

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús estableties per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

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:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

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>

FACTORES PREDICTIVOS DE AFECTACIÓN ADENOPÁTICA HILIAR EN EL CARCINOMA BRONCOGÉNICO NO MICROCÍTICO



Samuel García Reina

Tesis doctoral

2024



TESIS DOCTORAL

FACTORES PREDICTIVOS DE AFECTACIÓN ADENOPÁTICA HILIAR EN EL CARCINOMA BRONCOGÉNICO NO MICROCÍTICO

Doctorando:

Samuel García Reina

Directores:

Dra. Esther Fernández Araujo

Dra. Irma Casas García

Dr. Enrique Moret Ruiz

Tutor:

Dr. David Parés Martínez

Programa de Doctorado en Cirugía y Ciencias Morfológicas

Departamento de Cirugía

Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2024

A Marta, por acompañarme y no fallar nunca
en esta aventura que vivimos juntos.

A Abril, Martina y Uriel, por lo afortunado y
orgulloso de vosotros que me hacéis sentir.

A todos aquellos que hoy no están,
pero que siguen en mi corazón.

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis doctoral ha sido fruto de un trabajo constante durante años que no hubiera sido posible sin la colaboración y el soporte de muchos amigos, compañeros y familia y a las que quisiera mostrar mi agradecimiento.

A mis directores y a mi tutor de tesis, Dra. Irma Casas, Dr. Enrique Moret y Dra. Esther Fernández, por su orientación, consejos y recomendaciones. Les agradezco todo el tiempo que han pasado revisando estas líneas, con múltiples lecturas y reuniones para mejorar este estudio que ha culminado con la presente tesis.

Al Dr. López de Castro, que me ha enseñado en que consiste ser un buen médico y una mejor persona.

A todo el servicio de Anestesiología, en especial a la Dra. Anabel Jiménez, Dr. Jordi Busquets, Dra. Anna Avecilla y Dra. Anna Sirvent, mi más sincero agradecimiento por su gran profesionalidad y paciencia en nuestros mejores y peores momentos.

A nuestras compañeras enfermeras y auxiliares quirúrgicas, sin cuyo soporte no podríamos realizar nuestra labor del día a día, en especial a las Sra. Laura Zapater, Eli Benedi, Carmen Moles, Jenifer Rodríguez y Liliana Ponce.

Mi agradecimiento a todos los miembros del Comité del tórax: neumólogos, radiólogos, oncólogos médicos, oncólogos radioterápicos, médicos nucleares y anatomo-patólogos por su visión y experiencia aportada en el correcto estadiaje de todos los pacientes. En especial en la unidad de diagnóstico rápido de cáncer de pulmón y más concretamente a la Dra.

Carmen Centeno y Dr. Felipe Andreo, que siempre han estado dispuesto a sentarse a revisar un caso más.

A mis compañeros de servicio, Dr. Carlos Martínez, Dra. Esther Cladellas, Dr. Sebastián Peñafiel y Dr. David Poveda, por tantos días en el quirófano y sus palabras de apoyo cuando han flaqueado las fuerzas.

A la Sra. Esther Miravet por ayudar a organizar nuestro día a día y estar presente siempre.

Al Dr. Josep Ma Gimferrer y Dr. Miquel Catalán, que me enseñaron a amar nuestra especialidad, la responsabilidad de un cirujano y el cuidado de los pacientes.

Un agradecimiento especial al Dr. Abel Gómez Caro, que me acompañó en momentos de dificultad, me enseñó a investigar y redactar artículos científicos, la importancia del estudio y la profesionalidad, y como plantear una cirugía de alta complejidad.

Finalmente, quiero agradecer a mi familia su paciencia conmigo cuando los minutos eran horas delante de un ordenador. Al levantar la vista, siempre tenían un abrazo y un beso, una palabra y un gesto que me han ayudado a finalizarla y sin ellos no habría sido posible.

LISTA DE ABREVIACIONES

ADK: Adenocarcinoma

ATS: American Thoracic Society

AP: Anatomía Patológica

AUC: Área bajo la curva

CBNM: Carcinoma broncogénico no microcítico

Coef: Coeficiente

CEA: Antígeno carcinoembrionario

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

CT: Computed tomography. Tomografía computarizada

DLCO: Capacidad de difusión de los pulmones del monóxido de carbono. Diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide.

EBUS: Ultrasonografía endoscópica bronquial

EGFR: Receptor de factor de crecimiento epitelial

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ESTS: Sociedad europea de cirugía torácica (European Society of Thoracic Surgery)

FN: Falsos negativos

FP: Falsos positivos

FDG: Fluorodesoxiglucosa

IASCL: International Association for the Study of Lung Cancer

IC: Intervalo de confianza

HR: Hazard ratio

M: Metástasis

M1: Metástasis

N: Ganglios linfáticos regionales

cN: Clasificación clínica de los ganglios linfáticos regionales

pN: Clasificación patológica de los ganglios linfáticos regionales

NPV: Negative predictive value. Valor predictivo negativo

NSCBC: Non-small cell bronchogenic carcinoma. Carcinoma broncogénico no célula pequeña.

OR: Odds ratio

PET-TC: Tomografía por emisión de positrones con tomografía computarizada

PMID: Pubmed identifier. Identificador de pubmed.

PPV: Positive prective value. Valor predictivo positivo

RIQ: Rango intercuartil

RME: Ratio margen externo

RMI: Ratio margen interno

SBRT: Stereotactic body radiation therapy. Radioterapia estereotáxica corporal

SEPAR: Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio

SUV: Valor de absorción estandarizado, Standardized Uptake Value

T: Tumor primario

cT: Clasificación clínica del tumor primario

pT: Clasificación patológica del tumor primario

TC: Tomografía computarizada

TNM: Clasificación internacional de estadioje del tumor, ganglios linfático y metástasis

VPP: Valor predictivo positivo

VPN: Valor predictivo negativo

VN: Verdaderos negativos

VP: Verdaderos positivos

Vs: Versus

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Factores demográficos y clínicos de la población a estudio.....	72
Tabla 2. Variables de valoración preoperatoria de la población a estudio.	72
Tabla 3. Estadificación clínica prequirúrgica.	73
Tabla 4. Variables quirúrgicas de la población a estudio.	75
Tabla 5. Variables tumorales de la población a estudio.	77
Tabla 6. Estadificación patológica postquirúrgica.....	78
Tabla 7. Descriptores de la T sobre la lesión primaria pulmonar.....	79
Tabla 8. Variables y distribución ganglionar.....	80
Tabla 9. Diferencias de medianas y rangos intercuartiles en el tamaño tumoral medido por TC y medido por anatomía patológica.	82
Tabla 10. Coeficiente de correlación intraclass para medidas únicas y para medidas repetidas (n=102).....	82
Tabla 11. Diferencias demográficas entre cohortes pN1 y no pN1. Datos cuantitativos expresados en mediana y rango intercuartil.	84
Tabla 12. Diferencias en las variables preoperatorias entre cohortes pN1 y no pN1.....	84
Tabla 13. Diferencias en estadificación clínica prequirúrgica cTNM entre cohortes pN1 y no pN1.	85
Tabla 14. Distribución de variables quirúrgicas en la cohorte no pN1 y pN1.....	88
Tabla 15. Distribución de variables tumorales entre la cohorte no pN1 y la pN1. Variables cuantitativas expresadas en mediana y rango intercuartil.	89
Tabla 16. Clasificación patológica pTNM en las dos cohortes.	90
Tabla 17. Distribución de descriptores T en la cohorte no pN1 y pN1.	91
Tabla 18. Variables ganglionares en la cohorte no pN1 y la pN1.	92

Tabla 19. Análisis univariante de estación hiliar pN10 y estaciones ganglionares mediastínicas	93
Tabla 20. Análisis univariante de estación hiliar pN11 y estaciones ganglionares mediastínicas	93
Tabla 21. Análisis multivariante del primer modelo	95
Tabla 22. Análisis multivariante del primer modelo estratificado para hombres.....	97
Tabla 23. Análisis multivariante del primer modelo estratificado para mujeres.....	98
Tabla 24. Análisis multivariante del segundo modelo.....	99
Tabla 25. Análisis multivariante del segundo modelo estratificado para hombres.....	101
Tabla 26. Análisis multivariante del segundo modelo estratificado para mujeres.....	101
Tabla 27. AUC del primer modelo	102
Tabla 28. AUC del segundo modelo.....	102
Tabla 29. Análisis multivariante de la asociación de pN10 con la afectación de estaciones ganglionares mediastínicas.....	104
Tabla 30. Análisis multivariante de la asociación de pN11 con la afectación de estaciones ganglionares mediastínicas.....	105
Tabla 31. Análisis multivariante de la asociación de afectación ganglionar hiliar con la afectación de estaciones ganglionares mediastínicas.....	106
Tabla 32. Tablas cruzadas de cN y afectación pN (n=532).....	108
Tabla 33. Tabla cruzada cN0 por EBUS y afectación pN1 (n=183)	108
Tabla 34. Tabla cruzada cN0 por TC y afectación pN1 (n=532)	108
Tabla 35. Tabla cruzada cN0 por PET-TC y afectación pN1 (n=532)	109
Tabla 36. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), exactitud y valor Kappa para detección de pN1 de TC, PET-TC y EBUS.....	109

Tabla 37. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), exactitud y valor Kappa para detección de pN1 de TC, PET-TC y EBUS en hombres y mujeres	111
Tabla 38. Media y mediana de tiempo de supervivencia de la población de la muestra..	112
Tabla 39. Media y mediana de tiempo de supervivencia de las cohortes no pN1 y pN1.	113
Tabla 40. Supervivencia a los 5 años en la cohorte no pN1 y pN1.	114
Tabla 41. Media y mediana de tiempo de supervivencia por diferente nivel de afectación ganglionar.	116
Tabla 42. Supervivencia a los 5 años por diferente nivel de afectación ganglionar.....	116

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Distribución anatómica segmentaria por pulmones	20
Figura 2. Mapa ganglionar por zonas de la IASLC.....	22
Figura 3. Colectores linfáticos del pulmón derecho	36
Figura 4. Colectores linfáticos mediastínicos superiores del pulmón derecho	36
Figura 5. Colectores linfáticos del pulmón izquierdo	38
Figura 6. Colectores linfáticos del mediastino superior izquierdo	38
Figura 7. A. Imagen de la punta broncoscopio con el transductor lineal. B. Imagen de la aguja para punción de adenopatías a través del canal de trabajo. C. Imagen ecográfica de la punción de una adenopatía mediante EBUS.....	45
Figura 8. Diferentes representaciones de la definición de centralidad	47
Figura 9. Curva ROC primer modelo	103
Figura 10. Curva ROC de segundo modelo.....	103
Figura 11. Función de supervivencia de la muestra.	113
Figura 12. Función de supervivencia de la cohorte no pN1 y pN1.	114
Figura 13. Función de supervivencia por diferente nivel de afectación ganglionar.....	117
Figura 14. Medición geométrica de la localización central de un tumor pulmonar.	134

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN.....	13
ABSTRACT.....	16
1. INTRODUCCIÓN.....	18
1.1. RECUERDO ANATÓMICO	19
1.1.1. ADENOPATÍAS HILIARES	23
1.1.2. ADENOPATÍAS MEDIASTÍNICAS Y SUPRACLAVICULARES.....	25
1.1.3. VÍAS DE DRENAJE LINFÁTICO.....	30
1.1.3.1. PULMÓN DERECHO	31
1.1.3.1.1. LÓBULO SUPERIOR DERECHO.....	31
1.1.3.1.2. LÓBULOS MEDIO E INFERIOR DERECHOS	32
1.1.3.2. PULMÓN IZQUIERDO.....	33
1.1.3.2.1. LÓBULO SUPERIOR IZQUIERDO	33
1.1.3.2.2. LÓBULO INFERIOR IZQUIERDO	34
1.1.4. COLECTORES Y CADENAS LINFÁTICAS MEDIASTÍNICAS.....	35
1.1.4.1. COLECTORES DE MEDIASTINO SUPERIORES DERECHOS	35
1.1.4.2. COLECTORES MEDIASTINICOS SUPERIORES IZQUIERDOS	37
1.1.4.3. COLECTORES DE MEDIASTINO INFERIOR.....	39
1.1.4.4. CADENAS LINFÁTICAS.....	40
1.2. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DE ADENOPATÍAS HILIARES EN CARCINOMA PULMONAR	41
1.2.1. RADIOGRAFÍA DE TÓRAX.....	41
1.2.2. TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA	41
1.2.3. PET-TC.....	43
1.2.4. EBUS	44
1.2.5. CENTRALIDAD DE LA LESIÓN	46
1.2.6. DIFERENCIAS ENTRE TNM 7 ^a ED. Y TNM 8 ^a ED.	49
1.3. ESTADO ACTUAL DEL TEMA.....	55
2. JUSTIFICACIÓN	58
3. HIPÓTESIS.....	60
4. OBJETIVOS.....	61
5. METODOLOGÍA	62
5.1. DISEÑO	62

5.2. POBLACIÓN A ESTUDIO	63
5.3. VARIABLES	64
5.4. FUENTES DE INFORMACIÓN Y METODOLOGÍA DE RECOGIDA DE DATOS.....	67
5.5. ESTUDIO ESTADÍSTICO.....	68
5.5.1. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL	68
5.5.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	68
6. RESULTADOS	71
6.1. DESCRIPCIÓN DE POBLACIÓN A ESTUDIO	71
6.2. ESTIMACIÓN DEL TAMAÑO TUMORAL POR TC	81
6.3. ANÁLISIS UNIVARIANTE	83
6.4. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....	94
6.4.1. PRIMER MODELO:	94
6.4.1.1. ESTRATIFICACIÓN POR GÉNEROS	96
6.4.2. SEGUNDO MODELO:.....	99
6.4.2.1. ESTRATIFICACIÓN POR GÉNEROS	100
6.4.3. CURVA ROC.....	102
6.4.4. MODELO GANGLIONAR:.....	104
6.5. CÁLCULO DE SENSIBILIDAD.....	107
6.5.1.1. ESTRATIFICACIÓN POR GÉNEROS	110
6.6. CÁLCULO DE SUPERVIVENCIA.....	112
7. DISCUSIÓN.....	118
7.1. FACTORES PREDICTIVOS PARA LA APARICIÓN DE pN1 TRAS LA RESECCIÓN PULMONAR EN PACIENTES CON CBNM CLASIFICADOS COMO cN0.....	118
7.2. INCIDENCIA DE pN1 Y pN2 EN PACIENTES CON CBNM cNO QUIRÚRGICO	138
7.3. CÁLCULO DE SENSIBILIDAD DE TC, PET-TC, EBUS EN PACIENTES CON CBNM cNO.....	144
7.4. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA	148
7.5. LIMITACIONES.....	151
8. CONCLUSIONES	152
9. LÍNEAS DE FUTURO Y RECOMENDACIONES	153
10. BIBLIOGRAFÍA.....	155

RESUMEN DE LA TESIS

Introducción

El cáncer de pulmón es una de las principales causas de mortalidad en por neoplasia maligna en nuestro entorno. Una correcta estadificación permite ofrecer al paciente el mejor tratamiento. A pesar de ello, más de un 30% de pacientes presenta una estadificación incorrecta, principalmente por una afectación ganglionar inesperada.

Justificación científica

Existen pocos estudios sobre los factores predictivos de aparición de pN1 no esperado en CBNM. Una correcta estadificación hilar preoperatoria permitiría identificar aquellos pacientes que requieren efectuar un estudio ganglionar preoperatorio invasivo hilar y mediastínico, dada la asociación de afectación hilar y mediastínica. También permitiría identificar pacientes que no fueran tributarios de realización de resecciones sublobares segmentarias por alto riesgo de afectación adenopática hilar, así como diseñar nuevas estrategias terapéuticas como, por ejemplo, nuevos estudios de neoadyuvancia.

Hipótesis y objetivos

La **hipótesis** del estudio es que el tamaño del tumor, el lóbulo afectado, la afectación central, la histología de adenocarcinoma y el género del paciente son factores predictivos para la aparición de pN1 inesperado en pacientes con carcinoma broncogénico no microcítico cN0.

El **objetivo principal** es identificar factores predictivos para la aparición de pN1 tras la resección pulmonar en pacientes con carcinoma broncogénico no microcítico (CBNM) clasificados como cN0. Los objetivos específicos son estimar la incidencia de pN1 en pacientes clasificados como cN0 quirúrgicos, estimar la sensibilidad, especificidad, VPP y

VPN del PET-TC, TC y EBUS en pacientes con CBNM cN0 y comparar la supervivencia de los pacientes pN1 con los no pN1.

Diseño del estudio

Es un estudio observacional unicéntrico retrospectivo de una serie de 532 pacientes intervenidos quirúrgicamente desde enero de 2010 a diciembre de 2016. Se ha calculado que es necesario 142 no expuestos y 71 expuestos por cada factor predictivo mediante el programa GRANMO para un error alfa de 0,05, un error beta inferior de 0,2 y una potencia de 0,8 en una prueba de contraste bilateral. Se han recogido las variables edad, género, EPOC, histología, tamaño tumoral, descriptores T y N, estadificación pre y postquirúrgica, localización anatómica, tipo de intervención, éxito y tiempo de supervivencia. El análisis estadístico se ha realizado mediante SPSS v.29 y se ha considerado significación estadística cuando p era menor 0,05.

Resultados

El tamaño tumoral, la captación por PET-TC, cN1 por TC, la afectación de bronquio principal, la centralidad de la lesión y la afectación cisural fueron factores predictivos en el análisis univariante. Sin embargo, solo el tamaño mayor de 2 cm, la afectación de bronquio principal y la captación por PET-TC demostraron ser factores predictivos en el análisis multivariante.

La incidencia de pN1 no esperado fue del 16,8%.

La exactitud del TC, PET-TC y EBUS fue del 77-79% con un índice kappa menor de 0,3.

La mediana de tiempo de supervivencia fue mayor en el grupo de pacientes no pN1 92 meses (IC 95% 78,55-105,44) comparado con los 39 meses (IC 95% 22,75-55,25) (p 0,001) en el grupo pN1.

Conclusiones

El tamaño tumoral mayor de 2 cm, la infiltración del bronquio principal y la captación por PET-TC pueden ser factores predictivos de afectación adenopática hilar inesperada.

ABSTRACT

Introduction

Lung cancer is one of the main causes of mortality due to malignant neoplasia in our environment. Correct staging allows the patient to be offered the best treatment. However, more than 30% of patients have inadequate staging, mainly due to lymph node upstaging.

Scientific justification

There are few studies on predictive factors for the appearance of unexpected pN1 in non-small cell bronchogenic carcinoma (NSCBC). Correct preoperative hilar staging would allow us to identify patients who benefit from preoperative invasive study of the hilar and mediastinal lymph nodes. It would also allow us to identify those patients who are not candidates for segmental sublobar resections due to the high risk of hilar lymph node involvement, as well as to design new therapeutic strategies such as, for example, new neoadjuvant studies.

Hypotheses and objectives

The **hypothesis** of the study is that tumor size, affected lobe, central involvement, adenocarcinoma histology, and patient gender are predictive factors for the appearance of unexpected pN1 in patients with cN0 non-small cell bronchogenic carcinoma.

The **main objective** is to identify predictive factors for occult pN1 after lung resection in patients with NSCBC classified as cN0. The specific objectives are to estimate the incidence of pN1 in patients classified as surgical cN0, to estimate the sensitivity, specificity, PPV, and NPV of PET-CT, CT, and EBUS in patients with cN0 NSCBC and to compare the survival between pN1 and non-pN1 patients.

Study design

The study design is a retrospective single-center observational study of 532 patients who underwent surgery from January 2010 to December 2016. We have calculated in GRANMO program that we needed 142 unexposed and 71 exposed for each predictive factor using an alpha error value of 0.05, a lower beta error value of 0.2, and a power of 0.8 in a two-sided contrast test. The variables age, gender, COPD, histology, tumor size, T and N descriptors, pre- and post-surgical staging, anatomical location, type of intervention, death, and survival time have been collected. All statistical analyses were performed using SPSS v.29 and p less than 0,05 was considered to be significant.

Results

Tumor size, increased SUV max value by PET-CT, cN1 by CT, main bronchus involvement, centrality of the lesion and fissure involvement were predictive factors in the univariate analysis. However, only size greater than 2 cm, the main bronchus' involvement and increased SUVmax value by PET-CT were significant in the multivariate analysis.

The incidence of unexpected pN1 was 16.8%.

The accuracy of CT, PET-CT and EBUS was 77-79% with a kappa index less than 0.3.

The median survival time was longer in the group of non-pN1 patients at 92 months (95% CI 78.55-105.44) compared to 39 months (95% CI 22.75-55.25) (p 0.001) in the pN1 group.

Conclusions

Tumor size greater than 2 cm, main bronchus involvement and increased SUVmax value by PET-CT may be predictive factors of occult hilar lymph node involvement.

1. INTRODUCCIÓN

El número de casos nuevos de cáncer de pulmón en España en 2020 fue aproximadamente de 52.685(1). Fue la primera causa de muerte relacionada con cáncer en nuestro país (19,5% de la mortalidad por cáncer) (2) en 2017 y el consumo de tabaco es su principal causante. Histológicamente, se define en dos grupos principales, el carcinoma microcítico y el no microcítico. El subtipo no microcítico es más frecuente y engloba las histologías más frecuentes: el adenocarcinoma, el carcinoma escamoso y el carcinoma indiferenciado de células grandes. En la práctica clínica habitual, la clasificación del cáncer de pulmón la define la IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) con el sistema TNM, que publicó su octava edición en el 2016 (3).

Esta clasificación consiste en el uso de tres descriptores para realizar una clasificación en estadios que permiten valorar el grado de afectación anatómica de la neoplasia (3). El descriptor T hace referencia al tumor primario y su extensión. El descriptor N a la presencia de afectación adenopática en las diferentes regiones (hiliares, mediastínicas, supraclaviculares y escalénicas). El descriptor M a la presencia o ausencia de lesiones a distancia. La clasificación se puede realizar previo al tratamiento (clasificación clínica) o con los resultados histopatológicos tras un tratamiento quirúrgico (clasificación anatomicopatológica); siendo esta última la que tiene mejor predicción pronóstica. Se estima que alrededor de un 35% de los pacientes presenta una estadificación incorrecta, generalmente un infraestadificación. La principal causa es la afectación adenopática imprevista (16%) seguido de un incremento del descriptor T (13%) (4). Una correcta estadificación tiene una gran importancia pronóstica y determina el tratamiento (5).

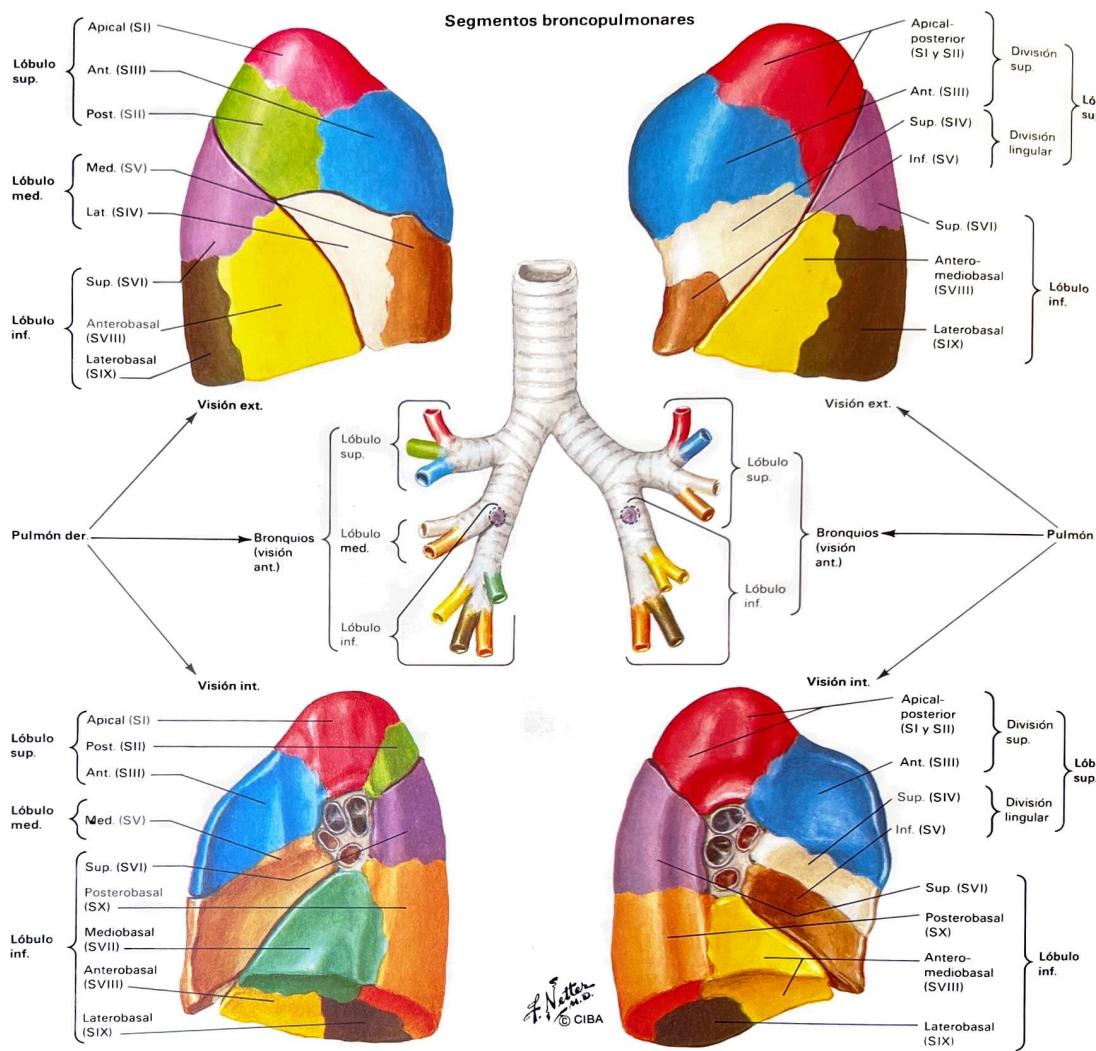
1.1. RECUERDO ANATÓMICO

La tráquea es la vía aérea que permite el paso de aire hacia los pulmones. Su extremo final se llama carina y es donde se produce la división en dos bronquios principales que se dirigen a sus respectivos pulmones. Una vez dentro se irán bifurcando en bronquios lobares, interlobares, segmentarios y subsegmentarios hasta llegar a los bronquiolos terminales. Su importancia radica en que la mayor parte de ganglios y drenaje linfático seguirán una estructura similar a la del árbol bronquial y las regiones linfáticas vendrán delimitadas por sus diferentes límites anatómicos (6). Los ganglios linfáticos son agregaciones de tejido linfoide durante el recorrido de los vasos linfáticos. Su función es ser un mecanismo de filtrado que dificulta la diseminación de las infecciones y de las neoplasias, y transportar el líquido libre extravascular de nuevo hacia la sangre. Los ganglios regionales son los intratorácicos, los escalénicos y los supraclaviculares (3).

