

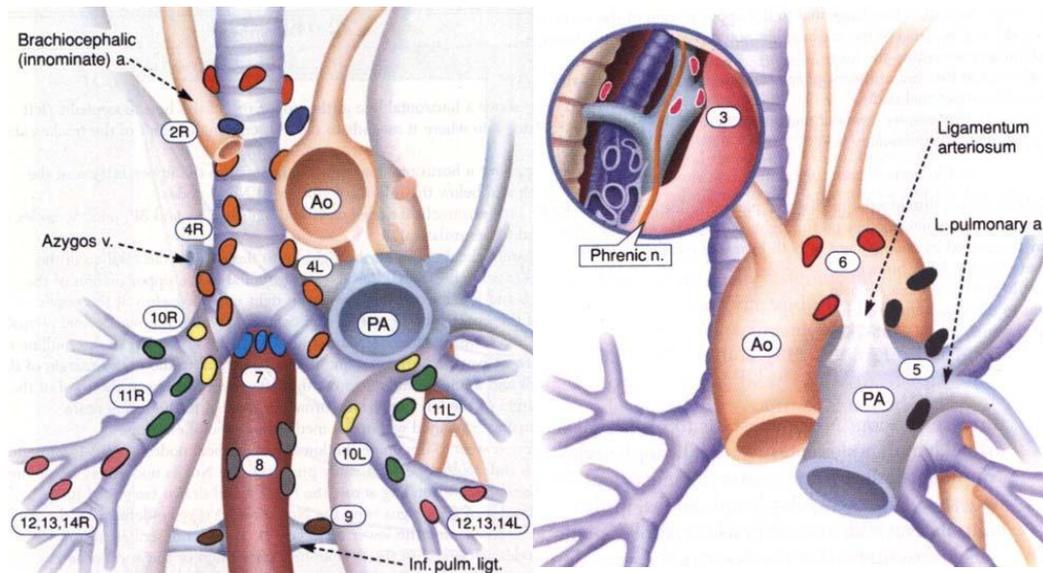


Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



CARCINOMA BRONCOGÉNICO.

SUPERVIVENCIA QUIRÚRGICA DE pIIIpN2

Esther Fernández Araujo

Tesis doctoral

2018

CARCINOMA BRONCOGÉNICO. SUPERVIVENCIA QUIRÚRGICA DE pIIIpN2

Dra. Esther Fernández Araujo

Proyecto propuesto como tesis doctoral

Universidad Autónoma de Barcelona. Programa de doctorado en cirugía y ciencias morfológicas.

Directores:

Dr. Julio Astudillo Pombo

Dr. Jaume Fernández-Llamazares Rodríguez

Tutor:

Dr. Jaume Fernández-Llamazares Rodríguez

Marc, siempre está cuando lo necesito
A mis hijos Berta y Joan lo mejor de mi vida
A mis padres lo han sido, lo son y lo serán todo

Un día sin reír es un día perdido
(Chaplin)

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. Introducción	9
1.1. Recuerdo Anatómico.....	9
1.1.1. Ganglios Intrapulmonares	11
1.1.2. Ganglios Broncopulmonares.....	11
1.1.3. Drenaje Linfático Pulmonar	13
1.1.4. Ganglios Linfáticos Mediastínicos.....	13
1.1.5. Cadenas Linfáticas en el Mediastino	32
1.1.6. Resumen	32
1.2. Métodos de diagnóstico y de estadificación del cáncer de pulmón	34
1.2.1. Métodos no invasivos de estadificación.....	36
1.2.2. Métodos invasivos de estadificación.....	42
1.2.3. Resumen	49
1.3. Disección ganglionar mediastínica	50
1.4. Reestadificación mediastínica.....	52
1.4.1. Tomografía computerizada	52
1.4.2. Resonancia magnética nuclear	53
1.4.3. Tomografía por emisión de positrones	53
1.4.4. Métodos endoscópicos.....	53
1.4.5. Videotoracoscopia.....	54

1.4.6. Remediastinoscopia.....	54
1.4.7. Resumen	55
2. Evolución en el tratamiento de los estadios IIIA y IIIB.....	57
3. Hipótesis.....	71
4. Objetivos del estudio	73
5. Material y métodos.....	75
6. Resultados.....	79
6.1. Análisis de supervivencia	84
6.2. Análisis multivariante.....	105
7. Discusión	107
8. Conclusiones	141
9. Bibliografía	143

1. INTRODUCCIÓN

El pulmón tiene una extensa red de vasos linfáticos que están situados en el tejido conectivo próximo a la pleura visceral, a las cisuras y a nivel peribronquial¹.

El sistema internacional de estadificación del cáncer de pulmón define los ganglios linfáticos regionales como el componente N (del sistema TNM) de la siguiente manera: N0= no afectación de ganglios; N1= afectación de los ganglios linfáticos peribronquiales o hiliares o ambos ipsilaterales; N2= afectación de ganglios mediastínicos ipsilaterales y subcarinales; y N3= afectación de ganglios linfáticos mediastínicos contralaterales, ganglios hiliares contralaterales y ganglios escalenos o supraclaviculares ipsi o contralaterales. El resto de ganglios cervicales se clasifican como M1¹. Otros autores como Riquet et al² proponen otra clasificación de las estaciones ganglionares; N0= no afectación ganglionar; en la categoría N1 diferenciarían entre afectación intralobar y otra categoría N1 incluiría la afectación extralobar y/o afectación de una única estación ganglionar N1; N2 se definiría como la afectación de 2 o más estaciones ganglionares N2. Esta clasificación estaría basada en su estudio, así como en el de Asamura et al en el que se observa que las curvas de supervivencia en los pacientes con afectación N1 (estación 10) y la afectación de una única estación ganglionar N2 se pueden superponer². El inconveniente que presenta esta caracterización ganglionar es que está basada en información que proviene de una exploración quirúrgica y muchas veces, para el propio cirujano es difícil definir durante la cirugía el nivel correcto de estaciones ganglionares afectas.

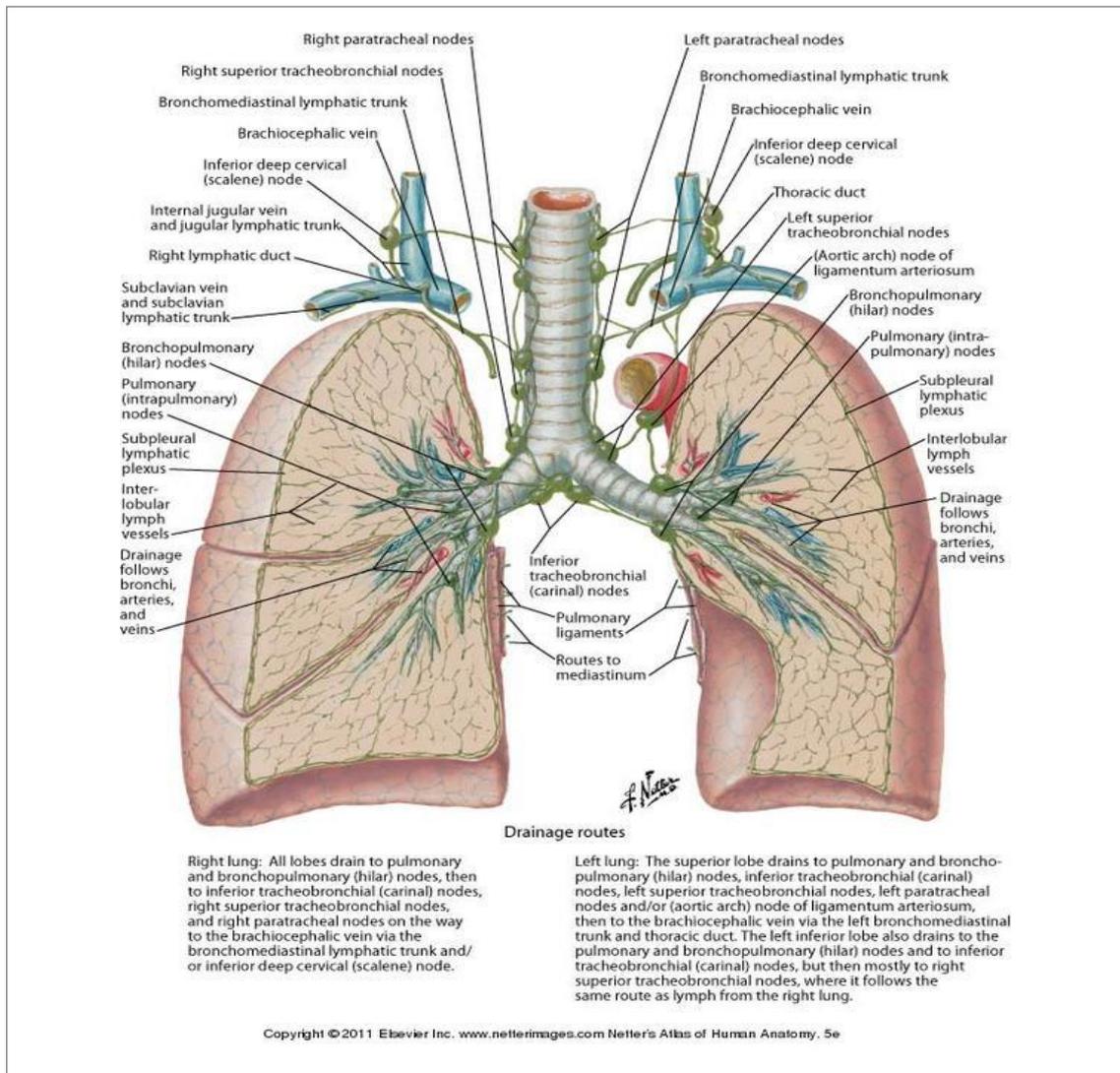
La verdadera extensión de la afectación ganglionar sólo puede ser determinada por una disección ganglionar completa en la cirugía, y puede ser infraestimada si dicha disección radical no es realizada^{3,5}.

1.1. RECUERDO ANATÓMICO

El desarrollo de los métodos de diagnóstico por la imagen y de la fibrobroncoscopia, así como los avances en las técnicas quirúrgicas torácicas, se han asociado con la aparición

de un interés progresivo por conocer detalladamente la anatomía torácica, lo que resulta imprescindible para conseguir la correcta estadificación de los pacientes con carcinoma broncogénico⁴.

El drenaje linfático tiene su origen en los bronquiolos terminales y respiratorios y se dirige hacia la región hilar.



Interactive Atlas of human anatomy. F. Netter.

Los ganglios linfáticos pulmonares se dividen en ganglios intrapulmonares y broncopulmonares. Éstos últimos a su vez se subdividen en ganglios lobares e hiliares¹.

1.1.1. GANGLIOS INTRAPULMONARES

Los ganglios intrapulmonares, cuando se encuentran presentes, se localizan adyacentes a la pleura visceral. La localización real de estos ganglios no se conoce con certeza y su incidencia se estima en el 18%¹. La mayoría presentan un tamaño entre 0'5-1 cm. La mayoría de estos ganglios se hallan en pacientes mayores de 50 años y es excepcional su hallazgo en pacientes más jóvenes. Con la TC de alta resolución algunas de las lesiones sugestivas de metástasis pueden ser orientadas como ganglios intrapulmonares para lo que deben cumplir las siguientes características: margen redondeado, homogéneo, bien delimitado y con una localización subpleural; lo que permite su diferenciación de lesiones malignas¹.

1.1.2. GANGLIOS BRONCOPULMONARES

El número de ganglios broncopulmonares es variable. Estos ganglios son más frecuentes en los niños que en los adultos. Borrie (1965) sugirió que el máximo desarrollo de estos ganglios se alcanza al final de la primera década de la vida, para posteriormente, atrofiarse y desaparecer durante la adolescencia. La presencia de una infección pulmonar o de una enfermedad maligna aumenta el tamaño y el número de ganglios que pueden ser identificados.

Como ya describió Nagaishi (1972) pueden ser segmentarios, lobares o hiliares en función de la bifurcación bronquial a la que se encuentren asociados, normalmente también se asocian a la bifurcación de venas y/o arterias^{1,4}.

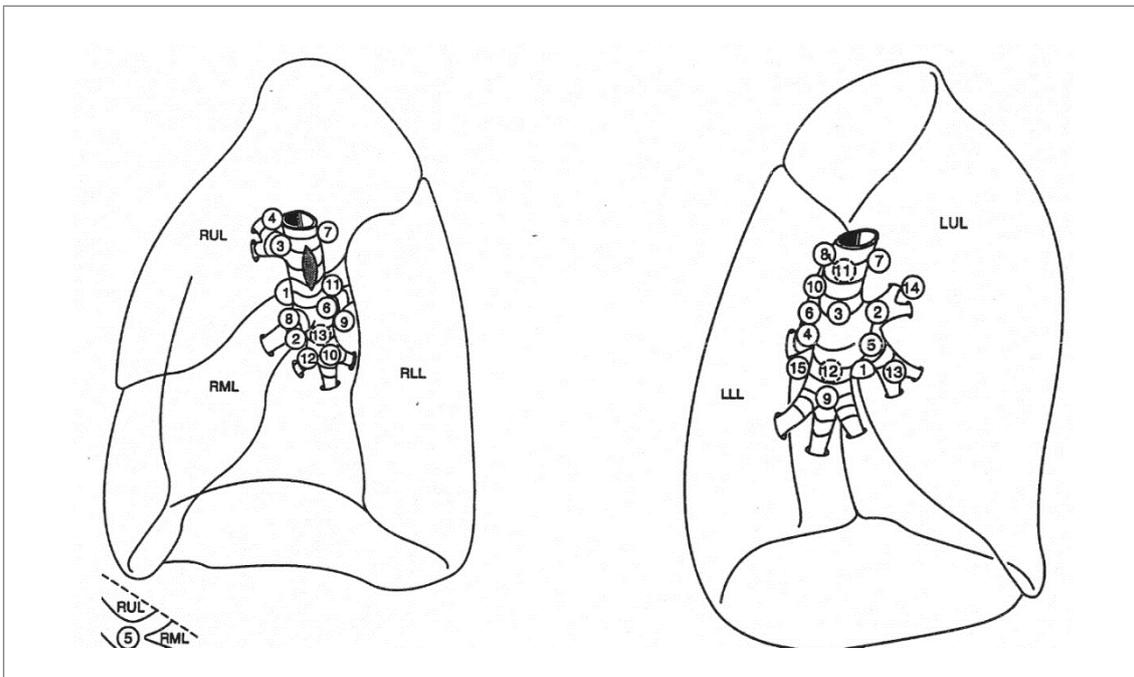
Right Lung

Left Lung

Between upper and middle lobe bronchi
 Below middle lobe bronchus
 Medial to upper lobe bronchus
 Above upper lobe bronchus
 Junction of oblique and transverse fissure lying on right pulmonary artery
 Medial to superior segmental bronchus
 Behind upper lobe bronchus
 Medial to middle lobe bronchus
 Between superior segmental bronchus and lower lobe bronchus
 Medial to lower lobe bronchi
 Above superior segmental bronchus
 Between anterior and medial basal bronchi
 Lateral to lower lobe bronchus

Angle between left upper and lower lobe bronchi
 Above upper lobe bronchus
 Medial to left main bronchus
 Medial to superior segmental bronchus
 Medial to upper lobe bronchus
 Above superior segmental bronchus
 Anterior to left main bronchus
 Behind left main bronchus
 Medial to lower lobe bronchus
 Behind upper lobe bronchus
 Lateral to left main bronchus
 Lateral to lower lobe bronchus
 Lateral to upper lobe bronchus
 Between segmental bronchi and left upper lobe
 Between superior segmental bronchus and basal Bronchi

Thomas W. Shields. Lymphatics of the lungs. In: General Thoracic Surgery. Thomas W. Shields, ed. Volume 2. 6 edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2005. pg 75.



Thomas W. Shields. Lymphatics of the lungs. In: General Thoracic Surgery. Thomas W. Shields, ed. Volume 2. 6 edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2005. pg 76.

1.1.3. DRENAJE LINFÁTICO PULMONAR

El drenaje linfático de los lóbulos pulmonares inicialmente se dirige a los ganglios broncopulmonares y desde aquí alcanza los ganglios mediastínicos, aunque también se ha descrito el drenaje linfático directamente hacia los ganglios mediastínicos¹.

El lóbulo superior derecho drena al ganglio interlobar superior para después dirigirse al espacio traqueobronquial o hacia el subcarinal^{1,4}. El lóbulo medio drena hacia el ganglio interlobar superior, aunque en ocasiones puede dirigirse hacia el inferior o directamente hacia el espacio subcarinal (descrito por Okada et al en 1979, y confirmado en estudios posteriores por Watanabe et al en 1991, Asamura et al en 1999 y Naruke et al en el 2000)^{1,4}. El lóbulo inferior derecho se dirige hacia la región interlobar inferior y, en ocasiones, hacia el lóbulo superior; también puede dirigirse directamente hacia el espacio subcarinal^{1,4}.

El lóbulo superior izquierdo puede drenar a la región interlobar o directamente a los ganglios traqueobronquiales o bien, alcanzar directamente la región mediastínica 5 y 6. La llingula aunque forma parte del lóbulo superior izquierdo puede drenar directamente hacia la región subcarinal (como describió Asamura et al en 1996 y 1999). El lóbulo inferior izquierdo habitualmente drena en la región interlobar, y desde aquí se dirige a la región hilar o a los ganglios mediastínicos o a ambas. Por último destacar, que tanto el lóbulo medio, lóbulo inferior derecho y lóbulo inferior izquierdo pueden alcanzar la región del ligamento pulmonar, considerada como ganglios mediastínicos^{1,4} posteriores.

1.1.4. GANGLIOS LINFÁTICOS MEDIASTÍNICOS

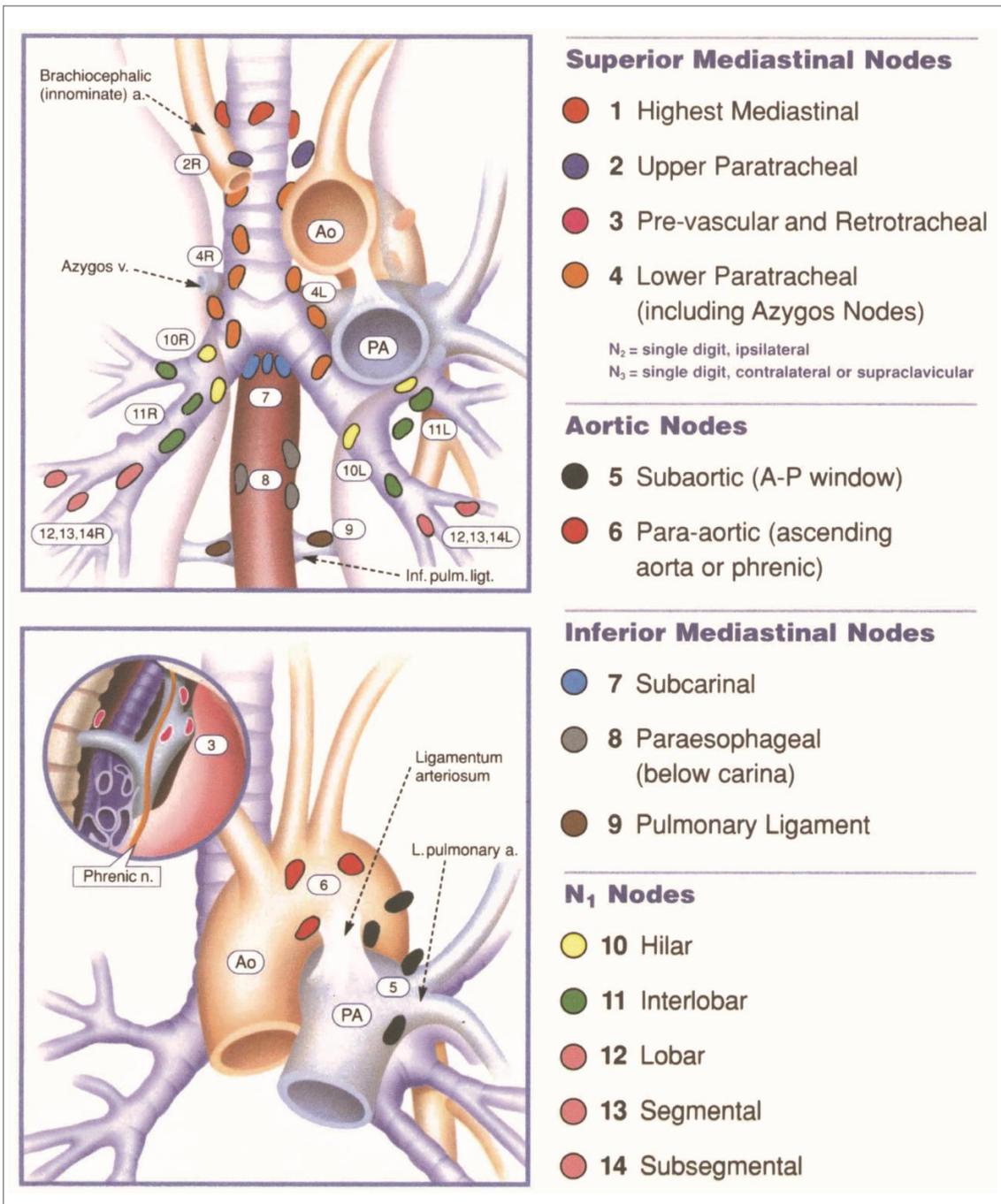
El número y tamaño normal de los ganglios mediastínicos ha sido ampliamente estudiado. Definiendo como tamaño normal el de 10 mm en el eje corto del ganglio¹.

Los ganglios linfáticos mediastínicos importantes para el drenaje linfático de los pulmones se pueden dividir en cuatro grupos: los ganglios localizados en el compartimento anterior del mediastino, ganglios linfáticos traqueobronquiales, ganglios paratraqueales y ganglios localizados en el compartimento posterior del mediastino.

Los ganglios linfáticos anteriores son los prevasculares. Los traqueobronquiales se localizan alrededor de la bifurcación de la tráquea. Los paratraqueales se sitúan a la derecha e izquierda de la tráquea extendiéndose a lo largo de la misma. Y los posteriores se dividen en paraesofágicos y los del ligamento pulmonar¹.

Naruke et al en 1978 promovió la utilización de un mapa anatómico de todos los ganglios linfáticos pulmonares numerados en estaciones de manera que se pudiera recoger la información de forma uniforme en todos los pacientes con cáncer de pulmón⁵. Posteriormente, The American Joint Committee for Cancer Staging (AJC) publicó un mapa similar en 1983⁶. Para agrupar las dos clasificaciones mencionadas, en 1997 Mountain y Dressler publicaron una clasificación y un mapa que es el que utilizan la mayoría de investigadores. Esta clasificación se caracteriza por tratarse de un mapa ganglionar reproducible que es compatible con el sistema internacional de estadificación para el cáncer de pulmón. Es aplicable tanto al estadiaje clínico como al quirúrgico-patológico¹. La necesidad de una evaluación precisa de la afectación ganglionar mediastínica es necesaria para guiar el tratamiento, conocer el pronóstico, para comparar resultados entre diferentes centros y para llevar a cabo estudios multicéntricos²³.

Las clasificaciones de Naruke y de la AJC son similares, con algunas excepciones. Para la AJC la estación 10L (se denomina ganglios peribronquiales izquierdos) y la estación 10R (es denominada ganglios traqueobronquiales derechos) mientras que en la clasificación de Naruke la estación 10 (se denomina ganglios hiliares) y la estación 4 (se denomina ganglios paratraqueales bajos, incluyendo a los ganglios de la cadena de la vena ázygos)²³. El esquema recomendado por Mountain y Dressler resuelve este problema utilizando fronteras anatómicas que identifican a los ganglios linfáticos N2 por dentro de la reflexión de la pleura mediastínica, mientras que los ganglios linfáticos definidos como N1 estarían por fuera de la reflexión de la pleura mediastínica y en contacto con la pleura visceral¹.



Mountain CF and Dressler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. Chest 1997; 111: 1718-23.

1.1.4.1 TNM-2009

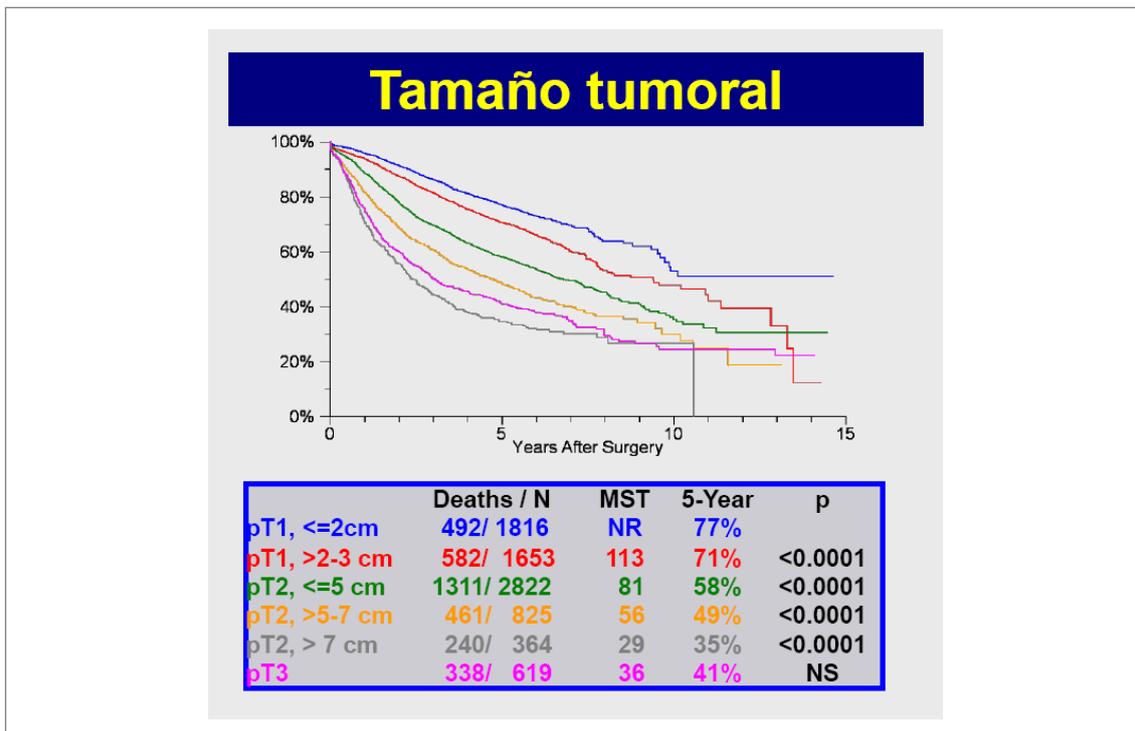
La Asociación Internacional para el estudio del cáncer de pulmón (IASLC)⁷ reconoce que son importantes las revisiones periódicas del TNM para asegurar que el sistema internacional de estadificación continua cumpliendo su propósito y para continuar con el excelente trabajo que inició el Dr. Mountain en 1973.

Así en una reunión en Londres en 2001 representantes de 23 instituciones de 12 países presentaron sus bases de datos propias que representaban inicialmente más de 80.000 casos que posteriormente llegaron a ser 100.000 casos por el reclutamiento a través de Workshops, conferencias, etc....

Finalmente y después de pasar el screening se reclutaron 81.495 casos retrospectivos (68.463 casos de carcinoma pulmonar no célula pequeña) procedentes de todos los continentes y tratados entre 1990 y 2000. El grupo cooperativo de cáncer broncogénico de la SEPAR contribuyó con su serie de 2894 casos.

Se analizaron y validaron por separado en subcomités la T, la N y la M y se conformó el nuevo TNM que apareció en el 2009. A continuación se describen las principales diferencias entre TNM-1997 y TNM-2009.

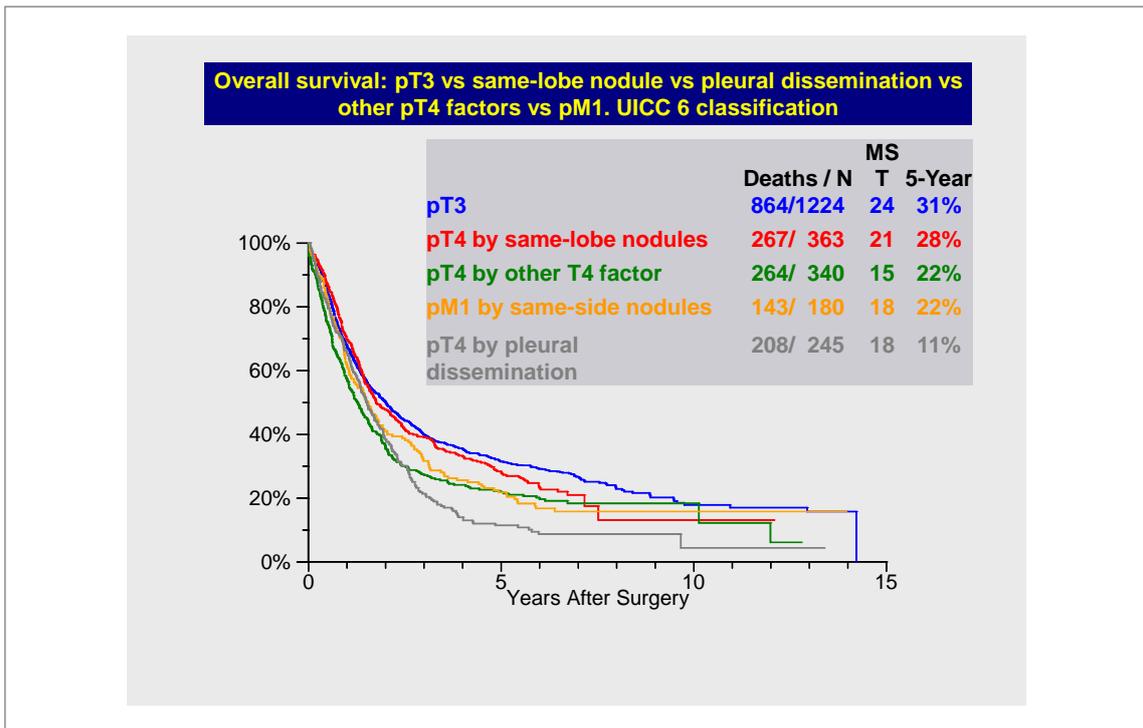
1.1.4.2 Validación de la T



Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, et al. The IASLC lung cancer staging project: validation of the proposals for revision of the T, N and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2009;4:568-577.

- Subclasificación por tamaño

T1a	< 2cm
T1b	2-3 cm
T2a	3-5 cm
T2b	5-7 cm
T3	> 7 cm



Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, et al. The IASLC lung cancer staging project: validation of the proposals for revision of the T, N and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2009;4:568-577

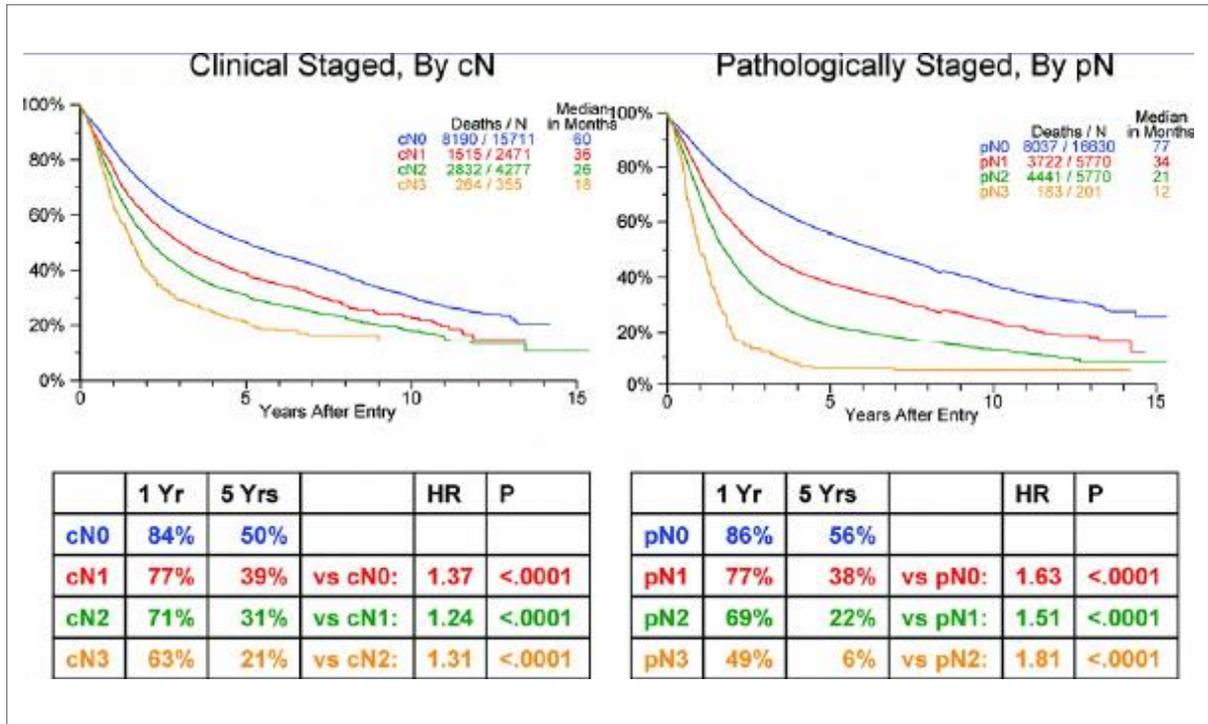
- Reclassificación de los nódulos adicionales en el mismo lóbulo como T3
- Reclassificación de los nódulos adicionales en otros lóbulos ipsilaterales como T4.

1.1.4.3 Validación de la N

Se testó el posible impacto en la supervivencia realizando una subclasificación⁸:

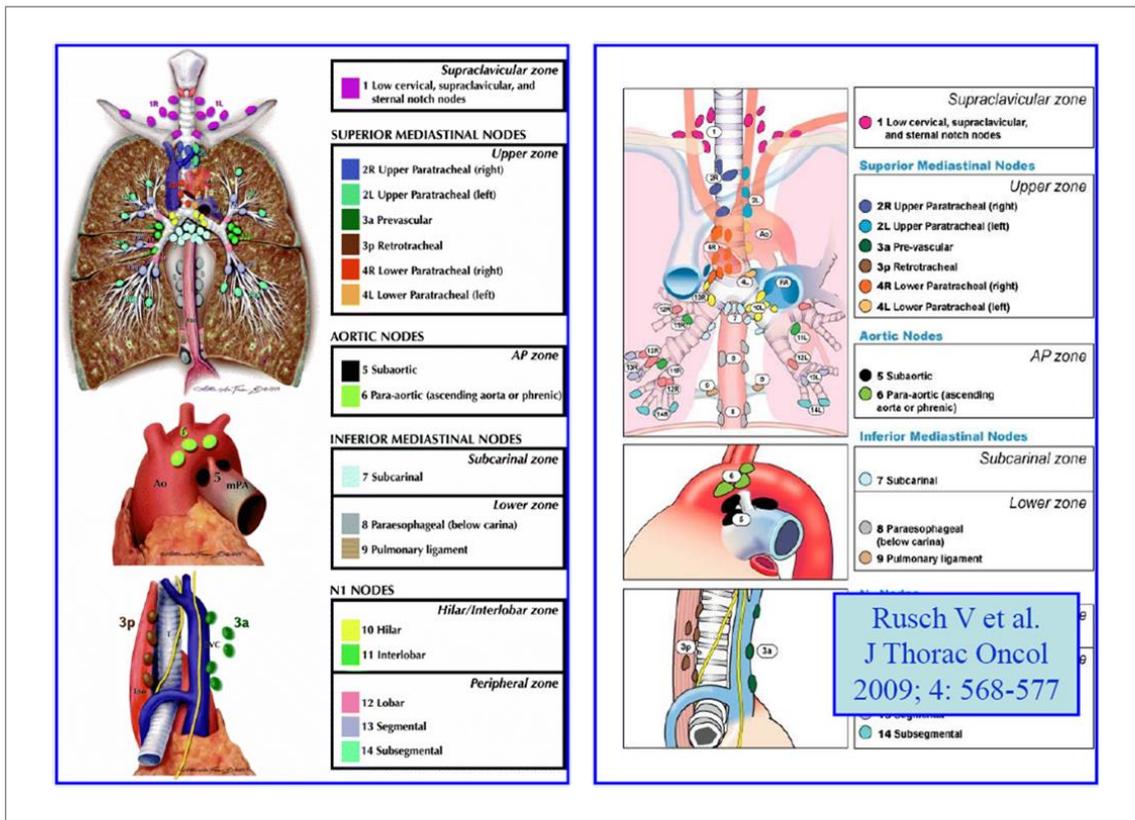
- N0
- N1 estación única
- N1 múltiples estaciones/N2 estación única
- N2 múltiples estaciones
- N3.

A pesar de encontrar una diferencia en la supervivencia en los diferentes grupos, dado el pequeño número de la muestra no resultó estadísticamente significativo y se requieren estudios posteriores para validar esta posibilidad.



Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, et al. The IASLC lung cancer staging project: validation of the proposals for revision of the T, N and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2009;4:568-577

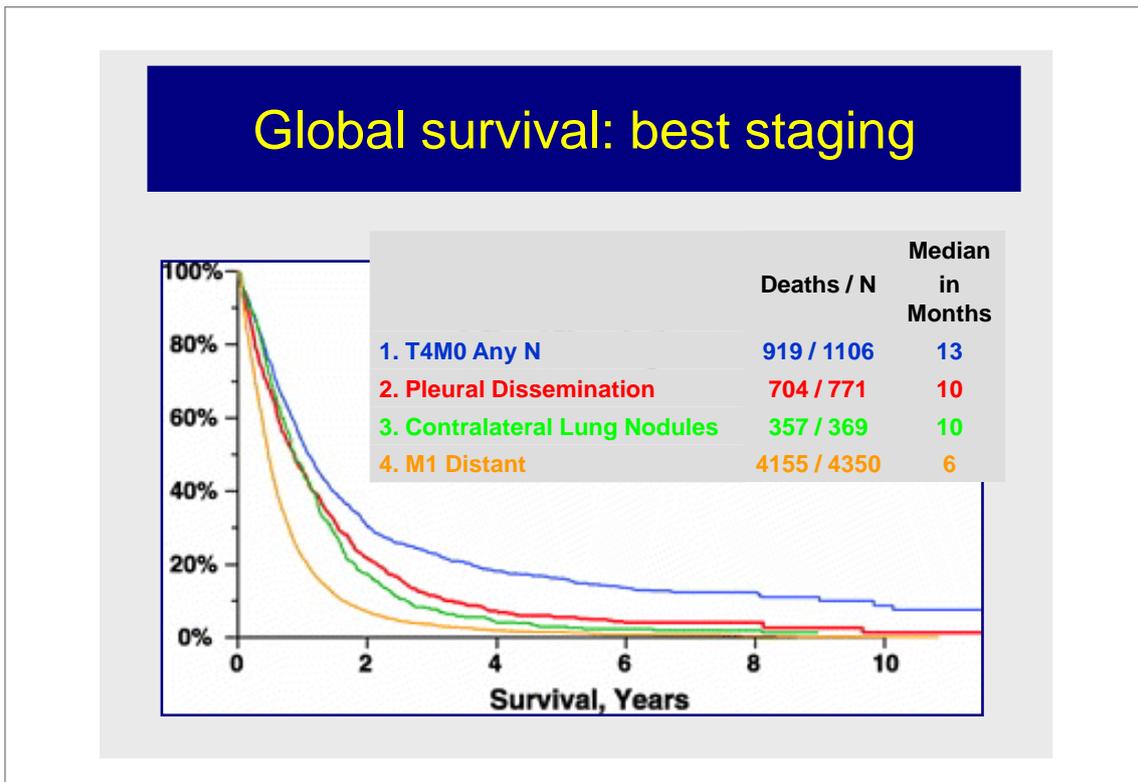
Uno de los proyectos de la validación de la N en esta nueva clasificación aparecida en 2009 ha sido desarrollar un nuevo mapa ganglionar que reconcilie y aúne las diferencias que hasta ahora se hallaban entre el mapa de Naruke y el de la ATS promoviendo una mayor definición anatómica de cada una de las regiones ganglionares⁹.



Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ et al. 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;4:568-577

- Principales cambios en la nomenclatura:
 - Nueva zona supraclavicular (N3)
 - Ampliación estación subcarínica
 - Traslado de la línea media anatómica al borde paratraqueal izquierdo
 - Ampliación de la estación 10 a una localización más mediastínica.

1.1.4.4 Validación de la M



Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, et al. The IASLC lung cancer staging project: validation of the proposals for revision of the T, N and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2009;4:568-577

- Reclasificación del derrame pleural o pericárdico y los nódulos pleurales como M1.
- Subdivisión de la M en:
 - M1a metástasis pulmonares contralaterales o pleurales.
 - M1b metástasis a distancia.

