes les estacions ganglionars estan definides per límits anatòmics precisos, fàcils de reconèixer per tècniques d'imatge i per inspecció durant les exploracions invasives.¹⁴

Els límits anatòmics de les diferents estacions ganglionars són els següents:

- **1: Cervicals baixos, supraclaviculars i externals.**
 - Marge superior: Marge inferior del cartílag cricoide.
 - Marge inferior: Clavícules bilaterals i, en el centre, marge superior del manubri esternal.

- **2R: Paratraqueals alts drets.**
 - Marge superior: Àpex del pulmó i espai pleural i, en el centre, marge superior del manubri esternal.
 - Marge inferior: Intersecció del marge superior de la vena innominada amb la tràquea.
- **2L: Paratraqueals alts esquerres.**
 - Marge superior: Àpex del pulmó i espai pleural i, en el centre, marge superior del manubri esternal.
 - Marge inferior: Marge superior de la crossa aòrtica.
- **3a: Prevasculars.**
 - Drets:
 - Marge superior: Àpex del tòrax.
 - Marge inferior: Carina traqueal.
 - Marge anterior: Marge posterior de l'estèrnum.
 - Marge posterior: Marge anterior de la vena cava superior.
 - Esquerres:
 - Marge superior: Àpex del tòrax.
 - Marge inferior: Carina traqueal.
 - Marge anterior: Marge posterior de l'estèrnum.
 - Marge posterior: Artèria caròtida esquerra.
- **3p: Retrotraqueals.**
 - Marge superior: Àpex del tòrax.
 - Marge inferior: Carina traqueal.
- **4R: Paratraqueals baixos drets.** Inclou els ganglis paratraqueals drets i els pretraqueals que s'estenen fins al marge lateral esquerra de la tràquea.
 - Marge superior: Intersecció del marge superior de la vena innominada amb la tràquea.
 - Marge inferior: Marge inferior de la vena àcigos.
- **4L: Paratraqueals baixos esquerres.** Inclou els ganglis a l'esquerra del marge lateral esquerra de la tràquea, medial al lligament arteriós.

- **5: Subaòrtics (finestra aorto-pulmonar).** Inclou els ganglis subaòrtics laterals al lligament arteriós.
 - Marge superior: Marge inferior de la crossa aòrtica.
 - Marge inferior: Marge superior de l'artèria pulmonar esquerra.
- **6: Paraaòrtics (aorta ascendent o frènic).** Inclou els ganglis anteriors i laterals a l'aorta ascendent i la crossa aòrtica.
 - Marge superior: Línia tangencial al marge superior de la crossa aòrtica.
 - Marge inferior: Marge inferior de la crossa aòrtica.
- **7: Subcarinals.**
 - Marge superior: Carina traqueal.
 - Marge inferior: Marge superior del bronqui lobar inferior esquerre en el costat esquerre, i marge inferior del bronqui intermediari en el costat dret.
- **8: Paraesofàgics.** Inclou els ganglis adjacents a la paret de l'esòfag, excloent els ganglis subcarinals.
 - Marge superior: Marge superior del bronqui lobar superior esquerre en el costat esquerre, i marge inferior del bronqui intermediari en el costat dret.
 - Marge inferior: Diafragma.
- **9: Lligament pulmonar.** Inclou els ganglis situats dins del lligament pulmonar.
 - Marge superior: Vena pulmonar inferior.
 - Marge inferior: Diafragma.
- **10: Hiliars.** Inclou els ganglis immediatament adjacents als bronquis principals i vasos hiliars, incloent la part proximal de les venes pulmonars i de l'artèria pulmonar principal.
 - Marge superior: Marge inferior de la vena àcigos al costat dret, i marge superior de l'artèria pulmonar en el costat esquerre.
 - Marge inferior: Regió interlobar.
- **11: Interlobars.** Inclou els ganglis entre l'origen dels bronquis lobars.
- **12: Lobars.** Inclou els ganglis adjacents al bronqui lobar.
- **13: Segmentaris.** Inclou els ganglis adjacents al bronqui segmentari.
- **14: Subsegmentaris.** Inclou els ganglis adjacents al bronqui subsegmentari.

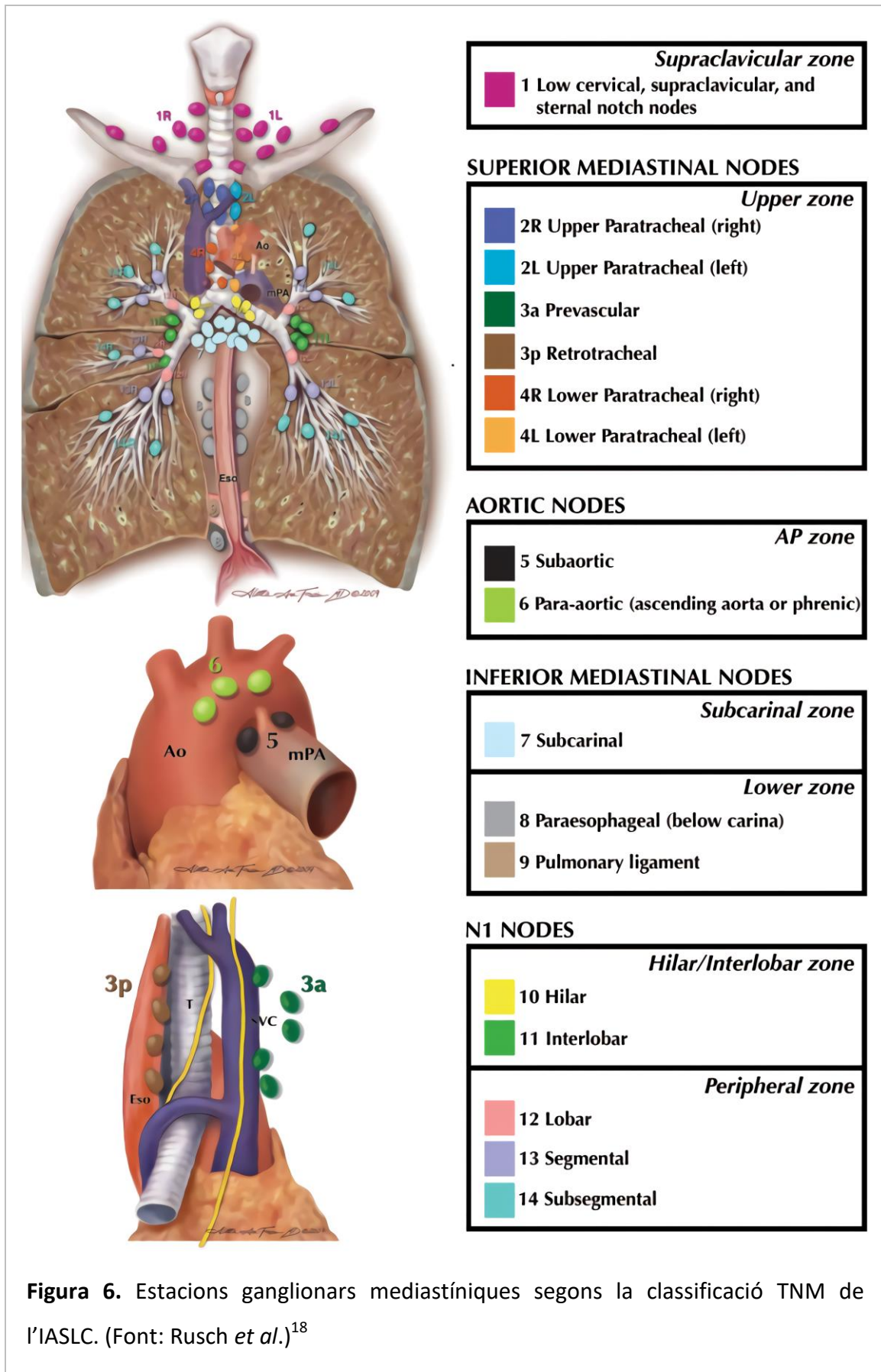


Figura 6. Estacions ganglionars mediastíniques segons la classificació TNM de l'IASLC. (Font: Rusch *et al.*)¹⁸

1.4.2.5. Estadis

L'agrupació dels diferents tumors en estadis permet homogeneïtzar grups respecte al seu tractament i supervivència.

Estadi	Component T	Component N	Component M
Carcinoma ocult	TX	N0	M0
Estadi 0	Tis	N0	M0
Estadi IA1	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
Estadi IA2	T1b	N0	M0
Estadi IA3	T1c	N0	M0
Estadi IIA	T2b	N0	M0
Estadi IIB	T1a-c, T2a-b	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadi IIIA	T1a-c, T2a-b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0, N1	M0
Estadi IIIB	T1a-c, T2a-b	N3	M0
	T3, T4	N2	M0
Estadi IIIC	T3, T4	N3	M0
Estadi IVA	Qualsevol T	Qualsevol N	M1a-b
Estadi IVB	Qualsevol T	Qualsevol N	M1c

1.5. Tècniques utilitzades per al diagnòstic i estadificació

Una àmplia varietat de tècniques estan disponibles com a mètodes per a establir el diagnòstic definitiu de CP i la seva extensió. L'objectiu principal a l'hora de seleccionar un mètode diagnòstic o un altre és maximitzar el rendiment del procediment seleccionat tant per al diagnòstic com per a l'estadificació i evitar proves invasives innecessàries per al pacient, amb especial atenció al pla de tractament.¹⁹

1.5.1. Tècniques no invasives

1.5.1.1. Radiografia de tòrax (RxT)

La RxT és habitualment la primera prova que permet sospitar la presència d'un CP. A més del seu valor diagnòstic, on es pot veure un nòdul o una massa, també pot ser decisiva per a establir el grau d'extensió i simplificar el procés d'estadificació, ja que pot mostrar vessament pleural, invasió mediastínica, nòduls contralaterals o destrucció de vèrtebres o costelles. En alguns casos, la troballa radiològica no és la lesió tumoral, sinó una conseqüència d'aquesta en estar en contacte amb altres estructures, com podria ser la presència d'una atelèctasi.¹⁴

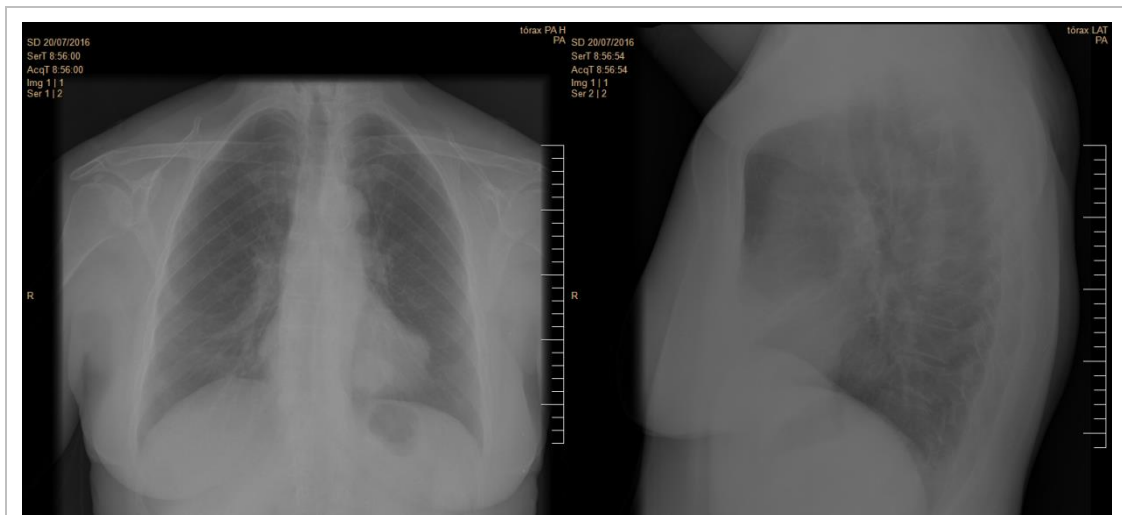


Figura 7. Projectió postero-anterior i lateral d'una RxT, on s'aprecia una lesió nodular retrocardíaca a lòbul inferior esquerre tant en la projectió postero-anterior com lateral. (Font pròpia)

1.5.1.2. Tomografia computeritzada de tòrax (TC)

Després de la RxT, la TC és la següent prova diagnòstica d'imatge, ja que proporciona informació rellevant en el procés d'estadificació. En relació amb el tumor primari (T), la TC continua sent la millor prova per a l'estudi anatòmic global del tòrax. Permet obtenir una informació detallada sobre la mida, la localització, les relacions anatòmiques amb estructures veïnes i pot detectar nòduls de petit tamany, habitualment no detectables a la RxT. Per altra banda, els signes radiològics suggestius d'invasió d'estructures mediastíniques que implicarien irresecabilitat són poc fiables, i no és acceptable rebutjar la cirurgia únicament sobre la base d'aquestes troballes.¹⁴ Per a la detecció de malaltia mediastínica, la TC té una baixa sensibilitat (S) (55%) i especificitat (E) (81%), pel que és impossible recolzar-se només en la TC per a l'estudi del mediastí, i cal complementar el seu estudi amb la PET o PET-TC.²⁰

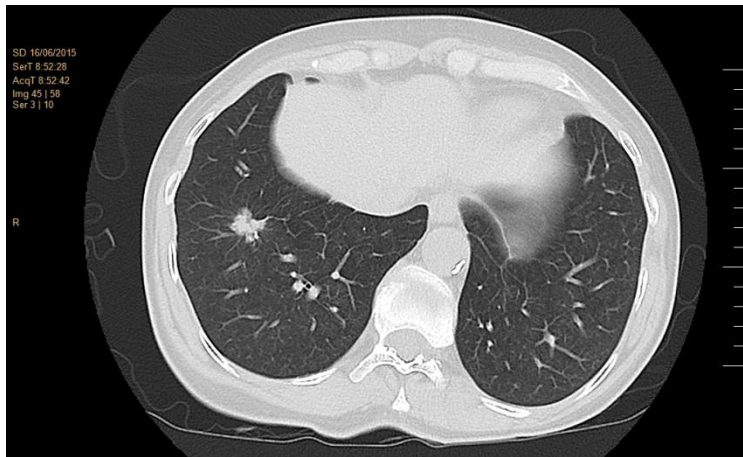


Figura 8. Tall axial d'una TC toràcica en finestra parènquima d'un pacient amb un nòdul pulmonar a lòbul inferior dret sospitós de CP. (Font pròpia)

1.5.1.3. Tomografia per emissió de positrons (PET)

La PET és una tècnica de medicina nuclear basada en la major activitat metabòlica de les cèl·lules neoplàsiques. Habitualment s'utilitza glucosa marcada amb un isòtop radioactiu (18F-fluorodeoxyglucosa (FDG)), i la captació de les lesions es compara amb

la de l'artèria pulmonar per la FDG.²¹ La PET, sola o en combinació amb la TC, permet augmentar la S per a detectar malaltia mediastínica oculta fins al 80-90% i la E fins al 85-95%, així com aportar informació important sobre la presència de metàstasis extratoràciques.^{20,21}

No obstant això, la S de la PET disminueix per als ganglis limfàtics amb mida normal (diàmetres <7-10 mm).²² De la mateixa forma, s'han descrit 3 situacions clíniques que s'associen a major taxa de falsos negatius en la PET-TC per a la detecció de malaltia mediastínica. La primera d'elles són els tumors de >3 cm, on el percentatge de malaltia N2 en aquests pacients classificats com a N0 en la PET-TC és del 6-14.8%. La segona és la presència de malaltia N1 en la PET-TC, on la prevalença de malaltia N2 oculta és del 26%.²³⁻²⁴ Finalment, tenim els tumors de localització central, on s'ha vist que en els nòduls pulmonars (T <3 cm) amb localització central també hi ha associat un 21.6% casos amb malaltia mediastínica oculta.²⁵ Inclús dins dels nòduls de localització central, el tamany del mateix s'associa a major risc de malaltia mediastínica oculta.²⁶

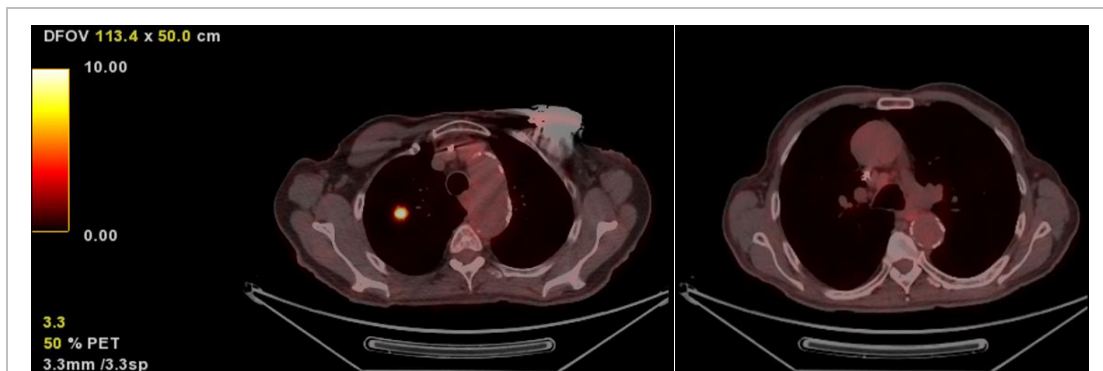


Figura 9. PET-TC on s'aprecia un nòdul pulmonar sòlid intensament hipermetabòlic a lòbul superior dret, amb lleu fixació de FDG a l'adenopatia paratraqueal dreta baixa. (Font pròpia)

1.5.2. Tècniques invasives

En pacients amb CPNCP i sense malaltia metastàtica, l'afectació mediastínica és l'element més important en l'elecció del tractament i és el que determina el pronòstic. La importància d'una bona estadificació mediastínica ve donada del fet que els malalts amb afectació mediastínica no es beneficiaran d'un tractament quirúrgic directe.²⁰ En la majoria dels casos, tant dels resultats positius com negatius de les proves d'imatge, s'ha de fer confirmació histològica per mètodes invasius o mínimament invasius.

1.5.2.1. No quirúrgiques / Endoscòpiques / Mínimament invasives

1.5.2.1.1. Ultrasonografia endobronquial amb punció aspirativa transbronquial (USEB-PATB)

La ultrasonografia endobronquial (USEB) permet estudiar les estacions ganglionars mediastíniques altes i baixes (2R/2L, 4R/4L, 7, 10, 11 i 12). Quan s'acompanya de la ultrasonografia endoscòpica (USE), es pot arribar a estudiar també les estacions 8 i 9.²⁰

Les guies d'estadificació mediastínica publicades per la ESTS (European Society of Thoracic Surgeons), la ERGE (European Society of Gastrointestinal Endoscopy) i la ERS (European Respiratory Society) recomanen l'avaluació de les estacions ganglionars 4L, 4R i 7, i si estan presents, també les estacions 2R i 2L; amb presa de mostres de tots els ganglis amb un diàmetre >5 mm i/o que tenen avidesa per la FDG en la PET.²⁷ Per evitar contaminació, s'hauria de punxionar primer les estacions amb pitjor pronòstic (N3), continuar amb les estacions mediastíniques ipsilaterals (N2) i finalment punxionar les estacions hiliars (N1) en cas d'absència d'un resultat positiu durant el procediment segons el dictamen d'un patòleg "in situ".²⁰

En casos de negativitat de la USEB-PATB, les guies recomanen estadificació quirúrgica de comprovació, tot i que recentment s'ha publicat un metanàlisi que qüestiona aquesta estratègia clínica, al menys de forma generalitzada.²⁸



Figura 10. USEB lineal, on es mostra un gangli subcarinal de 5.4 x 10.4 mm. (Font pròpia)

En una metaanàlisi, publicat per Gu *et al.*, la S de la USEB-PATB per a l'estadificació mediastínica va ser del 93% i l'E 100%, amb una prevalença agrupada de malaltia mediastínica del 53,2%.²⁹ L'anàlisi per subgrups destaca que la selecció de pacients amb ganglis anormals a la TC o PET, així com la disponibilitat de diagnòstic "in situ" immediat, són factors independents que incrementen la S global fins a valors de 94% i del 97%, respectivament.²⁹ En absència de diagnòstic citohistològic immediat, el rendiment diagnòstic està en funció del nombre de puncions aspiratives que es fan per gangli. Així, la S per a una sola punció és del 69,8%, del 83,7% per a dos puncions i del 95,3% per tres puncions; mentre que el VPN és del 86,5, del 92,2 i del 97,6%, respectivament.³⁰ L'alta precisió diagnòstica de l'USEB per a l'estadificació ganglionar mediastínica es pot mantenir fins i tot en ganglis de diàmetre <1 cm¹⁴, fet que s'ha demostrat en diversos estudis amb pacients amb CP i mediastí normal per proves d'imatge, on l'USEB-PATB va demostrar una S 89-92.3%, una E 100% i un VPN 96.3-98.9% en la detecció de metàstasis ganglionars.³¹

1.5.2.1.2. Ultrasonografia endoscòpica amb punció aspirativa amb agulla fina (USE-PAAF)

La ultrasonografia endoscòpica (USE) és una tècnica mínimament invasiva que permet estudiar les estacions ganglionars 3P, 2R, 2L, 5, 7, 8 i 9. La USE-PAAF té una S del 83% i una E del 97% en l'estadificació mediastínica del CPNCP. En els pacients sense ganglis patològics en les proves d'imatge, la S disminueix fins al 58%. La punció de ganglis a través de l'esòfag també es pot fer mitjançant un ecobroncoscopi, i aquesta tècnica s'anomena USE(B)-PAAF.^{14,23}

1.5.2.1.3. Combinació de la ultrasonografia endobronquial i endoscòpica

La combinació de la USEB i USE permet un accés complementari a totes les estacions mediastíniques excepte l'estació 6. La combinació de les dues tècniques augmenta la S de la USEB-PATB un 12%.¹⁴

1.5.2.2. Quirúrgiques

Les tècniques quirúrgiques estan descrites des de fa dècades, però des de la introducció de les tècniques endoscòpiques mínimament invasives estan començant a entrar en desús. Actualment, no són la primera tècnica d'elecció i han quedat relegades per a la comprovació d'un resultat anatomopatològic negatiu de les tècniques mínimament invasives o en centres on no es disposa d'aquestes.^{14,20}

1.5.2.2.1. Mediastinoscòpia cervical, les seves variants i mediastinotomia

La mediastinoscòpia cervical és una tècnica que va descriure Carlens el 1959. Es practica sota anestèsia general i consisteix en una incisió a l'alçada de la forquilla esternal i la introducció d'un aparell anomenat mediastinoscopi, que pot estar dotat de càmera (vídeo-mediastinoscòpia [VAM]). La mediastinoscòpia permet la visualització directa del mediastí i la seva relació amb el tumor primari. La mediastinoscòpia cervical aconsegueix l'exploració i la presa de biòpsies de les estacions ganglionars paratraqueals dretes i esquerres, superiors e inferiors, i l'estació subcarínica.²¹ Si el tumor és esquerre, la mediastinoscòpia cervical estesa és una

variant de la mediastinoscòpia cervical que permet explorar la finestra aorto-pulmonar i poder obtenir biòpsia de les estacions ganglionars subaòrtica i paraaòrtica.¹⁴ La mediastinotomia paraesternal (o tècnica de Chamberlain) és una altra tècnica quirúrgica per explorar la finestra aorto-pulmonar en tumors esquerres que no utilitza l'abordatge transcervical, sinó que consisteix en una incisió paraesternal esquerra a l'alçada del segon o tercer espai intercostal.²³

Des de fa molts anys i encara actualment, la mediastinoscòpia es considera el Gold Standard en l'estadificació del mediastí i és la tècnica més utilitzada.¹⁴ És una tècnica que proporciona més informació sobre l'estat dels ganglis limfàtics mediastínic i/o invasió mediastínica directa per part del tumor primari.¹⁷

1.5.2.2.2. Limfadenectomia mediastínica assistida per vídeo (VAMLA) i limfadenectomia mediastínica transcervical estesa (TEMLA)

A començaments d'aquest segle es van descriure dues formes de limfadenectomia mediastínica per vídeo-mediastinoscòpia que són equivalents a la dissecció ganglionar mediastínica realitzada per toracotomia. Es tracta de la VAMLA (en anglès, Video-Assisted Mediastinoscopic Lymphadenectomy) i de la TEMLA (en anglès, Transcervical Extended Mediastinal Lymphadenectomy).¹⁴

En comparació amb la mediastinoscòpia, en la qual es biopsien parcialment els ganglis limfàtics, aquestes tècniques aconsegueixen una dissecció completa de tots els ganglis mediastínic i del teixit adipós circumdant a totes les estacions ganglionars explorades, tot millorant la precisió de l'estadificació.²⁰ La dissecció completa dels ganglis permet la identificació de la malaltia ganglionar microscòpica que no s'identifica en tècniques d'imatge ni amb la presa de mostres parcials de gangli com ara les tècniques endoscòpiques o la mediastinoscòpia.