El pulmón derecho está formado por tres lóbulos (superior, medio e inferior) y el izquierdo por dos (superior e inferior). Cada lóbulo tiene sus segmentos, con su irrigación sanguínea y drenaje linfático (7,8):

- Lóbulo superior derecho: segmento apical (S. I), posterior (S. II) y anterior (S. III)
- Lóbulo medio: segmento lateral (S. IV) y medial (S. V)
- Lóbulo inferior derecho: segmento apical (S. VI), mediobasal (S. VII), anterobasal (S. VIII), laterobasal (S. IX) y posterobasal (S. X)
- Lóbulo superior izquierdo. Culmen: segmento apical-posterior (S. I+II) y anterior (S. III). Língula: segmento superior (S. IV) e inferior (S. V)
- Lóbulo inferior izquierdo: segmento apical (S. VI), anterobasal (S. VIII), laterobasal (S. IX) y posterobasal (S. X)

Figura 1. Distribución anatómica segmentaria por pulmones.



Netter. Colección Netter de ilustraciones médicas.

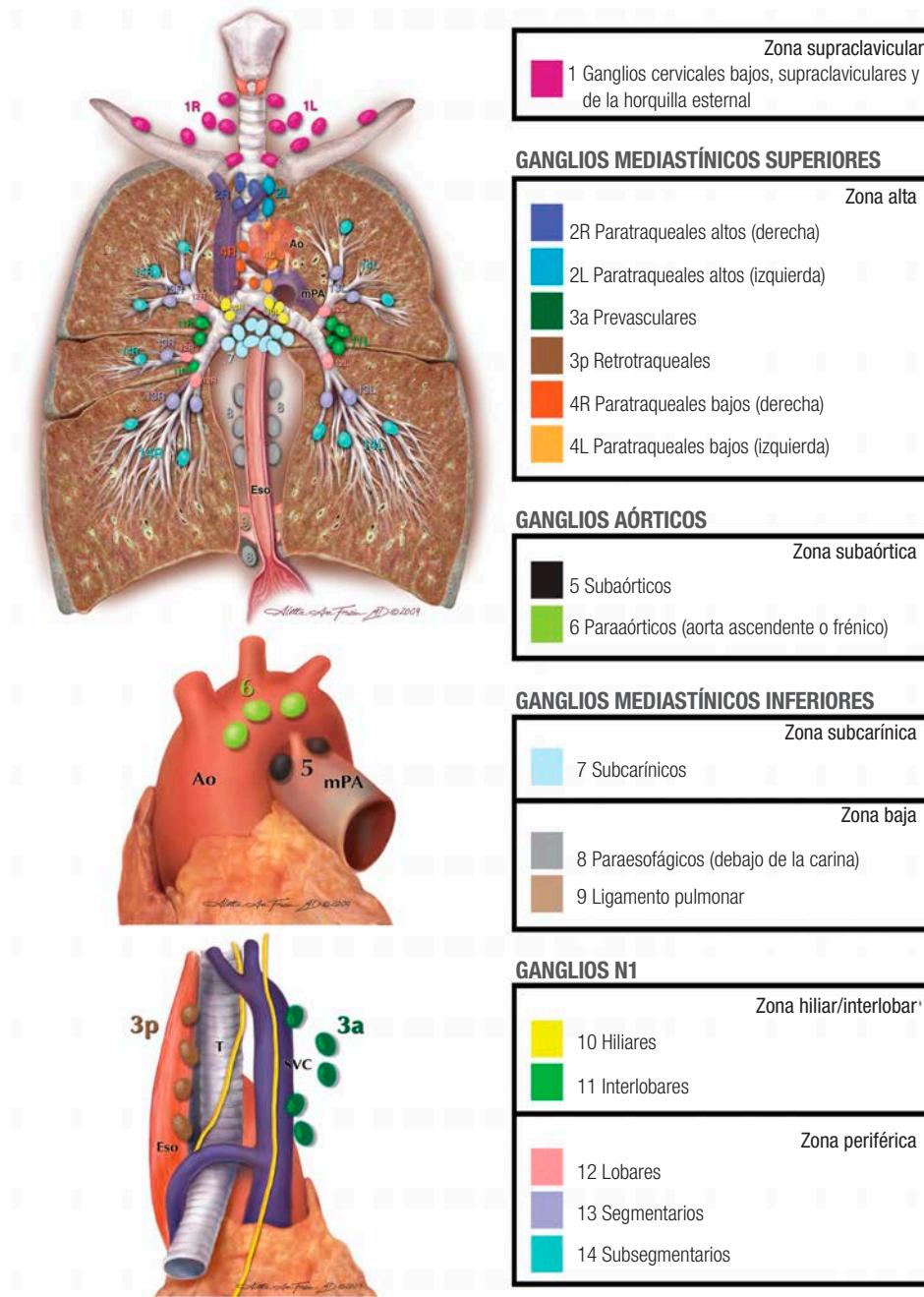
<https://www.netterimages.com/bronchopulmonary-segments-unlabeled-general-anatomy-frank-h-netter-3508.html>

Se han descrito vías de drenaje linfático dependientes de cada lóbulo y segmento (8), aunque presentan una gran variabilidad anatómica dependiendo de cada individuo, tanto en su estructura como en la distribución de su drenaje linfático.

Existen varios mapas ganglionares en la práctica clínica. Naruke describió en 1968 el primero (9), cuyo uso se extendió por Japón, Europa y Norte América. Sin embargo,

presentaba limitaciones en su práctica diaria, por lo que sufrió modificaciones y en 1997 Mountain y Dresler publicaron una propuesta de un nuevo mapa ganglionar de la American Thoracic Society (ATS) (10). El uso de varios mapas ganglionares dificultó la recopilación de datos de pacientes, la comparación de resultados y la realización de ensayos clínicos multicéntricos, por lo que en 1998 la IASLC estableció su Lung Cancer Staging Project para la recogida mundial de una base de datos de pacientes con cáncer de pulmón que permitiría en 2009 proponer un mapa ganglionar unificado (6). El nuevo mapa ganglionar describe los diferentes niveles ganglionares con relación a márgenes anatómicos claros y se acompañaba con sus ilustraciones radiológicas de tomografía computarizada (TC). También agrupaba los niveles ganglionares en zonas para permitir posteriormente el estudio de su utilidad en la práctica clínica diaria (Figura 2).

Figura 2. Mapa ganglionar por zonas de la IASLC



De Leyn P, Dooms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R, Turna A, Van Schil P, Venuta F, Waller D, Weder W, Zielinski M. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg. 2014 May; 45(5):787-98. doi: 10.1093/ejcts/ezu028. Epub 2014 Feb 26. PMID: 24578407.

1.1.1. ADENOPATÍAS HILIARES

Son la primera estación ganglionar de drenaje linfático. Están compuestas por aquellas adenopatías más cercanas a los alveolos pulmonares donde se origina el cáncer de pulmón y, en consecuencia, al parénquima pulmonar. La región más central drena alrededor de las arterias y bronquios hacia las regiones más hiliares, los alveolos distales drenan a través de los septos hacia las regiones pleurales (11). Este drenaje periférico hacia pleura es más eficiente que el central, lo que explica los patrones en ala de mariposa (12). También es mayor hacia los lóbulos inferiores como consecuencia de la gravedad y de los movimientos respiratorios (12). Algunas veces los ganglios intrapulmonares pueden ser confundidos con lesiones pulmonares patológicas (13), aunque típicamente en la TC se describen como lesiones redondas, ovaladas o poligonales no calcificadas de menos de 12 mm y a más de 15 mm de pleura.

Las principales causas de aparición de adenopatías patológicas de causa benigna son las infecciosas (tuberculosis e infecciones fúngicas), inflamatorias (sarcoidosis), insuficiencia cardíaca congestiva, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, etc.

En el mapa ganglionar de la IASCL definen las estaciones ganglionares hiliares de la siguiente manera:

Estación ganglionar 10 (derecha/izquierda):

- Definición: Ganglios hiliares
- Comprenden los ganglios inmediatamente adyacentes al bronquio principal y a los vasos hiliares, incluidas las porciones proximales de las venas pulmonares y de la arteria pulmonar principal.

- Límites:
 - o Superior:
 - Derecha: Límite inferior de la vena ázigos.
 - Izquierda: Límite superior de la arteria pulmonar

Estación ganglionar 11:

- Definición: Ganglios interlobares
- Entre el origen de los bronquios lobares.
 - o Número 11s: a la derecha, entre el bronquio lobar superior y el bronquio intermedio.
 - o Número 11i: a la derecha, entre los bronquios lobares medio e inferior.

Estación ganglionar 12:

- Definición: Ganglios lobares
- Adyacente a los bronquios lobares

Estación ganglionar 13:

- Definición: Ganglios segmentarios
- Adyacentes a los bronquios segmentarios

Estación ganglionar 14:

- Definición: Ganglios subsegmentarios
- Adyacentes a los bronquios subsegmentarios.

1.1.2. ADENOPATÍAS MEDIASTÍNICAS Y SUPRACLAVICULARES

Las adenopatías mediastínicas se sitúan a mayor distancia del parénquima pulmonar, siendo la segunda estación del drenaje linfático pulmonar. Clásicamente, se habían definido como aquellas que se encuentran en el interior de las pleuras mediastínicas (10), pero esa definición dificultaba clasificar las adenopatías en las zonas limítrofes. El drenaje linfático mediastínico se dirigirá de forma ascendente hacia el tronco venoso braquiocefálico ipsilateral, aunque también existen vías cruzadas. No obstante, se ha descrito también el drenaje linfático directamente hacia el conducto torácico, sobre todo desde los lóbulos inferiores (8).

Las adenopatías supraclaviculares y escalénicas se definen siempre como estación N3 independientemente del hemitórax afecto, ya sea ipsi o contralateral.

Las estaciones ganglionares mediastínicas son las siguientes:

Estación ganglionar 1 (derecha/ izquierda):

- Definición: Ganglios cervicales bajos, supraclaviculares, y de la horquilla esternal
- Límites:
 - **Superior:** Margen inferior del cartílago cricoides
 - **Inferior:** Ambas clavículas y, en la línea media, el límite superior del manubrio.
 - 1L y 1R están limitadas por la línea media traqueal

Estación ganglionar 2 (derecha/ izquierda):

- Definición: Ganglios paratraqueales altos
- Límites:

- 2R:
 - **Superior:** Ápex del pulmón y espacio pleural y, en la línea media, el borde superior del manubrio
 - **Inferior:** Intersección del margen caudal de la vena braquiocefálica con la tráquea
- 2L:
 - **Superior:** Ápex del pulmón y espacio pleural y, en la línea media, el borde superior del manubrio
 - **Inferior:** Borde superior del cayado aórtico
- 2L y 2R están limitadas por el borde lateral izquierdo de la tráquea

Estación ganglionar 3:

- Definición: Ganglios prevasculares (3a) y retrotraqueales (3p)
- Límites:
 - 3a:
 - A la derecha:
 - **Superior:** Ápex del pulmón
 - **Inferior:** Nivel de la carina
 - **Anterior:** Cara posterior del esternón
 - **Posterior:** Borde anterior de la vena cava superior
 - A la izquierda:
 - **Superior:** Ápex del pulmón
 - **Inferior:** Nivel de la carina
 - **Anterior:** Cara posterior del esternón
 - **Posterior:** Arteria carótida izquierda

- 3p:
 - **Superior:** Ápex del tórax
 - **Inferior:** Carina

Estación ganglionar 4 (derecha/ izquierda):

- Definición: Ganglios paratraqueales bajos
- Límites:
 - 4R:
 - Comprende los ganglios paratraqueales derechos y los ganglios pretraqueales que llegan hasta el borde lateral izquierdo de la tráquea.
 - **Superior:** Intersección del margen caudal de la vena braquiocefálica con la tráquea
 - **Inferior:** Borde inferior de la vena ázigos
 - 4L:
 - Comprende los ganglios ubicados a la izquierda del borde lateral izquierdo de la tráquea, mediales al ligamento arterioso
 - **Superior:** Margen superior del cayado aórtico
 - **Inferior:** Límite superior de la arteria pulmonar principal izquierda

Estación ganglionar 5:

- Definición: Subaórticos (espacio subaórtico)
- Ganglios linfáticos subaórticos laterales al ligamento arterioso
- Límites:
 - **Superior:** Borde inferior del cayado aórtico
 - **Inferior:** Borde superior de la arteria pulmonar principal izquierda.

Estación ganglionar 6:

- Definición: Ganglios paraaórticos (aorta ascendente o frénico)
- Ganglios linfáticos anteriores y laterales a la aorta ascendente y el cayado aórtico.
- Límites:
 - o **Superior:** Una línea tangencial al borde superior del cayado aórtico
 - o **Inferior:** El borde inferior del cayado aórtico

Estación ganglionar 7:

- Definición: Ganglios subcarínicos
- Límites:
 - o **Superior:** La carina de la tráquea
 - o **Inferior:**
 - Izquierdo: El borde superior del bronquio lobar inferior
 - Derecha: El borde inferior del bronquio intermediario

Estación ganglionar 8 (derecha/ izquierda):

- Definición: Ganglios paraesofágicos (por debajo de la carina)
- Ganglios adyacentes a la pared del esófago y a la derecha o la izquierda de la línea media, excluidos los ganglios subcarínicos.
- Límites:
 - o **Superior:**
 - Izquierdo: El borde superior del bronquio lobar inferior
 - Derecha: El borde inferior del bronquio intermediario
 - o **Inferior:** El diafragma

Estación ganglionar 9 (derecha/ izquierda):

- Definición: Ganglios del ligamento pulmonar
- Ganglios ubicados en el interior del ligamento pulmonar
- Límites:
 - o **Superior:** La vena pulmonar inferior
 - o **Inferior:** El diafragma

1.1.3. VÍAS DE DRENAJE LINFÁTICO

El drenaje linfático del pulmón ha sido estudiado por diversos autores que han descrito diferentes vías de drenaje (8,14,15).

Existen diversos plexos linfáticos en el pulmón que siguen la distribución de las estructuras broncovasculares hacia el hilio, sin embargo, también hay plexos similares a nivel septal y subpleural, que pueden conformar vías alternativas hacia el espacio pleural.

Este drenaje se dirige hacia los ganglios hiliares y posteriormente al mediastino; sin embargo, no es obligatorio su paso a través de los ganglios intrapulmonares, pudiéndose dirigir directamente hacia el hilio o al mediastino (“skip” metástasis). Este paso directo hacia mediastino puede estar presente a través de uno o varios canales en hasta un tercio de los pacientes (8) Desde el mediastino, ascienden por vías ipsilaterales, drenando habitualmente hacia la confluencia de la vena yugular interna y la subclavia ipsilateral, justo antes de formar la vena braquiocefálica ipsilateral, aunque también pueden drenar hacia el conducto torácico.

El tronco ascendente mediastínico derecho suele ser el más predominante.

1.1.3.1. PULMÓN DERECHO

1.1.3.1.1. LÓBULO SUPERIOR DERECHO

Los tumores en el lóbulo superior derecho tienden a afectar más las estaciones ganglionares paratraqueales, concretamente la 4R (8,14,16–18). Aunque varios autores describen también la estación 3 como una de las más afectadas (19), esta afectación está más descrita en series asiáticas, no tanto en europeas o americanas. La estación subcarinal no suele estar afectada como estación uninivel, en cambio, es más frecuente su afectación cuando hay enfermedad en múltiples estaciones (19).

Por segmentos, el segmento apical (S1) tiende a drenar a las estaciones paratraqueales, mientras que los segmentos posteriores (S2) y anteriores (S3) drenan por dos vías principalmente: las adenopatías hilares lobares y las paratraqueales.

1.1.3.1.2. LÓBULOS MEDIO E INFERIOR DERECHOS

El drenaje linfático de los lóbulos medio e inferior derecho presenta un patrón ascendente. La principal ruta de drenaje es la región lobar, la interlobar, la hilar y desde aquí puede ascender a través de la paratraqueal, incluyendo un paso a través de la estación subcarinal (7) (14,20). La afectación mediastínica más predominante es la 7, cuando solamente hay un nivel afectado. En cuanto al lóbulo medio, algunas series describen afectación de la cadena paratraqueal (4R) hasta en la mitad de los casos, sin presentar afectación subcarinal (14). El lóbulo inferior derecho tiende a presentar una afectación más frecuente en nivel 7, así como en 8 y 9, de forma más secundaria (8,14,16,20,21). También se ha descrito cierta diferenciación por segmentos en el lóbulo inferior derecho, teniendo el S6 más tendencia a drenar hacia mediastino superior, mientras que los segmentos basales (S7, S8, S9 y S10) drenan principalmente hacia el nivel 7 (8,22).

1.1.3.2. PULMÓN IZQUIERDO

1.1.3.2.1. LÓBULO SUPERIOR IZQUIERDO

La principal estación de drenaje linfático del lóbulo superior izquierdo es la ventana aortopulmonar (5), seguido de la paraaórtica (6), que suelen estar afectadas sobre todo en enfermedad uninivel (8,20,23). A diferencia del pulmón derecho, los vasos linfáticos suelen ascender a través de trayectos alrededor del arco aórtico y vasos supraaórticos hacia el tronco venoso braquiocefálico, por lo que la afectación subcarinal es mucho más infrecuente (24). Por la misma razón, también es infrecuente la afectación de la cadena ganglionar paratraqueal izquierda.

A nivel segmentario, los segmentos S4 y S5, que corresponderían a la língula, presentan un drenaje más predominante hacia las subcarinales (25).

1.1.3.2.2. LÓBULO INFERIOR IZQUIERDO

El drenaje del lóbulo inferior izquierdo presenta importantes cambios respecto al resto de drenaje del resto de lóbulos. Tras drenar hacia su región hiliar, la principal estación de drenaje es la subcarinal, aunque también puede drenar hacia otras estaciones del mediastino inferior como el ligamento pulmonar (9) o las paraesofágicas (8) (8,14,21). Existen varias rutas de drenaje desde la región hiliar, que pueden ascender a través de la ruta mediastínica anterior hacia la región prevascular y la región escalénica, o a través de la región traqueobronquial hacia la subcarinal y ascender por la región paratraqueal ipsi o contralateral hacia el mediastino superior (8,20,25). A nivel segmentario, el segmento 6 tiene mayor tendencia a drenar hacia mediastino anterior y prevascular que el resto de los segmentos basales, de forma similar al hemitórax derecho, donde también presentan una diferenciación en el drenaje (22).

1.1.4. COLECTORES Y CADENAS LINFÁTICAS MEDIASTÍNICAS

Los capilares linfáticos se originan entre las paredes alveolares y el tejido conectivo peribroncovascular. A medida que confluyen forman colectores que son estructuras confluentes formadas por válvulas unidireccionales cada 2-10 mm y tejido muscular liso que al contraerse permite que la linfa fluya y no exista un flujo retrógrado. Estos colectores drenan hacia los ganglios hiliares traqueobronquiales siguiendo un flujo a través de los plexos linfáticos pleurales en la superficie de la pleura o de los plexos peribroncovaculares que acompañan al árbol traqueobronquial (26–28). Estos colectores suelen ascender hacia el mediastino ipsilateral, aunque pueden cruzar de forma contralateral, sobre todo a la altura de la cara inferior carinal. Ascienden hacia al confluente yugulo-subclavio, drenando hacia el sistema venoso de forma directa o indirectamente a través del conducto torácico. Los colectores pueden coincidir con ganglios linfáticos en su recorrido, pero no es obligatorio, lo que explicaría la afectación ganglionar a distancia.

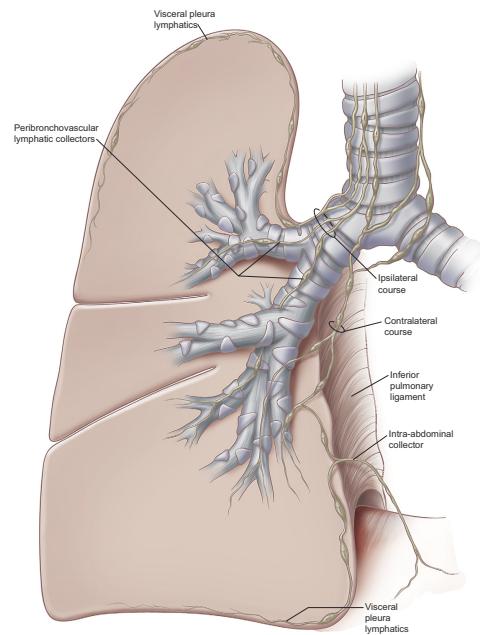
1.1.4.1. COLECTORES DE MEDIASTINO SUPERIORES DERECHOS

Formado por dos cadenas principales de colectores:

1. Paratraqueal derecho: Asciende por la porción lateral o anterior traqueal hacia la confluencia yugulo-subclavia derecha donde drena hacia el flujo venoso.
2. Traqueoesofágico: Asciende por el surco traqueoesofágico hacia el confluente yugulo-subclavio venoso derecho.

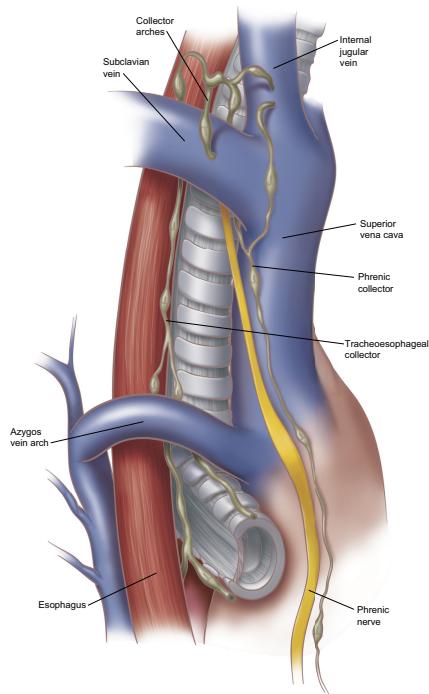
Puede existir una tercera cadena de colectores a nivel del n. frénico, cuyo drenaje pulmonar es escaso.

Figura 3. Colectores linfáticos del pulmón derecho



Riquet M. Bronchial arteries and lymphatics of the lung. Thorac Surg Clin. 2007 Nov; 17(4):619-38, viii. doi: 10.1016/j.thorsurg.2006.12.011. PMID: 18271173. Figura 6

Figura 4. Colectores linfáticos mediastínicos superiores del pulmón derecho



Riquet M. Bronchial arteries and lymphatics of the lung. Thorac Surg Clin. 2007 Nov; 17(4):619-38, viii. doi: 10.1016/j.thorsurg.2006.12.011. PMID: 18271173. Figura 9

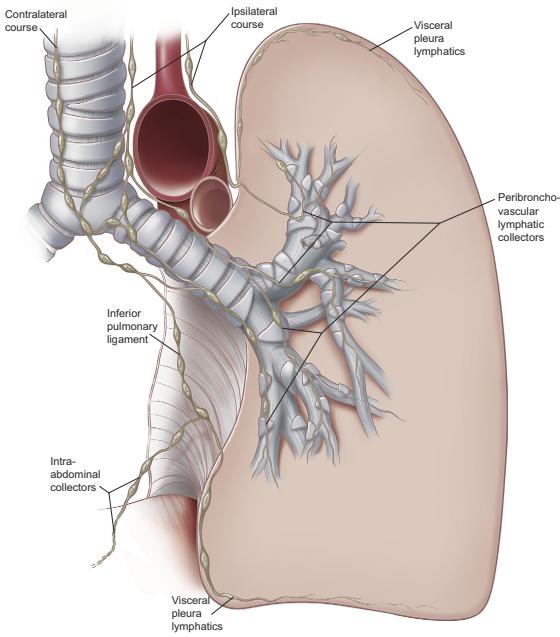
1.1.4.2. COLECTORES MEDIASTINICOS SUPERIORES IZQUIERDOS

Formado por dos cadenas de colectores:

1. Paraaórtica: Asciende por arco aórtico hacia los troncos supraaórticos y finaliza en el confluente yugulo-subclavio izquierdo.
2. Paratraqueal izquierdo: Asciende siguiendo el recorrido del n. recurrente por el borde izquierdo traqueal. Drena hacia el confluente yugulo-subclavio izquierdo y puede recoger linfa procedente de los colectores paratraqueales derechos.

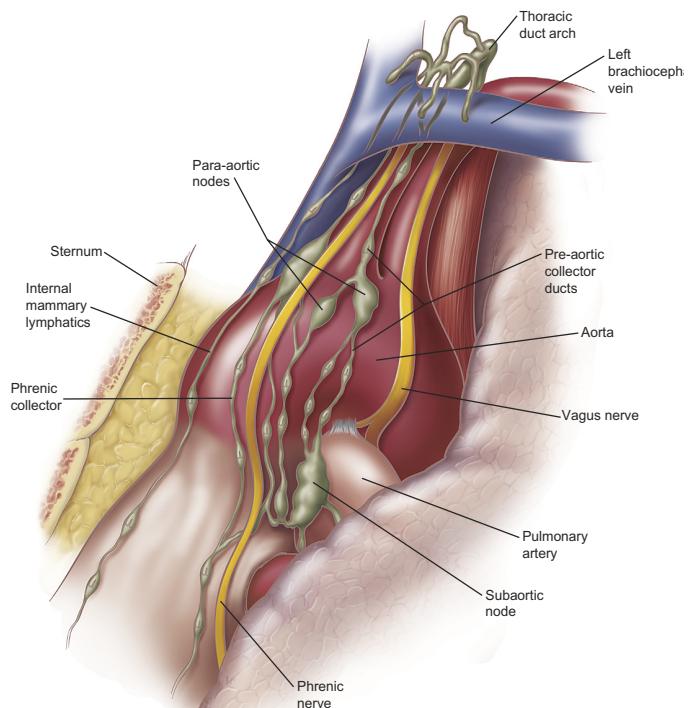
En el hemitórax izquierdo existe también una cadena a nivel de n. frénico, cuya función de drenaje pulmonar es mayor que en el hemitórax derecho y suele confluir con la para-aórtica.