TABLE 8. Proposed TNM Stage Groupings

Occult Carcinoma	TX	N0	M0
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1a, b	N0	M0
Stage IB	T2a	N0	M0
Stage IIA	T1a, b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Stage IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIA	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Stage IIIB	T4	N2	M0
	Any T	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1a, b

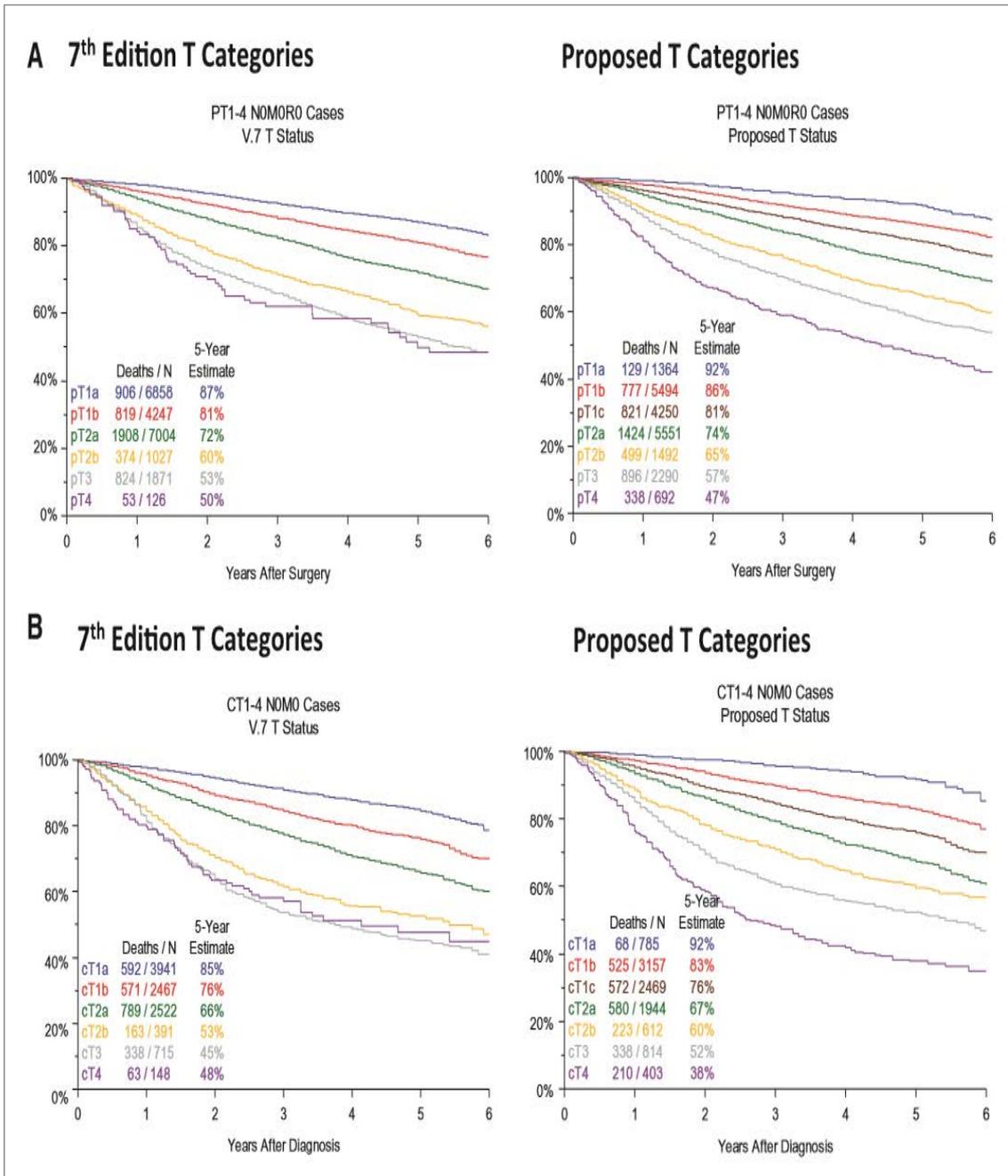
Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, et al. The IASLC lung cancer staging project: validation of the proposals for revision of the T, N and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2009;4:568-577

1.1.4.5 TNM-2016

Así mismo y con el mismo objetivo que en el TNM 2009, la IASLC actualiza el sistema de clasificación y estadificación del carcinoma broncogénico con un nuevo TNM en el 2016 intentando cada vez subclasificar más esta neoplasia para incluir pacientes en subgrupos con una supervivencia similar.

Este nuevo TNM sin embargo, y a diferencia del previo está basado en un total de 70976 pacientes recogidos de forma prospectiva entre los años 2008-2010. Si bien y aunque la recogida de los datos de los paciente ha sido prospectiva la mayoría de éstos pertenecen a series quirúrgicas lo que complica la validez de los datos en la estadificación clínica.

Validación de la T



Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, Ball C et al on behalf of the IASLC. The IASLC Lung Cancer Staging Project. Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eight Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J. Thorac Oncol 2015;10(7):990-1003¹⁰.

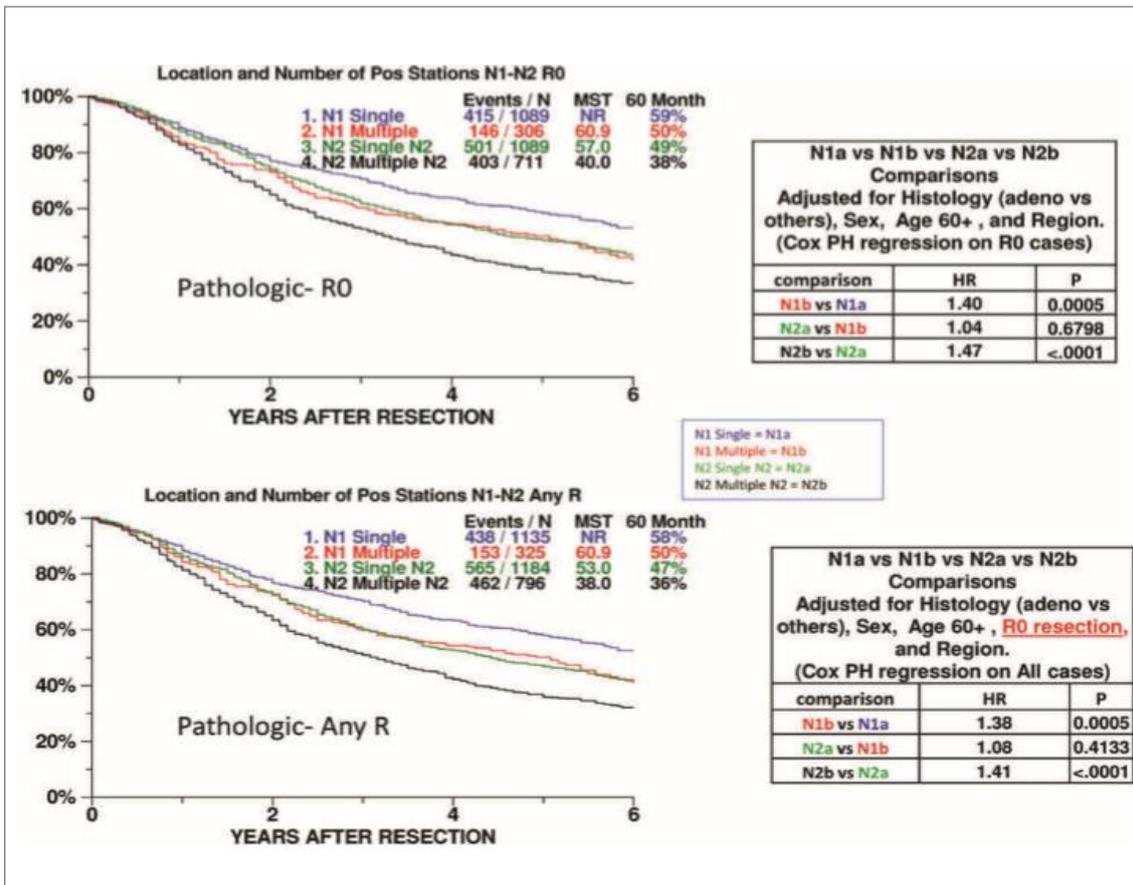
T1a	<1 cm
T1b	1-2 cm
T1c	<3 cm
T2a	3-4 cm
T2b	4-5 cm
T3	4-7 cm
T4	>7 cm y diafragma

Validación de la N

Al igual que en el TNM-2009 no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para subclasificar tanto la N1 como la N2 en subgrupos. Las curvas de supervivencia de la afectación múltiple N1 se superpone con la afectación N2 única estación pero no hay significación estadística. Donde sí hay diferencias estadísticamente significativas es en la afectación de una única estación N1 frente a múltiples y en la afectación de una única estación N2 frente a múltiples.

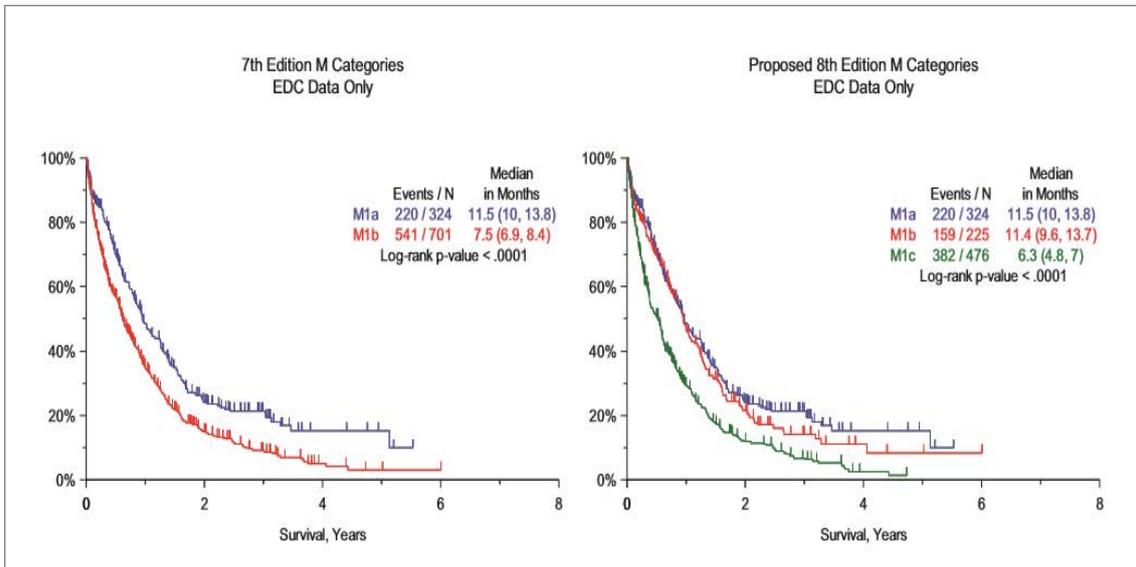
Sin embargo, la mayoría de los datos de la N2 provienen del Japón con una diferencia con Europa de un 20%. Dado que no se trata de datos que provengan por igual de todos los continentes y las dificultades sobre todo por imagen para contabilizar exactamente el número de zonas afectas se recomienda no cambiar la clasificación N.

Hay datos para futuras revisiones que apuntan a una posible subclasificación teniendo en cuenta fundamentalmente en la N2 la afectación de una o más zonas y la presencia o no de skip metástasis. También comentan la importancia no sólo de la localización de la N sino del número de ganglios afectos que resulta muy dificultoso analizar tanto para los clínicos como para los anatomopatólogos dado que muchas veces los ganglios se resecan conjuntamente con la grasa circundante, se resecan varios ganglios agrupados y suele ser difícil su contabilización exacta.



Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol 2015;12(12):1675-1684¹¹.

Validación de la M



Eberhardt VW, Mitchell A, Crowley J, Kondo H et al. The IALSC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015;10(11):1515-1522¹².

- M1a metástasis pulmonares bilaterales/contralaterales, derrame pleural/pericárdico, nódulos pleurales/pericárdicos.
- M1b metástasis única en un único órgano.
- M1c metástasis múltiples en un único o varios órganos.

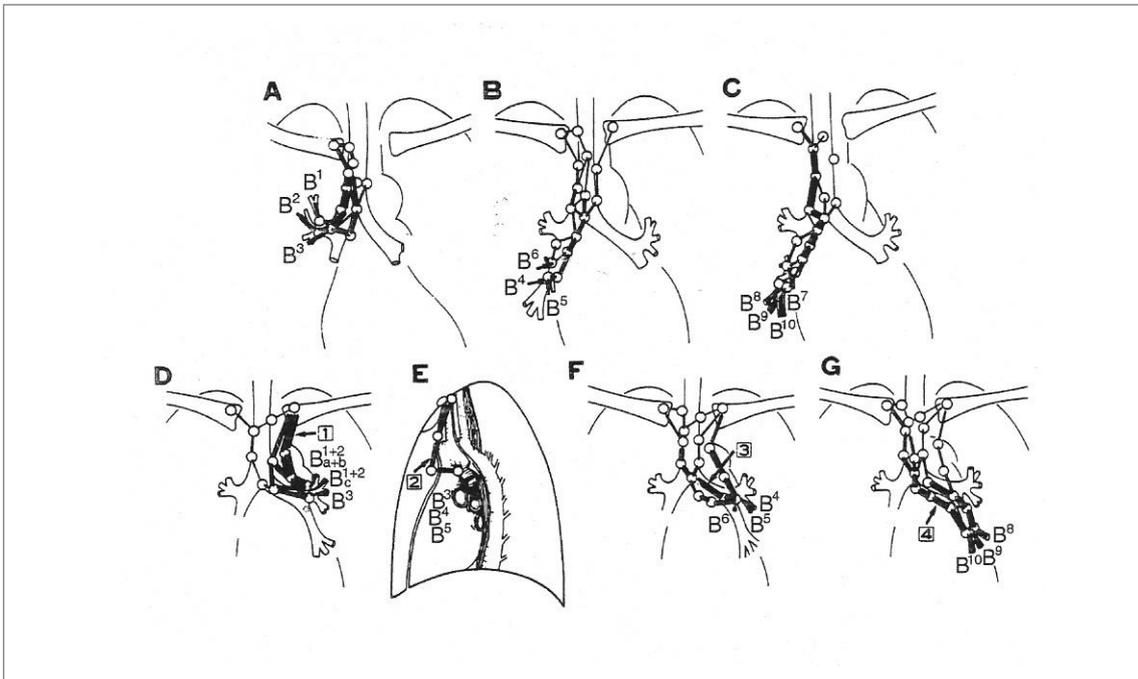
1.1.4.6 Principales diferencias entre TNM-1997 y TNM -2009 y TNM-2016

Así pues las principales diferencias que se introdujeron en el nuevo TNM-2009 tienen que ver con la T y con la M mientras que la N no se modificó. Al no modificarse la N en la nueva clasificación los pacientes recogidos en este estudio aunque estén separados por varias décadas y correspondan a TNM diferente son válidos dado que es la variable a estudio.

TNM-1997	TNM-2009	TNM-2016
T1 < 3cm	T1a < 2 cm	T1a < 1 cm
T2 3-5 cm	T1b 2-3 cm	T1b 1-2 cm
T3 > 5 cm	T2a 3-5 cm	T1c <3 cm
	T2b 5-7 cm	T2a 3-4 cm
	T3 < 7 cm	T2b 4-5 cm
		T3 5-7 cm
		T4 > 7 cm y diafragma
M0 ausencia M1	M0 ausencia M1	M0 ausencia M1
M1 presencia M1	M1a M1 intratorácicas	M1a intratorácicas
	M1b M1 a distancia	M1b única M1 único órgano
		M1c múltiples M1/órganos

Drenaje Linfático de los pulmones hacia los Ganglios Mediastínicos.

El drenaje linfático de los pulmones hacia los ganglios mediastínicos ha sido ampliamente estudiado, bien mediante la inyección de contraste a este nivel, mediante autopsias o mediante mediastinoscopia previa a la toracotomía en pacientes con carcinoma broncogénico conocido¹.

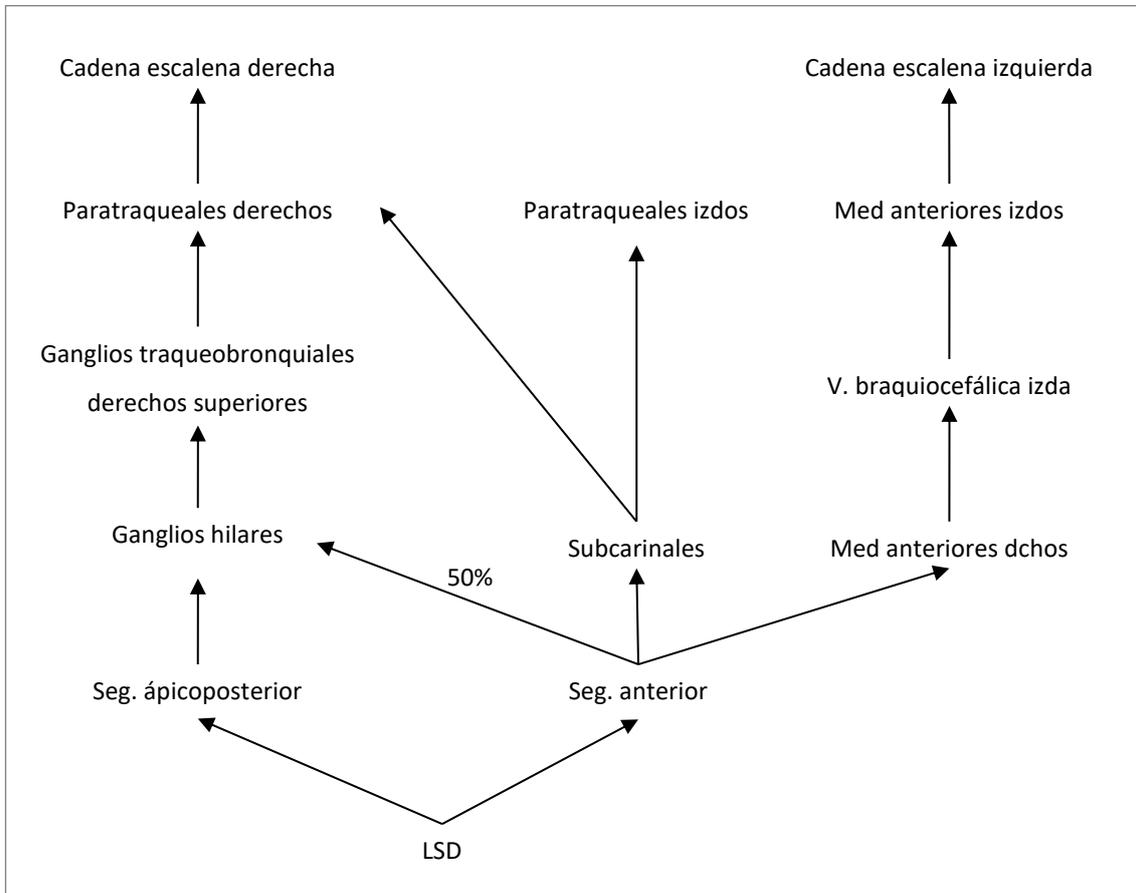


Thomas W. Shields. Lymphatics of the lungs. In: General Thoracic Surgery. Thomas W. Shields, ed. Volume 2. 6 edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2005. pg 85. Standard patterns of lymphatic drainage of the lungs.

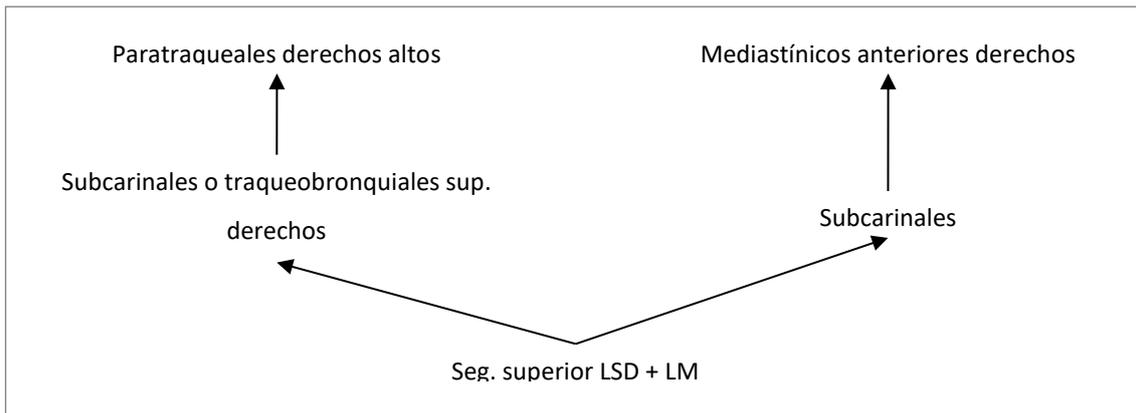
1.1.4.7 Pulmón derecho

El segmento apical y posterior del lóbulo superior derecho drena a través de los ganglios hiliares a los ganglios traqueobronquiales derechos superiores y desde aquí se dirige a los ganglios paratraqueales derechos pudiendo extenderse hasta los ganglios de la cadena escalena derecha en el cuello. La mitad del drenaje del segmento anterior sigue la misma ruta mientras que la otra mitad se dirige a los ganglios subcarinales o a los ganglios mediastínicos anteriores derechos. La linfa que se ha dirigido hacia los ganglios subcarinales puede llegar hasta los ganglios escalenos a través de los ganglios paratraqueales derechos o los pretraqueales, aunque se ha observado que una pequeña cantidad de linfa puede desembocar en los ganglios paratraqueales izquierdos. La linfa que se ha dirigido hacia los ganglios mediastínicos anteriores desemboca en la vena

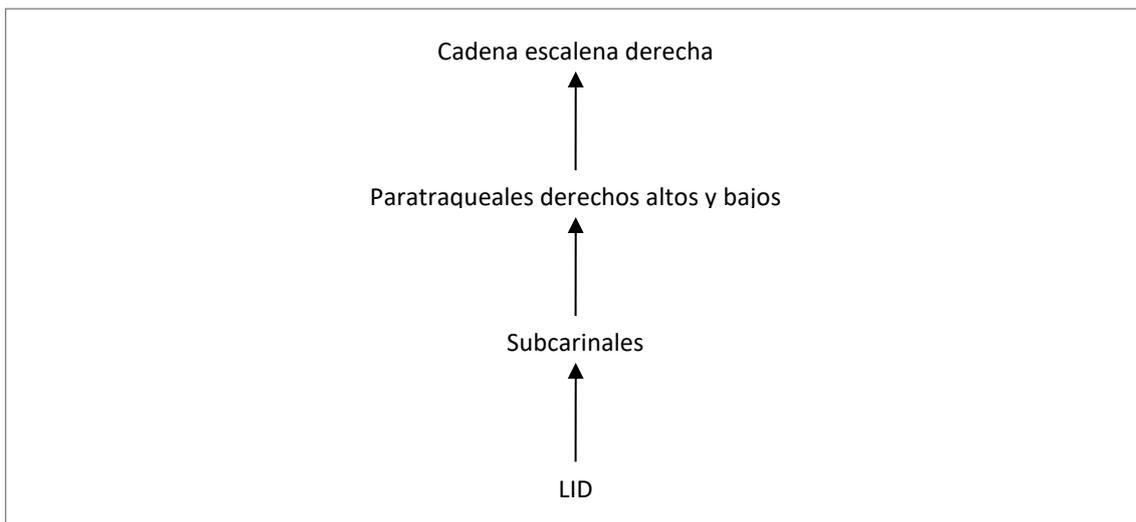
braquiocefálica izquierda y de aquí a los ganglios mediastínicos anteriores izquierdos y cadena escalena izquierda^{1,13,34}.



El segmento superior del lóbulo superior derecho y el lóbulo medio tienen un drenaje similar. La mayor parte de la linfa drena en los ganglios subcarinales o en los traqueobronquiales superiores derechos y después a los paratraqueales derechos altos. Una parte de la linfa del lóbulo medio puede dirigirse desde los ganglios subcarinales a los ganglios mediastínicos anteriores derechos^{1,13,34}.



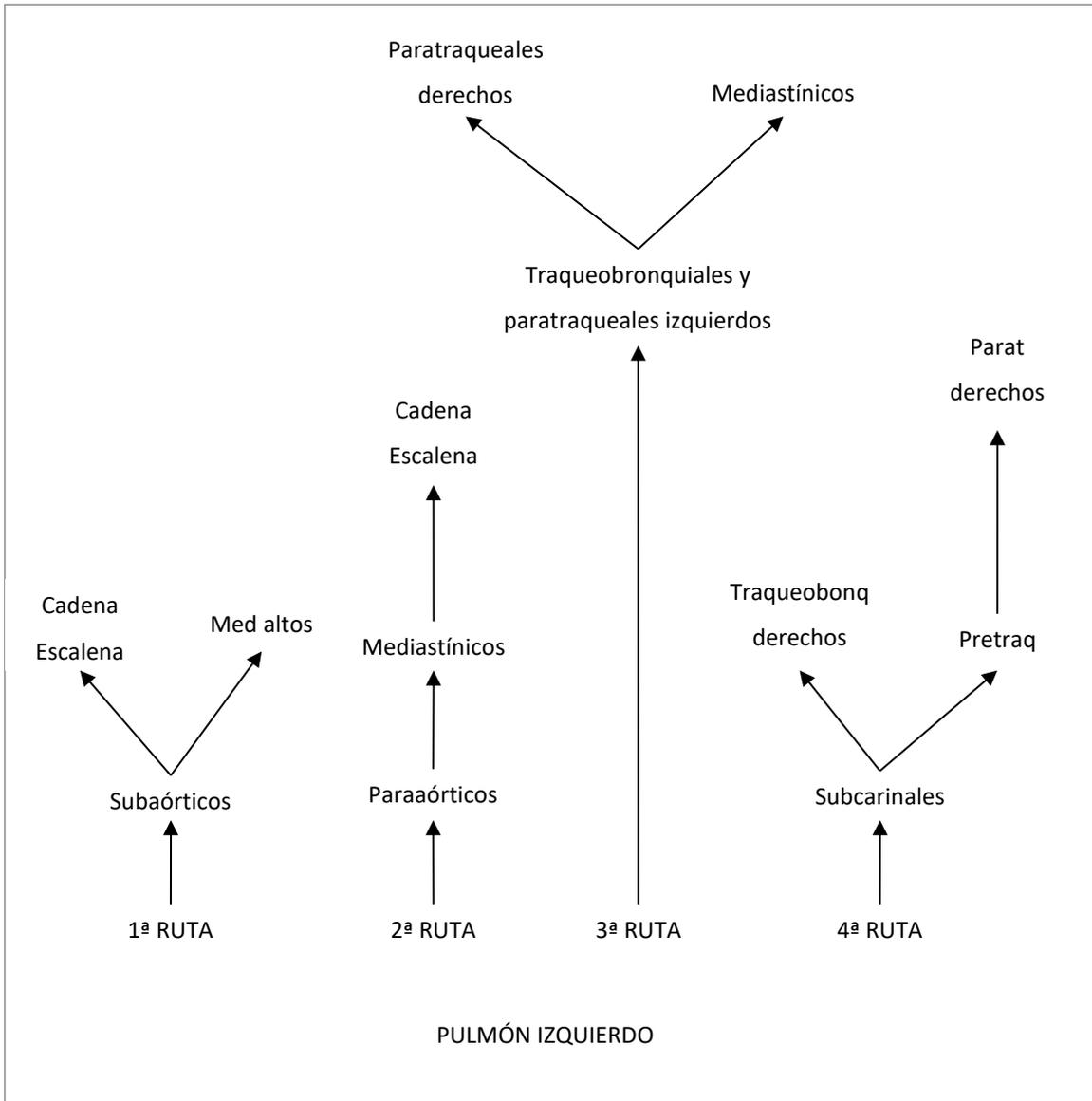
La mayor parte del drenaje del lóbulo inferior derecho se dirige a los ganglios subcarinales y desde aquí a los ganglios paratraqueales derechos altos y bajos para acabar en la cadena escalena derecha^{1,13,34}.



1.1.4.8 Pulmón izquierdo

Existen cuatro rutas descritas. La primera pasa por los ganglios subaórticos y se divide en dos: una discurre a lo largo del nervio vago hasta la cadena escalena izquierda y la otra discurre a lo largo del nervio recurrente hasta alcanzar los ganglios mediastínicos izquierdos más altos. La segunda se dirige desde los ganglios paraaórticos a lo largo del nervio frénico a través de los ganglios mediastínicos anteriores izquierdos hasta la cadena escalena izquierda. La tercera discurre a lo largo del bronquio principal izquierdo hasta los ganglios traqueobronquiales izquierdos superiores y los ganglios paratraqueales izquierdos dividiéndose en dos: una se extiende a los ganglios

paratraqueales derechos altos y la otra asciende por la cara izquierda de la tráquea hasta los ganglios mediastínicos izquierdos más altos. Y la última ruta se dirige a los ganglios subcarinales y desde aquí a los ganglios traqueobronquiales derechos superiores o a través de los ganglios pretraqueales hacia los ganglios paratraqueales derechos altos^{13,34}.



1.1.5. CADENAS LÍNFÁTICAS EN EL MEDIASTINO

Se han identificado 8 cadenas de drenaje linfático en el mediastino superior; y, 4 cadenas de drenaje linfático en el mediastino inferior. Para la identificación de dichas cadenas tuvo especial importancia el estudio de Riquet et al (1993)¹.

De esta manera las cadenas identificadas en el mediastino superior en el lado derecho son: la cadena paratraqueal que discurre desde la cara lateral de la tráquea hasta la fosa supraclavicular (a esta cadena corresponden los grupos de ganglios de las estaciones 3, 4R, 2R). Cadena traqueoesofágica situada delante de la tráquea. Y como cadenas linfáticas menores tenemos la que corresponde al nervio frénico derecho y la de la vena ázygos.

En el lado izquierdo se identifican las siguientes cadenas: la cadena preaórtica (correspondiente a los ganglios de la estación 5), la cadena del nervio recurrente (correspondería a la cadena traqueoesofágica derecha) y como cadenas linfáticas menores encontramos la cadena del nervio frénico y la del cayado aórtico.

En el mediastino inferior se identifican el grupo subcarinal (estación 7), a ambos lados la cadena del ligamento pulmonar (estación 9) y por último la cadena yuxtaesofágica (estación 8)¹⁴.

1.1.6. RESUMEN

Con todo lo dicho hasta ahora podemos concluir que el pulmón derecho drena escasamente hacia los ganglios contralaterales; al contrario de lo que ocurre con el pulmón izquierdo que drena habitualmente hacia el lado derecho utilizando frecuentemente los ganglios subcarinales¹. Numerosos estudios han demostrado una gran variabilidad anatómica del sistema linfático de los pulmones lo que puede explicar el comportamiento impredecible de las metástasis ganglionares²³.

Además también ocurre el drenaje directo de los lóbulos pulmonares hacia los ganglios mediastínicos sin pasar por los ganglios broncopulmonares, fenómeno descrito como de "skip metástasis"^{1,23} que se podría dar en alrededor del 25% de casos N2³⁴. Este

fenómeno se encuentra casi exclusivamente asociado a la histología de adenocarcinoma, y no es muy frecuente verlo asociado a los otros tipos de histologías del cáncer de pulmón².

Direct Pathways to Mediastinal Lymph Nodes from the Lungs		
Site	Percent	Total percentage for each lung
Right upper lobe	36.3	
Middle lobe	18.6	22.2
Right lower lobe	22.3	
Left upper lobe	38.6	25.0
Left lower lobe	21.1	

Thomas W. Shields. Lymphatics of the lungs. In: General Thoracic Surgery. Thomas W. Shields, ed. Volume 2. 6 edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2005.pg 85. Adapted from Riquet M, Hidden G, Debesse B. Direct lymphatic drainage of lung segments to the mediastinal nodes. An anatomic study of 260 adults. J Thorac Cardiovasc Surg 97:623,1989.

1.2. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO Y DE ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN

El carcinoma broncogénico es una de las principales causas de muerte en ambos sexos. La estadificación del carcinoma pulmonar no célula pequeña es un proceso multidisciplinario que agrupa a varios médicos especialistas. Pero, tan solo el 20-30% de los carcinomas pulmonares son resecables en el momento del diagnóstico¹⁵, de ahí la importancia que tiene una correcta estadificación. La evaluación cuidadosa del estadio TNM requiere en la mayoría de los casos de varios procedimientos no-invasivos e invasivos, ya que de ello depende el correcto tratamiento que se le va a ofrecer al paciente posteriormente¹⁶. La afectación de los ganglios mediastínicos está presente en un 28-38% de los carcinomas broncogénicos no célula pequeña en el momento del diagnóstico¹⁷.

El diagnóstico dependerá de varios factores, entre ellos el tamaño de la lesión, localización, síntomas, presencia de enfermedad extratorácica, y la experiencia y preferencias del clínico. La evaluación debe establecer el diagnóstico y la extensión del cáncer.

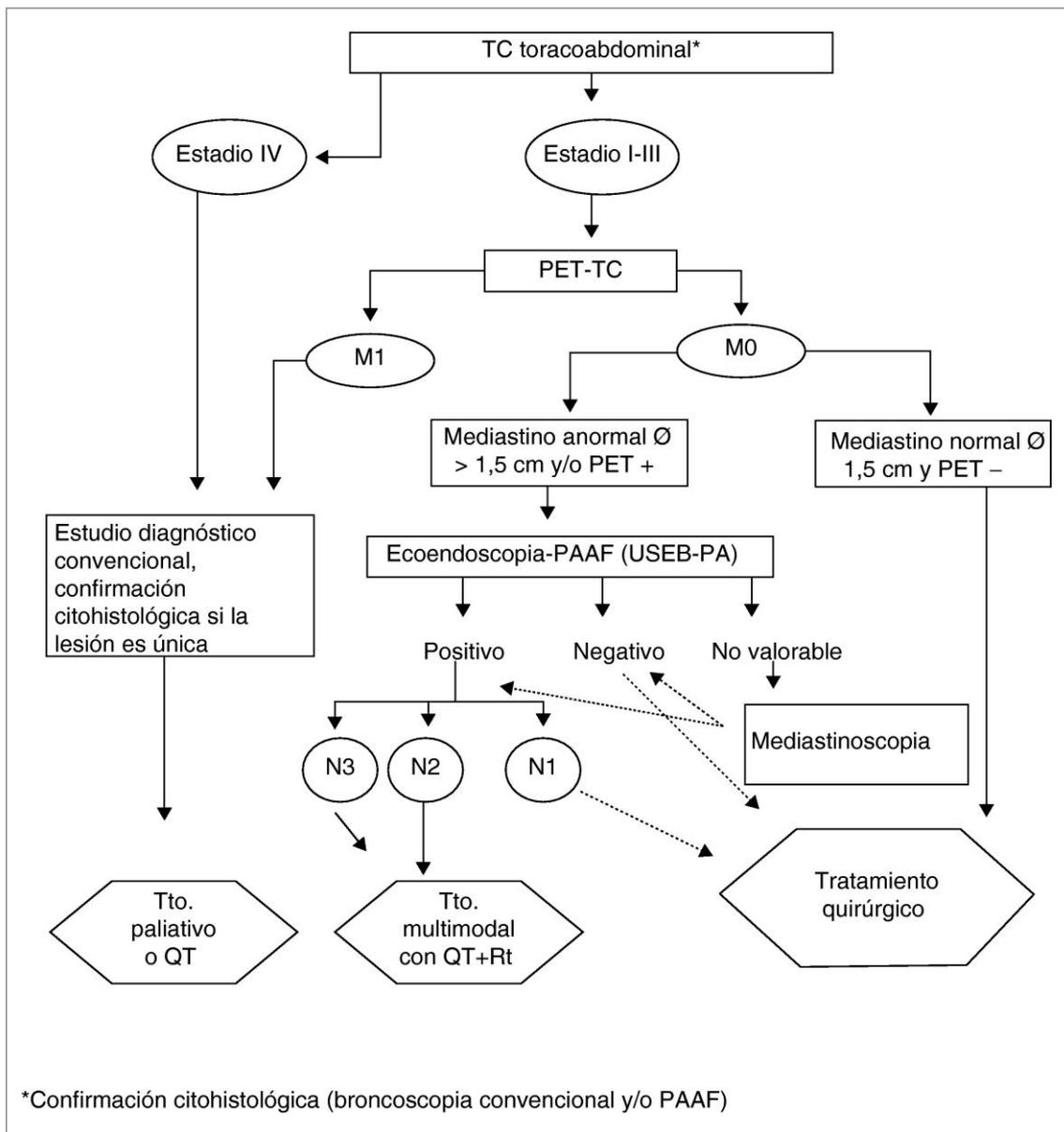
De mayor a menor agresividad, disponemos de las siguientes pruebas para llegar al diagnóstico cito-histológico del cáncer de pulmón:

- **Citología de esputo** cuyo uso ha disminuido drásticamente desde la aparición de la broncoscopia, aunque debe considerarse en ciertas circunstancias ya que se trata de una prueba barata y sin riesgo para el paciente. Su mayor rendimiento se consigue cuando se trata de tumores centrales o en pacientes con hemoptisis. Aumentando su rentabilidad si se realiza un esputo inducido¹⁶.
- **Fibrobroncoscopia** se utiliza para el diagnóstico, estadificación y en determinados casos tratamiento del cáncer de pulmón.
- **Punción aspiración con aguja fina (PAAF)** es el procedimiento de elección para las lesiones periféricas y se puede combinar con el uso de ecografía o TC. Desafortunadamente, la negatividad o la ausencia de diagnóstico no asegura que

el paciente no presente un cáncer. Salazar and Wescott describieron que con la PAAF se puede realizar el diagnóstico entre el 80-95% de los casos de cáncer de pulmón¹⁶. En los pacientes con características radiológicas sugestivas de malignidad podemos evitar la PAAF ya que lo único que hace es demorar la cirugía; sin embargo, hay ciertas circunstancias en las que se recomienda:

- Si el paciente tiene un riesgo quirúrgico elevado
 - Si el paciente tiene pocas posibilidades de presentar un cáncer por las características clínicas y radiológicas
 - Si el paciente solicita un diagnóstico de malignidad antes de someterse a una cirugía
 - Si el paciente no es candidato a cirugía pero se requiere un diagnóstico para el tratamiento definitivo.
- **Videotoracoscopia** puede ser útil para la exéresis de nódulos pulmonares periféricos en los que no se ha obtenido el diagnóstico mediante PAAF y también para la estadificación del cáncer de pulmón al poderse resear ganglios linfáticos.
 - **Toracotomía** es la última alternativa cuando el diagnóstico no se ha podido conseguir con técnicas menos invasivas.

El orden y el tipo de exploraciones que se pueden realizar no dependen únicamente del paciente y del tumor sino también de los recursos de los que se dispongan. A continuación se muestra un posible algoritmo diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón.



Hueto J, Cebollero P, Cascante JA, Andrade I. Evaluación de la utilización de una consulta de diagnóstico rápido de cáncer de pulmón. Tiempos de demora diagnóstica y terapéutica. Arch Bronconeumol 2012;48:267-73¹⁸.

La correcta estadificación es básica para planear estrategias terapéuticas, definir el pronóstico y comparar entre diferentes grupos.

1.2.1. MÉTODOS NO INVASIVOS DE ESTADIFICACIÓN

La **radiología simple de tórax** en sus dos proyecciones (frente y perfil) suele ser la técnica con la que se diagnostican la mayoría de los carcinomas pulmonares, sin embargo, no es útil para su estadificación.

La **tomografía computerizada** (TC) es la técnica de elección para estudiar el carcinoma pulmonar¹⁷, ya que, además ofrece la posibilidad de ser una guía para procedimientos diagnósticos invasivos. La sensibilidad de la TC para diagnosticar la invasión del mediastino es baja (60-75%)¹⁶. Y en ocasiones, para detectar tumores T4 es necesaria una exploración quirúrgica.

Aunque la TC constituye una excelente herramienta para detectar adenopatías aumentadas de tamaño con una sensibilidad y especificidad del 80-90%¹⁵, tiene el inconveniente de que no permite diferenciar entre benignidad y malignidad¹⁶. El consenso actual asume que un ganglio mediastínico está aumentado de tamaño cuando su eje corto es mayor de 1 cm (1'2 cm para ganglios subcarinales)¹⁹. La precisión de la TC para detectar metástasis ganglionares valorando únicamente el tamaño ganglionar es limitada siendo su sensibilidad y especificidad del 60% y 81% respectivamente^{16,17,20}. Debido a esto, han aparecido métodos diagnósticos alternativos como la tomografía por emisión de positrones y la ecobroncoscopia.

La presencia de micrometástasis en ganglios mediastínicos de tamaño normal ocurre entre el 8-60% de los casos^{15,16}. Sin embargo, los pacientes que no presentan enfermedad N2 en la TC pero cuya lesión es potencialmente resecable tienen una supervivencia a 5 años > 30% (pN2), que es superior a la supervivencia de los pacientes con N2 detectados por la TC²¹ cuya supervivencia se estima alrededor del 20%.

En cuanto a los pacientes sin evidencia de adenopatías mediastínicas aumentadas de tamaño en la TC existe controversia acerca de si se debe someter a dichos pacientes a una exploración invasiva (como la mediastinoscopia) antes de la cirugía¹⁶.

La **resonancia magnética** no se suele utilizar de manera rutinaria en la estadificación. Presenta una serie de limitaciones: susceptibilidad elevada a los artefactos de movimiento, la mala definición del parénquima pulmonar y los artefactos generados por la interfase aire y tejidos blandos. Sin embargo, también presenta algunas ventajas: facilidad para valorar los hilios pulmonares y las adenopatías mediastínicas sin necesidad de administrar contraste y una mayor capacidad de diferenciación tisular. Así podemos destacar que la resonancia magnética será útil para: valorar la invasión de la

pared torácica, estudiar tumores de Pancoast, evaluar la extensión tumoral mediastínica y valorar la invasión de estructuras vasculares en pacientes alérgicos al contraste^{15,16}.

La **tomografía por emisión de positrones** (PET) es una técnica basada en demostrar la captación, por parte de células metabólicamente activas, de un componente glucosado 18FDG. Consiste tal vez en el avance más importante en la estadificación del cáncer de pulmón de los últimos años. Además permite calcular el nivel de captación de la lesión (SUV) que representa la cantidad de radioactividad en la zona estudiada ajustada según el peso del paciente y la dosis de FDG administrada²².

$$SUV = \frac{\text{Maximum ROI activity } (\mu\text{Ci/mL})}{\text{Total injected activity (mCi/Kg)}}$$

El PET permite una caracterización no invasiva de los nódulos pulmonares ayudando en la toma de decisiones. Actualmente, el PET-CT permite al clínico la detección de lesiones patológicas con una definición anatómica similar a la de la TC (cuando además de la 18FDG se administra contraste yodado). La utilidad del PET en el estudio de lesiones pulmonares se divide en tres categorías: el nódulo pulmonar solitario, la detección de adenopatías mediastínicas y la búsqueda de metástasis ocultas¹⁶.

En un meta-análisis de 1474 nódulos pulmonares, el PET demostró una sensibilidad de 97% y una especificidad del 78%^{15,16}.

Se han descrito falsos positivos como diferentes lesiones granulomatosas e infecciones. Y falsos negativos en pacientes con hiperglicemia, tumores microscópicos y tumores con un bajo metabolismo de glucosa como algunos tipos de adenocarcinomas, el tumor carcinoide y algunos adenomas^{15,16}.

Sin embargo, con la tecnología actual el PET no es capaz de detectar nódulos inferiores a un centímetro de diámetro¹⁶.

La presencia o ausencia de afectación ganglionar es el factor pronóstico más importante en el cáncer de pulmón de localización intratorácica¹⁵.