La principal diferència entre la VAMLA i la TEMLA és que la VAMLA és una tècnica endoscòpica que es realitza mitjançant un videomediastinoscopi, i la TEMLA és una cirurgia oberta (requereix una incisió al coll de 5-8 cm i l'elevació de l'estèrnum amb un ganxo) assistit per un videomediastinoscopi o un videotoracoscopi, segons l'estació nodal dissecada.¹⁷ Amb la VAMLA, es poden dissecar les mateixes estacions

ganglionars accessibles mitjançant mediastinoscòpia. Amb la TEMLA, es pot accedir a més a les estacions prevasculars, paraaòrtiques, subaòrtiques i paraesofàgiques. El VPN és molt alt i s'acosta al 98,7% per a la TEMLA.²⁰

Tot i que no hi ha dubte que la precisió de l'estadificació del mediastí augmenta quan es realitza la limfadenectomia en comparació amb la biòpsia ganglionar, aquestes tècniques tenen una morbiditat i mortalitat més elevada.

1.5.2.2.3. Toracoscòpia

La toracoscòpia, amb o sense assistència per vídeo, permet una exploració completa de la cavitat pleural i del mediastí ipsilateral. Permet estudiar les estacions ganglionars paratraqueals inferiors dretes i hiliars, subcarínica, paraesofàgica i del lligament pulmonar inferior, així com les estacions subaòrtica i paraaòrtica a la banda esquerra.¹⁴ Donada la invasivitat de l'exploració, aquesta només es reserva per a casos seleccionats.

1.5.2.2.4. Dissecció ganglionar mediastínica

La dissecció ganglionar sistemàtica consisteix en l'extirpació de tot el teixit mediastínic durant la cirurgia de resecció. Es recomana que es resequin un mínim de 3 estacions ganglionars mediastíniques, incloent-hi sempre la subcarínica. A més, s'han de dissecar les adenopaties hiliars i intrapulmonars. S'ha de tenir molta cura en identificar individualment els ganglis que s'analitzaran histològicament de forma separada.¹⁴

1.6. Guies per a l'estadificació ganglionar mediastínica preoperatòria

En pacients amb CPNCP l'estadificació mediastínica és fonamental tant com a factor pronòstic com per a una òptima elecció del tractament. En aquest tipus de pacients, l'estudi inicial del mediastí es basa en les tècniques d'imatge, concretament en la TC i la PET, tant per separat com en combinació (PET/TC). No obstant això, les tècniques d'imatge presenten limitacions diagnòstiques i en alguns casos un resultat negatiu pot ocultar malaltia mediastínica. Més concretament, tres situacions clíniques s'han relacionat amb una elevada taxa de falsos negatius en la PET: 1) tumors de més de 3

cm de diàmetre, 2) afectació N1 en proves d'imatge, i 3) nòduls de localització central (radiològicament i metabòlicament T1N0M0). Per aquest motiu, les directrius actuals de les guies clíniques per a l'estadificació mediastínica prequirúrgica del CPNCP proposades per la European Society of Thoracic Surgeons (ESTS)²⁰, per la American College of Chest Physicians (ACCP)²¹ i per la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)¹⁴ recomanen estadificació mediastínica invasiva no només en pacients amb mediastí patològic a la PET, sinó també en aquells amb mediastí normal en alguna d'aquestes tres situacions clíniques descrites, donada l'alta probabilitat de malaltia mediastínica oculta en aquesta.

Donat que els tumors amb mida >3 cm i els tumors amb afectació ganglionar hiliar a les proves d'imatge (cN1) tenen, per si mateixos, indicació d'estadificació invasiva; la centralitat tumoral només afecta els nòduls pulmonars solitaris (NPS). Els nòduls pulmonars són opacitats petites, focals, arrodonides i poden ser solitaris o múltiples.³³ Es defineix NPS com aquella lesió pulmonar única ocupant d'espai amb mida ≤ 3 cm de diàmetre, focal, arrodonida o ovoide al parènquima pulmonar sense cap adenopatia associada, atelèctasi, pneumònia o vessament pleural associat.^{34,35} Per contra, les lesions focals de >3 cm de diàmetre s'anomenen masses. Així doncs, la localització tumoral, en termes d'estadificació, només afecta el tumor cT1N0.

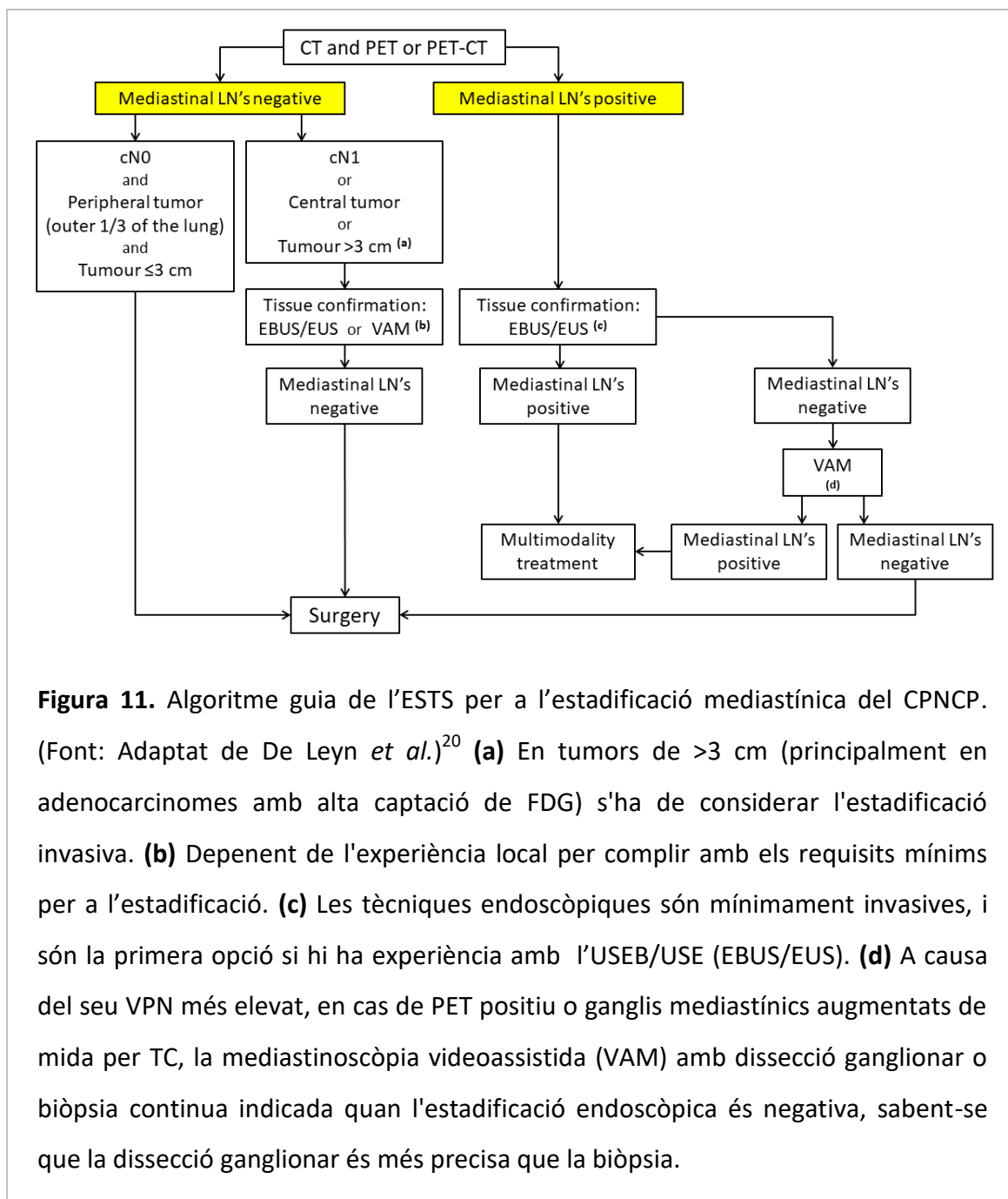
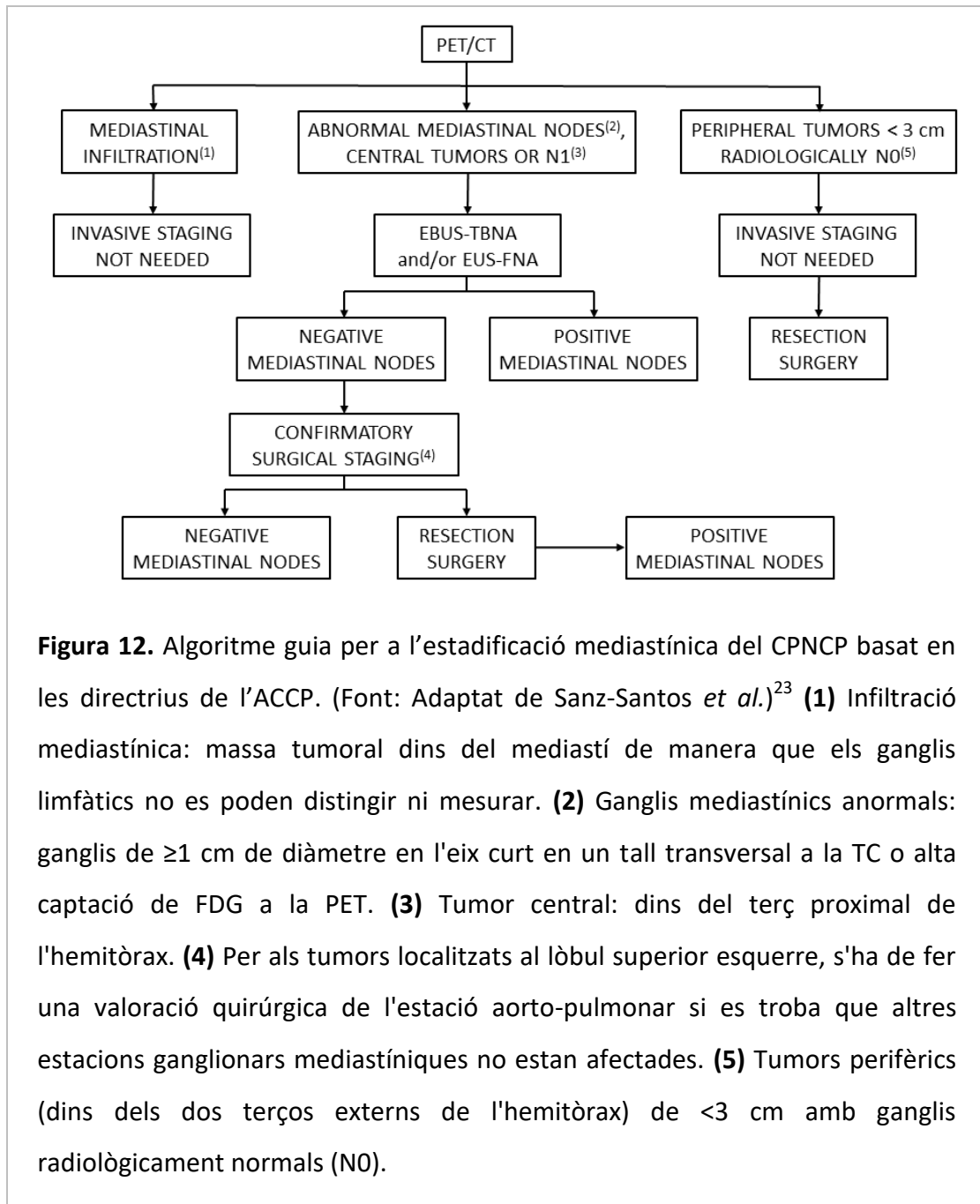


Figura 11. Algoritme guia de l'ESTS per a l'estadificació mediastínica del CPNCP. (Font: Adaptat de De Leyn *et al.*)²⁰ **(a)** En tumors de >3 cm (principalment en adenocarcinomes amb alta captació de FDG) s'ha de considerar l'estadificació invasiva. **(b)** Depenent de l'experiència local per complir amb els requisits mínims per a l'estadificació. **(c)** Les tècniques endoscòpiques són mínimament invasives, i són la primera opció si hi ha experiència amb l'USEB/USE (EBUS/EUS). **(d)** A causa del seu VPN més elevat, en cas de PET positiu o ganglis mediastínics augmentats de mida per TC, la mediastinoscòpia videoassistida (VAM) amb dissecció ganglionar o biòpsia continua indicada quan l'estadificació endoscòpica és negativa, sabent-se que la dissecció ganglionar és més precisa que la biòpsia.



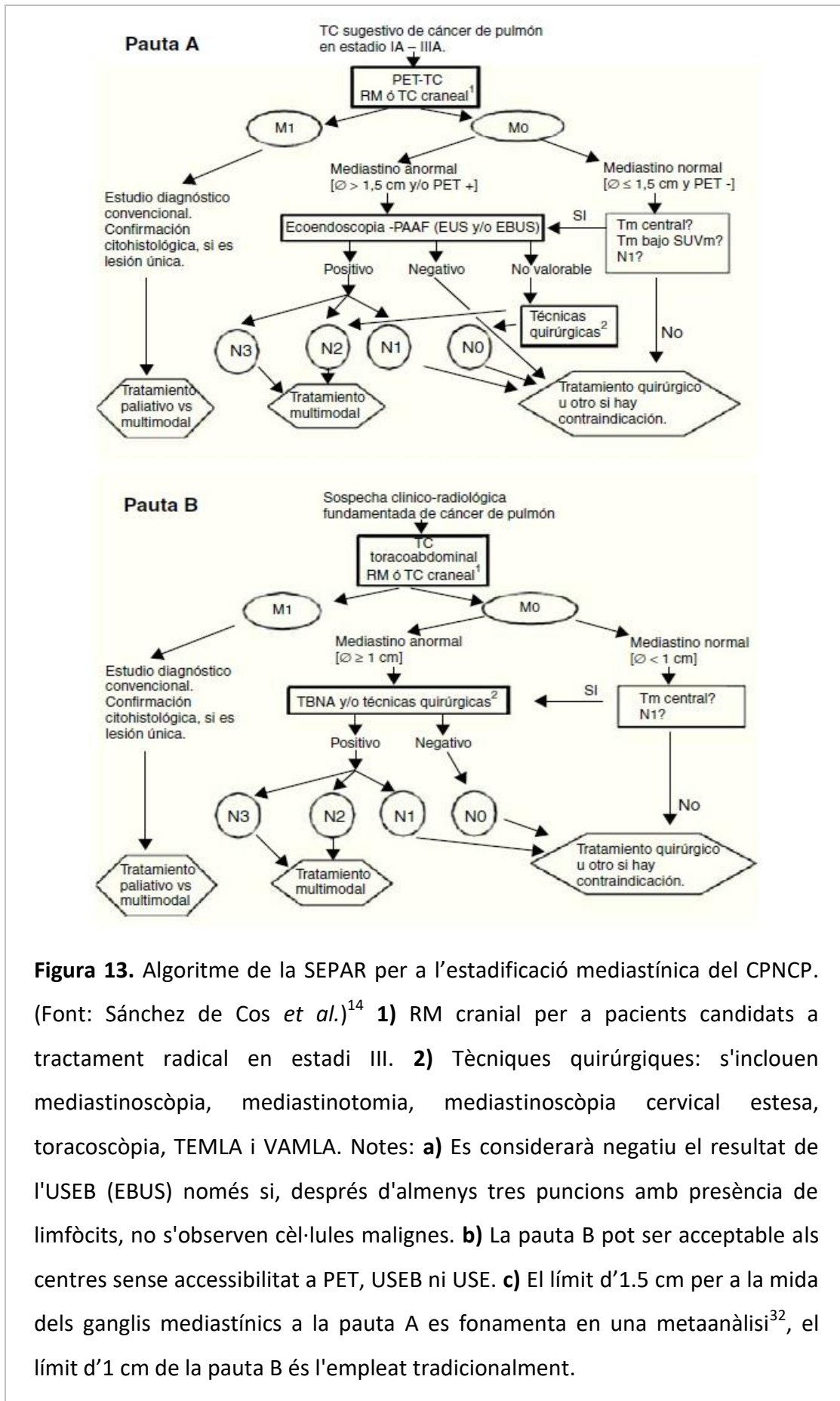


Figura 13. Algoritme de la SEPAR per a l'estadificació mediastínica del CPNCP. (Font: Sánchez de Cos *et al.*)¹⁴ **1)** RM craneal per a pacients candidats a tractament radical en estadi III. **2)** Tècniques quirúrgiques: s'inclouen mediastinoscòpia, mediastinotomia, mediastinoscòpia cervical estesa, toracoscòpia, TEMPLA i VAMLA. Notes: **a)** Es considerarà negatiu el resultat de l'USEB (EBUS) només si, després d'almenys tres puncions amb presència de limfòcits, no s'observen cèl·lules malignes. **b)** La pauta B pot ser acceptable als centres sense accessibilitat a PET, USEB ni USE. **c)** El límit d'1.5 cm per a la mida dels ganglis mediastínics a la pauta A es fonamenta en una metaanàlisi³², el límit d'1 cm de la pauta B és l'empleat tradicionalment.

1.7. La centralitat tumoral

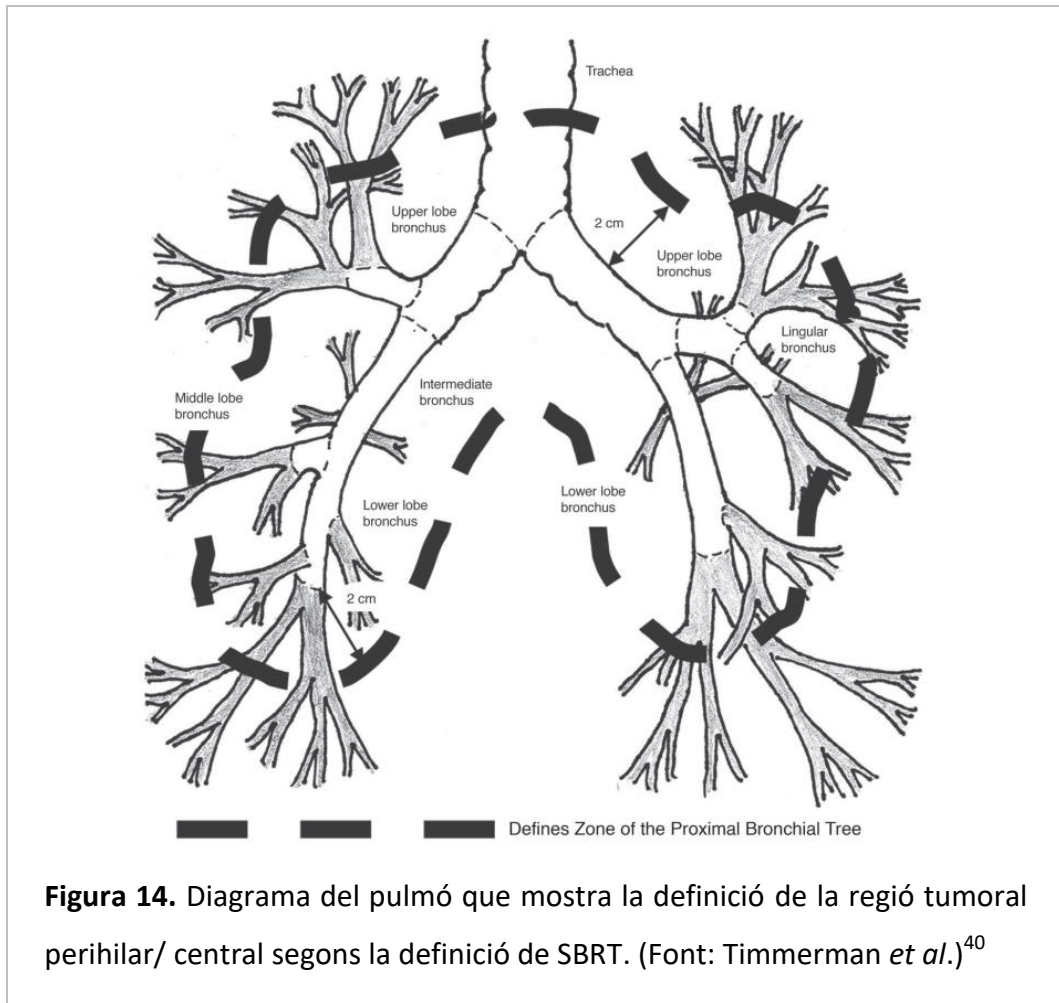
La localització central de tumor s'ha relacionat amb afectació ganglionar mediastínica oculta en la PET-TC en pacients amb CPNCP i mediastí normal en la PET-TC. La localització central només afecta els tumors de mida ≤ 3 cm i sense afectació ganglionar hilar (cT1N0 a les proves d'imatge).

1.7.1. Història de la centralitat tumoral

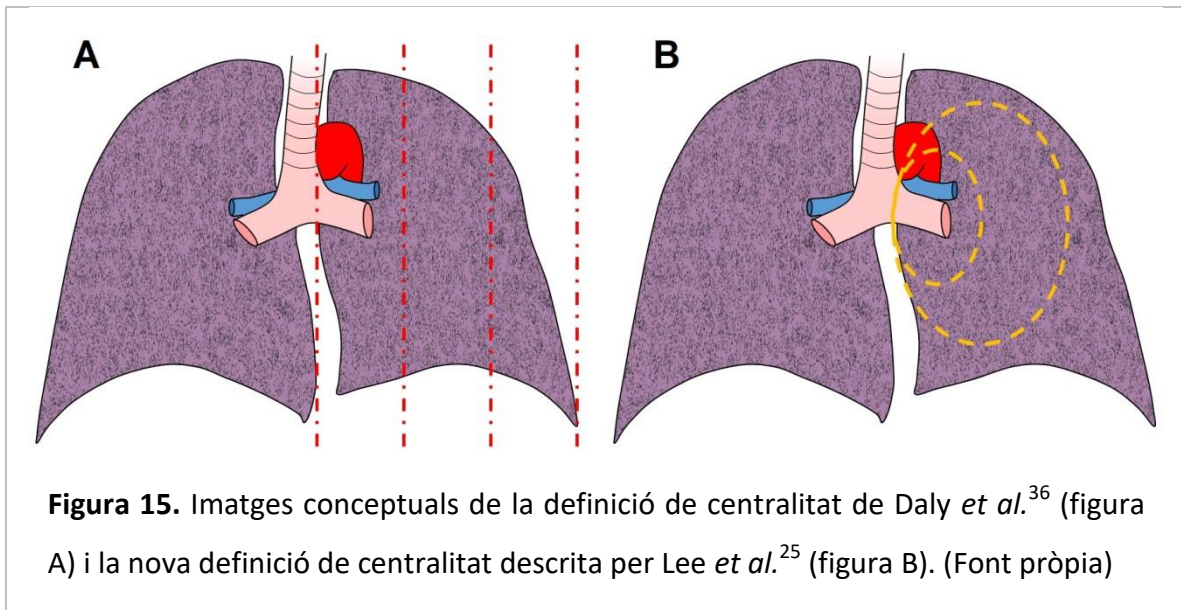
La primera vegada que es va parlar de centralitat tumoral va ser el 1987. Daly *et al.*³⁶ en una sèrie de pacients amb càncer de pulmó i TC normal van associar centralitat tumoral i risc de malaltia mediastínica oculta. Aquests autors van definir els tumors centrals com aquells que “es visualitzen durant la broncoscòpia o si estan localitzats en el 1/3 intern del pulmó en la projecció postero-anterior de la radiografia simple de tòrax”.

Als anys 90 amb l'aparició de les primeres PET per l'estadificació del càncer de pulmó, la localització central també es va relacionar amb l'aparició de metàstasis ganglionars ocultes en pacients amb mediastí normal per l'anomenat efecte “hot-spots” o punts calents. Donat que les gammacàmeres utilitzades tenien molt poca resolució, les metàstasis ganglionars mediastíniques es podien confondre amb els tumors de localització central, especialment els voluminosos.³⁷⁻³⁹

Al 2006 Timmerman *et al.*⁴⁰ van introduir el concepte de definició de centralitat tumoral no relacionada amb l'estadificació mediastínica sinó amb el risc de toxicitat per a la radioteràpia corporal estereotàctica (SBRT). Aquesta nova definició que té com a límit anatòmic els 2 cm proximals a l'arbre bronquial i les estructures vasculars, s'ha utilitzat de forma errònia per motius d'estadificació.