Figura 5. Colectores linfáticos del pulmón izquierdo



Riquet M. Bronchial arteries and lymphatics of the lung. Thorac Surg Clin. 2007 Nov;17(4):619-38, viii. doi: 10.1016/j.thorsurg.2006.12.011. PMID: 18271173. Figura 7

Figura 6. Colectores linfáticos del mediastino superior izquierdo



Riquet M. Bronchial arteries and lymphatics of the lung. Thorac Surg Clin. 2007 Nov; 17(4):619-38, viii. doi: 10.1016/j.thorsurg.2006.12.011. PMID: 18271173. Figura 10

1.1.4.3. COLECTORES DE MEDIASTINO INFERIOR

Existen dos rutas principales de los colectores de mediastino inferior.

1. Hacia los colectores mediastínicos superiores:
 - a. Siguiendo el árbol traqueobronquial hacia la carina y posteriormente hacia los colectores traqueales ipsi o contralaterales.
 - b. Siguiendo la parte anterior o lateral del bronquio principal ipsilateral, y posteriormente ascienden confluyendo con los colectores mediastínicos superiores ipsilaterales.
2. Hacia el ligamento pulmonar, desde donde pueden seguir dos rutas:
 - a. Ascendente hacia la carina y los colectores mediastínicos superiores.
 - b. Descendente hacia el hiato esofágico en dirección hacia las adenopatías yuxtaaórticas cercanas al tronco celíaco o hacia el inicio del conducto torácico.

1.1.4.4. CADENAS LINFÁTICAS

Se han descrito tres cadenas linfáticas principales (24,28):

1. Cadena visceral media.

Es la responsable del drenaje del eje traqueobronquial, aunque también puede recibir ramas de la cadena parietal anterior y posterior. Sigue un sentido ascendente y suele localizarse posteriormente al nervio frénico.

2. Cadena parietal anterior.

Drena la pared torácica anterior, espacios intercostales y la parte medial de la mama. Se inicia a la altura diafragmática y asciende con los vasos mamarios hasta la zona clavicular. Existen conexiones con la zona epigástrica y las cadenas subxifoideas e infradiafragmáticas.

3. Cadena parietal posterior.

Drena la pared torácica posterior, espacios intercostales y pleura posterior. Tiene un sentido ascendente y suele drenar hacia el conducto torácico. También pueden existir comunicaciones a través del diafragma hacia las cadenas en ligamento gastrohepático y tronco celíaco.

1.2. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DE ADENOPATÍAS HILIARES EN CARCINOMA PULMONAR

1.2.1. RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

Es la principal prueba que permite diagnosticar un carcinoma pulmonar inicialmente. La aparición de nódulos pulmonares, atelectasias, derrame pleural pueden sugerir la existencia de una lesión neoplásica pulmonar. Las adenopatías hiliares se identifican como un aumento de tamaño de los hilios pulmonares broncovasculares de forma unilateral o bilateral (29). Sin embargo, la falta de definición, la superposición de imágenes y su dificultad en la interpretación, no permite confiar en ella para su diagnóstico y correcta estadificación.

1.2.2. TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

Generalmente, suele ser la primera prueba de realización tras una radiografía patológica o en el seno de un programa de cribaje de cáncer de pulmón.

La tomografía computarizada (TC) es de utilidad para el diagnóstico de afectación adenopática en pacientes con sospecha de carcinoma pulmonar. Se recomienda realizarla con contraste endovenoso y un grosor no mayor de 1,25 mm. Se consideran patológicas aquellas adenopatías con un diámetro menor mayor de 10 mm (30,31), siendo el tamaño el principal predictor de su etiología (32). Hasta un 30% de las adenopatías mayores de 10 mm pueden presentar afectación tumoral (33). Independientemente del tamaño, la ausencia de signos de benignidad como los bordes bien delimitados, el centro de la adenopatía con

contenido graso o la presencia de calcificación también pueden sugerir el origen tumoral de las adenopatías (34).

En el estudio de Al-Sarraf (35), se describe una sensibilidad en la detección de afectación adenopática N1 de 6%, una especificidad del 79%, un valor predictivo positivo (VPP) del 40% y un valor predictivo negativo (VPN) del 65%. Sin embargo, estos valores difieren entre varios estudios y presentan una gran variabilidad. En el mayor estudio hasta la fecha (33), el tamaño por TC de las adenopatías podía inducir a error, siendo menores de 10 mm hasta un 44% de las afectas y un 12% de los pacientes con adenopatías afectas no presentaban ningún tipo de adenopatía hilar o mediastínica mayor de 10 mm.

Se han estudiado otras características como criterios de afectación adenopática hilar. Shimoyama estableció como criterio independiente del tamaño la convexidad de las adenopatías hilares en las áreas hipoatenuadas respecto al parénquima pulmonar, consiguiendo una sensibilidad y especificidad por encima del 87% (36). Ratto añadió que la presencia de necrosis central o una cápsula discontinua en las adenopatías de eje menor mayor de 10 mm aumentaba la especificidad y sensibilidad de la TC (37).

El tipo de TC realizado también puede influir en la detección preoperatoria de adenopatías afectas. El uso de contraste endovenoso o el disminuir el grosor de los cortes permiten aumentar la detección de adenopatías hasta en un 80% (38). El uso de cortes más finos permitía identificar más adenopatías patológicas por tamaño, como identificar un mayor número de adenopatías. No se ha descrito una correlación entre el número de adenopatías detectadas por TC y su afectación.

1.2.3. PET-TC

La tomografía computarizada asociada a la tomografía de emisión de positrones ha supuesto el mayor avance en la estadificación no invasiva del carcinoma pulmonar no microcítico. La ¹⁸F fluorodesoxiglucosa (FDG) es el principal marcador usado, principalmente por su disponibilidad y su vida media de unos 110 minutos. El oxígeno 2 de la glucosa es necesario para su metabolismo en la glicólisis, por lo que su ausencia impide su correcta metabolización y facilita su acúmulo en las células donde haya más consumo de glucosa. El PET-TC permite estudiar su distribución, observándose mayor acúmulo en las lesiones tumorales con rápido crecimiento y enfermedades inflamatorias (39).

El nivel de captación se cuantifica mediante el SUV (standardized uptake value), recogiéndose la captación máxima, ya que es la que permite diferenciar mejor la captación patológica respecto a los tejidos normales.

Se considera una captación adenopática patológica cuando el SUVmax es mayor de 2,5 (35). El PET-TC se ha de ofrecer a todos aquellos pacientes con un nódulo pulmonar sospechoso de malignidad ($>10\%$ de probabilidad según el modelo de Brock) (30) y su principal función es completar el estudio de extensión de la neoplasia.

En el estudio de Al-Sarraf (35), se describe una sensibilidad en la detección de afectación adenopática N1 de 79%, una especificidad del 95%, un VPP del 79% y un VPN del 73%. Sin embargo, cuando se estudiaban por tamaño, las adenopatías de todas las regiones de mayor tamaño (>1 cm) presentaban una peor especificidad que caía del 98% al 81% y una mejor sensibilidad, que mejoraba del 40% al 74%. Otros estudios recogen una sensibilidad y especificidad significativamente menor, de hasta el 44% (40) y 67,7% (41) respectivamente; aunque generalmente son más elevados, siendo la estación 10 la que menor sensibilidad presenta (42), seguramente debido a su proximidad al mediastino.

La captación tumoral se ha correlacionado con la presencia de adenopatías hiliares patológicas y la captación de adenopatías hiliares con la presencia de adenopatías mediastínicas patológicas (41).

La principal causa de ausencia de captación de adenopatías hiliares es un tamaño en su eje menor de menos de 10 mm (42–44), pero las estaciones más próximas al hilio tienen más tendencia a presentar falsos negativos, seguramente debido a la heterogeneidad hiliar junto con la proximidad del mediastino y los límites de resolución del PET.

1.2.4. EBUS

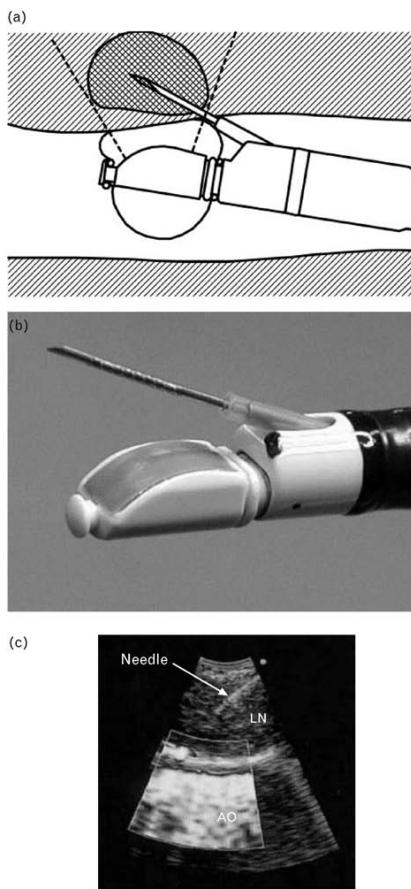
La punción transbronquial guiada por ultrasonografía endobronquial es una técnica mínimamente invasiva que permite la estadificación en tiempo real tanto del mediastino como de las adenopatías hiliares e interlobares. Es la única técnica no quirúrgica que permite el diagnóstico histológico preoperatorio de las adenopatías y su principal ventaja es que puede realizarse con sedación y anestesia local. Consiste en la realización de una broncoscopia con un broncoscopio flexible que en su punta tiene una sonda ecográfica lineal. El broncoscopio tiene un canal de trabajo desde donde se puede puncionar a través de la pared bronquial con una aguja los ganglios linfáticos que se localizan alrededor del árbol bronquial.

El procedimiento tiene una alta sensibilidad y especificidad (95-100%) y un alto VPN y VPP (93-100%) (45,46). No parece tener diferencias significativas entre las regiones hiliares y las interlobares distales, tampoco entre hemitórax. Sin embargo, el tamaño de las adenopatías puede influir, disminuyendo su sensibilidad al 90% cuando son menores de 10 mm (45). Otra de las principales limitaciones es su infradiagnóstico cuando las adenopatías están

calcificadas, lo cual dificulta su punción (47). El EBUS permite valorar también la infiltración de las adenopatías sobre la arteria pulmonar y puede detectar un mayor número de estas, incluso de menor tamaño (48).

Su realización en la actualidad está indicada en aquellos pacientes con sospecha de neoplasia pulmonar con criterios de estadificación mediastínica (lesión mayor de 3 cm, hilar o con captación en PET de adenopatías hiliares o mediastínicas) (49).

Figura 7. A. Imagen de la punta broncoscopio con el transductor lineal. B. Imagen de la aguja para punción de adenopatías a través del canal de trabajo. C. Imagen ecográfica de la punción de una adenopatía mediante EBUS.



Sheski FD, Mathur PN. Endobronchial ultrasound. Chest. 2008 Jan; 133(1):264-70. doi: 10.1378/chest.06-1735. PMID: 18187751.

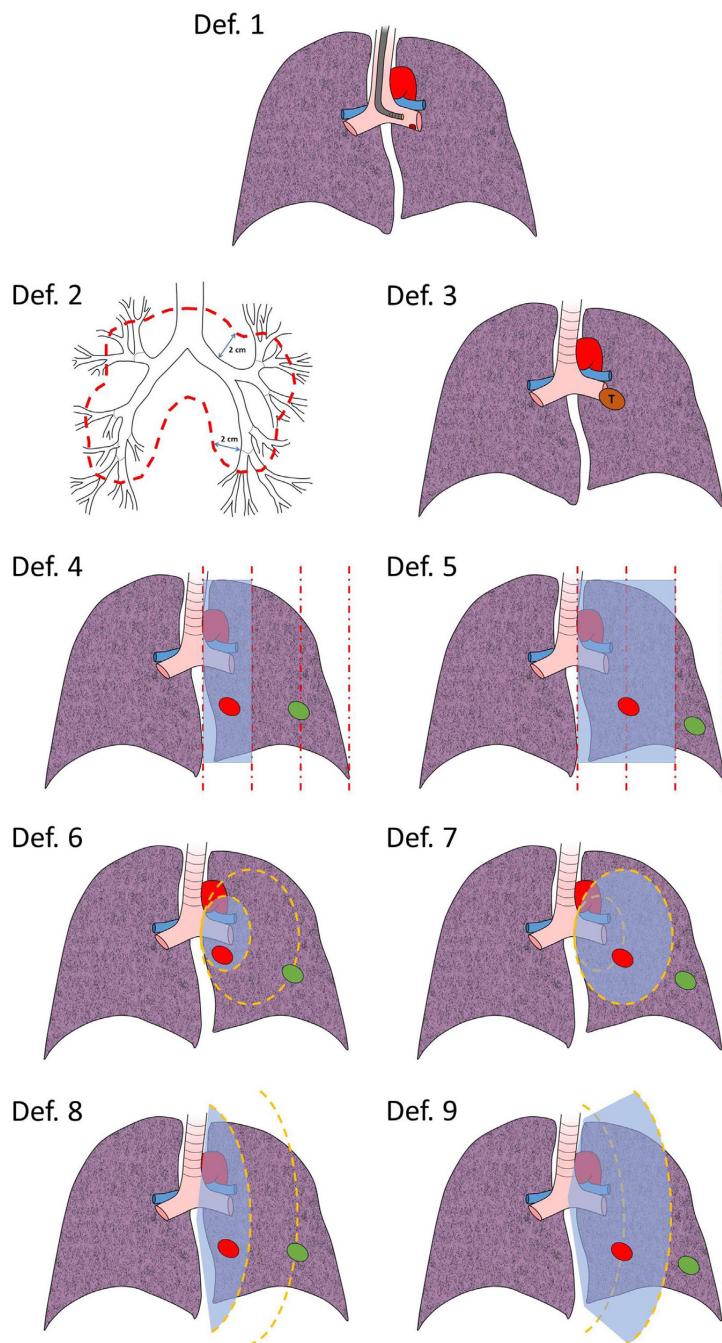
1.2.5. CENTRALIDAD DE LA LESIÓN

La definición de centralidad de un tumor varía según las guías clínicas y el ejercicio profesional. La Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio (SEPAR) define la centralidad como tumores de localización central habitualmente en contacto con el mediastino (50). Esta definición contrasta con las de la guía europea que define la centralidad como las lesiones en los dos tercios internos del pulmón (49) y la americana que la define como lesiones en el tercio interno del hemitórax (51). Estas diferencias entre sociedades añaden heterogeneidad al descriptor, quedando sujeto a la subjetividad propia del facultativo en el momento de definirla. Un estudio clínico realizado por Martínez-Palau en nuestro medio revelaba que la mayor parte de facultativos no usaban ninguna de estas definiciones para definir la centralidad, siendo la definición preferida las líneas concéntricas radiales al hilio y el límite más aceptado el tercio interno (52).

Sanz-Santos (53) describe nueve tipos de definición clínica de centralidad que se han usado clínicamente:

- Lesión endobronquial por fibrobroncoscopia flexible (1)
- Tumor a menos de 2 cm del árbol traqueobronquial o colindante a pericardio, mediastino o columna (2)
- Tumoración en contacto con el hilio: bronquio principal, arteria pulmonar, venas pulmonares o el origen de las primeras ramas segmentarias (3)
- Líneas verticales tercio interno (4)
- Líneas verticales dos tercios internos (5)
- Líneas concéntricas hiliares tercio interno (6)
- Líneas concéntricas hiliares dos tercios internos (7)
- Líneas concéntricas línea media tercio interno (8)
- Líneas concéntricas línea media dos tercios internos (9)

Figura 8. Diferentes representaciones de la definición de centralidad



Sanz-Santos J, Martínez-Palau M, Jaen À, Rami-Porta R, Barreiro B, Call S, Obiols C, González JM, De Marcos JÁ, Ysamat M, Canales L, Serra M, Belda J. Geometrical Measurement of Central Tumor Location in cT1N0M0 NSCLC Predicts N1 but Not N2 Upstaging. Ann Thorac Surg. 2021 Apr;111(4):1190-1197. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.06.040. PMID: 32853568.

La definición de centralidad no sólo tiene importancia en cuanto a la investigación científica, sino que es también relevante clínicamente, ya que la guía europea de estadificación de cáncer de pulmón indica que se ha de realizar una estadificación mediastínica invasiva en aquellos pacientes que presenten una lesión mayor de 3 cm, central o con afectación de adenopatías hiliares en pruebas de imagen.

1.2.6. DIFERENCIAS ENTRE TNM 7^a ED. Y TNM 8^a ED.

La IASLC publicó la octava edición del TNM de carcinoma pulmonar en el 2016. La séptima edición, que estaba vigente desde el 2009, sufrió diversos cambios, principalmente en los descriptores T y M. El análisis de unos 71000 pacientes permitió cambiar estos descriptores para ajustar mejor las curvas de supervivencia, permitiendo una mejor clasificación. Estos son los principales cambios:

7^a Edición (54):

- T – Tumor primario
 - X El tumor primario no puede ser evaluado, o se ha probado la existencia de un tumor por la presencia de células malignas en el esputo o en el lavado bronquial, pero no se ha visualizado por imagen o broncoscopia.
 - T0 No evidencia de tumor primario
 - Tis Carcinoma in situ
 - T1 Tumor de 3 cm o menos en su mayor dimensión, rodeado de pleura visceral o pulmón, sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobar (esto es, no en el bronquio principal)
 - T1a Tumor de 2 cm o menos en su mayor dimensión.
 - T1b Tumor de más de 2 cm, pero de no más de 3 cm en su mayor dimensión.
 - T2 Tumor de más de 3 cm, pero de no más de 7 cm, o tumor con cualquiera de las siguientes características:
 - Afecta al bronquio principal, estando 2 cm o más distal a la carina.
 - Invade la pleura visceral.

- Asociado a atelectasia o neumonía obstructiva que se extiende a la región hiliar, pero no compromete al pulmón en su totalidad.
 - T2a Tumor de más de 3 cm, pero de no más de 5 cm en su mayor dimensión
 - T2b Tumor de más de 5 cm, pero de no más de 7 cm en su mayor dimensión
 - T3 Tumor de más de 7 cm o tumor que invade directamente cualquiera de los siguientes: pared torácica (incluyendo tumores del sulcus superior), diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica, pericardio parietal o tumores del bronquio principal a menos de 2 cm distales a la carina, pero sin compromiso de la carina; o atelectasia asociada o neumonía obstructiva del pulmón completo o nódulo(s) tumoral(es) separado(s) en el mismo lóbulo que el primario
 - T4 Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de los siguientes: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral, carina, nódulo(s) tumoral(es) separado(s) en un lóbulo ipsilateral diferente del primario
- N - Ganglios linfáticos regionales
- NX No pueden ser evaluados los ganglios linfáticos regionales
 - N0 No hay afectación de ganglios linfáticos regionales
 - N1 Metástasis de ganglios linfáticos peribronquiales ipsilaterales y/o ganglios linfáticos hiliares e intrapulmonares ipsilaterales, incluyendo compromiso por extensión directa

- N2 Metástasis de ganglios linfáticos mediastínicos ipsilaterales y/o ganglios linfáticos subcarínicos
- N3 Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicos o supraclaviculares ipsilaterales o contralaterales.
- M - Metástasis a distancia
 - M0 No metástasis a distancia
 - M1 Metástasis a distancia
 - M1a Nódulo(s) tumoral(es) aislado (s) en lóbulo contralateral; tumor con nódulos pleurales o derrame pleural o pericárdico maligno
 - M1b Metástasis a distancia

8^a Edición (3):

- T – Tumor primario
 - TX No se puede evaluar el tumor primario, o existencia del tumor demostrada por la presencia de células tumorales en el esputo o el lavado bronquial, pero sin visualización tumoral por radiodiagnóstico o broncoscopia
 - T0 Ausencia de evidencia del tumor primario
 - Tis Carcinoma in situ
 - T1 Tumor de 3 cm o menos en su diámetro mayor, rodeado por pulmón o pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobar (es decir: no hay invasión en el bronquio principal)
 - T1mi Adenocarcinoma mínimamente invasivo
 - T1a Tumor de 1 cm o menos en su diámetro mayor
 - T1b Tumor de más de 1 cm, pero de 2 cm o menos en su diámetro mayor

- T1c Tumor de más de 2 cm, pero de 3 cm o menos en su diámetro mayor
- T2 Tumor de más de 3 cm, pero de 5 cm o menos en su diámetro mayor o tumor con cualquiera de las siguientes características:
 - Afecta al bronquio principal, cualquiera que sea la distancia a la carina, pero sin afectar a esta
 - Invade la pleura visceral
 - Asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende hasta la región hiliar, tanto si afecta a parte del pulmón como si afecta al pulmón entero
- T2a Tumor de más de 3 cm, pero de 4 cm o menos en su diámetro mayor
- T2b Tumor de más de 4 cm, pero de 5 cm o menos en su diámetro mayor
- T3 Tumor de más de 5 cm, pero de 7 cm o menos en su diámetro mayor o tumor que invade directamente cualquiera de las siguientes estructuras: pleura parietal, pared torácica (incluyendo los tumores del surco pulmonar superior), nervio frénico, pericardio parietal; o existencia de nódulo/s tumoral/es separado/s del tumor primario, pero en el mismo lóbulo que este
- T4 Tumor de más de 7 cm o tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de las siguientes estructuras: diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral o carina; o existencia de nódulo/s tumoral/es separado/s del tumor primario, en un lóbulo diferente del pulmón homolateral

- N - Ganglios linfáticos regionales
 - o NX No pueden ser evaluados los ganglios linfáticos regionales
 - o N0 No hay afectación de ganglios linfáticos regionales
 - o N1 Metástasis de ganglios linfáticos peribronquiales ipsilaterales y/o ganglios linfáticos hiliares e intrapulmonares ipsilaterales, incluyendo compromiso por extensión directa
 - o N2 Metástasis de ganglios linfáticos mediastínicos ipsilaterales y/o ganglios linfáticos subcarínicos
 - o N3 Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicos o supraclaviculares ipsilaterales o contralaterales.
- M - Metástasis a distancia
 - o M0 No metástasis a distancia
 - o M1 Metástasis a distancia
 - M1a Presencia de nódulos tumorales en un lóbulo contralateral; tumor con nódulos pleurales o pericárdicos o derrame pleural o pericárdico malignos.
 - M1b Presencia de una sola metástasis extratorácica en un solo órgano
 - M1c Presencia de más de una metástasis extratorácica en un órgano o en varios.

Las principales diferencias con respecto a la T serían:

- Cambio de distribución del estadio tumoral según el tamaño, aumentando el número de cortes y el estadio tumoral:
 - T1a 0-1 cm
 - T1b 1-2 cm
 - T1c 2-3 cm
 - T2a 3-4 cm
 - T2b 4-5 cm
 - T3 5-7 cm
 - T4 >7 cm
- Desaparición de la distancia a la carina cuando existe infiltración de bronquio principal para diferenciar entre T2 y T3
- Desaparición de la diferenciación entre atelectasia parcial o total del pulmón para diferenciar entre T2 y T3.
- La infiltración diafragmática pasa a considerarse T4 en vez de T3.

Con respecto a los ganglios linfáticos no hay diferencias entre el séptimo y el octavo TNM.

Las diferencias a nivel de la M sería la aparición de una categoría nueva, dejando la M1b para las M1 extratorácicas únicas y el M1c para las múltiples, lo que permite diferenciar mejor la presencia de enfermedad oligometastásica.

1.3. ESTADO ACTUAL DEL TEMA

El carcinoma pulmonar no microcítico es una de las principales causas de mortalidad debido a neoplasias malignas en nuestro entorno. Una correcta estadificación tiene una gran importancia pronóstica y determina el tratamiento. Entre los principales factores pronósticos está la afectación adenopática, el tamaño tumoral, la resección completa y la respuesta al tratamiento (55,56). La presencia de afectación adenopática hilar (pN1) empeora el pronóstico, pasando de una supervivencia a los 5 años del 60% hasta un 37% y la mediastínica ipsilateral (pN2) hasta el 23% (56,57).

Para lograr realizar una correcta estadificación, las principales pruebas diagnósticas son la tomografía computarizada (TC), el PET-TC, la ecobroncocopia (EBUS) y la mediastinoscopia. Así mismo, existen varias guías clínicas de estadificación pulmonar (European Society of Thoracic Surgery, European Society of Medical Oncology, Sociedad Española de patología del Aparato Respiratorio (31,58), pero a pesar de ello existe una amplia variabilidad entre la estadificación clínica y patológica. Se estima que alrededor de un 35% de los pacientes presenta una estadificación incorrecta, generalmente una infraestadificación. La principal causa es la afectación adenopática imprevista (16%) seguido de un incremento del descriptor T (13%) (57). En los últimos años, se han desarrollado recomendaciones en las que se propone realizar una estadificación más exhaustiva en aquellos pacientes que no presenten signos de afectación adenopática mediastínica por PET-TC y TC y cumplan alguno de los siguientes criterios: tumor central, tumor mayor de 3 cm o afectación clínica hilar (31,58). Esto es debido a que se estima que un 25% de los pacientes con afectación adenopática hilar presentarán afectación mediastínica (56). Pero a pesar de estas recomendaciones, no se ha logrado disminuir la presencia de afectación adenopática no detectada.

En estos últimos años también se han introducido nuevas técnicas de resección pulmonar, como la cirugía videotoracoscópica, la uniportal o la robótica. Estas nuevas técnicas han mejorado la morbi-mortalidad de las resecciones pulmonares, sin embargo, han introducido dudas en los cambios de estadificación debido a la presencia de pN1 inesperados. Con la introducción de estas técnicas, el número de pacientes que presentaban un upstaging ha disminuido respecto a pacientes intervenidos por toracotomía abierta (59,60). Se han discutido múltiples causas que pueden haber originado estas diferencias, siendo la principal la centralidad del tumor como causante de un sesgo de selección. Los tumores centrales son más exigentes técnicamente, por lo que es más probable que se contraindique una intervención mínimamente invasiva y se opte por técnicas más tradicionales (61,62). Sin embargo, los factores causantes no están claros y no existe mucha bibliografía sobre los factores predictivos para la afectación adenopática hilar inesperada.