La diseminación hacia los ganglios hiliares y mediastínicos no es frecuente en los estadios iniciales del cáncer de pulmón. Sin embargo, no es infrecuente la diseminación metastásica “a saltos” afectando a las diversas estaciones ganglionares. Se han descrito metástasis en ganglios mediastínicos sin afectación hilar asociada en el 33% de los casos¹⁵, lo que dificulta el estudio del ganglio centinela que se lleva a cabo en otros tipos de tumores como pueden ser la mama o el melanoma. La precisión de la TC para diferenciar entre afectación benigna vs maligna de las adenopatías mediastínicas es baja (sensibilidad del 57% y especificidad del 82%)¹⁶, con el PET se espera conseguir una precisión mayor. Recientemente, un meta-análisis publicado por Toloza et al que incluye a 1045 pacientes define una sensibilidad del 84% y una especificidad del 89% del PET para detectar enfermedad metastásica en el mediastino¹⁶. Sin embargo, el estudio de Kernstine et al en el que intentan determinar si el PET reducirá el número de mediastinoscopias encuentran una sensibilidad y especificidad del PET para valorar enfermedad mediastínica del 82%, concluyendo que de momento, el PET por sí solo no puede desbancar a la mediastinoscopia y sólo puede seleccionar determinados pacientes en los que podríamos obviar esta exploración, que son los pacientes con una lesión periférica con un SUV < 2'5 y sin captaciones mediastínicas²². El PET también se puede utilizar como seguimiento en los pacientes tratados de cáncer de pulmón para detectar recidiva aunque debe realizarse a los 4 meses del tratamiento quirúrgico y/o radioterápico para evitar los falsos positivos inducidos por los cambios inflamatorios post-tratamiento¹⁵.

El PET puede ser utilizado para detectar metástasis silentes aunque no es un buen método de estudio para las metástasis cerebrales dado el elevado consumo de glucosa de las neuronas¹⁶ y en muchas ocasiones, los pacientes presentan metástasis cerebrales por lo que se deben utilizar otros métodos diagnósticos como la TC o la RNM craneal. Kormas et al (1992) hallaron que en los pacientes con enfermedad N2 detectada en la TC torácica o en la cirugía tienen una mayor incidencia de metástasis cerebrales silentes¹⁶. Además, también es conocido que la histología de adenocarcinoma se acompaña más frecuentemente que el carcinoma escamoso de metástasis cerebrales. Sin embargo, Colice et al (1995) encuentran que no es coste-efectivo la realización de una TC craneal en pacientes asintomáticos¹⁶.

Para la detección de metástasis cerebrales, el consenso actual consiste en la realización de una TC craneal en pacientes sintomáticos, en pacientes con síntomas sistémicos (anemia, pérdida de peso...) y en pacientes con enfermedad N2 documentada¹⁶.

Dentro de la estadificación no invasiva tenemos otras técnicas de más reciente aparición que son mínimamente invasivos y que han revolucionado los métodos de estadificación del cáncer de pulmón.

La **ecografía endobronquial** permite la visualización por ultrasonidos de la pared traqueobronquial y de las estructuras adyacentes y del parénquima pulmonar²⁰. Permite detectar adenopatías tan pequeñas como de 3 mm de diámetro y su biopsia¹⁷. En un estudio prospectivo realizado por Shannon et al (1996) se demostró una sensibilidad de 82% y una especificidad del 90%¹⁶. En el estudio de Fritscher-Ravens et al (2003) la sensibilidad fue del 88% y la especificidad el 100%¹⁷.



En este mismo estudio se han comparado la sensibilidad, especificidad, y valor predictivo negativo y positivo de la TC, PET y punción transbronquial guiada por ecografía en 33 pacientes, de manera que la combinación de la TC + PET presenta una sensibilidad y especificidad similar a la ecografía transbronquial¹⁷. Concluyen que la punción guiada por ecografía es una técnica mínimamente invasiva y con una tasa baja de complicaciones en el mediastino, además ofrece la ventaja de poderse realizar en la misma sesión que la broncoscopia simple de manera que se reducen los costes. La combinación de la TC y la ecobroncoscopia con punción en la valoración de adenopatías mediastínicas en los pacientes con carcinoma broncogénico

potencialmente quirúrgico ofrece la mejor herramienta diagnóstica¹⁷ según este estudio.

Table 4—Thoracic CT, PET, and EUS in the Detection of Mediastinal Lymph Node Involvement in Suspected Lung Cancer (n = 33)*				Table 6—Comparison of PET Plus EUS and EUS-FNA in Staging Mediastinal Involvement of Suspected Lung Cancer (n = 33)		
Variables	Thoracic CT, %	PET, %	EUS, %	Variables	CT Plus PET, %	EUS-FNA, %
Sensitivity	57	73	94	Sensitivity	81	88
Specificity	74	83	71	Specificity	94	100
Accuracy	67	79	82	Accuracy	88	91
PPV	62	79	75			
NPV	70	79	92			

*PPV = positive predictive value; NPV = negative predictive value.

Fritscher-Ravens A, Bohuslavizki KH, Brandt L, Bobrowski C et al. Mediastinal lymph node involvement in potentially respectable lung cancer. Comparison of CT, positron emission tomography, and endoscopic ultrasonography with and without fine-needle aspiration. Chest 2003;123:442-451.

La **ecografía esofágica** permite la detección de lesiones próximas al tracto gastrointestinal incluyendo adenopatías y su biopsia. Su sensibilidad varía según las series entre el 81-96% con una especificidad próxima al 100%. Las regiones ganglionares más accesibles son la 4L, 5, 7, 8 y 9. Sin embargo presenta como inconvenientes que no permite el acceso a las adenopatías situadas en las estaciones 2R, 4R, pretraqueales, hiliares e interlobares^{16,20}.

La mayor ventaja que ofrece frente a la punción transbronquial es que la aguja es visualizada durante todo el procedimiento reduciendo de esta manera la morbilidad y además evita falsos positivos debidos a punción del propio tumor, hecho que puede darse en la punción transbronquial²⁰. La sensibilidad global es del 0'88 y la especificidad del 0'91²⁴.

Table 3—Accuracy of EUS-NA of the Mediastinum in Patients With Lung Cancer								
Source	Year	No. of Patients	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Prevalence	Notes
Wiersema et al ²⁴	2001	33	1.00	0.88	0.96	1.00	0.76	NSCLC plus SCLC (9%)
Wallace et al ²⁵	2001	107	0.87	1.00	1.00	0.68	0.79	NSCLC plus SCLC (7%)
Fritscher-Ravens et al ²⁶	2000	25	0.96	*	*	*	*	NSCLC plus SCLC (42%)
Gress et al ²⁷	1997	24	0.93	1.00	1.00	0.90	0.63	NSCLC only
Silvestri et al ²⁸	1996	26	0.88	1.00	1.00	0.82	0.65	NSCLC plus SCLC (19%)
Summary		215	0.88	0.91	0.98	0.77	0.69	

*Not defined because all subjects had mediastinal disease.

Tolosa EM, Harpole L, Detterbeck F and McCrory DC. Invasive staging of non-small cell lung cancer. A review of the current evidence. Chest 2003;123:1575-1665.

1.2.2. MÉTODOS INVASIVOS DE ESTADIFICACIÓN

Ya se ha comentado que la presencia de metástasis en las adenopatías mediastínicas es el factor pronóstico más importante en el cáncer de pulmón²³. La invasión de las adenopatías mediastínicas supone la clasificación como un estadio IIIA o IIIB que puede sugerir la inoperabilidad o bien la necesidad de un tratamiento neoadyuvante con quimioterapia/radioterapia previo a la resección pulmonar. Recientemente, como tratamiento del estadio IIIA se aplica una terapia de inducción seguida de cirugía²⁴ en casos seleccionados. Sin embargo, la necesidad de practicar un método diagnóstico invasivo en todos los pacientes es controvertida; se acepta la evaluación histológica en aquellos pacientes que presentan adenopatías aumentadas de tamaño detectadas en la TC torácica. El abordaje invasivo ideal debe permitir una buena exposición de la lesión con mínimo riesgo así como la obtención de material suficiente para los estudios histológicos e inmunohistoquímicos²⁵.

La **punción transbronquial** aspirativa es un procedimiento broncoscópico mínimamente invasivo, con el que podemos obtener el diagnóstico tanto de tumoraciones como de adenopatías mediastínicas²⁶. La sensibilidad de la punción transbronquial depende del diámetro de la aguja, de la localización de la adenopatía y de la histología del cáncer^{16,24}. Cuando se realiza punción de adenopatías siempre se comenzará por las que impliquen peor pronóstico (N3) y se continuará por las subcarinales e ipsilaterales al tumor (N2)²⁰. Una ventaja importante a favor de esta técnica es que puede realizar en el mismo momento el diagnóstico y permite la estadificación de una neoplasia. Permite analizar las regiones paratraqueales, pretraqueales, subcarinales e hiliares. La sensibilidad global es de 0'76 y la especificidad del 0'96²⁴. La principales complicaciones que puede presentar son el laringoespasma y el sangrado, ambas con una baja incidencia²⁴. Puesto que un aspirado negativo no excluye la afectación neoplásica de un ganglio se recomienda continuar con una estadificación quirúrgica del mediastino antes de indicar la toracotomía²⁰.

Table 1—Accuracy of TBNA of the Mediastinum in Patients with Lung Cancer

Source	Year	No. of Patients	Technique	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Prevalence	Notes
Carpestad et al ⁶	2001	22	CT fluoroscopy-guided flexible TBNA (22+19 gauges)	0.86	*	*	*	*	NSCLC + SCLC (21%); all patients had mediastinal lymphadenopathy
Harrow et al ⁷	2000	264	Flexible TBNA (various gauges), TBNA (17 gauge)	0.93	1.00	1.00	0.84	0.72	NSCLC + SCLC (22%) 101/188 (54%) TBNA-negative patients excluded because no surgical confirmation
Bilaceroglu et al ⁸	1998	134	Flexible TBNA (21 gauge)	0.75	1.00	1.00	0.36	0.88	NSCLC + SCLC (18%)
Rong et al ⁹	1998	44	CT-guided flexible TBNA (unspecified gauge)	1.00	1.00	1.00	1.00	0.66	NSCLC + SCLC (10%)
Wilsher et al ¹⁰	1996	21	Transtacheal rigid TBNA (unspecified gauge)	0.90	*	*	*	*	NSCLC + SCLC (14%)
Rodriguez de Castro et al ¹¹	1995	56	Flexible TBNA (22 gauge)	0.77	1.00	1.00	0.81	0.70	NSCLC + SCLC (23%)
Vansteenkiste et al ¹²	1994	80	Transcarinal rigid TBNA (17 gauge)	0.79	1.00	1.00	0.55	0.79	NSCLC + SCLC (18%)
Schenk et al ¹³	1993	64	Flexible TBNA (19 vs 22 gauge)	0.91	1.00	1.00	0.82	0.86	NSCLC + SCLC (27%)
Utz et al ¹⁴	1993	61	Transcarinal flexible TBNA (cytology vs histology needle)	0.52	*	*	*	*	NSCLC + SCLC (33%)
Schenk et al ¹⁵	1989	29	Flexible TBNA (18 gauge)	0.80	1.00	1.00	0.44	0.86	NSCLC + SCLC (28%)
Ratto et al ¹⁶	1988	47	Transcarinal flexible TBNA (21 gauge)	0.14	1.00	1.00	0.73	0.30	NSCLC + SCLC (8%)
Schenk et al ¹⁷	1986	88	Flexible TBNA (22 gauge)	0.50	0.96	0.89	0.75	0.39	NSCLC + SCLC (17%)
Summary		910		0.76	0.96	1.00	0.71	0.70	

*Not defined because all subjects had mediastinal disease.

Tolozan EM, Harpole L, Detterbeck F and McCrory DC. Invasive staging of non-small cell lung cancer. A review of the current evidence. Chest 2003;123:157S-166S.

La **punción transtorácica** de adenopatías guiada por TC o menos frecuentemente por fluoroscopia tiene las mismas ventajas que la punción transtorácica ya que permite hacer el diagnóstico en el mismo acto pero como inconvenientes presenta que sólo algunos ganglios son accesibles y que se necesitan varias punciones para obtener un diagnóstico. La sensibilidad global es de 0'91²⁴. Las principales complicaciones son el neumotórax y el hemotórax²⁴.

Table 2—Accuracy of TTNA of the Mediastinum in Patients With Lung Cancer

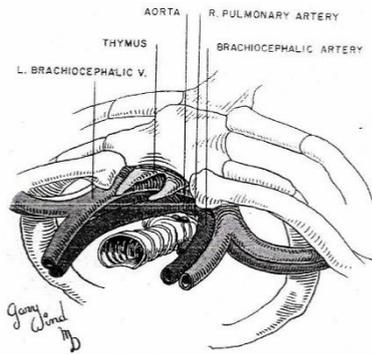
Source	Year	No. of Patients	Technique	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Prevalence	Notes
Protopapas and Westcott ¹⁹	1996	32	CT-guided FNA (20 gauge)	1.00	1.00	1.00	1.00	0.91	NSCLC plus SCLC (16%)
Böcking et al ²⁰	1995	23	CT-guided FNA (22 gauge)	0.80	1.00	1.00	1.00	0.65	Any mediastinal disease (98% lung cancer)
de Gregorio et al ²¹	1991	48	Fluoroscopy-guided FNA (18–22 gauge)	0.72	1.00	1.00	0.42	0.90	NSCLC plus SCLC plus 17 not specified
Moinuddin et al ²²	1984	40	CT-guided FNA (18–20 gauge)	1.00	1.00	1.00	1.00	0.78	NSCLC plus SCLC (48%) plus 9 not specified
Westcott ²³	1981	72	Tomography-guided FNA (20–22 gauge)	0.94	*	*	*	*	NSCLC plus SCLC (?%)
Summary		215		0.91	1.00	1.00	0.78	0.83	

*Not defined because all subjects had mediastinal disease.

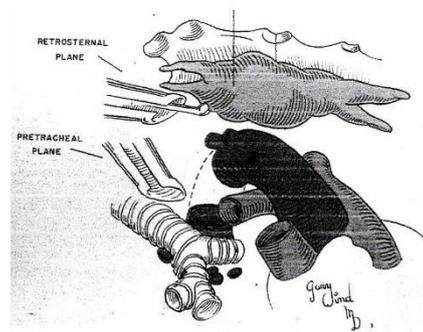
Tolosa EM, Harpole L, Detterbeck F and McCrory DC. Invasive staging of non-small cell lung cancer. A review of the current evidence. *Chest* 2003;123:157S-166S.

La **mediastinoscopia** permite la exploración de las regiones paratraqueales, pretraqueal, ángulos traqueobronquiales y la cara anterior del espacio subcarinal²⁴. Los falsos negativos de la mediastinoscopia son inferiores al 10% y no suele haber falsos positivos. La sensibilidad global se sitúa entorno al 63-83%²⁴. Aunque no suele llevarse a cabo, la mediastinoscopia puede extenderse para evaluar las regiones subaórtica (nivel 5) y paraaórtica (nivel 6)²⁷ mediante una disección digital en el espacio superolateral de la aorta entre la arteria innominada y la arteria carótida izquierda común^{16,18,28}. La sensibilidad global de la mediastinoscopia cervical extendida oscila entre el 68-73%, en el estudio de Freixinet²⁷ et al (2000) tienen una mejor sensibilidad que alcanza el 81'2% y una especificidad del 100%, datos que se pueden explicar por el predominio de tumores en lóbulo superior izquierdo en el estudio²¹. En los estudios en los que se combina la mediastinoscopia convencional con la cervical extendida permite aumentar la sensibilidad²⁴ hasta un 87%, sobre todo en el caso de tumores localizados en el lóbulo superior izquierdo.

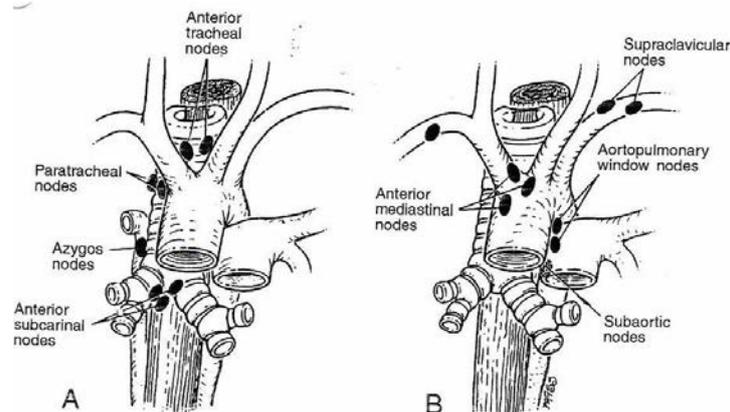
Diagram of superior mediastinal structures



Access with the mediastinoscope

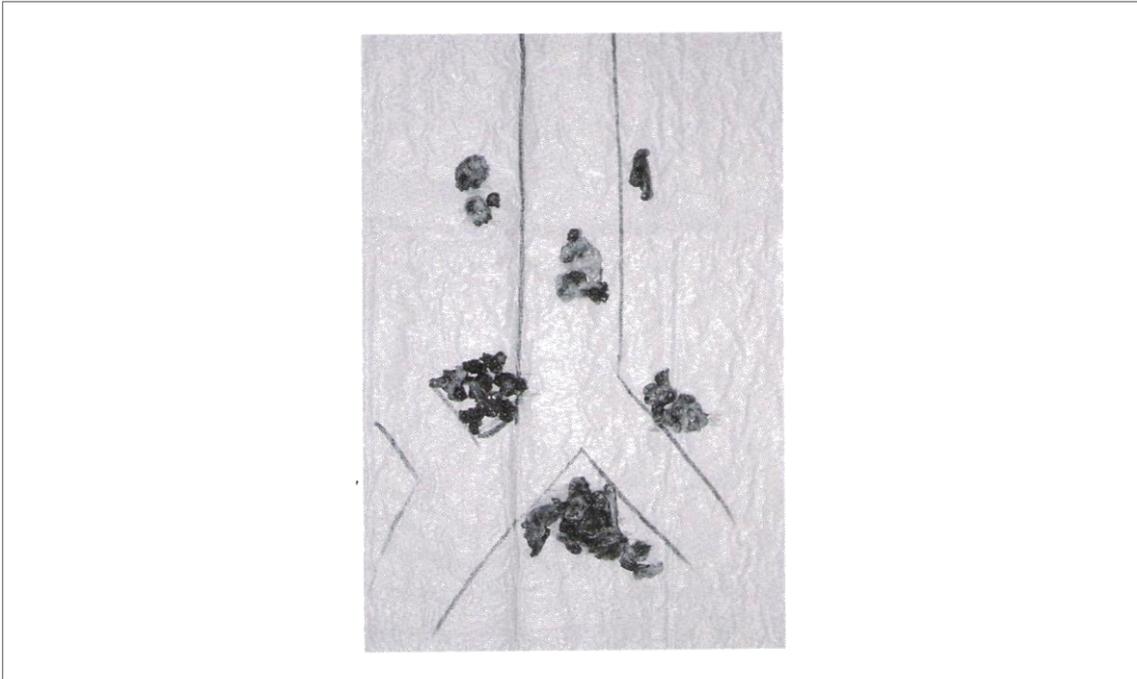


A. Lymph nodes accesible to Standard mediastinoscopy



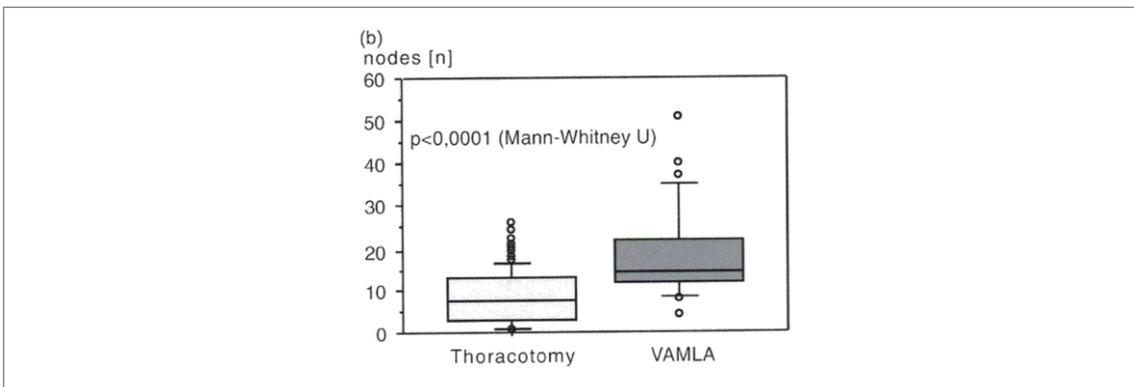
Kirschner PA. Cervical substernal "extended" mediastinoscopy. In: General Thoracic Surgery. Thomas W. Shields, ed. Volume 2. 6 edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2005. pg 2446-2447

VAMLA (linfadenectomía mediastínica videoasistida) la disección del espacio pretraqueal es la misma que en la mediastinoscopia convencional pero con la ventaja de que el mediastinoscopio se fija a la mesa quirúrgica de manera que el cirujano puede trabajar con las dos manos para llevar a cabo la disección del mediastino²⁹. Se puede llevar a cabo la disección de los niveles 2R, 2L, 3, 4R, 4L y 7³⁰.



Leschber G, Holinka G and Linder A. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA)-a method for systematic mediastinal lymphnode dissection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24:192-195.

Permite la linfadenectomía radical del espacio paratraqueal derecho y subcarinal (exéresis de ganglios linfáticos junto con la grasa periganglionar) con una sensibilidad muy similar a la toracotomía derecha.



Hürtgen M, Friedel G, Toomes H and Fritz P. Radical video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA)-technique and first results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:348-351.

Como complicaciones puede presentar la parálisis del nervio recurrente izquierdo cuando se procede a la disección del espacio paratraqueal izquierdo. No hallan ningún falso negativo.

TEMLA (linfadenectomía mediastínica transcervical extendida) se realiza a través de una cervicotomía transversa y sujeción del esternón mediante un retractor. Permite el

acceso a las estaciones 1, 2R, 2L, 3, 4R, 4L, 5, 6, 7 y parcialmente 8³¹. Las complicaciones de esta técnica se detallan en la siguiente tabla.

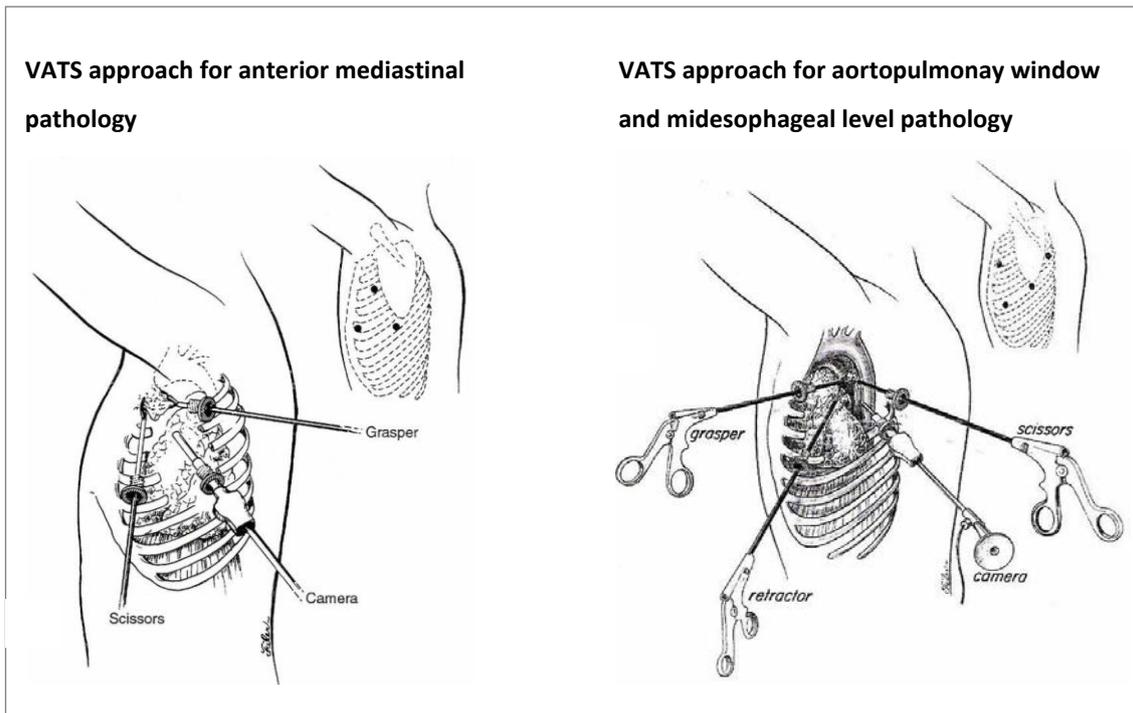
Type of complication	n (%)
Left laryngeal recurrent nerve palsy	2 (2.4) ^a
Right laryngeal recurrent nerve palsy	2 (2.4) ^a
Respiratory insufficiency not requiring the use of the ventilator	2 (2.4)
Respiratory insufficiency requiring the use of the ventilator	1 (1.2)
Arrhythmia	1 (1.2)
Pneumothorax	2 (2.4)
Deterioration of the mental status	1 (1.2)
Overall	11 (13.2)

Kuzdazt J, Zielinski M, Papla B, Szlubowski A et al. Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy- the new operative technique and early results in lung cancer staging. Eur J Cardiothorac Surg 2005;27:384-390.

Presenta una sensibilidad y valor predictivo negativo superior a otros procedimientos tanto no invasivos como invasivos, con una baja morbilidad. Sin embargo, uno de sus mayores inconvenientes es el tiempo que consume esta exploración.

La **mediastinotomía anterior izquierda** se suele llevar a cabo en los tumores localizados en el lóbulo superior izquierdo para evaluar las adenopatías subaórticas y paraaórticas (niveles 5 y 6). Es una alternativa más frecuente que la mediastinoscopia extendida¹⁶.

La **videotoracoscopia** permite el acceso en el lado izquierdo a las estaciones 5, 6, 8 (paraesofágica) y 9 (del ligamento pulmonar). En el lado derecho también permite la exploración de las adenopatías paratraqueales altas y bajas, subcarinales, paraesofágicas y del ligamento pulmonar. Además permite identificar metástasis intrapleurales no reconocidas con los métodos diagnósticos radiológicos evitando de esta manera una toracotomía exploradora³².



De Hoyos A, Patel A, Santos SR and Landreneau RJ. Video-Assisted thoracic surgery for mediastinal tumors and cysts and other diseases within the mediastinum. In: General Thoracic Surgery. Thomas W. Shields, ed. Volume 2. 6 edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2005. pg 2459.

El estudio de Rendina et al²⁵ (1994) compara el rendimiento de la toracoscopia, mediastinoscopia y mediastinotomía para biopsiar adenopatías y masas mediastínicas. De forma global obtienen un 100% de diagnósticos con la VATS y la mediastinotomía y un 88'5% con la mediastinoscopia. Concluyen que aquellos pacientes que presentan masas posteriores o hiliares y que precisan de una toracotomía diagnóstica se podrían beneficiar de una VATS que es menos traumática, permite una buena exposición del campo, reduce la estancia hospitalaria y permite una rápida conversión a toracotomía si fuera necesario. De esta manera, dejan la mediastinotomía y la toracotomía para pacientes que presentan adherencias firmes. En la estadificación del cáncer de pulmón, la mediastinoscopia continua siendo el "gold standard" sin embargo, para afectación de adenopatías a las que no se llega con la mediastinoscopia hay que tener presente la VATS.

Table 3. Algorithm of Indications

Technique	Location of Lesion
Mediastinoscopy	Peritracheal space
Anterior mediastinotomy	Anterior mediastinum abutting chest wall
Video-assisted thoracic surgery	Anterior, middle, and posterior mediastinum abutting mediastinal pleura Multiple lesions

Rendina EA, Venuta F, De Giacomo T, Ciriaco PP et al. Comparative merits of thoracoscopy, mediastinoscopy, and mediastinotomy for mediastinal biopsy. Ann Thorac Surg 1994;57:992-5.

1.2.3. RESUMEN

Para la correcta estadificación del cáncer de pulmón disponemos de un gran arsenal de exploraciones tanto no invasivas como invasivas. Sin embargo, cada centro dispone de un recurso limitado de exploraciones y por otro lado, tampoco estaría justificado la práctica de todas las exploraciones en todos los pacientes lo que aumentaría los costes y retrasaría el tratamiento definitivo de la neoplasia. En conclusión, la estadificación del paciente con carcinoma broncogénico debe ser individualizada según el paciente.

1.3. DISECCIÓN GANGLIONAR MEDIASTÍNICA

La disección ganglionar mediastínica sistemática en el cáncer de pulmón es esencial para una correcta estadificación^{17,33}. Se recomienda la biopsia como mínimo de 6 ganglios linfáticos hiliares y mediastínicos para definir la pN adecuadamente y para determinar la pN0²³. Sin embargo, y a pesar de ser una técnica universalmente aceptada en Japón y en otros países, existen argumentos en contra de ella^{27,34}:

- La naturaleza sistémica del cáncer, se refiere a la posibilidad de que existan metástasis fuera del tórax.
- La disección completa resulta difícil.
- El efecto que esta disección completa puede ejercer sobre el sistema inmunológico.
- El riesgo quirúrgico incrementado que sin embargo, no mejora el pronóstico del paciente.

Asimismo también existen argumentos a favor de la disección sistemática²⁷:

- La identificación microscópica es el único método capaz de conocer el verdadero estadio tumoral.
- Una estadificación más precisa puede ayudar a planificar el tratamiento coadyuvante.
- Esta disección sistemática no incrementa el riesgo postoperatorio, la mortalidad operatoria o la calidad de vida postoperatoria.
- Algunos cirujanos han presentado una mayor supervivencia en aquellos pacientes en los que se practicó una disección sistemática.

En lo que sí parece que la mayoría de autores están de acuerdo es en que la disección no sólo debe incluir el ganglio linfático sino también la grasa que se encuentra alrededor²⁷ para realizar un estudio más amplio descartando de esta forma la presencia de micrometástasis y pudiendo evaluar correctamente la cápsula del ganglio linfático.

La disección ganglionar sistemática en la cirugía radical del cáncer de pulmón ofrece el control local de la enfermedad, de manera, que los procedimientos estándar que se llevan a cabo son la lobectomía o neumonectomía más disección ganglionar. Hay que diferenciar entre la disección ganglionar sistemática que consiste en la exéresis de todos los ganglios linfáticos del muestreo ganglionar que consiste en la exéresis únicamente de aquellos ganglios susceptibles de presentar metástasis^{27,35}. Diferentes estudios se han realizado para la identificación del ganglio centinela que siempre se trata de un ganglio mediastínico; de esta manera, podemos decir que en el nivel N1 el ganglio centinela sería el más próximo al tumor, es decir, estaciones 12, 11 y/o 10 y para el nivel N2 deberíamos diferenciar entre la localización del tumor de manera que, para el lóbulo superior derecho serían los ganglios de las estaciones 3 y 4, para el lóbulo medio las estaciones 3 y 7, para el lóbulo inferior derecho la estación 7, para el lóbulo superior izquierdo los ganglios de las estaciones 5 y 6 y para el lóbulo inferior izquierdo la estación 7. De manera, que la evidencia de metástasis a nivel del ganglio centinela debe hacer pensar en la posibilidad de que existan más niveles ganglionares afectados^{27,28}.

Podemos concluir que la importancia de conocer el drenaje linfático de cada lóbulo y los ganglios centinelas es útil para la correcta estadificación del paciente y para la correcta exéresis en los estadios iniciales del cáncer de pulmón²⁷.

Diferentes estudios también han intentado conocer cuál es el papel exacto de la linfadenectomía mediastínica radical. En este sentido el estudio de Keller et al concluye que el muestreo sistemático es tan eficaz como la linfadenectomía radical para la estadificación de los pacientes con estadios II y IIIA de cáncer de pulmón a pesar de que la linfadenectomía radical detecta un número mayor de niveles afectados en los pacientes con enfermedad N2 (12% en el muestreo sistemático frente a un 30% de la linfadenectomía radical, $p=0.001$)²⁹. También es importante la definición de micrometástasis que se definen por el tamaño de la lesión ≤ 2 mm comparado con la metástasis cuyo tamaño es > 2 mm. Así como las células tumorales aisladas que sólo pueden ser detectadas por técnicas inmunohistoquímicas, PCR u otras técnicas moleculares y cuyo tamaño es ≤ 0.2 mm y que parece que en los pacientes que las presentan reducen el periodo libre de enfermedad y la supervivencia global indicando tumores de mayor agresividad. En la guía de la ESTS (2006) se recomienda practicar

técnicas inmunohistoquímicas en todas las adenopatías que han resultado negativas para detectar estas células aisladas, dado que estos pacientes se pueden beneficiar de tratamientos adyuvantes²³.

1.4. REESTADIFICACIÓN MEDIASTÍNICA

La reestadificación se plantea en ciertos tumores en los que se ha planteado un tratamiento de inducción para valorar un posible “rescate quirúrgico”, actualmente se plantea en los estadios IIIA y IIIB. La reducción del tamaño tumoral, la negativización de la afectación ganglionar mediastínica, la respuesta patológica completa y la resección completa se asocian a mejor pronóstico y a la posibilidad de una mayor supervivencia¹.

Métodos	Procedimientos
No invasivos	Tomografía computadorizada Resonancia magnética Tomografía por emisión de positrones
Endoscópicos	Broncoscopia con punción-aspiración transbronquial Aspiración-biopsia guiada por ultrasonidos: <ul style="list-style-type: none"> • Ecografía endobronquial con PAAF • Ecografía endoesofágica con PAAF
Procedimientos mínimamente invasivos	Videotoracoscopia Remediastinoscopia

Rami-Porta R, Serra Mitjans M y Belda Sanchos J. El problema de la reestadificación. En: Estadificación del carcinoma broncogénico. Bartolomé Vasallo ed. Grupo Menarini. En Mataró, 2005.

1.4.1. TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA

La tomografía computerizada es la primera exploración a realizar después de un tratamiento de inducción para valorar la reducción del tamaño tumoral y por lo tanto, la respuesta al tratamiento. Sin embargo, después del tratamiento el tumor puede haber sufrido necrosis que hace que su valoración sea difícil a través de esta técnica así como

también es difícil valorar la afectación de las adenopatías mediastínicas. Mateu-Navarro et al valoraron la respuesta de las adenopatías mediastínicas después de un tratamiento con quimioterapia y obtuvieron una sensibilidad del 0'41, especificidad del 0'75 y exactitud diagnóstica del 0'58³⁶. Con la aparición del PET en la mayoría de los centros en los que se realizan tratamiento neoadyuvantes se utiliza esta técnica para la reestadificación ya que permite una mejor valoración de la respuesta al tratamiento.

1.4.2. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Como ya hemos visto anteriormente en la estadificación del carcinoma pulmonar la resonancia tiene unas indicaciones limitadas. En el caso de la reestadificación estas indicaciones son prácticamente las mismas, siendo de utilidad en el caso de tumores de Pancoast para valorar la afectación de estructuras vásculo-nerviosas y de pared torácica y para tumores que invaden diafragma.

1.4.3. TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES

El papel de la tomografía por emisión de positrones ha sido ampliamente estudiado en la estadificación del carcinoma broncogénico sin embargo, los estudios que hablan acerca de su utilidad en la reestadificación cada vez son mayores dado el interés que suscita. Se ha establecido el tiempo que debe transcurrir entre la finalización del tratamiento de inducción y la realización del PET³⁰. Aunque la sensibilidad del PET para la valoración de las adenopatías mediastínicas después del tratamiento de inducción es baja y oscila entre el 20-70%, siendo más baja si el tratamiento de inducción combina radioterapia y quimioterapia. De manera que en estos casos de tratamiento de inducción se aconseja siempre la confirmación citohistológica de la afectación mediastínica. El PET tiene su principal valor para determinar la extensión de la tumoración principal así como de la aparición de nuevas lesiones.

1.4.4. MÉTODOS ENDOSCÓPICOS

Éstos ofrecen la ventaja de la obtención de material cito-histológico que permite confirmar o descartar la invasión tumoral.

Existen ya numerosos estudios acerca de la sensibilidad y especificidad de la punción transtraqueal/transbronquial ultrasonográfica en la reestadificación del cáncer de pulmón. En estos casos de reestadificación estaría indicado puncionar las estaciones ganglionares afectadas antes del tratamiento de inducción y si aparecen nuevas estaciones afectadas en la tomografía computerizada la punción de éstas también. De esta manera, esta técnica podría evitar técnicas más agresivas como la remediastinoscopia.

En cuanto a la punción transesofágica por ultrasonografía endoesofágica ocurre lo mismo que con la ecobroncoscopia que existen ya estudios en los que se demuestra su eficacia. De hecho el estudio de Annema et al, uno de los primeros a este respecto, se incluyen pocos pacientes (tan sólo 19) con estadio IIIA confirmado citohistológicamente (bien mediante mediastinoscopia o punción con aguja fina de las adenopatías) sometidos a tratamiento de inducción con quimioterapia según esquema basado en platino. Concluyen que es una técnica mínimamente invasiva, segura y con una buena exactitud diagnóstica del 0'83³⁷.

1.4.5. VIDEOTORACOSCOPIA

Es un procedimiento poco utilizado en la reestadificación del carcinoma broncogénico, probablemente, debido a que nos podemos encontrar con dificultades en su realización por la utilización previa de otras técnicas quirúrgicas de estadificación como la mediastinoscopia, videotorascopia previa o incluso toracotomía exploradora que pueden hacer que hallemos adherencias pleurales y fibrosis en zonas previamente biopsiadas.

1.4.6. REMEDIASTINOSCOPIA

Se utiliza para la estadificación de segundos tumores pulmonares primarios, recidivas, mediastinoscopia inicial negativa o exploración incompleta o como es el caso que estamos tratando estadificación después de un tratamiento de inducción³⁰. Podemos decir que la remediastinoscopia tiene dos objetivos: evaluar la respuesta al tratamiento de inducción y seleccionar a los pacientes que se van a beneficiar de una cirugía con

intención radical³¹. La técnica no difiere de la mediastinoscopia, ya que la vía de acceso es la misma si bien hay que intentar realizar una digitodisección para liberar las adherencias de la cirugía previa y evitar la lesión de estructuras vitales. La sensibilidad es del 0'70 y la especificidad del 1 comparado con la TC post-inducción que presenta una sensibilidad del 0'41 y una especificidad del 0'75³¹.

1.4.7. RESUMEN

La reestadificación nos la planteamos después de los tratamientos de inducción en los estadios IIIA y IIIB para valorar si el paciente puede beneficiarse de un tratamiento quirúrgico. De la misma forma que en la estadificación inicial del carcinoma broncogénico disponemos de múltiples técnicas diagnósticas. Tal vez, debemos considerar en este tipo de pacientes el utilizar métodos no invasivos en el diagnóstico inicial y reservar las técnicas invasivas para la reestadificación y de esta manera evitar una mayor morbilidad.

2. EVOLUCIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LOS ESTADIOS IIIA Y IIIB

Aproximadamente, el 20% de los pacientes con carcinoma broncogénico se presentan en el momento del diagnóstico con un estadio IIIA y otro 20% un estadio IIIB. A pesar de una cirugía radical los pacientes IIIA con enfermedad N2 confirmada tienen una supervivencia a 5 años del 10% debido al desarrollo de metástasis a distancia^{38,39}.

El concepto de enfermedad N2 resecable se basa en estudios retrospectivos en los que se han encontrado características diferenciadoras entre estos pacientes. La definición del estadio IIIA varía desde enfermedad microscópica, afectación de una única estación ganglionar, afectación de múltiples estaciones ganglionares "bulky"⁴⁰, o afectación de una o más adenopatías. Parece que los pacientes que son diagnosticados de N2 a nivel intraoperatorio podrían tener un mejor pronóstico que los pacientes N2 clínicos^{41,42}. En este sentido, numerosos autores han intentado desarrollar una subclasificación de los N2 diferenciando entre aquellos que no son evidentes preoperatoriamente (mN2) de aquellos que se detectan en la TC (cN2). Así Martini et al encuentran una supervivencia a 5 años del 34% para mN2 frente a un 9% en los cN2 ($p = 0.002$) y Pearson et al tienen una supervivencia a 5 años del 41% para pacientes con mediastinoscopia negativa frente a un 15% para pacientes con mediastinoscopia positiva ($p = 0.01$). Andre et al (2000) tienen una supervivencia a 5 años del 29% para los mN2 y del 7% para los cN2 ($p < 0.0001$)⁵⁰.

Aunque existe la posibilidad de realizar numerosos estudios preoperatorios incluyendo la mediastinoscopia, hasta en una cuarta parte de los pacientes se hallará afectación N2 en la cirugía⁴³. De manera que Shields y Goldstraw señalan que pocos pacientes N2 se pueden beneficiar del tratamiento quirúrgico. El mal pronóstico que presentan los pacientes N2 clínicos podría ser debido a que en muchas ocasiones la cirugía asociada no es completa.

A pesar de la dificultad que entraña identificar factores pronósticos en los pacientes intervenidos con enfermedad N2 clínica se han definido algunos; de entre éstos, el más

importante es la cirugía radical. Otros factores han sido la localización anatómica de N2 (la afectación subcarinal se asocia a un peor pronóstico que otros niveles), la afectación extracapsular, la presencia o ausencia de N1 asociado, la clasificación T y la histología (parece que el epidermoide podría tener un relativo mejor pronóstico frente a los otros tipos de histologías no célula pequeña)^{36,38}.

Las recomendaciones en el tratamiento de los estadios IIIA operados se pueden resumir en⁴³:

- En los pacientes con estadio IIIA y cirugía radical, la radioterapia ha demostrado una reducción en la recidiva local aunque no ha demostrado aumentar la supervivencia⁴⁴. El inconveniente de la mayoría de los estudios que analizan la utilidad de la radioterapia postoperatoria es que son retrospectivos y que incluyen grupos de pacientes muy heterogéneos de manera que es difícil extraer conclusiones. Sin embargo, parece que la radioterapia estaría indicada en el estadio IIIA y en cirugía con márgenes de resección incompletos.

Table 112-2. Adjuvant Radiation Therapy

Group	N	Stage	Postoperative Radiation Dose (Gy)	Survival	Reference
San Diego Naval Hospital	66	N ₂	30–60	5-year survival (35%)	Green et al (1975)
EORTC 08741	230	N ₀ , N ₁ , N ₂	45–55	3-year survival (70%)	Israel et al (1978)
EORTC	75	N ₀	60	5-year survival (20%)	Van Houtte et al (1980)
LCSG 773	110	II, III	50	5-year survival (38%)	Weisenburger (1994)
LCSG 791	83	IIIA	40	1-year survival (54%)	Lad (1988)
British Medical Research Council	154	N ₁ , N ₂	40	5-year survival (6%)	Bleehen et al (1994)
Memorial Sloan-Kettering	318	III	30–40	5-year survival (22%)	Hilaris et al (1985)
University of Michigan	110	N ₂	50–60	5-year survival (26%)	Kirsh and Sloan (1982)
Barcelona, Spain	86	IIIA	45–50	5-year survival (19%)	Astudillo and Conill (1990)
Mayo Clinic	88	N ₂	45–55	4-year survival (43%)	Sawyer et al (1997a, 1997b)
Washington University, St. Louis	173	I, II, III	50–60	5-year survival (22%)	Emami et al (1997)
Graz Medical School, Austria	83	I, II, III	50–56	5-year survival (30%)	Mayer et al (1997)

EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer; LCSG, Lung Cancer Study Group.