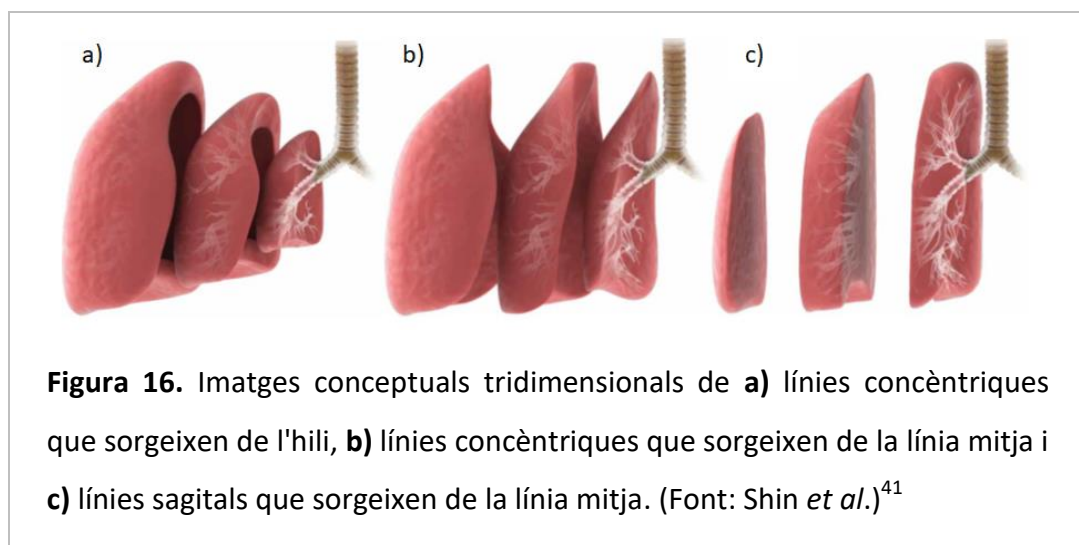


Al 2007, Lee *et al.*²⁵ van descriure una nova definició de centralitat que 1) desplaçava la referència anatòmica de la línia mitja fins a l'hili pulmonar i 2) utilitzava línies concèntriques en lloc de línies paral·leles. Fins ara, seguint la definició de Daly *et al.*³⁶, els tumors s'havien considerat centrals segons la seva posició vers la línia mitja. Lee *et al.*²⁵ van definir els tumors centrals com aquells amb el centre del tumor dins els 2/3 externs del camp pulmonar determinat "a partir de la distància radial des de l'hili a la perifèria pulmonar".



Al 2012 Gómez-Caro *et al.*²⁶ van incorporar una nova definició de centralitat en el seu estudi, utilitzant com a tumor central “tot tumor que està en contacte amb els bronquis principals intrapulmonars, l'artèria pulmonar, les venes pulmonars o l'origen dels primers bronquis segmentaris”.

Més recentment, l'any 2019 Shin *et al.*⁴¹ va introduir una nova definició de centralitat basada en línies radials concèntriques, però en comptes d'utilitzar l'hili com a referència anatòmica van utilitzar la línia mitja.



1.7.2. La centralitat tumoral a les guies d'estadificació mediastínica.

Controvèrsies actuals

Les principals guies clíniques d'estadificació mediastínica actuals, l'elaborada per la societat americana de l'ACCP i la descrita per la societat europea de l'ESTS inclouen definicions diferents de centralitat tumoral. Mentre que l'ACCP defineix un tumor central com aquell situat en el "1/3 intern de l'hemitòrax"²¹, l'ESTS defineix un tumor central com aquell situat en els "2/3 interns del pulmó".²⁰ A més, cap de les dues guies especifica quina referència anatòmica s'ha d'utilitzar, quin tipus de línies s'han d'utilitzar per dividir els compartiments ni quina part del tumor (marge intern, centre o marge extern) s'ha de considerar per a la definició de centralitat.⁴² Finalment, no queda gens clar quina és l'evidència científica que afavoreixi utilitzar una o una altra definició de centralitat per part de totes dues guies.

Fins fa poc, cap estudi havia comparat les diferents definicions de centralitat tumoral com a predictores de malaltia mediastínica oculta en pacients amb mediastí normal en la PET. Recentment, l'any 2019 Decaluwé *et al.*⁴³ van comparar 5 definicions de centralitat com a predictores de malaltia ganglionar oculta. Aquests autors van demostrar que totes les definicions tenien capacitat per a predir malaltia N1, però cap predia malaltia N2-3, sense observar-se diferències significatives entre les diferents definicions. Un any més tard, Casal *et al.*⁴⁴ també van publicar un estudi que comparava diferents definicions de centralitat com a predictores de malaltia N2 oculta en pacients amb càncer de pulmó i mediastí normal a la PET-TC. Només dues definicions van predir malaltia ganglionar oculta amb resultats estadísticament significatius ("1/3 intern seguint línies concèntriques a l'hili i considerant el centre del tumor" i "2/3 interns seguint línies concèntriques a l'hili i considerant el marge medial del tumor"). Com ja s'ha explicat anteriorment en aquest treball, Shin *et al.*⁴¹ van introduir una nova definició de centralitat ("línies radials concèntriques a la línia mitja").

Un dels inconvenients a l'hora de valorar la centralitat com a predictora de malaltia N2 oculta i comparar diferents definicions de centralitat és que pocs estudis inclouen una població exclusivament formada de pacients cT1N0. Els tumors >3 cm i l'afectació hilar

(cN1) tenen, per si mateixos, predisposició per ocultar malaltia mediastínica oculta. Així doncs, la centralitat hauria de mesurar-se només en població cT1N0. Només 3 estudis han inclòs població purament cT1N0. Es tracta dels estudis de Casal *et al.*⁴⁴, Park *et al.*⁴⁵ i Roy *et al.*⁴⁶, amb 607, 147 i 201 pacients respectivament. A cap dels tres estudis es va demostrar relació amb centralitat i afectació mediastínica oculta. Per tant, la centralitat tumoral com a predictora de malaltia ganglionar mediastínica oculta actualment té un paper controvertit.

JUSTIFICACIÓ

2. JUSTIFICACIÓ

En el CPNCP l'estadificació mediastínica és fonamental per a una òptima elecció del tractament en absència de malaltia metastàtica.⁴⁷ En pacients amb CPNCP i mediastí normal en la PET, tres situacions s'han relacionat amb afectació ganglionar mediastínica oculta: tumors de més de 3 cm de diàmetre, afectació ganglionar hilar N1 i localització tumoral central.

Mentre que la mesura de malaltia hilar (cT1, ganglis amb un diàmetre menor <1 cm a la TC) i de mida tumoral (tumors >3 cm de diàmetre) pot ser objectiva i relativament fàcil de realitzar, la determinació de localització central del tumor és molt controvertida, ja que no existeix una definició uniforme de localització tumoral central. Les guies clíniques d'estadificació mediastínica de les diferents societats científiques utilitzen diferents definicions. L'ESTS es refereix a "els tumors situats en els 2/3 interns del pulmó"²⁰ mentre que l'ACCP a "els tumors situats al 1/3 intern de l'hemitòrax"²¹ i la SEPAR a "tumors de localització central habitualment en contacte amb el mediastí"¹⁴. Així mateix, altres definicions de localització central, descrites en estudis científics^{26,36} o en guies d'altres societats mèdiques (per exemple, com a predictor de toxicitat per a radioteràpia estereotàctica)⁴⁸ han augmentat la confusió sobre el concepte de centralitat tumoral. Tanmateix, les línies que s'utilitzen per delimitar els pulmons en terços tampoc estan uniformement establertes, com tampoc la referència espacial anatòmica. Històricament, seguint la definició de Daly *et al.* s'han utilitzat línies divisòries verticals paral·leles a la línia mitja³⁶, però al 2007 Lee *et al.* van descriure línies corbes concèntriques a l'hili²⁵ i més recentment Shin *et al.* han descrit línies corbes concèntriques a la línia mitja.⁴¹

Aquesta manca d'uniformitat en la definició de centralitat comporta una àmplia variabilitat en la pràctica clínica habitual dels professionals responsables del diagnòstic i tractament del CPNCP. En aquest sentit, en un estudi realitzat als Estats Units⁴⁹, que va consistir en una enquesta a 218 professionals responsables de l'atenció de pacients amb CPNCP va demostrar una àmplia variabilitat de criteris a l'hora de definir les lesions centrals.

En conseqüència, els objectius dels treballs que conformen aquesta tesi doctoral són:

- 1) avaluar el grau de familiaritat amb els diversos conceptes relacionats amb la localització tumoral central entre els professionals mèdics que atenen pacients amb CPNCP per tal de demostrar la necessitat de trobar un criteri únic de definició de centralitat tumoral, així com
- 2) aportar una definició de centralitat objectiva, basada en una mesura geomètrica objectiva del tumor dins del tòrax, que ajudi als diferents professionals a l'hora de classificar lesions tumorals.

HIPÒTESIS I OBJECTIUS

3. HIPÒTESIS I OBJECTIUS

3.1. Hipòtesis

- Existeix disparitat de criteris a l'hora de classificar els tumors centrals entre els diferents professionals que atenen a pacients amb càncer de pulmó.
- La localització del tumor dins el pulmó pot ser objectivament determinada mitjançant fórmules geomètriques.
- La localització tumoral central basada en un càlcul geomètric pot predir malaltia ganglionar hiliar o mediastínica oculta en pacients amb CPNCP cT1N0 en la PET.

3.2. Objectius

- Avaluar el grau de familiaritat amb alguns conceptes relacionats amb la localització central dels tumors entre els diferents professionals mèdics que atenen pacients amb CPNCP en el nostre país. Concretament:
 - Avaluar la uniformitat de criteri en la definició de localització tumoral central.
 - Avaluar la uniformitat a l'hora de classificar lesions que sobrepassen les línies divisòries.
 - Avaluar la capacitat de delimitar lesions en absència de línies divisòries.

- Avaluar una definició objectiva de localització central de tumors pulmonars (basada en una mesura geomètrica de la localització del tumor dins el pulmó) com a predictora de malaltia ganglionar oculta (tant N1 com N2), en una cohort de pacients amb carcinoma pulmonar no cèl·lula petita i estadificació cT1N0 que es van sotmetre a estadificació mediastínica i/o resecció pulmonar.

- Comparar el rendiment diagnòstic d'aquesta definició objectiva de centralitat i de les diferents definicions de centralitat en termes de capacitat predictora de malaltia ganglionar oculta en pacients amb CPNCP cT1N0 en la PET-TC.

MATERIAL, MÈTODES I RESULTATS

4. MATERIAL, MÈTODES I RESULTATS

4.1. Estudi I: Classificació de tumors centrals segons els diferents professionals

Títol: ¿Cómo clasificamos un tumor central? Resultados de una encuesta multidisciplinaria propuesta desde el área de Oncología Torácica de SEPAR

Autors: Mireia Martínez-Palau, Juan Carlos Trujillo-Reyes, Àngels Jaen, Sergi Call, Néstor J. Martínez-Hernández, Mariano Provencio, Iván Vollmer, Ramón Rami-Porta y José Sanz-Santos

Objectiu de l'estudi:

Avaluar el grau de familiaritat amb diversos conceptes relacionats amb la localització tumoral central entre professionals mèdics que atenen pacients amb CPNCP en el nostre país. Més concretament, es va pretendre avaluar: 1) la uniformitat de criteri en la definició de localització tumoral central; 2) la uniformitat a l'hora de classificar lesions que sobrepassen línies divisòries i 3) la capacitat de delimitar lesions en absència de línies divisòries.

Resum:

Introducció: En pacients amb càncer de pulmó de cèl·lula no petita (CPNCP) i mediastí normal en proves d'imatge, els tumors de localització central presenten major afectació mediastínica oculta. Per això les guies clíniques recomanen estadificació mediastínica invasiva en aquesta situació. No obstant això, les definicions de centralitat són poc uniformes entre guies. Des de l'àrea d'oncologia toràcica de la SEPAR es va proposar avaluar el grau de familiaritat amb diversos conceptes relacionats amb la localització tumoral entre professionals que atenen pacients amb CPNCP al nostre territori.

Mètodes: Es va enviar una enquesta a membres de societats mèdiques nacionals implicades en el maneig del CPNCP. L'enquesta es va estructurar en tres aspectes a avaluar: 1) uniformitat en la definició de localització tumoral central; 2) uniformitat en la classificació de lesions que sobrepassen línies divisòries; i 3) capacitat per delimitar lesions en absència de línies divisòries.

Resultats: 430 participants van respondre l'enquesta. La definició de centralitat més votada va ser «lesions en contacte amb les estructures hiliars» (49,7%). Les línies més escollides per delimitar l'hemitòrax van ser línies concèntriques a l'hili (89%). La majoria (92,8%) va considerar els tumors segons a quin costat de la línia divisòria es trobés la major part del seu volum. Un 78,6% va ser capaç de catalogar correctament una lesió central en absència de línies divisòries.

Conclusions: A la nostra enquesta, la definició de centralitat més acceptada no és cap de les propostes a les guies clíniques. Els resultats reflecteixen àmplia variabilitat per classificar lesions tumorals.



SEPAR habla

¿Cómo clasificamos un tumor central? Resultados de una encuesta multidisciplinaria propuesta desde el área de Oncología Torácica de SEPAR



Mireia Martínez-Palau^{a,b}, Juan Carlos Trujillo-Reyes^{c,d,e}, Àngels Jaen^f, Sergi Call^{g,h}, Néstor J. Martínez-Hernández^{i,j}, Mariano Provencio^{k,l,m}, Iván Vollmer^{n,o}, Ramón Rami-Porta^g y José Sanz-Santos^{a,b,*}

^a Servicio de Neumología, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Barcelona, España

^b Departament de Medicina, Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^c Servicio de Cirugía Torácica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^d Departament de Cirurgia, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^e Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, Área de Oncología Torácica, Barcelona, España

^f Fundació Mútua Terrassa per a la Recerca Biomèdica i Social, Barcelona, España

^g Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Barcelona, España

^h Departament de Ciències Morfològiques, Àrea d'anatomia i embriologia humana, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

ⁱ Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitari de la Ribera, Valencia, España

^j Sociedad Española de Cirugía Torácica, Comité Científico, Madrid, España

^k Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España

^l Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, España

^m Grupo Español de Cáncer de Pulmón, Barcelona, España

ⁿ Servicio de Radiología, Centre Diagnòstic per la Imatge (CDI), Hospital Clínic, Barcelona, España

^o Sociedad Española de Imagen Cardiorrespiratoria, Valencia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 8 de abril de 2020

Aceptado el 15 de junio de 2020

Palabras clave:

Cáncer de pulmón de célula no pequeña

Estadificación

Mediastino

Localización central

R E S U M E N

Introducción: En pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP) y mediastino normal, en pruebas de imagen, los tumores de localización central presentan mayor afectación mediastínica oculta. Por ello las guías clínicas recomiendan estadificación mediastínica invasiva en esta situación. No obstante, las definiciones de centralidad son poco uniformes entre guías. Desde el área de oncología torácica de la SEPAR se propuso evaluar el grado de familiaridad con varios conceptos relacionados con la localización tumoral entre profesionales que atienden pacientes con CPCNP en nuestro territorio.

Métodos: Se envió una encuesta a miembros de sociedades médicas nacionales implicadas en el manejo del CPCNP. La encuesta se estructuró en tres aspectos a evaluar: 1) uniformidad en la definición de localización tumoral central; 2) uniformidad en la clasificación de lesiones que sobrepasan líneas divisorias y 3) capacidad para delimitar lesiones en ausencia de líneas divisorias.

Resultados: 430 participantes respondieron. La definición de centralidad más votada fue «lesiones en contacto con las estructuras hiliares» (49,7%). Las líneas más escogidas para delimitar el hemitórax fueron líneas concéntricas al hilio (89%). La mayoría (92,8%) consideró los tumores según en qué lado de la línea divisoria se encontrase la mayor parte de su volumen. Un 78,6% fue capaz de catalogar correctamente una lesión central en ausencia de líneas divisorias.

Conclusiones: En nuestra encuesta, la definición de centralidad más aceptada no es ninguna de las propuestas en las guías clínicas. Los resultados reflejan amplia variabilidad para clasificar lesiones tumorales.

© 2020 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jsanzsantos@mutuaterrassa.cat (J. Sanz-Santos).

How do we Classify a Central Tumor? Results of a Multidisciplinary Survey from the SEPAR Thoracic Oncology Area

A B S T R A C T

Keywords:

Non-small cell lung cancer
Staging
Mediastinum
Central location

Introduction: In patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) and normal mediastinal imaging tests, centrally located tumors have greater occult mediastinal involvement. Clinical guidelines, therefore, recommend invasive mediastinal staging in this situation. However, definitions of centrality in the different guidelines are inconsistent. The SEPAR Thoracic Oncology area aimed to evaluate the degree of familiarity with various concepts related to tumor site among professionals who see patients with NSCLC in Spain.

Methods: A questionnaire was distributed to members of Spanish medical societies involved in the management of NSCLC, structured according to the 3 aspects to be evaluated: 1) uniformity in the definition of central tumor location; 2) uniformity in the classification of lesions that extend beyond dividing lines; and 3) ability to delineate lesions in the absence of dividing lines.

Results: A total of 430 participants responded. The most voted definition of centrality was «lesions in contact with hilar structures» (49.7%). The lines most often chosen to delimit the hemitorax were concentric hilar lines (89%). Most participants (92.8%) classified tumors according to the side of the dividing line that contained most of their volume. Overall, 78.6% were able to correctly classify a central lesion in the absence of dividing lines.

Conclusions: In our survey, the most widely accepted definition of centrality is not one of the proposals specified in the clinical guidelines. The results reflect wide variability in the classification of tumor lesions.

© 2020 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En pacientes con carcinoma pulmonar de célula no pequeña (CPCNP) la estadificación mediastínica es fundamental, tanto como factor pronóstico como para una óptima elección del tratamiento. El estudio inicial del mediastino se basa en la tomografía computarizada (TC) y la tomografía por emisión de positrones (PET), tanto por separado como en combinación (PET/TC). No obstante, las técnicas de imagen presentan limitaciones diagnósticas y en algunos casos un resultado negativo puede ocultar enfermedad ganglionar mediastínica. Más concretamente, tres situaciones clínicas se han relacionado con una elevada tasa de falsos negativos de la PET: tumores de más de 3 cm de diámetro, afectación N1 en pruebas de imagen y tumores de localización central. Por este motivo, las guías clínicas basadas en la evidencia para la estadificación mediastínica prequirúrgica del CPCNP propuestas por la *European Society of Thoracic Surgeons* (ESTS)¹, por el *American College of Chest Physicians* (ACCP)² y por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)³ recomiendan estadificación mediastínica invasiva no solo en pacientes con mediastino patológico en CT y/o PET sino, además, en aquellos con mediastino normal en alguna de estas tres situaciones clínicas descritas. Mientras que la medición de tumores mayores a 3 cm puede ser objetiva y relativamente fácil de realizar, la determinación de localización central del tumor es muy controvertida ya que no existe una definición uniforme de localización tumoral central. La ESTS se refiere a «los tumores situados en los 2/3 internos del pulmón», mientras que la ACCP a «los tumores situados en el 1/3 interno del hemitórax» y la SEPAR a «tumores de localización central habitualmente en contacto con el mediastino». Asimismo, otras definiciones de localización central, descritas en estudios científicos (como la de Gómez-Caro et al.)⁴ o en guías de otras sociedades (por ejemplo, como criterio de exclusión para radioterapia esterotáctica)⁵ han aumentado la confusión al respecto. Esta falta de uniformidad conlleva a una amplia variabilidad en la práctica clínica de los profesionales responsables del manejo de pacientes con CPCNP. En este sentido, recientemente se realizó en Estados Unidos una encuesta a 218 cirujanos torácicos y neumólogos⁶. Los resultados de la misma demostraron una amplia diversidad de criterio a la hora de definir las lesiones centrales entre profesionales responsables de la atención de pacientes

con CPCNP. En vista de esta falta de criterio uniforme en la literatura y entre sociedades, desde el área de Oncología Torácica de la SEPAR se planteó la necesidad de realizar un estudio transversal para valorar la situación dentro de nuestro territorio. Así pues, el objetivo de nuestro estudio fue evaluar el grado de familiaridad con varios conceptos relacionados con la localización tumoral central entre profesionales médicos que atienden a pacientes con CPCNP en nuestro país. Más concretamente, se pretendieron evaluar: 1) la uniformidad de criterio en la definición de localización tumoral central; 2) la uniformidad a la hora de clasificar lesiones que sobrepasan líneas divisorias y 3) la capacidad de delimitar lesiones en ausencia de líneas divisorias.

Métodos

Un cuestionario de acceso libre compuesto por preguntas con respuesta de opción múltiple, con o sin imágenes de TC torácico, fue enviado por correo electrónico a todos los miembros del área de Oncología Torácica de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), la Sociedad Española de Cirugía Torácica (SECT), el Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECOP) y la Sociedad Española de Imagen Cardiorrespiratoria (SEICAT).

Cuestionario

La encuesta fue abierta el 4 de junio y se cerró el 15 de septiembre de 2019. El cuestionario se estructuró en tres bloques:

- 1) Definición de centralidad (fig. 1): en este bloque se valoró la uniformidad de criterio para definir centralidad.
- 2) Clasificación de lesiones que sobrepasan líneas divisorias (fig. 2): en este bloque se valoró la uniformidad de criterio para clasificar una lesión como central (según una definición de centralidad (en los 2/3 internos) previamente establecida en el enunciado de la pregunta) en lesiones que sobrepasan las líneas divisorias, previamente trazadas en la imagen.
- 3) Capacidad para correctamente clasificar una lesión entre central y periférica en ausencia de líneas divisorias (fig. 3): en este bloque se valoró la capacidad de clasificar correctamente una lesión central (según una definición de centralidad [en los

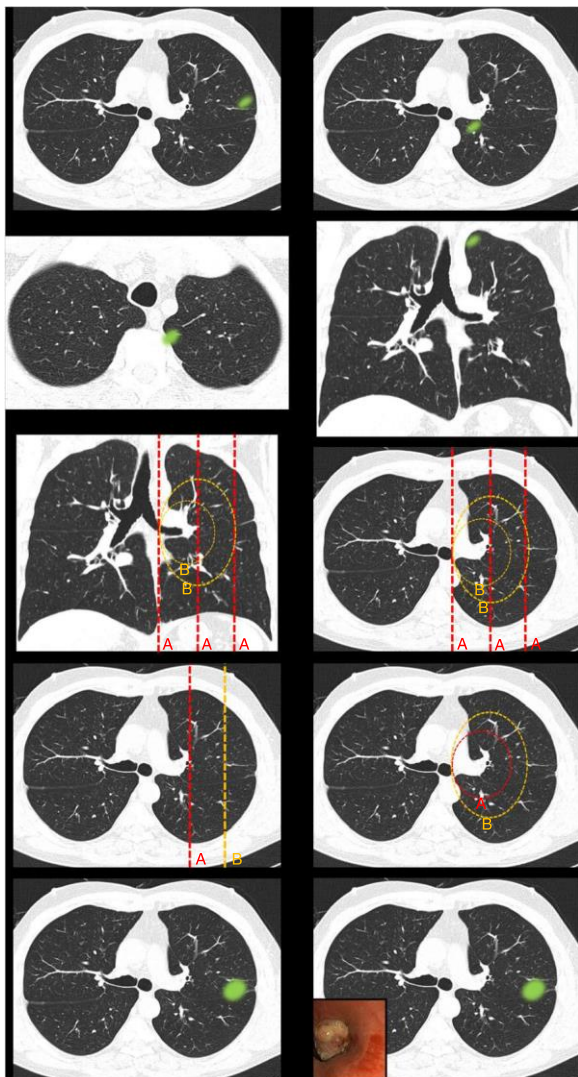


Figura 1. En este bloque se valoró la uniformidad de criterio para definir centralidad. Imagen 1: ¿Considera que el nódulo tiene localización? Central/Periférica. Imagen 2: ¿Considera que el nódulo tiene localización? Central/Periférica. Imágenes 3a y 3b ¿Considera que el nódulo tiene localización? Central/Periférica. Imagen 4: ¿Cuál de las siguientes líneas define mejor centralidad? Líneas A/Líneas B. Imagen 5: ¿Cuál de las siguientes líneas define mejor centralidad? Líneas A/Líneas B. Imagen 6: ¿Cuál de las dos líneas delimita un tumor central? Línea A (1/3 central)/Línea B (2/3 centrales). Imagen 7: ¿Cuál de las dos líneas delimita un tumor central? Línea A (1/3 central)/Línea B (2/3 centrales). Imagen 8: ¿Considera que el nódulo tiene localización? Central/Periférica. Imagen 9: ¿Considera que el nódulo tiene localización? Central/Periférica.