Se han llevado a cabo varios estudios para intentar discernir los principales factores predictivos para el upstaging pN1. Decaluwe (61) estima que la centralidad es un factor predictivo independiente. Boada también lo ha identificado y lo establece como un factor predictivo determinante para la indicación de toracotomía abierta en lugar de cirugía videotoracoscópica (63). Rocha (4) estableció que la afectación de los lóbulos inferiores pulmonares era un factor predictivo e hipotetizaba que las causas eran las limitaciones en las pruebas de imagen que no son capaces de discernir entre afectación pleural, infiltración de pared o infiltración mediastínica. El tamaño tumoral también se ha postulado como uno de los causantes del aumento de estadificación. Otro de los factores predictivos para presentar un upstaging ha sido la resección lobar vs. la sublobar (64,65).

Así mismo, aunque la afectación hilar insospechada no cambia el tipo de tratamiento, si puede cambiar el abordaje quirúrgico y puede provocar cambios en los protocolos de estadificación. La falta de conocimiento preoperatorio sobre esta afectación también limita

las posibilidades de estudios de neoadyuvancia preoperatoria. Algunos estudios sugieren que se realiza un mejor control local de la enfermedad en N1 en pacientes neumonectomizados (66). La presencia de N1 también puede condicionar el tipo de resección, considerándose que para la realización de una segmentectomía en un paciente sin deterioro funcional es recomendable la ausencia de ganglios linfáticos afectos, llegando incluso a recomendar la conversión a lobectomía en caso de identificarse intraoperatoriamente (67,68).

2. JUSTIFICACIÓN

Existen pocos artículos en que se estudien los factores predictivos para la aparición de pN1 no esperado. La mayor parte de artículos se han centrado principalmente en los factores predictivos en el pN2 no esperado. Los pocos estudios sobre el tema se han centrado en diferencias según técnica operatoria (videotoracoscopia/ robótica y cirugía abierta) o en estadios concretos (por ejemplo, IA).

La principal utilidad práctica de la presente tesis doctoral es la identificación de factores predictivos para el upstaging pN1 que podrían permitir mejorar la estadificación prequirúrgica y establecer nuevas estrategias terapéuticas. La estadificación prequirúrgica correcta permite identificar un subgrupo de pacientes que han de ser estudiados de forma más exhaustiva para descartar la presencia de afectación adenopática mediastínica. La identificación de este tipo de pacientes ha sido poco estudiada, a pesar de que se conoce que son pacientes con un peor pronóstico y que se benefician del tratamiento adyuvante con quimioterapia tras realización de un tratamiento local quirúrgico. Este subgrupo de pacientes presenta una afectación mediastínica oculta por encima del 25%, por lo que su correcta identificación permitiría la realización de un mayor número o de mayor agresividad de exploraciones para poder estudiarlos correctamente de forma preoperatoria.

A nivel terapéutico la identificación de pacientes como cN1 permitiría el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. Una mejor valoración permite decidir el tipo de abordaje quirúrgico mejor indicado para el tratamiento del carcinoma broncogénico, escogiendo por ejemplo en estos pacientes más abordajes robóticos que permitan una mejor disección ganglionar hilar. También nos permite seleccionar la mejor técnica quirúrgica para realización de una linfadenectomía hilar y ayuda a prever la posibilidad de complicaciones por la presencia de adenopatías no esperadas en la disección de las estructuras

broncovasculares hiliares. Mejorar la detección de N1 inesperado también permitirá escoger la cantidad de resección pulmonar, evitando el aumento de riesgo de recidiva local, ya que la presencia de estas adenopatías es uno de los factores predictivos para la recidiva local, por lo que en estos pacientes las resecciones segmentarias regladas han de evitarse, realizándose preferiblemente lobectomías pulmonares.

Por último, permitiría plantear la realización de estrategias terapéuticas diferentes como el uso de neoadyuvancia con tratamientos sistémicos, inmunoterapia y similares.

En aquellos pacientes que no esté indicada la resección pulmonar, su identificación permitiría plantear aumentar el campo de irradiación al hilio en caso de que presentaran mayor riesgo de afectación.

3. HIPÓTESIS

El tamaño tumoral, el lóbulo afecto, la afectación central, la histología de adenocarcinoma y el género del paciente son factores predictivos para la aparición de pN1 inesperado en paciente con carcinoma broncogénico no microcítico cN0.

4. OBJETIVOS

Objetivo principal:

- Identificar factores predictivos para la aparición de pN1 tras la resección pulmonar en pacientes con carcinoma broncogénico no microcítico (CBNM) clasificados como cN0.

Objetivos secundarios:

- Estimar la incidencia de pN1 y pN2 en paciente con CBNM cN0 quirúrgicos.
- Estimar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del TC, PET-TC y EBUS en pacientes con CBNM cN0
- Comparar la supervivencia de pacientes con CBNM no pN1 y pN1 tratados con cirugía

5. METODOLOGÍA

5.1. DISEÑO

Se trata de un estudio observacional longitudinal de cohortes retrospectivo de una serie de pacientes de 2010 a 2016. Se realizó una valoración de la estadificación clínica y patológica según la octava edición de estadificación de la International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC).

El ámbito del estudio es un único centro (Hospital Universitari Germans Trias i Pujol). Se trata de un centro sanitario público catalán, localizado en la comarca del Maresme, en la provincia de Barcelona. Es un centro hospitalario gestionado por la Gerència Metropolitana Nord del Institut Català de la Salut, está adscrito a la Universitat Autònoma de Catalunya mediante los estudios de grado de la Facultat de Medicina. Tiene una población de referencia de 1.200.000 personas como centro de alta complejidad y de unas 250.000 personas como hospital general básico del Maresme. En el año 2019 se atendieron unas 150.000 urgencias y se dieron unas 37.000 altas hospitalarias. A nivel quirúrgico, se realizaron unas 17.000 intervenciones quirúrgicas mayores en el centro.

Todos los pacientes fueron intervenidos por el mismo equipo de cuatro cirujanos torácicos del centro y las muestras de Anatomía Patológica fueron valoradas por el servicio de Anatomía Patológica del centro usando los mismos criterios.

El estudio ha sido valorado por el comité ético de investigación del centro que han dado su aprobación al mismo (PI-20-271).

5.2. POBLACIÓN A ESTUDIO

En la serie se han recogido los datos de todos los pacientes intervenidos quirúrgicamente entre enero de 2010 y diciembre de 2016 que cumplan los criterios de inclusión.

Los criterios de inclusión de la cohorte son los siguientes:

- Pacientes con carcinoma broncogénico no microcítico intervenidos quirúrgicamente en el centro durante el período de estudio
- Estadificación realizada con TC y PET-TC
- Estadificación clínica cN0

Los criterios de exclusión son los siguientes:

- Pacientes con carcinomas sarcomatoides, tumores neuroendocrinos o metástasis de otras lesiones sólidas.
- Pacientes menores de 18 años.

5.3. VARIABLES

Se han recogido las siguientes variables:

- Edad. Definida en años.
- Género. Hombre, mujer o no binario.
- Realización prequirúrgica de EBUS (Sí/No)
- Realización prequirúrgica de mediastinoscopia (Sí/No)
- EPOC (Sí/No)
 - o Se define EPOC como aquellos pacientes con $FEV1/FVC < 70\%$
- Presencia de cN1 por TC (Sí/No)
 - o Se define como cN1 la presencia de adenopatía hilar > 10 mm.
- Presencia de cN1 por PET-TC (Sí/No)
 - o Se define como cN1 la presencia de una adenopatía hilar con SUV_{max} mayor que la del tejido de base definida por criterio del especialista de Medicina Nuclear.
- Histología
 - o Adenocarcinoma, carcinoma escamoso o indiferenciado.
- Fecha de intervención quirúrgica
- Tamaño tumoral
 - o Medido en cm por parte del anatomo-patólogo en la pieza de Anatomía Patológica.
 - o Se considera que el tamaño tumoral medido por Anatomía Patológica es estimación del tamaño tumoral medido por prueba de imagen prequirúrgicamente.

- Infiltración de pleura visceral (Sí/No)
 - o Infiltración más allá de la lámina elástica de la pleura visceral tras valoración por el anatomo-patólogo.
- Infiltración de pleura parietal (Sí/No)
 - o Infiltración de la pleura parietal tras valoración por el anatomo-patólogo.
- Infiltración costal (Sí/No)
 - o Infiltración de la cortical ósea tras valoración por el anatomo-patólogo.
- Infiltración diafragmática (Sí/No)
 - o Infiltración del músculo diafrágmatico tras valoración por el anatomo-patólogo.
- Infiltración de bronquio principal (Sí/No)
 - o Infiltración de bronquio principal más allá de bronquio lobar tras valoración por el anatomo-patólogo.
- Centralidad tumoral (Sí/No)
 - o Se define como tumor central aquel que se encuentra en el tercio más medial de parénquima pulmonar o contacta con estructuras broncovasculares hiliares.
- Múltiples nódulos pulmonares (Sí/No)
 - o Presencia de múltiples nódulos tumorales valorados por el patólogo como originarias en el mismo tumor broncogénico.
- Infiltración cisural (Sí/No)
 - o Presencia de infiltración tumoral de la cisura que separa los diferentes lóbulos y está cubierta por pleura visceral tras valoración por el anatomo-patólogo.

- cTNM
 - o Estadificación clínica según la octava edición de TNM para carcinoma broncogénico
- pTNM
 - o Estadificación patológica tras resección pulmonar según la octava edición de TNM para carcinoma broncogénico.
- Lóbulo afecto
 - o Lóbulo pulmonar donde se origina el carcinoma broncogénico no microcítico.
- Tiempo de supervivencia en meses
 - o Número de meses desde la intervención quirúrgica hasta el final del período del estudio (28 de febrero de 2023) o fecha de éxitus.
- Éxitus (Sí/No)
- Fecha de éxitus
 - o Fecha de defunción.

5.4. FUENTES DE INFORMACIÓN Y METODOLOGÍA DE RECOGIDA DE DATOS

La fuente de información principal ha sido la historia clínica informatizada de los pacientes en el Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Se han recogido los datos en una hoja de cálculo de Microsoft Excel 365 y posteriormente ha sido anonimizada por el Servicio de Informática del centro.

Se recogieron los datos de 532 pacientes y se excluyeron 15 al presentar una citología positiva para N1. Para estimar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo, valor predictivo positivo y fiabilidad del PET-TC, TC y EBUS se usó la cohorte de pacientes completa y posteriormente se excluyeron aquellos con citología positiva para el estudio de cohortes en paciente cN0.

El TNM inicial fue realizado con la séptima edición de la clasificación internacional y fue revalorado de nuevo realizándose una nueva clasificación clínica y patológica con los criterios de la octava edición, revisando los datos clínicos de la historia, pruebas diagnósticas y resultado anatomo-patológico.

5.5. ESTUDIO ESTADÍSTICO

5.5.1. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

El cálculo del tamaño muestral se ha realizado mediante la calculadora de tamaño muestral GRANMO v 7.12 (<https://apisal.es/Investigacion/Recursos/granmo.html>).

Se ha calculado que es necesario 141 no expuestos y 71 expuestos a cada factor predictivo para poder detectar un riesgo relativo mínimo de 2 con una tasa de enfermos en el grupo no expuesto de 0,2 y una pérdida del 1% de pacientes. Se ha utilizado la aproximación de Poisson. Se ha aceptado un error alfa de 0,05, un error beta inferior a 0,2 y una potencia de 0,8 en una prueba de contraste bilateral.

5.5.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico ha sido realizado usando SPSS v. 29.00 (IBM, Chicago, IL, USA).

Las variables cuantitativas se han expresado en mediana y valores de primer y tercer cuartil.

Las variables cualitativas se han expresado en porcentaje.

El análisis univariante se ha realizado en las variables cuantitativas con la prueba U de Mann-Whitney y en las variables cualitativas con la prueba de Chi- Cuadrado o el test exacto de Fisher si no cumplía los condicionantes.

El análisis multivariante se ha realizado con regresión logística binomial y se ha calculado la odds ratio expresada en intervalos de confianza del 95%.

La capacidad discriminativa del modelo de factores predictivos se ha calculado mediante curvas ROC. Los modelos usados comprendían las siguientes variables:

- Modelo 1:

- Tumor central
- Afectación bronquio principal
- Afectación cisural
- Tumor > 2 cm
- Histología Adenocarcinoma
- Afectación cN1 por PET-TC
- Edad

- Modelo 2:

- Afectación bronquio principal
- Afectación cN1 por PET-TC
- Tumor > 2 cm
- Afectación cisural
- Edad

El análisis de supervivencia se ha realizado mediante el método de Kaplan Meier. Se ha realizado un test log-rank para comparar supervivencias. El evento analizado es la muerte del paciente y el tiempo medido ha sido en meses desde la intervención quirúrgica hasta el fallecimiento o el punto final de revisión de supervivencia (23/2/2023).

Se ha considerado significación estadística un valor de p menor de 0,05 bilateral.

En el análisis de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y fiabilidad se han definido de la siguiente manera:

$$\text{Sensibilidad} = \text{VP} / (\text{VP} + \text{FN})$$

$$\text{Especificad} = \text{VN} / (\text{VN} + \text{FP})$$

$$\text{Valor predictivo positivo} = \text{VP} / (\text{VP} + \text{FP})$$

$$\text{Valor predictivo negativo} = \text{VN} / (\text{VN} + \text{FN})$$

$$\text{Exactitud} = (\text{VP} + \text{VN}) / (\text{VP} + \text{VN} + \text{FP} + \text{FN})$$

VP= Verdaderos positivos

VN= Verdaderos negativos

FP= Falsos positivos

FN= Falsos negativos

Se ha evaluado la fiabilidad mediante la concordancia interna con el índice Kappa de Cohen.

Kappa	Grado de acuerdo
<0,00	Sin acuerdo
0,00-0,20	Insignificante
0,21-0,40	Mediano
0,41-0,60	Moderado
0,61-0,80	Sustancial
0,81-1,00	Casi perfecto

6. RESULTADOS

6.1. DESCRIPCIÓN DE POBLACIÓN A ESTUDIO

En el período entre enero de 2010 y diciembre de 2016 se intervinieron en nuestro centro 517 pacientes que cumplían los criterios de inclusión. El 80,9% fueron hombres con una mediana de edad de 67 años (RIQ 55-72,5 años). En cuanto a comorbilidad, un 60,2% cumplían criterios de EPOC y un 38,9% presentaban una DLCO alterada (Tabla 1) y solo un 2,1% había realizado tratamiento neoadyuvante previamente a la intervención quirúrgica; principalmente por ser T3 y T4 por afectación de mediastino o de pared torácica extensa. Todos los pacientes fueron estadificados con TC y PET-TC, pero solo un 32,1% se habían realizado un EBUS preoperatorio y un 8,9% una mediastinoscopia de estadificación prequirúrgica. El 9,1% presentaba adenopatías cN1 sospechosas por TC y un 15,3% por PET-TC (Tabla 2).

Con respecto a la estadificación prequirúrgica un 1,5% de pacientes presentaban metástasis preoperatorias (Tabla 3).

Durante este periodo menos del 5% de los pacientes fueron intervenidos por técnicas mínimamente invasivas. Las primeras resecciones pulmonares mayores videotoracoscópicas fueron introducidas en el servicio en el 2013-2014. La introducción fue lenta, debido a la ausencia de material específico que no se adquirió hasta el 2017 en el caso de la videotoracoscopia y en el 2018 se introdujo la cirugía robótica. Por ello, casi la totalidad de resecciones que se realizaron en este periodo fueron por cirugía abierta, principalmente por toracotomía posterolateral.

Respecto al descriptor T clínico, el más frecuente fue el cT1 (54%) seguido de cT2 (24,6%).

El resto correspondía un 15,3% a estadios cT3 y finalmente, un 6,2% a cT4 (Tabla 3).

Tabla 1. Factores demográficos y clínicos de la población a estudio.

Factores demográficos y clínicos			
		Número (n=517)	%
Género	Hombre	418	80,90%
	Mujer	99	19,10%
EPOC	No	206	39,80%
	Sí	311	60,20%
Alteración DLCO	No	316	61,10%
	Sí	201	38,90%
		Mediana	RIQ
Edad (años)		67	55-72,5

Tabla 2. Variables de valoración preoperatoria de la población a estudio.

Variables de valoración preoperatoria			
		Número (n=517)	%
Neoadyuvancia	No	506	97,90%
	Si	11	2,10%
EBUS	No	349	67,50%
	Si	168	32,50%
Mediastinoscopia	No	471	91,10%
	Si	46	8,90%
cN1 por TC	No	470	90,90%
	Si	47	9,10%
cN1 por PET-TC	No	438	84,70%
	Si	79	15,30%

Tabla 3. Estadificación clínica prequirúrgica.

cTNM		Número (n=517) %	
T	T1a	33	6,40%
	T1b	134	25,90%
	T1c	112	21,70%
	T2a	64	12,40%
	T2b	63	12,20%
	T3	79	15,30%
	T4	32	6,20%
N	N0	517	100,00%
M	M0	509	98,50%
	M1	8	1,50%

El tipo de resección más frecuente fueron las anatómicas mayores (85,9%), seguidas de las resecciones atípicas pulmonares (5,8%) y de las resecciones segmentarias anatómicas (5,8%). El hemitórax derecho fue el más frecuentemente intervenido quirúrgicamente (55,12%). Un 3,9% de los pacientes requirieron una reconstrucción broncoplástica y un 1,4% una angioplástica.

Las intervenciones más frecuentes fueron la lobectomía superior derecha (27,3%) seguida de la lobectomía superior izquierda (22,2%), la lobectomía inferior izquierda (10,4%) y la lobectomía inferior derecha (10,3%). La neumonectomía izquierda se realizó a un 5,6% de los pacientes y la derecha a un 3,5%. En cuanto a resecciones segmentarias anatómicas, las más frecuentes fueron las de lóbulo superior izquierdo (2,7%) y las de lóbulo superior derecho (1,4%). Las segmentectomías anatómicas de los lóbulos inferiores representaron menos del 1% del total de resecciones. No se realizaron segmentectomías anatómicas de lóbulo medio. Las resecciones atípicas más frecuentes fueron también las de los lóbulos

superiores (3,3% las de lóbulo superior derecho y 2,1% las de lóbulo inferior izquierdo). Finalmente, la bilobectomía inferior fue más frecuente que la superior (1,9% vs. 0,8%). La mayor parte de pacientes fueron intervenidos por toracotomía (95,16%). La distribución total está descrita en la tabla 4.

Tabla 4. Variables quirúrgicas de la población a estudio.

Variables quirúrgicas		Número (n=517) %	
Tipo de resección	Anatómica mayor	444	85,90%
	Segmentaria Anatómica	30	5,80%
	Resección atípica	43	8,30%
Intervención quirúrgica	Lobectomía superior derecha	141	27,30%
	Lobectomía media	20	3,90%
	Lobectomía inferior derecha	53	10,30%
	Bilobectomía superior	4	0,80%
	Bilobectomía inferior	10	1,90%
	Neumonectomía derecha	18	3,50%
	Lobectomía superior izquierda	115	22,20%
	Lobectomía inferior izquierda	54	10,40%
	Neumonectomía izquierda	29	5,60%
	Segmentectomía LSD	7	1,40%
	Segmentectomía LID	5	1,00%
	Segmentectomía LSI	14	2,70%
	Segmentectomía LII	4	0,80%
	RA LSD	17	3,30%
	RA LM	1	0,20%
	RA LID	9	1,70%
	RA LSI	11	2,10%
	RA LII	5	1,00%
Broncoplastia	No	497	96,10%
	Si	20	3,90%
Angioplastia	No	510	98,60%
	Si	7	1,40%
Videotoracoscopia	No	492	95,16%
	Si	25	4,83%

El tipo de tumor más frecuente fue el adenocarcinoma (54,93%), seguido del carcinoma escamoso (40,04%) y del indiferenciado (5,03%). La mediana de tamaño tumoral fue de 2,8 cm (RIQ 1,8-4,5 cm).

Por localización, los lóbulos superiores fueron los más afectados (72,7%). Si lo descomponemos por lóbulos, en el 31,9% el tumor se localizaba en el lóbulo superior derecho, el 27,10% en lóbulo superior izquierdo, el 13% en lóbulo inferior derecho, el 12,2% en lóbulo inferior izquierdo y el 4,1% en lóbulo medio. Presentaban afectación de varios lóbulos el 11,8% de los tumores (Tabla 5).

La estadificación patológica de las lesiones resecadas fue principalmente pT1 (44,5%, pT1a 6%, pT1b 23,20% y pT1c 15,30%), pT2 el 32,5% de las lesiones (pT2a 21,5% y pT2b 11,0%), pT3 el 14,5% y pT4 el 8,4% (Tabla 6).

Los principales descriptores de las lesiones fueron la centralidad de la lesión (36,9%), la afectación de pleura visceral (23,4%), la afectación transcisural de la lesión (10,3%), la afectación de bronquio principal (7,9%), la presencia de múltiples nódulos pulmonares (7,4%) y la afectación de pleura parietal (6,4%). La infiltración costal (3,9%), la afectación de pared torácica (2,1%), la infiltración de pericardio (0,8%) y de diafragma (0,20%) fueron mucho más infrecuentes (Tabla 7).

La mayor parte de pacientes tras la intervención quirúrgica no presentaron afectación ganglionar (77,9%), pero cuando estaba presente se distribuía entre pN1 (11,6%) y pN2 (10,4%) (Tabla 6). Si detallamos esta afectación según la distribución regional de las adenopatías, la afectación de estaciones ganglionares pN1 se incrementa hasta el 16,8% de los pacientes, ya que un 5,2% de los pacientes presentaban afectación simultánea de las regiones pN1 y pN2. El 11,6% de pacientes que presentaban afectación pN1 exclusiva, un 90,9% era uninivel y un 9,1% múltiple. La afectación pN2 no esperada se distribuía principalmente entre un grupo que presentaba afectación pN2 únicamente en un nivel (4,4%)

y afectación simultánea pN1 y pN2 (5,2%). Finalmente, solo un 0,8% de los pacientes presentaron afectación no esperada pN2 en múltiples niveles (Tabla 8).

Tabla 5. Variables tumorales de la población a estudio.

Variables tumorales		Número (n=517)	%
Histología	ADK	284	54,93%
	Indiferenciado	26	5,03%
	Escamoso	207	40,04%
Localización por lóbulos	LSD	165	31,90%
	LM	21	4,10%
	LID	67	13,00%
	LSI	140	27,10%
	LII	63	12,20%
	Múltiples derechos	32	6,20%
	LSI+LII	29	5,60%
Localización	Lóbulos superiores	376	72,70%
	Lóbulos inferiores	141	27,30%
		Mediana	RIQ
Tamaño tumoral (cm)		2,8	1,8-4,5

Tabla 6. Estadificación patológica postquirúrgica.

pTNM			
		Número (n=517)	%
pT	T0	2	0,40%
	T1a	31	6,00%
	T1b	120	23,20%
	T1c	79	15,30%
	T2a	111	21,50%
	T2b	57	11,00%
	T3	75	14,50%
	T4	42	8,10%
pN	N0	403	77,90%
	N1	60	11,60%
	N2	54	10,40%

Tabla 7. Descriptores de la T sobre la lesión primaria pulmonar.

Descriptores T			
		Número (n=517) %	
Pleura visceral	No	396	76,60%
	Si	121	23,40%
Pleura parietal	No	484	93,60%
	Si	33	6,40%
Pared extracostal	No	506	97,10%
	Si	11	2,10%
Costilla	No	497	96,10%
	Si	20	3,90%
Diafragma	No	516	99,80%
	Si	1	0,20%
Bronquio principal	No	474	92,10%
	Si	41	7,90%
Central	No	326	63,10%
	Si	191	36,90%
Pericardio	No	513	99,20%
	Si	4	0,80%
Cisura	No	464	89,70%
	Si	53	10,30%
Múltiples nódulos	No	479	92,60%
	Si	38	7,40%

Tabla 8. *Variables y distribución ganglionar.*

Variables ganglionares			
		Número (n=517)	%
Afectación pN1	No	430	83,20%
	Si	87	16,80%
Distribución N	N0	403	77,90%
	N1 único	55	10,60%
	N1 múltiple	5	1,00%
	N1+N2	27	5,20%
	N2 único	23	4,40%
	N2 múltiple	4	0,80%

6.2. ESTIMACIÓN DEL TAMAÑO TUMORAL POR TC

El tamaño tumoral real de las lesiones únicamente se puede conocer a posteriori. Preoperatoriamente, se ha de estimar utilizando pruebas de imagen, sin embargo, las imágenes radiológicas podrían sobrevalorar o infravalorar el tamaño real de las lesiones. En nuestro estudio las imágenes radiológicas preoperatorias de uso rutinario son el TC y el PET-TC. Se considera que el TC preoperatorio es una medida más fiable que el PET-TC debido a su mejor resolución y definición de las estructuras anatómicas por el uso de contraste endovenoso.

Al poder existir diferencias entre el tamaño preoperatorio y el real medido por anatomía patológica, y debido a que el objetivo del estudio es estudiar factores predictivos preoperatorios, hemos decidido valorar si puede haber diferencias significativas entre ambas mediciones y si existe una correlación fiable entre la medición preoperatoria y su tamaño real.

Se ha seleccionado de forma aleatoria una muestra de 102 pacientes para valorar el nivel de concordancia entre el tamaño tumoral medido por tomografía computarizada y el tamaño tumoral medido por el anatomo-patólogo.

La mediana del tamaño tumoral medida por TC era de 3,1 cm (RIQ 1,95-5), ligeramente inferior, respecto a la medida por anatomía patológica, que era 3,45 cm (RIQ 2,0-5,0) (Tabla 9).

Tabla 9. Diferencias de medianas y rangos intercuartiles en el tamaño tumoral medido por TC y medido por anatomía patológica.

	Mediana (cm)	RIQ
Tamaño por TC (n=102)	3,1	1,95-5,0
Tamaño por AP (n=102)	3,45	2,0-5,0

Al comparar ambas mediciones, los niveles de correlación intraclass para medidas únicas ha sido 0,80 (95% IC 0,71-0,86) y de 0,89 (95% IC 0,83-0,92) para medidas promedio, presentando ambos una significación estadística bilateral del 0,001. (Tabla 10). Por lo que podemos concluir que el nivel de concordancia entre ambas mediciones es excelente.

Tabla 10. Coeficiente de correlación intraclass para medidas únicas y para medidas repetidas (n=102).

	Coef. correlación intraclass	IC 95%	p
Medidas únicas	0,8	0,71-0,86	0,001
Medidas promedio	0,89	0,83-0,92	0,001

6.3. ANÁLISIS UNIVARIANTE

Al comparar los datos demográficos y clínicos de las dos cohortes (la que presentó afectación pN1 y la que no), no se observaron diferencias significativas en las variables demográficas (edad, género y funcionalismo pulmonar) (Tabla 11). Tampoco existían diferencias entre cohortes en cuanto a tratamiento neoadyuvante.