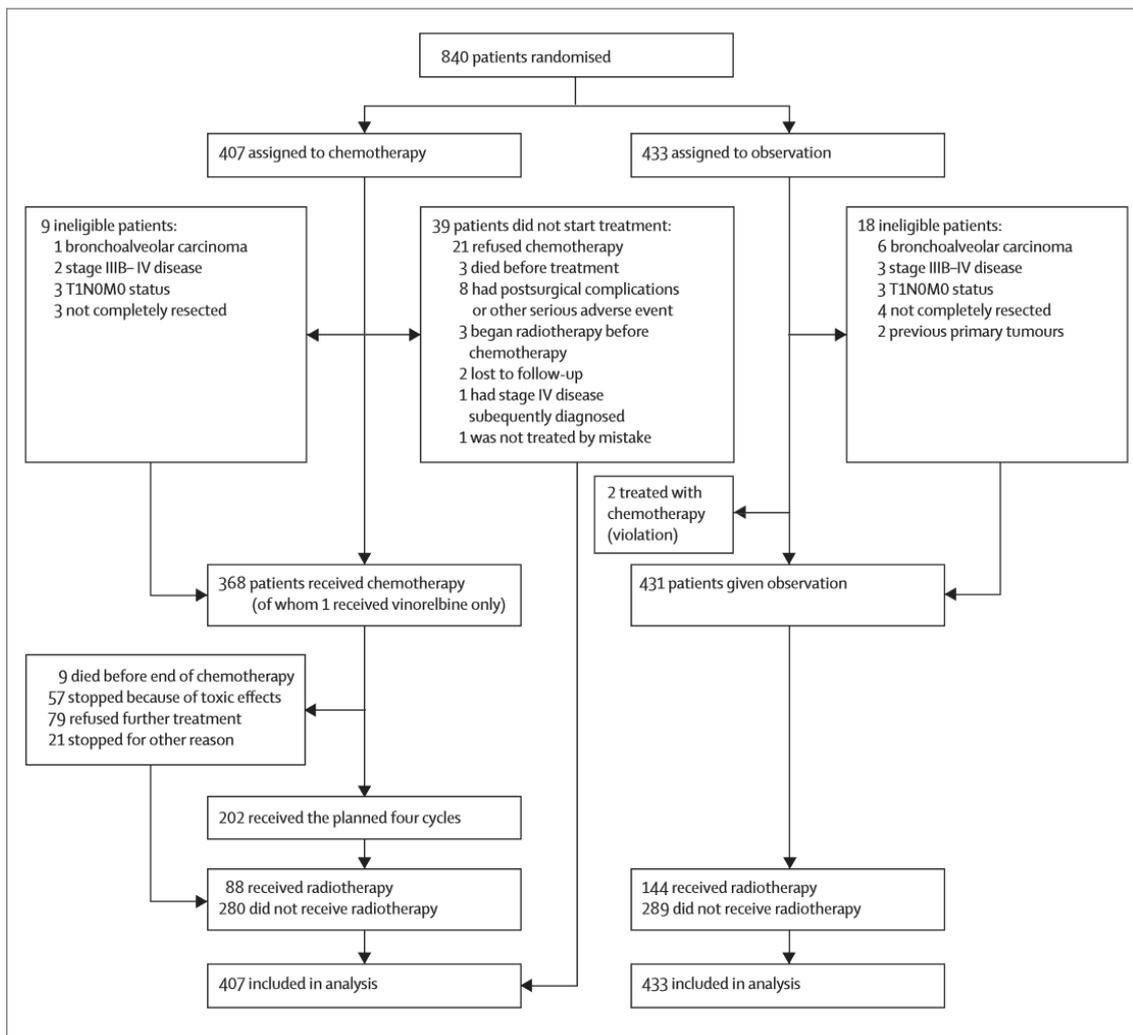
Singhal S, Shrager JB and Kaiser LR. Multimodality therapy for non-small-cell lung cancer. In: General Thoracic Surgery. Thomas W. Shields, ed. Volume 2. 6 edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2005. pg 1653-1679.

El estudio de Astudillo et al⁴⁵ (1990) incluye 146 pacientes estadio pIIIA resecaados. Randomizan a los pacientes en dos grupos cirugía (60 pacientes) y cirugía + RT adyuvante (86 pacientes). La supervivencia global a 1, 3 y 5 años fue del 56%, 24% y 17%

respectivamente. Cuando estudian la supervivencia a 5 años en el grupo de cirugía vs el de cirugía + RT es del 12% y 19% respectivamente ($p = 0'071$). Si analizamos la media de supervivencia las diferencias parecen más evidentes siendo de 6 meses (cirugía) y 15 meses (cirugía + RT). La supervivencia a 1 año en el grupo de cirugía es del 32% y en el de cirugía + RT del 61%. Concluyen diciendo que estos datos son suficientes para apoyar la RT adyuvante en pacientes con adenopatías mediastínicas afectas. Tampoco encuentran diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la disminución en recidivas locales (cirugía 20%; cirugía + RT 12'6%) $p = 0'5224$. Uno de los problemas de este estudio es que no todos los pacientes fueron estadificados con mediastinoscopia previa de manera que no podemos distinguir entre aquéllos cN2 de los que fueron un hallazgo en la cirugía, lo que aporta mayor heterogeneidad al grupo.

- La quimioterapia postoperatoria según esquema basado en cisplatino es recomendada con una evidencia 1A⁴⁶.

En el estudio ANITA⁴⁷ (2006) randomizan pacientes con estadio IB-IIIa a QT adyuvante vs control.



Douillard J-Y, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (adjuvant navelvine internacional trialist association [ANITA]): a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2006;7(9):719-27.

Estudian la supervivencia global y el periodo libre de enfermedad. Obtienen como resultados un beneficio global en la supervivencia en el grupo de QT adyuvante frente al grupo control siendo del 2'8% a 1 año, 4'7% a 2 años, 8'6% a 5 años y del 8'4% a 7 años. Con una supervivencia a 5 años en el estadio IIIA del 42% para la rama de QT y del 26% para la rama control siendo significativa estadísticamente. No obtiene significación estadística en la supervivencia a 5 años para los pacientes con estadio IB.

La combinación de quimioterapia y radioterapia postoperatoria no ha demostrado un aumento en la supervivencia y se debe aplicar sólo en casos muy seleccionados⁴⁴. Sin embargo en pacientes con cirugías incompletas (R1,R2) se recomienda tratamiento adyuvante con quimioradioterapia (evidencia 2C)⁴⁶.

La aparición de nuevos agentes quimioterápicos y nuevas técnicas de radioterapia en el tratamiento neoadyuvante seguido de cirugía en los estadios IIIA parece que podría aportar beneficio a estos pacientes^{31,39,43}. Los estudios de Rosell et al y Roth et al en el 1994 son los que inicialmente impulsaron la idea de un tratamiento con quimioterapia de inducción en los estadios IIIA. Sin embargo, estos estudios han recibido numerosas críticas, en primer lugar la supervivencia de la rama de cirugía es menor de lo esperable, los pacientes con carcinomas izquierdos y enfermedad paratraqueal izquierda fueron excluidos por considerarse irreseccables y el número de pacientes es muy pequeño sólo 60.

El estudio de Rosell et al (1994) incluye 60 pacientes con estadio IIIA de los que el 73% tienen enfermedad N2 confirmada por mediastinoscopia. Una rama del tratamiento consistía en cirugía y la otra rama quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía, en ambas ramas la radioterapia con una dosis total de 50 Gy constituía el tratamiento adyuvante. La respuesta clínica fue del 60%. La supervivencia en la rama de cirugía fue de 8 meses y en la de quimioterapia de inducción de 26 meses con una supervivencia a 2 años de 0% frente al 30% respectivamente ($p < 0.001$). El índice de resecabilidad en las dos ramas fue del 90%⁴⁸. Los autores atribuyen estos resultados a la mutación del oncogen K-ras presente en un 15% en la rama de quimioterapia frente a un 42% en la rama de cirugía y que parece que confiere un peor pronóstico. Debido al hecho de que la supervivencia en la rama de cirugía es del 0% y que es el primer estudio que haya unos resultados tan desesperanzadores debemos cuestionarnos si en la rama de cirugía se incluyeron pacientes con peor pronóstico ya que en el año en el que se publicó este estudio el estadio IIIA incluía T3N0 (ahora incluido en el estadio IIB) y también incluía T3N1.

Roth et al⁴⁹ randomizan 32 pacientes a cirugía seguida de radioterapia en caso de cirugía incompleta frente a 28 pacientes tratados con tres ciclos de quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía + radioterapia en caso de que ésta fuera incompleta. Los pacientes tratados con quimioterapia tienen mayor supervivencia: media de 60 meses frente a 11 meses y una supervivencia a 2 años del 60% frente a un 25% a favor de la quimioterapia.

Posteriormente, numerosos estudios como los de Rusch et al o los de Martini et al en los que tratan a los pacientes con quimioterapia neoadyuvante presentan una mejor supervivencia frente a la cirugía sola con una aceptable morbi-mortalidad⁴³. Además el tratamiento neoadyuvante permite conocer la respuesta a dicho tratamiento y conocer el posible beneficio de continuar con la quimioterapia adyuvante⁴⁴.

Vanteenkiste et al⁵⁰ en 1998 realizan una revisión incluyendo 24 estudios en fase II y tres estudios randomizados de pacientes con estadio IIIA. A pesar de las dificultades que esgrimen en que algunos estudios estatifican a sus pacientes con TC y no con mediastinoscopia, que dentro del estadio IIIA no sólo incluyen pacientes con N2 y que los regímenes de quimioterapia y/o radioterapia neoadyuvante son diferentes obtienen algunos datos. Así hallan una respuesta a la quimioterapia de inducción del 64-77% y a la quimioradioterapia del 46-89%. La cirugía completa oscila entre el 65-94% y la respuesta patológica completa entre el 5-15%. La media de supervivencia oscila entre 13-28 meses con una supervivencia a 2 años entre el 34-54%. Como factores de buen pronóstico definen: un bajo estadio T, la respuesta clínica al tratamiento de inducción, la cirugía radical, la respuesta patológica completa y la histología de epidermoide.

Betticher et al³³ (2003) en su estudio en el que administran 3 ciclos de quimioterapia neoadyuvante según el esquema docetaxel-cisplatino en 90 pacientes con estadio IIIA pN2 confirmado por mediastinoscopia concluyen que es bien tolerada. En su estudio, se realizan un 48% de resecciones completas con un 8% de respuestas patológicas completas. El factor pronóstico más importante que identifican es la negativización de las adenopatías mediastínicas de manera que la supervivencia a 3 años de los pacientes que continuaban siendo pN2 fue del 11% frente a un 73% para aquellos que eran pN0-N1. Otro factor importante es la cirugía radical. Concluyen señalando como muchos otros que los pacientes que tras tres ciclos de quimioterapia neoadyuvante continúan presentando afectación N2 no se benefician de la cirugía. De ahí la importancia de la correcta reestadificación.

Estudios como el de Bueno et al³⁹ (2000) también encuentran que la negativización de las adenopatías mediastínicas es el factor pronóstico más importante en el periodo libre de enfermedad. Sin embargo, no hallan diferencias entre los pacientes que pasan de

pN2 a pN1 con respecto a aquellos que continúan siendo pN2 después del tratamiento de inducción.

Table 5—Randomized Controlled Trials of Preoperative Neoadjuvant (Induction) Therapy and Surgery vs Surgery Alone in Stage IIIA (NSCLS)*

Source	Year	Patients, No.	Induction Arms	Median Survival, mo	Survival, %
Pass et al (NCI) ^{65†}	1992	27	1. Cisplatin, etoposide 2. None	29 16 (p = 0.095)	42 (3 yr) 12 (3 yr)
Fleck et al ⁶⁶	1993	96	1. 5-FU, cisplatin/radiotherapy 30 Gy 2. Cisplatin, vinblastine, mitomycin	NR	NR (arm 1 reported better resection rate and freedom from progression)
Rosell et al ^{67,68‡}	1994	60	1. Ifosfamide, mitomycin, cisplatin 2. None	22 10 (p < 0.005)	29 (2 yr), 17 (5 yr) 5 (2 yr), 0 (5 yr)
Roth et al ^{69,70‡}	1994	60	1. Cisplatin, etoposide, cyclophosphamide 2. None	21 14 (p = 0.048)	46 (3 yr), 36 (5 yr) 19 (3 yr), 15 (5 yr)
Wagner et al (LCSC) ⁷¹	1994	57	1. Mitomycin, vinblastine, cisplatin 2. Radiotherapy, 44 Gy	12 12	27 at 4 yr for both arms
Elias et al (CALGB) ⁷²	1997	57	1. Radiotherapy, 40 Gy 2. Cisplatin, etoposide	23 19 (p = 0.64)	NR NR
Ichinose et al (JCOG) ⁷³	2000	62	1. Cisplatin vindesine 2. None	18 16	8 (5 yr) 25 (5 yr)
Depierre et al ^{74§}	2002	167 with IIIA	1. Mitomycin, cisplatin, ifosfamide 2. None	NR 14 (p = 0.048)	28 (5 yr) 21 (5 yr) (estimated) ND

*Adapted from Garland et al.⁷⁵ NR = not reported; 5-FU = 5-fluorouracil; ND = not done.
†Study closed early due to poor accrual.
‡Study closed early due to large, significant differences between treatment arms.
§Study combined stage IB, II, and IIIA.

Robinson LA, Wagner H and Ruckdeschel JC. Treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer. Chest 2003;123:220S-220S.

Recientemente, los estudios de inducción en el estadio IIIA incluyen la quimioradioterapia. En este sentido, Uy et al⁴⁰ (2007) analiza en un estudio retrospectivo 90 pacientes con enfermedad IIIA-N2 confirmada con mediastinoscopia en todos los casos. 50 pacientes fueron tratados con quimioradioterapia con intención radical y 40 pacientes con quimioradioterapia de inducción (2 ciclos de cisplatino-etopósido + 45 Gy) seguidos a las 6 semanas de cirugía. En la rama adyuvante tienen una supervivencia a 3 años del 51'7% y periodo libre de enfermedad de 37'1 meses. Parece que hay una tendencia a una mejor supervivencia y periodo libre de enfermedad para los estadios T bajos así como para los pacientes con una sola estación ganglionar afecta. Mortalidad operatoria en lobectomías del 0% con una morbilidad del 6'9%, mientras que la mortalidad operatoria de las neumonectomías es del 27% con una morbilidad del

36%. Con una mayor mortalidad asociada a la neumonectomía derecha (33%) frente a la izquierda (20%). No hablan de la supervivencia, periodo libre de enfermedad ni toxicidad en la rama de quimioradioterapia radical.

Debida a la alta morbimortalidad asociada a la neumonectomía después del tratamiento de inducción debemos plantearnos en estos pacientes esta cirugía. El North American Intergroup 0139 en el análisis inicial de su estudio en el que existen dos ramas de tratamiento (quimioradioterapia radical frente a quimioradioterapia de inducción seguida de cirugía) no hayan diferencias en la supervivencia de manera que contraindican la neumonectomía⁴⁰.

Pese a todo, sigue existiendo un debate abierto en cuanto cuál es el mejor tratamiento neoadyuvante en los pacientes cIIIACn2 y sobre todo si ya entramos en subclasificaciones de una única estación ganglionar afecta. De hecho, recientemente han aparecido estudios en los que los pacientes que han recibido quimioradioterapia como tratamiento neoadyuvante y después se han sometido a cirugía han presentado una peor supervivencia que aquéllos que recibieron únicamente quimioterapia como tratamiento neoadyuvante^{51,52,53,54}. Lo que sí han conseguido demostrar es que la quimioradioterapia de inducción consigue una mayor tasa de respuesta patológica completa y de downstaging mediastínico⁵⁵.

Recientemente se ha publicado un estudio del grupo de Stanford y Duke⁵⁶ en el que incluyen 111 pacientes pN2 confirmado citohistológicamente que han realizado tratamiento de inducción con quimioterapia o quimioradioterapia seguida de lobectomía con una supervivencia a 5 años global del 39%. Concluyen que los pacientes que recibieron quimioradioterapia como tratamiento neoadyuvante tuvieron una mayor tasa de respuesta patológica completa ($p=0'01$) pero peor supervivencia a 5 años ($p=0'021$). Sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre la afectación de una única estación pN2 o múltiples ni tampoco en los pacientes que presentaron un downstaging mediastínico. Sin embargo, los pacientes que fueron reestadificados después del tratamiento de inducción presentaron una mejor supervivencia a 5 años ($p=0'004$). El estudio presenta numerosas limitaciones como es que se trata de un estudio retrospectivo con una n baja dado que son pacientes de una única institución

con un seguimiento corto de tan solo 12 meses y en el que no hay datos sobre los pacientes que realizaron tratamiento de inducción y después no se realizó la resección pulmonar lo que constituye un sesgo porque probablemente son pacientes que presentaron una progresión de su enfermedad durante o posteriormente al tratamiento de inducción.

También existen posiciones contrarias a la quimioterapia neoadyuvante porque existe la duda de si el tumor puede progresar de manera que un tumor inicialmente resecable deje de serlo y porque puede causar cierta toxicidad sistémica así como una reducción de la capacidad pulmonar y fibrosis que dificulte la disección quirúrgica^{57,58}. En lo que parece todos los autores están de acuerdo es en evitar una neumonectomía derecha después de un tratamiento de inducción⁴⁴.

La tasa de respuesta al tratamiento de inducción oscila entre el 60-77% y la tasa de resecabilidad entre el 56-90%. El porcentaje de pacientes en los que se lleva a cabo una resección quirúrgica completa varía entre el 46-76% y aproximadamente en un 10-20% se halla una respuesta patológica completa⁴⁴.

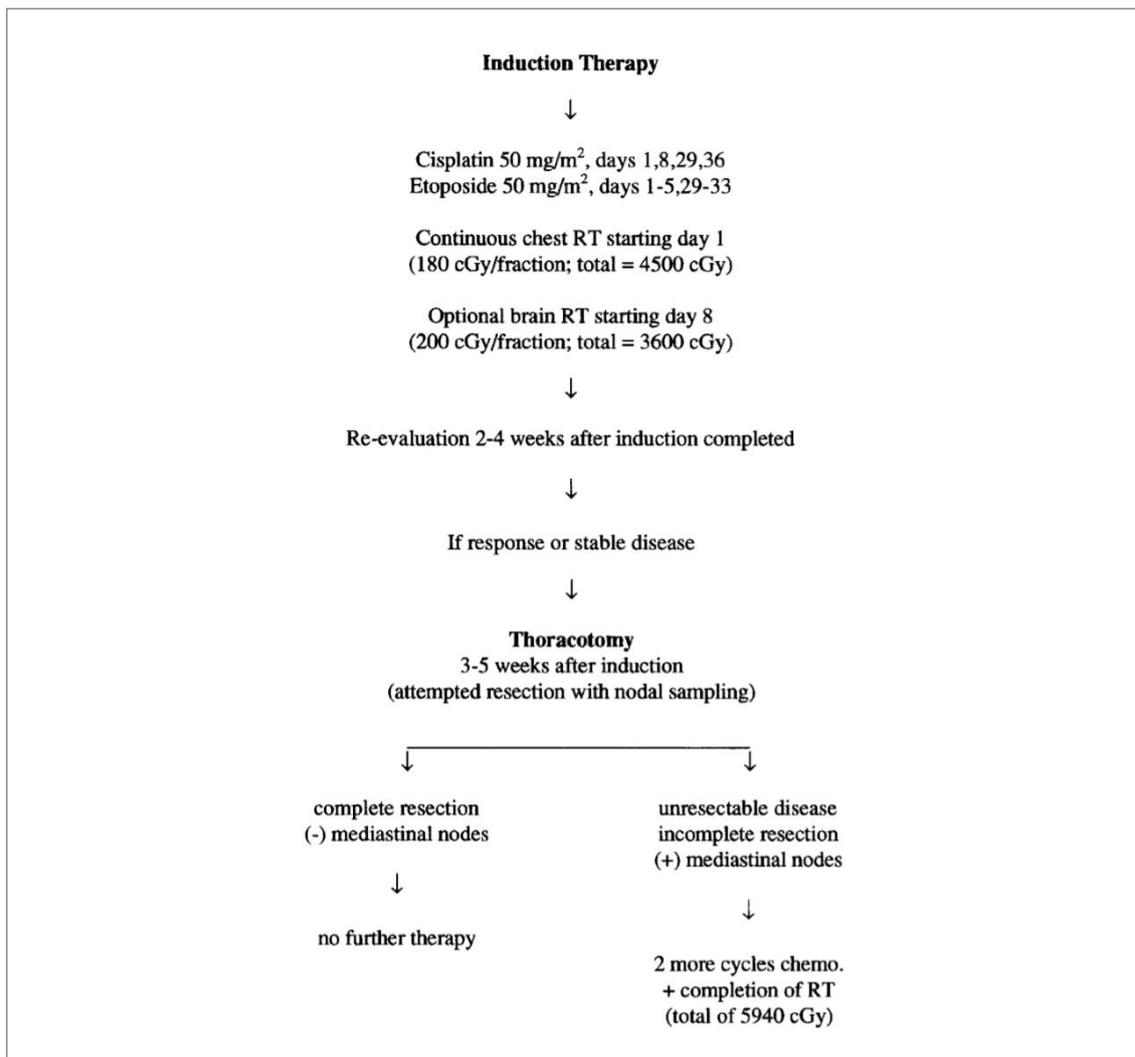
Sin embargo y a pesar de que la terapia neoadyuvante ha abierto nuevas expectativas en el tratamiento de los pacientes con estadios IIIA debe realizarse una cuidadosa evaluación post-inducción para seleccionar a aquellos que se puedan beneficiar de un tratamiento quirúrgico; descartando a los que no hayan respondido a la inducción ya que no se van a beneficiar de la cirugía y por lo tanto, debe evitarse⁵⁹. Los pacientes con una respuesta patológica completa en los ganglios linfáticos tienen una supervivencia de 30 meses frente a los 10 meses en aquellos pacientes en los que persiste enfermedad ganglionar. Por lo tanto, el factor predictivo más fuerte es la ausencia de enfermedad ganglionar con una supervivencia a 3 años del 44% vs un 18% en aquellos pacientes con persistencia de enfermedad⁴⁴. En los pacientes en los que tras la cirugía se observe que persiste la afectación N2 debe valorarse la radioterapia postoperatoria^{43,60}. La mayoría de los estudios de fase II en los que se estudia la quimioradioterapia en los estadios IIIA demuestran que la cirugía no añade ningún beneficio a dicho tratamiento⁴⁴.

Mención aparte merecen los denominados “bulky” N2 que se definen por adenopatías > 2cm en la TAC, invasión extracapsular, afectación de múltiples estaciones ganglionares

N2 o afectación de múltiples localizaciones por adenopatías de pequeño tamaño. Esta definición es muy subjetiva pero en estos casos la cirugía se descarta^{43,42}. En estos pacientes parece que el tratamiento combinado de quimioterapia (según un esquema que incluya platino) y radioterapia sería el más eficaz, reservando la radioterapia sola para aquellos pacientes con mal estado general⁴³.

Con la clasificación del TNM de 1997 el estadio IIIB presentaba un problema ya que constituía un grupo muy heterogéneo que incluía T4N0 y N3 cuya supervivencia y posibilidades quirúrgicas son extremadamente diferentes. En la nueva clasificación del TMN de 2009 y TNM-2016 el T4N0-N1 se ha reclasificado como estadio IIIA debido a las diferencias de pronóstico que ya muchos autores hallaban en estos casos.

Existen pocos estudios de inducción y tratamiento quirúrgico posterior que incluyan estadios IIIB, la mayoría son estudios que incluyen estadios IIIA y IIIB⁶¹. En este sentido, el Southwest Oncology Group phase II study 8805⁶² incluye pacientes IIIA (N2) confirmados por mediastinoscopia, mediastinotomía o PAAF de las adenopatías y IIIB por afectación de adenopatías contralaterales o adenopatías supraclaviculares.

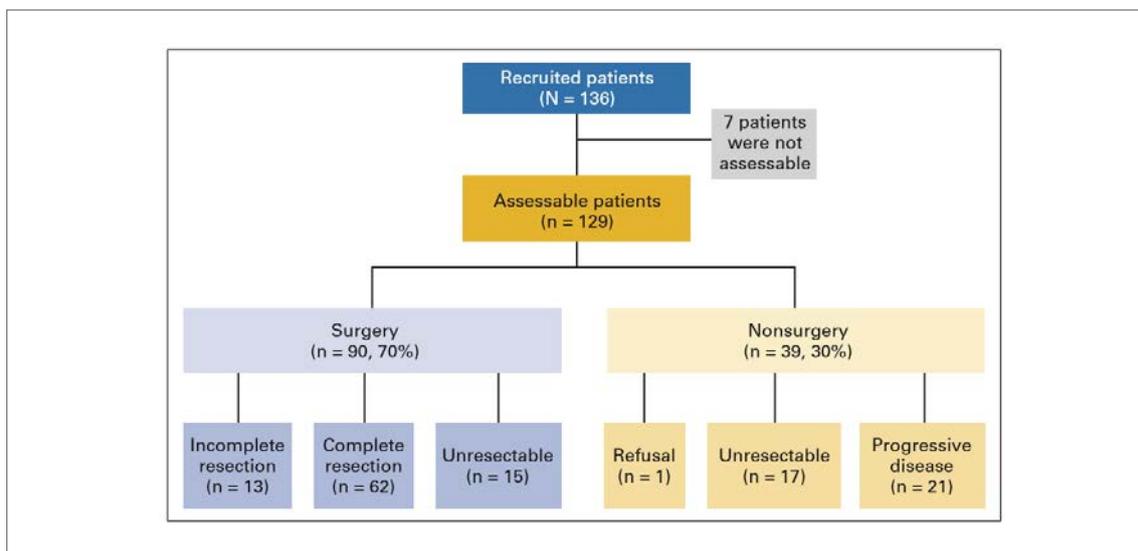


Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, Rice TW et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest oncology group phase II study 8805. J Clin Oncol 1995;13:1880-1892.

Se incluyen 126 pacientes (60% estadio IIIA y un 40% estadio IIIB) y se llevan a cabo 89 toracotomías en aquellos pacientes con enfermedad estable. El único factor favorable de supervivencia que hallan es el subgrupo T4N0, N1 o Nx y el T1N2. La supervivencia a 2 años y 3 años para el estadio IIIA fue del 37% y del 27% respectivamente. La supervivencia a 2 años y 3 años para el estadio IIIB fue del 39% y del 24% respectivamente. En el subgrupo del estadio IIIB los pacientes con adenopatías supraclaviculares presentaron una supervivencia a 2 años del 35% frente a un 0% en aquellos pacientes con adenopatías mediastínicas contralaterales. Por lo tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia, ni al tipo de cirugía, complicaciones postquirúrgicas y frecuencia de recidiva. Mortalidad postoperatoria del 8%. Los pacientes con mejor supervivencia fueron aquellos con una

negativización de las adenopatías mediastínicas de manera que aquellos pacientes con mediastino negativo después del tratamiento de inducción serían candidatos a un tratamiento postoperatorio basado en cirugía. Una pregunta que podemos hacernos entonces es la necesidad de cirugía cuando el mediastino se ha negativizado si la supervivencia es la misma, como ya apuntan otros estudios.

El estudio de Garrido et al⁶³ incluye 129 pacientes. 69 pacientes (50'7%) con estadio IIIA (N2) confirmado con mediastinoscopia y 67 pacientes (49'3%) con estadio IIIB (T4N0-N1) (ahora estadio IIIA con la nueva clasificación).



Garrido P, González-Larriba JL, Insa A, Provencio M et al. Long-term survival associated with complete resection after induction chemotherapy in stage IIIA (N2) and IIIB (T4N0-N1) non-small-cell lung cancer patients: the spanish lung cancer group trial 9901. J Clin Oncol 2007;25:4736-4742.

Consiguiendo un 68'8% de cirugías completas con una mortalidad postoperatoria del 7'8% en todos los casos en neumonectomías (20 en total). La supervivencia global a 1 año fue del 62'2%, a 3 años del 36'8% y a 5 años del 21'1% sin hallar diferencias significativas entre el estadio IIIA y el IIIB. En cuanto a la cirugía completa la supervivencia a 3 años fue del 60'1% y a 5 años del 41'4% mientras que en los pacientes con cirugía incompleta la supervivencia a 3 años fue del 23'1% y a 5 años del 11'5% y en los pacientes no quirúrgicos la supervivencia fue del 31'1% y del 0% respectivamente. En cuanto a la afectación de adenopatías; para los pacientes pN0 la supervivencia a 3 y 5 años fue del 67'7% y del 51'6% respectivamente; en pacientes pN1-3 la supervivencia a fue del 38'5% y del 17'6%. Los pacientes con respuesta completa o parcial presentaron

una supervivencia a 3 y 5 años del 56'9% y del 33% respectivamente; mientras que los pacientes no respondedores presentaron unas supervivencias del 14'3% y del 8% respectivamente. El análisis multivariante muestra que la resección completa, la respuesta clínica y la edad inferior a 60 años son los factores de buen pronóstico. A la luz de los resultados de este estudio podemos decir que los pacientes IIIB (T4N0-N1) constituyen un subgrupo que podría beneficiarse del tratamiento quirúrgico y que éste siempre debe individualizarse, éste entre otros estudios demuestran lo que ya se recoge en la nueva clasificación TNM 2009 y TNM 2016.

En el estudio prospectivo de Yokomise et al⁶⁴ (2007) se incluyen 41 pacientes, 31 estadio IIIA y 10 estadio IIIB. No realizan mediastinoscopias de rutina, según explican porque sospechan invasión extracapsular y no consideran que sea una técnica segura. Se randomizan en dos ramas de quimioterapia; unos reciben carboplatino-paclitaxel y los otros carboplatino-docetaxel. En todos ellos se administra radioterapia concomitante 50 Gy y se sigue de cirugía (en los casos N3 se acompaña la toracotomía de una disección ganglionar cervical). Presentan una respuesta patológica completa del 17'1%, respuesta parcial del 56'1% y estabilidad en el 26'8% de los casos. La supervivencia a 2 años de los pacientes con bulky N2 fue del 15% frente a una supervivencia a 5 años de los pacientes con una única estación del 64% ($p=0,0001$). Tal vez, los resultados esperanzadores sean debidos a que incluyen pacientes que son falsos positivos cN2. Sin embargo, parece que la respuesta patológica completa y la presencia de cN0 después de la terapia de inducción son factores de buen pronóstico en estos pacientes y podrían beneficiarse de la cirugía.

3. HIPÓTESIS

Las guías oncológicas recientes generalmente recomiendan quimioterapia adyuvante en pacientes con carcinoma broncogénico resecado en los estadios IB-III. En el caso de los estadios III resecados, siendo éstos hallazgo intraoperatorio, se recomienda quimioradioterapia adyuvante. Diferentes estudios, han descrito un subgrupo pN2 de mejor pronóstico para el que nos podríamos plantear si estaría indicada inicialmente la cirugía seguida de quimioterapia postoperatoria, lo que es tema de debate aún, y lo que se conoce como el upfront surgery^{69,70}.

La presencia de pN2 y la cirugía radical es el factor pronóstico más importante en el carcinoma broncogénico no célula pequeña tratado quirúrgicamente. Sin embargo, constituye un grupo heterogéneo de pacientes con rangos de supervivencia muy dispares.

Los estudios japoneses muestran un claro mejor pronóstico para los pacientes con tumores en los lóbulos superiores y una única estación ganglionar afecta, especialmente cuando se trata de tumores localizados en el lóbulo superior izquierdo y afectación de la estación ganglionar 5.

Queremos demostrar si en nuestra población se cumple que los tumores de lóbulos superiores con una única estación ganglionar afecta pN2, siendo ésta la que corresponde al territorio mediastínico de drenaje, tienen mejor pronóstico que el resto aproximándose su supervivencia a los pacientes pN1.

Demostraremos también si la afectación de una única estación ganglionar pN2 tiene mejor pronóstico frente a la afectación de múltiples estaciones pN2.

La presencia de “skip metástasis”, definidas éstas como la presencia de infiltración en adenopatías mediastínicas sin afectación de adenopatías hiliares, también confiere un mejor pronóstico a los pacientes.

4. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

1. Comparar la serie 1 (pacientes incluidos del 1995 al 2001) con la serie 2 (pacientes incluidos del 2008 al 2011) e identificar diferencias entre ambas.
2. Estudiar y comparar en ambas series:
 - 2.1. El pronóstico de los tumores con una única estación pN2 afecta frente a los tumores con varias estaciones ganglionares pN2 afectas.
 - 2.2. El pronóstico de los pacientes con afectación pN1 y pN2.
 - 2.3. El pronóstico de los pacientes pN2 según histología de carcinoma epidermoide y adenocarcinoma.
 - 2.4. El pronóstico de los pacientes pN2 en función del tamaño tumoral.
 - 2.5. El pronóstico de los tumores localizados en lóbulos superiores con una única estación ganglionar afecta en mediastino superior.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Desde Enero 1995 a Diciembre 2001 se han llevado a cabo en el Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Germans Trias i Pujol 455 toracotomías con resección pulmonar por carcinoma broncogénico con intención curativa. Se estudia de forma retrospectiva la supervivencia a 5 años de los pacientes intervenidos con un carcinoma no célula pequeña pN2 (121 pacientes, 26'5%). Esta serie la denominaremos serie 1.

El estudio preoperatorio los pacientes de la serie 1 incluía: historia clínica, exploración física, analítica incluyendo hemograma, función renal y hepática y gasometría arterial basal, TAC torácica y del abdomen superior (hasta glándulas suprarrenales) y fibrobroncoscopia. Otras exploraciones complementarias como TAC/RMN cerebral o gammagrafía ósea se practicaban en pacientes sintomáticos. Las adenopatías mediastínicas eran valoradas mediante TAC torácica considerándose como patológicas aquellas que median más de 1 cm en el eje corto. La mediastinoscopia se ha practicado únicamente en aquellos pacientes en los que en la TAC torácica se observaban adenopatías aumentadas de tamaño (19 pacientes, 15'70%). Otras exploraciones complementarias del mediastino tales como la TAC-PET o la ECO-broncoscopia no eran accesibles en nuestro medio en dicha serie. Los pacientes con mediastino normal en la TAC o con mediastinoscopia negativa fueron considerados cN0, de manera, que los pacientes incluidos en este estudio son hallazgos quirúrgicos pN2.

Para verificar la reproductibilidad de los resultados de la serie 1 se ha incluido pacientes con carcinoma broncogénico no célula pequeña resecao pN2 entre Enero 2008 y Diciembre 2011 (serie 2) con los mismos criterios de inclusión.

Los pacientes de la serie 2 presentan un estudio preoperatorio en el que se incluye además de todos los estudios previos, la PET-TAC y la ECO-broncoscopia. De manera que se realizaba PET-TAC en todos los pacientes y ECO-broncoscopia en aquellos pacientes en los que la PET-TAC presentaba alguna captación patológica en el mediastino o bien aquéllos con tumores centrales independientemente que la PET-TAC mostrara o no captación patológica en el mediastino. Esta serie incluye un total de 322 pacientes con

toracotomía con intención curativa de los cuales 31 fueron pN2 (9'62%). En los pacientes de esta serie al disponer de ECO-broncoscopia no se ha realizado mediastinoscopia de forma rutinaria excepto en 4 casos en los que después se confirmaron como pN2 intraoperatorias adenopatías a las que no es accesible dicha exploración.

La cirugía consistía en realizar en un primer momento la resección pulmonar seguida de la linfadenectomía reglada. La exéresis completa del tumor fue definida siguiendo los criterios de la SEPAR (1998)⁶⁵: límites de resección libres de tumor (comprobado microscópicamente), linfadenectomía mediastínica reglada, ausencia de infiltración adenopática periganglionar y adenopatías más distales libres de tumor. Las estaciones ganglionares mediastínicas resecadas para el hemitórax derecho fueron: paratraqueales altas y bajas, subcarinales, periesofágicas y ligamento pulmonar. Para el hemitórax izquierdo: pre y paraaólicas, subcarinales y ligamento pulmonar. La presencia de skip metástasis es definida como la presencia de afectación de adenopatías mediastínicas sin afectación de adenopatías intralobares, hiliares (pN2 sin pN1).

Para la estadificación quirúrgica de la serie 1 se utilizó la clasificación TNM-1997, y para la serie 2 la clasificación TNM-2009. A pesar de utilizar TNM diferentes no afecta al objetivo de este estudio dado que la clasificación pN2 continua siendo la misma. Las características clínico-patológicas de los pacientes estudiados fueron tipo de resección, localización tumoral, histología, pN1, niveles pN2, TNM (teniendo en cuenta únicamente el estadio IIIA (si bien en la serie 1 y en la serie 2 con los datos de la anatomía patológicas definitiva encontramos algunos pacientes que posteriormente fueron clasificados como IIIB y IV por la posibilidad de M1 única operada y hallazgo posteriormente intraoperatorio de pN2), cirugía radical, realización o no de mediastinoscopia, y tratamiento adyuvante.

	Serie 1	Serie 2
Años	1995-2001	2008-2011
Toracotomías	455	322
pN2	121	31
Sup 5a	18%	40%

El seguimiento se ha realizado de forma conjunta por nuestro servicio y el servicio de oncología médica, bien de nuestro centro hospitalario o de otros centros de los que nuestro servicio constituye referencia. El seguimiento consiste en analítica general con marcadores tumorales y Rx tórax alterna con TAC tóraco-abdominal durante los dos primeros años cada tres meses, los tres años siguientes cada seis meses y posteriormente anualmente hasta un total de 10 años de seguimiento en la serie 1 y 5 años en la serie 2. Los datos de seguimiento se han obtenido consultando las historias clínicas, bases de datos o bien llamando directamente a los pacientes.

El análisis estadístico se ha realizado utilizando el programa informático SPSS, versión 11.5. La supervivencia se ha definido como el intervalo comprendido entre el día de la cirugía y la fecha de la muerte por cualquiera de las causas definidas en el seguimiento, en nuestro caso, relacionada con la enfermedad neoplásica o no o bien en los casos de pacientes vivos la fecha del último control. Las curvas de supervivencia se han calculado según el método de Kaplan-Meier y la evaluación estadística de las curvas se realizó mediante el log-rank test. Se ha utilizado la regresión de Cox para el análisis multivariante. Se ha considerado estadísticamente significativo un valor de p inferior a 0.05.

6. RESULTADOS

En la serie 1 se han incluido 121 pacientes intervenidos mediante toracotomía y exéresis pulmonar + linfadenectomía mediastínica con estadios IIIA-IIIB y IV. En la Tabla 1 se describen las características clínico-patológicas de los pacientes incluidos en el estudio.

En la serie 2 se han incluido 31 pacientes intervenidos mediante toracotomía y exéresis pulmonar + linfadenectomía mediastínica con estadios IIIA-IIIB y IV. En la Tabla 2 se describen las características clínico-patológicas de los pacientes incluidos en el estudio.

Tabla 1.*Características clínico-patológicas de los pacientes de la serie 1*

Variable	Número de pacientes (%)
Tipo de resección	
Lobectomía	54(44'6%)
Bilobectomía	10(8'26%)
Neumonectomía	39(32'23%)
T. exploradora	11(9%)
Otras*	7(5'8%)
Localización tumoral	
LLSS	71(58'7%)
LM	3(2'5%)
LLII	35(29%)
Hiliar D	5(4'1%)
Hiliar I	7(5'8%)
Histología	
Epidermoide	49(40'5%)
Adenocarcinoma/bronquioloalveolar	54/5(44'7%/4'1%)
Células grandes	11(9%)
Otros**	2(6%)
pN1	
SI	77(63'6%)
NO	44(36'36%)
Niveles-pN2	
1 nivel	81(67%)
> 1 nivel	40(33%)
TNM	
IIIA	90(74'3%)
IIIB	21(6%)
IV	10(8'2%)
Cirugía radical	
R0	83(68'5%)
R1	27(22'3%)
R2	11(9%)
Mediastinoscopia	
SI	19(15'70%)
NO	102(84'29%)
Tratamiento adyuvante	
QT	14(12'5%)
RT	49(43'75%)
QRT***	27(24'10%)

Tabla 2.*Características clínico-patológicas de los pacientes de la serie 2*

Variable	Número de pacientes (%)
Tipo de resección	
Lobectomía	27(87'09%)
Bilobectomía	0
Neumonectomía	3(9'67%)
T. exploradora	0
Otras*	1(3'22%)
Localización tumoral	
LLSS	23(74'19%)
LM	0
LLII	6(19'35%)
Hiliar D	2(6'45%)
Hiliar I	0
Histología	
Epidermoide	7(22'58%)
Adenocarcinoma/bronquioloalveolar	21(67'74%)
Células grandes	1(3'22%)
Otros**	2(6'45%)
pN1	
SI	15(48'38%)
NO	16(51'61%)
Niveles-pN2	
1 nivel	27(87'09%)
> 1 nivel	4(12'90%)
TNM	
IIIA	27(87'09%)
IIIB	3(9'67%)
IV	1(3'22%)
Cirugía radical	
R0	27(87'09%)
R1	4(12'90%)
R2	0
Mediastinoscopia	
SI	4(12'90%)
NO	27(87'09%)
Tratamiento adyuvante	
QT	3(9'67%)
RT	4(12'90%)
QRT***	18(58'06%)

*Incluye resecciones ampliadas a pared, broncoplastias y angioplastias, segmentectomías regladas y resecciones atípicas con linfadenectomía mediastínica.

**Incluye adenoescamoso y carcinoma sarcomatoide.

***Incremento de este tratamiento adyuvante desde 1999.

Se han recogido el número de niveles pN2 afectos así como su localización y relación con la localización tumoral (Tabla 3 y 4).

Tabla 3.