2/3 internos] previamente establecida en el enunciado de la pregunta) en ausencia de líneas divisorias.

Análisis estadístico

Los resultados de la encuesta se recogieron en una base de datos y se analizaron utilizando el programa Stata S/E (StataCorp. 2014. Stata Statistical Software: Release 13. College Station, TX: StataCorp LLC). Las variables categóricas se expresaron como frecuencias absolutas y relativas y las variables continuas como media (m) y desviación standard (DE) en caso de distribución normal y como mediana (M) y rango intercuartílico (RIC) (25%-75%) en caso de distribución no normal. Las respuestas al cuestionario se compararon entre diferentes especialidades utilizando el *test* exacto de Fisher. Asimismo, se compararon las respuestas a diferentes preguntas

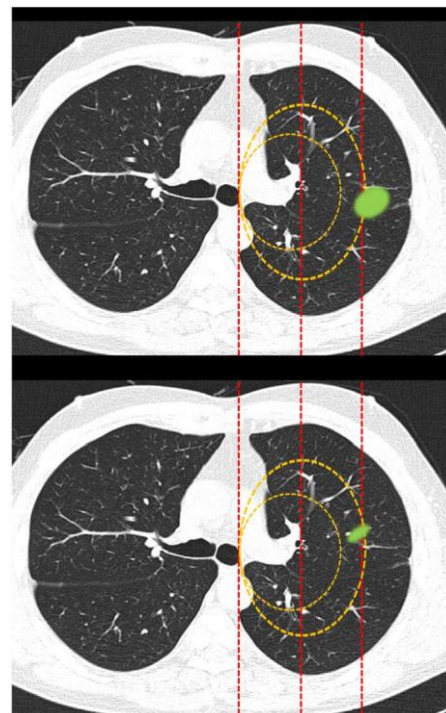


Figura 2. En este bloque se valoró la uniformidad de criterio para clasificar una lesión como central en lesiones que sobrepasan las líneas divisorias. Imagen 10: Considerando que la localización en los 2/3 internos del hemitórax corresponde con centralidad ¿Diría que el nódulo tiene localización? Central/Periférica. Imagen 11: Considerando que la localización en los 2/3 internos del hemitórax corresponde con centralidad ¿Diría que el nódulo tiene localización? Central/Periférica.

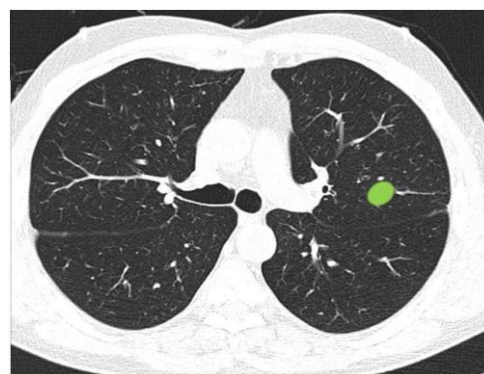


Figura 3. En este bloque se valoró la capacidad de clasificar correctamente una lesión central en ausencia de líneas divisorias. Imagen 12: Considerando que la localización en los 2/3 internos del hemitórax corresponde con centralidad ¿Diría que el nódulo tiene localización? Central/Periférica.

utilizando el *test* exacto de Fisher. Se consideró un resultado estadísticamente significativo si la p obtenía un resultado < 0,05.

Resultados

Un total de 430 encuestados respondieron el cuestionario. La mayoría de los participantes tenían entre 30-45 años (45,9%), eran neumólogos (53,5%) y tenían participación directa en el diagnóstico de cáncer de pulmón (86,5%).

Definición de centralidad

Casi la mitad de los participantes escogieron «lesiones en contacto con las estructuras hiliares» (49,7%) como definición de

Tabla 1
Uniformidad definiciones de centralidad

	Total (N=429) Número (%)	Neumólogo (N=230) Número (%)	Cirujano Torácico (N=82) Número (%)	Oncólogo (N=30) Número (%)	Radiólogo (N=76) Número (%)	Otra (N=11) Número (%)	P
Imagen 1 ¹ : Pregunta: ¿Considera que la lesión tiene localización?	0	0	0	0	0	0	
	429 (100)	230 (100)	82 (100)	30 (100)	76 (100)	11 (100)	
	0	0	0	0	0	0	
Imagen 2 ² : Pregunta: ¿Considera que la lesión tiene localización?	325 (75.8)	188 (81.7)	49 (59.7)	24 (80)	53 (69.7)	11 (100)	<0.01 ^a
	104 (24.2)	42 (18.3)	33 (40.3)	6 (20)	23 (30.3)	0	
	0	0	0	0	0	0	
Imagen 3 ³ : Pregunta: ¿Considera que la lesión tiene localización?	123 (28.7)	75 (32.6)	14 (17.1)	17 (56.7)	14 (18.4)	3 (27.3)	<0.01 ^a
	305 (71.1)	154 (70)	68 (82.9)	13 (43.3)	62 (81.6)	8 (72.7)	
	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	
Imagen 4 ⁴ : Pregunta: ¿Cuál de las siguientes líneas define mejor Centralidad?	47 (11)	23 (10)	9 (11)	3 (10)	11 (14.5)	1 (9.1)	P=0.82
	382 (89)	207 (90)	73 (89)	27 (90)	65 (85.5)	10 (90.9)	
	0	0	0	0	0	0	
Imagen 5 ⁵ : Pregunta: ¿Cuál de las siguientes líneas define mejor Centralidad?	39 (9.1)	19 (8.3)	6 (7.3)	4 (13.3)	9 (11.8)	1 (9.1)	P=0.82
	389 (90.7)	210 (91.3)	76 (92.7)	26 (86.7)	67 (88.2)	10 (90.9)	
	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	
Imagen 6 ⁶ : Pregunta: ¿Cuál de las dos líneas delimita un tumor central?	310 (72.3) ^b	172 (74.8)	53 (64.6)	18 (60)	58 (76.3)	9 (81.8)	p<0.03 ^a
	76 (17.7)	45 (19.6)	15 (18.3)	5 (16.7)	10 (13.2)	1 (9.1)	
	43 (10)	13 (5.6)	14 (17.1)	7 (23.3)	8 (10.5)	1 (9.1)	
Imagen 7 ⁷ : Pregunta: ¿Cuál de las dos líneas delimita un tumor central?	339 (79) ^b	173 (75.2)	66 (80.5)	25 (83.3)	66 (86.8)	9 (81.8)	P=0.56
	88 (20.6)	56 (24.4)	15 (18.3)	5 (16.7)	10 (13.2)	2 (18.2)	
	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.2)	0	0	0	
Imagen 8 ⁸ : Pregunta: ¿Considera que la lesión tiene localización?	30 (7)	16 (7)	8 (9.7)	1 (3.4)	3 (3.9)	2 (18.2)	<0.05 ^a
	398 (92.8)	214 (93)	74 (90.3)	29 (96.7)	73 (96.1)	8 (72.7)	
	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (9.1)	
Imagen 9 ⁹ : Pregunta: ¿Considera que la lesión tiene localización?	155 (36.1) ^c	104 (45.2) ^c	30 (36.6)	4 (13.3)	14 (18.4) ^c	3 (27.2)	P=0.49
	270 (63)	126 (54.8)	50 (61)	26 (86.7)	3 (27.2)	8 (72.8)	
	4 (0.9)	0	2 (2.4)	0	2 (2.6)	0	
Pregunta 1: ¿Qué definición utiliza usted para clasificar una lesión como central?	213 (49.7)	99 (43)	55 (67)	17 (56.7)	37 (48.7)	5 (45.4)	<0.03 ^a
	51 (11.9)	25 (10.9)	8 (9.8)	3 (10)	13 (17.1)	2 (18.2)	
	143 (33.3)	89 (38.7)	18 (22)	8 (26.7)	25 (32.9)	3 (27.3)	
	3 (0.7)	2 (0.9)	0	1 (3.3)	0	0	
	11 (2.6)	11 (4.8)	0	0	0	0	
	7 (1.6)	4 (1.7)	1 (1.2)	1 (3.3)	0	1 (9.1)	
	1 (0.2)	0	0	0	1 (1.3)	0	

^a Test exacto de Fisher.

^b Test exacto de Fisher p<0.01.

^c Test exacto de Fisher p<0.01.

¹ La imagen del nódulo corresponde a una lesión periférica ("control positivo lesión periférica") tanto según la definición de la ESTS como de la ACCP, con independencia de las líneas divisorias a utilizar (líneas paralelas a la línea media [líneas A] o líneas concéntricas al hilo [líneas B])

² La imagen del nódulo corresponde a una lesión central ("control positivo lesión central") tanto según la definición de la ESTS como de la ACCP, con independencia de las líneas divisorias a utilizar (líneas A o líneas B)

³ La imagen del nódulo corresponde a una lesión central según la definición de localización tumoral central de la SEPAR ("control positivo lesión periférica") tanto según la definición de la ESTS como de la ACCP, con independencia de las líneas divisorias a utilizar (líneas A o líneas B)

⁴ En la imagen aparecen líneas A y líneas B en un corte coronal de TC

⁵ En la imagen aparecen líneas A y líneas B en un corte axial de TC

⁶ En la imagen aparecen líneas A en un corte axial de TC y los encuestados deben escoger entre 1/3 interno y 2/3 internos como límite divisorio para clasificar lesiones

⁷ En la imagen aparecen líneas B en un corte axial de TC y los encuestados deben escoger entre 1/3 interno y 2/3 internos como límite divisorio para clasificar lesiones

⁸ La imagen del nódulo corresponde a una lesión periférica ("control positivo lesión periférica") tanto según la definición de la ESTS como de la ACCP, con independencia de las líneas divisorias a utilizar (líneas A o líneas B)

⁹ Se trata de la misma imagen que la imagen 8 incluyendo una imagen de lesión endobronquial de una broncoscopia flexible

Tabla 2

Categorización de lesiones que atraviesan líneas divisorias (con la mayor parte en la zona periférica Vs con la mayor parte en la zona central). La mayoría de los encuestados consideran que las lesiones se deben considerar según la mayor parte de su volumen se encuentre en un lugar u otro determinado. No se observan diferencias significativas entre grupos de especialidades diferentes ni para la primera pregunta ni para la segunda (^aTest exacto de Fisher)

			Total (N=429)	Neumólogos (230)	Cirujanos torácicos (82)	Oncólogos (30)	Radiólogos (76)	Otros (11)	P
Imagen 10: Lesión que atraviesa las líneas divisorias (mayor parte de volumen en situación periférica)	Pregunta:	Central	28 (6.5)	14 (6.1)	8 (9.8)	1 (3.3)	4 (5.3)	1 (9.1)	p=0.49 ^a
	¿Diría que el nódulo tiene localización?	Periférico	398 (92.8)	215 (93.5)	74 (90.2)	29 (96.7)	70 (92.1)	10 (90.9)	
	NS/NC	3 (0.7)	1 (0.4)	0	0	2 (2.6)	0		
Imagen 11: Lesión que atraviesa las líneas divisorias (mayor parte de volumen en situación central)	Pregunta:	Central	340 (79.2)	181 (78.7)	72 (87.8)	21 (70)	60 (78.9)	6 (54.6)	P=0.12 ^a
	¿Diría que el nódulo tiene localización?	Periférico	87 (20.3)	47 (20.4)	10 (12.2)	9 (30)	16 (21.1)	5 (45.4)	
	NS/NC	2 (0.5)	2 (0.9)	0	0	0	0		

^a Test exacto de Fisher.

localización tumoral central (tabla 1 [pregunta 1]). Las líneas más elegidas para delimitar centralidad fueron líneas B (líneas concéntricas al hilio pulmonar) (89%) (imágenes 4 y 5). La imagen «control positivo lesión periférica» (imagen 1) fue catalogada como periférica por la totalidad de los participantes mientras que la imagen «control positivo lesión central» (imagen 2) fue catalogada como central por tres cuartas partes de los participantes. La imagen escogida como «control positivo lesión central SEPAR» (imágenes 3a y 3b) fue mayormente catalogada como periférica (71,1%). La mayoría de los participantes votaron por delimitar la centralidad en el 1/3 interno del hemitórax, en lugar de los 2/3 internos tanto para las líneas A (imagen 6) (310 [72,3%]) como para las líneas B (imagen 7) (339 [79%]). La presencia de lesión endobronquial influyó en la consideración de una lesión como central ya que la misma imagen pasó de ser catalogada central por solo un 7% de los participantes (imagen 8) a un 36,1% (imagen 9) al añadir la información de una imagen endobronquial (test exacto de Fisher $p < 0,01$). Al contrario de otras preguntas, en esta imagen sí se observaron diferencias estadísticamente significativas entre especialidades (test exacto de Fisher $p < 0,01$) (tabla 1).

Clasificación de lesiones que sobrepasan líneas divisorias

La mayoría de los participantes en la encuesta consideraron las lesiones según la mayor parte de su volumen se encontrase a un lado u otro de una línea divisoria previamente trazada en la imagen. Así pues, las lesiones predominantemente situadas en el lado periférico se catalogaron como periféricas (imagen 10) (92,8%) y las predominantemente situadas en el lado central, como centrales (imagen 11) (79,2%) sin apreciarse diferencias entre especialidades (tabla 2).

Capacidad de clasificar correctamente una lesión en ausencia de líneas divisorias

La mayoría de los participantes (78,6%) fueron capaces de catalogar una lesión central en ausencia de líneas divisorias (imagen 12), sin diferencias significativas entre especialidades (tabla 3). Del mismo modo, la edad, sexo o participación directa en el manejo de pacientes con cáncer de pulmón no influyeron en la respuesta a ninguna de las preguntas.

Discusión

Nuestra encuesta, realizada entre más de 400 profesionales implicados en el diagnóstico y tratamiento del carcinoma de pulmón de nuestro país, muestra que la definición de centralidad más aceptada por los participantes no es ninguna de las propuestas en las guías clínicas. Asimismo los resultados reflejan una importante falta de uniformidad a la hora de clasificar lesiones tumorales centrales, aunque sí se observan unos patrones de respuesta mayoritarios entre los participantes: las líneas divisorias preferidas son las líneas concéntricas radiales al hilio (líneas B), el límite más aceptado como central es el 1/3 interno y en la mayoría de los casos se acepta que una lesión que atraviesa una línea divisoria debe ser clasificada según donde se encuentre la mayoría de su volumen. Igualmente llama la atención que, a pesar del carácter subjetivo de las definiciones actuales, la mayoría de los participantes en la encuesta fueron capaces de delimitar correctamente una lesión central en ausencia de líneas divisorias.

El concepto de localización tumoral central fue introducido por Daly et al.⁷ en 1987. Estos autores describieron que los tumores de localización central, que definieron como aquellas lesiones que eran visualizadas en la broncoscopia flexible o que se localizaban en el tercio central del pulmón en la proyección anteroposterior de la radiografía de tórax, tenían mayor probabilidad de afectación

Tabla 3

Capacidad de identificar correctamente un nódulo central en ausencia de líneas divisorias (imagen 12). La mayoría de los profesionales son capaces de identificar correctamente una lesión central (casillas en verde) en ausencia de las líneas divisorias sin que se observen diferencias significativas entre grupos

			Total (N=429)	Neumólogos (230)	Cirujanos torácicos (82)	Oncólogos (30)	Radiólogos (76)	Otros (11)	P
Imagen 12: Nódulo central (2/3 internos) considerando tanto líneas A como líneas B	Pregunta: ¿Diría que el nódulo tiene localización?	Central	337 (78.6)	180 (78.3)	67 (81.7)	20 (66.7)	63 (82.9)	7 (63.6)	P=0.18 ^a
		Periférico	91 (21.3)	50 (21.7)	14 (17.1)	10 (33.3)	13 (17.1)	4 (36.4)	
		NS/NC	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	

^a Test exacto de Fisher P = 0,18.

ganglionar mediastínica oculta en la TC torácica. En los años 90, con la introducción de los primeros equipos PET, que disponían de baja resolución de imagen, se aceptó que los tumores de localización central podían ocultar adenopatías mediastínicas en su vecindad. Este fenómeno se conoció como el *hot-spot effect*. En este siglo, además de incrementarse la evidencia a favor de que la localización tumoral central se asociaba a mayor tasa de falsos negativos en las pruebas de imagen, aparecieron nuevas definiciones de localización tumoral central como la propuesta por Gómez-Caro et al.⁴ (lesiones en contacto con las estructuras hiliares [bronquios lobares, arterias pulmonares principales o lobares, venas pulmonares principales]) o la introducida por la *American Association of Radiation Oncology*⁵ (lesiones situados a una distancia menor de 2 cm del árbol bronquial). Si bien esta última se describió para la detección de pacientes con riesgo de toxicidad por radioterapia esterotáctica y no con fines de estadificación mediastínica, estas nuevas definiciones incrementaron la confusión en cuanto a la definición de localización tumoral central. Más recientemente aparecieron las guías de estadificación mediastínica basadas en la evidencia de la SEPAR, ACCP y ESTS con diferencias notables entre ellas en cuanto a la definición de localización tumoral central. En nuestro estudio, a la pregunta «¿Qué definición utiliza usted para clasificar una lesión como central?» (pregunta 1) ninguna de las definiciones propuestas por las guías fue la más votada. La definición más aceptada fue la propuesta por Gómez-Caro⁴ (lesiones en contacto hilar) con casi la mitad de los votos, seguida por la definición de la ESTS (lesiones en los dos tercios centrales) y la de la ACCP (lesiones en el tercio central). De forma contradictoria con este resultado, en la comparación directa entre las definiciones de la ESTS y la ACCP (imágenes 6 y 7), la mayoría de los participantes se decantaron por la última al delimitar la centralidad en el tercio interno del hemitórax. La definición propuesta por la SEPAR apenas fue votada en la pregunta 1 y la imagen de «control positivo lesión central SEPAR» fue mayoritariamente catalogada como periférica. Estos resultados denotan una importante desviación de la población participante respecto a las guías clínicas.

Además de la falta de uniformidad, las guías clínicas son muy breves al definir localización tumoral central. Esta brevedad lleva a que actualmente no se encuentren respuestas a preguntas que surgen de la práctica clínica habitual como ¿Qué porción del tumor debe considerarse para su clasificación (borde interno, borde externo, centro)? ¿Qué líneas deben utilizarse para delimitar los tercios pulmonares? ¿Cómo deben clasificarse los tumores que sobrepasan las líneas divisorias? En cuanto a la segunda pregunta, históricamente, siguiendo la definición de Daly et al.⁷, se han utilizado líneas divisorias verticales paralelas a la línea media (líneas A). No obstante, en 2007 otros autores describieron líneas curvas concéntricas al hilio (líneas B)⁸ y más recientemente Shin et al.⁹ han descrito líneas curvas concéntricas a la línea media. En nuestra encuesta, las líneas más aceptadas para delimitar los tercios fueron las líneas B, lo cual está en consonancia con la definición más aceptada de localización tumoral central (en contacto con estructuras hiliares) y demuestra que la mayoría de los participantes relaciona la localización central con el hilio pulmonar en lugar de con la línea media. En cuanto a las lesiones que atraviesan las líneas divisorias, en lugar de considerarlas a todas como centrales, la mayoría de participantes las clasificó según se encontrara la mayor parte de su volumen.

Recientemente el papel de la localización tumoral central como predictora de enfermedad mediastínica se encuentra en entredicho debido a la aparición de estudios que muestran resultados contradictorios^{4,8,10-15}. Algunos autores afirman que esta disparidad puede ser debida al uso de diferentes definiciones para localización tumoral central en cada uno de los estudios¹⁶. Por este motivo, en los últimos dos años se han publicado tres estudios que utilizaban varias definiciones de localización central^{9,17,18}. El

resultado ha sido que ninguna de las definiciones propuestas en las guías se asociaba a enfermedad ganglionar mediastínica oculta en ninguna de las tres series. Otro aspecto a tener en cuenta es que, debido a que los tumores mayores a 3 cm y los tumores N1 en pruebas de imagen se asocian por sí mismos a enfermedad ganglionar mediastínica oculta, con cifras de enfermedad N2 en torno a 11 y 26%, respectivamente^{19,20}; la localización central como indicación de estadificación mediastínica invasiva afecta únicamente a los nódulos pulmonares (T1N0 en pruebas de imagen). En este sentido, únicamente tres estudios han incluido población exclusivamente compuesta por pacientes con tumores T1N0 en pruebas de imagen^{18,21,22}. En las tres series la prevalencia de enfermedad ganglionar mediastínica oculta fue baja (entre 4,7 y 8%) y no se encontró relación entre ésta y la localización tumoral. Así pues, actualmente el papel de la localización tumoral central en la estadificación mediastínica es un tema controvertido, en primer lugar, por la falta de uniformidad en la definición y, en segundo, por las dudas en cuanto a su asociación con enfermedad mediastínica oculta en la población de pacientes con tumores T1N0 en pruebas de imagen.

Nuestros resultados, a pesar de incluir una población notablemente superior a estudios similares⁶, tienen que ser interpretados con la cautela de toda encuesta y no considerarse representativos de toda la población médica que atiende a pacientes con cáncer de pulmón en nuestro país. No obstante, consideramos que la falta de una definición uniforme de centralidad y la discrepancia con las guías clínicas es muy llamativa y merecen una reflexión.

Conclusiones

En resumen, el presente estudio demuestra una falta de uniformidad en cuanto a la definición de localización tumoral central entre profesionales responsables del manejo de pacientes con CPCNP que han participado en la encuesta. Asimismo, muestra una baja adecuación de los participantes de la encuesta a las guías clínicas en cuanto a ciertos aspectos de la localización central, fundamentalmente en cuanto a la referencia espacial de centralidad, que las guías establecen en la línea media y la mayoría de los participantes en la encuesta en el hilio. A pesar de las limitaciones del estudio, los resultados del mismo nos reflejan la necesidad de incluir una definición más uniforme y amplia de localización tumoral central en las próximas guías clínicas en caso de que este criterio siga manteniéndose como indicación de estadificación mediastínica invasiva.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en doi:10.1016/j.arbres.2020.06.009

Bibliografía

1. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, 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:e211S–50S, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.12-2355>.
2. De Leyn P, Doooms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R, 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, <http://dx.doi.org/10.1093/ejcts/ezu028>.
3. Sánchez de Cos J, Hernández Hernández J, Jiménez López MF, Padrones Sánchez S, Rosell Gratacós A, Rami-Porta R, et al. Normativa SEPAR sobre estadificación de cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol.* 2011;47:454–65, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2011.06.013>.
 4. Gómez-Caro A, Boada M, Cabañas M, Sanchez M, Arguis P, Lomeña F, et al. False-negative rate after positron emission tomography/computer tomography scan for mediastinal staging in cl stage non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;42:93–100, <http://dx.doi.org/10.1093/ejcts/ezi272>.
 5. Schneider BJ, Daly ME, Kennedy EB, Antonoff MB, Broderick S, Feldman J, et al. Stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *J Clin Oncol.* 2018;36:710–9, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2017.749671>.
 6. Casal RF, Vial MR, Miller R, Mudambi L, Grosu HB, Eapen GA, et al. What exactly is a centrally located lung tumor? Results of an online survey. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14:118–23, <http://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.201607-568BC>.
 7. Daly BD Jr, Faling IJ, Bite C, Gale ME, Bankoff MS, Jung-Legg Y, et al. Mediastinal lymph node evaluation by computed tomography in lung cancer: an analysis of 345 patients grouped by TNM staging, tumor size, and tumor location. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1987;94:664–72.
 8. Lee PC, Port JL, Korst RJ, Liss Y, Meherally DN, Altorki NK. Risk factors for occult mediastinal metastases in clinical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2007;84:177–81, <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.03.081>.
 9. Shin SH, Jeong DY, Lee KS, Cho JH, Choi YS, Lee K, et al. Which definition of central tumour is more predictive of occult mediastinal metastasis in non-small cell lung cancer patients with radiologic N0 disease? *Eur Respir J.* 2019;53:1801508, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01508-2018>.
 10. Ketchedian A, Daly BDT, Fernando HC, Florin L, Hunter CJ, Morelli DM, et al. Location as an important predictor of lymph node involvement for pulmonary adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132:544–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2006.05.023>.
 11. Al-Sarraf N, Aziz R, Gately K, Lucey J, Wilson L, McGovern E, et al. Pattern and predictors of occult mediastinal lymph node involvement in non-small cell lung cancer patients with negative mediastinal uptake on positron emission tomography. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;33:104–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.09.026>.
 12. Zhang Y, Sun Y, Xiang J, Zhang Y, Hu H, Chen H. A prediction model for N2 disease in T1 non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144:1360–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.06.050>.
 13. Gao SJ, Kim AW, Puchalski JT, Bramley K, Detterbeck FC, Boffa DJ, et al. Indications for invasive mediastinal staging in patients with early non-small cell lung cancer staged with PET-CT. *Lung Cancer.* 2017;109:36–41, <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.04.018>.
 14. Kanzaki R, Higashiyama M, Fujiwara A, Tokunaga T, Maeda J, Okami J, et al. Occult mediastinal lymph node metastasis in NSCLC patients diagnosed as clinical N0-1 by preoperative integrated FDG-PET/CT and CT: Risk factors, pattern and histopathological study. *Lung Cancer.* 2011;71:333–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2010.06.008>.
 15. Farjah F, Lou F, Sima C, Rusch V, Rizk NP. A prediction model for pathologic N2 disease in lung cancer patients with a negative mediastinum by positron emission tomography. *J Thorac Oncol.* 2013;8:1170–80, <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e3182992421>.
 16. Aigner C. To be or not to be central—does it matter? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;54:141, <http://dx.doi.org/10.1093/ejcts/ezy083>.
 17. Decaluwé H, Moons J, Fieuws S, De Wever W, Deroose C, Stanzi A, et al. Is central lung tumour location really predictive for occult mediastinal nodal disease in (suspected) non-small-cell lung cancer staged cN0 on ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;54:134–40, <http://dx.doi.org/10.1093/ejcts/ezy018>.
 18. Casal RF, Sepesi B, Sagar A-ES, Tschirren J, Chen M, Li L, et al. Centrally located lung cancer and risk of occult nodal disease: an objective evaluation of multiple definitions of tumour centrality with dedicated imaging software. *Eur Respir J.* 2019;53:1802220, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02220-2018>.
 19. Wang J, Welch K, Wang L, Kong F-MS. 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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clc.2011.08.002>.
 20. Decaluwé H, Dooms C, D'Journo XB, Call S, Sanchez D, Haager B, et al. Mediastinal staging by videomediastinoscopy in clinical N1 non-small cell lung cancer: a prospective multicentre study. *Eur Respir J.* 2017;50:1701493, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01493-2017>.
 21. Park HK, Jeon K, Koh W-J, Suh GY, Kim H, Kwon OJ, et al. Occult nodal metastasis in patients with non-small cell lung cancer at clinical stage IA by PET/CT. *Respirology.* 2010;15:1179–84, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2010.01793.x>.
 22. Roy P, Lévesque-Laplante A, Guinde J, Lacasse Y, Fortin M. Central Tumor Location and Occult Lymph Node Metastasis in cT1N0M0 NSCLC. *Ann Am Thorac Soc.* 2020;17:522–5, <http://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.201909-711RL>.