Con respecto a variables preoperatorias, existían diferencias entre ambas cohortes. La cohorte pN1 presentaba una tasa de sospecha de cN1 más alta por TC (17,24% vs. 7,21%) y por PET-TC (29,89% vs. 12,33%) (Tabla 10). También se le había realizado más mediastinoscopias (17,24% vs. 7,21%). Con respecto al EBUS la cohorte pN1 se realizó la prueba a un 41,28% y a la no pN1 un 30,7%, pero a pesar de presentar tendencia a la diferencia, esta no fue significativa ($p = 0,052$).

Al analizar la clasificación clínica cTNM también se observaron diferencias en las cohortes a nivel del descriptor T (Tabla 12). En ambas cohortes, el grupo principal fue el cT1, sin embargo, en la cohorte no pN1 la proporción fue superior (57,21% vs. 37,93%) y en la cohorte pN1 predominaban estadios más avanzados, tanto en cT2 (32,18% vs. 23,02%) y cT3 (25,29% vs. 13,26%). Los cT4 eran ligeramente más predominantes en la cohorte no pN1 (6,51% vs. 4,6%). No existieron diferencias entre grupos en cuanto a presencia preoperatoria de M1.

Tabla 11. Diferencias demográficas entre cohortes pN1 y no pN1. Datos cuantitativos expresados en mediana y rango intercuartil.

Factores demográficos y clínicos						
		No pN1 (n=430)		pN1 (n= 87)		p
Género	Hombre	348	80,93%	70	80,46%	0,919 ¹
	Mujer	82	19,07%	17	19,54%	
EPOC	No	173	40,20%	33	37,90%	0,689 ¹
	Si	257	59,80%	54	62,10%	
Alteración DLCO	No	258	60,00%	58	66,70%	0,245 ¹
	Si	172	40,00%	29	33,30%	
Edad (años)		67 (59-73)		65 (59-70)		0,122 ²

¹Chi-cuadrado ²U-Man Whitney

Tabla 12. Diferencias en las variables preoperatorias entre cohortes pN1 y no pN1.

Variables de valoración preoperatoria						
		No pN1 (n=430)		pN1 (n= 87)		p
Neoadyuvancia	No	420	97,67%	86	98,85%	1,0 ¹
	Si	8	1,86%	1	1,15%	
EBUS	No	298	69,30%	51	58,62%	0,052 ²
	Si	132	30,70%	36	41,38%	
Mediastinoscopia	No	399	92,79%	72	82,76%	0,003 ²
	Si	31	7,21%	15	17,24%	
cN1 por TC	No	398	92,56%	72	82,76%	0,04 ²
	Si	32	7,44%	15	17,24%	
cN1 por PET-TC	No	377	87,67%	61	70,11%	0,001 ²
	Si	53	12,33%	26	29,89%	

¹ Test exacto de Fisher ² Chi-Cuadrado

Tabla 13. Diferencias en estadificación clínica prequirúrgica cTNM entre cohortes pN1 y no pN1.

cTNM						
		No pN1		pN1		
		(n=430)	%	(n= 87)	%	p
cT	T1a	32	7,44%	1	1,15%	0,001 ¹
	T1b	118	27,44%	16	18,39%	
	T1c	96	22,33%	16	18,39%	
	T2a	55	12,79%	9	10,34%	
	T2b	44	10,23%	19	21,84%	
	T3	57	13,26%	22	25,29%	
	T4	28	6,51%	4	4,60%	
cM	M0	425	98,84%	84	96,55%	0,136 ²
	M1	5	1,16%	3	3,45%	

¹ Chi-Cuadrado ²Test exacto de Fisher

Las dos cohortes presentaban diferencias en las variables quirúrgicas, tanto en el tipo de resección quirúrgica realizada (p 0,041), como en la distribución de intervenciones quirúrgicas (p 0,001). Se realizaron más resecciones anatómicas mayores en la cohorte pN1 respecto a la no pN1 (94,25% vs. 84,19%), mientras que las resecciones segmentarias anatómicas y atípicas fueron más frecuentes en la cohorte no pN1 (6,28% vs. 3,45% y 9,53% vs. 2,3% respectivamente).

En la distribución de intervenciones quirúrgica destaca una incidencia claramente mayor de neumonectomías izquierdas en la cohorte pN1 (16,09% vs. 3,49%). En la cohorte pN1, no se realizó ninguna bilobectomía superior y las únicas resecciones atípicas que se realizaron fueron del lóbulo inferior izquierdo. En la cohorte no pN1, las bilobectomías superiores representaron un 0.93% del total y las inferiores la mitad que en la otra cohorte (1,63% vs. 3,45%).

En las lobectomías, el porcentaje es muy similar, excepto en las lobectomías superiores derechas, que es ligeramente superior en la cohorte no pN1 (28,6% vs. 20,69%).

Con respecto a segmentectomías regladas, en la cohorte pN1 solamente se realizaron de lóbulo superiores (un 2,3% derechas y un 1,15% izquierdas), contrastando con la otra cohorte donde se realizaron de forma más distribuida entre todos los lóbulos de ambos hemitórax. (Tabla 14).

También existen diferencias entre cirugías reconstructivas, realizándose un mayor número de broncoplastias (12,64% vs. 2,09%) y angioplastias (4,6% vs. 0,70%) en la cohorte pN1.

No existieron diferencias entre cohortes en la vía de acceso, siendo un 5,11% de cirugías videotoracoscópicas en la cohorte no pN1 comparado con 3,44% de la pN1.

No existieron diferencias significativas en la distribución de las diferentes histologías de carcinoma pulmonar no microcítico entre ambas cohortes (Tabla 15), no obstante, el tamaño tumoral presentaba diferencias, siendo mayor en la cohorte pN1 (4 cm contra 2,6 cm). En cuanto a localización, existían diferencias entre ambas cohortes, presentando más frecuentemente afectación en múltiples lóbulos en la cohorte pN1 (16,09% vs. 3,49% en hemitórax izquierdo, y 8,05% vs. 5,81% en hemitórax derecho). Las lesiones localizadas en lóbulo superior derecho eran más predominantes en la cohorte no pN1 (33,72% vs. 22,99%).

En cuanto a clasificación pTNM, la diferencia de tamaño tumoral se recoge en un mayor predominio de pT2 en la cohorte pN1 (47,13% vs. 29,54%) y de pT1 en la cohorte no pN1(48,36% vs. 25,28%). El pT3 también fue más frecuente en los pN1 (22,99% vs. 12,79%), sin embargo, esta relación se invertía en los pT4 (8,84% vs. 4,60%) (Tabla 16). La presencia de pN2 fue claramente superior en la cohorte pN1 (31,03% vs. 6,28%).

Finalmente, en el análisis univariante de los descriptores T en ambas cohortes, se encontraron diferencias estadísticamente significativas, siendo más frecuente en la cohorte pN1 la afectación de bronquio principal (21,84% vs. 5,12%, p 0,001), la afectación cisural (19,54% vs. 8,37%, p 0,002) y la centralidad de la lesión (52,87% vs. 33,72% p 0,001) (Tabla 17). No existieron diferencias entre grupos en la presencia de infiltración de pleura visceral, pleura parietal, pared extratorácica, pared costal, diafragma, pericardio o en la presencia de múltiples nódulos pulmonares.

Tabla 14. Distribución de variables quirúrgicas en la cohorte no pN1 y pN1.

Variables quirúrgicas						
		No pN1 (n=430)	%	pN1 (n= 87)	%	p
Tipo de resección	Anatómica mayor	362	84,19%	82	94,25%	0,041 ¹
	Segmentaria Anatómica	27	6,28%	3	3,45%	
	Resección atípica	41	9,53%	2	2,30%	
Int. quirúrgica	Lobectomía sup. derecha	123	28,60%	18	20,69%	0,001 ²
	Lobectomía media	17	3,95%	3	3,45%	
	Lobectomía inferior derecha	43	10,00%	10	11,49%	
	Bilobectomía superior	4	0,93%	0	0,00%	
	Bilobectomía inferior	7	1,63%	3	3,45%	
	Neumonectomía derecha	14	3,26%	4	4,60%	
	Lobectomía sup. izquierda	95	22,09%	20	22,99%	
	Lobectomía inf. izquierda	44	10,23%	10	11,49%	
	Neumonectomía izquierda	15	3,49%	14	16,09%	
	Segmentectomía LSD	5	1,16%	2	2,30%	
	Segmentectomía LID	5	1,16%	0	0,00%	
	Segmentectomía LSI	13	3,02%	1	1,15%	
	Segmentectomía LII	4	0,93%	0	0,00%	
	RA LSD	17	3,95%	0	0,00%	
	RA LM	1	0,23%	0	0,00%	
	RA LID	9	2,09%	0	0,00%	
	RA LSI	11	2,56%	0	0,00%	
	RA LII	3	0,70%	2	2,30%	
Broncoplastia	No	421	97,91%	76	87,36%	0,001 ²
	Si	9	2,09%	11	12,64%	
Angioplastia	No	427	99,30%	83	95,40%	0,018 ²
	Si	3	0,70%	4	4,60%	
Videotoracoscopia	No	408	94,88%	84	96,55%	0,461 ²
	Si	22	5,11%	3	3,44%	

¹ Chi-Cuadrado ² Test exacto de Fisher

Tabla 15. Distribución de variables tumorales entre la cohorte no pN1 y la pN1. Variables cuantitativas expresadas en mediana y rango intercuartil.

Variables tumorales						
		No pN1 (n=430)	%	pN1 (n= 87)	%	p
Histología	ADK	241	56,05%	43	49,43%	0,408 ¹
	Indiferenciado	20	4,65%	6	6,90%	
	Escamoso	169	39,30%	38	43,68%	
Localización por lóbulos						
LSD	LSD	145	33,72%	20	22,99%	0,002 ¹
	LM	18	4,19%	3	3,45%	
	LID	57	13,26%	10	11,49%	
	LSI	119	27,67%	21	24,14%	
	LII	51	11,86%	12	13,79%	
	Múltiples derechos	25	5,81%	7	8,05%	
	LSI+LII	15	3,49%	14	16,09%	
Localización	Lóbulos superiores	314	73,02%	62	71,26%	0,737 ²
	Lóbulos inferiores	116	26,98%	25	28,74%	
Tamaño		2,6(1,7-4,02)		4 (2,6-5)		0,001 ³

¹Test exacto de Fisher ²Chi-Cuadrado ³ U-Man Whitney

Tabla 16. Clasificación patológica pTNM en las dos cohortes.

pTNM						
	No pN1			pN1		
	(n=430)	%	(n= 87)	%	p	
pT	T0	2	0,47%	0	0,00%	0,001 ¹
	T1a	29	6,74%	2	2,30%	
	T1b	111	25,81%	9	10,34%	
	T1c	68	15,81%	11	12,64%	
	T2a	92	21,40%	19	21,84%	
	T2b	35	8,14%	22	25,29%	
	T3	55	12,79%	20	22,99%	
	T4	38	8,84%	4	4,60%	
pN	N0	403	93,72%	0	0,00%	0,001 ²
	N1	0	0,00%	60	68,97%	
	N2	27	6,28%	27	31,03%	

¹ Test exacto de Fisher ² Chi-Cuadrado

Tabla 17. Distribución de descriptores T en la cohorte no pNI y pNI.

Descriptores T						
		No pN1		pN1		
		(n=430)	%	(n= 87)	%	p
Pleura visceral	No	333	77,44%	63	72,41%	0,312 ¹
	Si	97	22,56%	24	27,59%	
Pleura parietal	No	403	93,72%	81	93,10%	0,830 ¹
	Si	27	6,28%	6	6,90%	
Pared extracostal	No	421	97,91%	85	97,70%	1,000 ²
	Si	9	2,09%	2	2,30%	
Costilla	No	414	96,28%	83	95,40%	0,759 ²
	Si	16	3,72%	4	4,60%	
Diafragma	No	430	100,00%	86	98,85%	0,168 ²
	Si	0	0,00%	1	1,15%	
Bronquio principal	No	408	94,88%	68	78,16%	0,001 ¹
	Si	22	5,12%	19	21,84%	
Central	No	285	66,28%	41	47,13%	0,001 ¹
	Si	145	33,72%	46	52,87%	
Pericardio	No	428	99,53%	85	97,70%	0,134 ²
	Si	2	0,47%	2	2,30%	
Cisura	No	394	91,63%	70	80,46%	0,002 ¹
	Si	36	8,37%	17	19,54%	
Múltiples nódulos	No	400	93,02%	79	90,80%	0,470 ¹
	Si	30	6,98%	8	9,20%	

¹ Chi-Cuadrado ²Test exacto de Fisher

En el estudio univariante de las variables de la distribución ganglionar (Tabla 18), estas se distribuyeron de forma excluyente entre cohortes, por ser esta variable la que seleccionaba entre cohortes. Al estudiar las relaciones de las diferentes estaciones ganglionares hiliares N1 (10 y 11) con las estaciones ganglionares mediastínicas se encontraron diferencias en las asociaciones de cada estación ganglionar. La estación ganglionar N10 se asociaba a la presencia de N4R, N5, y N7, y la estación ganglionar N11 a la presencia de pN5, pN7 y pN9 (Ver tabla 19 y 20).

Tabla 18. Variables ganglionares en la cohorte no pN1 y la pN1.

Variables ganglionares		No pN1 (n=430)		pN1 (n= 87)		
			%		%	p
Distribución N	N0	403	93,72%	0	0,00%	0,001 ¹
	N1 único	0	0,00%	55	63,22%	
	N1 múltiple	0	0,00%	5	5,75%	
	N1+N2	0	0,00%	27	31,03%	
	N2 único	23	5,35%	0	0,00%	
	N2 múltiple	4	0,93%	0	0,00%	

¹ Test exacto de Fisher

Tabla 19. Análisis univariante de estación hiliar pN10 y estaciones ganglionares mediastínicas.

		No pN10 (n=439)	pN10 (n=78)	p
N4R	No	429	70	0,01 ¹
	Si	10	8	
N5	No	430	70	0,01 ¹
	Si	9	8	
N6	No	436	78	1 ¹
	Si	3	0	
N7	No	430	68	0,01 ¹
	Si	9	10	
N8	No	437	77	0,39 ¹
	Si	2	1	
N9	No	434	75	0,11 ¹
	Si	5	3	
¹ Test exacto de Fisher				

Tabla 20. Análisis univariante de estación hiliar pN11 y estaciones ganglionares mediastínicas.

		No pN11 (n=492)	pN11 (n=25)	p
N4R	No	475	24	0,60 ¹
	Si	17	1	
N5	No	480	20	0,01 ¹
	Si	12	5	
N6	No	489	25	1 ¹
	Si	3	0	
N7	No	481	17	0,01 ¹
	Si	11	8	
N8	No	490	24	0,14 ¹
	Si	2	1	
N9	No	488	21	0,01 ¹
	Si	4	4	
¹ Test exacto de Fisher				

6.4. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Se ha llevado a cabo un análisis multivariante de regresión logística binomial en dos modelos diferentes. En ambos modelos se incluyeron las variables que presentaron significación estadística en el análisis univariante y la edad, pero en el primer modelo se añadió la histología como posible factor predictivo que pudiera presentar influencia en el resto de las variables.

6.4.1. PRIMER MODELO:

El modelo incluye las variantes que en el análisis univariante presentaron significación estadística (afectación cisural, afectación de bronquio principal, tumor mayor de 2 cm, cN1 por PET-TC) y se ha añadido la histología de adenocarcinoma y la edad de los pacientes.

De todas las variables, fueron significativas la afectación del bronquio principal por el tumor ($p < 0,001$ con una odds ratio de 4,96 IC 2,20-11,16), la presencia de cN1 por PET-TC ($p < 0,001$ con una odds ratio de 2,89 IC 1,62-5,15) y que el tumor midiera más de 2 cm ($p < 0,003$ con una odds ratio de 2,90 IC 1,42-5,93) (Tabla 21).

Ni la afectación cisural, ni la histología, ni la edad presentaron significación estadística como factores predictores.

Se ha comprobado la bondad de ajuste mediante la prueba de Hosmer y Lemeshow, que ha sido no significativa con una $p = 0,78$, ratificando la validez del modelo.

Tabla 21. Análisis multivariante del primer modelo.

	Error				
	B	Estándar	P	Odds Ratio	IC 95%
Cisura	0,274	0,379	0,47	1,315	0,63-2,76
Bronquio principal	1,601	0,414	0,001	4,956	2,20-11,16
Central	-0,051	0,305	0,867	0,95	0,52-1,73
cN1 por PET-TC	1,06	0,296	0,001	2,886	1,62-5,15
> 2 cm	1,066	0,365	0,003	2,903	1,42-5,93
Histología			0,791		
ADK				1	
Indiferenc.-ADK	-0,128	0,282	0,65	0,88	0,51-1,53
Escamoso-ADK	0,208	0,545	0,703	1,231	0,42-3,58
Edad	-0,026	0,014	0,069	0,974	0,95-1,00

6.4.1.1. ESTRATIFICACIÓN POR GÉNEROS

Se ha estratificado por géneros para comprobar si existen diferencias en el modelo 1.

En el modelo estratificado por hombres, las variables significativas fueron la afectación de bronquio principal ($p = 0,001$ con odds ratio 5,89 IC 2,50-13,91), el tamaño tumoral mayor de 2 cm ($p = 0,008$ con odds ratio 3,06 IC 1,33-7,04) y la presencia de cN1 por PET ($p = 0,005$ con odds ratio de 2,5 IC 1,33-7,04), de forma similar al modelo general y con unos valores de odds ratio similares (Tabla 22).

En el modelo estratificado por mujeres, los resultados diferían respecto al modelo general y al estratificado por hombres, siendo la única variable significativa la presencia de cN1 por PET-TC ($p = 0,007$ con odds ratio 9,85 IC 1,89-51,20) (Tabla 23). Se descartó la variable de afectación de bronquio principal por no haber ninguna mujer que presentará la variable.

Ambos resultados han sido comprobados mediante la prueba de Hosmer y Lemeshow, que no fue significativa con una $p = 0,07$ y $0,47$ en el modelo estratificado para hombres y mujeres, respectivamente, por lo que se ratificaba el modelo.

Tabla 22. Análisis multivariante del primer modelo estratificado para hombres.

	Error				
	B	estándar	P	Odds Ratio	IC 95%
Cisura	0,194	0,424	0,647	1,215	0,53-2,79
Bronquio principal	1,774	0,438	0,001	5,894	2,50-13,91
Central	-0,163	0,348	0,64	0,85	0,43-1,68
cN1 por PET-TC	0,916	0,326	0,005	2,5	1,32-4,74
>2 cm	1,119	0,425	0,008	3,062	1,33-7,04
Histología			0,904		
ADK				1	
Indiferenciado-ADK	-0,084	0,31	0,787	0,92	0,5-1,69
Escamoso-ADK	0,16	0,596	0,788	1,174	0,36-3,77
Edad	-0,026	0,017	0,132	0,975	0,94-1,01

Tabla 23. Análisis multivariante del primer modelo estratificado para mujeres.

	Error				
	B	estándar	P	Odds Ratio	IC 95%
Cisura	0,599	0,941	0,524	1,82	0,29-11,50
Central	0,12	0,713	0,866	1,128	0,28-4,56
cN1 por PET-TC	2,287	0,841	0,007	9,847	1,89-51,20
>2 cm	1,112	0,769	0,148	3,042	0,67-13,73
Histología			0,731		
ADK				1	
Indiferenciado-ADK	-0,269	0,872	0,758	0,764	0,14-4,21
Escamoso-ADK	0,968	1,408	0,492	2,632	0,17-41,57
Edad	-0,025	0,03	0,394	0,975	0,92-1,03

6.4.2. SEGUNDO MODELO:

En este segundo modelo, solo se incluyeron las variantes que en el análisis univariante presentaron significación estadística (afectación cisural, afectación de bronquio principal, tumor mayor de 2 cm, cN1 por PET-TC) y se añadió la edad de los pacientes.

El modelo corroboró la presencia de diferencias significativas en las dos cohortes en tres de las variables: la afectación del bronquio principal por el tumor ($p = 0,001$ con una odds ratio de 4,60 IC 2,23-9,46), la presencia de cN1 por PET-TC ($p = 0,001$ con una odds ratio de 2,86 IC 1,62-5,05) y que el tumor midiera más de 2 cm ($p = 0,003$ con una odds ratio de 2,86 IC 1,42-5,77) (Tabla 24). La edad no fue significativa, pero se aproximaba con un valor $p = 0,052$ y una odds ratio de 0,973 IC 0,95-1,00.

Se ha comprobado la bondad de ajuste mediante la prueba de Hosmer y Lemeshow, que ha sido no significativa con una $p = 0,82$, ratificando la validez del modelo.

Tabla 24. Análisis multivariante del segundo modelo.

	Error				
	B	Estándar	P	Odds Ratio	IC 95%
>2 cm	1,051	0,358	0,003	2,862	1,42-5,77
Bronquio principal	1,525	0,368	0,001	4,597	2,23-9,46
cN1 por PET-TC	1,05	0,291	0,001	2,857	1,62-5,05
Cisura	0,244	0,366	0,505	1,277	0,62-2,62
Edad	-0,027	0,014	0,057	0,973	0,95-1,00

6.4.2.1. ESTRATIFICACIÓN POR GÉNEROS

En el estudio del modelo estratificado por géneros, los resultados fueron parecidos.

En el modelo estratificado por hombres, la afectación de bronquio principal ($p < 0,001$ con odds ratio 5,24 IC 2,47-11,12), la presencia de cN1 por PET-TC ($p < 0,005$ con odds ratio 2,45 IC 1,31-4,58) y el tamaño tumoral mayor de 2 cm ($p < 0,01$ con odds ratio 2,94 IC 1,30-6,68) fueron significativos, con unos valores similares respecto al modelo general, excepto la edad que no presentó menor significación estadística.

En el modelo estratificado por mujeres, solo fue significativa la presencia de cN1 por PET-TC ($p < 0,005$ con odds ratio 8,89 IC 1,92-41,10). Se descartó de nuevo la variable de afectación de bronquio principal por no haber ninguna mujer que presentará la variable. Habría que destacar que la odds ratio de presencia de cN1 por PET-TC era claramente superior a la del modelo general y el estratificado por hombres (8,89 comparado a 2,85 y 2,44 respectivamente). (Tabla 26).

La afectación cisural no fue factor predictor en ninguno de los dos grupos.

Ambos resultados han sido comprobados mediante la prueba de Hosmer y Lemeshow. No fue significativa con una $p = 0,30$ y $0,47$ en el modelo estratificado para hombres y mujeres, respectivamente, por lo que se ratificaba el modelo.

Tabla 25. Análisis multivariante del segundo modelo estratificado para hombres.

Error					
	B	estándar	P	Odds Ratio	IC 95%
>2 cm	1,08	0,418	0,01	2,944	1,30-6,68
Bronquio principal	1,657	0,384	0,001	5,242	2,47-11,12
cN1 por PET-TC	0,895	0,32	0,005	2,447	1,31-4,58
Cisura	0,145	0,413	0,725	1,156	0,51-2,60
Edad	-0,026	0,017	0,125	0,975	0,94-1,01

Tabla 26. Análisis multivariante del segundo modelo estratificado para mujeres.

Error					
	B	estándar	P	Odds Ratio	IC 95%
>2 cm	1,183	0,743	0,112	3,264	0,76-14,02
cN1 por PET-TC	2,185	0,781	0,005	8,891	1,92-41,10
Cisura	0,57	0,841	0,498	1,769	0,34-9,20
Edad	-0,026	0,029	0,377	0,974	0,92-1,03

6.4.3. CURVA ROC

Se ha realizado una curva ROC de ambos modelos del análisis multivariante con el objetivo de determinar la capacidad discriminativa de ambos modelos.

En el primer modelo, que incluía la afectación cisural, afectación de bronquio principal, tumor mayor de 2 cm, cN1 por PET-TC, la histología de adenocarcinoma y la edad; el área bajo la curva (AUC en inglés) era de 0,737 (IC 95% 0,65-0,77) (Tabla 27, Figura 9).

En el segundo modelo, que incluía afectación cisural, afectación de bronquio principal, tumor mayor de 2 cm, cN1 por PET-TC y la edad; la UAC fue ligeramente inferior de 0,736 (IC 95% 0,64-0,76) (Tabla 28, Figura 10).