Niveles pN2 y localización serie 1

	pN2=1			pN2>1	pN1
	(2,3,4)	(5,6)	(7,8,9)		
LSD/LM	27	0	4	12	30
LID	2	0	11	12	15
LSI	0	19	3	9	18
LII	0	3	5	2	6
Hiliar D	0	0	2	3	4
Hiliar I	0	1	4	2	4

Tabla 4.

Niveles pN2 y localización serie 2

	pN2 =1			pN2>1	pN1
	(2,3,4)	(5,6)	(7,8,9)		
LSD/LM	14	0	1	1	8
LID	0	0	3	1	2
LSI	0	6	0	1	3
LII	0	0	2	0	1
Hiliar D	0	0	1	1	1
Hiliar I	0	0	0	0	0

Con los resultados de las tablas anteriores podemos decir que el LSD y LM más frecuentemente metastatizan a los ganglios del mediastino superior (2,3,4), que los lóbulos inferiores frecuentemente lo hacen a los ganglios del mediastino inferior (7,8,9) y que el LSI lo hace a los aórticos (5,6). La presencia de skip metástasis es más frecuente en los lóbulos superiores tanto en la serie 1 (27 pacientes, 22,31%) como en la serie 2 (14 pacientes, 45'16%) que en los lóbulos inferiores que en la serie 1 son (14 pacientes, 11'5%) y en la serie 2 (3 pacientes, 9'67%).

Tabla 5.

Histología y afectación ganglionar serie 1

	Epidermoide	Adenocarcinoma
pN2 = 1	40 (81'63%)	29 (53'70%)
pN2 > 1	9 (18'365)	25 (46'29%)
skip met	27 (55'10%)	38 (70'37%)

Tabla 6.

Histología y afectación ganglionar serie 2

	Epidermoide	Adenocarcinoma
pN2 = 1	2 (28'57%)	8 (38'09%)
pN2 > 1	1 (14'28%)	1 (4'76%)
skip met	4 (57'14%)	12 (57'14%)

En cuanto a la histología y la afectación de adenopatías hiliares y mediastínicas parece que el epidermoide tiene más tendencia a afectar una única estación ganglionar mediastínica y que en el adenocarcinoma es más frecuente la presencia de skip metástasis en la serie 1 mientras que en la serie 2 se equipara la frecuencia de skip metástasis entre el epidermoide y el adenocarcinoma (Tabla 5 y 6).

6.1. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Hubo 9 muertes postoperatorias en la serie 1 (7'43%). Mientras que en la serie 2 hubo 4 muertes postoperatorias (14'81%). En la tabla 7 y 8 se recogen las causas de muerte postoperatoria.

Tabla 7.

Causas de muerte postoperatoria serie 1

Neumonía	4
FBP	3
SDRA	2

Los tres pacientes con fístula broncopleural fueron intervenidos realizándosele una neumonectomía D.

Tabla 8.

Causas de muerte postoperatoria serie 2

FBP	4
-----	---

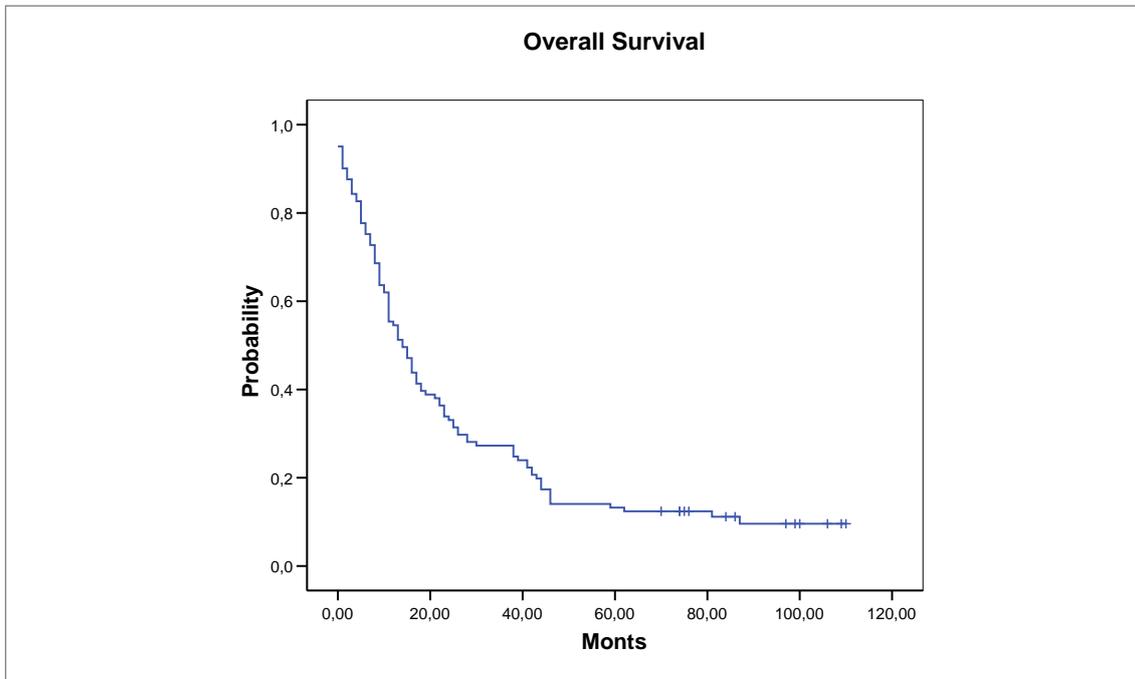
En la serie 2 dos de los pacientes con fístula broncopleural fueron intervenidos realizándosele una neumonectomía D y los otros dos fueron intervenidos mediante una lobectomía.

En la serie 1 se han incluido un total de 112 pacientes (se han excluido los pacientes con mortalidad postoperatoria) que han sido seguidos hasta el momento del fallecimiento o bien hasta el 1 de diciembre 2007 (fecha de finalización del seguimiento), momento en

el que había 13 pacientes aún vivos. La supervivencia global media es de 14 meses (10'1-17'8).

Serie 1

Gráfico 1.

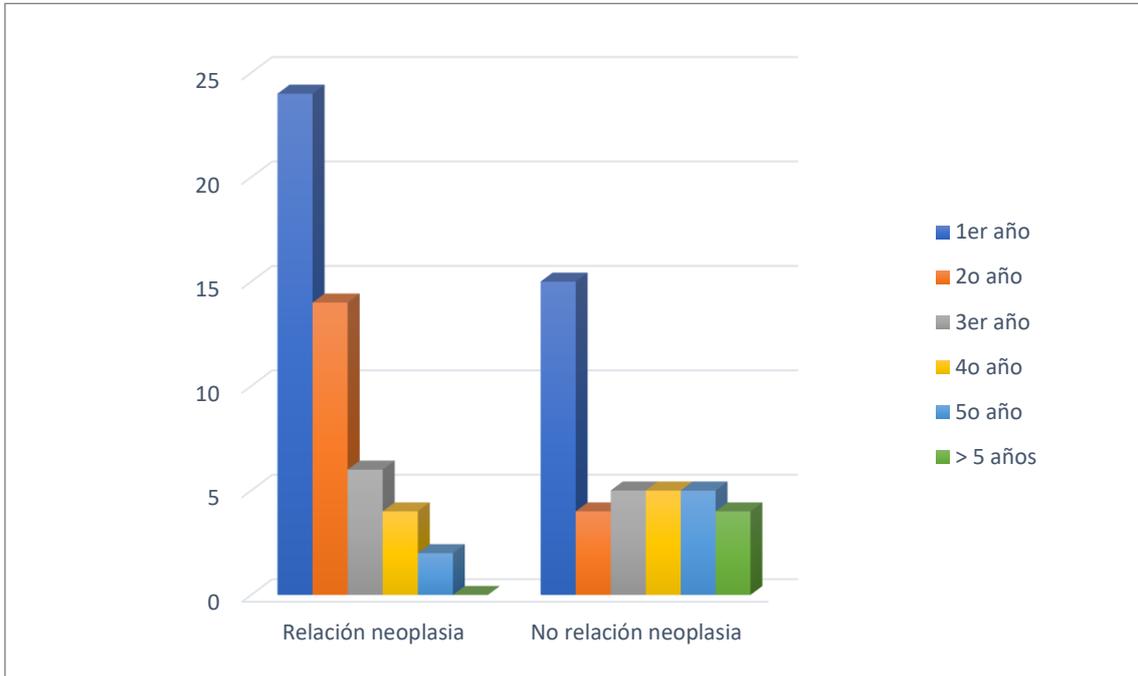


Hallamos una supervivencia a 5 años en el conjunto de los pacientes de un 18% hecho que coincide con los estudios publicados pero en esta supervivencia como hemos dicho previamente se incluye un grupo muy heterogéneo de pacientes y por lo tanto tenemos pacientes con supervivencias próximas al estadio IIB y otros con supervivencias próximas al estadio IIIB.

En la curva de supervivencia observamos que la mayor mortalidad se produce en los dos primeros años y que a partir de los cinco años se mantiene más estable, éste hecho está ampliamente estudiado y sabemos que el mayor riesgo de recidiva neoplásica se produce en los tres primeros años y que a partir de los 5 años las causas de mortalidad ya no están tan directamente relacionadas con la neoplasia (Gráfico 2).

Gráfico 2.

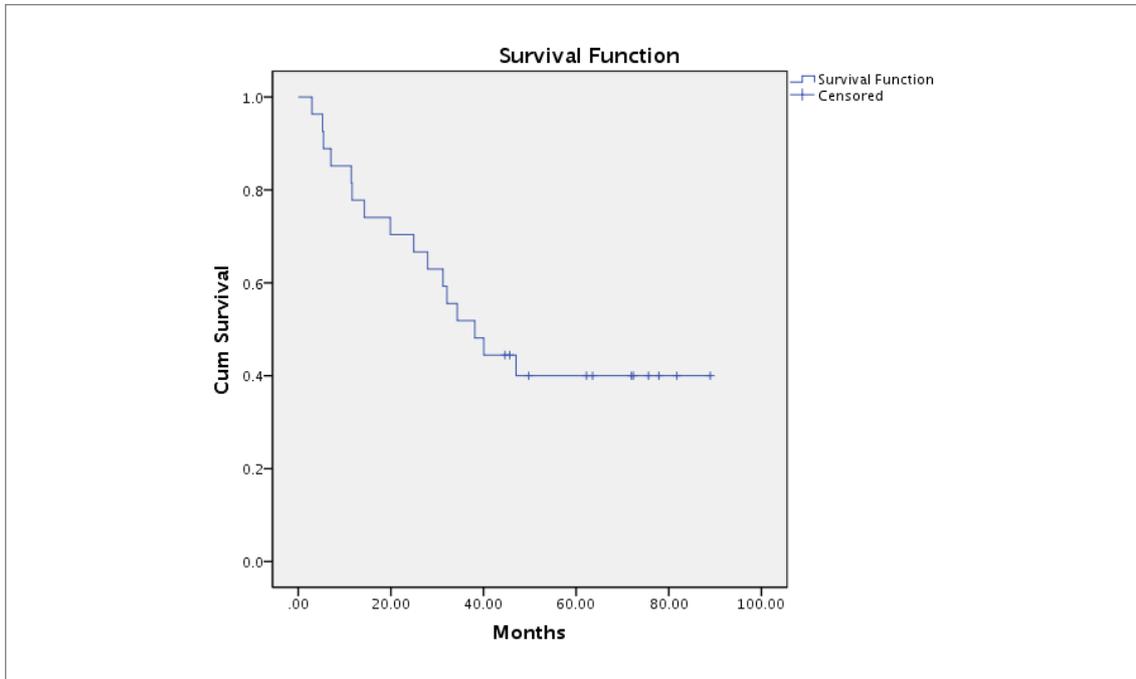
Evolución mortalidad en relación a la enfermedad neoplásica serie 1



En este gráfico vemos la evolución de la mortalidad de los pacientes en función de la relación con su enfermedad de base hemos excluido los pacientes con mortalidad postoperatoria.

Serie 2

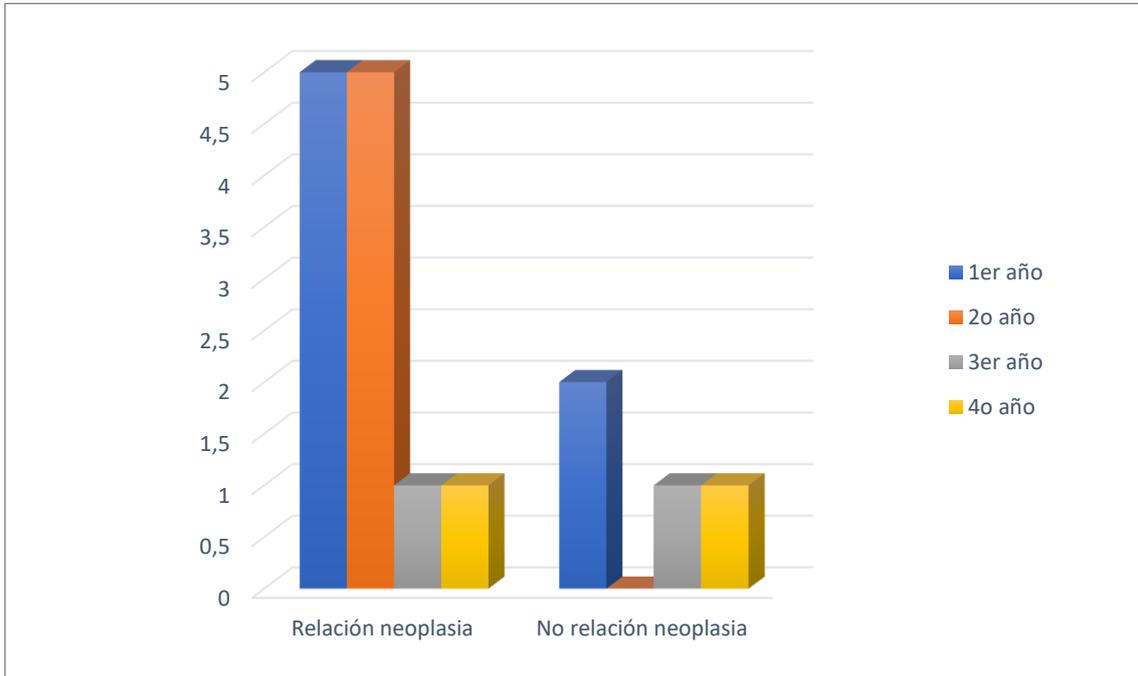
Gráfico 3.



Hallamos una supervivencia a 5 años del 40'70% con una media de supervivencia de 49'04 meses. La diferencia de supervivencia entre la serie 1 y la serie 2 puede ser debida a que en la serie actual únicamente hay dos pacientes con pN2 múltiples que son los que confieren un peor pronóstico y por una mejor estadificación prequirúrgica que incluye la PET-TAC y la eco-broncoscopia.

Gráfico 4.

Evolución mortalidad en relación a la enfermedad neoplásica serie 2



Este gráfico pone en evidencia como en los dos primeros años la principal causa de mortalidad está en relación a la neoplasia previa.

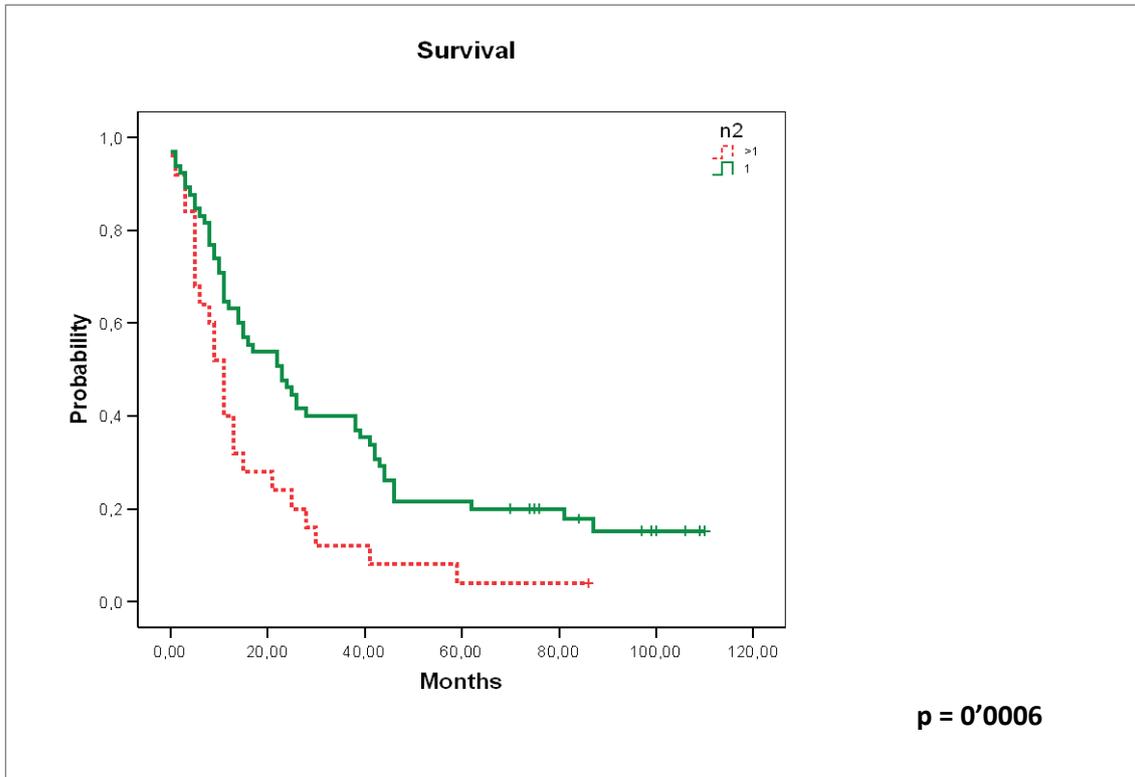
Siguiendo los objetivos del estudio se realizan los siguientes análisis de supervivencia.

- Supervivencia a 5 años en pacientes pN2 = 1 nivel/ pN2 > 1 nivel.
- Supervivencia a 5 años en pacientes pN1 no afecto + pN2 = 1 nivel y pN2 > 1 nivel/ pN1 afecto + pN2 = 1 nivel y pN2 > 1 nivel. Es decir, supervivencia a 5 años en pacientes con “skip metástasis”.
- Supervivencia a 5 años en pacientes pN2 según histología de carcinoma epidermoide y adenocarcinoma.
- Supervivencia a 5 años en pacientes con pN2 = 1 y pN2 > 1/ tamaño tumoral.
- Supervivencia a 5 años en pacientes con tumores localizados en lóbulos superiores y pN2 en mediastino superior.

Objetivo 1: supervivencia en función del número de estaciones ganglionares afectas (pN2= 1 vs pN2 > 1).

Serie 1

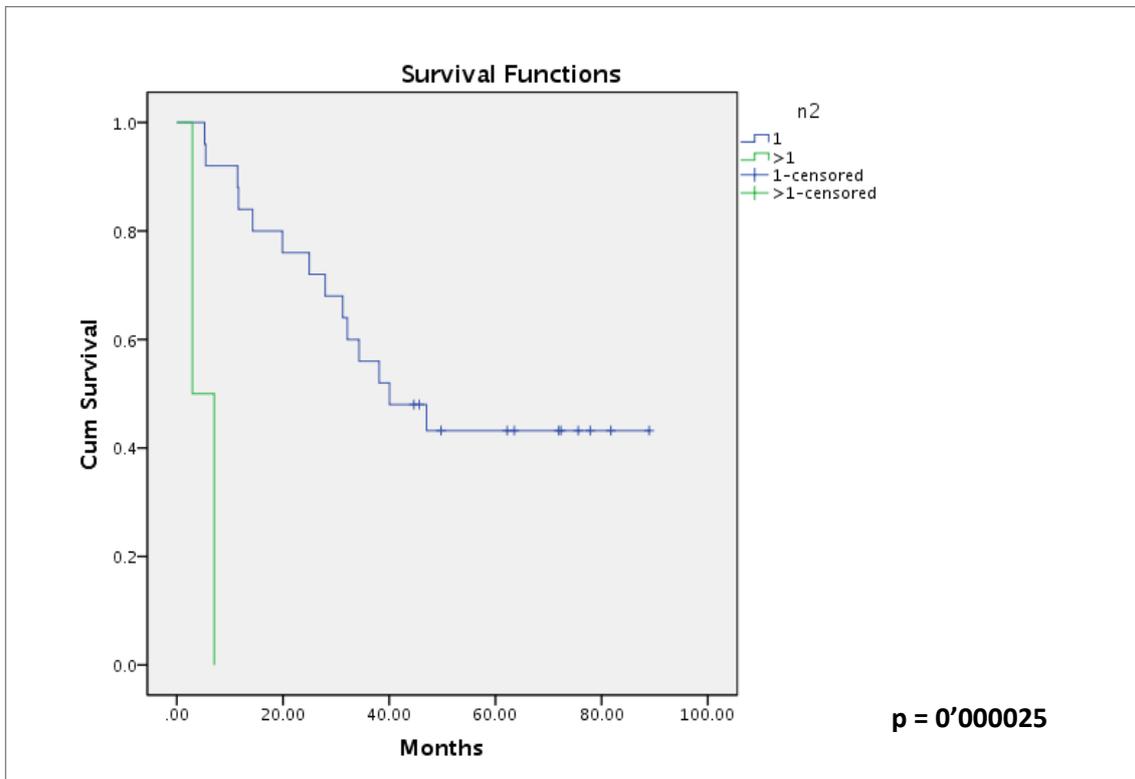
Gráfico 4.



Comparamos la supervivencia a 5 años de los pacientes con una única estación pN2 afecta (línea verde) que es del 20% frente la supervivencia de los pacientes con múltiples estaciones pN2 afectas (línea punteada roja) que es del 4% siendo estadísticamente significativa $p=0'0006$.

Serie 2

Gráfico 5.



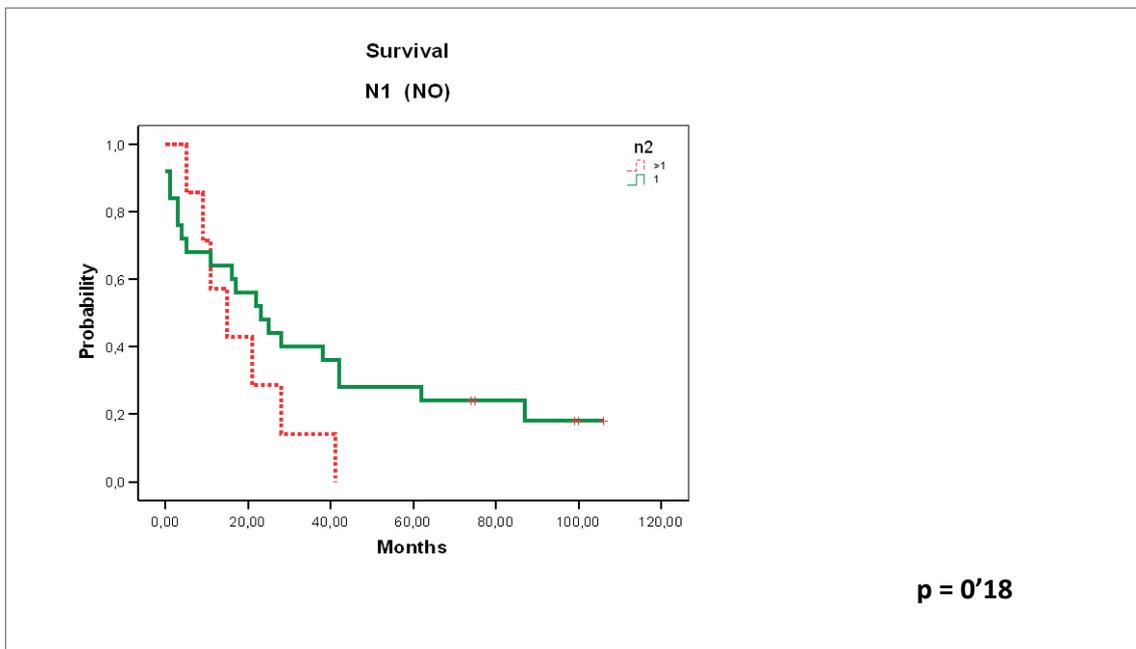
Supervivencia a 5 años en los pacientes con una única estación pN2 afecta de casi un 45% (línea azul) frente a los pacientes con más de una estación pN2 (línea verde) afecta del 0. Sin embargo, hemos de tener en cuenta que sólo hay dos pacientes en el grupo de múltiples estaciones pN2 afectas y uno tiene una supervivencia de 2'96 meses y otro de 7'04 meses.

Objetivo 2: afectación de nivel hilar (pN1) comparado con el número de estaciones ganglionares mediastínicas afectas (pN2 = 1 vs pN2 > 1).

En este segundo grupo subclasificamos a los pacientes entre aquéllos que no tienen afectación ganglionar pN1 (hiliar/intralobar) y aquéllos que sí que presentan afectación ganglionar pN1. Dentro de cada uno de estos subgrupos además estudiamos la afectación pN2 en función de un único nivel o varios niveles. Dicha subclasificación nos sirve para estudiar la afectación en la supervivencia de las “skip metástasis”.

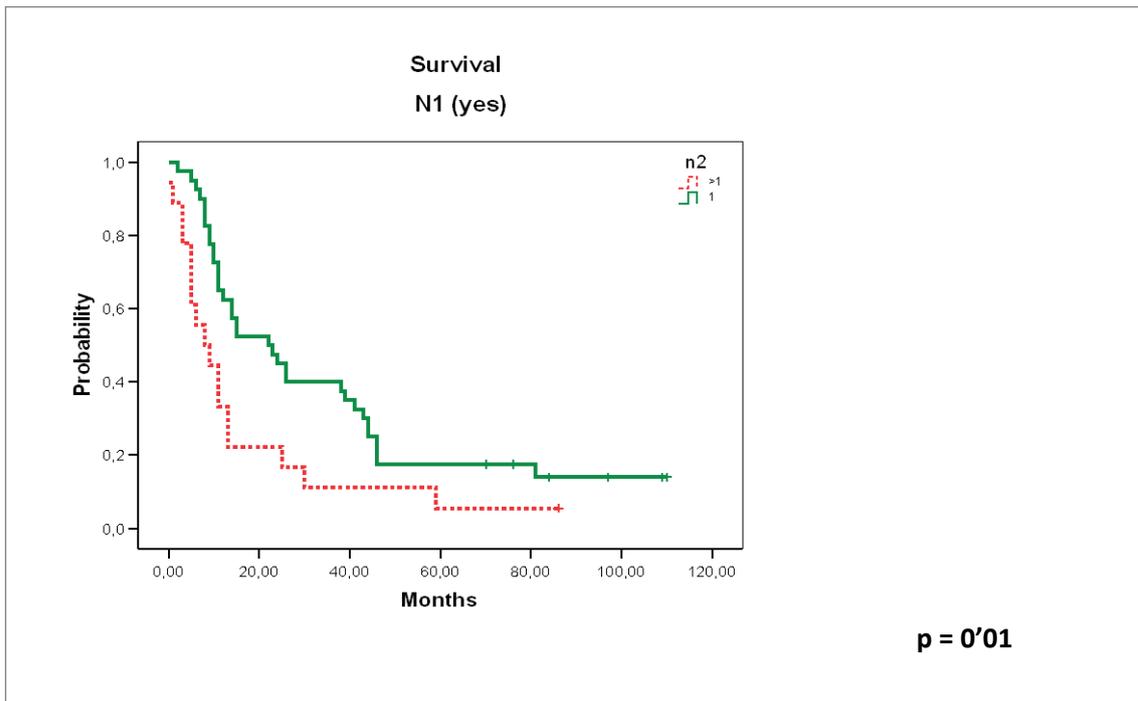
Serie 1

Gráfico 6.



La supervivencia a 5 años en los pacientes sin afectación pN1 (Gráfico 6) y con una única estación ganglionar pN2 (línea verde) afecta es del 24% frente a los pacientes con múltiples estaciones ganglionares pN2 afectas (línea roja punteada) cuya supervivencia es del 0%. Sin significación estadística p=0'18.

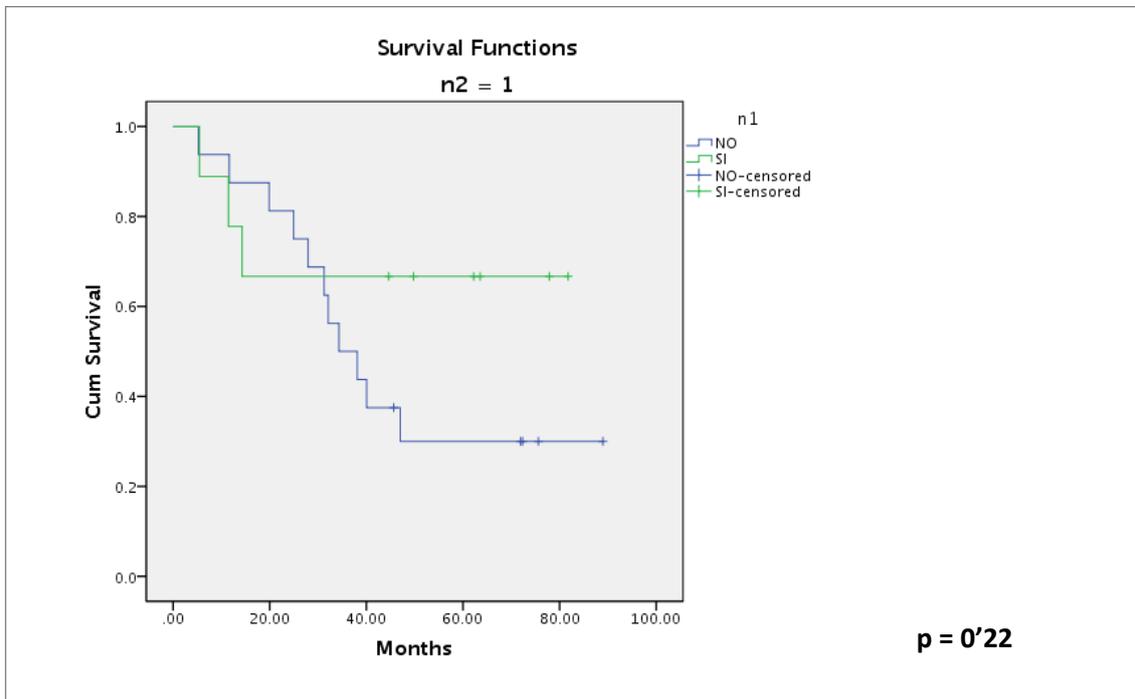
Gráfico 7.



La supervivencia a 5 años en los pacientes con afectación pN1 (Gráfico 7) y una única estación ganglionar afecta pN2 (línea verde) es del 17'5% frente a los pacientes con múltiples estaciones ganglionares afectas (línea roja punteada) cuya supervivencia es del 5'6%. Con significación estadística $p=0'01$

Serie 2

Gráfico 8.



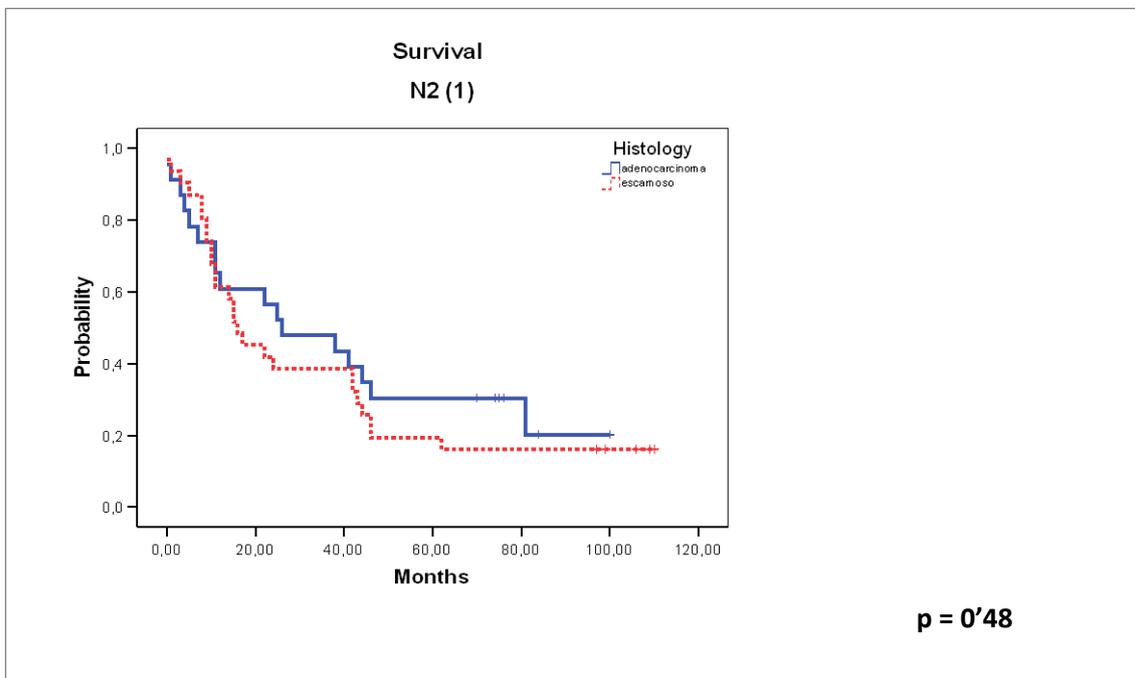
En el caso de la serie 2 sólo tiene sentido este análisis cogiendo los pacientes pN2=1 y comparando las supervivencias en función de la afectación o no de pN1. Curiosamente los pacientes con afectación pN1 (línea verde) tienen una supervivencia a 5 años del 62% frente a los pacientes sin afectación pN1 (línea azul) que tienen una supervivencia a 5 años del 36%, aunque no es estadísticamente significativa con una $p=0.22$ se explica por el escaso número de pacientes. En esta serie no se confirmaría una mejor supervivencia para los pacientes con “skip metástasis”.

Objetivo 3: el número de estaciones ganglionares mediastínicas afectas (pN2) con la histología (epidermoide vs adenocarcinoma).

En este tercer grupo comparativo hacemos una primera subclasificación dividiendo los pacientes entre una única estación ganglionar pN2 afecta frente a múltiples estaciones ganglionares pN2 afectas. Posteriormente subclasificamos nuevamente según la histología de epidermoide o adenocarcinoma.

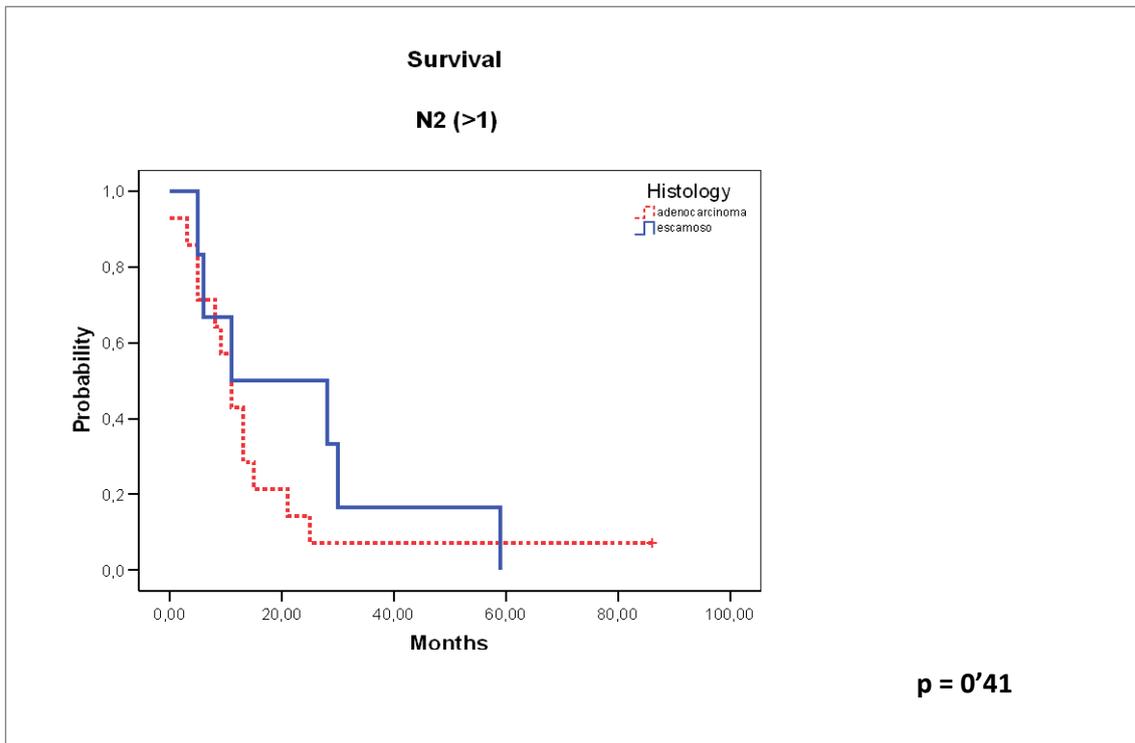
Serie 1

Gráfico 9.



La supervivencia a 5 años de los pacientes con una única estación pN2 afecta (Gráfico 9) e histología epidermoide (línea punteada roja) es del 19'4% frente a los que tienen una histología de adenocarcinoma (línea azul) que es del 30'4%. No es estadísticamente significativa $p=0'48$.

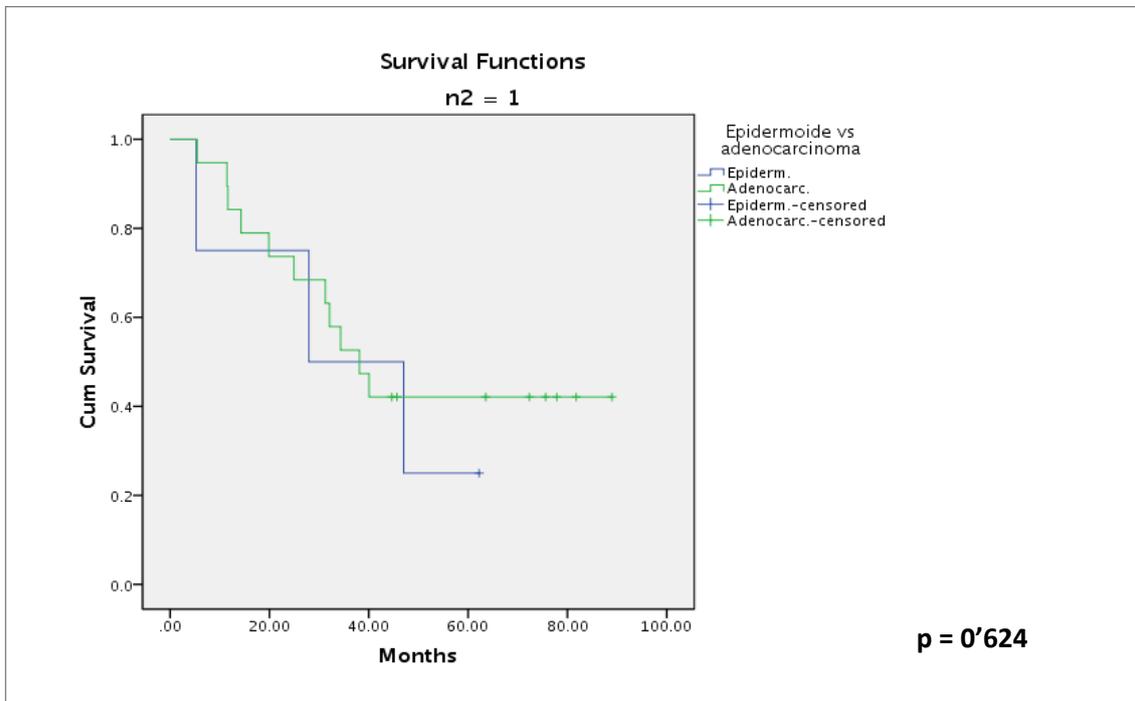
Gráfico 10.



La supervivencia a 5 años de los pacientes con múltiples estaciones pN2 afectas (Gráfico 10) e histología epidermoide (línea roja punteada) es del 0% frente a los que tienen una histología de adenocarcinoma (línea azul) que es del 7'1%. No existe significación estadística con una $p=0'41$.

Serie 2

Gráfico 11.



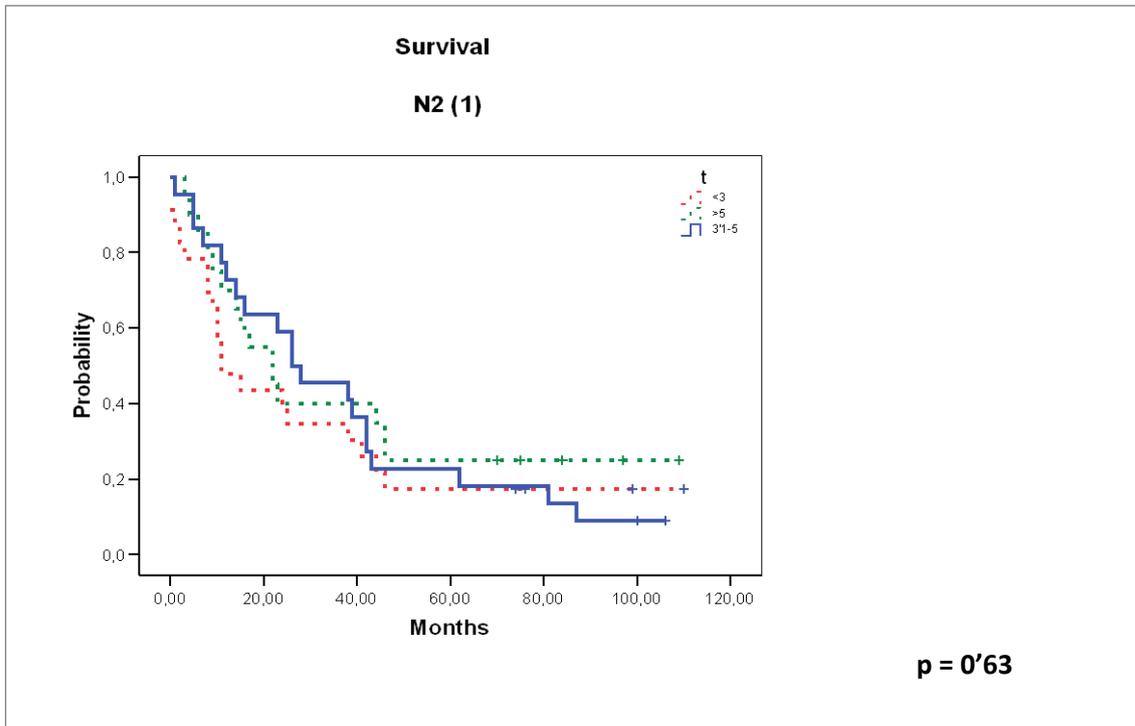
La supervivencia a 5 años de los pacientes con una única estación pN2 afecta (Gráfico 11) e histología epidermoide (línea azul) es del 23'7 frente a los que tienen una histología de adenocarcinoma (línea verde) que es del 41'6%. Si bien hay una tendencia a una mejor supervivencia en la histología de adenocarcinoma ésta no es estadísticamente significativa $p=0.624$. En esta serie no podemos realizar el análisis en los pacientes con más de una estación pN2 afecta dado que únicamente hay dos pacientes.