4.2. Estudi II: La mesura geomètrica de la localització central de tumors pot predir afectació ganglionar en pacients amb càncer de pulmó de cèl·lula no petita cT1N0M0

Títol: Geometrical Measurement of Central Tumor Location in cT1N0M0 NSCLC Predicts N1 but Not N2 Upstaging

Autors: José Sanz-Santos, Mireia Martínez-Palau, Àngels Jaen, Ramón Rami-Porta, Bienvenido Barreiro, Sergi Call, Carme Obiols, José Manuel González, José Ángel De Marcos, Montserrat Ysamat, Lydia Canales, Mireia Serra and Josep Belda

Objectiu de l'estudi:

Avaluar una definició objectiva de localització central de tumors pulmonars basada en una mesura geomètrica com a predictora de malaltia ganglionar oculta (tant N1 com N2). Comparar el rendiment diagnòstic d'aquesta definició objectiva de centralitat i de les diferents definicions de centralitat en termes de capacitat predictora de malaltia ganglionar oculta en una cohort de pacients amb CPNCP i estadificació cT1N0 en la PET-TC.

Resum:

Introducció: En pacients amb càncer de pulmó de cèl·lula no petita (CPNCP) i mediastí normal, la localització tumoral central prediu malaltia nodal oculta (N1 i N2). Existeix disparitat de criteris a l'hora de classificar els tumors centrals, i la localització del tumor dins el pulmó pot ser objectivament determinada mitjançant fórmules geomètriques, podent aquestes predir malaltia ganglionar oculta.

Mètodes: Estudi retrospectiu que va incloure pacients amb CPNCP confirmat, radiològicament i metabòlicament estadi T1N0M0, que van ser sotmesos a estadificació mediastínica invasiva i/o resecció pulmonar. La localització central del tumor es va mesurar tenint en compte 2 ràtios. La ràtio marge intern (RMI) i la ràtio

marge extern (RME) es van calcular com la distància des del marge intern del pulmó als dos marges del tumor (intern [RMI] i extern [RME]) dividit per l'amplada pulmonar. Es van calcular talls òptims per a RMI i RME i els tumors amb valors inferiors als punts de talls es van considerar centrals. Es va estimar la prevalença de N1 i N2 upstaging i es va realitzar una anàlisi de regressió logística bivariada per predir les probabilitats de N1 i N2 upstaging utilitzant la RMI i RME.

Resultats: Es van incloure 209 pacients. La prevalença N1 i N2 upstaging va ser de l'11% i del 5,3%, respectivament. Es van estimar talls de 0,5 per a la RMI i 0,64 per a la RME. Ambdues ràtios van predir malaltia N1 (ràtio de probabilitats ajustada: 4,2 [1,5-12]; $p < 0,007$; àrea sota la corba 0,65) però no van predir malaltia N2.

Conclusions: La localització central del tumor es pot avaluar geomètricament mitjançant la RMI i RME, i prediu malaltia N1 pacients amb tumors cT1N0M0. Això és important per a la selecció de pacients en teràpies que requereixen tumors N0.

Geometrical Measurement of Central Tumor Location in cT1NoMo NSCLC Predicts N1 but Not N2 Upstaging

José Sanz-Santos, MD, Mireia Martínez-Palau, MD, Àngels Jaen, MD, Ramón Rami-Porta, MD, Bienvenido Barreiro, MD, Sergi Call, MD, Carme Obiols, MD, José Manuel González, MD, José Ángel De Marcos, MD, Montserrat Ysamat, MD, Lydia Canales, MD, Mireia Serra, MD, and Josep Belda, MD

Department of Pulmonology, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Terrassa, Spain; School of Medicine, University of Barcelona, Barcelona, Spain; Network of Centers for Biomedical Research in Respiratory Diseases (CIBERES) Lung Cancer Group, Terrassa, Spain; Mútua Terrassa Foundation, Terrassa, Spain; Department of Thoracic Surgery, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Terrassa, Spain; Department of Morphological Sciences, Autonomous University of Barcelona, Bellaterra, Spain; Diagnostic Technology Center, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Terrassa, Spain; and Department of Radiology, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Terrassa, Spain

Background. In patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) and normal mediastinum, the central tumor location predicts occult nodal disease (both N1 and N2). We evaluated a novel definition of central location based on a geometrical measurement of the tumor location within the lung that could predict N2, N1, or both.

Methods. This retrospective study included patients with confirmed NSCLC, radiologically and metabolically staged T1 No Mo, who underwent invasive mediastinal staging and/or lung resection. The central tumor location was measured considering 2 ratios. The inner margin ratio (IMR) and outer margin ratio (OMR) were both calculated as the distance from the inner margin of the lung to both margins of the tumor (inner [IMR], outer [OMR]) divided by the lung width. Optimal cutoffs for IMR and OMR were calculated. Tumors with values lower than the cutoffs were considered central. Prevalences of N1 and N2 upstaging were estimated and

bivariate logistic regression analysis was performed to predict the odds of N1 and N2 upstaging using IMR and OMR cutoffs.

Results. A total of 209 patients were included. The prevalence of N1 and N2 upstaging was 11% and 5.3%, respectively. Cutoffs of 0.5 for IMR and 0.64 for OMR were estimated. Both ratios predicted N1 upstaging (adjusted odds ratio [95% confidence interval]: 4.2 [1.5-12]; $P < .007$; area under the curve, 0.65) but did not predict N2 upstaging.

Conclusions. Central tumor location can be assessed by means of IMR and OMR and predicts N1 upstaging in patients with radiologically and metabolically T1 No Mo tumors. This is important for the selection of patients for therapies that require No tumors.

(Ann Thorac Surg 2021;■:■-■)

© 2021 by The Society of Thoracic Surgeons

In patients with non-small cell lung cancer (NSCLC), mediastinal nodal staging determines both treatment and prognosis. Current guidelines for NSCLC mediastinal staging proposed by the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) and the American College of Chest Physicians recommend invasive mediastinal staging in patients with normal mediastinum on computed tomography (CT) and positron emission tomography (PET) in 3 situations: (1) patients with a tumor greater than 3 cm; (2) those with N1 disease on PET/CT; and (3)

those with centrally located nodules (radiologically and metabolically staged T1 No Mo),^{1,2} given the high likelihood of occult N2 disease in this population. However, the role of central location as an indication of invasive staging is controversial. First, there is no accepted uniform definition for central location: whereas the ESTS defines central tumors as those located in the inner two-thirds of the lungs,¹ the American College of Chest Physicians considers the inner one-third of the hemithorax.² Furthermore, other definitions of central location proposed in clinical studies^{3,4} or by other medical societies for purposes different from staging⁵ have increased the confusion. Second, studies that included populations

Accepted for publication Jun 15, 2020.

Presented at the Virtual Annual Meeting of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery Association, Nov 12-14, 2020.

Address correspondence to Dr Sanz-Santos, Department of Pulmonology, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Plaça Dr Robert 5, 08221 Terrassa, Barcelona, Spain; email: jsanzsantos@mutuaterrassa.cat.

The Supplemental Table can be viewed in the online version of this article [<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.06.040>] on <http://www.annalsthoracicsurgery.org>.

© 2021 by The Society of Thoracic Surgeons
Published by Elsevier Inc.

0003-4975/\$36.00
<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.06.040>

Abbreviations and Acronyms

AUC	= area under the receiver operator characteristic curve
CT	= computed tomography
ESTS	= European Society of Thoracic Surgeons
IMR	= inner margin ratio
IMD	= inner margin distance
LW	= lung width
NSCLC	= non-small cell lung cancer
OMR	= outer margin ratio
OMD	= outer margin distance
PET	= positron emission tomography
ROC	= receiver operator characteristic
SND	= systematic nodal dissection

entirely defined by patients with T1 No Mo tumors staged by imaging techniques⁶⁻⁸ demonstrated that central location did not predict N2 disease. However, some studies^{6,9} demonstrated that central tumor location predicts N1 upstaging in patients with radiologically staged T1 No Mo tumors. This finding is important in the selection of patients for therapies that require No disease.

The aims of this study were to (1) evaluate a definition of central location (based on a geometrical measurement of the tumor location within the lung) as a predictor of occult nodal disease (both N1 and N2 separately) in a cohort purely composed of patients with radiologically and metabolically staged T1 No Mo NSCLC undergoing invasive mediastinal staging and/or lung resection; and (2) compare different definitions of central location in terms of the ability to predict N1 and N2 disease.

Material and Methods

Patients

This is a retrospective analysis of a prospectively collected single-center database. We included patients with confirmed NSCLC classified as T1 No Mo after both PET and CT (in combined PET/CT or separately) who underwent invasive mediastinal staging and/or lung resection in our institution from January 2007 to January 2019. The internal review board approved the study protocol (HUMTCEIC-1119) and patient consent was waived. The eighth edition of the Tumor, Node, Metastasis (TNM) classification was applied. No was defined as lymph nodes greater than 10 mm in their short-axis diameter on CT and without ¹⁸F-fluorodeoxyglucose uptake on PET.

Central Location Assessment

Two authors simultaneously analyzed central tumor location by direct review of chest CT images. Central tumor location was evaluated considering the inner margin of the tumor, and in tumors with ground-glass component on CT, the inner margin of the solid component. All tumors interrupting the boundary were considered central.

Central location was considered in 9 categories (Figure 1): (1) endobronchial lesion: tumors with endobronchial lesions on conventional flexible bronchoscopy (standard 5- to 6-mm bronchoscope)³; (2) 2 cm or less: tumors within 2 cm of the tracheobronchial tree or abutting the pericardium, mediastinum, or spine (central location definition of the American Society of Radiation Oncology for the selection of tumors with high risk for toxicity after stereotactic body radiation therapy⁵); (3) hilar-contact: tumors in contact with the intrapulmonary main bronchi, pulmonary artery, or pulmonary veins or the origin of the first segmental branches⁴; (4) vertical lines inner one-third: tumors in the inner one-third using vertical lines; (5) vertical lines inner two-thirds: tumors in the inner two-thirds using vertical lines; (6) hilar concentric lines inner one-third: tumors in the inner one-third using concentric lines arising from the hilum; (7) hilar concentric lines inner two-thirds: tumors in the inner two-thirds using concentric lines arising from the hilum; (8) midline concentric lines inner one-third: tumors in the inner one-third using concentric lines arising from the midline; and (9) midline concentric lines inner two-thirds: tumors in the inner two-thirds using concentric lines arising from the midline.

Geometrical Measurement of Tumor Location

Central location was geometrically calculated considering 2 ratios (Figure 2): the inner margin ratio (IMR) and the outer margin ratio (OMR). To calculate both ratios, CT-axial planes of tumors in their maximum diameter in the axial plane were selected. Using picture archiving and communication system (PACS) software, vertical parallel lines tangent to the inner and the outer margins of the lung and to the inner and the outer margins of the tumor were drawn. Horizontal lines, perpendicular to the vertical lines, from the inner margin of the lung to the outer margin of the lung (lung width [LW]), from the inner margin of the lung to the inner margin of the tumor (inner margin distance [IMD]) and from the inner margin of the lung to the outer margin of the tumor (outer margin distance [OMD]) were drawn and the distances were measured. The IMR was calculated as IMD / LW , and OMR as OMD / LW .

Invasive Mediastinal Staging

Invasive mediastinal staging was performed by means of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration and/or surgical procedures (video mediastinoscopy or video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy). Patients with tumors classified as No/N1 after invasive mediastinal staging underwent lung resection with systematic nodal dissection (SND), which was considered the reference standard for the study.

All patients with tumors classified No/N1 after endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration underwent confirmatory surgical staging, by either video mediastinoscopy, performed according to the ESTS guidelines¹ or video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy, the details of which are published elsewhere.¹⁰

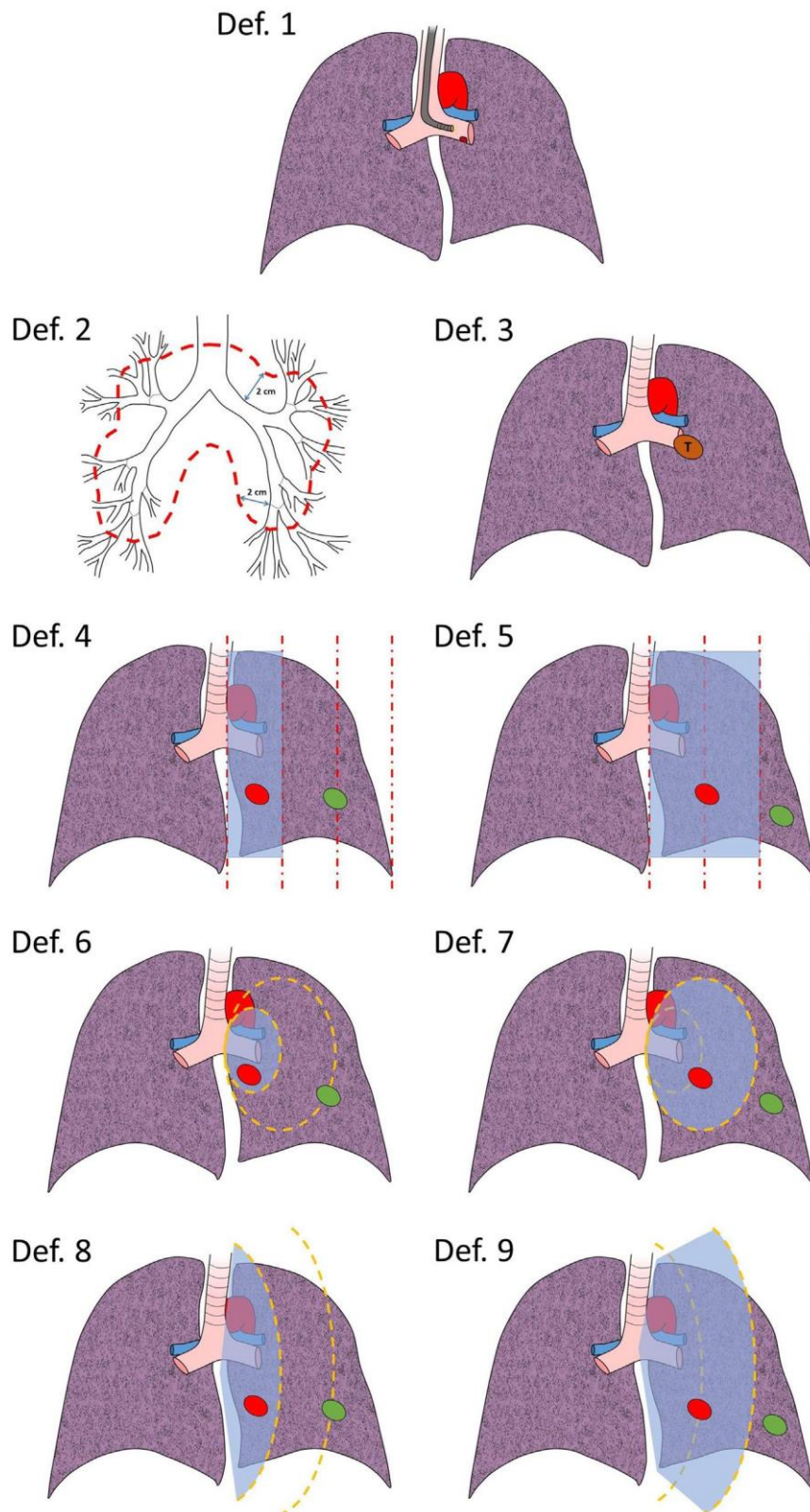


Figure 1. Current definitions of central location. Definition 1: endobronchial lesion³; Definition 2: tumors within 2 cm of the tracheobronchial tree⁵; Definition 3: hilar-contact⁴; Definition 4: American College of Chest Physicians definition²; Definition 5: ESTS definition¹; Definition 6: hilar concentric lines inner one-third; Definition 7: hilar concentric lines inner two-thirds; Definition 8: midline concentric lines inner one-third; Definition 9: midline concentric lines inner two-thirds. Red circles indicate central tumors. Green circles indicate peripheral tumors. (Def., Definition.)

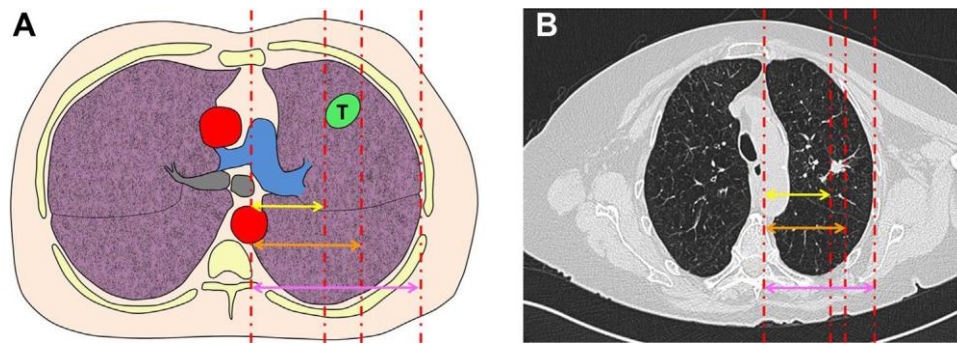


Figure 2. Geometrical measurements of the tumor location. Computed tomography axial planes of tumors in their maximum diameter were selected. (A) Vertical parallel lines tangent to the inner and outer margins of the lung and to the inner and outer margins of the tumor (T) were drawn (red dotted lines). Horizontal lines perpendicular to the vertical lines, from the inner margin of the lung to the outer margin of the lung (lung width [LW], magenta double arrow), from the inner margin of the lung to the inner margin of the tumor (inner margin distance [IMD], yellow double arrow), and from the inner margin of the lung to the outer margin of the tumor (outer margin distance [OMD], orange double arrow) were drawn and the distances were measured. The inner margin ratio (IMR) was calculated as IMD / LW , and the outer margin ratio (OMR) as OMD / LW . (B) Actual CT depicting geometrical measurements: $IMR: 51.21 / 84.51 \approx 0.6$. $OMR: 63.14 / 84.51 \approx 0.74$.

Systematic nodal dissection included excision en bloc, whenever possible, of the lymph nodes and fatty tissue of the upper mediastinum, the subcarinal space and lower mediastinum, as well as the hilar and intrapulmonary lymph nodes. At least 6 lymph nodes were removed: 3 from 3 mediastinal nodal stations, always including the subcarinal nodes, and 3 from the hilar and intrapulmonary nodal stations.¹¹

Statistical Analysis

We analyzed data using Stata S/E Statistical software (release 13, StataCorp LLC, College Station, TX). The outcomes of the study (dependent variables) were occult nodal disease, which was considered in 2 categories: occult N1 nodal disease (N1 upstaging [N1 versus No]) and occult mediastinal disease (N2 upstaging [N2 versus No/N1]). Associations between clinical variables and N1 and N2 upstaging were assessed by Student *t* test or Mann-Whitney test for quantitative variables and chi-square or Fisher exact test for qualitative variables.

Receiver operator characteristic (ROC) analyses were performed for different values of IMR and OMR to determine optimal cutoffs for IMR and OMR, prioritizing sensitivity to predict N1 and N2 upstaging (considering values with sensitivity of 0.6 or greater and specificity of 0.5 or greater). Once cutoffs were calculated, new definitions of central location based on IMR and OMR were defined: IMRC (IMR central \forall IMR less than cutoff) OMRC (OMR central \forall OMR less than cutoff). We incorporated the IMRC and OMRC definitions into the analysis.

Bivariate logistic regression (crude) analysis was performed to predict the odds ratio [OR] and 95% confidence interval (CI) of N1 and N2 upstaging using the 11 definitions of central location. In addition, we performed multivariate logistic regression models for each of the 11 definitions and adjusted them by the following confounder variables: lung location (right/left), histology (adenocarcinoma/nonadenocarcinoma), tumor size (less

than 2 cm/2 cm or greater), gender, and age (continuous). If more than 1 definition of central location was found to be associated with N1 or N2 upstaging, the strength of the association was compared testing possible difference in the log OR using Wald test. We calculated the area under the ROC curves (AUC) to predict N1 and N2 upstaging for each definition of central location and compared these using nonparametric ROC regression. In addition, the association between the number of definitions (range, 2-11 definitions) that support centrality in a given case and the likelihood of N2 upstaging was studied in a bivariate analysis.

Statistical significance was considered if *P* was less than .05 and/or the 95% CI was not included in the unity.

Results

A total of 209 patients were included. Table 1 lists patients' characteristics. Seventy-five patients underwent invasive mediastinal staging and 134 underwent resection directly (Figure 3). The prevalence of N1 (N1 upstaging) was 11% and the prevalence of N2 (N2 upstaging) was 5.3%. There were no cN3 tumors among patients who had undergone invasive staging. The presence of pN3 disease among those undergoing resection without prior invasive staging cannot be ruled out, but it does not affect the objective of this study. Bivariate analysis for clinical factors associated with N1 and N2 upstaging showed that IMR and OMR were associated with N1 upstaging ($P \approx 0.03$) whereas none of the baseline clinical characteristics were associated with N2 upstaging. There were 17 tumors with a ground-glass component (all part-solid nodules), none of which presented nodal involvement; these were excluded in the adjusted multivariate logistic regression model.