Tabla 27. AUC del primer modelo

Área	Desviación error	95% IC
0,737	0,03	0,68-0,79

Tabla 28. AUC del segundo modelo

Área	Desviación error	95% IC
0,736	0,03	0,68-0,79

Figura 9. Curva ROC primer modelo

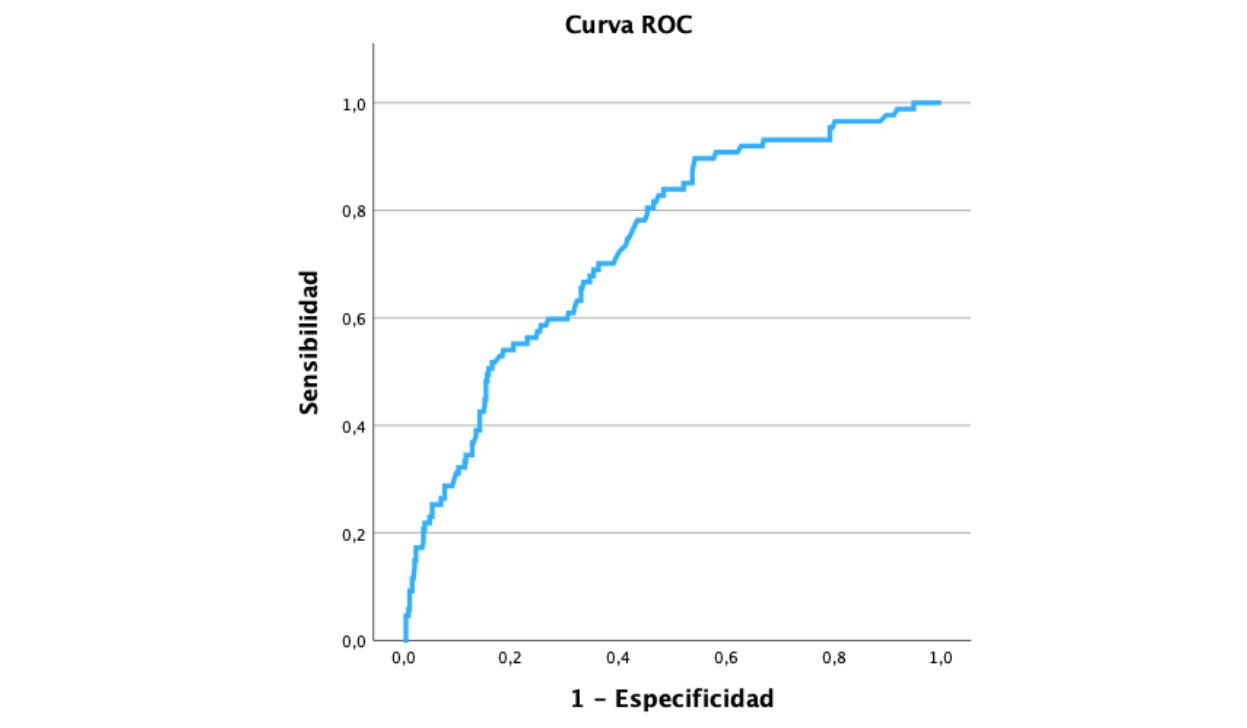
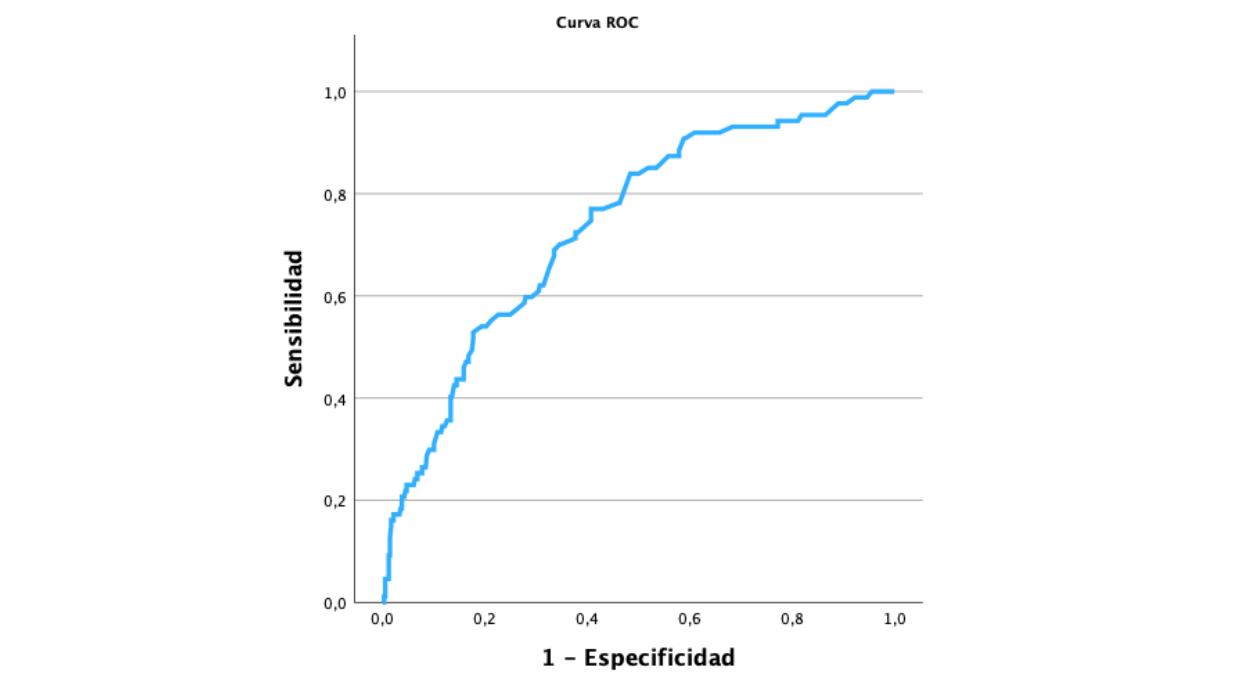


Figura 10. Curva ROC de segundo modelo.



6.4.4. MODELO GANGLIONAR:

Finalmente, se realizaron 3 modelos ganglionares. En el primer modelo se incluyó la afectación de adenopatías mediastínicas y su relación con la estación ganglionar hilar pN10.

Fueron significativas la asociación de pN10 con pN4R, pN5 y pN7, con una odds ratio de 4,5 (IC 95% 1,64-12-31), 5,10 (IC 95% 1,74-14,97) y 5,229 (IC 95% 1,75-15,58) respectivamente (Tabla 29).

Se comprobó la bondad de ajuste con la prueba de Hosmer y Lemeshow p 0,264.

Tabla 29. Análisis multivariante de la asociación de pN10 con la afectación de estaciones ganglionares mediastínicas.

pN10					
	B	Error estándar	p	Odds Ratio	95% C.I.
pN3	0,661	1,343	0,622	1,938	0,14-26,95
pN4R	1,504	0,514	0,003	4,5	1,64-12,31
pN5	1,63	0,549	0,003	5,105	1,74-14,97
pN7	1,654	0,557	0,003	5,229	1,75-15,58
pN8	-0,694	1,722	0,687	0,5	0,02-14,06
pN9	0,428	0,891	0,631	1,534	0,27-8,79

El segundo modelo ganglionar incluyó la afectación de adenopatías mediastínicas y su relación con la estación ganglionar hilar pN11.

Se evidenció una relación de la afectación de la estación pN11 con las estaciones pN5, pN7 y pN9, con una odds ratio de 8,90 (IC 95% 2,36-33,59), 11,03 (IC 95% 3,12-38,91) y 9,45 (IC 95% 1,49-59,79) respectivamente (Tabla 30).

Se comprobó la bondad de ajuste con la prueba de Hosmer y Lemeshow $p = 0,644$.

Tabla 30. Análisis multivariante de la asociación de pN11 con la afectación de estaciones ganglionares mediastínicas.

pN11					
	Error		Odds		
	B	estándar	p	Ratio	95% C.I.
pN3	1,9	1,471	0,196	6,689	119,44
pN4R	-0,112	1,121	0,92	0,894	0,10-8,04
pN5	2,187	0,677	0,001	8,905	2,36-33,59
pN7	2,4	0,643	0,001	11,027	3,12-38,91
pN8	-1,063	2,478	0,668	0,345	0,01-44,39
pN9	2,246	0,941	0,017	9,449	1,49-59,79

Finalmente, el último modelo ganglionar estudió la relación de afectación hiliar de cualquier tipo con la afectación de las diferentes estaciones mediastínicas.

En este modelo fueron significativas la asociación con pN4R ($p = 0,008$ con odds ratio de 3,90 IC 95% 1,43-10,69), pN5 ($p = 0,001$ con odds ratio de 5,90 IC 95% 2,02-17,26) y pN7 ($p = 0,002$ con odds ratio 5,47 IC 95% 1,84-16,26) (Tabla 31).

Se comprobó la bondad de ajuste con la prueba de Hosmer y Lemeshow p 0,494.

Tabla 31. Análisis multivariante de la asociación de afectación ganglionar hilar con la afectación de estaciones ganglionares mediastínicas.

Afectación pN1					
	Error		Odds		
	B	estándar	p	Ratio	95% C.I.
pN3	0,511	1,348	0,705	1,666	0,12-23,40
pN4R	1,362	0,514	0,008	3,904	1,43-10,69
pN5	1,775	0,547	0,001	5,902	2,02-17,26
pN7	1,7	0,556	0,002	5,472	1,84-16,26
pN8	-1,201	1,865	0,52	0,301	0,01-11,63
pN9	0,943	0,841	0,262	2,567	0,49-13,34

6.5. CÁLCULO DE SENSIBILIDAD

Se ha efectuado un estudio de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo, valor predictivo positivo, fiabilidad y valor Kappa de todos los pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente y cumplían los criterios de inclusión, excepto la presencia demostrada citológicamente de cN1. El cálculo de sensibilidades se ha realizado en las principales pruebas diagnósticas preoperatorias: TC, PET-TC y EBUS. El total de pacientes incluidos fue 532 pacientes.

En el total de los pacientes, la exactitud total fue 83,08% de los pacientes, presentando un 16,35% de falsos negativos y un 0,56% de falsos positivos (Tabla 32).

Por pruebas diagnósticas, el EBUS presentaba la mejor especificidad de las tres pruebas (97,78%) con el mejor valor predictivo positivo (80%). Sin embargo, presentaba una baja sensibilidad (25%) y el peor valor predictivo negativo de las tres (78,69%) (Tabla 33).

El TC presentaba una alta especificidad (92,61%) y la mejor exactitud (79,51%), sin embargo, su sensibilidad fue la peor de las pruebas (22,22%) (Tabla 34).

De las tres, el PET-TC presentaba el mejor valor predictivo negativo (85,29%), sin embargo, es la prueba diagnóstica que presentó peor especificidad, valor predictivo positivo y exactitud (Tabla 35). Destacaba, especialmente, su bajo valor predictivo positivo de 37,78%.

De todas, fue la que tuvo la mejor sensibilidad, aunque su valor era bajo (34,34%).

El valor Kappa de las tres pruebas estaba por debajo de 0,3, por lo que todas presentaban un grado muy alto de desacuerdo con la realidad (Tabla 36).

Tabla 32. Tablas cruzadas de cN y afectación pN ($n=532$)

	No pN1	pN1	
cN0	430	87	517
cN1	3	12	15
	433	99	532

Tabla 33. Tabla cruzada cN0 por EBUS y afectación pN1 ($n=183$)

	No pN1	pN1	
cN0	132	36	168
cN1	3	12	15
	135	48	183

Tabla 34. Tabla cruzada cN0 por TC y afectación pN1 ($n=532$)

	No pN1	pN1	
cN0	401	77	478
cN1	32	22	54
	433	99	532

Tabla 35. Tabla cruzada cN0 por PET-TC y afectación pN1 (n=532)

	No pN1	pN1	
cN0	377	65	442
cN1	56	34	90
	433	99	532

Tabla 36. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), exactitud y valor Kappa para detección de pN1 de TC, PET-TC y EBUS.

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Exactitud	Kappa
TC	22,22%	92,61%	40,74%	83,89%	79,51%	0,180
PET-TC	34,34%	87,07%	37,78%	85,29%	77,25%	0,222
EBUS	25%	97,78%	80%	78,57%	78,69%	0,293

6.5.1.1. ESTRATIFICACIÓN POR GÉNEROS

Al realizar el análisis de sensibilidad estratificada por géneros, la distribución es muy similar a la general. La mejor sensibilidad en ambos géneros la presenta el PET-TC (35,0% vs. 31,58%), pero destaca que la sensibilidad del TC y del EBUS es claramente inferior en mujeres que en hombres (23,75% vs. 15,79% y 27% vs. 18%).

El EBUS es la prueba con mayor especificidad en ambos géneros (98,28% vs. 94,74%) Esta especificidad fue mayor en las pruebas de imagen en mujeres, especialmente el PET-TC (85,71% vs. 92,77%).

En cuanto a valor predictivo positivo, los valores fueron bajos en ambos géneros, excepto el EBUS que presentaba unos valores significativamente mayores a nivel global y en hombres era mayor que en mujeres (83% vs. 67%). En el PET-TC su valor era mejor en mujeres respecto a los hombres (35,9% vs. 50%).

El valor predictivo negativo de las pruebas ha sido similar en ambos géneros, entre el 80-85%, excepto en el EBUS en mujeres, que presentaba un valor inferior del 67%.

La prueba con mejor exactitud fue el TC en hombres (83,26%) y el PET-TC en mujeres (81,37%). La exactitud del EBUS fue menor en mujeres (66,67%), por debajo de la exactitud del resto de pruebas en ambos géneros y del EBUS en hombres.

El valor Kappa de las tres pruebas fue baja en ambos géneros, por debajo de 0,3 en general. La mayor diferencia entre géneros fue en el EBUS que el valor Kappa se duplicaba en los hombres respecto a las mujeres (0,329 vs. 0,153).

Tabla 37. *Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), exactitud y valor Kappa para detección de pNI de TC, PET-TC y EBUS en hombres y mujeres.*

		<i>Sensibilidad</i>	<i>Especificidad</i>	<i>VPP</i>	<i>VPN</i>	<i>Exactitud</i>	<i>Kappa</i>
TC	Hombres	23,75%	92,29%	41,30%	84,11%	83,26%	0,192
	Mujeres	15,79%	93,98%	37,50%	82,98%	79,41%	0,126
PET-TC	Hombres	35,00%	85,71%	35,90%	85,23%	76,28%	0,209
	Mujeres	31,58%	92,77%	50,00%	85,56%	81,37%	0,284
EBUS	Hombres	27%	98,28%	83%	80,85%	81,05%	0,329
	Mujeres	18%	94,74%	67%	66,67%	66,67%	0,153

6.6. CÁLCULO DE SUPERVIVENCIA

Se ha calculado la mediana de tiempo de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meyer para la totalidad de la muestra del estudio, para las dos cohortes y, por último, por niveles de afectación adenopática.

En el total de los pacientes del estudio la mediana de tiempo supervivencia fue de 84 meses (IC 95% 71,94-96,06) y la supervivencia a los 5 años fue del 56,87% (Figura 11 y Tabla 38).

En el estudio de cohortes, la mediana de tiempo de supervivencia fue mayor en la cohorte no pN1 comparativamente con la cohorte no pN1, de 92 meses (IC 95% 78,55-105,44) comparado con 39 meses (IC 95% 22,75-55,25) (Tabla 39 y Figura 12). La supervivencia a los 5 años fue del 60,23% en la cohorte no pN1 respecto el 40,23% en la no pN1 (Tabla 40).

Tabla 38. *Media y mediana de tiempo de supervivencia de la población de la muestra.*

Media	DE	IC 95%	Mediana	DE	IC 95%
85,293	2,8	79,80-90,78	84	6,155	71,94-96,06

Figura 11. Función de supervivencia de la muestra.

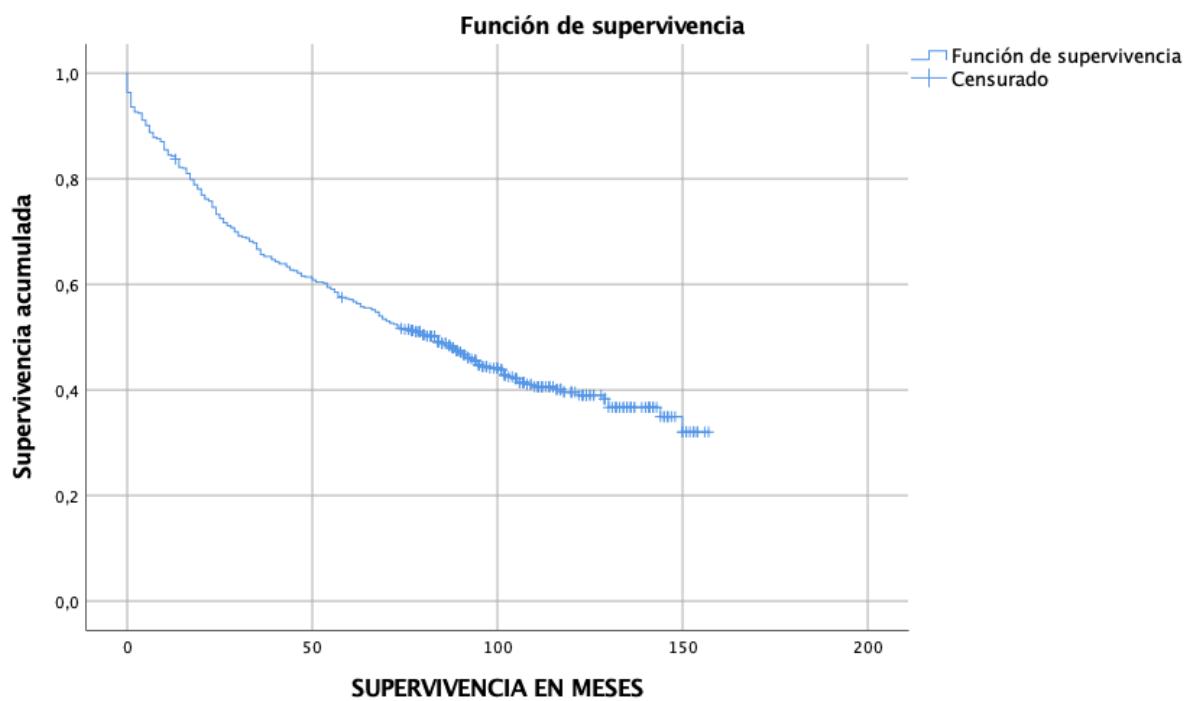


Tabla 39. Media y mediana de tiempo de supervivencia de las cohortes no pN1 y pN1.

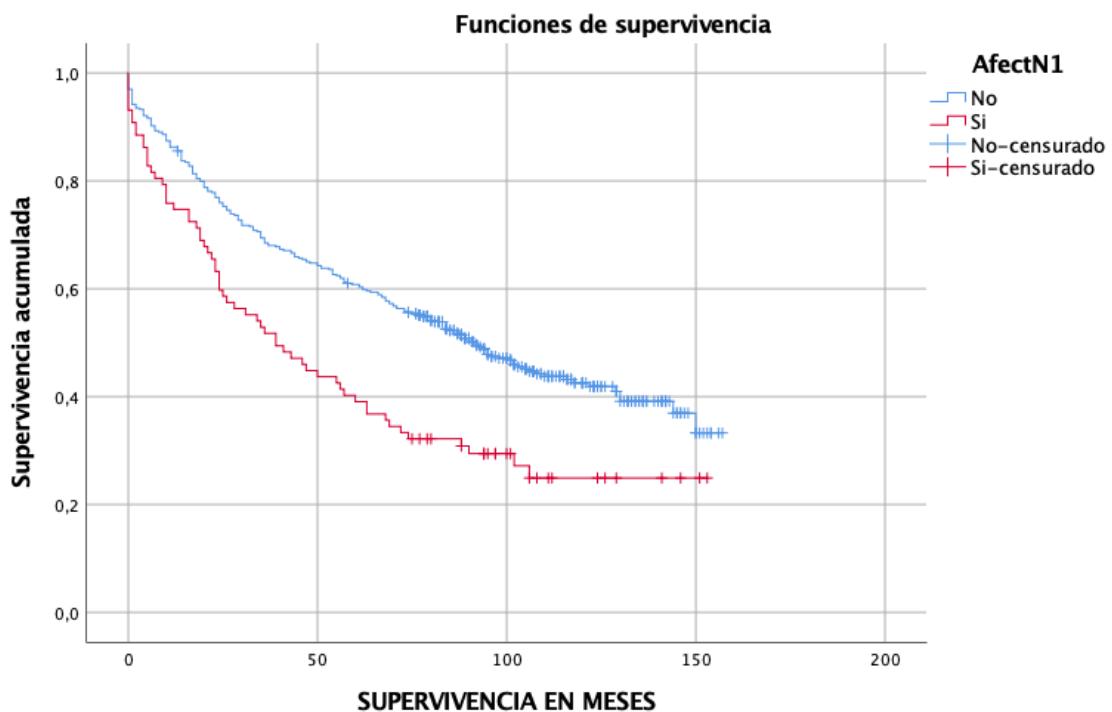
	Media	DE	IC 95%	Mediana	DE	IC 95%	P
No pN1	89,664	3,055	83,68-95,65	92	6,859	78,55-105,44	0,0001 ¹
pN1	62,727	6,329	50,32-75,13	39	8,29	22,75-55,25	

¹ Log-Rank Test

Tabla 40. Supervivencia a los 5 años en la cohorte no pN1 y pN1.

Supervivencia a los 5 a.		p
No pN1	60,23%	0,0001 ¹
pN1	40,23%	
Total	56,87%	
¹ Chi-Cuadrado		

Figura 12. Función de supervivencia de la cohorte no pN1 y pN1.



Finalmente, al desglosar la mediana del tiempo de supervivencia por afectación de los diferentes niveles ganglionares, el subgrupo pN0 presenta la mejor mediana de 94 meses (IC 95% 79,56-108,43). Como era esperado, la mediana disminuía en los subgrupos pN1 que era de 28 meses (IC 95% 6,2-49,8) en pN1 único, 23 meses (IC 95% 0-51,91) en pN1 múltiple y 55 meses en pN1+ pN2 (IC 95% 19,38-90,62). Estos resultados difieren claramente en las medias, que son 58,8 meses, 46,8 meses y 72,87 meses respectivamente. En el grupo pN2 único la mediana fue de 41 meses (6,57-75-43) y en el pN2 múltiple de 69 meses (Tabla 41, Figura 13).

La mayor supervivencia a los 5 años la presenta el grupo pN0 (61,54%) y va disminuyendo progresivamente hasta el N2 único con una supervivencia del 34,78%. El subgrupo de N2 múltiples presenta una supervivencia anormalmente alta del 75%, pero se trata de un subgrupo pequeño de 4 pacientes. En el grupo N1 múltiple se obtiene un resultado de supervivencia menor de lo esperado (40%), pero también se trata de un grupo pequeño de 5 pacientes (Tabla 42).

Tabla 41. Media y mediana de tiempo de supervivencia por diferente nivel de afectación ganglionar.

	Media	DE	IC 95%	Mediana	DE	IC 95%	p
N0	91,125	3,15	84,95-97,29	94	7,365	79,56-108,43	0,001 ¹
N1 único	58,808	8,117	42,90-74,71	28	11,122	6,2- 49,8	
N1 múltiple	46,8	20,261	7,09-86,51	23	14,241	0-50,91	
N1 y N2	72,877	10,431	52,43-93,32	55	18,174	19,38-90,62	
N2 único	58,928	10,883	37,60-80,26	41	17,568	6,57-75,43	
N2 múltiple	68,75	14,901	39,54-97,96	69	.	.	

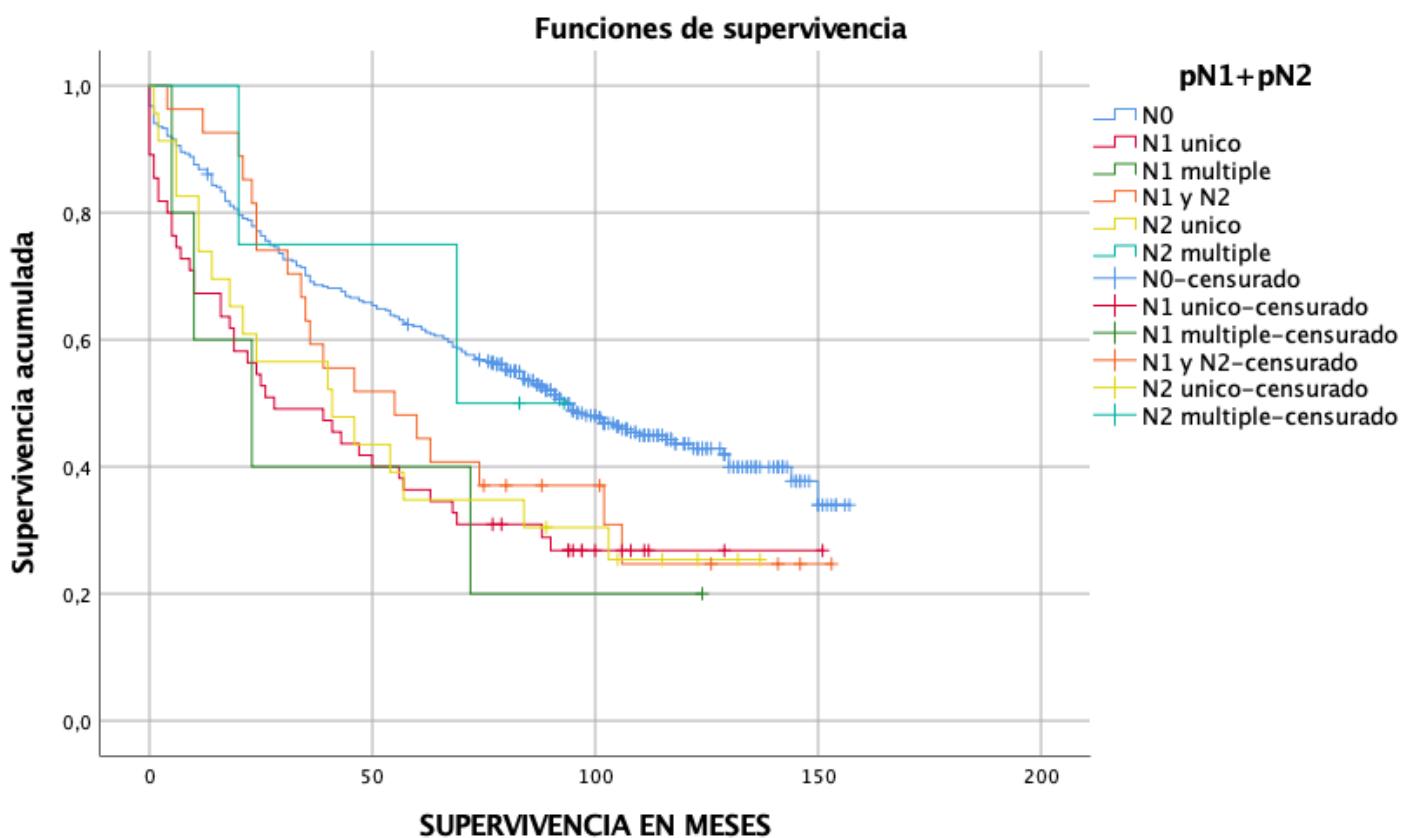
¹ Log-Rank Test

Tabla 42. Supervivencia a los 5 años por diferente nivel de afectación ganglionar.

Supervivencia a los 5 a.	p
N0	61,54%
N1 único	36,36%
N1 múltiple	40,00%
N1 y N2	48,15%
N2 único	34,78%
N2 múltiple	75,00%

² Prueba exacta de Fisher

Figura 13. Función de supervivencia por diferente nivel de afectación ganglionar.



7. DISCUSIÓN

7.1. FACTORES PREDICTIVOS PARA LA APARICIÓN DE pN1 TRAS LA RESECCIÓN PULMONAR EN PACIENTES CON CBNM CLASIFICADOS COMO cN0

La afectación ganglionar no esperada o upstaging ha sido objeto de múltiples estudios con el objetivo de poder identificar preoperatoriamente aquellos pacientes con infiltración tumoral adenopática (25,33,41,69–71), de modo que permitiera estudiar el mejor tratamiento en los diferentes estadios tumorales.