Objetivo 4: la presencia de adenopatías mediastínicas (pN2) y el tamaño tumoral.

En este cuarto grupo intentamos estudiar si existe alguna relación entre el tamaño tumoral y la afectación ganglionar mediastínica.

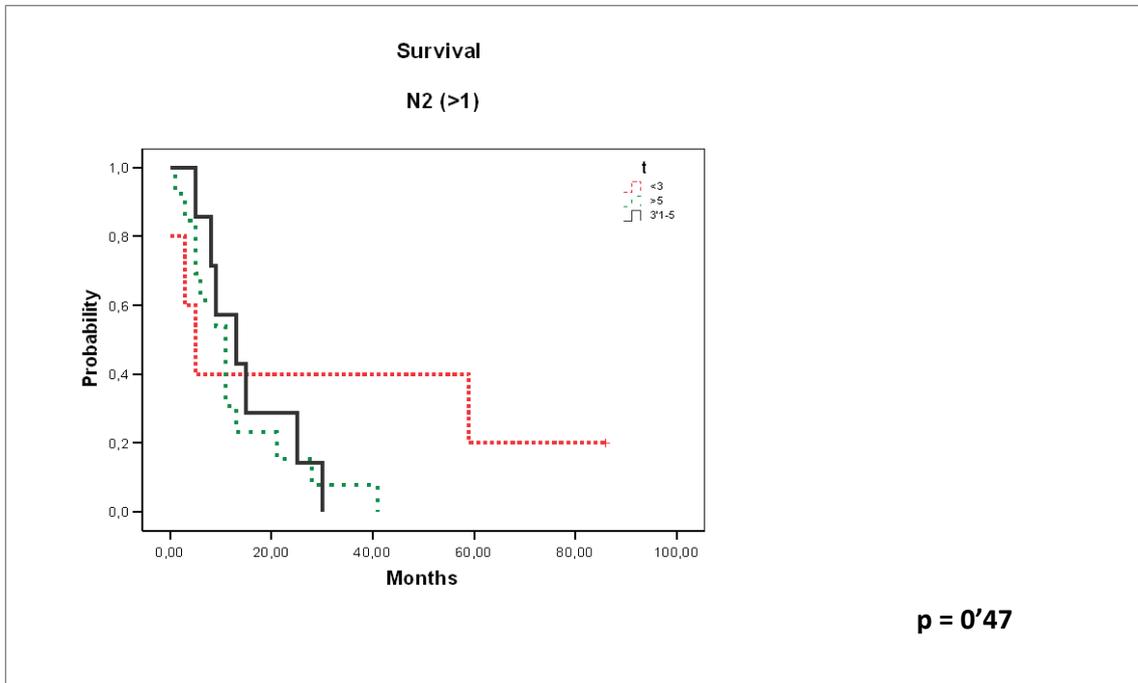
Serie 1

Gráfico 12.



La supervivencia a 5 años de los pacientes con una única estación ganglionar pN2 afecta (gráfico 12) y una T < 3 cm es de 17'4%, T 3'1-5 cm es del 18'2% y con una T > 5 cm del 25%. No existe significación estadística con una p=0'63.

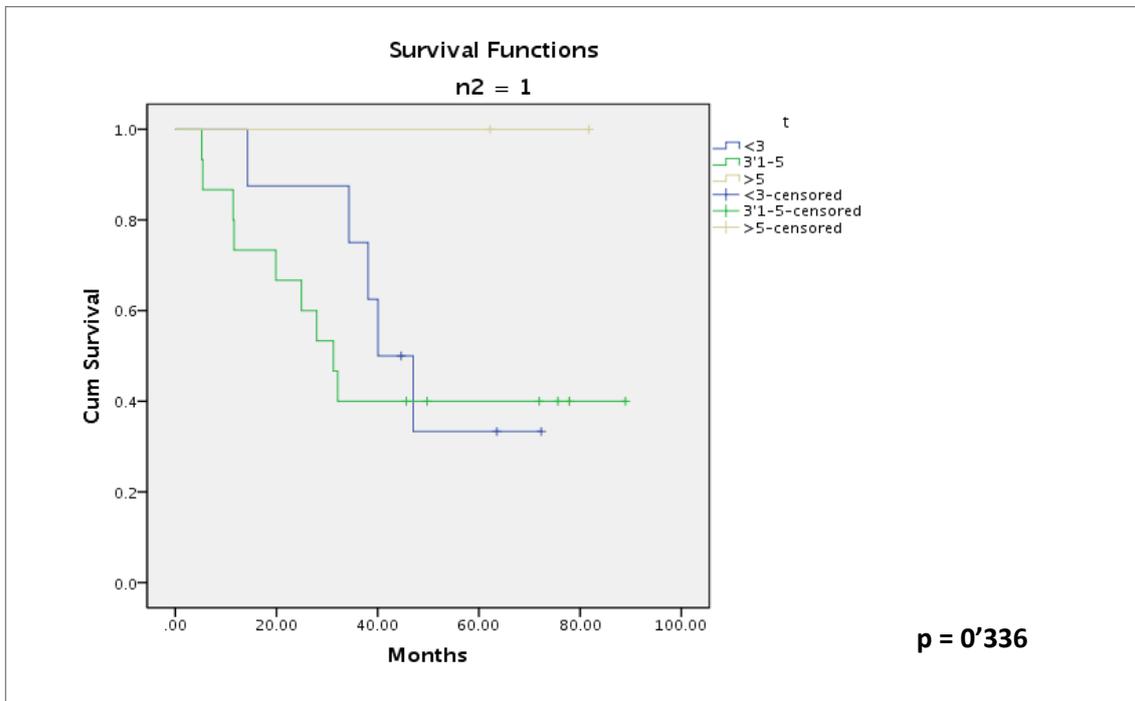
Gráfico 13.



La supervivencia a 5 años de los pacientes con múltiples estaciones pN2 afectas (gráfico 13) y una $T < 3$ cm es del 20% siendo del 0% para todos aquellos pacientes con $T > 3$ cm. No hay significación estadística siendo la $p=0.47$.

Serie 2

Gráfico 14.



La supervivencia a 5 años de los pacientes con una única estación ganglionar pN2 afecta y una T < 3 cm es de 35'5%, T 3'1-5 cm es del 38'6% y con una T > 5 cm no es valorable dada la baja n. No existe significación estadística con una p=0'336 a pesar que parezca que un tamaño tumoral tenga mejor pronóstico no se puede tener un cuenta por la escasa representatividad de pacientes en cada grupo.

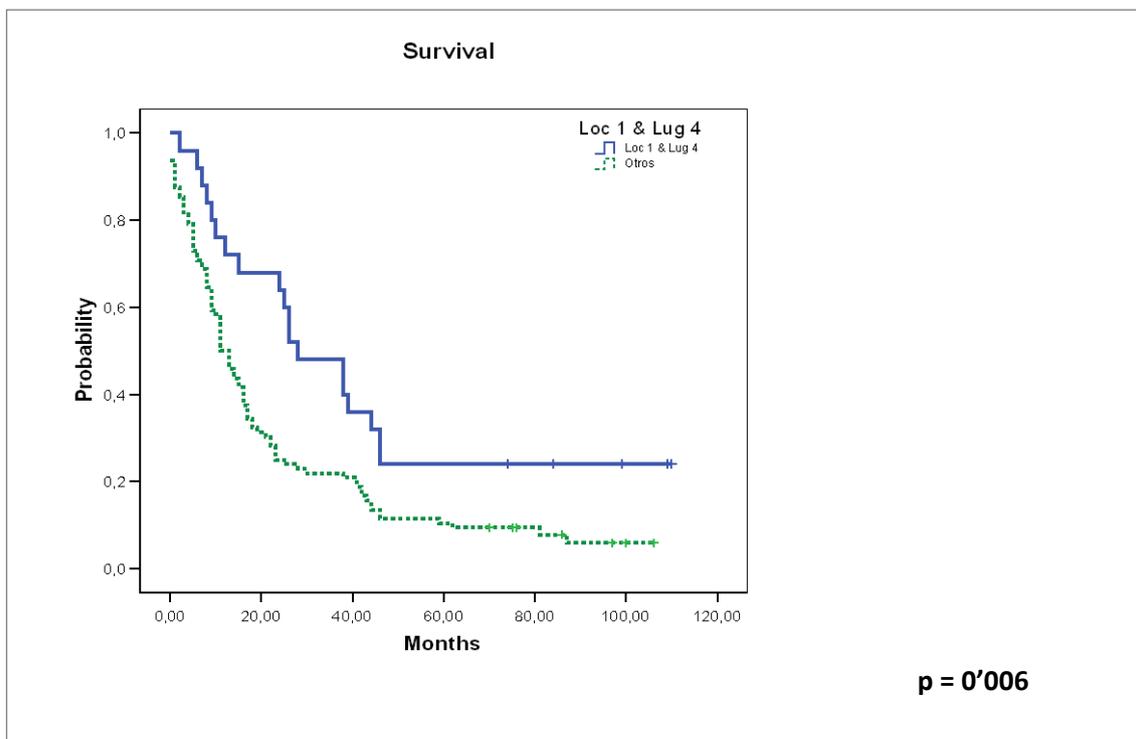
Objetivo 5: Supervivencia a 5 años en pacientes pN2 en función de la localización del primario pulmonar.

Dado que hay estudios en los que se describe una mejor supervivencia en los tumores localizados en los lóbulos superiores que drenan directamente hacia los ganglios del mediastino superior decidimos estudiar si esto también se veía en nuestra población.

En un primer grupo estudiamos la supervivencia de los pacientes con tumor localizado en el lóbulo superior derecho y afectación nivel paratraqueal derecha baja (4R).

Serie 1

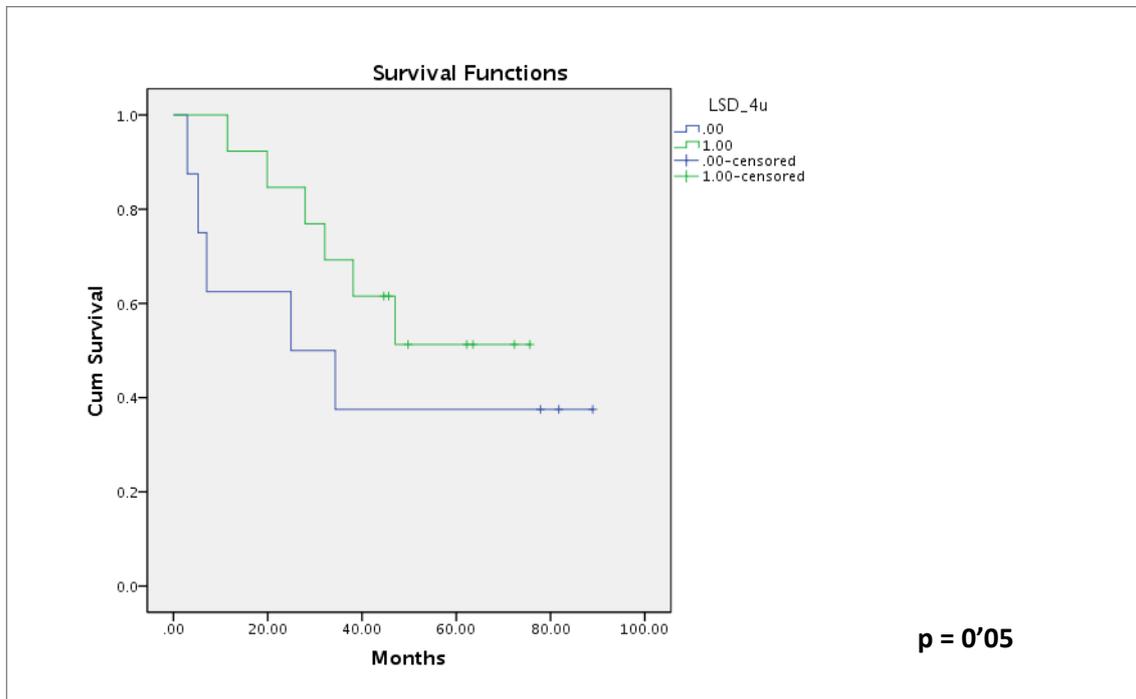
Gráfico 15.



La supervivencia a 5 años de los pacientes con tumor en el lóbulo superior derecho y con afectación únicamente de la estación paratraqueal derecha baja es del 24% frente a los pacientes con afectación de otras estaciones ganglionares que es del 10'3% con una $p=0'006$ estadísticamente significativa.

Serie 2

Gráfico 16.

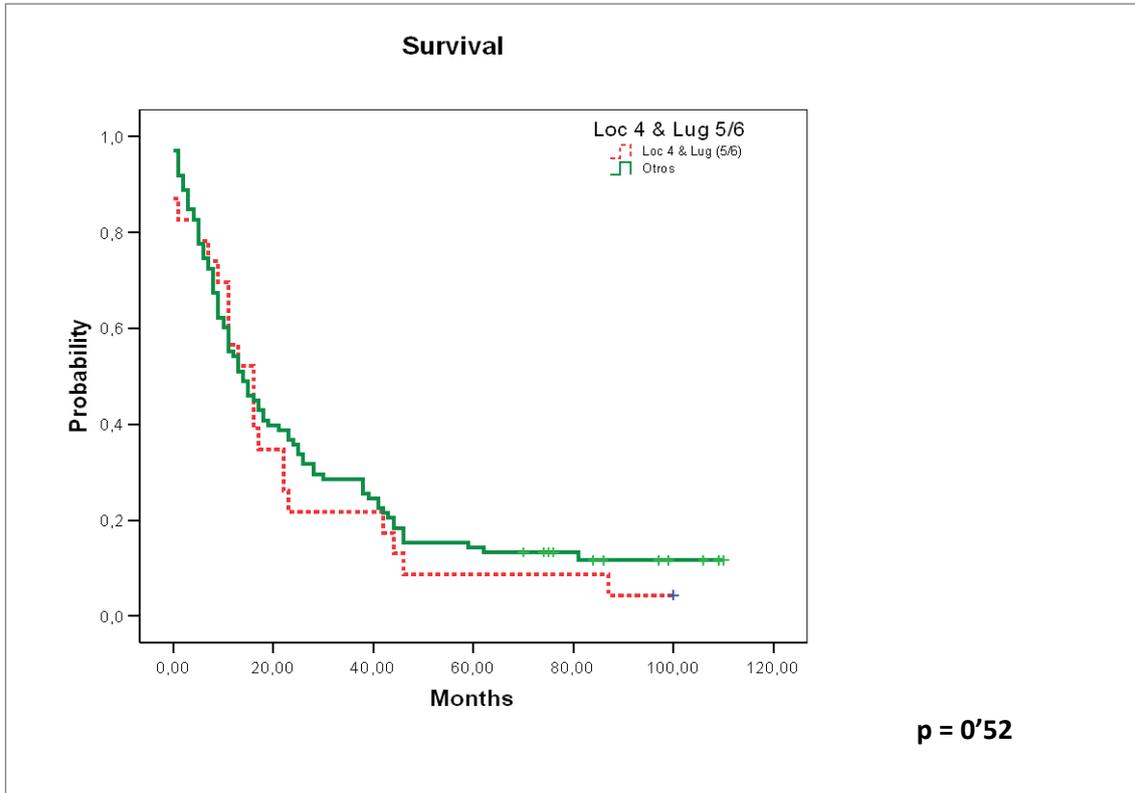


La supervivencia a 5 años de los pacientes con tumor en el lóbulo superior derecho y con afectación únicamente de la estación paratraqueal derecha baja es del 56'7% frente a los pacientes con afectación de otras estaciones ganglionares que es del 37'3% con una $p=0.05$ estadísticamente significativa.

En un segundo grupo estudiamos los pacientes con tumores en el lóbulo superior izquierdo y afectación de la estación subaórtica (nivel 5) o paraaórtica (nivel 6).

Serie 1

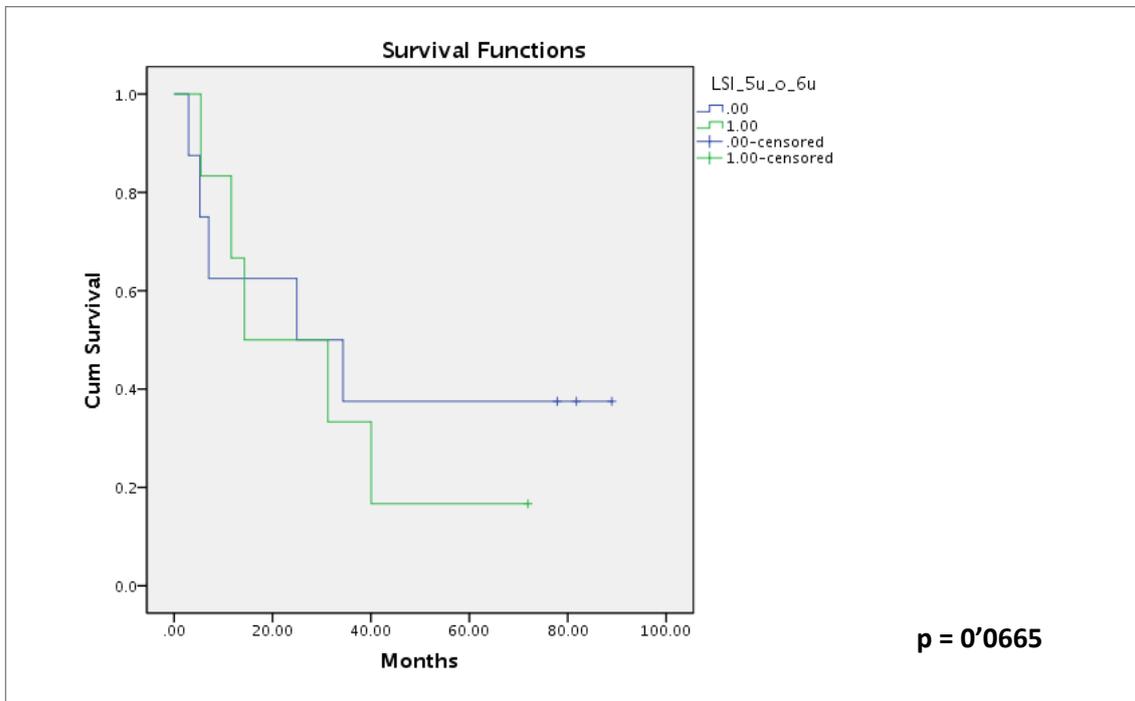
Gráfico 17.



La supervivencia a 5 años de los pacientes con tumor en el lóbulo superior izquierdo y afectación de la estación 5 o 6 es del 14% frente a los pacientes con afectación de otras estaciones ganglionares que es del 8'7%. A pesar de la tendencia a la mejor supervivencia de los pacientes con afectación de las estaciones 5 o 6 no es estadísticamente significativa $p=0'52$.

Serie 2

Gráfico 18.



La supervivencia a 5 años de los pacientes con tumor en el lóbulo superior izquierdo y afectación de la estación 5 o 6 es del 37'3% frente a los pacientes con afectación de otras estaciones ganglionares que es del 18'5%. En este caso, si bien no llegamos a una significación estadística la tendencia es mucho mayor con una $p=0'0665$.

El análisis estadístico pone de manifiesto que hay dos variables que tienen significación: la presencia de la afectación de múltiples estaciones ganglionares mediastínicas y la presencia de la afectación de la estación paratraqueal derecha en los tumores de los lóbulos superiores derechos que afecta positivamente a la supervivencia. La presencia de skip metástasis, la histología o el tamaño tumoral no afecta de forma significativa a la supervivencia.

6.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Serie 1

Multivariante Cox (modelo por pasos)

	OR	95% CI	p
N2			
1			
> 1	1'94	1'19-3'18	0'008

Este modelo pone en evidencia que la variable pN2 se comporta como único factor predictor de buen o mal pronóstico respecto a supervivencia.

Serie 2

Confirma que la única variable que se ha detectado como significativa es la pN2 ($p=0'003$) de manera que los pacientes pN2 >1 tienen una probabilidad 20'4 veces mayor de morir que los pacientes pN2 =1.

	OR	95% CI	p
N2			
1			
> 1	3'017	2'82-14'7	0'003

7. DISCUSIÓN

En la estadificación del cáncer de pulmón el número de niveles pN2 afectos no se ha tenido en cuenta para la estadificación en el sistema TNM-1997 y tampoco en la revisión TNM-2009⁶⁶, ni en el actual TNM-2016⁶⁷. Se cree que tanto el número de estaciones pN2 afectas como su localización anatómica son importantes factores pronósticos²³. El principal problema de la clasificación de los N2 es que incluye grupos muy heterogéneos⁶⁸ de manera que es difícil extraer conclusiones^{69,70}. Hace 2 décadas, Naruke, Martini y Pearson señalaron en sus estudios que la cirugía cura una pequeña proporción de estos pacientes⁷¹.

La mayoría de los estudios presentan una supervivencia a 5 años entre un 6-35% después de la cirugía apuntando como factores de mal pronóstico la presencia de N2 clínico, la afectación de múltiples niveles ganglionares, la histología de adenocarcinoma y la afectación subcarinal, si bien ésta última, algunos autores como Riquet et al⁷² consideran que se explica porque la estación ganglionar subcarinal se asocia a afectación multinivel de forma más frecuente 73% mientras que su afectación individual es del 34'5%.

Si bien, también es sabido que existen algunos pacientes con pN2 hallado intraoperatoriamente que pueden tener una mejor supervivencia a 5 años que alcance hasta un 30%. En este sentido, el grupo de Mútua de Terrassa⁷³ ha publicado recientemente un estudio que pretende analizar la supervivencia de los pacientes pN2 quirúrgico incidental. Este grupo realiza una cuidadosa selección de pacientes realizando a todos ellos PET y en un 75% mediastinoscopia +/- mediastinoscopia cervical extendida en los casos seleccionados. Tienen una baja tasa de pN2 incidental, tan solo del 5'5% que es inferior a la nuestra del 26'5% en la serie 1 y que del 9'62% en la serie 2 y también de la publicada en la literatura que oscila entre el 10% y el 35%. Hallan una supervivencia a 5 años en estos pacientes del 40% superior a la publicada en la literatura que explican por la estadificación preoperatoria y porque consiguen un 90% de resecciones completas. Concluyen diciendo que la tasa de pN2 incidentales debe ser baja si se realiza una cuidadosa estadificación mediastínica preoperatoria pero que no debe negarse la

resección pulmonar a estos pacientes si se puede realizar una resección completa. Como limitaciones del estudio podemos apuntar a la poca cantidad de pacientes incluidos que no permite realizar estudios de supervivencia en subgrupos según localización tumoral y de las adenopatías afectas.

Existe evidencia que la afectación de múltiples niveles pN2 o la afectación extracapsular tiene un peor pronóstico⁷⁴.

El lugar más frecuente para metastatizar es el más próximo al tumor según las rutas linfáticas descritas en la introducción. Sin embargo, en pacientes con múltiples estaciones pN2 afectas se hallan ganglios afectos fuera de las rutas linfáticas habituales.

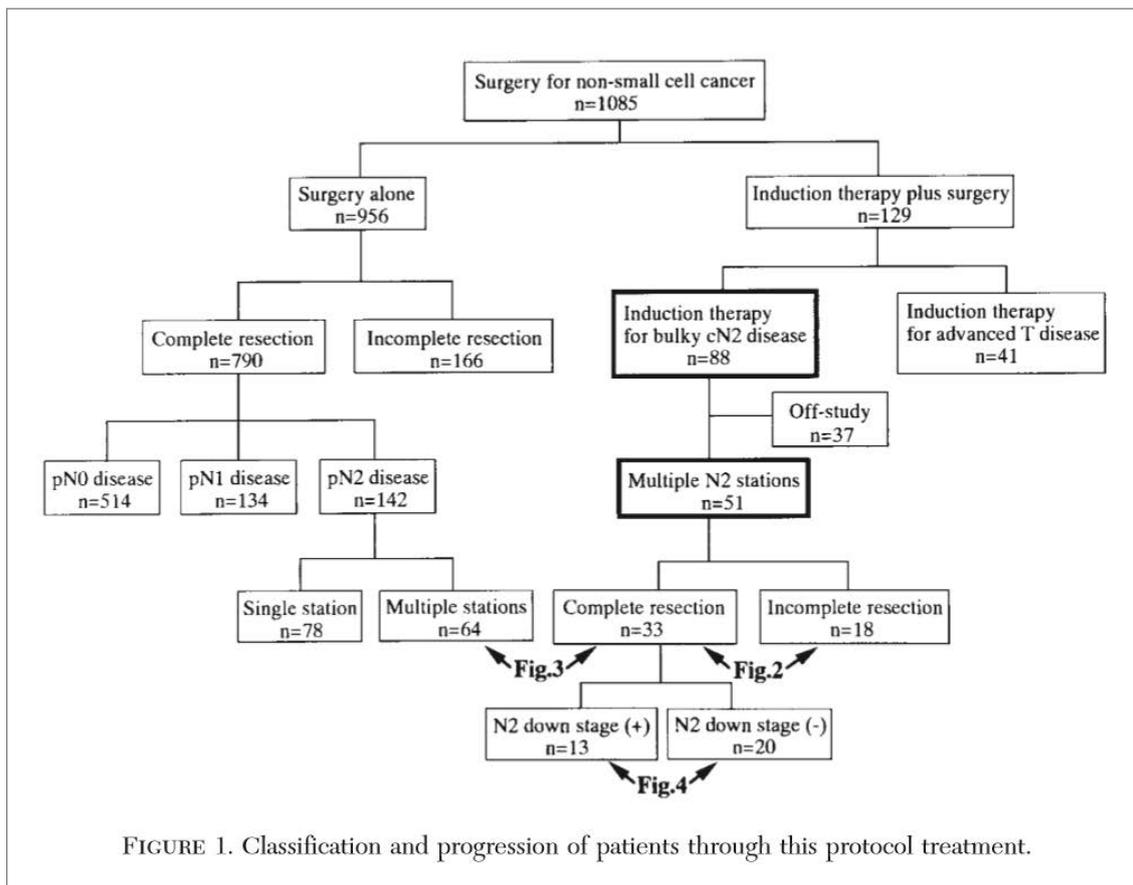
1. Único nivel pN2 vs múltiples niveles pN2.

Diferentes autores han comparado la supervivencia de los pacientes pN2 dependiendo del número de niveles ganglionares afectos. Así ya en 1991, Watanabe et al⁷⁵ hallan una supervivencia a 5 años del 35% para pacientes con una única estación pN2 afectada frente a un 7% para múltiples estaciones afectas. Defienden que el factor pronóstico más importante es la presencia de afectación ganglionar, su número y su localización. Posteriormente a estos autores han aparecido múltiples estudios que han demostrado esto también, aunque la mayoría de los estudios pertenecen a grupos japoneses. En nuestro estudio demostramos esto mismo en una población europea.

En este sentido, Andre et al⁵¹ en un estudio de 686 pacientes con N2 no confirmado de rutina con mediastinoscopia encuentran una supervivencia a 5 años del 34% en pacientes con una única estación ganglionar pN2 afectada y del 11% para pacientes con múltiples estaciones pN2 afectas. Presentan una supervivencia del 8% para los pacientes cN2 con un único nivel afecto frente a un 3% en los pacientes con varios niveles cN2 afectos. Defienden la creación de una subclasificación N2 para hacer este grupo de pacientes más homogéneo dado que los pacientes con una única estación afectada tienen una supervivencia que se aproxima más a la del estadio IIB y por lo tanto podrían beneficiarse inicialmente de un tratamiento quirúrgico seguido de tratamiento adyuvante frente a aquéllos con más de una estación ganglionar afectada que tienen una supervivencia más similar a la del estadio IIIB en los que debería plantearse un

tratamiento neoadyuvante y ofrecer la cirugía a aquellos pacientes que presenten respuesta a dicho tratamiento ya que consiguen una supervivencia a 5 años del 26%.

En la línea del estudio de Andre et al que defienden que los pacientes con cN2 que responden a un tratamiento neoadyuvante pueden beneficiarse de un tratamiento quirúrgico aparece el estudio de Okada et al⁷⁶ que incluyen 1085 pacientes cuya estadificación mediastínica se realiza mediante TAC torácica. Presentan una supervivencia a 5 años del 24 % en el conjunto de pacientes pN2 y del 39% en pacientes con una única estación pN2 afecta frente a un 11% si presentan más de una estación pN2 ($p=0'0001$). Lo interesante de este estudio es que incluyen 129 pacientes con cN2 bulky en un tratamiento neoadyuvante basado en un esquema de quimiorradioterapia seguido de resección quirúrgica consiguiendo un 65% de cirugías radicales con una supervivencia a 5 años del 33% frente a los pacientes con cirugía incompleta del 8% ($p=0'001$). Como factor pronóstico independiente hallan la negativización de las adenopatías mediastínicas tras tratamiento de inducción al igual que múltiples autores. Sin embargo, una de las limitaciones de su estudio es que los pacientes no están estadificados con mediastinoscopia, postura que defienden al igual que otros autores como Martini y Flehinger que señalan una supervivencia a 5 años del 30% en pacientes con pN2 y cirugía radical sin mediastinoscopia de estadificación. Watanabe et al⁷⁵ también incluyen sus pacientes sin mediastinoscopia previa consiguiendo cifras de supervivencia similares. Dichos autores defienden que la mediastinoscopia sólo permite la exploración del mediastino superior siendo dificultosa para el área subcarinal posterior que frecuentemente está afecta en los tumores de los lóbulos inferiores y por ello prescinden de su uso de forma rutinaria.



Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, Miyamoto Y et al. Induction therapy for non-small cell lung cancer with involved mediastinal nodes in multiple stations. Chest 2000;118:123-128.

Tras la publicación del estudio de Andre et al el grupo de Riquet⁷² presentó un estudio de 586 pacientes pN2 subclasificados entre afectación de una única estación ganglionar frente a múltiples estaciones ganglionares (definida como 2 o más) pero además subclasificó los pN2 en tres grupos:

- Grupo 1: micrometástasis
- Grupo 2: tamaño < 2 cm
- Grupo 3: tamaño > 2 cm (bulky).

Al igual que múltiples autores hallan que la supervivencia a 5 años para la afectación de una única estación ganglionar es de 28'5% comparada con el 17'2% de la afectación de múltiples estaciones (p=0'0002).

Sin embargo encuentran resultados curiosos en la subclasificación que hacen y es que las micrometástasis tienen un peor pronóstico que el resto de grupos con una

supervivencia cercana a la del bulky sugiriendo que las micrometástasis tienen un comportamiento biológico diferente y que tal vez no confieren tan buen pronóstico como se creía.

Ichinose et al⁷⁷ en un estudio de 402 pacientes N2 no confirmado de rutina con mediastinoscopia y que no han recibido tratamiento de inducción hallan diferencias en la supervivencia en cuanto al número de estaciones ganglionares afectas así como según la localización tumoral. La supervivencia a 3 años y 5 años en pacientes con una sola estación pN2 fue del 51% y 43% respectivamente. Mientras que la supervivencia a 3 años y 5 años de los pacientes con más de una estación pN2 fue del 32% y 17% respectivamente ($p < 0.0001$).

Inoue M et al⁷⁸ estudian la supervivencia y los factores pronósticos de 154 pacientes pIIIA, en los que tampoco realizan mediastinoscopia de forma rutinaria, intervenidos con cirugía radical en los que 22 han recibido tratamiento de inducción y 46 tratamiento adyuvante. La supervivencia global a 3 y 5 años fue del 45'3% y 28'1% respectivamente. Sin embargo, hallan algunos datos interesantes. La supervivencia a 5 años en pacientes con una única estación ganglionar pN2 fue del 42'7% frente a un 15'5% para pacientes con múltiples estaciones pN2.

Casali et al⁶⁸ en su estudio incluyen 183 pacientes evaluados mediante TAC ya que únicamente realizaban mediastinoscopia en aquellos pacientes en los que la TAC era patológica. Sólo incluyen pacientes con pN2 que consideran incidentales ya que la cirugía se ofrece a pacientes con cN0-cN1. Los pacientes en los que la TAC o bien la mediastinoscopia fue positiva se consideraron cN2 y no se incluyeron en el estudio. Hallan una mejor supervivencia a 5 años en pacientes con una única estación pN2 ganglionar afecta (23'8%) frente a aquellos con múltiples estaciones pN2 afectas (14'7%) con una $p = 0.034$.

Kim et al⁷⁹ en su estudio de 217 pacientes diferencian entre tres grupos teniendo en cuenta el concepto de "zona ganglionar" definido como zona ganglionar alta (mediastino superior), zona aortopulmonar (niveles 5 y 6), zona ganglionar subcarinal y zona ganglionar baja (mediastino inferior). Presentan 153 pacientes con afectación de una única zona ganglionar, 49 pacientes con afectación de dos zonas ganglionares y 15

pacientes con afectación de tres zonas ganglionares. La supervivencia a 5 años es significativamente superior para el grupo de pacientes con una única zona ganglionar afecta ($p < 0.001$) mientras que los grupos con dos o tres zonas ganglionares tenían unas supervivencias parecidas⁷⁹. Sin embargo, analizan dentro de las zonas ganglionares los pacientes con una o más estaciones afectas y en este caso no hallan diferencias estadísticamente significativas. La supervivencia a 5 años global (sin diferenciar entre el número de estaciones ganglionares afectas) fue de 36'5%. En dicho estudio el grupo con tratamiento adyuvante a la cirugía presenta una supervivencia global mejor frente a los pacientes que no se sometieron a un tratamiento adyuvante, pero, como los propios autores señalan, probablemente sea debido a que los pacientes tratados son más jóvenes y mujeres. Sin embargo en este estudio no queda muy clara la inclusión de pacientes ya que parece que estadifican como cN2 todos los pacientes que en la TAC presentan adenopatías > 1 cm de diámetro en el eje corto o captación $SUV > 2.5$ en la PET-TAC sin realizar mediastinoscopia de confirmación de forma rutinaria y tampoco aplican tratamiento adyuvante a todos los pacientes que resultan ser pN2 sólo a un 50% de éstos.

Suzuki et al⁸⁰ en su estudio de 173 pacientes pIIIA N2 evaluados mediante TAC (incluyen pacientes cN0-N1 y pacientes cN2) presentan una supervivencia global del 30%. La supervivencia a 5 años de los pacientes con una única estación pN2 afecta es del 35% mientras que para los pacientes con múltiples pN2 afectas es del 19% con una $p=0.041$ que también resulta estadísticamente significativa.

Yano et al⁸⁹ determinan en su estudio cuáles con las variables asociadas a una mayor supervivencia en pacientes pN2. Incluyen 111 pacientes evaluados mediante TAC sin mediastinoscopia. Encuentran que las variables asociadas a una mejor supervivencia en pacientes pN2 son: cN0 (por lo tanto, los pacientes pN2 incidentales tienen un mejor pronóstico) con una $p=0.031$, pT1 ($p=0.004$), la presencia de skip metástasis sin afectación hilar ($p=0.028$) y la afectación de una única estación ganglionar pN2 ($p=0.044$).

Vansteenkiste et al⁸¹ en su estudio incluyen 140 pacientes a los cuáles realizan mediastinoscopia en el caso de histologías diferentes de carcinoma escamoso y en los

casos de carcinoma escamoso con ganglios aumentados de tamaño en la TAC o bien en casos de cT3-T4 (realizan un total de 87 mediastinoscopias). Presentan una supervivencia global a 5 años del 20'8%. Los pacientes con más de una estación pN2 afecta tienen un peor pronóstico (RR=1'68). La localización de dichas estaciones ganglionares no es relevante excepto en los casos de afectación subcarinal que empeora el pronóstico. Ya veíamos anteriormente como Andre et al⁷¹ también señalan un peor pronóstico en los pacientes con afectación subcarinal.

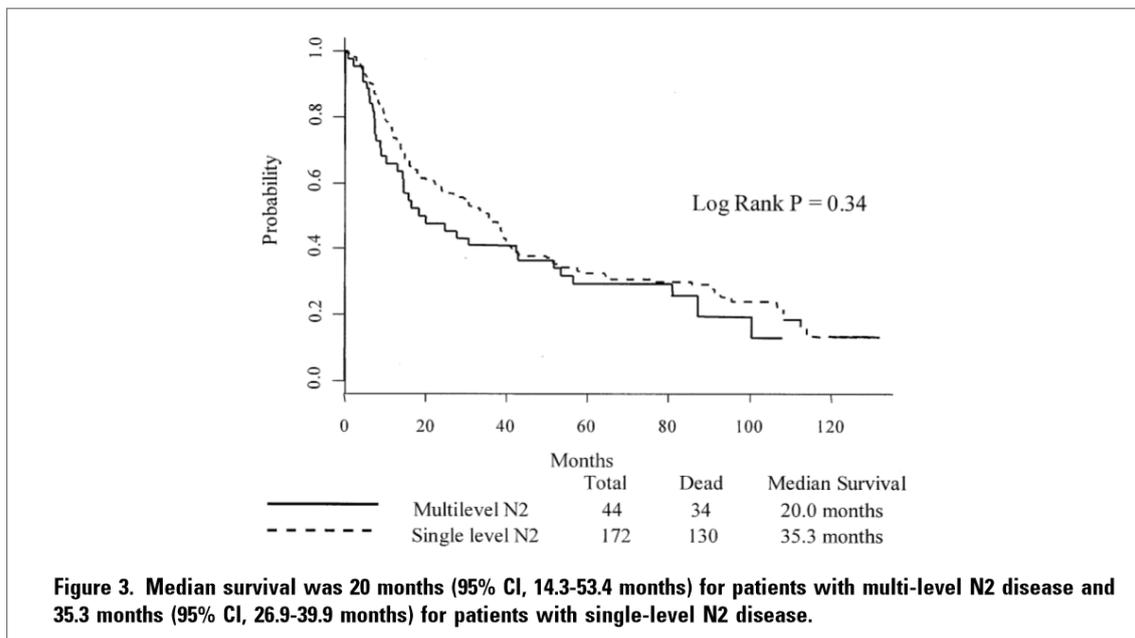
Misthos et al⁹¹ analizan 302 pacientes estadio pIIIA-pN2 todos ellos hallazgos incidentales intraoperatorios. Encuentran que los pacientes con una única estación pN2 afecta tienen mejor pronóstico y supervivencia a 3 años ($p<0'001$) siendo éste el único factor independiente favorable en la supervivencia en el análisis multivariante.

Cerfolio et al¹⁰² analizan 148 pacientes estadificados mediante TAC torácica de 5 mm y PET-TAC con pN2 incidental. Hallan una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la supervivencia a 5 años en los pacientes con una única estación pN2 afecta (40%) frente a los pacientes con múltiples estaciones pN2 afectas (25%) con una $p=0'028$. Al igual que otros muchos estudios en el análisis multivariante la única variable predictora de supervivencia es la afectación de múltiples estaciones pN2. Defienden igualmente que estos pacientes estadificados con las últimas técnicas de imagen no precisarían de la realización rutinaria de mediastinoscopia, EUS o EBUS ya que constituyen un grupo de buen pronóstico dentro del conjunto de los N2 y porque no está probada el beneficio de la quimioterapia neoadyuvante en este grupo.

Lee et al⁹⁴ analizan retrospectivamente 358 pacientes pIIIA-IIIB pN2 estadificados con TAC torácica. 296 pacientes fueron estadificados con estadio pIIIA y 96 con estadio pIIIB. La supervivencia global a 5 años de los pacientes pIIIA fue del 29'1% y la de los pacientes pIIIB fue del 15'5% con una $p=0'011$. Comparan en el estadio IIIA la supervivencia en los pacientes con una única estación pN2 afecta (33'8%) frente a los pacientes con múltiples estaciones pN2 afectas (20'4%) siendo estadísticamente significativa con una $p=0'016$. Pero, lo interesante de este estudio es que cuando se compara la supervivencia a 5 años de los pacientes IIIA con múltiples estaciones pN2 afectas con los pacientes IIIB no hallan diferencias estadísticamente significativas ($p=0.585$).

Uehara et al⁸² al igual que en los estudios previos también encuentran una mejor supervivencia en los pacientes con una única estación pN2 afecta frente a múltiples con una $p=0.011$.

Keller et al⁷⁴ incluyen en su estudio 223 pacientes pN2 y comparan la supervivencia de éstos con los pacientes pN1. La supervivencia a 5 años de los pacientes pN1 es del 52% mientras que en los pacientes pN2 con un único nivel afecto es de 32% con una $p=0.02$. A diferencia de otros autores no hallan diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de los pacientes con una única estación pN2 afecta frente a aquéllos con múltiples estaciones pN2 afectas ($p=0.34$). No explican por qué en el resto de estudios esta diferencia es estadísticamente significativa y en el suyo no simplemente recomiendan que la subclassificación de los pN2 debería realizarse no teniendo en cuenta únicamente el número de estaciones afectas sino también en relación a la localización del tumor primario.



Keller SM, Vangel MG, Wagner H, Schiller JH et al. Eastern Cooperative Oncology Group. Prolonged survival in patients with resected non-small cell lung cancer and single-level N2 disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:130-7.

Sonobe et al⁸³ incluyen en su estudio 496 pacientes pIIIA-pN2 aunque no explican el método de estadificación. El 59.3% de los pacientes presentan afectación de una única estación pN2 y el 40.7% de más de una estación pN2. Tienen un 50% de pacientes con skip metástasis y otro 50% de pacientes sin skip metástasis. Lo novedoso de su estudio

es que definen el pN2 localizado como aquel que afecta directamente al territorio de drenaje del tumor primario observándolo en un 74'4% y el pN2 extendido es aquel que no corresponde al territorio de drenaje típico del tumor primario en un 25'6% de los pacientes. En su estudio la afectación de una única estación pN2 o múltiples no afecta a la supervivencia global ($p=0'1335$) sólo afecta al periodo libre de enfermedad ($p=0'0049$) siendo mejor en el caso de una única estación pN2 afecta. En cambio sí que encuentran que la extensión pN2 está directamente relacionada con un peor pronóstico ($p=0'0184$).