The optimal cutoff for IMR was 0.5, with figures of sensitivity, specificity, and AUC for N1 upstaging prediction of 0.80, 0.55, and 0.65, respectively; and of sensitivity, specificity, and AUC for N2 upstaging prediction of 0.82, 0.48, and 0.65, respectively. The optimal cutoff for

Table 1. Patients' Characteristics (N = 209)

Characteristics	Values
Age, y (mean [SD])	66 (9.5)
Male sex, n (%)	162 (77.5)
Histology, n (%)	Adenocarcinoma 129 (61.7) Squamous cell carcinoma 48 (23) Large cell carcinoma 6 (2.9) Non-small cell lung cancer not otherwise specified: 26 (12.4)
Tumor location, n (%)	Right upper lobe: 82 (39.2) Middle lobe: 8 (3.8) Right lower lobe: 34 (16.3) Left upper lobe: 61 (29.2) Left lower lobe: 24 (11.5)
Tumor size, mm (mean [SD])	19.2 (6.6)
Tumor maximum standardized uptake value, median (IQR)	5.08 (2-7.1)
Ground-glass component, n (%)	17 (8.1)
Endobronchial visible tumor, n (%)	No: 144 (68.9) Yes: 24 (11.5) No bronchoscopy performed or available: 41 (19.6)
Nodes sampled during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration, n (mean [SD])	10.5 (0.5)
Nodes sampled during video mediastinoscopy, n (mean [SD])	11 (2)
Nodes dissected during video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy, n (mean [SD])	14.5 (3.2)
Nodes dissected during systematic nodal dissection, median (IQR)	12 (9-18)
N status, n (%)	No: 184 (88) N1: 14 (6.7) N2: 11 (5.3) N3: 0
Lung resection surgery (n = 206), n (%)	Pneumonectomy: 2 (1) Bilobectomy: 6 (3) Lobectomy: 179 (86.9) Sublobar resection: 19 (9.1) ^a Wedge: 14 Segmentectomy: 5

^aThere were 14 peripheral nodules.

IQR, interquartile range.

OMR was 0.64, with figures of sensitivity, specificity, and AUC for N1 upstaging prediction of 0.80, 0.55, and 0.61, respectively; and of sensitivity, specificity, and AUC for N2 upstaging prediction of 0.73, 0.48, and 0.6, respectively.

The most prevalent definition of central location was vertical lines inner two-thirds (85.3%), and the least

prevalent was hilar contact (10.1%). Six central location definitions predicted N1 upstaging (Table 2): vertical lines inner one-third, hilar concentric lines inner one-third, midline concentric lines inner one-third, hilar contact, IMRC, and OMRC. They remained statistically significant in the adjusted multivariate analysis and no differences in either log OR or in AUC were found between these definitions.

None of the central location definitions predicted N2 upstaging (Table 3); only a marginal association was found with hilar concentric lines inner one-third (crude OR 3.6; 95% CI, 1.0-13.2) and IMRC (crude OR 4.24; 95% CI, 0.9-20.1) with minimum changes in the adjusted multivariate analysis (Table 3).

The association of more than 1 definition of centrality in a given case, studied by bivariate analyses, did not increase the prediction of N2 disease (Supplemental Table 1).

Comment

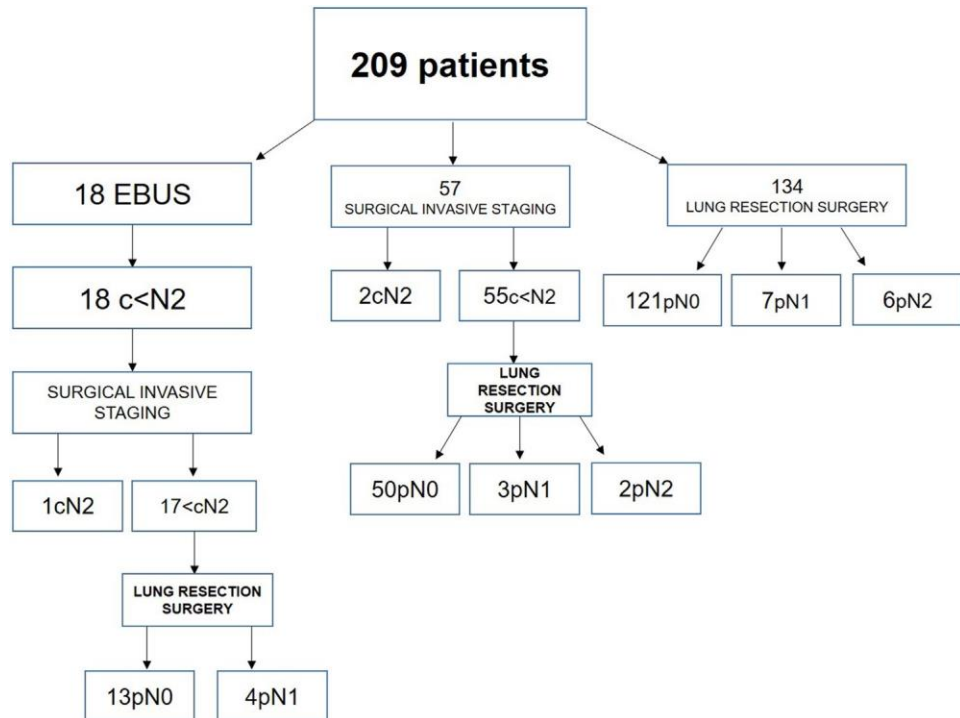
In this series of 209 patients with radiologically and metabolically staged T1 No Mo NSCLC, the prevalence of occult mediastinal nodal disease was 5.3%. None of the classifications of central tumor location predicted N2 upstaging, but some of them predicted N1 upstaging. Of these, none was stronger than the others. Geometrical measurement of central tumor location by means of IMR and OMR could predict N1 upstaging with similar strength as current classifications.

More than 30 years ago, Daly and coworkers³ published the first report that described central tumor location as a predictor of occult N2 disease in patients with normal CT. Over the past 2 decades, several studies reported that patients with radiologically normal mediastinum and centrally located tumors were more likely to have occult mediastinal metastases.¹²⁻¹⁴ For this reason, current guidelines for NSCLC staging recommend invasive staging in patients with central radiologically staged T1 No Mo tumors. However, the role of central location as a predictor of N2 disease is controversial.¹⁵ Studies show contradictory results,^{4,9,16} especially in populations with radiologically and metabolically staged T1 No Mo tumors.⁶⁻⁸

Many of the studies supporting central location as a predictor of N2 disease included patients with tumors greater than 3 cm or with radiologic N1 disease, which are confounder factors. Although some of these studies analyzed patients with cT1 tumors separately, there is certain concern in their results. To the best of our knowledge, only 3 studies included populations entirely defined by patients with radiologically and metabolically staged T1 No Mo tumors.⁶⁻⁸ They included 607, 147, and 210 patients, respectively, and demonstrated that central location was not associated with N2 disease. Using this approach, in our series, none of the definitions of central location predicted N2 involvement.

Some authors claimed that these controversial results are a consequence of a lack of uniform definition for central location. Certainly, most of the studies used

Figure 3. Patients' flowchart.
(EBUS, endobronchial
ultrasound.)



different single definitions of central location. Only Farjah and colleagues¹⁶ used more than 1 definition in a post hoc analysis of their series when they noticed that central location did not predict N2 disease. Following this concern, in the past 2 years, 3 studies applied different definitions of central location to populations with tumors radiologically and metabolically staged No. Using 5 definitions of central location in a population of 813 patients, Decaluwé and coworkers⁹ did not find a definition that predicted occult N2, nor did Casal and colleagues⁶ demonstrate a relation among any of the definitions of central location they had used and occult N2 in a population of 607 patients with radiologically and metabolically staged T1 No Mo tumors. Finally, in a series of 1337 patients, Shin and colleagues¹⁷ evaluated 7 definitions of central location and found that a new definition (introduced by their group: midline concentric lines inner one-third) could predict N2 disease. In our study, this new definition was also evaluated together with 10 other definitions, but no relation was found among any of them and occult N2 disease.

Although the studies of Casal and coworkers⁶ and Decaluwé and colleagues⁹ did not demonstrate a relation between central tumor location and mediastinal nodal disease, both described that central tumors predicted N1 upstaging. These results are consistent with other previous studies^{18,19} and with our series, in which several definitions of central tumor location predicted N1 upstaging with no differences between them. Therefore, although there is uncertainty regarding the role of central tumor location as a predictor of N2 upstaging, there is evidence supporting central tumor location as a predictor

of N1 upstaging. This is crucial for the selection of patients for nonsurgical therapies, such as stereotactic body radiation therapy, radiofrequency, or microwave ablation, which require No disease. According to our results, in this patient population, invasive staging would be advisable to guarantee the absence of nodal disease with a higher degree of certainty and the success of the local therapy applied.

Having different definitions of central tumor location is a problem that has to be solved. One point of disagreement between different definitions of central tumor location arises from the lines used to divide the lungs into thirds. Following the first description of central tumor location, vertical lines dividing the lung into axial planes of CT have commonly been used. In 2007, Lee and colleagues¹² introduced concentric radial lines arising from the hilum, and recently, Shin and coworkers¹⁷ described concentric radial lines arising from the midline. In our opinion, IMR and OMR are easy to perform with standard CT software (picture archiving and communication system [PACS] software) and can solve these discrepancies, overcome the observer's subjectivity,²⁰ and avoid some unanswered questions, such as the part of the tumor that has to be considered for classifying a lesion or classifying tumors that cross the boundary. Moreover, we consider that using a geometrical formula in which a numeric value is obtained can help to compare series of patients quantitatively and lead to standardizing a central tumor location definition.

The indication of invasive mediastinal staging in patients with T1 No Mo tumors staged with CT and PET is an issue open to debate. In our series, the prevalence of

Table 2. Risk for Occult N1 (N1 Upstaging [N1 Versus N0]) Regarding Central Tumor Location Definition

Definition of Central Location	Prevalence of N1, n (%)	Crude OR (95% CI)	P	Adjusted OR ^a (95% CI)	P	Area Under Curve (95% CI)
<u>Endobronchial lesion</u> ^b	6 (27.3)	2.7 (0.9-7.7)	.07	2.6 (0.8-8.0)	.098	0.57 (0.48-0.67)
≤2 cm	11 (44.0)	2.0 (0.8-4.7)	.112	2.1 (0.9-5.2)	.088	0.58 (0.47-0.68)
<u>Hilar contact</u>	7 (28.0)	4.7 (1.7-13.2)	.003	4.9 (1.6-14.7)	.005 ^c	0.60 (0.51-0.69)
Vertical lines inner one-third	13 (52.0)	3.2 (1.3-7.4)	.008	3.2 (1.3-7.7)	.009 ^c	0.63 (0.53-0.74)
Vertical lines inner two-thirds	24(96.0)	4.5 (0.6-34.5)	.149	5.1 (0.6-40.3)	.122	0.56 (0.51-0.61)
<u>Hilar concentric lines inner one-third</u>	11 (44.0)	6.4 (2.6-16.1)	<.001	6.6 (2.5-17.3)	<.001 ^c	0.67 (0.56-0.77)
<u>Hilar concentric lines inner two-thirds</u>	13 (52.0)	1.4 (0.6-3.3)	.423	0.7 (0.2-2.6)	.592	0.54 (0.44-0.65)
<u>Midline concentric lines inner one-third</u>	12 (48.0)	3.5 (1.5-8.4)	.004	3.6 (1.5-8.6)	.005 ^c	0.64 (0.53-0.74)
<u>Midline concentric lines inner two-thirds</u>	23 (92.0)	7.2 (1.6-31.6)	.009	7.5 (1.7-33.2)	.008 ^c	0.65 (0.59-0.72)
<u>Inner margin ratio central</u> ^d	20 (80.0)	4.1 (1.5-11.3)	.007	4.2 (1.5-12.0)	.007 ^c	0.65 (0.57-0.74)
<u>Outer margin ratio central</u> ^d	20 (80.0)	4.2 (1.5-11.6)	.006	4.2 (1.5-11.9)	.007 ^c	0.65 (0.56-0.74)

^aIncluding patients with solid tumors only (n ¼ 192), adjusted by lung location (right/left), histology (adenocarcinoma/nonadenocarcinoma), tumor size (<2 cm/2 cm or greater), sex, and age (continuous); ^bn ¼ 168 (41 missing values); ^cNo differences between log OR were found between definitions; ^dInner margin ratio less than 0.5; ^eOuter margin ratio less than 0.64.

CI, confidence interval; OR, odds ratio.

Table 3. Risk for Occult Mediastinal Lymph Node Disease (N2 Upstaging [N2 Versus N0/N1]) Regarding Central Tumor Location Definition

Central location definition	Prevalence of N2, n (%)	Crude OR (95% CI)	P	Adjusted OR ^a (95% CI)	P	Area Under Curve (95% CI)
<u>Endobronchial lesion</u> ^b	2 (25.0)	2.1 (0.4-11.0)	.384	1.9 (0.3-12.1)	.487	0.56 (0.39-0.72)
≤2 cm	2 (18.2)	2.1 (0.4-10.4)	.366	2.1 (0.4-11.7)	.395	0.48 (0.34-0.63)
<u>Hilar contact</u>	3 (27.3)	0.9 (0.2-3.4)	.831	0.9 (0.2-3.7)	.889	0.54 (0.42-0.67)
Vertical lines inner one-third	5 (45.4)	2.2 (0.6-7.4)	.217	2.0 (0.6-7.2)	.275	0.59 (0.43-0.75)
Vertical lines inner two-thirds	10 (90.9)	1.7 (0.2-13.9)	.211	1.8 (0.2-15.5)	.592	0.53 (0.43-0.62)
<u>Hilar concentric lines inner one-third</u>	4 (36.4)	3.6 (1.0-13.2)	.051	3.3 (0.8-12.8)	.086	0.61 (0.46-0.76)
<u>Hilar concentric lines inner two-thirds</u>	4 (36.4)	0.7 (0.2-2.5)	.579	0.7 (0.2-2.6)	.592	0.46 (0.30-0.61)
<u>Midline concentric lines inner one-third</u>	4 (36.4)	1.9 (0.5-6.7)	.327	1.8 (0.5-6.8)	.350	0.57 (0.41-0.72)
<u>Midline concentric lines inner two-thirds</u>	9 (81.8)	2.5 (0.5-12.0)	.246	2.2 (0.5-11.0)	.320	0.59 (0.46-0.71)
<u>Inner margin ratio central</u> ^c	9 (81.8)	4.2 (0.9-20.1)	.069	4.1 (0.8-20.4)	.082	0.61 (0.46-0.75)
<u>Outer margin ratio central</u> ^d	8 (72.7)	2.5 (0.6-9.7)	.183	2.6 (0.65-10.6)	.176	0.65 (0.53-0.78)

^aIncluding patients with solid tumors only (n ¼ 192), adjusted by lung location (right/left), histology (adenocarcinoma/nonadenocarcinoma), tumor size (<2 cm/2 cm or greater), sex, and age (continuous); ^bn ¼ 168 (41 missing values); ^cInner margin ratio less than 0.5; ^dOuter margin ratio less than 0.64.

CI, confidence interval; OR, odds ratio.

occult mediastinal nodal disease was 5.3%, similar to other studies.⁶⁻⁸ The ESTS guidelines on preoperative mediastinal staging have the objective of a pathologic (p) N2 rate of 10% or less.¹ According to our results, the staging protocol that we followed fulfills this objective. Considering that central location does not seem to predict N2 disease in radiologically and metabolically staged T1 No Mo tumors, probably the indication of invasive staging should not rely on tumor location. This finding will have to be considered in future guidelines on preoperative nodal staging.

Our study has several limitations: it is a retrospective study. It includes a short series (although it is similar to other published studies), intraobserver and interobserver variability for IMR and OMR measurements were not estimated, and IMR and OMR cutoffs were calculated based on our own results. However, our series includes patients with pure radiologically and metabolically staged T1 No Mo tumors, all classifications for central location were tested and compared, and all patients in the study who underwent surgery underwent SND in an experienced center in this field.

Central tumor location can be easily assessed by means of IMR and OMR and predicts N1 upstaging in patients with T1 No Mo tumors staged with CT and PET. This is important in the selection of patients who are candidates for local therapies, in whom the indication of invasive staging is important to assess the absence of nodal disease. Both ratios are helpful for standardizing a definition of central location in NSCLC.

References

- 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;45:787-798.
- 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-e250S.
- Daly BDT, Faling LJ, Bite G, et al. Mediastinal lymph node evaluation by computed tomography in lung cancer: an analysis of 345 patients grouped by TNM staging, tumor size, and tumor location. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1987;94:664-672.
- Gomez-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.
- Schneider BJ, Daly ME, Kennedy EB, et al. Stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Guideline. *J Clin Oncol.* 2018;36:710-719.
- Casal RF, Sepesi B, Sagar AE, et al. Centrally located lung cancer and risk of occult nodal disease: an objective evaluation of multiple definitions of tumour centrality with dedicated imaging software. *Eur Respir J.* 2019;53:1802220.
- Park HK, Jeon K, Koh WJ, et al. Occult nodal metastasis in patients with non-small cell lung cancer at clinical stage IA by PET/CT. *Respirology.* 2015;15:1179-1184.
- Roy P, Lévesque-Laplante A, Guinde J, Lacasse Y, Fortin M. Central tumor location and occult lymph node metastasis in cT1NoMo NSCLC. *Ann Am Thorac Soc.* 2020;17:522-525.
- Decaluwé H, Moons J, Fieuws S, et al. Is central lung tumour location really predictive for occult mediastinal nodal disease in (suspected) non-small-cell lung cancer staged cNo on ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;54:134-140.
- Call S, Obiols C, Rami-Porta R, et al. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy for staging non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2016;101:1326-1333.
- Goldstraw P. Report on the international workshop on intrathoracic staging. London, October 1996. *Lung Cancer.* 1997;18:107-111.
- Lee PC, Port JL, Korst RJ, Liss Y, Meherally DN, Altorki NK. Risk factors for occult mediastinal metastases in clinical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2007;84:177-181.
- Al-Sarraf N, Aziz R, Gately K, et al. Pattern and predictors of occult mediastinal lymph node involvement in non-small cell lung cancer patients with negative mediastinal uptake on positron emission tomography. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;33:104-109.
- Zhang Y, Sun Y, Xiang J, Zhang Y, Hu H, Chen H. A prediction model for N2 disease in T1 non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144:1360-1364.
- Aigner C. To be or not to be central-does this matter? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;54:141.
- Farjah F, Lou F, Sima C, Rusch V, Rizk NP. A prediction model for pathologic N2 disease in lung cancer patients with a negative mediastinum by positron emission tomography. *J Thorac Oncol.* 2013;8:1170-1180.
- Shin SH, Jeong DY, Lee KS, et al. Which definition of central tumour is more predictive of occult mediastinal metastasis in non-small cell lung cancer patients with radiologic No disease? *Eur Respir J.* 2019;53:1801508.
- Robson JM, Vaidyanathan S, Cheyne L, Snee M, Franks K, Callister MEJ. Occult nodal disease in patients with non-small-cell lung cancer who are suitable for stereotactic ablative body radiation. *Clin Lung Cancer.* 2014;15:466-469.
- Decaluwé H, Petersen RH, Brunelli A, et al. Multicentric evaluation of the impact of central tumour location when comparing rates of N1 upstaging in patients undergoing video-assisted and open surgery for clinical stage I non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;53:359-365.
- Casal RF, Vial MR, Miller R, et al. What exactly is a centrally located lung tumor? Results of an online survey. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14:118-123.

DISCUSSIÓ

5. DISCUSSIÓ

La tesi doctoral “*Importància de la centralitat tumoral en el carcinoma pulmonar no cèl·lula petita*” demostra la necessitat d’establir una definició uniforme de centralitat tumoral en els pacients amb CPNCP estadi T1N0 per proves d’imatge per a decidir la indicació d’estadificació mediastínica invasiva i el tractament òptim en aquests pacients. El càlcul geomètric de la posició del tumor dins el pulmó pot ajudar a establir una classificació més objectiva de la centralitat tumoral, i es relaciona amb un major risc de malaltia ganglionar oculta, tot i que només hilar i no pas mediastínica.

El primer estudi que es presenta en aquesta tesi va ser publicat a la revista *Archivos de Bronconeumología*, l’any 2021, amb un factor d’impacte 6,33 i situant-se en el primer quartil de l’especialitat. L’enquesta, realitzada entre més de 400 professionals implicats en el diagnòstic i tractament del CP del nostre país, mostra que la definició de centralitat més acceptada pels participants no és cap de les propostes a les guies clíniques (“lesions amb contacte hilar”). Així mateix, els resultats reflecteixen una important falta d’uniformitat a l’hora de classificar lesions tumorals centrals, encara que sí que s’observen uns patrons de resposta majoritaris entre els participants. Les línies divisòries preferides són les “línies concèntriques radials a l’hili”, el límit més acceptat com a central és “un terç intern” i en la majoria de casos s’accepta que una lesió que travessa una línia divisòria ha de ser classificada segons on es trobi la majoria del seu volum. Igualment, crida l’atenció que malgrat el caràcter subjectiu de les definicions actuals, la majoria dels participants en l’enquesta van ser capaços de delimitar correctament una lesió central en absència de línies divisòries.

El concepte de localització tumoral central va ser introduït per Daly *et al.*³⁶ al 1987. En aquest estudi, els autors van investigar predictors de malaltia ganglionar mediastínica oculta a la TC toràcica. Un dels factors que es va relacionar va ser la centralitat tumoral, que la van definir com aquelles lesions que podien ésser visualitzades a la broncoscòpia flexible o que es localitzen en el terç central del pulmó en una projecció postero-anterior de la RxT. En els anys 90, amb la introducció dels primers equips de PET, que disposaven de molt baixa resolució d’imatge, es va acceptar que els tumors de localització central es podien confondre amb les adenopaties mediastíniques

veïnes. Aquest fenomen es va conèixer com el *hot-spot effect*. Ja en el segle XXI, a més d'incrementar-se l'evidència a favor que la localització tumoral central s'associa a una taxa més alta de falsos negatius en les proves d'imatge, van aparèixer noves definicions de localització tumoral central com la proposta per Gómez-Caro *et al.*²⁶ ("lesions en contacte amb les estructures hiliars [bronquis lobars, artèries pulmonars principals o lobars, venes pulmonars principals]") o la introduïda per l'American Association of Radiation Oncology⁴⁰ ("lesions situades a una distància <2 cm de l'arbre bronquial"). Si bé aquesta última es va descriure per a la detecció de pacients amb risc de toxicitat per a radioteràpia estereotàctica i no amb finalitats d'estadificació mediastínica, aquestes noves definicions van incrementar la confusió en vers a la definició de localització tumoral central.

Pel que fa a les guies clíniques d'estadificació mediastínica basades en l'evidència més utilitzades a la pràctica clínica (SEPAR, ACCP i ESTS) existeixen diferències notables entre elles pel que fa a la definició de localització tumoral central. En el nostre estudi, a la pregunta «Quina definició utilitza vostè per a classificar una lesió com a central?» cap de les definicions descrites per les guies va ser la més votada. La definició més acceptada va ser la proposada per Gómez-Caro *et al.*²⁶ ("lesions en contacte hilar") amb gairebé la meitat dels vots, seguida per la definició de l'ESTS²⁰ ("lesions en els dos terços centrals") i la de l'ACCP²¹ ("lesions en el terç central"). De forma contradictòria amb aquest resultat, en la comparació directa entre les definicions de l'ESTS i l'ACCP (imatges associades a les preguntes 6 i 7), la majoria dels participants es van decantar per l'última a l'hora de delimitar la centralitat al terç intern de l'hemitòrax. La definició que suggereix la SEPAR amb prou feines va ser votada, i la imatge de «control positiu lesió central SEPAR» va ser majoritàriament catalogada com a perifèrica. Aquests resultats denoten una important desviació de la població participant respecte a les guies clíniques.

A més de la falta d'uniformitat, les guies clíniques són molt succintes a l'hora de definir localització tumoral central. Aquesta brevetat porta al fet que actualment no es trobin respostes a preguntes que sorgeixen de la pràctica clínica habitual com «Quina porció del tumor s'ha de considerar per a la seva classificació (marge intern, marge extern o centre)?», «Quines línies s'han d'utilitzar per delimitar els terços pulmonars?», «Com

s'han de classificar els tumors que sobrepassen les línies divisòries?». Respecte a la primera pregunta, no hi ha cap guia d'estadificació mediastínica encara que en doni resposta concreta. Només uns autors⁴⁴ en el seu estudi van considerar diferents definicions de centralitat tenint en compte la part central o medial del tumor com a predictora de malaltia ganglionar oculta. Pel que fa a la segona pregunta, històricament i seguint la primera definició de centralitat que va aparèixer, s'han emprat línies divisòries verticals paral·leles a la línia mitja (línies A a les imatges de les preguntes 4 i 5)³⁶. No obstant això, el 2007 altres autors van descriure línies corbes concèntriques a l'hili (línies B a les imatges de les preguntes 4 i 5)²⁵ i més recentment Shin *et al.*⁴¹ han descrit línies corbes concèntriques a la línia mitja. A la nostra enquesta, les línies més acceptades per delimitar els terços van ser les línies corbes concèntriques a l'hili, la qual cosa està en consonància amb la definició més acceptada de localització tumoral central (“en contacte amb estructures hiliars”) i demostra que la majoria dels participants relaciona la localització central amb l'hili pulmonar en lloc d'amb la línia mitja. Respecte a l'última pregunta i a les lesions que travessen línies divisòries, en lloc de considerar-les totes com a centrals, la majoria de participants les va classificar segons on es trobés la major part del volum tumoral.