El poder prever la afectación adenopática puede condicionar la estrategia terapéutica, al evitar, por ejemplo, realizar una resección sublobar en aquellos pacientes en los que sea esperable la aparición de N1.

Se han identificado diferentes factores predictivos de aparición de N1 no esperado. En el análisis univariante, la sospecha de afectación por TC o por PET-TC, el tamaño del tumor y el descriptor T fueron significativos. En contraposición, ni la histología, ni el tipo de resección o la localización del tumor en lóbulos superiores o inferiores fueron significativos. Sin embargo, al revisar el tipo de intervenciones quirúrgicas que precisaron, los pacientes que presentaron afectación hiliar inesperada necesitaron más resecciones multilobares (neumonectomías o bilobectomías) y reconstrucciones broncoangioplásticas. La presencia de este tipo de cirugía más extenso y complejo podría ser secundario a la necesidad de realizar resecciones más amplias para asegurar la radicalidad por la presencia de adenopatías adyacentes a las estructuras hiliares y a las cisuras, o infiltración de ellas por el tumor.

Estos resultados concuerdan con las diferencias en los descriptores T, donde la aparición de adenopatías fue estadísticamente significativa cuando el tumor era central, presentaba afectación de bronquio principal o infiltraba la cisura. Estos descriptores implican un aumento del descriptor T cuando están presentes, así como el tamaño tumoral que también se relaciona de forma directa con el descriptor.

Se realizó un análisis multivariante con dos modelos, el primero de ellos incluía la afectación cisural, tumoración central, afectación de bronquio principal, tumor mayor de 2 cm, cN1 por PET-TC, la histología de adenocarcinoma y la edad; y un segundo modelo que incluía las variables de afectación de bronquio principal, tumor mayor de 2 cm, cN1 por PET-TC, infiltración cisural y la edad. También se efectuó un análisis estratificado por géneros de ambos modelos.

En el primer modelo, solo la afectación de bronquio principal, los tumores mayores de 2 cm y la afectación N1 por PET-TC fueron significativos. Los resultados en el modelo estratificado por géneros fueron similares en el grupo de hombres; sin embargo, en el grupo de mujeres solo fue significativo la captación por PET-TC.

En el segundo modelo, se mantuvo la significancia estadística de las tres variables que ya lo eran en el primer modelo. Al estratificarse por géneros, en el grupo de hombres se mantenían las tres variables y en el de mujeres se mantenía la captación de PET-TC como único factor predictivo, no consiguiendo el tamaño tumoral por encima de los 2 cm ser significativo. Como hemos comentado previamente, en la población a estudio no había mujeres con afectación N1 y afectación de bronquio principal, por lo que el estudio no ha podido valorar correctamente su relación.

En las curvas ROC, el área bajo la curva fue muy similar en ambos modelos (0,737 vs. 0,736). Los resultados validaban los modelos, mostrando una buena capacidad discriminativa de los modelos, pero no excelente.

La población general de nuestro estudio era similar a la población de la cohorte de pacientes no pN1, con un predominio de más del 70% de cT1 o cT2, principalmente cT1 (a, b y c). Sin embargo, en nuestro estudio, la distribución del descriptor variaba al comparar los grupos en los que aparecía la afectación ganglionar hiliar, aumentando la frecuencia de cT3 hasta el 25% y aumentando la proporción de cT2 sobre cT1 (23,02%/57,21% en no pN1 vs. 32,18%/37,93% en pN1). Este resultado concuerda con el incremento de tamaño tumoral en el grupo pN1 (4 cm RIQ 2,6-5 vs. 2,6 cm RIQ 1,7-4,02 p 0,0001) y es congruente clínicamente, en que cuanto más avanzado sea un tumor más probable sea la presencia de diseminación ganglionar o a distancia.

El tamaño tumoral y la distribución del descriptor T ha sido relacionado con la presencia de afectación ganglionar inesperada en múltiples estudios (72-87).

En 1993, Asamura (73) revisó retrospectivamente 337 pacientes con lesiones menores de 3 cm y de localización periférica y recogió que la presencia de pN1 era mayor en lesiones por encima de los 2 cm (8.0% vs. 11.0%, p 0,028).

Marra (76) analiza 1954 pacientes que fueron intervenidos en su centro desde 1990 a 1995, de los que 549 presentaron afectación adenopática hiliar. Su objetivo era evaluar la relación de factores clínicos y patológicos con la diseminación hiliar. No halló diferencias entre localización, género o sintomatología. Sin embargo, el descriptor pT, la histología, la

centralidad y el lóbulo afectado se relacionaban con la distribución de las adenopatías hiliares.

Tsutani (74) revisó 502 pacientes con adenocarcinomas estadio IA (<2 cm) retrospectivamente para valorar si el tamaño tumoral en la TC o el SUVmax de captación en el PET-TC se relacionaban con la aparición de adenopatías para poder realizar resecciones sublobares. Tanto el tamaño como la captación por PET-TC fueron predictores de aparición adenopática inesperada en el análisis multivariante. Concluía que un tamaño menor de 0,8 cm y un SUVmax $<1,5$ permitían evitar la linfadenectomía radical en estos pacientes.

Koike (75) estudió retrospectivamente 894 pacientes con carcinoma pulmonar no células pequeñas en estadio IA de localización periférica. Identificaron cuatro factores predictivos en el análisis multivariante: la edad <68 años, los niveles de antígeno carcinoembrionario (CEA) $> 3,5$ ng/ml, el tamaño tumoral > 2 cm y la ratio consolidación/tumor $> 89\%$ por TC. El principal problema del estudio es la ausencia de PET-TC de estadificación en los pacientes. Este estudio es el único que muestra una asociación con la edad y la aparición de adenopatías. Esta asociación no se demostró en nuestro estudio, aunque en el segundo modelo presentaba una significación estadística de $p = 0,057$, por lo que podría ser indicativo de una tendencia a que a mayor edad menos probabilidad de adenopatías hiliares.

Zhang (72) revisó 243 pacientes de forma retrospectiva que presentaban tumores menores de 2 cm y de localización periférica a los que se les había realizado una disección ganglionar sistemática. Los pacientes debían ser cN0 por TC y no consta que se les hubiera realizado un PET-TC. Concluía que los tumores más pequeños tenían menos riesgo de presentar afectación adenopática, pero existía una afectación inesperada del 5,3% de pN1 y 6,6% de pN2. Coincidía que los tumores más pequeños eran adenocarcinomas mínimamente invasivos, de crecimiento lepídico o adenocarcinoma mucinosos invasivos.

Lee (80) incluye en su estudio 221 pacientes de forma retrospectiva, excluyendo adenocarcinomas in situ y realizando a todos un TC y PET-TC que no debían mostrar adenopatías. El tamaño tumoral se relacionaba con un incremento de aparición de afectación adenopática oculta, sin embargo, no había relación con el descriptor cT. La mediana de tamaño tumoral en el grupo que presentaba upstaging era de 3,3 cm y de 2,0 cm en el otro grupo ($p = 0,001$).

Cho (88) evalúa retrospectivamente 770 pacientes en estadio I y analiza los factores predictivos de aparición de pN1 no esperado. El tamaño tumoral ($p = 0,001$), género masculino, localización central, histología no adenocarcinoma, la consistencia sólida, la captación por PET-TC, la proporción en vidrio deslustrado, ser fumador activo y los valores de SCC y CYFRA 21-1 se identificaron como valores predictivos en el análisis univariante, pero solo se mantuvieron en el multivariante el tamaño tumoral (OR 6,89 $p = 0,0009$) y la consistencia por TC. Los autores describían que el porcentaje de adenopatías no esperadas aumentaba a media que aumentaba el tamaño tumoral, de modo que cuando el tumor medía menos de 20 mm era de 9,3%, entre 20-30 mm 21,8% y entre 30-50 mm 31,8%.

Boffa (78) estudió 11531 pacientes de la base de datos de la STS (Society of Thoracic Surgery) recogiendo que los pacientes operados por videotoracoscopia presentaban descriptor cT menor comparado con la cirugía abierta (T1 76,1% vs. 64,6% y T2 23,9% vs. 35,6%, $p = 0,001$), lo que podía explicar una menor presencia de pN1 del esperado (6,7% vs. 9,3%, $p = 0,002$). Al realizar emparejamientos (propensity matching) estas diferencias se reducían, pero seguían siendo significativas para afectación hilar. Sin embargo, la tasa de pN0 cuando se esperaba pN1 por ser cN1 fue menor en videotoracoscopia respecto a las toracotomías. En el estudio se clasificaron los grupos según el número de procedimientos videotoracoscópicos o abiertos que se realizaban. Cuando un grupo que realizaba más del

80% por videotoracoscopia realizaba una toracotomía, el upstaging aumentaba un 17%. Sin embargo, en el estudio, no todos los pacientes tienen PET-TC preoperatorio.

El aumento de afectación adenopática hilar inesperada también se relacionó con un descriptor clínico T mayor en el estudio de Wilson (81), no llegando a ser estadísticamente significativo. Al realizar la regresión logística, el descriptor pT mayor del esperado se relacionaba con una odds ratio de 3,6 (IC 95%, 1,4-8,9, p 0,007).

En 2020 en Turquía, el grupo de Kuzucuoglu (83) estudió la relación entre el tamaño y la localización de la lesión tumoral con la aparición de adenopatías hiliares y mediastínicas en el TC de tórax. Recogió datos de 112 pacientes retrospectivamente y encontró que los tumores >55 mm cercanos al mediastino y al hilio pulmonar presentaban una mayor probabilidad de afectación adenopática con un AUC de 0,70. Pero al realizar el estudio multivariante, solo el tamaño tumoral mostró significación estadística. Como principales problemas de su estudio es que solo se incluyeron 7 mujeres e incluía el doble de carcinomas escamosos que adenocarcinomas.

Un tamaño tumoral por encima de 1,3 cm fue identificado como factor predictivo de afectación adenopática inesperada en el análisis multivariante, así como niveles de CEA elevados, la ratio consolidación/tumor >0,5 y la centralidad. El estudio (89) se realizó en 352 pacientes con adenocarcinoma pulmonar cT1a-bN0M0 estadificados con TC o PET-TC, teniendo este subgrupo de pacientes peor pronóstico.

Finalmente, esta relación entre el tamaño tumoral, los descriptores cT y la afectación adenopática fue descrita por Marulli (85,86) en el registro del grupo italiano de cirugía videotoracoscópica, que en la regresión logística lineal eran predictores independientes, junto con el grado histológico, la histología y el número de adenopatías resecadas.

A pesar del importante número de estudios que destacan la importancia del tamaño tumoral como factor predictivo para la aparición de adenopatías hiliares inesperadas, hay muchos autores que describen una ausencia de relación entre ambas.

Boada (63) analizó retrospectivamente 323 casos centrándose en la centralidad de las lesiones, la histología, el tamaño tumoral y la vía de abordaje, concluyendo que solo la centralidad y su relación con la vía de abordaje se relacionaba con los pN1 no esperados.

Moon (90) comparó las características de las adenopatías de un grupo de 59 pacientes que habían hecho upstaging con otro de 44 que no. En el análisis univariante no hallaron diferencias de tamaño tumoral entre ambos grupos; sin embargo, el adenocarcinoma micropapilar se relacionaba con la afectación adenopática inesperada ($p = 0,013$). En otro estudio posterior (87), sí halló relación en el análisis univariante, junto con la invasión pleural, la captación por PET-TC y la ratio consolidación/tumor; pero esta relación no se confirmó en el análisis multivariante, en la que solo fue significativa la ratio consolidación/tumor.

Esta ausencia de relación también la describe Martin (91), extendiéndola también al grado de extensión de la cirugía y relacionándola con la vía de acceso (OR 0.6 IC 95% 0,39-0,98 $p = 0,04$).

Todo y con ello, podríamos concluir que la mayor parte de estudios describen esta relación entre el tamaño tumoral, el descriptor T (que se compone principalmente de la variable tamaño) y la aparición de adenopatías hiliares inesperadas. En el caso de los tumores parcialmente sólidos, existe controversia sobre si las mediciones han de ser de la porción sólida del total de la lesión o de las ratios consolidación/tumor (75,87-89) que también se han relacionado directamente con esta afectación.

Con respecto a las pruebas preoperatorias, el **PET-TC** marcó un cambio en el estudio de estadificación preoperatoria, cuyo principal valor es su alta sensibilidad y su alto valor predictivo negativo para detectar enfermedad neoplásica diseminada que pasaba inadvertido. Múltiples estudios han investigado y descrito la relación de la captación por PET-TC de adenopatías hiliares como un factor predictivo de afectación patológica de las mismas, incluyendo su relación con los valores de SUVmax de las adenopatías.

Park (79) describía una serie de 147 pacientes de pacientes con CBNM estadios IA a los que a todos se les había realizado un PET-TC, mediastinoscopia y/o disección ganglionar sistemática. La edad, el tabaquismo, el tamaño tumoral, el SUVmax y la localización influían en la aparición de adenopatías en el análisis univariante, pero solo un SUVmax mayor de 7,3 se asociaba a la aparición de adenopatías en el análisis multivariante.

Tsutani (74) también describía un valor de SUVmax límite en el que lesiones menores de 2 cm no presentaban adenopatías inesperadas, pero lo reducía a 1,5.

Hattori (92) analiza 227 pacientes con estadio IA de 680 pacientes a los que se les había realizado un PET-TC y se había recogido los valores SUVmax. Revisa la relación de la consistencia del tumor (sólido, semisólido o vidrio deslustrado) con la aparición de adenopatías y sus factores predictivos. Concluye que los tumores sólidos, niveles elevados de CEA, ausencia de broncograma aérea y un SUVmax elevado se asocia en el análisis multivariante con la afectación adenopática ($p = 0,012$).

Ye (69) confirmó unos resultados similares en 651 pacientes con adenocarcinoma pulmonar estadio IA de forma retrospectiva. De todos ellos, solo un subgrupo de 219 pacientes había realizado un PET-TC, pero la captación por PET se asociaba en el análisis univariante con

la aparición de adenopatías y se identificó un SUVmax mayor de 5 como un factor predictivo independiente en el análisis multivariante (OR 3,44 IC 95% 1,14-8,46 p 0,018).

Los valores de SUVmax y el volumen tumoral medido por PET fueron estudiados por Okumus (93) como factores predictivos de upstaging. Revisaron 171 pacientes con adenocarcinomas o carcinomas escamosos a los que se les había realizado un PET-TC de los 500 intervenidos de esta patología entre 2016 y 2018. Los valores de PET-TC no se relacionaban con el upstaging, a pesar de que un volumen metabólico aumentado del tumor se relacionaba con un incremento de la afectación adenopática. Sin embargo, sí relacionaron el tamaño tumoral con el upstaging (p 0,046).

En contraposición a estos estudios, Moon (90) relacionaba un SUVmax bajo, ser mujer y un tabaquismo acumulado bajo con un mayor riesgo de upstaging en el análisis univariante, pero no se pudo confirmar en el multivariante.

En nuestro estudio, la captación por PET-TC fue un factor predictivo, tanto en el análisis univariante como en el multivariante. Un 29, 89% de pacientes con captación por PET-TC presentaban adenopatías hiliares inesperadas en comparación con el 12,33% que no captaba y las presentaban con un odds ratio de 2,89 (IC 95% 1,62-5,15, p 0,001). En mujeres aumentaba considerablemente hasta 9,85 (IC 95% 1,89-51,20, p 0,007) mientras que en el subgrupo de hombres se mantenía en 2,5 (IC 95% 1,32-4,74, p 0,005). En nuestro estudio, se evalúa la captación de las adenopatías en región N1, a diferencia de diferentes estudios, donde son las características del tumor en las que se focalizan, lo que puede haber ayudado a detectar mejor las diferencias y a aumentar la sensibilidad del parámetro. Por otro lado, en mucho de los artículos que estudian los factores predictivos, el número de pacientes a los que se les ha realizado un PET-TC es relativamente bajo (72,75,76,78,88,94). En nuestro estudio, todos los pacientes fueron estadificados con PET-TC de cuerpo entero, permitiendo

evaluar mejor su papel como factor predictivo. Sin embargo, una de las limitaciones en nuestro caso es que el PET-TC se realizó en diferentes centros con diferentes máquinas, por lo que los valores de SUVmax no se pueden valorar al no ser comparables. Este hecho ha limitado poder explorar las diferentes variables de la prueba diagnóstica.

La **histología del tumor primario** es otro de los factores predictivos descritos en la literatura.

Zhang (72) describió la ausencia de adenopatías inesperadas en carcinomas escamosos, adenocarcinomas in situ o mínimamente invasivos o de crecimiento lepídico. Sin embargo, en su estudio, estas histologías coincidían con los tumores de tamaño más pequeño, por lo que podría corresponder a una variable de confusión.

Kanzaki (95) también identificó los adenocarcinomas como factor predictivo para N2 no esperado, pero no valoró su relación con los N1.

En el estudio de Matsuura (96), no halló diferencias en el análisis univariante, sin embargo, en el multivariante la histología tipo adenocarcinoma sí que fue significativa ($p = 0,049$). Marulli (85,86), en cambio, confirmaba la existencia de esta asociación en dos estudios, tanto en el univariante como en el multivariante, en uno de ellos, con una odds ratio muy elevada, de 6,97 (IC 95% 1,24-39,20).

Ye (69) estudió los factores predictivos de adenopatías en adenocarcinomas estadios IA y encontró relación entre los subtipos de adenocarcinomas pulmonares, siendo los adenocarcinomas en vidrio deslustrado sólidos o parcialmente sólidos los que presentaban un mayor riesgo. Este resultado concordaba con los presentados por Hattori (92) que también concluía que los adenocarcinomas sin porción sólida no presentaban adenopatías inesperadas. En el estudio de Moon (90) también predominaban los adenocarcinomas del

subtipo micropapilar, aquellos con más componente lepídico o con más mutaciones del EGFR.

En contraposición, Marra (76) encontró asociación entre histología y afectación por N1, pero describía una mayor afectación en carcinomas escamosos y lo asociaba que este subtipo histológico presentaba una mayor frecuencia de infiltración directa de la adenopatía por presentar más frecuentemente afectación de la pared bronquial. Esta asociación entre carcinoma escamoso y upstaging se ha descrito por diferentes autores (84,88), pero de forma más infrecuente que la asociación con adenocarcinomas.

La relación entre histología y aparición de pN1 no esperado no pudo ser demostrada en otros muchos estudios (63,73,80,83,97,98). Algunos de ellos (73), sí que relacionaban los adenocarcinomas con una mayor frecuencia respecto a los carcinomas escamosos en la aparición de pN1 (10,0% vs. 2,3%) y describía una ausencia de afectación adenopática hilar en carcinomas escamosos menores de 2 cm en comparación al 8,6% de los adenocarcinomas del mismo tamaño.

En nuestro estudio no encontramos diferencias en el análisis univariante ($p = 0,41$), ni en el primer modelo de multivariante en que fue incluido ($p = 0,79$) ni en el estratificado por géneros. También se diferencia respecto a muchos otros estudios en la distribución similar por histologías, donde a pesar de predominar los adenocarcinomas (54,93%) igual que en la práctica clínica diaria, los escamosos mantienen una proporción elevada (40,04%). En la mayor parte de los artículos publicados predominan en gran parte carcinomas no microcíticos en estadios iniciales (72,73,75,79,99), donde el adenocarcinoma es el más predominante. Otros muchos (69,87,89,92), estudian directamente el upstaging en los pacientes con adenocarcinoma, seleccionando este subgrupo de pacientes y descartando casi

a la mitad de los pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico. Finalmente, aquellos estudios (85,86) que incluyen ambas histologías, también los comparan con tumores carcinoides, que tienen un origen histológico diferente y un comportamiento clínico menos agresivo que los tumores epiteliales de pulmón, ya que su origen está relacionado con las células de Kulchitsky que forman parte del sistema neuroendocrino difuso. Esta heterogeneidad en la selección de pacientes podría ser una de las causas que explicara las diferencias encontradas entre los diferentes estudios.

La localización de la lesión y su influencia como factor predictivo ha sido estudiado por múltiples autores.

Marra (76) relacionó la localización en hemitórax izquierdo con la aparición de adenopatías, pero no halló relación con el lóbulo donde crecía la lesión primaria. En el estudio no se realizó PET-TC al estar realizado entre 1990 y 1995, por lo que es muy probable que hubiera un sesgo de selección y fuera más probable la existencia de pacientes en estadio III (pN2) que hubieran pasado desapercibido por la localización.

El grupo danés de Licht (97) analizó el upstaging a nivel nacional en 1513 pacientes con estadio I concluyendo que la localización anatómica del tumor influía y que era más frecuente en los lóbulos inferiores. Esto sucedía en el 15,4% de tumores en lóbulo superiores derechos, el 17,6% de los lóbulos medios, 18,1% de lóbulos superiores izquierdos, 24,1% de lóbulos inferiores derechos y 20,1% de lóbulos inferiores izquierdos. Estos datos se confirmaban en el análisis multivariante por regresión logística ($p = 0,045$).

En el registro italiano de cirugía videotoracoscópica, Marulli (86) describe una mayor frecuencia de upstaging cuando la lesión se localiza en los lóbulos superiores en el análisis bivariante ($p = 0,049$), pero no se confirmó en el multivariante. La misma autora en un estudio

similar publicado un año antes no halló diferencias (85). Hay que destacar que el primer estudio estaba formado por un grupo de 231 pacientes, mientras que el estudio del grupo italiano era mucho mayor, incluyendo 3276 resecciones pulmonares, por lo que presentaría una mayor potencia para detectar diferencias.

Moon también publica resultados contradictorios en varios de sus estudios, no encontrando diferencias significativas en un grupo de 99 pacientes (90), pero describiendo en otro estudio retrospectivo de 486 pacientes afectos de adenocarcinoma pT1N0M0 la influencia de la localización en el lóbulo inferior izquierdo con un mayor número de upstaging (HR 2,75 IC 95% 1,11-6,79) (87).

No obstante, también hay varios estudios que describen la ausencia de asociación entre localización y la aparición de pN1 no esperado. Boffa (78) no encontró asociación en su análisis retrospectivo, ni en el univariante ni el multivariante. Tampoco Tsai (89) en los adenocarcinomas pT1a-b.

Finalmente, en un estudio (100) sobre exactitud en la estadificación preoperatoria de carcinomas no microcíticos estadio I, donde no se evaluaba específicamente el upstaging ganglionar, pero lo atribuían principalmente a la presencia de adenopatías inesperadas. Concluían que las lesiones localizadas en lóbulo inferior izquierdo y lóbulo superior derecho tenían una mayor tendencia a tener una estadificación preoperatoria más exacta, pero sin llegar a ser una diferencia significativa.

En resumen, la importancia de la localización del tumor no ha quedado establecida como un factor predictivo, con múltiples resultados contradictorios y mucha variabilidad a nivel de localización anatómica en aquellos estudios que mostraban esta relación.

Otra de las variables que ha sido estudiada más frecuentemente como factor predictivo para la aparición de adenopatías no esperada es la **centralidad del tumor**. Podríamos considerar la centralidad, como otra variable de localización de las lesiones, pero en vez de describir una región anatómica como podrían ser los lóbulos o segmentos pulmonares, describe una localización que hace referencia a su relación con el hilio pulmonar. Hemos descrito previamente la dificultad que conlleva describir esta relación y los diferentes límites anatómicos que se han publicado para definir qué es un tumor central. Esta variabilidad implica que es más difícil homogeneizar y comparar los estudios sobre la centralidad como factor predictivo. Para nuestro estudio, hemos definido una lesión central como aquella que se encuentra en el tercio más medial del parénquima pulmonar o contacto con estructuras broncovasculares hilares.

Marra (76) describió la centralidad como un factor predictivo ($p < 0,001$) de aparición de pN1 no esperado, pero no definió qué consideraba lesión central.

Ketchedjian (82) recoge una serie desde 1979 a 2002 de 530 pacientes consecutivos con adenocarcinomas que fueron intervenidos en su centro. Todos los datos de centralidad fueron recogidos prospectivamente por un mismo cirujano y la definen como las lesiones que se encuentran en el tercio medial del parénquima o que se pueden visualizar por broncoscopia. 111 pacientes presentaban lesiones centrales con un pronóstico peor que cuando las lesiones eran periféricas ($p < 0,0001$). El 50% de pacientes con lesiones centrales T1 presentaban enfermedad ganglionar, comparado con el 24% de las lesiones periféricas. Sin embargo, no describe si esta afectación ganglionar es esperada o no y, dado lo histórico de su serie, la mayor parte de pacientes no se habían estudiado por PET-TC.

En el estudio de Boada (63) se definió la centralidad como el crecimiento de la lesión en el tercio interno del tórax en el TC. En su estudio identificó la centralidad de las lesiones como

un factor predictivo de pN1 no esperado independiente de la vía de acceso, no encontrando otros factores predictivos en el análisis multivariante aparte del género.

Estos hallazgos se confirmaban en el estudio en adenocarcinomas pulmonares de Tsai (89), que también definía la centralidad como la localización del tumor en el tercio interno del tórax. La centralidad era un factor predictivo para la aparición de adenopatías (OR 4,64 IC 95% 1,84-1,77), así como los niveles séricos de CEA, el tamaño tumoral >1,3 cm y la ratio consolidación/tumor >0,5.

Diferentes autores han estudiado otras variables que pudieran definir la centralidad de forma más precisa u objetiva.

Kuzucuoglu (83) estudió la relación con el hilio pulmonar y la aparición de adenopatías no esperadas, pero en vez de definirlas como lesiones centrales, decidió estudiar la distancia más corta al hilio y al mediastino de la lesión y su relación con la aparición de adenopatías. Las mediciones las realizaba por TC. Tanto los tumores de mayor tamaño (p 0,001), los más cercanos al mediastino (p 0,003) como los más cercanos al hilio (p 0,045) presentaban mayor probabilidad de adenopatías. Establecía 7 mm a mediastino y 60 mm al hilio como puntos de corte para presentar un mayor riesgo. El primero presentaba una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de 60,8%, 76,3%, 83,3% y 50% y la distancia al hilio de 77%, 50%, 75% y 52,8%. Estos hallazgos se confirmaban en el análisis multivariante. Posteriormente, Kawamoto (101) describió unos resultados similares entre la distancia a mediastino y la aparición de adenopatías mediastínicas no esperadas.