En esta línea Kawasaki et al⁸⁴ en una serie de 121 pacientes tampoco encuentran diferencias estadísticamente significativas en los pacientes con una única estación pN2 afecta frente a los pacientes con más de una estación pN2 afecta ($p=0'698$). Aunque éste estudio tiene varias limitaciones como son que se trata de una serie analizada retrospectivamente y en el que no estadifican a sus pacientes con mediastinoscopia y el PET lo introducen a partir del 2004.

Así vemos como en la mayoría de los estudios la afectación de una única estación pN2 tiene mejor pronóstico que la afectación de múltiples estaciones pN2. Tres estudios el de Keller et al⁷⁴, el de Sonobe et al⁸³ y el de Kawasaki et al⁸⁴ no demuestran en su población dichos hallazgos. Lo llamativo de todos los estudios es que no realizan mediastinoscopia de rutina al igual que en nuestro estudio (15%) y sin embargo consiguen supervivencias nada despreciables en los pacientes con una única estación pN2 afecta.

2. Supervivencia en tumores localizados en lóbulos superiores y única estación ganglionar pN2.

En nuestro estudio hemos demostrado tanto en la serie 1 como en la serie 2 que los tumores localizados en el lóbulo superior derecho que tienen afectación únicamente de la estación paratraqueal derecha tienen una mejor supervivencia a 5 años con una $p=0'006$ y $p=0'05$ respectivamente. Sin embargo no hemos conseguido demostrar dicha mejora de la supervivencia en los tumores del lóbulo superior izquierdo con afectación de una única estación 5 o 6 con una $p=0'52$ y $p=0'0665$ como ocurre en numerosos estudios^{40,72,68,87,74,77,78,80,81}.

Table 106-8. Series Reporting Postsurgical Survival Rates in Patients with Left Upper Lobe Tumors Associated with N2 Lymphadenopathy Confined to the Subaortic Station (Level 5)

Report	Dates	Staging	Operated Left Upper Lobe N2		Comments
			N	5-yr (%)	
Patterson et al (1987)	1968–1985	Med	All: 35 CR: 23 IR: 12	28 42 NS	Two cases of small cell; one a long-term survivor; radiation therapy in 57%
Watanabe et al (1991d)	1973–1990	Variable	38	21	Limited to CR
Cybalsky et al (1992)	1982–1988	CT scan	All: 32 cN2: 16	20 NS	Adj rx in most
Nakanishi et al (1997)	1979–1994	Radiography CT scan Bronch Med	6	80	21% 5-year survival for total group of unsuspected pN2

N, number of cases; 5-yr, percentage survival at 5 years; Med, mediastinoscopy, anterior mediastinoscopy/-otomy, or both; Bronch, bronchoscopy; cN2, clinical N2; RT, radiation therapy; adj rx, postoperative adjuvant therapy; CR, complete resection; IR, incomplete resection.

Ponn RB, LoCicero III J and Daly BDT. Surgical treatment of non-small cell lung cancer. In: General Thoracic Surgery. Thomas W. Shields, ed. Volume 2. 6 edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2005. pg 1548-1587.

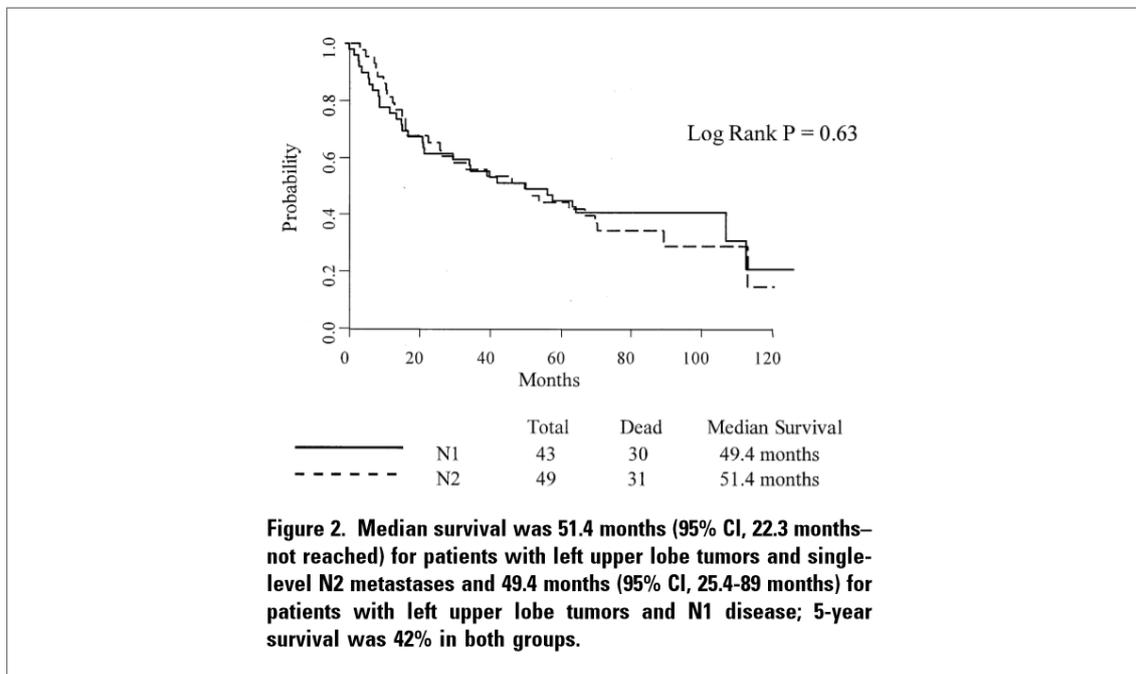
Riquet et al⁷² hallan con más frecuencia la afectación de una única estación ganglionar en los tumores del lóbulo superior derecho.

Casali et al⁶⁸ encuentran una mejor supervivencia en pacientes con tumores en lóbulo superior derecho o lóbulo medio y afectación de la estación paratraqueal derecha (31'8%) y en pacientes con tumores en lóbulo superior izquierdo y afectación de las estaciones 5 y/o 6 (26'9%) frente a aquellos pacientes con tumores en lóbulos inferiores y afectación de estaciones ganglionares bajas (15'7%) con una $p=0'002$.

Misthos et al⁹¹ encuentran para los tumores del lóbulo superior derecho una mejor supervivencia a 3 años en los casos de afectación pN2 regional ($p=0'024$) si sólo hay una estación pN2 afecta ($p<0'001$) y si presentan skip metástasis ($p0'0001$).

Keller et al⁷⁴ hallan que la supervivencia a 5 años de los pacientes con neoplasia en lóbulo superior izquierdo y afectación de una única estación ganglionar (5 o 6) se aproxima a la de los pacientes pN1 siendo en ambos grupos del 42% ($p=0'63$). La supervivencia a 5 años en los pacientes con tumores en el lóbulo superior izquierdo y afectación de una única estación ganglionar pN2 es mejor que la de los pacientes con múltiples estaciones pN2 afectas siendo estadísticamente significativa ($p=0'06$). Esta mejor supervivencia no la encuentran en los pacientes con tumores en el lóbulo superior derecho y afectación de la estación paratraqueal derecha aunque como veremos más adelante sí que los pacientes con tumores en los lóbulos superiores tienen con más

frecuencia skip metástasis y en este caso tienen mejor pronóstico. Concluyen señalando que parece que el nivel ganglionar en relación a la localización del tumor primario influye en la supervivencia. Defienden la linfadenectomía mediastínica reglada frente al muestreo ganglionar por la mayor posibilidad de detectar afectación multinivel de los pN2.



Keller SM, Vangel MG, Wagner H, Schiller JH et al. Eastern Cooperative Oncology Group. Prolonged survival in patients with resected non-small cell lung cancer and single-level N2 disease. J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 128:130-7.

Ichinose et al⁷⁷ encuentran que la supervivencia a 5 años para los pacientes con tumores en LLSS fue del 34'6% y si tenemos sólo en cuenta los pacientes con una única estación ganglionar afecta fue del 53'5% (supervivencia similar a los pacientes N1). Si diferenciamos entre hemitórax, la supervivencia a 5 años para pacientes con tumor en LSI y una única estación ganglionar (nivel 5 o 6) afecta fue del 70% y para los pacientes con tumores en LSD (nivel ganglionar 4) fue del 55'4%. En el análisis multivariante describen la edad, la histología, la localización del tumor, cN y el nivel N2 como factores pronósticos independientes. Como conclusión los pacientes con carcinoma epidermoide de LLSS y con una única estación ganglionar afecta que se pueden beneficiar de una cirugía completa presentan una supervivencia a 5 años similar a los pacientes N1.

Inoue et al⁷⁸ hallan una supervivencia a 5 años del 53'5% en pacientes con tumores en los lóbulos superiores y una única estación pN2 afecta frente a un 17% en los pacientes con múltiples estaciones pN2 afectas. También analizan la supervivencia en función del hemitórax afecto así los pacientes con tumores en lóbulo superior derecho y una única estación pN2 afecta presentan una supervivencia a 5 años del 55'4% y los pacientes con tumores en lóbulo superior izquierdo y una única estación pN2 afecta del 70% (p=0'50).

Suzuki et al⁸⁰ analizan también la influencia de la localización tumoral y el nivel pN2 afecto. Así en los pacientes con tumores en el lóbulo superior izquierdo con afectación de ganglios en la región aórtica tienen una supervivencia a 5 años del 40% aunque no es estadísticamente significativa.

Vansteenkiste et al⁸¹ no consiguen demostrar un mejor pronóstico en pacientes con tumores en lóbulo superior izquierdo y afectación de niveles 5 o 6 con una supervivencia a 5 años del 21% que no es estadísticamente significativa.

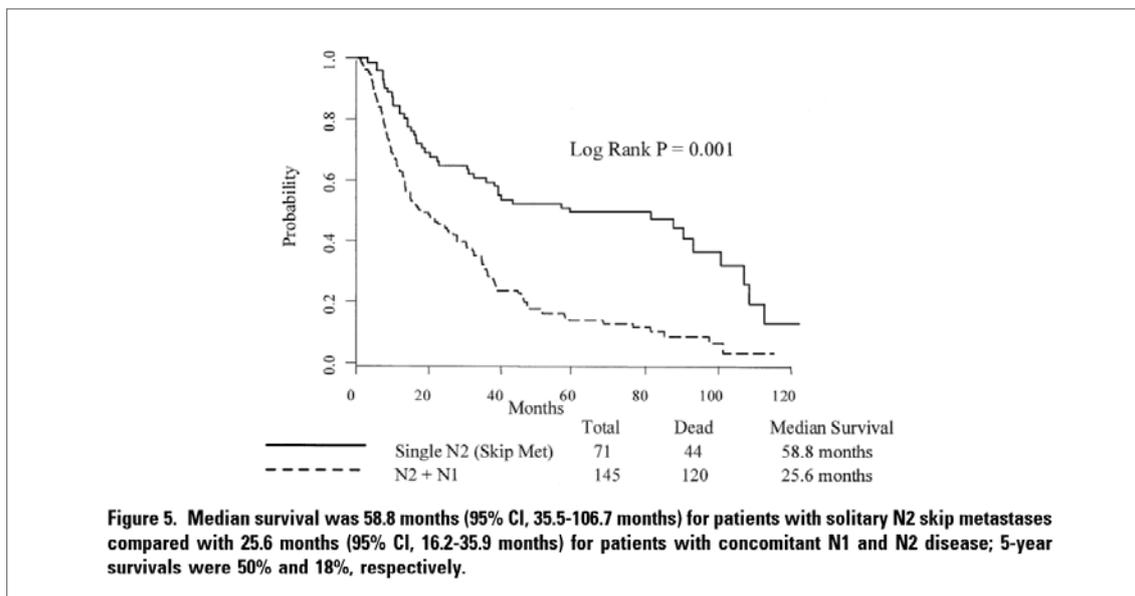
Dados estos hallazgos se podría proponer que los pacientes con tumores en los lóbulos superiores con una única estación ganglionar afecta (4R, 5 o 6) podrían beneficiarse de un tratamiento quirúrgico como primera opción terapéutica seguido de un tratamiento adyuvante. Mientras que los pacientes con múltiples estaciones cN2 y tumores localizados en lóbulos inferiores serían candidatos a tratamiento neoadyuvante y revaloración quirúrgica. En este momento juegan un papel muy importante las nuevas técnicas de estadificación mediastínica.

Al igual que otros autores^{68,72,85} hallamos que el LSD y el LM metastatizan hacia los ganglios del mediastino superior, que el LSI lo hace hacia los aórticos y en nuestro caso tanto el LID como el LII metastatizan hacia los ganglios del mediastino inferior, a diferencia de lo que describen Casali et al⁶⁸ que si bien encuentran una tendencia a metastatizar a los ganglios del mediastino inferior en los tumores localizados en el LID, en el caso del LII hallan una diseminación hacia cualquier región. A pesar de que pueda parecer prometedor el hecho de que si existe un territorio ganglionar al que metastatizan con mayor frecuencia los tumores localizados en determinados lóbulos se debe tener especial cuidado en los tumores localmente avanzados ya que pueden comportarse de forma más agresiva⁸⁵.

3. Skip metástasis

En cuanto a la presencia de “skip metástasis”, definidas éstas como la presencia de infiltración en adenopatías mediastínicas sin afectación de adenopatías hiliares parece que tienen un mejor pronóstico⁸⁶. A pesar de que en los últimos años numerosos estudios se han publicado en relación a este tema, la incidencia exacta, el significado clínico y la interpretación patológica y oncológica continúan siendo desconocidas⁸⁷. En nuestro estudio no conseguimos demostrar que la presencia de skip metástasis confiera un mejor pronóstico $p=0'18$.

Keller et al⁷⁴ al igual que otros autores encuentran diferencias estadísticamente significativas en los pacientes con “skip metástasis”. Así los pacientes con afectación pN2 sin afectación pN1 tienen una supervivencia a 5 años del 50% mientras que los pacientes con afectación pN2 y pN1 tienen una supervivencia del 18% ($p=0'001$). No distinguen entre un único nivel o varios niveles de afectación pN2 y estos hallazgos se limitan para los pacientes con tumores en los lóbulos superiores.



Keller SM, Vangel MG, Wagner H, Schiller JH et al. Eastern Cooperative Oncology Group. Prolonged survival in patients with resected non-small cell lung cancer and single-level N2 disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:130-7.

Yoshino et al⁸⁸ encuentran un 30% de “skip metástasis”, con una supervivencia a 5 años en los pacientes con “skip metástasis” del 35% frente a un 13% en los pacientes con pN1 y pN2 ($p=0'054$); explican esta mayor supervivencia porque los pacientes con “skip

metástasis” tienen menos afectación mediastínica (normalmente, sólo presentan una estación ganglionar afecta).

Yano et al⁸⁹ encuentran como factores pronósticos en la supervivencia de pacientes pN2; la presencia de “skip metástasis” ($p=0'028$), la afectación de una única estación ganglionar ($p=0'044$) y cN0-pN2 con una supervivencia a 5 años del 34'5% ($p=0'031$). Defienden la linfadenectomía mediastínica sistemática para prolongar la supervivencia de estos pacientes.

En el estudio de Ohta et al⁹⁰ se incluyen 94 pacientes con afectación de un único nivel pN2 de los cuales 33 eran cN2 diagnosticada mediante mediastinoscopia. 55 pacientes presentan “skip metástasis”. Los lóbulos superiores tienen con más frecuencia “skip metástasis” ($p=0'0041$) y la supervivencia a 5 años en los pacientes con “skip metástasis” frente a los que no la presentan es del 33'4% y del 19'8% respectivamente ($p=0'0189$). También estudian la supervivencia a 5 años en los pacientes con una única estación ganglionar pN2 afecta y cirugía completa que es del 27'1%.

Ichinose et al⁷⁷ encuentran una alta incidencia de “skip metástasis”, en particular, en un 30% de los tumores del lóbulo medio y lóbulos inferiores con una única estación pN2 afecta a diferencia del resto de estudios incluido el nuestro.

Casali et al⁶⁸ al igual que en nuestro estudio hallan con mayor frecuencia skip metástasis en los lóbulos superiores. No encuentran diferencias estadísticamente significativas. Así los pacientes con skip metástasis tienen una supervivencia a 5 años del 26'4% mientras que en los pacientes sin skip metástasis es del 18'5% con una $p=0'163$.

Sonobe et al⁸³ no encuentran una mejor supervivencia en los pacientes con skip metástasis $p=0'1335$ sin embargo sí que los pacientes con skip metástasis tienen un periodo libre de enfermedad más largo $p=0'0109$.

Y por último Misthos et al⁹¹ en su estudio no encuentran que la presencia de skip metástasis confiera un mejor pronóstico. Así la supervivencia a 5 años de los pacientes con skip metástasis es del 27'3% frente a un 30'1% de los pacientes que no presentan skip metástasis con una $p=0'647$.

Precisamente la investigación de las skip metástasis y del ganglio centinela ha suscitado varios estudios. El ganglio centinela se describe como el primer ganglio linfático donde llega el drenaje de un tumor sólido y es el lugar más frecuente de micrometástasis. Es más, cuando no se hallan metástasis en el ganglio centinela, es muy probable que no estén presentes en otras localizaciones. Constituye el procedimiento estándar para el cáncer de mama y el melanoma. Sin embargo, en el cáncer de pulmón no está estandarizado y su beneficio es discutible.

Nomori et al identifican como ganglio centinela aquéllos específicos del lóbulo; así para el lóbulo superior derecho lo son los ganglios pretraqueales o paratraqueales, para el lóbulo superior izquierdo los aórticos y para los lóbulos inferiores los subcarinales. Sin embargo, muchos trabajos muestran que no hay un camino definido y establecido en el drenaje linfático dependiendo de la localización del tumor primario.

En el estudio de Kim et al⁹² inyectan (99mTc-MSA) como trazador 3 horas antes de la cirugía en el área peritumoral guiado por TAC y posteriormente realizan una PET. Determinan la captación in vivo y ex vivo que muestra una concordancia del 72'5%⁹².

La presencia de skip metástasis ha sido reportada en un 20-40% de los pacientes atribuyéndose a un drenaje linfático directo del pulmón hacia el mediastino a través de la pleura sin pasar por los ganglios hiliares.

Los autores obtienen los siguientes resultados:

- Han podido identificar ganglio centinela en un 95'2% de los casos.
- La media de ganglios centinelas ha sido de 2'3 +/- 1'1 estaciones por paciente.
- Los ganglios centinelas fueron detectados en el mediastino en el 12'5% de los pacientes, en el 30% sólo en el hilio (siendo los interlobares los más frecuentes con un 52'5%) y en el 57'5% tanto en el hilio como en el mediastino.
- 4 pacientes con tumores en el lóbulo superior derecho presentaron como ganglio centinela las regiones pretraqueales o paratraqueales (57'14%).

- 3 pacientes con tumores en el lóbulo medio presentaron como ganglio centinela la estación subcarinal (75%).
- 6 pacientes con tumores en el lóbulo inferior derecho presentaron ganglio centinela en la estación subcarinal, paraesofágica o en el ligamento pulmonar (66'7%).
- 8 pacientes con tumores en el lóbulo superior izquierdo presentaron el ganglio centinela en las estaciones subaórticas o paraaórticas (88'9%).
- 8 pacientes con tumores en el lóbulo inferior izquierdo presentaron el ganglio centinela en la estación subcarinal, paraesofágica o en el ligamento pulmonar (72'7%) y 3 de ellos en las estaciones subaórticas o paraaórticas (27'3%) que no son territorio específico de drenaje. Y concuerda con los datos descritos por otros estudios en los que parece que el lóbulo inferior izquierdo tiene un territorio de drenaje linfático menos establecido.

Por los datos aportados por los autores parece que se podría plantear limitar la disección ganglionar al hilio y al territorio mediastínico de drenaje pero presentan muy pocos casos.

Parece que la identificación del ganglio centinela con ^{99m}Tc -MSA puede obtener buenos resultados y tiene la ventaja de ser simple en su utilización.

4. Afectación pN1 asociada a afectación diferentes niveles pN2

El único estudio publicado en la literatura que hace referencia a la afectación de pN1 en relación a una o más estaciones pN2 afectas es el de Legras et al⁹³ que incluye un total de 871 pacientes pN2 estadificados con mediastinoscopia y de los cuales 238 eran cN0, 96 cN1 y 537 cN2. En relación a la afectación o no de pN1 un total de 258 pacientes presentaban skip metástasis (30%) y 613 no presentaban skip metástasis y por lo tanto eran pN1pN2. Llama la atención que de los pacientes cN0 y por lo tanto, pN2 incidental con más frecuencia tienen sólo una estación pN2 afectada ($p=0'013$). La supervivencia a 5 años en el global de los pacientes pN2 fue del 25'4% y si desglosamos por los grupos que han analizado en el caso de los pacientes con skip metástasis (pNON2) fue del 34%

mientras que en los pacientes no skip metástasis (pN1pN2) fue del 21% con una $p < 0'001$. Si además de la afectación pN1 tenemos en cuenta el número de estaciones pN2 afectas también encuentran diferencias estadísticamente significativas. Así los pacientes con skip metástasis (pN0pN2) pero una única estación pN2 afecta tienen una supervivencia a 5 años del 36'3%, en el caso de más de una estación pN2 afecta la supervivencia es del 27'8%. En los pacientes sin skip metástasis (pN1pN2) con una única estación pN2 afecta tienen una supervivencia a 5 años del 26'3% y en los pacientes con más de una estación pN2 afecta la supervivencia es de 14'3% ($p < 0'001$). Por lo tanto, definen como buen pronóstico los pacientes con skip metástasis y una única estación pN2 afecta, pronóstico intermedio los pacientes con skip metástasis y más de una estación pN2 afecta y los pacientes no skip metástasis pero con una única estación pN2 afecta y como pobre pronóstico los pacientes no skip metástasis y que además presentan más de una estación pN2 afecta.

En nuestro caso y debido al poco número de pacientes no pudimos realizar un estudio tan exhaustivo y no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas.

5. Histología asociada a niveles ganglionares

En nuestro estudio hallamos una tendencia a una mejor supervivencia en los pacientes con histología de adenocarcinoma aunque no es estadísticamente significativa. En cuanto a esta variable existen discrepancias en la literatura. También encontramos con más frecuencia que el carcinoma escamoso se asocia a una única estación ganglionar y que el adenocarcinoma se asocia con mayor frecuencia a skip metástasis.

Casali et al⁶⁸ al igual que en nuestro estudio encuentran que el carcinoma escamoso se asocia con mayor frecuencia a una única estación pN2 afecta sin embargo también encuentran mayor asociación a skip metástasis a diferencia de nuestro estudio que es más frecuente en la histología de adenocarcinoma.

Watanabe et al⁷⁵ no encuentran diferencia en la supervivencia a 5 años en pacientes con histología epidermoide (22%) frente a adenocarcinoma (24%).

Ichinose et al⁷⁷ encuentran diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia a 5 años de los pacientes con carcinoma escamoso (39'6%) frente a los pacientes con carcinoma de células grandes (18'2%) con una $p=0'0200$. Sin embargo no hallan diferencias estadísticamente significativas entre el carcinoma escamoso y el adenocarcinoma (supervivencia a 5 años del 23'9%) aunque parece que hay una tendencia a una mejor supervivencia en el carcinoma escamoso con una $p=0'0826$.

Inoue et al⁷⁸ también encuentran una mejor supervivencia en los pacientes con carcinoma escamoso frente a los pacientes con otros tipos de histología. Hecho coincidente con los estudios de Vansteenkiste y Goldstraw mientras que no hallan dichas diferencias Suzuki, Martini i Nakanishi.

Kim et al⁷⁹ no hallan diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global en función de la histología. Sin embargo sí que encuentran que la supervivencia es mejor en el carcinoma escamoso con afectación de una única zona ganglionar ($p<0'001$) en cambio, no hallan dichas diferencias en la histología de adenocarcinoma.

Este hallazgo no coincide con lo descrito en la literatura así Andre et al⁷¹ encuentran una supervivencia a 5 años del 20% en pacientes pN2 e histología de epidermoide y del 13% en pacientes con histología de adenocarcinoma. No diferencian el número de estaciones pN2 afectas.

Vansteenkiste et al⁸¹ al igual que la mayoría de autores también encuentran una mejor supervivencia a 5 años en los pacientes pN2 con histología de escamoso que en el caso de adenocarcinoma ($p=0'03$) sin embargo debido al poco número de pacientes no pueden subdividir en función del número de estaciones pN2 afectas.

6. Cirugía radical

En nuestra serie no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes en los que se ha alcanzado cirugía radical y en los que no se ha conseguido, sin embargo, existe una tendencia a una mejor supervivencia en los pacientes con cirugía radical a partir de los 3 años. En lo que coinciden todos los estudios es en que se

consigue una mejor supervivencia con una cirugía radical y que es más fácil conseguir una cirugía radical en pacientes con pN2 insospechado que en pacientes cN2⁷⁵.

En nuestra serie la cirugía radical es del 68'5% en la serie 1 que sube hasta un 87% en la serie 2 similar a la de otros estudios así Watanabe et al⁷⁵ consiguen una cirugía radical en el 66% los pacientes pN2 insospechados. Okada et al⁷⁶ consiguen una cirugía radical en el 73% de los pacientes aunque incluyen desde pacientes pN0 a pacientes bulky pN2.

Vansteenkiste et al⁸¹ consiguen un 80'7% de resecciones radicales, si dividen entre los pacientes con mediastinoscopia negativa y que por lo tanto son cN0-N1 y pN2 incidentales alcanzan una radicalidad del 85'3% mientras que en los pacientes con mediastinoscopia positiva y por lo tanto cN2-pN2 es del 63'2%. La supervivencia a 5 años de los pacientes con cirugía radical fue del 24'9% mientras que en los pacientes con cirugía incompleta fue del 3'7% ($p=0'002$).

Otros autores como Suzuki et al⁸⁰ describen otras variables asociadas con el pronóstico como son el tamaño tumoral y la afectación subcarinal. Variables que nosotros no encontramos relacionadas con el pronóstico.

En nuestro estudio por la muestra pequeña no pudimos realizar una comparación entre la supervivencia entre el estadio IIIA multinivel y el estadio IIIB. Lee et al realizan esta comparación obteniendo que la supervivencia a 5 años para los pacientes con estadio IIIAN2 (global) fue de 29'1% mientras que para los pacientes con estadio IIIB fue de 15'5% ($p=0.011$)⁹⁴.

Con estos resultados concluyen que el número de adenopatías mediastínicas afectas puede ser reconocido como un factor pronóstico importante e indica que se trata de un tumor localmente avanzado. El papel de la quimioterapia adyuvante es controvertido, pero estudios clínicos recientes empiezan a demostrar un beneficio en la supervivencia de estos pacientes. Las guías clínicas recientes recomiendan la quimioterapia adyuvante en los pacientes con resección pulmonar completa en los estadios IB a III⁹⁴.

Con la introducción de la PET y su uso para la estadificación preoperatoria han aparecido estudios que lo utilizan para valorar su capacidad de detección de cN2 y su valor

pronóstico. Así Fontaine et al⁹⁵ en su estudio dividen los pacientes en tres grupos: bajo riesgo de afectación de adenopatías mediastínicas, medio y alto teniendo en cuenta la realización o no de PET, la edad, el IMC, el tipo de resección pulmonar y la histología (epidermoide versus el resto de histologías). De esta manera demuestran que la supervivencia a 5 años de los pacientes con pN2 que tienen un IMC > 30, que precisan de una lobectomía, que tienen una PET (negativa para captación patológica en mediastino), son jóvenes (aunque no indican el límite de edad) y que la histología del tumor es epidermoide tienen un mejor pronóstico que los que no presentan estos factores⁹⁵.

Por lo tanto, nos podemos plantear si se debería cambiar la actitud de proseguir con una resección pulmonar el hecho de hallar afectación de adenopatías intraoperatorias en el acto quirúrgico.

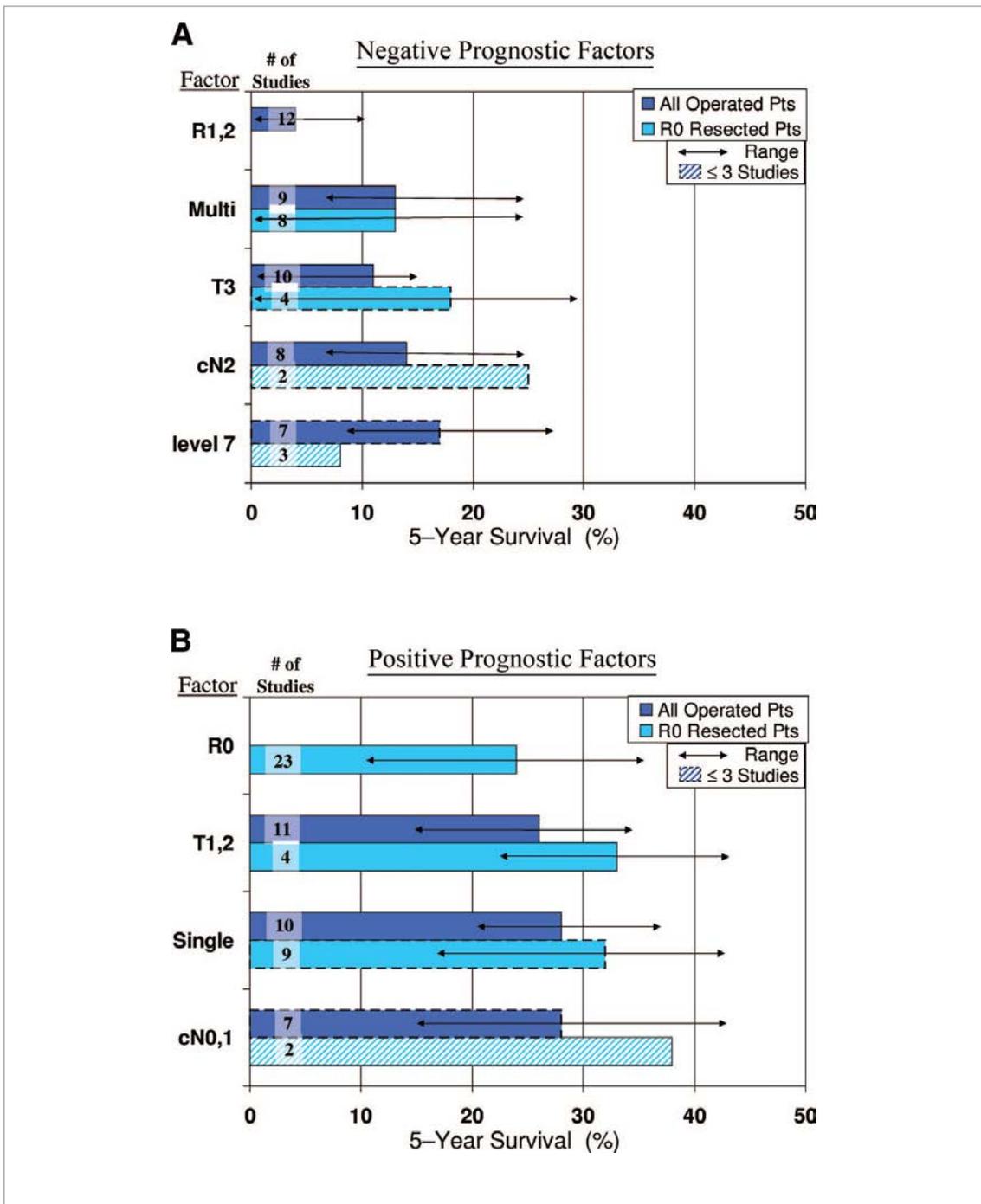
Esta pregunta es difícil de responder y depende de la supervivencia a largo plazo, de la baja mortalidad a corto plazo que presentan las resecciones pulmonares (excepto la neumonectomía) y de la calidad de vida que se le puede ofrecer al paciente⁹⁶.

Parece que no hay diferencia en la mortalidad postoperatoria entre una toracotomía exploradora y una resección pulmonar siendo ambas de alrededor de 4%. La calidad de vida tampoco parece que podría ayudar a la decisión ya que aunque la resección pulmonar puede producir inicialmente una disminución en la calidad de vida precoz después vuelve a recuperarse e incluso la toracotomía exploradora juega un papel importante por el hecho de que supone un condicionante psicológico el no haber podido realizar una resección tumoral⁹⁶.

Parece que la resección quirúrgica en los pacientes con cN2 demostrado preoperatoriamente no está justificada por los datos de supervivencia a largo plazo de tan sólo 10-15% a 5 años. Incluso en pacientes con mediastinoscopia negativa, algunos autores defienden que no está indicada la resección pulmonar dado que es muy importante la calidad de la técnica de la mediastinoscopia⁹⁶.

Sin embargo, la supervivencia a 5 años en pacientes pN2 pero cN0 o cN1 por TAC es del 27% aproximadamente. En series en que la mediastinoscopia fue negativa la supervivencia a 5 años es similar, del 26%⁹⁶.

Múltiples estudios han realizado análisis multivariante de varios factores para identificar los que confieren un peor pronóstico. Así las variables que se asocian de forma independiente con un mal pronóstico son la resección incompleta, la afectación multinivel pN2, cN2 y la afectación subcarinal. Tienen menos consistencia en conferir un mal pronóstico la presencia de tumores T3-T4, pN1 y la edad avanzada. También la necesidad de neumonectomía o lobectomía parece que tiene poca importancia como factor independiente predictivo. Sin embargo para los tumores centrales las resecciones con broncoplastias o angioplastias han mostrado una supervivencia a 5 años similar a las lobectomías y pueden constituir una buena alternativa a la neumonectomía⁹⁶.



Detterbeck F. What to do with "Surprise" N2? Intraoperative Management of Patients with Non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2008;3:289-302.

Debido a las diferentes estrategias terapéuticas propuestas para el N2 es importante la linfadenectomía radical para una estadificación correcta, aunque no esté demostrada la mejoría en la supervivencia de la linfadenectomía sistemática frente al muestreo ganglionar. Varios estudios controlados y randomizados han mostrado que la disección ganglionar sistemática dobla el número de pN2 descubiertos frente al muestreo ganglionar sin embargo, no existe diferencia en cuanto al número de pN2 hallados en la

disección ganglionar sistemática frente a la disección ganglionar mediastínica completa, aunque ésta última permite detectar más número de niveles pN2⁹⁶. También es variable el número de ganglios intrapulmonares y mediastínicos resecados de un paciente a otro sin que esto tenga impacto en la supervivencia global⁹⁷.

Sin embargo, el beneficio terapéutico de la disección ganglionar mediastínica completa es dudoso si no es acompañado de otras modalidades terapéuticas.

Con todo lo presentado, ¿qué conclusiones se pueden extraer?

Cualquier sospecha de cN2 requiere una estadificación inicial cuidadosa utilizando técnicas invasivas antes de la resección pulmonar. Estos pacientes cN2 por técnicas de imagen tienen una supervivencia de 10-15% a pesar de la RT adyuvante. Parece que la resección pulmonar como tratamiento inicial en estos pacientes no está indicada y el tratamiento de elección sería la quimioradioterapia o bien la quimioterapia neoadyuvante seguida de resección pulmonar⁹⁶.

En los pacientes con hallazgo casual de pN2 en el acto quirúrgico está indicada la resección pulmonar excepto si no es posible realizar una resección completa⁹⁶.

Mención aparte merecen los pacientes con tumores en el lóbulo superior izquierdo y que presentan únicamente afectación de adenopatías en la ventana aorto-pulmonar, parece que la supervivencia a 5 años puede ser de hasta un 70%. Sin embargo, cabría demostrar si la afectación por el tumor del resto de lóbulos junto con su ganglio de drenaje podría tener la misma supervivencia o similar⁹⁶. Si bien nosotros demostramos que la afectación de lóbulo superior derecho y de una única estación ganglionar paratraqueal derecha también confiere mejor pronóstico.

La siguiente pregunta que nos podemos plantear es si con la aparición de nuevas técnicas de imagen como la PET-TAC y los nuevos procedimientos diagnósticos mínimamente invasivos como el EUS y el EBUS puede darse el caso de que desaparezcan los pN2 incidentales y si estas técnicas son coste-efectivas. Si con estas nuevas técnicas para la estadificación preoperatoria desaparecen los pN2 incidentales que eran los que tenían mejor pronóstico especialmente aquéllos con afectación de una única estación

ganglionar y que pertenecía al territorio de drenaje linfático cobra más valor que nunca el establecer una subclasificación de los N2 para poder seleccionar los grupos que se beneficiarán de la resección pulmonar como tratamiento de elección.

Y debido a ésta gran heterogeneidad ya hay numerosos grupos que no hablan de estaciones ganglionares sino de ratio ganglionar definida ésta como el número de ganglios afectos/número de ganglios examinados. De manera que a mayor ratio más agresividad y por lo tanto hay que plantearse tratamiento adyuvantes basados en esquemas de quimioradioterapia y a menor ratio menor agresividad del tumor^{98,85}.

La heterogeneidad del N2 ya se describía en la clasificación del carcinoma pulmonar no célula pequeña de Mountain y ya encontraba diferencias entre la estadificación clínica y patológica (después de la intervención) de manera que los pacientes con adenopatías mediastínicas diagnosticadas preoperatoriamente (cN2) tienen un peor pronóstico que cuando son diagnosticados postoperatoriamente (pN2).

El problema del hallazgo de un N2 en el momento de la cirugía es que el paciente ya se ha sometido a una toracotomía con su consiguiente morbi-mortalidad. Por el contrario la información preoperatoria permite evitar toracotomías inútiles en pacientes que se pueden beneficiar de un tratamiento neoadyuvante.

La introducción de la PET en la oncología a principios de los 90 y más recientemente su combinación con la TAC ha cambiado sustancialmente la forma de manejar los pacientes oncológicos. A diferencia de la TAC, ecografía o RMN que permiten una definición morfológica de la lesión, la PET permite una caracterización del tumor basada en las alteraciones moleculares o metabólicas del mismo. El uso de la PET/TAC para la estadificación inicial del cáncer y para los nódulos pulmonares solitarios ha sido reconocida como una actividad coste-efectiva. Dependiendo del tipo de tumor, la PET puede inducir a cambios en el manejo entre el 15% y el 40% de los casos⁹⁹.

La diferenciación entre nódulos pulmonares benignos y malignos representa la primera indicación para la que la PET fue demostrada como coste-efectivo. Se puede explicar por su alta especificidad, de manera que el coste de una PAAF y de una toracotomía puede ser prevenida si una lesión sugiere benignidad por PET. Valk et al, identificaron que el

uso de la PET puede revertir en un ahorro de 2.200\$ por paciente. Posteriormente grupos estadounidenses y australianos también demostraron un ahorro parecido si al algoritmo diagnóstico inicial se añade la realización de una PET. La mejora en coste-efectividad de la PET no sólo reside en la diferenciación de los nódulos pulmonares solitarios sino también en el hallazgo adicional de otros tumores o metástasis a distancia evitando de esta manera resecciones inútiles⁹⁹.

Pero dado que la PET también ha sufrido una mejora con la introducción de la PET-TAC también han aparecido estudios para evaluar esta mejora. En este sentido el estudio de Fischer et al¹⁰⁰ tenía como primer objetivo disminuir en un 15% el número de toracotomías banas definidas éstas como: hallazgo de un nódulo benigno, hallazgo patológico de afectación de adenopatías mediastínicas, estadio IIIB o IV, T3 o T4 inoperables o recidiva de la enfermedad o muerte por cualquier causa en un año¹⁰⁰.

Para ello constituyen dos grupos uno con el método clásico de estadificación (incluyendo mediastinoscopia si es necesaria) y el otro en el que se estadificaba con el método clásico y se añadía la PET-TAC. Después de la estadificación 60 pacientes en el grupo de la PET-TAC y 73 en el grupo convencional fueron considerados aptos para una cirugía de resección pulmonar. En el grupo de la PET-TAC se realizaron un total de 13 toracotomías banas (25%) mientras que en el grupo convencional 38 (42%) ($p=0.002$), aunque hay que tener en cuenta que son muy restrictivos a la hora de definir las toracotomías banas porque incluyen todos aquellos pacientes pN2¹⁰⁰.

Para el grupo de la PET-TAC la precisión diagnóstica fue del 79% y la sensibilidad del 64% mientras que para el grupo convencional la precisión diagnóstica fue del 60% y la sensibilidad del 32%. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a supervivencia en los dos grupos¹⁰⁰.

La PET-TAC puede reducir el número de toracotomías total y banas por su mejor estadificación clínica. Además una de las fortalezas de este estudio es el uso de métodos invasivos para confirmar histopatológicamente la estadificación clínica de manera que utilizan la mediastinoscopia en la mayoría de los pacientes (94%) hallando en un total del 11% de los pacientes adenopatías afectas¹⁰⁰.

Si definimos la toracotomía bana como aquella que produce la recidiva o la muerte del paciente en el primer año es donde más se pone en evidencia el beneficio de la PET-TAC. Así este tipo de toracotomía tuvo lugar en un 20% de los casos en el grupo de la PET-TAC mientras que en el grupo convencional se realizó en el 45% de los casos¹⁰⁰.

En cambio sí definimos la toracotomía bana como aquella en la que en el acto operatorio se hallan adenopatías mediastínicas afectas, en el grupo de la PET-TAC fue de un 24% y en el grupo convencional del 16% pero en estos casos podría ser discutible el término de toracotomía bana¹⁰⁰ dado que como venimos comentando a lo largo de toda la discusión los pacientes con hallazgos incidental pN2 de una única estación ganglionar tienen un relativo buen pronóstico y supervivencias a 5 años que pueden alcanzar el 30%.

¿Puede ayudar la PET y la captación de la adenopatías mediastínicas (SUV) a evitar toracotomías? Es más, ¿puede haber alguna diferencia en aquellos pacientes pN2 en los que la PET mostraba captación por las adenopatías mediastínicas frente a aquellos pacientes que no mostraban esta captación y que por lo tanto fue un hallazgo patológico en el acto quirúrgico?

En el cáncer de pulmón la PET es coste-efectivo si permite detectar adenopatías mediastínicas que por los otros métodos diagnósticos pasan desapercibidas (hasta un 20% de los pacientes presentan una TAC normal mientras que la PET es patológica) y porque en pacientes con adenopatías mediastínicas aumentadas de tamaño en la TAC y que son negativas en la PET permite ahorrar una mediastinoscopia. Y también es coste-efectivo en la reestadificación⁹⁹.

La PET ayuda a definir con mayor precisión el N2 clínico. En el estudio de Barnett et al¹⁰¹ en los casos en los que había captación se hacía mediastinoscopia pero no hablan de los falsos negativos de esta técnica¹⁰¹.