El paper de la localització tumoral central com a predictora de malaltia mediastínica es troba en dubte a causa que hi ha estudis que mostren resultats contradictoris.^{25,26,51-56} Alguns autors afirmen que aquesta disparitat pot ser deguda a l'ús de diferents definicions per a la localització tumoral central utilitzada en cadascun dels estudis⁴². Per aquest motiu, en els darrers anys s'han publicat tres estudis que feien servir no sols una, sinó diverses definicions de localització central.^{41,43,44} El resultat ha estat que cap de les definicions proposades a les guies s'associava a malaltia ganglionar mediastínica oculta en cap de les tres sèries. Un altre aspecte a tenir en compte és que, considerant que els tumors >3 cm i els tumors N1 en proves d'imatge s'associen per si mateixos a malaltia ganglionar mediastínica oculta, amb xifres de malaltia N2 al voltant d'un 11% i 26% respectivament;^{24,57} la localització central com a indicació d'estadificació mediastínica invasiva afecta únicament els nòduls pulmonars (T1N0 en proves d'imatge). En aquest sentit, únicament tres estudis han inclòs població exclusivament composta per pacients amb tumors T1N0 en proves d'imatge.⁵⁴⁻⁵⁶ A les

tres sèries la prevalença de malaltia ganglionar mediastínica oculta va ser baixa (entre 4,7% i 8%) i no es va trobar relació entre aquesta i la localització tumoral. Així doncs, actualment el paper de la localització tumoral central en l'estadificació mediastínica és un tema conflictiu, en primer lloc, per la manca d'uniformitat en la definició i, en segon lloc, pels dubtes sobre la seva associació amb malaltia mediastínica oculta a la població de pacients amb tumors cT1N0.

Els resultats d'aquest primer estudi, malgrat incloure una població notablement superior a estudis similars,⁴⁹ han de ser interpretats amb la cautela de tota enquesta i no considerar-se representatius de tota la població mèdica que atén a pacients amb càncer de pulmó al nostre país. No obstant això, considerem que la manca d'una definició uniforme de centralitat i la discrepància entre les diferents guies clíniques mereixen una reflexió.

Amb els resultats de l'enquesta realitzada al nostre país i intentant donar resposta a algunes de les preguntes que van sorgir, es va dissenyar un estudi on s'intenta donar resposta a una definició de centralitat uniforme. Així doncs, el segon estudi que es presenta va ser publicat a la revista *Annals of Thoracic Surgery*, l'any 2021, una revista amb un factor d'impacte 5,11 i situada en el primer quartil de les revistes quirúrgiques. Aquest estudi va incloure una sèrie de 209 pacients amb CPNCP radiològicament i metabòlicament T1N0M0. La prevalença de malaltia mediastínica oculta va ser del 5,3%. Cap de les classificacions de localització central tumoral va predir malaltia N2 oculta (N2 upstaging), però algunes d'elles sí que van predir malaltia N1 oculta (N1 upstaging), sense que cap definició fos més forta que les altres. La mesura geomètrica de la localització central del tumor mitjançant la RMI i RME va demostrar capacitat per a predir N1 upstaging amb similar precisió que les classificacions actuals de centralitat.

La nostra sèrie només va incloure pacients amb tumors amb estadificació clínica cT1N0M0. Com s'ha explicat abans, fins on tenim constància, només 3 estudis previs han inclòs poblacions totalment definides per pacients en estadi cT1N0M0.⁴⁴⁻⁴⁶ Aquests tres estudis van incloure 607, 147 i 210 pacients respectivament, i cap d'ells va trobar relació entre localització central i malaltia N2 oculta. Des d'aquest punt de vista,

tampoc al nostre estudi cap de les definicions de localització central va predir afectació mediastínica.

Alguns autors han afirmat que aquests resultats controvertits són conseqüència d'una manca de definició uniforme per a centralitat tumoral.⁴¹⁻⁴³ Sens dubte, la majoria dels estudis han utilitzat diferents definicions de localització central. Només Farjah *et al.*⁵³ van emprar més d'una definició en una anàlisi post hoc de la seva sèrie quan es van adonar que la localització central no va predir malaltia mediastínica oculta. Seguint aquesta preocupació, en els darrers anys tres estudis han aplicat diferents definicions de localització central per a poblacions amb tumors radiològicament i metabòlicament N0, amb independència del valor del descriptor T. Fent ús de cinc definicions de localització central en una població de 813 pacients, Decaluwe *et al.*⁴³ no van trobar una definició que predigués malaltia N2 oculta. Tampoc van poder Casal *et al.*⁴⁴ demostrar una relació entre qualsevol de les vuit definicions de localització central que havien fet servir i malaltia mediastínica en una població de 607 pacients amb tumors cT1N0M0. Finalment, en la sèrie més gran de pacients, amb 1337, Shin *et al.*⁴¹ van avaluar set definicions de localització central i van trobar que una nova definició (introduïda pel seu grup, "línies concèntriques a la línia mitja terç intern") podia predir malaltia N2. En el nostre estudi, aquesta nova definició també es va avaluar juntament amb deu definicions més, però no es va trobar cap relació entre cap d'elles i malaltia N2.

Encara que els estudis de Decaluwe *et al.*³⁷ i Casal *et al.*³⁸ no van demostrar cap relació entre localització central tumoral i malaltia mediastínica, tots dos van descriure que els tumors centrals prediuen malaltia N1. Aquests resultats són coherents amb altres estudis anteriors^{58,59} i amb la sèrie de 209 pacients d'aquesta tesi, on diverses definicions de localització central del tumor van predir N1 upstaging, sense diferències entre elles. Per tant, encara que hi ha incertesa pel que fa al paper de la localització central de tumors com a predictora de malaltia mediastínica oculta, hi ha evidència que sosté la localització tumoral central com a predictora de malaltia ganglionar hiliar oculta. Això és de vital importància per a la selecció dels pacients per a teràpies no quirúrgiques, com són la radioteràpia estereotàctica, radiofreqüència o ablació per microones, que requereixen malaltia N0. Segons els resultats descrits, en aquesta

població de pacients, seria recomanable una estadificació invasiva per a garantir l'absència de malaltia ganglionar amb un major grau de certesa i, en conseqüència, l'èxit de la teràpia local aplicada.

El fet de tenir diferents definicions de localització central del tumor és un problema que dificulta l'abordatge en l'estadificació prequirúrgica entre els professionals que es dediquen al càncer de pulmó. Com s'ha descrit abans, no hi ha consens pel que fa a les línies descrites per a dividir el tòrax. En aquest sentit, la valoració geomètrica del tumor mitjançant la RMI i la RME són fàcils de realitzar mitjançant el software de la TC estàndard (PACS) i pot resoldre aquestes discrepàncies, superar la subjectivitat de l'observador⁴⁹ i evitar algunes preguntes sense resposta, com «Quina és la part del tumor que s'ha de tenir en compte per a classificar una lesió?» o «Com es classifiquen els tumors que sobrepassen les línies divisòries?». A més, es considera que emprar una fórmula geomètrica en la qual s'obté un valor numèric pot ajudar a comparar sèries de pacients de forma quantitativa i conduir a l'estandardització d'una definició de localització central de tumors.

La indicació d'estadificació mediastínica invasiva en pacients amb tumors estadificats T1N0M0 per TC i PET és un tema obert a debat. En la nostra sèrie, la prevalença de malaltia mediastínica oculta va ser del 5,3%, similar a la d'altres estudis.⁴⁴⁻⁴⁶ Les actuals directrius de l'ESTS sobre el preoperatori i l'estadificació mediastínica té com a objectiu una taxa de malaltia N2 inesperada a la peça quirúrgica inferior al 10%.²⁰ Segons els nostres resultats, independentment del mètode d'estadificació utilitzat, tots els pacients quirúrgics tindrien una taxa de pN2 inesperat per sota del 10%. Tenint en compte que la localització central no sembla predir malaltia N2 en estadis cT1N0M0, probablement la indicació d'estadificació invasiva no hauria de dependre de la localització del tumor. Aquesta troballa s'haurà de tenir en compte en futures directrius i guies sobre el preoperatori de l'estadificació ganglionar.

El nostre estudi té diverses limitacions, sent la més destacada que es tracta d'un estudi retrospectiu. Inclou una sèrie curta (encara que és semblant a altres estudis publicats), la variabilitat intraobservador i interobservador per a les mesures de la RMI i RME no va ser estimada i es van calcular els talls RMI i RME en funció dels nostres propis

resultats. Per altra banda, és una sèrie que inclou pacients amb estadificació pura cT1N0M0, totes les definicions per a localització central van ser testades i comparades, i en tots els pacients de l'estudi que es van sotmetre a una cirurgia de resecció tumoral es va practicar una DGS en un centre amb experiència en aquest camp.

No sabem quina repercussió o transcendència tindrà aquest nou mètode geomètric quantitatiu en el futur. No obstant això, des de la publicació online el 2020, l'article ha estat citat quatre cops, i han aparegut dos nous mètodes geomètrics per al càlcul de la posició tumoral. Tots dos mètodes són molt semblants al de la RMI i RME. El primer mètode va aparèixer uns mesos més tard que la nostra publicació a la revista *Radiology*.⁶⁰ En aquest article, Choi *et al.* van investigar la relació entre les característiques clíniques radiològiques i la supervivència global i el temps lliure de malaltia en pacients amb adenocarcinoma pulmonar estadi pT1aN0 i pT1bN0 sotmesos a cirurgia de resecció pulmonar. Una de les característiques que van analitzar va ser la localització del tumor, que van calcular mitjançant un mètode geomètric, que els autors van anomenar "location index". Van definir el location index com una millora quantitativa de la descripció de localització central de tumors proposada per Shin *et al.*⁴¹; línies concèntriques que sorgeixen de la línia mitja. Més concretament, el location index es calcula mitjançant una línia mitja horitzontal en el pla axial del tòrax i traçant una línia des d'aquesta línia horitzontal passant pel centre del tumor i arribant fins a la pleura. Posteriorment, es divideix la distància des de la línia horitzontal fins a la pleura entre la distància des de la línia horitzontal al centre del tumor, expressat com a percentatge (figura 17). Cal dir, que a l'article de Choi *et al.*⁶⁰ ni el nostre mètode ni el nostre article es van citar. Mesos més tard, els mateixos autors van publicar un nou article a la revista *Chest*⁶¹, on van incloure dues bases de dades de registres quirúrgics amb 807 i 507 pacients amb CPNCP amb estadiatge clínic cT1N0 sotmesos a cirurgia de resecció pulmonar. Van utilitzar 13 definicions de centralitat, incloent-hi la seva definició de centralitat (location index) però sense utilitzar la RMI/RME. Van obtenir una prevalença de malaltia pN2 baixa (3,9% i 5,9% en cadascuna de les bases de dades) i tres definicions (línies concèntriques a la línia mitja terç central i dues basades en el location index) van predir N2 upstaging. Arran de la publicació d'aquest article, vam redactar una carta a l'editor de la revista *Chest* que es

va publicar setmanes més tard.⁶² En aquesta carta es denuncia que els autors descriuen les bondats del seu mètode quantitatiu, però no van citar altres mètodes de mesura quantitativa de localització central i, alhora, vam descriure les febleses del location index. Kim *et al.*⁶¹ van obviar, per exemple, l'article publicat per DuComb *et al.*⁶³ a la revista *Annals of Thoracic Surgery*. En aquest article, els autors van dur a terme una anàlisi quantitativa per imatge de tumors T1 fent servir el software de la TC estàndard o PACS, on utilitzen la carina principal com a punt d'origen d'un sistema de coordenades cartesianes en tres eixos per a definir la localització tumoral. Tampoc van citar el nostre mètode de mesura quantitativa (tot i que si van citar l'article), tot i les semblances del location index i la RMI i RME.

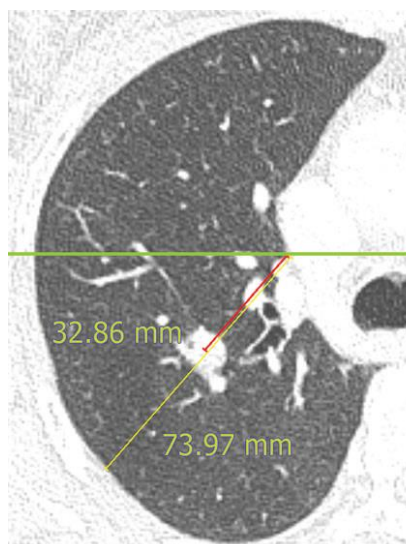
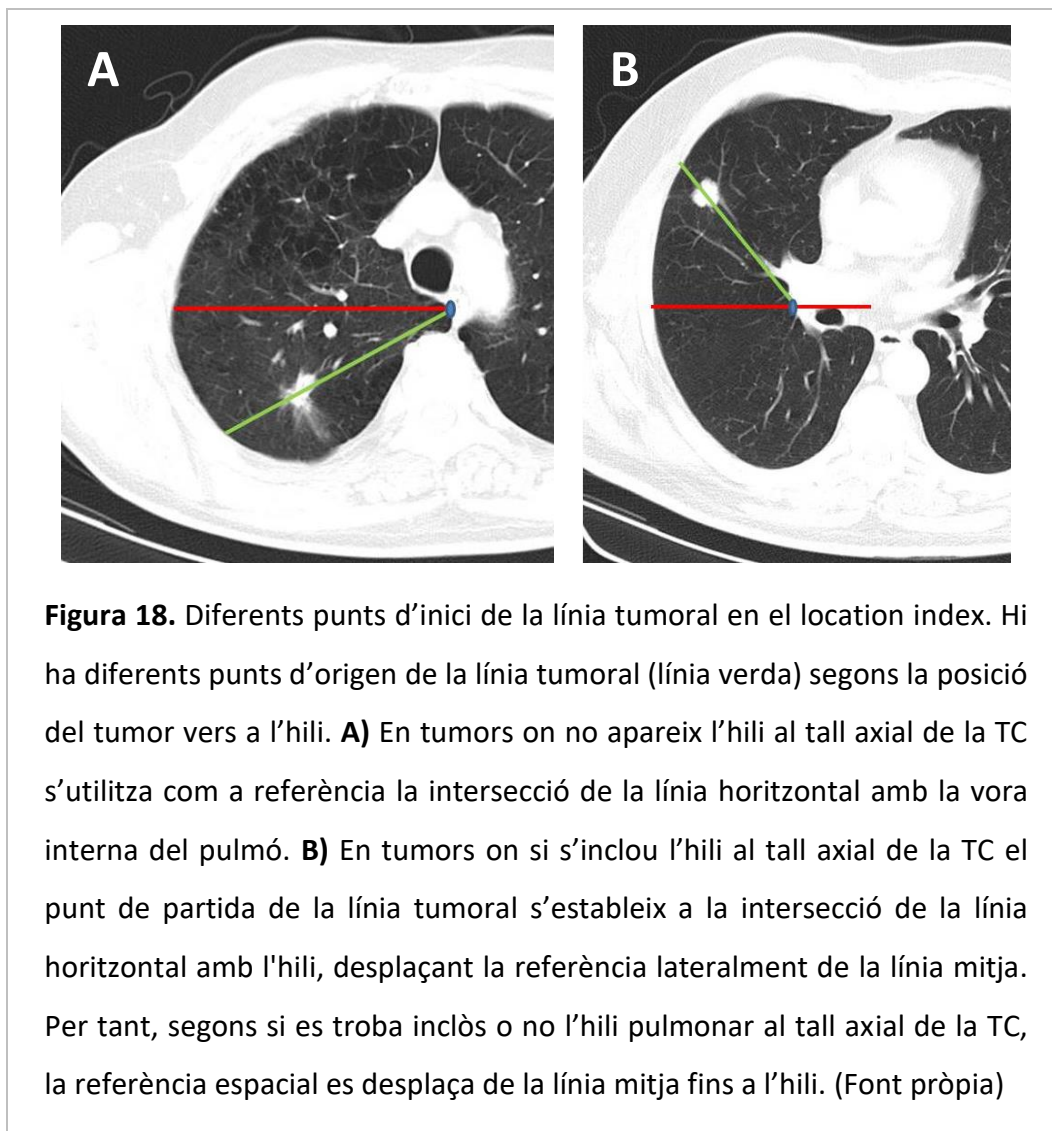


Figura 17. Location index mesurat en un tall de TC axial. Es defineix una línia mitja horitzontal del tòrax (línia horitzontal, color verd). Es traça una línia entre la línia horitzontal i la pleura, passant pel centre del tumor (línia groga). Es dibuixa una nova línia entre la línia horitzontal i el centre del tumor (línia vermella). El location index es defineix com la relació entre les dues distàncies mesurades (línia vermella / línia groga), expressada com a percentatge (44,4% en aquesta imatge). (Font: Choi *et al.*)⁶⁰

En la nostra opinió, la definició de location index és incompleta i pot dur a errors geomètrics no resolts als quals es va haver de donar resposta quan es va dissenyar la RMI i RME (figura 17). Com s'ha explicat, el location index s'estima traçant una línia mitja horitzontal en el tòrax en el pla axial de la TC, i aleshores des d'aquesta línia es traça una nova línia que, travessant el centre del tumor, sorgint d'aquesta línia arriba fins a la pleura. Aquesta línia, anomenada com a línia tumoral, serveix per a calcular la distància vers la línia horitzontal, usant doncs, la línia horitzontal com a referència espacial. Ni en la definició de Choi *et al.*⁶⁰ ni en l'article posterior de Kim *et al.*⁶¹ el punt on la línia tumoral s'origina en la línia mitja s'ha descrit. Això pot dur a confusió perquè hi ha múltiples punts d'inici i, per tant, múltiples distàncies al tumor. Després de revisar les imatges d'ambdós articles^{60,61}, sembla que el punt d'inici que van utilitzar els autors és la confluència del pulmó amb les estructures hiliars o mediastíniques. En el cas dels tumors localitzats en els lòbuls superiors, on el pulmó convergeix amb el mediastí, el punt d'inici s'establirà a prop del marge intern del pulmó. Per contra, en els tumors localitzats en els lòbuls inferiors, on el pulmó convergeix amb estructures hiliars o cardíques, el punt d'inici es desplaçarà de forma lateral al centre del pulmó, desplaçant la referència espacial de la línia mitja a l'hili pulmonar (Figura 18).

No hi ha evidència científica que mostri benefici entre l'hili o la línia mitja com a punt de referència per al càlcul de centralitat tumoral. No obstant això, quan es tria la línia mitja, com van fer els autors, seguint la definició de Shin *et al.*⁴¹, la referència hauria de ser el marge intern del pulmó, com es descriu per a la RMI i RME. En el cas del location index, el punt de referència hauria de ser la confluència de la línia mitja horitzontal amb una línia tangent al marge intern del pulmó.



L'altre mètode geomètric descrit ha estat més recentment, el desembre de 2022 per part de Kawamoto *et al.*⁶⁴, i ha estat publicat a la revista *European Journal of Cardiothoracic Surgery*. En aquest cas, també ha motivat una carta a l'editor per la nostra part que ha estat acceptada per a publicació.⁶⁵ Aquests autors descriuen un nou mètode geomètric que anomenen "distance ratio", molt semblant al location index (que no se cita) i a la RMI i RME (que, tot i citar l'article, no se cita el mètode). El distance ratio s'estableix com el percentatge de la distància des de l'hili pulmonar fins al tumor dividit per la distància des de l'hili pulmonar fins a la pleura. En l'article de Kawamoto *et al.*⁶⁴, el distance ratio va demostrar predir N1 upstaging en una població de 357 pacients amb càncer de pulmó estadi I segons la classificació TNM. Com que l'estadi I inclou pacients amb tumors T1 i T2a (tumors entre 3 i 4 cm) creiem que la

mida tumoral pot ser un factor de confusió. Segons els autors, la localització central va ser un factor predictor aïllat, no obstant això, en l'anàlisi bivariant diferències entre prevalença de malaltia N1 i localització es van trobar per a mides tumorals <2 cm però no en tumors entre ≥ 2 i <3 cm ni per tumors entre ≥ 3 i <4 cm. Tanmateix, a l'anàlisi multivariant és cert que la centralitat va ser un predictor de N1 upstaging amb diferències estadísticament significatives. Tot i això, la mida tumoral es va considerar en dues categories (major o menor a 2,2 cm) que no corresponen a cap classificació de les que s'utilitzen habitualment (com, per exemple, les categories T1a, T1b, T1c del TNM).

De cara al futur, en cas que les noves guies de classificació i estadificació de tumors continuïn mantenint la centralitat tumoral com a factor determinant de l'estadificació mediastínica prequirúrgica, és necessària una definició més uniforme de centralitat, on creiem que la RMI i RME poden ajudar, donat que es tracten de dues mesures quantitatives, fàcils de mesurar i que eliminen la subjectivitat individual. Alhora, també poden contribuir en la selecció de pacients per a estadificació invasiva en tumors que requereixen malaltia N0 per a l'èxit del tractament, com són les teràpies locals (radioteràpia estereotàctica, radiofreqüència o ablació per microones). Tanmateix, esperem que per a properes definicions de mètodes geomètrics de localització tumoral es consideri els nostres mètodes, o al menys, se citin com el primer mètode geomètric de localització tumoral.

CONCLUSIONS

6. CONCLUSIONS

- 1) Manca d'uniformitat pel que fa a la definició de localització tumoral central entre professionals responsables del maneig de pacients amb CPCNP que han participat en l'enquesta.
- 2) Baixa adequació dels participants de l'enquesta a les guies clíniques amb relació a certs aspectes de la localització central, fonamentalment quant a la referència espacial de centralitat, que les guies estableixen a la línia mitjana i la majoria dels participants en l'enquesta a l'hili.
- 3) Necessitat d'incloure una definició més uniforme i àmplia de localització central en les properes guies clíniques en cas que aquest criteri continuï mantenint-se com a indicació d'estadificació mediastínica invasiva.
- 4) La localització central del tumor es pot avaluar fàcilment mitjançant la RMI i RME.
- 5) La utilització del RMI i RME prediu l'estadi N1 en pacients amb tumors cT1N0M0 estadificats amb TC i PET.
- 6) La bona classificació de tumors centrals és important en la selecció dels pacients que són candidats per a teràpies locals, en les quals la indicació d'estadificació invasiva és important per avaluar l'absència de malaltia ganglionar.
- 7) Ambdues ràtios RMI i RME són útils per estandarditzar una definició de localització central en el CPCNP.

BIBLIOGRAFIA

7. BIBLIOGRAFIA

1. Araujo LH, Horn L, Merritt RE, Shilo K, Xu-Welliver M, Carbone DP. Chapter 69 - Cancer of the Lung: Non-small cell lung cancer and small cell lung cancer. A: Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE. Abeloff's Clinical Oncology. 6ª ed. Philadelphia: Elsevier, 2020: p. 1108-57.
2. Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, La Vecchia C, Boffetta P. Risk factors for lung cancer worldwide. Eur Respir J. 2016 ;48(3):889-902.
3. Lukeman JM. What Is Lung Cancer?.2015. A: Williams Jr. TE, Wilson HE, Yohn DS (eds): Perspectives in Lung Cancer. Frederick E. Jones Memorial Symposium in Thoracic Surgery, Columbus, Ohio, October 1976. Proceedings. Basel, Karger, 1977: p.30-40.
4. Husain AN. Pulmón. A: Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins , Cotran. Patología estructural y funcional. 9ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2015: p. 669-726.
5. Buja LM, Krueger GRF. Sistema respiratorio. A:Netter. Anatomía Patológica. Philadelphia: Elsevier; 2006: p. 69-96.
6. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin. 2021;71(1):7-33.
7. Sociedad Española de Oncología Médica. Cifras del cancer en España 2020. Disponible a:
https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf (consulta març 2022)
8. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2018. Disponible a:
<https://gco.iarc.fr/today> (consulta març 2022)

9. Mazzone PJ, Silvestri GA, Patel S, Kanne JP, Kinsinger LS, Wiener RS, et al. Screening for lung cancer: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018 ;153(4):954-85.
10. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Disponible a:
https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/ based on November 2019 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2020. (consulta agost 2022)
11. Witschi H. A short history of lung cancer. *Toxicol Sci*. 2001 ;64(1):4-6.
12. Proctor RN. The history of the discovery of the cigarette-lung cancer link: evidentiary traditions, corporate denial, global toll. *Tob Control*. 2012 ;21(2):87-91.
13. Market H. This surgeon general's famous report alerted Americans to the deadly dangers of cigarettes. 2018. Disponible a:
<https://www.pbs.org/newshour/health/this-surgeon-generals-famous-report-alerted-americans-to-the-deadly-dangers-of-cigarettes> (consulta agost 2022)
14. Sánchez de Cos J, Hernández JH, López MF, Sánchez SP, Gratacós AR, Porta RR; Sociedad Española Neumología y Cirugía Torácica. SEPAR Guidelines for Lung Cancer Staging. *Arch Bronconeumol*. 2011 ;47(9):454-65.
15. Rami-Porta R, Asamura H, Detterbeck FC, Goldstraw P, Rice TW, Rusch VW. Staging Handbook in Thoracic Oncology. 2ª ed. USA: Rx Press; 2016.
16. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. Lung Cancer Stage Classification. *Chest*. 2017 ;151(1):193-203.
17. Rami-Porta R, Call S, Doms C, Obiols C, Sánchez M, Travis WD, et al. Lung cancer staging: a concise update. *Eur Respir J*. 2018 ;51(5):1800190.

18. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P; Members of IASLC Staging Committee. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2009 ;4(5):568-77.
19. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: diagnosis and management of lung cancer. 3rd ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2013 ;143(5 Suppl.):e142S-e165S.
20. De Leyn P, Doooms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014 ;45(5):787-98.
21. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, 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-e250S.
22. Kozower BD, Meyers BF, Reed CE, Jones DR, Decker PA, Putnam JB Jr. Does positron emission tomography prevent nontherapeutic pulmonary resections for clinical stage IA lung cancer?. *Ann Thorac Surg*. 2008 ;85(4):1166-70.
23. Sanz-Santos J, Call S. Preoperative staging of the mediastinum is an essential and multidisciplinary task. *Respirology*. 2020 ;25 (Suppl. 2):37-48.
24. 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(2):81-9.
25. Lee PC, Port JL, Korst RJ, Liss Y, Meherally DN, Altorki NK. Risk factors for occult mediastinal metastases in clinical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2007 ;84(1):177-81.

26. Gómez-Caro A, Boada M, Cabañas M, Sanchez M, Arguis P, Lomeña F, 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(1):93-100.
27. Vilman P, Clementsen PF, Colella S, Siemsen M, De Leyn P, Dumonceau JM, et al. Combined endobronchial and esophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Endoscopy.* 2015 Jun;47(6):c1.
28. Sanz-Santos J, Almagro P, Malik K, Martinez-Cambor P, Caro C, Rami-Porta R. Confirmatory mediastinoscopy after negative endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for mediastinal staging of lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2022 ;19(9):1581-90.
29. Gu P, Zhao YZ, Jiang LY, Zhang W, Xin Y, Han BH. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2009 ;45(8):1389-96.
30. Lee HS, Lee GK, Lee HS, Kim MS, Lee JM, Kim HY, et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in mediastinal staging of non-small cell lung cancer: how many aspirations per target lymph node station? *Chest.* 2008;134(2):368-74.
31. Herth FJ, Ernst A, Eberhardt R, Vilman P, Dienemann H, Krasnik M. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically normal mediastinum. *Eur Respir J.* 2006 ;28(5):910-4.
32. de Langen AJ, Raijmakers P, Riphagen I, Paul MA, Hoekstra OS. The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29(1):26-9.

33. Gould MK, Donington J, Lynch WR, Mazzone PJ, Midthun DE, Naidich DP, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it 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.):e93S-e120S.
34. Khouri NF, Meziane MA, Zerhouni EA, Fishman EK, Siegelman SS. The solitary pulmonary nodule. Assessment, diagnosis, and management. Chest. 1987 ;91(1):128-33.
35. Senent-Valero M, Librero J, Pastor-Valero M. Solitary pulmonary nodule malignancy predictive models applicable to routine clinical practice: a systematic review. Syst Rev. 2021;10(1):308.
36. Daly BD Jr, Faling LJ, Bite G, Gale ME, Bankoff MS, Jung-Legg Y, et al. Mediastinal lymph node evaluation by computed tomography in lung cancer. An analysis of 345 patients grouped by TNM staging, tumor size, and tumor location. J Thorac Cardiovasc Surg. 1987 ;94(5):664-72.
37. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, Mooyaart EL, Vaalburg W, Koëter GH, et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. N Engl J Med. 2000 ;343(4):254-61.
38. De Wever W, Stroobants S, Coolen J, Verschakelen JA. Integrated PET/CT in the staging of nonsmall cell lung cancer: technical aspects and clinical integration. Eur Respir J. 2009 ;33(1):201-12.
39. Hochegger B, Alves GR, Irion KL, Fritscher CC, Fritscher LG, Concatto NH, et al. PET/CT imaging in lung cancer: indications and findings. J Bras Pneumol. 2015 ;41(3):264-74.
40. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, Papiez L, Tudor K, DeLuca J, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. J Clin Oncol. 2006;24(30):4833-9.

41. Shin SH, Jeong DY, Lee KS, Cho JH, Choi YS, Lee K, et al. Which definition of a central tumour is more predictive of occult mediastinal metastasis in nonsmall cell lung cancer patients with radiological N0 disease?. *Eur Respir J.* 2019 ;53(3):1801508.
42. Aigner C. To be or not to be central-does this really matter?. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018 ;54(1):141.
43. Decaluwé H, Moons J, Fieuws S, De Wever W, Deroose C, Stanzi A, et al; Leuven Lung Cancer Group. Is central lung tumour location predictive for occult mediastinal nodal disease in (suspected) non-small-cell lung cancer staged cN0 on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography?. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018 ;54(1):134-40.
44. Casal RF, Sepesi B, Sagar AS, Tschirren J, Chen M, Li L, et al. Centrally located lung cancer and risk of occult nodal disease: an objective evaluation of multiple definitions of tumour centrality with dedicated imaging software. *Eur Respir J.* 2019 ;53(5):1802220.
45. Park HK, Jeon K, Koh WJ, Suh GY, Kim H, Kwon OJ, et al. Occult nodal metastasis in patients with non-small cell lung cancer at clinical stage IA by PET/CT. *Respirology.* 2010 ;15(8):1179-84.
46. Roy P, Lévesque-Laplante A, Guinde J, Lacasse Y, Fortin M. Central tumor location and occult lymph node metastasis in cT1N0M0 non-small-cell lung cancer. *Ann Am Thorac Soc.* 2020;17(4):522-5.
47. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al; ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017 ;28(Suppl.4):iv1-iv21.

48. Schneider BJ, Daly ME, Kennedy EB, Antonoff MB, Broderick S, Feldman J, et al. Stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Guideline. *J Clin Oncol*. 2018 ;36(7):710-9.
49. Casal RF, Vial MR, Miller R, Mudambi L, Grosu HB, Eapen GA, et al. What exactly is a centrally located lung tumor?. Results of an online survey. *Ann Am Thorac Soc*. 2017 ;14(1):118-23.
50. Call S, Obiols C, Rami-Porta R, Trujillo-Reyes JC, Iglesias M, Saumench R, et al. Video-Assisted Mediastinoscopic Lymphadenectomy for staging non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2016 ;101(4):1326-33.
51. Al-Sarraf N, Aziz R, Gately K, Lucey J, Wilson L, McGovern E, et al. Pattern and predictors of occult mediastinal lymph node involvement in non-small cell lung cancer patients with negative mediastinal uptake on positron emission tomography. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008 ;33(1):104-9.
52. Zhang Y, Sun Y, Xiang J, Zhang Y, Hu H, Chen H. A prediction model for N2 disease in T1 non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144(6):1360-4.
53. Farjah F, Lou F, Sima C, Rusch VW, Rizk NP. A prediction model for pathologic N2 disease in lung cancer patients with a negative mediastinum by positron emission tomography. *J Thorac Oncol*. 2013 ;8(9):1170-80.
54. Ketchedjian A, Daly BD, Fernando HC, Florin L, Hunter CJ, Morelli DM, et al. Location as an important predictor of lymph node involvement for pulmonary adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006 ;132(3):544-8.
55. Gao SJ, Kim AW, Puchalski JT, Bramley K, Detterbeck FC, Boffa DJ, et al. Indications for invasive mediastinal staging in patients with early non-small cell lung cancer staged with PET-CT. *Lung Cancer*. 2017 ;109:36-41.

56. Kanzaki R, Higashiyama M, Fujiwara A, Tokunaga T, Maeda J, Okami J, et al. Occult mediastinal lymph node metastasis in NSCLC patients diagnosed as clinical N0-1 by preoperative integrated FDG-PET/CT and CT: risk factors, pattern, and histopathological study. *Lung Cancer*. 2011 ;71(3):333-7.
57. Decaluwé H, Dooms C, D'Journo XB, Call S, Sanchez D, Haager B, et al. Mediastinal staging by videomediastinoscopy in clinical N1 non-small cell lung cancer: a prospective multicentre study. *Eur Respir J*. 2017 ;50(6):1701493.
58. Robson JM, Vaidyanathan S, Cheyne L, Snee M, Franks K, Callister ME. Occult nodal disease in patients with non-small-cell lung cancer who are suitable for stereotactic ablative body radiation. *Clin Lung Cancer*. 2014;15(6):466-9.
59. Decaluwé H, Petersen RH, Brunelli A, Pompili C, Seguin-Givelet A, Gust L, et al; MITIG-ESTS. Multicentric evaluation of the impact of central tumour location when comparing rates of N1 upstaging in patients undergoing video-assisted and open surgery for clinical Stage I non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018 ;53(2):359-65.
60. Choi H, Kim H, Park CM, Kim YT, Goo JM. Central tumor location at chest CT is an adverse prognostic factor for disease-free survival of node-negative early-stage lung adenocarcinomas. *Radiology*. 2021 ;299(2):438-47.
61. Kim H, Choi H, Lee KH, Cho S, Park CM, Kim YT, et al. Definitions of central tumors in radiologically node-negative, early-stage lung cancer for preoperative mediastinal lymph node staging: a dual-institution, multireader study. *Chest*. 2022 ;161(5):1393-406.
62. Sanz-Santos J, Martínez-Palau M, Rami-Porta R, Barreiro B. Quantitative tumor location methods. *Chest*. 2022 ;161(5):e328-9.
63. DuComb EA, Tonelli BA, Tuo Y, Cole BF, Mori V, Bates JHT, et al. Evidence for expanding invasive mediastinal staging for peripheral T1 lung tumors. *Chest*. 2020 ;158(5):2192-9.

64. Kawamoto N, Tsutani Y, Kamigaichi A, Ohsawa M, Mimae T, Miyata Y, et al. Tumour location predicts occult N1 nodal metastasis in clinical stage I non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2023 Feb 3;63(2):ezac575.
65. Sanz-Santos J, Martínez-Palau M, Jaen À, Rami-Porta R. "Quantitative geometrical measurement of tumor location". *Eur J Cardiothorac Surg*. 2023 Mar 8:ezad082.

**PUBLICACIONES
RELACIONADAS
AMB LA TESI**

Although, the diagnosis of CGD was confirmed by genetic study in our case, the author's line of thought is correct. However, some concepts need to be underscored.

Myeloperoxidase deficiency is the most common inherited disorder of phagocytes, with complete deficiency occurring in 1 in 4,000 individuals. Mutations in the myeloperoxidase gene on chromosome 17 cause defective posttranslational processing of the myeloperoxidase precursor protein that inhibits the formation of hypochlorous acid.² Therefore, bacterial killing is slower than normal. However, most patients with myeloperoxidase deficiency are asymptomatic, even though in vitro studies reveal that myeloperoxidase-deficient neutrophils are markedly less efficient than normal neutrophils in killing *Candida albicans* and hyphal forms of *Aspergillus fumigatus*,³ as previously stated by Mahendran and Gupta. Thus, this diagnosis of myeloperoxidase deficiency should be suspected in patients with unexplained and recurrent *Candida* infections.⁴

Given this scenario, the clinical relevance of identifying myeloperoxidase deficiency in a particular patient is less conclusive. Because most patients with myeloperoxidase deficiency are completely asymptomatic, those patients with recurrent candidiasis should also be evaluated carefully for other immunodeficiency state, both acquired (such as diabetes mellitus, malignancies, or HIV infection), or further primary immune defects (such as CGD). This further evaluation is required particularly in those individuals with life-threatening infections as it was seen in the patient.

The observation made from Mahendran and Gupta illustrate the challenge in the diagnostic workup for primary immune deficiencies in adulthood.

Luis Patricio Maskin, MD

Matias H. Garcia Hernandez, MD

Martin E. Stryjewski, MD, MHS

Pablo Oscar Rodriguez, MD, PhD

Buenos Aires, Argentina

AFFILIATIONS: From the Intensive Care Unit, the Pulmonary Section, Medicine Department, and the Instituto Universitario (L. P. Maskin and P. O. Rodriguez); and the Internal Medicine, Medicine Department (M.H.G. Hernandez and M. E. Stryjewski), Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC).

FINANCIAL/NONFINANCIAL DISCLOSURES: See earlier cited article for author conflicts of interest.

CORRESPONDENCE TO: Luis Patricio Maskin, MD; email: p_maskin@yahoo.com

Copyright © 2022 American College of Chest Physicians. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.01.028>

References

1. Maskin LP, Garcia Hernandez MH, Stryjewski ME, Rodriguez PO. A 31-year-old man with seizures, brain lesion, and lung nodules. *Chest*. 2021;160(6):e639-e643.
2. Aratani Y. Myeloperoxidase: its role for host defense, inflammation, and neutrophil function. *Arch Biochem Biophys*. 2018;640:47-52.
3. Rex JH, Bennett JE, Gallin JI, Malech HL, Melnick DA. Normal and deficient neutrophils can cooperate to damage *Aspergillus fumigatus* hyphae. *J Infect Dis*. 1990;162(2):523-528.
4. Dinanuer MC. Disorders of neutrophil function: an overview. *Methods Mol Biol*. 2014;1124:501-515.

Quantitative Tumor Location Methods



To the Editor:

In the article of Kim et al¹ in this issue of *CHEST*, the authors use a quantitative tumor location method (the location index) that they previously described.² However, the authors did not mention other quantitative methods of tumor location already described in 2020. DuComb et al³ performed quantitative image analysis of T1 tumors using the chest imaging platform; previously, our group had described a new geometric quantitative method⁴ (inner margin ratio [IMR] and outer margin ratio [OMR]) that is very similar to the authors' location index. The authors define the location index as a quantitative upgrade of the description of central tumor location proposed by Shin et al,⁵ concentric lines arising from the midline. However, in our opinion, their description is incomplete and can lead to geometrically unsolved flaws with which we had to deal when we designed IMR/OMR. Following their description, the location index is estimated by defining a horizontal midline in the thorax in the axial plane and then drawing a line that, arising from this midline, reaches the pleura crossing the center of the tumor (tumor line). However, the point where the tumor line arises in the horizontal midline (starting point) has not been described. This can lead to confusion because there are many possible starting points and, thereby, distances to the tumor (Fig 1). After reviewing the Figures of both articles, it seems that the authors chose the starting point at the confluence of the lung with hilar or mediastinal structures. In the case of tumors located in the upper lobes, where the lung converges with the

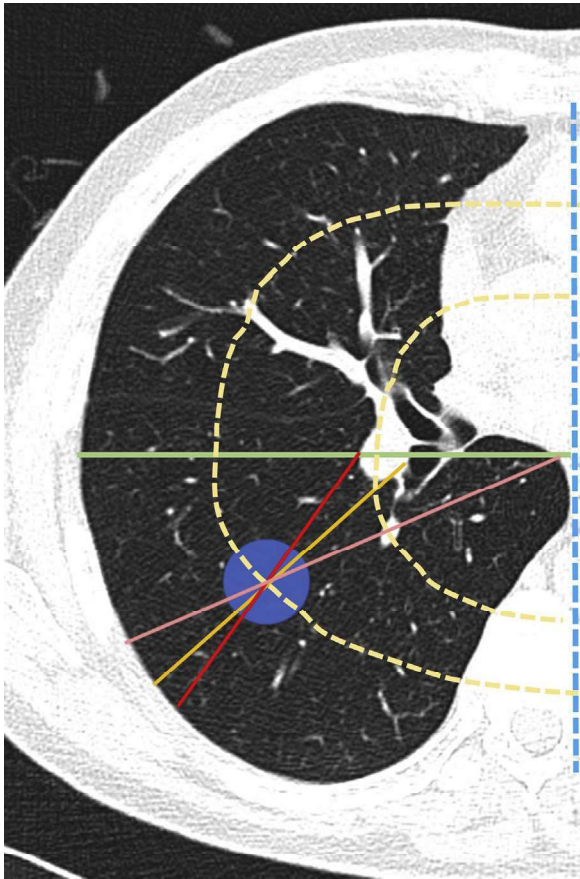


Figure 1 – There are many starting points that arise from the horizontal midline (green line) for tumor lines with different angles and distances to the tumor. Defining the starting point of the tumor line in the intersection of the horizontal midline with the hilum (as depicted in the Figures of the articles of Kim et al¹ and Choi et al²) (red line) displaces the reference laterally from the midline. We recommend using, as a reference, the intersection of the midline with a line tangent to the inner border of the lung (as described for inner margin ratio/outer margin ratio [dotted blue line]³).

mediastinum, the starting point is near the inner border of the lung. On the contrary, in tumors located in lower lobes, where the lung converges with hilar or cardiac structures, the starting point is displaced laterally to the center of the lung, displacing the spatial reference from the midline to the hilum. There is no evidence that favors the hilum or the midline as a reference point for the calculation of centrality. Nevertheless, when the midline is chosen (as the authors did, according to the definition of Shin et al⁵), the reference should be the inner border of the lung as it is described for IMR/OMR. In the case of the location index, the reference point should be the confluence of the horizontal midline with a line tangent to the inner border of the lung.

José Sanz-Santos, PhD
Mireia Martínez-Palau, MD
Ramón Rami-Porta, PhD
Bienvenido Barreiro, PhD
Terrassa, Spain

AFFILIATIONS: From the Departments of Pulmonology (J. Sanz-Santos, M. Martínez-Palau, and B. Barreiro) and Thoracic Surgery (R. Rami-Porta), Hospital Universitari Mútua Terrassa; the School of Medicine (J. Sanz-Santos), University of Barcelona; and the Lung Cancer Group (R. Rami-Porta), Network of Centers for Biomedical Research (CIBERES).

FINANCIAL/NONFINANCIAL DISCLOSURES: None declared.

CORRESPONDENCE TO: José Sanz-Santos, PhD; email: jsanzsantos@mutuaterrassa.cat

Copyright © 2022 American College of Chest Physicians. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.12.666>

References

1. Kim H, Choi H, Lee KH, et al. Definitions of central tumors in radiologically node-negative, early-stage lung cancer for preoperative mediastinal lymph node staging: a dual-institution, multi-reader study. *Chest*. 2022;161(5):1393-1406.
2. Choi H, Kim H, Park CM, Kim YT, Goo JM. Central tumor location at chest CT is an adverse prognostic factor for disease-free survival of node-negative early-stage lung adenocarcinomas. *Radiology*. 2021;229(2):438-447.
3. DuComb EA, Tonelli BA, Tuo Y, et al. Evidence for expanding invasive mediastinal staging for peripheral T1 lung tumors. *Chest*. 2020;158(5):2192-2199.
4. Sanz-Santos J, Martínez-Palau M, Jaén A, et al. Geometrical measurement of central tumor location in cT1N0M0 NSCLC predicts N1 but not N2 upstaging. *Ann Thorac Surg*. 2021;111(4):1190-1197.
5. Shin SH, Jeong DY, Lee Ks, et al. Which definition of a central tumour is more predictive of occult mediastinal metastasis in nonsmall cell lung cancer patients with radiological N0 disease? *Eur Respir J*. 2019;53(3):1801508.

Response



To the Editor:

We would like to thank Sanz-Santos et al for their comments on our publication.¹ The authors expressed two concerns: (1) quantitative methods of tumor location suggested by DuComb et al² (three-dimensional coordinates and carina-to-cancer distance) and Sanz-Santos et al³ (inner margin ratio and outer margin ratio) were not analyzed and (2) the starting point of the location index is ambiguous.

First, both of the quantitative methods mentioned by Sanz-Santos et al were not associated with mediastinal lymph node metastasis in their studies.^{2,3} Given that the purpose of our analysis was to reveal clinically useful and robust definitions for central lung cancer, the candidate methods of tumor location were chosen if there was any evidence for potential association with nodal disease in literature or if the methods have been

Title: “Quantitative geometrical measurement of tumor location”

Authors: José Sanz-Santos^{1,2}, Mireia Martínez-Palau¹, Àngels Jaen³, Ramón Rami-Porta^{4,5}.

¹Pulmonology Department, Hospital Universitari Mútua Terrassa, University of Barcelona, Terrassa, Barcelona, Spain. ²Departament de Cirurgia i Especialitats Medicoquirúrgiques, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona (UB), Barcelona, Spain. ³Mutua Terrassa Foundation, Terrassa, Barcelona, Spain. ⁴Thoracic Surgery Department, Hospital Universitari Mútua Terrassa, University of Barcelona, Terrassa, Barcelona, Spain. ⁵Network of Centres for Biomedical Research on Respiratory Diseases (CIBERES), Lung Cancer Group, Terrassa, Barcelona, Spain.

Corresponding author:

José Sanz-Santos. Head of department. Pulmonology Department. Hospital Universitari Mútua de Terrassa. Plaça Dr Robert 5. 08221 Terrassa (Barcelona). Spain.

Email. jsanzsantos@mutuaterrassa.cat

Word count: 750 words

To the editor,

We have read with interest the article of Kawamoto et al. recently published in the European Journal of Cardiothoracic Surgery (1). In their study, the authors demonstrate that, in patients with non-small cell lung cancer, central tumor location can be assessed by means of a quantitative geometrical measurement (that they denominate distant ratio [DR]); and that central location estimated by means of DR predicts occult hilar nodal involvement with an odds ratio (OR) of 3.63. This is not the first quantitative geometrical method for tumor location measurement. In 2020, our group, in a series of 209 patients with tumors clinically staged T1N0M0, described (2) a method called inner margin ratio and outer margin ratio (IMR/OMR), that is very similar to that described by Kawamoto et al. IMR and OMR are calculated as the ratio between the distance from the inner margin of the lung to both tumor margins (inner for IMR and outer for OMR) divided by the lung width. Contrary to DR, IMR and OMR use the midline, instead of the hilum, as a spatial reference. However, in both studies, central tumor location, estimated by means of DR or IMR/OMR, respectively, predicted occult hilar nodal involvement (OR of 3.63 for DR and 4.2 for IMR/OMR). Nevertheless, there are some aspects in the study of Kawamoto et al. that deserve consideration. Basically, the authors included patients with tumors in clinical stage I, that is, tumors sized ≤ 4 cm (T1 and T2a tumors). Since tumor size over 3 cm is, by itself, a risk factor of occult nodal involvement (3,4) the statistical analysis should be studied with caution. Actually, in the study of Kawamoto et al. the prevalence of occult nodal involvement in tumors >30 mm is higher (18.5%) than in tumors ≤ 30 mm (13%). Moreover, in the bivariate analysis, (Table 3) differences in occult nodal involvement were found between

central and peripheral tumors but only in tumors sized ≤ 20 mm, not in tumors >20 mm and ≤ 30 mm or in tumors >30 mm and ≤ 40 mm. Certainly, in the multivariable analysis the only independent predictor of occult nodal involvement was central location. However, in the multivariate analysis the tumor size was considered in two categories (≥ 22 mm and <22 mm) which we consider are inconsistent and does not correspond with any common clinical classification as, for instance, the TNM classification (T1a, T1b, T1c, T2a).

We consider that, regardless of the chosen method, a geometrical quantitative method for tumor location measurement is necessary to avoid subjectivity. Moreover, we agree that in patients with tumors sized ≤ 3 cm central tumor location can predict occult hilar nodal involvement, that is essential in the selection of patients who are candidates for therapies that require absence of nodal disease. However, for a better interpretation of the data, we would have liked that the study of Kawamoto et al. had included only tumors sized ≤ 3 cm; and that the size category in the multivariate analysis would had been ≤ 3 cm and >3 cm.

ACCEPTED MANUSCRIPT

REFERENCES:

1. Kawamoto N, Tsutani Y, Kamigaichi A, Ohsawa M, Mimae T, Miyata Y, et al. Tumour Location Predicts Occult N1 Nodal Metastasis in Clinical Stage I Non-small Cell Lung Cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. Epub ahead of print.
2. Sanz-Santos J, Martínez-Palau M, Jaen À, Rami-Porta R, Barreiro B, Call S, et al. Geometrical Measurement of Central Tumor Location in cT1N0M0 NSCLC Predicts N1 but Not N2 Upstaging. *Ann Thorac Surg*. 2021;111(4):1190-1197.
3. 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.
4. 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.

ACCEPTED MANUSCRIPT