En el análisis univariante, la supervivencia a 5 años de aquellos pacientes sin captación patológica (N2) en la PET es estadísticamente significativa (25% frente a un 0%). Para los autores estos resultados identifican un grupo de pacientes con pronóstico infausto y la PET (con una tasa de falsos positivos del 2%) es capaz de identificar este grupo de

pacientes por la presencia de adenopatías mediastínicas patológicas, incluso describen que estos pacientes tienen un peor pronóstico frente aquellos con cN2 en los que se realiza una resección (supervivencia a 5 años entre 7%-15%)¹⁰¹.

Estos resultados implicarían que los pacientes con captación patológica y mediastinoscopia negativa deberían ser sometidos a otros estudios más extensos del mediastino para evitar una resección pulmonar y tratarlos con un esquema de quimioradioterapia radical¹⁰¹.

El beneficio de intervenir estos pacientes aunque posteriormente se halle que son pN2 es porque se puede conseguir una cirugía radical R0, una posible excepción son los pacientes que precisen de una neumonectomía derecha¹⁰¹.

Hasta ahora hemos analizado el beneficio que ha aportado la introducción de la PET y de la PET/TAC para la estadificación preoperatoria, para evitar toracotomías inútiles y su impacto coste efectivo, pero la PET y la PET/TAC son técnicas de imagen que no ofrecen un diagnóstico citohistológico. Las técnicas como el EBUS y el EUS ofrecen este diagnóstico.

En un estudio retrospectivo de Cerfolio et al¹⁰² ya describen que la mediastinoscopia y la EUS son capaces de encontrar un 2'9% y un 3'7% respectivamente de casos N2 no evidenciados en las pruebas de imagen, por lo que no recomiendan su uso de forma rutinaria¹⁰².

La ventaja de la quimioterapia o quimioradioterapia neoadyuvante antes de la resección pulmonar frente la resección seguida de adyuvancia se desconoce para los pacientes con enfermedad N2 que radiológicamente no aparece ni tampoco muestra captación patológica en la PET.

En este estudio de Cerfolio et al¹⁰² se incluyen pacientes cN0-N1 por pruebas de imagen (TAC y PET). Excluyen del estudio a todos aquellos pacientes con adenopatías mediastínicas de tamaño significativo en la TAC o captación patológica (SUV > 2'5) en la PET aunque se haya realizado EBUS, EUS o mediastinoscopia y estas sean negativas. Todos los pacientes fueron R0¹⁰².

La supervivencia a 5 años es del 37%. La supervivencia a 5 años para los pacientes con una única estación ganglionar afecta fue del 40% mientras que para aquellos con múltiples estaciones ganglionares afectas fue del 25%. La afectación de múltiples estaciones ganglionares es el único factor independiente de supervivencia en el análisis multivariante¹⁰².

La pregunta a la que les gustaría contestar es si estos pacientes se podrían beneficiar de quimioterapia de inducción seguida de resección pulmonar pero esta pregunta sólo se puede contestar si se realizara un estudio prospectivo randomizado. Si no hay beneficio, el uso rutinario de la EBUS, EUS y mediastinoscopia podría ser cuestionado¹⁰².

Las técnicas convencionales de estadificación preoperatoria por imagen como son la TAC y la PET tienen una sensibilidad y especificidad limitadas para la estadificación ganglionar mediastínica de manera que hay series que describen un 23% de pacientes irresecables en el momento de la toracotomía, un tercio de los cuales por la presencia de adenopatías mediastínicas que pasaron desapercibidas en la estadificación preoperatoria¹⁰³.

En el estudio de Sawhney et al¹⁰³ utilizan la EUS FNA (ecografía transesofágica con punción con aguja fina) como estadificación preoperatoria caracterizando las adenopatías por tamaño y localización. La ventana aortopulmonar la definen únicamente por aquellas adenopatías localizadas en la estación 5. Todas las adenopatías fueron consideradas para su muestra excepto las subcarinales que debían cumplir los siguientes criterios: mayor o igual a 5 mm en diámetro, márgenes no definidos, redondeadas u ovaladas e hipoecoicas¹⁰³.

Los pacientes con adenopatías > 1 cm de diámetro en el eje corto fueron sometidos a mediastinoscopia para la biopsia de adenopatías paratraqueales altas y bajas, pretraqueales y subcarinales y los pacientes con adenopatías en ventana aortopulmonar fueron sometidos también a una mediastinotomía anterior izquierda. Si en la TAC no presentaban adenopatías anómalas los pacientes se sometían a una toracotomía y resección pulmonar¹⁰³.

El modelo de regresión logística univariante mostró que hubo una reducción del 84% en las probabilidades de encontrar adenopatías mediastínicas afectas en la cirugía en los pacientes en los que se les había practicado una EUS preoperatoria (OR 0.16 IC 95%, p 0.001). Cuando se analizaron los pacientes sometidos a una toracotomía con intención curativa, la EUS preoperatoria se asoció con una reducción del 89% en las probabilidades de encontrar adenopatías mediastínicas afectas en la cirugía¹⁰³.

El modelo de regresión logística multivariante mostró datos similares. Las posibilidades de detectar adenopatías mediastínicas afectas en el momento de la cirugía se redujeron para aquellos pacientes estadificados preoperatoriamente como estadio I en el 75%, en el estadio II en el 84%, en el estadio III en un 72% y en el estadio IV en un 94% (p = 0.001)¹⁰³.

En este estudio hallan que las posibilidades de identificar adenopatías mediastínicas afectas en la cirugía se reduce en un 84% cuando se practica una EUS preoperatoria (Annema et al³⁷ encuentran aproximadamente una reducción del 16% de toracotomías cuando se añade a la mediastinoscopia la EUS). Así mismo también existe una tendencia en la disminución del número de mediastinoscopias necesarias antes de la cirugía (se describe entre un 55% y un 68%)¹⁰³.

Dos estudios que incluyen pacientes sin adenopatías aumentadas de tamaño por imagen encuentran afectación mediastínica por EUS en un 12% y 25%. Cerfolio et al¹⁰² encuentran afectación de adenopatías mediastínicas por EUS en un 3'7% de los pacientes estadificados como cN0 y en un 23'5% de pacientes estadificados como cN1.

Sin embargo, todos estos estudios tienen el inconveniente que asumen que en ausencia de la realización de la EUS todos estos pacientes se hubieran sometido a una toracotomía y resección pulmonar.

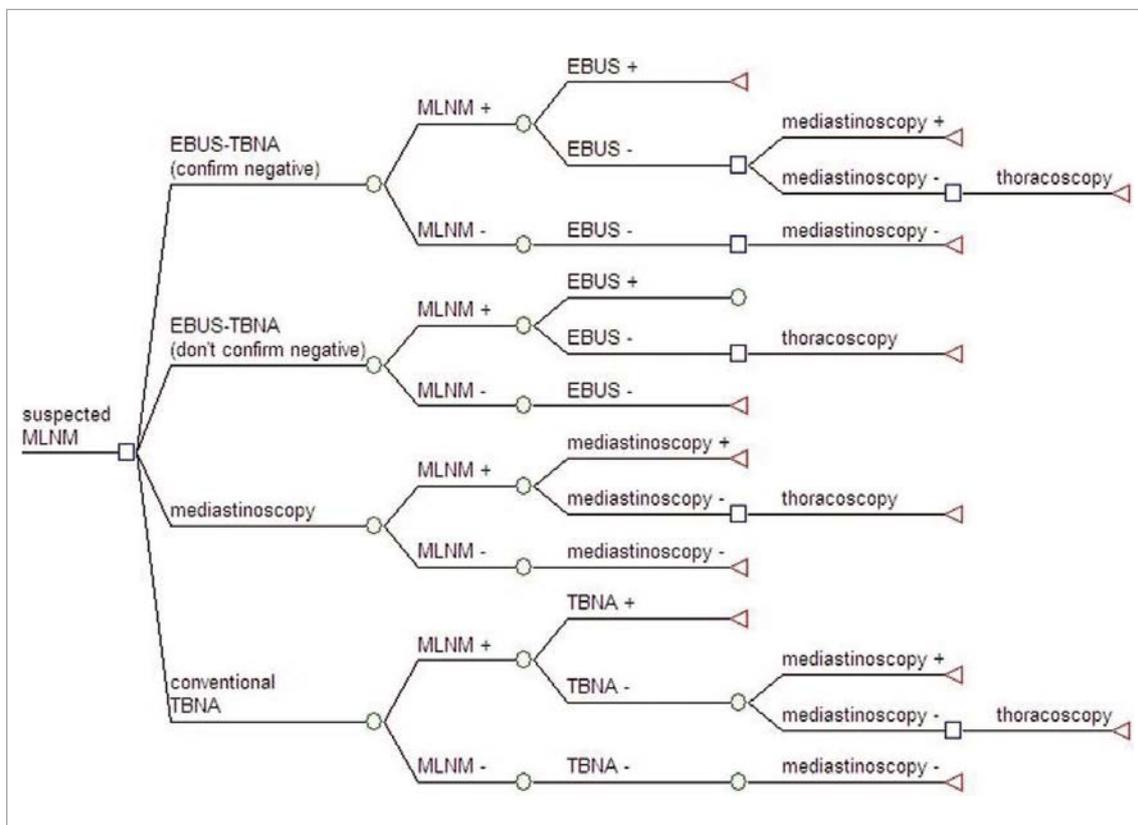
La EBUS (ecografía transbronquial) permite la punción de adenopatías a las que la EUS no accede como son las adenopatías localizadas alrededor de la vía aérea (paratraqueales, pretraqueales) y las hiliares. Yasufuku et al describen para la EBUS una sensibilidad del 95'7%, una especificidad del 100% y una precisión diagnóstica del 97'1%.

La combinación de las dos técnicas puede dar una precisión diagnóstica próxima al 100% similar a la de la mediastinoscopia¹⁰³.

La superioridad de la PET-TAC frente a otros métodos de imagen se ha mostrado como coste-efectiva, sin embargo, y dado a que su valor predictivo positivo es < 90% se requiere la confirmación histológica en aquellas lesiones (adenopatías mediastínicas) que muestran captación patológica antes de denegar la resección pulmonar¹⁰⁴.

La introducción de la EBUS como técnica mínimamente invasiva ha revolucionado la obtención de muestras de estas adenopatías con una precisión diagnóstica similar a la de la mediastinoscopia y con una tasa de complicaciones menor¹⁰⁴.

Sobre la base de estimaciones de costes, establecen el método más coste-beneficio de la estadificación de los pacientes con carcinoma pulmonar no célula pequeña en los que la PET-TAC ha mostrado captación mediastínica sospechosa utilizando el siguiente algoritmo¹⁰⁴:



Steinfurt DP, Liew D, Conron M, Hutchinson AF et al. Benefit of minimally invasive staging of non-small cell lung cancer. A decision tree sensitivity analysis. J Thorac Oncol 2010;5:1564-1570.

En las siguientes tablas se describen las diferentes técnicas en cuanto a número de procedimientos realizados y el coste.

TABLE 1. Hospital Costs Associated with Each Procedure

(Calculated from Hospital Data 2007/2008)

Procedures n	Mean Length of Stay (Range)	Median Cost	Mean Cost (+/- SD)	Updated Mean Cost
EBUS-TBNA	12.1 (1–1)	\$1318	\$1320 +/- \$204	\$1361
Mediastinoscopy	10.1 (1–1)	\$5324	\$5131 +/- \$787	\$5290
Thoracoscopy / Thoracotomy	17.9.3 (6–17)	\$22,048	\$22,628 +/- \$5969	\$23,327

Steinfors DP, Liew D, Conron M, Hutchinson AF et al. Benefit of minimally invasive staging of non-small cell lung cancer. A decision tree sensitivity analysis. J Thorac Oncol 2010;5:1564-1570.

TABLE 2. Parameter Values Used for Variables in Performance of Decision Tree Analysis

Variables	Baseline Sensitivity for Detection of Mediastinal Lymph Node Metastases	Range Used for Sensitivity
EBUS-TBNA	0.90	0.79–0.96
Conventional TBNA	0.78	0.56–0.93
Mediastinoscopy	0.82	0.68–0.92
Prevalence mediastinal NSCLC metastases	0.85	0.63–0.96

Steinfors DP, Liew D, Conron M, Hutchinson AF et al. Benefit of minimally invasive staging of non-small cell lung cancer. A decision tree sensitivity analysis. J Thorac Oncol 2010;5:1564-1570.

TABLE 3. Calculated Costs of the Four Modeled Diagnostic Approaches

Variables	Base Case Cost	Range
EBUS-TBNA (surgically confirmed negative results)	\$2961	\$2477–\$3848
EBUS-TBNA (without confirmation of negative results)	\$3344	\$2154–\$5524
Conventional TBNA	\$3754	\$2565–\$5498
Mediastinoscopy	\$8859	\$6876–\$12,756

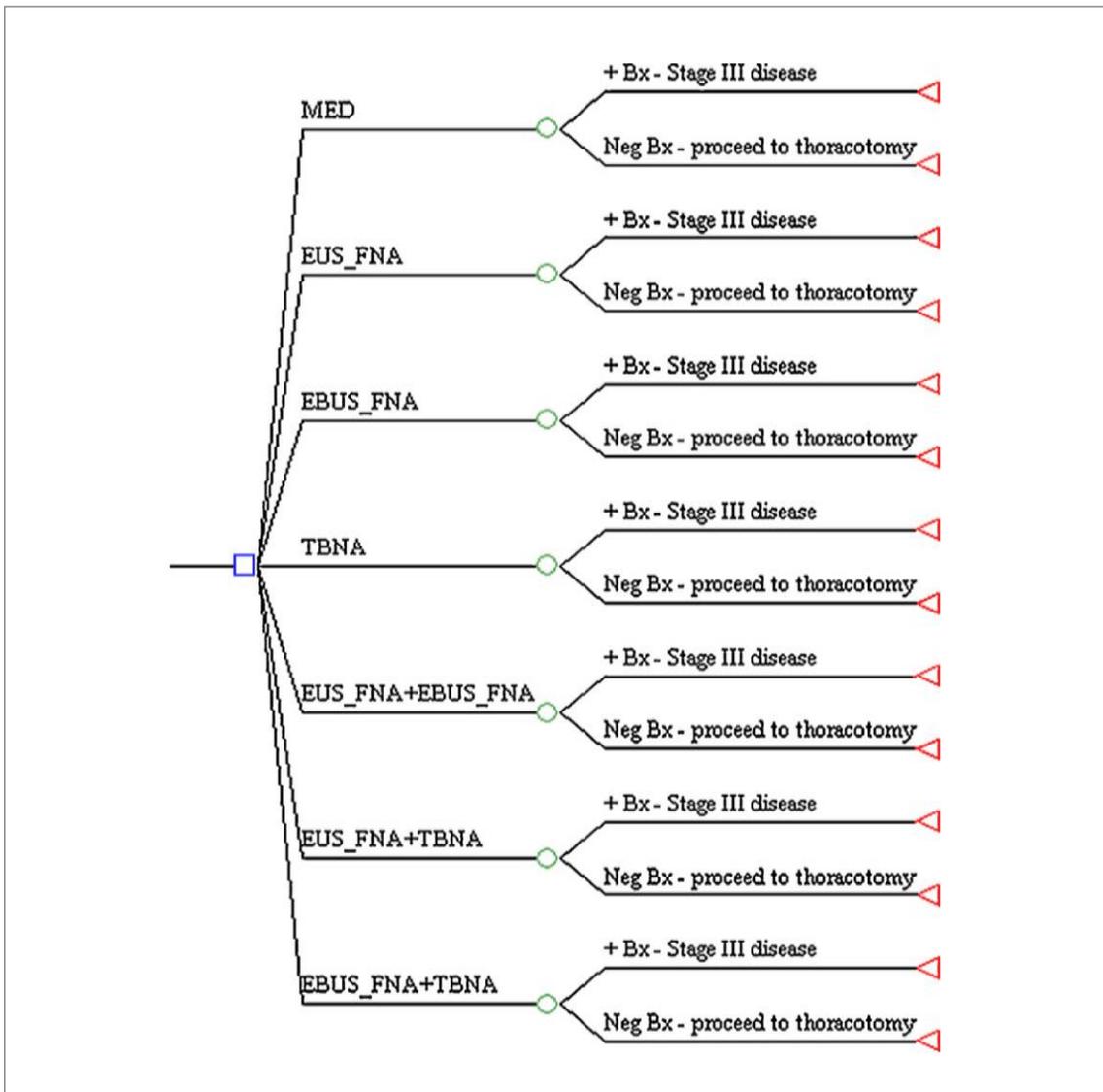
Steinfort DP, Liew D, Conron M, Hutchinson AF et al. Benefit of minimally invasive staging of non-small cell lung cancer. A decision tree sensitivity analysis. *J Thorac Oncol* 2010;5:1564-1570.

Demuestran que el EBUS-TBNA (ecografía transbronquial con punción con aguja fina) con confirmación quirúrgica de negatividad, es más barato (\$3642) frente a TBNA (\$3754) y mediastinoscopia (\$8593). La EBUS-TBNA ofrece la mejor relación coste-beneficio, calculándose el ahorro de costes en aproximadamente \$5721 por paciente en comparación con la mediastinoscopia y de \$799 por paciente en comparación con la TBNA convencional¹⁰⁴.

Sin embargo, la necesidad de confirmación mediante mediastinoscopia después de una EBUS-TBNA negativa en pacientes con carcinoma pulmonar no célula pequeña todavía no está claro¹⁰⁴.

Sin embargo estos datos pueden variar en función de que como se realice el procedimiento del EBUS-TBNA (anestesia general vs sedación), citólogo presencial, utilización de agujas nuevas para cada estación ganglionar, experiencia en la realización de la técnica entre otras¹⁰⁴.

En el estudio de Harewood et al¹⁰⁵ también diseñan un algoritmo utilizando las técnicas de diagnóstico preoperatorio mínimamente invasivas¹⁰⁵:



Harewood GC, Pascual J, Raimondo M, Woodward T et al. Economic analysis of combined endoscopic and endobronchial ultrasound in the evaluation of patients with suspected non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2010;67(3):366.

La EUS-FNA es la más económica (\$18.603) comparado con las otras opciones: EBUS FNA (\$19828), TBNA (\$21136), mediastinoscopia (\$201579), combinación de EUS FNA/EBUS FNA (\$18753), la combinación EUS FNA/TBNA (\$18838) y la combinación EBUS FNA/TBNA (\$20260)¹⁰⁵.

En el análisis simple de sensibilidad la EUS FNA continua siendo la opción más económica si la sensibilidad de la técnica es > 50%, mientras que la EBUS FNA es la opción más económica si la sensibilidad es > 71'3%¹⁰⁵.

En el análisis de doble sensibilidad la EUS FNA continuaba siendo la técnica más económica si la posibilidad de hallar adenopatías metastásicas era < 32% mientras que por encima de esta cifra la combinación EUS FNA/EBUS FNA era la preferible¹⁰⁵.

Pero, ¿realmente el modelo que presentan ayuda a la toma de decisiones en el manejo del paciente? La literatura habla que entre un 22% y un 30% de los pacientes con carcinoma pulmonar no célula pequeña presentan ganglios aumentados de tamaño en la TAC en el momento del diagnóstico. La probabilidad pre-test de que estas adenopatías presenten metástasis se encuentra entre el 60-70%, aunque sin la presencia de adenopatías aumentadas de tamaño en la TAC la probabilidad de que éstas presenten metástasis es del 10-30%. Con este modelo los autores defienden que el clínico puede decidir en función de los hallazgos de la TAC; así, si en la TAC hay adenopatías aumentadas de tamaño deberá recomendar inicialmente una EUS FNA/EBUS FNA mientras que en ausencia de adenopatías aumentadas de tamaño con la TAC puede limitarse a una EUS FNA. Sin embargo, este estudio tiene una gran limitación y es que asumen que la especificidad es del 100% cuando en la clínica real tenemos falsos positivos que pueden supradiagnosticar a un paciente, sin embargo, en términos de coste la posibilidad de un falso positivo es tan baja que se puede despreciar¹⁰⁵. Asimismo también pueden presentar falsos negativos que precisen de técnicas invasivas para confirmarlo lo que puede aumentar el coste.

Así bien parece que la necesidad de establecer subgrupos en el N2 es necesaria para poder aplicar el mejor tratamiento y lo es debido a las nuevas técnicas de estadificación aparecidas en los últimos años.

Como limitaciones de nuestro estudio podemos definir la muestra pequeña de pacientes que hemos podido incluir lo que limita en algunas ocasiones subclasificar en grupos para definir supervivencias. También hemos tenido el inconveniente que en la clasificación patológica hemos tenido algunos pacientes que se han clasificado finalmente como estadio IIIB. Si bien, en la serie 2 vemos también una disminución de este aspecto así como del número de pacientes con múltiples estaciones pN2 afectas lo que hemos atribuido a la mejoría de las técnicas de estadificación inicial.

8. CONCLUSIONES

Al comparar la serie 1 y la serie 2 podemos hallar las siguientes diferencias:

1. El número de pacientes pN2 hallados intraoperatoriamente es mayor en la serie 1 (26'5%) que en la serie 2 (9'62%). Se explica por la introducción de nuevas técnicas de estadificación preoperatoria.
2. La supervivencia a 5 años global es del 18% para la serie 1 y del 40'7% para la serie 2, lo cual supone una mejora sustancial de la supervivencia que se explica por la mejor selección de pacientes gracias a las nuevas técnica de estadificación del mediastino.

Al comparar la serie 1 y la serie 2 podemos extraer las siguientes conclusiones:

1. La presencia de una única estación ganglionar mediastínica afecta como hallazgo intraoperatorio pN2 tiene mejor pronóstico que la afectación de múltiples estaciones ganglionares ($p = 0'0006$) tanto en la serie 1 como en la serie 2 ($p=0'000025$).
2. La presencia de "skip metástasis" no confiere un mejor pronóstico en la serie 1 ($p = 0'18$) y en la serie 2 ($p = 0'22$).
3. La histología y el número de estaciones pN2 afectas no se asocia con la supervivencia en la serie 1 ($p=0'4$) y en la serie 2 ($p=0'6$).
4. No encontramos asociación entre el tamaño tumoral y el número de estaciones ganglionares pN2 afectas, en la serie 1 ($p=0'6$) y en la serie 2 ($p=03$).
5. La combinación entre localización en lóbulos superiores y afectación de un única estación ganglionar en mediastino superior (fundamentalmente LSD y estación paratraqueal derecha) confiere mejor pronóstico ($p = 0'006$) serie 1 y se confirma con la serie 2 ($p=0'05$). Si bien en la serie 2 no encontramos diferencias estadísticamente significativas en los pacientes con localización en lóbulo

superior izquierda y única estación ganglionar nivel 5 o 6 dicha asociación tiene mayor fuerza con una ($p=0'0665$).

9. BIBLIOGRAFÍA

¹Thomas W. Shields. Lymphatics of the lungs. In: General Thoracic Surgery. Thomas W. Shields, ed. Volume 2. 6 edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2005. pg 74-90.

²Riquet M, Le Pimpec-Barthes F, Lang-Lazdunski L. Boundary between N1 and N2 stations in lung cancer: back to the future of anatomy [Letter to the editor]. Ann Thorac Surg 2001;72:1439.

³Watanabe S-I, Ladas G and Goldstraw P. Inter-observer variability in systematic nodal dissection: comparison of European and Japanese nodal dissection. Ann Thorac Surg 2002;73:245-248.

⁴Gómez Martínez AM, Calatayud Gastardi J, Álvarez-Sala Walter JL and Balibrea Cantero JL. Recuerdo anatómico del pulmón, mediastino, vasos y ganglios linfáticos y de otras estructuras intratorácicas relacionadas con la clasificación tumoral. En: Estadificación del carcinoma broncogénico. Bartolomé Vasallo ed. Grupo Menarini. En Mataró, 2005. pg 81-103.

⁵Naruke T et al. Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1978;76:832-839.

⁶Tisi GM et al. Clinical staging of primary lung cancer. Am Rev Respir Dis 1983;127:659.

⁷Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, et al. The IASLC lung cancer staging project: validation of the proposals for revision of the T, N and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. J Thorac Oncol 2009;4:568-577.

⁸Ruffini E, Filosso PL, Bruna MC, Coni F et al. Recommended changes for T and N descriptors proposed by the International Association for the study of lung cancer-lung cancer staging project: a validation study from a single-center experience. Eur J Cardiothorac Surg 2009;36:1037-1044.

⁹Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ et al. 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;4:568-577.

¹⁰ Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, Ball C et al on behalf of the IASLC. The IASLC Lung Cancer Staging Project. Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eight Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015;10(7):990-1003.

¹¹ Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015;12(12):1675-1684.

¹² Eberhardt VW, Mitchell A, Crowley J, Kondo H et al. The IALSC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015;10(11):1515-1522.

¹³ Hata E et al. Rationals for extended lymphadenectomy for lung cancer. *Theor Surg* 1990;5:191.

¹⁴ Riquet M. Anatomic basis of lymphatic spread from carcinoma of the lung to the mediastinum: surgical and prognostic implications. *Surg Radiol Anat* 1993;15:271.

¹⁵ Franquet T and Jiménez A. Métodos de estadificación por la imagen: radiología simple, TAC, RM, PET y PET-TAC. Posibilidades y limitaciones. En: Estadificación del carcinoma broncogénico. Bartolomé Vassallo ed. Grupo Menarini. En Mataró, 2005. pg 105-128.

¹⁶ Reed CE and Silvestre GA. Diagnosis and Staging of lung cancer. In: *General Thoracic Surgery*. Thomas W. Shields, ed. Volume 2. 6 edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2005. pg 1534-1547.

¹⁷ Fritscher-Ravens A, Bohuslavizki KH, Brandt L, Bobrowski C et al. Mediastinal lymph node involvement in potentially respectable lung cancer. Comparison of CT, positron emission tomography, and endoscopic ultrasonography with and without fine-needle aspiration. *Chest* 2003;123:442-451.

¹⁸ Hueto J, Cebollero P, Cascante JA, Andrade I. Evaluación de la utilización de una consulta de diagnóstico rápido de cancer de pulmón. Tiempos de demora diagnóstica y terapéutica. *Arch Bronconeumol* 2012;48:267-73.

¹⁹ Glazer GM, Gross BH, Quint LE, Francis IR et al. Normal mediastinal lymph nodes: number and size according to American Thoracic Society mapping. *AJR Am J Roentgenol* 1985;144:261-265.

²⁰ Toloza EM, Harpole L and McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003;123(1 Suppl):137S-146-S.

²¹The Canadian Lung Oncology Group. Investigation for mediastinal disease in patients with apparently operable lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1382-1389.

²²Kernstine KH, McLaughlin KA, Menda Y, Rossi NP et al. Can PFG-PET reduce the need for mediastinoscopy in potentially resectable nonsmall cell lung cancer? *Ann Thorac Surg* 2002;73:394-402.

²³Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P, Rami Porta R et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30:787-792.

²⁴Tolosa EM, Harpole L, Detterbeck F and McCrory DC. Invasive staging of non-small cell lung cancer. A review of the current evidence. *Chest* 2003;123:1575-1665.

²⁵Rendina EA, Venuta F, De Giacomo T, Ciriaco PP et al. Comparative merits of thoracoscopy, mediastinoscopy, and mediastinotomy for mediastinal biopsy. *Ann Thorac Surg* 1994;57:992-995.

²⁶Belda Sanchis J, Disdier Vicente C, Duque Medina JL, Ginès A et al. Métodos endoscópicos de estadificación clínica. En: *Estadificación del carcinoma broncogénico*. Bartolomé Vasallo ed. Grupo Menarini. En Mataró, 2005. pg 129-162.

²⁷Freixinet Gilart J, Gámez García P, Rodríguez de Castro F, Rodríguez Suárez P et al. Extended cervical mediastinoscopy in the staging of bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1641-1643.

²⁸Kirschner PA. Cervical substernal "extended" mediastinoscopy. In: *General Thoracic Surgery*. Thomas W. Shields, ed. Volume 2. 6 edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2005. pg 2445-2448.

²⁹Hürtgen M, Friedel G, Toomes H and Fritz P. Radical video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA)-technique and first results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:348-351.

³⁰Leschber G, Holinka G and Linder A. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA)-a method for systematic mediastinal lymphnode dissection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24:192-195.

³¹Kuzdazt J, Zielinski M, Papla B, Szlubowski A et al. Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy-the new operative technique and early results in lung cancer staging. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:384-390.

³²De Hoyos A, Patel A, Santos SR and Landreneau RJ. Video-Assisted thoracic surgery for mediastinal tumors and cysts and other diseases within the mediastinum. In: *General Thoracic Surgery*. Thomas W. Shields, ed. Volume 2. 6 edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2005. pg 2455-2473.

³³Naruke T. Mediastinal lymph node dissection. In: General Thoracic Surgery. Thomas W. Shields, ed. Volume 2. 6 edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2005. pg 1588-1603.

³⁴Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, Nakayama H et al. Lymph node sampling in lung cancer: how should it be done? *Eur J CardioThorac Surg* 1999;16:175-245.

³⁵Keller SM, Adak S, Wagner H and Johnson DH. Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stages II and IIIA non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2000;70:358-366.

³⁶Mateu-Navarro M, Rami-Porta R, Bastus-Piulats R, Cirera-Noguera L et al. Remediastinoscopy after induction chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2000;70:391-395.

³⁷Annema JT, Veselić M, Versteegh MIM, Wilems LNA et al. Mediastinal restaging: EUS-FNA offers a new perspective. *Lung Cancer* 2003;42:31-38.

³⁸Betticher DC, Schmitz SFH, Tötsch M, Hansen E et al. Mediastinal lymph node clearance after docetaxel-cisplatin neoadjuvant chemotherapy is prognostic of survival in patients with stage IIIA pN2 non-small cell lung cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2003;21:1752-1759.

³⁹Bueno R, Richards WG, Swanson SJ, Jaklitsch MT et al. Nodal stage after induction therapy for stage IIIA lung cancer determines patient survival. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1826-1831.

⁴⁰Uy KL, Darling G, Xu W, Yi Q-L et al. Improved results of induction chemoradiation before surgical intervention for selected patients with stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc* 2007;134:188-1893.

⁴¹Ponn RB, LoCicero III J and Daly BDT. Surgical treatment of non-small cell lung cancer. In: General Thoracic Surgery. Thomas W. Shields, ed. Volume 2. 6 edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2005. pg 1548-1587.

⁴²Lorent N, De Leyn P, Lievens Y, Verbeken E et al. Long-term survival of surgically staged IIIA-N2 non-small-cell lung cancer treated with surgical combined modalito approach: análisis of a 7-year prospective experience. *Annals of Oncology*;2004;15:1645-1653.

⁴³Robinson LA, Wagner H and Ruckdeschel JC. Treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer. *Chest* 2003;123.202S-220S.

⁴⁴Singhal S, Shrager JB and Kaiser LR. Multimodality therapy for non-small-cell lung cancer. In: General Thoracic Surgery. Thomas W. Shields, ed. Volume 2. 6 edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2005. pg 1653-1679.

⁴⁵Astudillo J and Conill C. Role of postoperative radiation therapy in stage IIIA non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1990;50:618-623.

⁴⁶ Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW et al. Treatment of Stage III non-small cell lung cancer. *Chest* 2013;143(5)(Suppl):e314S-e340S.

⁴⁷Douillard J-Y, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (adjuvant navelbine international trialist association [ANITA]): a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2006;7(9):719-727.

⁴⁸Rosell R, Gómez-Codina J, Camps C, Maestre J et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994;330:153-158.

⁴⁹Roth J, Fossella F, Komaki RP et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in respectable stage IIIa non small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:673-680.

⁵⁰Vansteenkiste J, De Leyn P, Deneffe G, Menten J et al. Present status of induction treatment in stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: a review. *Eur J CardioThorac Surg* 1998;13:1-12.

⁵¹ Decaluwé H, De Leyn P, Vansteenkiste J, Doooms C et al. Surgical Multimodality treatment for baseline resectable stage IIIAN2 non-small cell lung cancer. Degree of mediastinal lymph node involvement and impact on survival. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36:433-439

⁵² Meacci E, Cesario A, Cusumano G, Lococo F et al. Surgery for patients with persistent pathological N2 IIIA stage in non-small-cell lung cancer after induction radio-chemotherapy: the microscopic seed of doubt. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:656-663.

⁵³ Induction chemoradiation is not superior to induction chemotherapy alone in stage IIIA lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2012;93:1807-1812.

⁵⁴ Xu YP, Li B, Xu XL, Mao WM. Is there a survival benefit in patients with stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer receiving neoadjuvant chemotherapy and/or radiotherapy prior to surgical resection. *Medicine* 2015;94(23):e879.

⁵⁵ Reaud S, Falcoz PE, Olland A, Reeb J et al. Mediastinal downstaging after induction treatment is not a significant prognostic factor to select patients who would benefit from surgery: the clinical value of the lymph node ratio. *Interact Cardiovasc and Thorac Surg* 2015(20):222-228.

⁵⁶ Yang CF J, Adil SM, Anderson KL, Meyerhoff RR et al. Impact of patient selection and treatment strategies on outcomes after lobectomy for biopsy-proven stage IIIA pN2 non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49:1607-1613.

⁵⁷ Shien K and Toyooka S. Role of surgery in N2 NSCLC: pros. *Japanese J Clin Oncol* 2016;46(12):1168-1173.

⁵⁸ Massard G, Renaud S, Reeb J, Santelmo N et al. N2-IIIA non-small cell lung cancer: a plea for surgery! *J Thorac Dis* 2016;8(Suppl 11):S849-S854.

⁵⁹ NSCLS Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2014;383:1561-1571.

⁶⁰ Sonett J, Suntharalingam M, Edelman MJ, Patel AB et al. Pulmonary resection after curative intent radiotherapy (>59 Gy) and concurrent chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1200-1206.

⁶¹ Mirmanoff RO. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery for stage IIIa and IIIb non-small-cell lung cancer (NSCLC): is it still justified? *Chin Clin Oncol* 2015;4(4):49.

⁶² Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, Rice TW et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest oncology group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 1995;13:1880-1892.

⁶³ Garrido P, González-Larriba JL, Insa A, Provencio M et al. Long-term survival associated with complete resection after induction chemotherapy in stage IIIA (N2) and IIIB (T4N0-N1) non-small-cell lung cancer patients: the spanish lung cancer group trial 9901. *J Clin Oncol* 2007;25:4736-4742.

⁶⁴ Yokomise H, Gotoh M, Okamoto T, Yamamoto Y et al. Induction chemoradiotherapy (carboplatin-taxane and concurrent 50-Gy radiation) for bulky cN2, N3 non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:1179-1185.

⁶⁵Grupo de trabajo SEPAR. Normativa actualizada (1998) sobre diagnóstico y estadificación del carcinoma broncogénico. Arch Bronconeumol 1998;34:437-452.

⁶⁶ Rusch V. The IASLC Lung Cancer Staging Project. Proposals for the revision of N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Surg 2007;2:603-612.

⁶⁷ Asamura H. The IASLC Lung Cancer Staging Project. Proposals for the revision of the N Descriptors in the forthcoming 8th edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol 2015;10:1675-1684.

⁶⁸Casali C, Stefani A, Natali P, Rossi G et al. Prognostic factors in surgically resected N2 non-small cell lung cancer: the importance of patterns of mediastinal lymph nodes metastases. Eur J Cardiothorac Surg 2005;28:33-38.

⁶⁹ Van Schil P. Stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer: from “surprise” involvement to surgical nightmare. Eur J Cardiothorac Surg 2016;49:1613-1614.

⁷⁰ Van Schil P. Surgical management of stage IIIA non-small cell lung cancer. Frontiers in oncology 2017;7:1-7

⁷¹Andre F, Grunenwald D, Pignon JP, Dujon A et al. Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. J Clin Oncol 2000;18:2981-2989.

⁷²Riquet M, Bagan P, Le Pimpec Barthes F, Banu E et al. Completely resected non-small cell lung cancer: reconsidering prognostic value and significance of N2 metastases. Ann Thorac Surg 2007;84:1818-1824.

⁷³Obiols C, Call S, Rami-Porta R, Trujillo-Reyes JC et al. Survival of patients with unsuspected pN2 non-small cell lung cancer after an accurate preoperative mediastinal stage. Ann Thorac Surg 2014;97:957-964.

⁷⁴Keller SM, Vangel MG, Wagner H, Schiller JH et al, Eastern Cooperative Oncology Group. Prolonged survival in patients with resected non-small cell lung cancer and single-level N2 disease. J Thorac Cardiovasc Surg 2004;128:130-137.

⁷⁵Watanabe Y, Shimizu J, Oda M, Hayashi Y et al. Aggressive surgical intervention in N2 non-small cell cancer of the lung. Ann Thorac Surg 1991;51:253-261.

⁷⁶Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, Miyamoto Y et al. Induction therapy for non-small cell lung cancer with involved mediastinal nodes in multiple stations. *Chest* 2000;118:123-128.

⁷⁷Ichinose Y, Kato H, Koike T, Tsuchiya R et al. Completely resected stage IIIA non-small cell lung cancer: the significance of primary tumor location and N2 station. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:803-808.

⁷⁸Inoue M, Sawabata N, Takeda S, Ohta M et al. Results of surgical intervention for p-stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer: acceptable prognosis predicted by complete resection in patients with single N2 disease with primary tumor in the upper lobe. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:1100-1106.

⁷⁹Kim MS, Lee H-S, Lee JM, Zo JI et al. Prognostic value of single nodal zone metastasis in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;38:491-497.

⁸⁰Suzuki K, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M et al. The prognosis of surgically resected N2 non-small cell lung cancer: the importance of clinical N status. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:145-153.

⁸¹Vansteenkiste JF, De Leyn PR, Deneffe GJ, Stalpaert G et al. Survival and prognostic factors in resected N2 non-small cell lung cancer: a study of 140 cases. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1441-1450.

⁸²Uehara H, Nakao M, Mun M, Nakagawa K et al. Significant prognostic factors for completely resected pN2 non-small cell lung cancer without neoadjuvant therapy. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2015;21:345-353.

⁸³Sonobe M, Date H, Wada H, Okubo K. Prognostic factors after complete resection of pN2 non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;146:788-795.

⁸⁴ Kawasaki K, Sato Y, Suzuki Y, Saito H et al. Prognostic factors for surgically resected N2 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2015;21:217-222.

⁸⁵ Sun Y, Gao W, Zheng H, Jiang G et al. Mediastinal Lymph-nodes metastasis beyond the lobe-specific: an independent risk factor toward worse prognosis. *Ann Thorac Surg* 2014;20:284-291.

⁸⁶ Garelli E, Renaud S, Falcoz PE, Weingertner N et al. Microscopic N2 disease exhibits a better prognosis in resected non-small cell lung cancer. *Eur Journal CardioThorac Surg* 2016;50:322-328.

⁸⁷Misthos P, Sepsas E, Athanassiadi K, Kakaris S et al. Skip metastasis: analysis of their clinical significance and prognosis in the IIIA stage of non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:502-508.

⁸⁸Yoshino I, Yokohama H, Yano T, Ueda T et al. Skip metastasis to the mediastinal lymph nodes in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1021-1025.

⁸⁹Yano T, Fukuyama Y, Yokohama H, Kuninaka et al. Long-term survivors with pN2 non-small cell lung cancer after a complete resection with a systematic mediastinal node dissection. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;14:152-155.

⁹⁰Ohta Y, Shimizu Y, Minato H, Matsumoto I et al. Results of initial operations in non-small cell lung cancer patients with single-level N2 disease. *Ann Thorac Surg* 2006;81:427-433.

⁹¹Misthos P, Sepsas E, Kokotsakis J, Skottis I et al. The significance of one-station N2 disease in the prognosis of patients with nonsmall-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1626-1631.

⁹²Kim S, Kim HK, Kang DY, Jeong JM et al. Intra-operative sentinel lymph node identification using a novel receptor-binding agent (technetium-99m neomannosyl human serum albumin, 99m Tc-MSA) in stage I non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:1450-1456.

⁹³Legras A, Mordant P, Arame A, Foucault C. Long-term survival of patients with pN2 lung cancer according to the pattern of lymphatic spread. *Ann Thorac Surg* 2014;97:1156-1162.

⁹⁴Lee JG, Lee CY, Park IK, Kim DJ et al. The prognostic significance of multiple station N2 in patients with surgically resected stage IIIA N2 non-small cell lung cancer. *J Korean Med Sci* 2008;23:604-608.

⁹⁵Fontaine E, McShane J, Carr M, Shackcloth M et al. Should we operate on microscopic N2 non-small cell lung cancer? *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2011;12:956-961.

⁹⁶Detterbeck F. What to do with "Surprise" N2? Intraoperative Management of Patients with Non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3:289-302.

⁹⁷Riquet M, Legras A, Mordant P, Rivera C et al. Number of mediastinal lymph nodes in non-small cell lung cancer: a gaussian curve, not a prognostic factor. *Ann Thorac Surg* 2014;98:224-231.

⁹⁸ Renaud S, Falcoz PE, Olland A, Reeb J et al. Mediastinal downstaging after induction treatment is not a significant prognostic factor to select patients who would benefit from surgery: the clinical value of the lymph node ratio. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2015;20:222-228.

⁹⁹Buck AK, Herrmann K, Stargardt T, Dechow T et al. Economic evaluation of PET and PET/CT in oncology: evidence and methodologic approaches. *J Nucl Med* 2010;51:401-412.

¹⁰⁰Fischer B, Lassen U, Mortensen J, Larsen S et al. Preoperative staging of lung cancer with combine PET-CT. *N Engl J Med* 2009;361:32-39.

¹⁰¹Barnett S, Baste J-M, Murugappan K, Tog Ch et al. Long-term survival of 42 patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: the impact of 2-18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomogram mediastinal staging. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;39:96-101.

¹⁰²Cerfolio RJ and Bryant AS. Survival of patients with unsuspected N2 (stage IIIA) nonsmall-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2008;86:362-367.

¹⁰³Sawhney MS, Bakman Y, Holmstrom AM, Nelson DG et al. Impact of preoperative endoscopic ultrasound on non-small cell lung cancer staging. *Chest* 2007;132:916-921.

¹⁰⁴Steinfort DP, Liew D, Conron M, Hutchinson AF et al. Benefit of minimally invasive staging of non-small cell lung cancer. A decision tree sestitivity analysis. *J Thorac Oncol* 2010;5:1564-1570.

¹⁰⁵Harewood GC, Pascual J, Raimondo M, Woodward T et al. Economic analysis of combined endoscopic and endobronchial ultrasound in the evaluation of patients with suspected non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010;67(3):366.