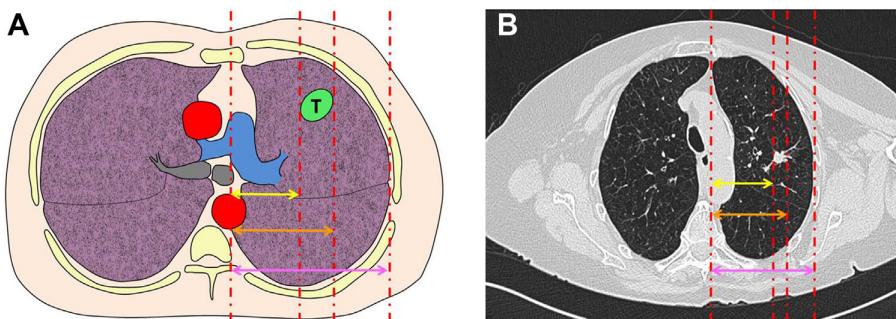
Kawamoto (102) estudió la centralidad a través de una ratio de la distancia entre el hilio pulmonar y el borde interno de la lesión entre la distancia entre el hilio pulmonar y la superficie de la pleura visceral, pasando por el centro del tumor. Esta ratio la define como “ratio distancia”. Incluyó 357 pacientes y los dividía en dos grupos, uno en que la ratio era

menor de 0,67 y otro en que era mayor. La frecuencia de pN1 no esperada era de 21,5% en el primer grupo y de 7,4% en el segundo ($p < 0,001$). En el análisis multivariante solo esta ratio era un predictor independiente de pN1 (OR 3,63 IC 95% 1,83-7,18, $p < 0,001$).

En nuestro entorno, Sanz-Santos (53) propone definir puntos de corte en lo que define como ratio del margen interno (RMI) y ratio del margen externo (RME). La RMI es la ratio entre la distancia del borde interno de la lesión con el borde interno del pulmón entre la distancia entre el borde interno y externo del pulmón. La RME es la ratio de la distancia entre el borde externo del tumor y el borde interno del pulmón entre la distancia entre el borde interno y externo del pulmón (Figura 14). Los puntos de corte óptimos para predecir la aparición de pN1 no esperado para la RMI es de 0,5 con una sensibilidad, especificidad y área bajo la curva de 0,80, 0,55 y 0,65 respectivamente; y 0,64 para la RME con unos valores de 0,80, 0,55 y 0,61 respectivamente. Por último, también relaciona la aparición de pN1 no esperado con diferentes definiciones de centralidad, las cuales, no incrementan la predicción de aparición de pN2 no esperado. Son las siguientes: contacto hiliar, RMI, RME, líneas verticales tercio interno, líneas concéntricas hiliares tercio interno y líneas concéntricas línea media tercio interno.

Un resultado similar es descrito por Casal (103), en su estudio sobre 607 pacientes con carcinomas pulmonares cT1N0M0, donde dos definiciones de centralidad (líneas concéntricas tercio interno, centro del tumor, OR 3,91 (IC 95% 1,85-8,26), y líneas concéntricas dos tercios internos, centro del tumor, OR 1,91 (IC 95% 1,23-2,97) predecían la aparición de pN1 y no se asociaban a la aparición de pN2 y pN3.

Figura 14. Medición geométrica de la localización central de un tumor pulmonar.



Sanz-Santos J, Martínez-Palau M, Jaen À, Rami-Porta R, Barreiro B, Call S, Obiols C, González JM, De Marcos JA, Ysamat M, Canales L, Serra M, Belda J. Geometrical Measurement of Central Tumor Location in cT1N0M0 NSCLC Predicts N1 but Not N2 Upstaging. Ann Thorac Surg. 2021 Apr; 111(4):1190-1197. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.06.040. PMID: 32853568.

La influencia de la centralidad como factor predictivo, ha sido tenida en cuenta históricamente y se ha considerado que el subgrupo de pacientes con lesiones periféricas podría presentar mejor pronóstico, por lo que ha sido estudiado específicamente en estadios iniciales por algunos autores (72,73). La centralidad puede haber afectado a múltiples estudios retrospectivos(77,80,84–86,96,104–107) y en los que analizan a los pacientes intervenidos quirúrgicamente por cirugía mínimamente invasiva, ya que uno de los criterios para escoger la vía de abordaje puede ser la presencia de lesiones centrales que dificulten la disección hiliar, por lo que puede haber un sesgo de selección de pacientes. Otros han identificado la centralidad como factor predictivo, sin embargo, no se ha podido confirmar en el análisis multivariante (88).

En nuestro estudio, hemos analizado la centralidad mediante la definición de lesión en el tercio medial del parénquima o en contacto con las estructuras broncovasculares y aquella en la que más específicamente infiltra el bronquio principal. En el análisis univariante ambas fueron significativas. Presentando una frecuencia del 52,87% respecto el 33,72% en los pN1

(p 0,001) y del 21,84% respecto al 5,12% (p 0,001). Sin embargo, solo se confirmaba la afectación de bronquio principal como factor predictivo en el análisis multivariante en el primer modelo (OR 4,96 IC 95% 2,20-11,16, p 0,001). Este hallazgo no se podía confirmar en el subgrupo de mujeres debido a la ausencia de mujeres con este descriptor. De todas las variables estudiadas es la que presenta una odds ratio mayor, lo que podría interpretarse como una mayor influencia en la predicción de aparición de pN1 inesperado respecto al resto de variables. Los hallazgos son coherentes con múltiples estudios, donde se describe esta asociación entre centralidad y aparición de adenopatías hiliares inesperadas. Todo y con ello, a pesar de haber sido descrita como uno de los principales factores predictivos junto con el tamaño en muchas ocasiones; existen pocos estudios sobre su influencia y, en el momento actual, solamente los estudios de Sanz-Santos (53) y de Casal (103) estudian y describen cuál de sus múltiples definiciones predicen el upstaging N1; sin embargo, ninguna predice la aparición de pN2. Este resultado de ausencia de relación de múltiples definiciones de centralidad con aparición de pN2 inesperada ha sido corroborado por otros estudios (108). La principal limitación de sus estudios son su carácter retrospectivo y que únicamente Sanz-Santos estudia un número significativo de definiciones cuyo uso clínico es más cotidiano, por lo que es necesario la realización de más estudios para comprobar estos hallazgos. Finalmente, la asociación de la realización de una broncoplastia (p 0,001) o angioplastia (p 0,018) con los pN1 no esperados en el análisis univariante, apoyaría la relación entre centralidad y la afectación adenopática hiliar.

En el análisis por **localización**, la afectación de múltiples lóbulos pulmonares en el hemitórax derecho o en el izquierdo se asociaba en el análisis univariante con pN1 no esperado (p 0,002). Al cruzar la lesión de un lóbulo a otro, debería atravesar una cisura pulmonar, por lo que la **afectación cisural** también podría presentar asociación, como se

comprobó ($p = 0,002$). Sin embargo, estos hallazgos no se confirmaron en el análisis multivariante, ni en el análisis estratificado por géneros (OR 1,31 IC 95% 0,63-2,76 $p = 0,47$). No existe evidencia en la literatura de asociación entre afectación cisural y la aparición de afectación adenopática inesperada, principalmente porque apenas ningún estudio la ha recogido como variable a estudiar. Esta afectación cisural, podría asociarse a otras variables de confusión, incluso tratarse de una de ellas, debido a que cuanto más central es una lesión más probable es que anatómicamente cruce una cisura. Al mismo tiempo, la afectación cisural, podría asociarse a la afectación de pleura visceral, dependiendo de lo completas que los pacientes presenten las cisuras, ya que la pleura visceral recubre todo el parénquima pulmonar, incluyendo su porción cisural. En nuestro análisis estadístico, no fue significativo ($p = 0,312$). Todo ello, nos sugiere que las diferentes variables pueden indicar en cierta manera la existencia de lesión central y seguramente pueden tratarse de variables de confusión.

Con respecto a la localización por **lóbulos superiores o inferiores**, no encontramos asociación estadísticamente significativa con la aparición de pN1 inesperado ($p = 0,737$). Este hallazgo es similar al de otros autores (78), pero varios autores han descrito que la localización puede ser un factor predictivo. La localización en los lóbulos inferiores se ha asociado a la afectación hiliar inesperada, tanto en análisis univariante (97) como en el multivariante (87,108) por diversos autores. En cambio, otros autores describen que es la presencia de la lesión en lóbulos superiores el factor predictivo para aparición de afectación adenopática (86).

Finalmente, en nuestro estudio no encontramos relación entre el **género** de los pacientes y la posible aparición de pN1 no esperado.

La influencia del género de los pacientes como factor predictivo de pN1 no está establecida en la literatura, de hecho, múltiples estudios sobre el tema no tienen en cuenta esta variable

(53,102,108). En algunos estudios, donde se tuvo en cuenta la variable, ser hombre se ha considerado un factor predictivo para la aparición de afectación adenopática hilar. Boada (63) en su estudio concluye que solamente la centralidad y ser hombre se relacionan con el pN1. Cho (88) describía en su estudio esta asociación del género masculino, junto con otras discutidas previamente (tamaño tumoral, histología, consistencia, centralidad), sin embargo, dichos hallazgos no se confirmaban en el análisis multivariante. En contraposición, Moon (90) encontró que ser mujer era un factor predictivo en el univariante, pero tampoco se pudo confirmar en el multivariante. Todo y con ello, a pesar de los hallazgos de estos estudios, predominan aquellos que, estudiando la variable, no encuentran que tenga influencia como factor predictivo (69,72,76,85,86).

7.2. INCIDENCIA DE pN1 Y pN2 EN PACIENTES CON CBNM cNO

QUIRÚRGICO

En nuestro estudio hemos recogido una incidencia de afectación pN1 no esperada de 16,83% (87 pacientes). De los 87 pacientes, 27 también presentaban afectación pN2 de forma simultánea.

Del total de pacientes del estudio, el 77,95% (403/517) presentaban una estadificación final pN0; el 11,60% pN1 (60/517) y 10,44% pN2(54/517). Si desglosamos más en detalle, el 10,63% presentaban pN1 único (55/517), el 0,97% pN1 múltiple (5/517), el 5,22% pN1 y pN2 simultáneo (27/517), el 4,45% pN2 único (23/517) y el 0,77% pN2 múltiple (4/517).

Esta subclasificación fue propuesta en la 8^a edición de TNM por Asamura (109), pero finalmente no fue validada. Sin embargo, nos permite diferenciar con más exactitud el espectro de enfermedad y su variabilidad en la práctica clínica diaria. A efectos prácticos, en esta sección seguiremos la octava edición de TNM ya descrita previamente para poder comparar la incidencia de nuestro estudio con las publicadas por otros investigadores, ya que no se suele publicar esta subclasificación y careceríamos de esta información.

La incidencia de afectación adenopática inesperada hiliar y mediastínica (pN1 y pN2) en pacientes clasificados como pN0 en estadios iniciales es muy variable. A nivel general se ha descrito una incidencia global de upstaging del 9-21% (85,92,95,108). La mayor parte de casos de upstaging por enfermedad ganglionar no detectada proviene de adenopatías hiliares afectas de forma inesperada y, en menor medida, de las mediastínicas, principalmente por la mayor sensibilidad del PET-TC para detectarlas. En global se ha descrito una incidencia sobre 8-13% para pN1 y de un 5-8% para pN2 (85,93,108). Pero son escasos los estudios

que han recogido la incidencia en global de pacientes quirúrgicos con cT1-4 más avanzados, centrándose en estadios I y en la histología de adenocarcinoma con más frecuencia.

La mejoría en la estadificación debida a PET-TC fue confirmada en 2010 por Park (79) que estudió la aparición adenopática inesperada en pacientes con estadio IA, que con el PET-TC se reducía del 30% de pN+ (un 15% aproximadamente pN1) hasta el 14,3% con un pN1 9,5% y pN2 del 4,8%.

En el subgrupo de pacientes con adenocarcinoma y estadio IA, Ye (69) recogía una incidencia del 6,6% para pN1 y del 4% para pN2, cifras muy similares al compararla con la de otros estudios para todas las histologías. Un par de años antes, Hattori (92) evaluaba también los adenocarcinomas pulmonares estadios IA en un grupo de 227 pacientes a los que se les había realizado PET-TC, pero enfocado a evaluar la influencia de la consistencia de la lesión. No encontró a ningún paciente con lesión en vidrio deslustrado con afectación adenopática inesperada, pero a un 51% de los pacientes de este subgrupo no se les había hecho ninguna linfadenectomía y solo se había realizado linfadenectomía mediastínica al 13,28%. En las lesiones sólidas describía un 12,02% de pN1 y un 14,55% de pN2. La principal limitación del estudio es que en el subgrupo en el que mejor linfadenectomía se realizaba, solo era completa en el 81% de los pacientes.

Por otro lado, varios autores describen la incidencia de pN+ según localización central o periférica. En 1996, previo al uso de PET-TC y las guías sobre estadificación invasiva mediastínica, Asamura (73) recoge una incidencia del 9,5% de pN1 y del 16,3% de pN2 en paciente con tumores menores de 3 cm de localización periférica en su serie histórica de 1980 a 1993. Posteriormente, Zhang (72) describe una incidencia bastante menor de pN1 5,3% y de pN2 de 6,6% en pacientes con tumores de cualquier histología periféricos. Sin embargo, en su estudio no consta que se les realizará PET-TC, por lo que sus datos tampoco pueden no ser comparables con la práctica clínica habitual en la actualidad.

Kawamoto (102) enfocó su estudio en la localización de las lesiones en estadía IA e hipotetizaba que las lesiones centrales (según una ratio de distancia al hilus) presentaban una mayor afectación adenopática hilar inesperada y quería recoger su incidencia. Recogía una incidencia de pN1 del 14,6%, pero que era diferente según la localización tumoral. En las lesiones centrales era 21,5% respecto al 7,4% de las periféricas. Un resultado similar publicaba Sanz-Santos (53) también en lesiones IA, concluyendo que la centralidad era un predictor de pN1 no esperado, pero no pN2. En su estudio, la incidencia de pN1 era de 11% y de pN2 de 5,3%. A todos sus pacientes se les había realizado PET-TC y una estadificación invasiva mediastínica, si lo indicaban las guías. La asociación entre centralidad y aparición de pN+, tanto hilar como mediastínico, era estadísticamente significativa en el estudio de Casal (103), que recogía una incidencia de pN1 del 9% y de pN2 del 8%.

Las lesiones infracentimétricas, independientemente de su localización, fueron estudiadas por Miller (94) en 2002 en 100 pacientes, con una incidencia de pN1 no esperado de 5% y de pN2 del 2%, pero a estos pacientes tampoco se les realizó PET-TC.

Más recientemente, Marulli (86) en Italia estudiaba los predictores de aparición inesperada adenopática en paciente cT1-3N0M0. Con un 12,7% de upstaging total, describía una subdivisión de afectación pN1 del 6,2%, pN2 del 2,4% y de pN1+pN2 del 4%. En su estudio, incluía tumores carcinoides, pero ninguno de ellos presentó afectación adenopática inesperada, por lo que la incidencia en el grupo de carcinoma pulmonar no microcítico sería mayor al descartar el 8,5% de tumores que tenían un origen neuroendocrino.

Finalmente, se han publicado muchos estudios, donde relacionan la aparición de pN1 no esperado con la **vía de acceso**. La vía de acceso no debería ser un factor predictivo de pN1 al depender de la voluntad del cirujano, pero merece comentarse su influencia en la incidencia de pN1 no esperado y como puede haber afectado a los resultados.

El único estudio aleatorizado lo realizó Palade (99) en 2013, comparando un total de 66 pacientes, de los que se habían operado por videotoracoscopia a 34. No encontró diferencias significativas de número de ganglios resecados ni de upstaging entre los grupos en ninguna estación ganglionar. En el estudio realizado por Lee (80) se comparaban 221 pacientes, 158 intervenidos por cirugía videotoracoscópica y 53 por cirugía robótica. No encontró diferencias entre el upstaging a pN1 o pN2 entre los dos grupos. A pesar de ser retrospectivo, una de sus principales ventajas era que la selección de vía de abordaje dependía de la disponibilidad de quirófano robótico, no la escogía el cirujano teniendo en consideración el tamaño tumoral o la localización del tumor.

Por otro lado, son múltiples estudios que sugieren que la aparición de pN1 no esperado es mayor en toracotomías que en cirugía mínimamente invasiva. Boffa (78), en su revisión de 11500 resecciones pulmonares basada en la base de datos de la Society of Thoracic Surgeons, concluía que el upstaging por enfermedad ganglionar no esperada sucedía con más frecuencia en las toracotomías, principalmente debido a la aparición de pN1 (9,3% vs. 6,7%). Al evaluar sus resultados identificaron que el grupo de cirugía videotoracoscópica presentaba una mayor población de T1 respecto a las toracotomías (76% vs. 65%, p 0,001), por lo que este mismo dato podría justificar este aumento de incidencia. Un resultado similar describe Licht (97) en su estudio, donde los cT1 eran intervenidos más frecuentemente por videotoracoscopia y los cT2 por toracotomía (55% vs. 45%, p<0.001 y 61% vs. 39%, p < 0.001 respectivamente) y al estudiar la incidencia del upstaging pN1 era más frecuente por toracotomía (13.1% vs. 8.1% p 0.002). Algunos autores, como Merrit (107), describen que este upstaging pN1 puede llegar a ser del 8,3% en cirugía videotoracoscópica y de un 17,4% en cirugía abierta, pero de nuevo los grupos no son homogéneos y se seleccionaban los pacientes que se intervenían por videotoracoscopia con un criterio de tamaño y de

localización (menores de 3 cm y periféricos). Esta gran diferencia de upstaging no se reflejaba en la supervivencia de los grupos, que fue comparable.

No todos los autores han justificado este upstaging debido a la selección de pacientes y la diferencia entre estadios entre los dos grupos. Tras revisar la base de datos del registro de cáncer de Kentucky (USA) donde se habían realizado 2830 resecciones pulmonares por cáncer de pulmón, Martin (91) publicó que la incidencia de pN1 no esperado era menor en cirugía videotoracoscópica (4,8% comparado con 9,9% en abierto, $p = 0,002$) y que en el análisis multivariante era independiente del tamaño y del tipo de resección, demostrando finalmente una mejoría en la supervivencia en los tumores iniciales operados por cirugía videotoracoscópica.

Estos resultados no han podido ser confirmados por otros autores (98,104) que no hallaron diferencias en el upstaging debidas a la vía de acceso en sus estudios retrospectivos.

En una revisión sistemática realizada en 2022, Nath (105) concluía que el upstaging era más frecuente en toracotomías y que la cirugía videotoracoscópica obtenía unos resultados similares en supervivencia, incluso ligeramente mejores; pero que los resultados eran poco significativos debido a la escasez de estudios clínicos aleatorizados.

Se ha relacionado estas diferencias con el volumen de cirugías mínimamente invasivas realizadas en el centro, de manera que cuantas más cirugías se realicen mayor incidencia de upstaging debido a una mejor técnica quirúrgica y una menor selección de pacientes que han sido escogidos para ser sometidos a la intervención por una vía menos agresiva. Okusanya (84) recogía un incremento de upstaging del 9,8% al 12,6% al comparar centros de bajo volumen con los de alto volumen en cirugía robótica. Medbery (110) también describe unos hallazgos similares al analizar 4935 lobectomías en las que la incidencia de pN1 era mayor al realizarlas abiertas, pero esta diferencia desaparecía cuando se comparaba en centros universitarios (12.2 vs. 10.5%, $p = 0.08$).

En nuestro estudio, la mayor parte de las intervenciones se realizaron por toracotomía abierta (95,16%) y no existieron diferencias en la proporción de intervenciones realizadas por cirugía videotoracoscópica en las dos cohortes. Estos dos factores minimizan los posibles efectos que pudiera generar la vía de acceso. Al comparar nuestros resultados de pN1 no esperado con los publicados en múltiples estudios, observamos que son similares a los descritos en el brazo de cirugía abierta (10-12%), por lo que son congruentes con los datos previos.

7.3. CÁLCULO DE SENSIBILIDAD DE TC, PET-TC, EBUS EN PACIENTES CON CBNM cNO

Un objetivo secundario del estudio era conocer el cálculo de sensibilidad de las pruebas de estadificación prequirúrgica en pacientes quirúrgicos en nuestro medio. Los resultados arrojan una exactitud entre el 77-79% de las tres principales pruebas de estadificación: la tomografía computarizada (TC), la tomografía por emisión de positrones con TC (PET-TC) y la ultrasonografía bronquial endoscópica (EBUS). En la valoración de las pruebas prequirúrgicas se incluyen 532 pacientes a los que se les realizó un TC y PET-TC y 183 pacientes a los que se realizó un EBUS. Doce pacientes fueron positivo por EBUS, por lo que no cumplieron criterios de inclusión para el resto del estudio, pero han sido incluidos para poder realizar el cálculo de sensibilidad de las pruebas. La incidencia de pN1 en los pacientes con EBUS fue de 26,23% (48 de 183 pacientes) y en el resto de 18,61% (99 de 532 pacientes). La sensibilidad y especificidad son valores intrínsecos de las pruebas y apenas han de verse afectadas por la prevalencia de la enfermedad, no así el valor predictivo positivo y negativo que se relaciona con la prevalencia de la enfermedad, es decir, con la probabilidad preprueba.

Ernst (111) en 2003 evaluó el papel del EBUS en 213 pacientes con adenopatías hiliares mayores de 1 cm por TC o PET-TC, concluyendo que la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de la prueba era de 91%, 100% y 92,4%. Fue uno de los primeros en evaluar el uso de EBUS para la estadificación de enfermedad hilar, pero en la publicación no especifica correctamente todos los datos y falta información que permita valorar correctamente todos los resultados.

Yasufuku (112) analizó el uso de EBUS en pacientes prequirúrgicos estadificados cN0 o cN1 en una serie retrospectiva de 163 pacientes. Puncionaron las adenopatías por encima de 5 mm y obtuvieron una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de 76,2%, 100%, 96,6% y 96,2%. La prevalencia de pN1 fue 42,33%.

Wi (45) estudió la sensibilidad de EBUS en carcinoma broncogénico en cN1, describiendo una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del 95,7%, 100%, 100% y 93,2%, y una exactitud de 97,3%. Para ello analizó a los pacientes a los que se les había realizado un EBUS para estudiar estaciones 10,11 y 12 por un carcinoma primario pulmonar. Era un estudio retrospectivo de datos recogidos prospectivamente. Describió que la sensibilidad de la prueba disminuía cuando las adenopatías eran menores de 10 mm. Sin embargo, estos valores tan altos se podrían explicar porque se excluyeron 455 pacientes de 1344 por haber realizado tratamiento onco-específico en vez de cirugía o seguimiento y porque presentaba una prevalencia de afectación adenopática del 63%, que no se corresponde con la prevalencia general de los pacientes quirúrgicos.

El PET-TC es una prueba cuyo uso en nuestro medio es principalmente la detección de enfermedad neoplásica oculta, por lo que su característica principal es presentar un alto valor predictivo negativo. De las tres pruebas que realizamos habitualmente en la práctica clínica diaria, el PET-TC fue la que mostró un mayor VPN que alcanzó al 85,29%. Estos valores son similares a los publicados en nuestro entorno, donde se ha publicado una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del 34,1%, 91,2%, 24,6% y 94,3% en una serie realizada en 112 pacientes en Madrid en el 2017 (113). Estos números son ligeramente mejores, seguramente secundario a la mejor especificidad de su prueba, que puede ser consecuencia de incluir adenopatías mediastínicas aparte de las hiliares. Las adenopatías hiliares pueden presentar

una mayor tasa de falsos positivos debido a la captación de tumores centrales cerca de la región adenopática hilar, la interferencia con la respiración, etc...

Existen pocos estudios sobre el uso de PET-TC para evaluar la afectación adenopática hilar excluyendo la afectación mediastínica. Akhtar (114) evaluó las limitaciones del PET-TC en el estudio de pN1 oculto en pacientes en estadio I (T1 y T2). Comparó los resultados de 105 pacientes según el descriptor T y si la lesión era central o periférica. En su análisis, un 7,8% de los pacientes tenía pN1 oculto y el valor predictivo negativo de un cT1 periférico era del 98% y caía hasta el 85% si era central. Esta diferencia se acentuaba más en cT2 que pasaba del 100% al 64%. Unos valores similares son descritos por otros autores, pero en una cohorte de 484 pacientes que incluía pacientes de múltiples estadios. Pepek (40) describe una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del 44%, 83%, 37% y 86% en la valoración de N1 no esperado por PET-TC. Finalmente, Pavarati (115) publicó un VPN del 90% del PET-TC para pN1 no esperado, sin embargo, en su estudio no diferenciaba si cambiaban los resultados al valorar el tamaño de la lesión o si era periférica, solo en las adenopatías mediastínicas en las que caía el VPN hasta el 87% en cT2.

Existen múltiples razones que explican los resultados de nuestra serie comparado con lo descrito en la literatura. En lo que refiere a la ecobroncoscopia la punción de adenopatías hiliares no se considera uno de los principales objetivos de la prueba, cuyo mayor interés es el diagnóstico de cN2 oculto. Esto implica que la punción más sistemática sea de adenopatías mediastínicas, más que las hiliares, que bien por dificultad o por menor relevancia clínica pueden haber quedado infravaloradas. Por otro lado, la prevalencia de afectación cN1 por EBUS suele ser mucho más alta que en nuestra serie (40-45% respecto un 26,22%). La menor especificidad de nuestra serie es consecuencia de 3 pacientes con falso positivo por punción de la lesión central y quedar confundida con una adenopatía.

Respecto al PET-TC, como hemos comentado previamente, apenas existen publicaciones que se focalicen en sus resultados en el pN1 no esperado. La de Akhtar sería la más específica y la que mejor estudia el uso del PET-TC para valorar pN1 no esperado y describe unos valores similares a los de nuestra serie. Al incluir nuestra serie tumores de diferentes tamaños, localizaciones y características, se explicaría esta disminución en su rendimiento y que presentara unos valores predictivos negativos ligeramente inferiores a los previamente descritos, debido a las limitaciones intrínsecas del PET-TC.

7.4. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

El último objetivo del estudio consiste en comparar la supervivencia de pacientes con carcinoma broncogénico no microcítico pN1 y no pN1. En esta comparación hay que tener en consideración la influencia de pN2 no esperado entre ambos grupos. De los 517 pacientes, 87 presentaron adenopatías pN1 y 54 adenopatías pN2. Las adenopatías pN2 representan un espectro de pacientes con enfermedad más extendida. Estos pacientes estuvieron distribuidos la mitad en el grupo pN1 y la otra mitad en el no pN1 (n= 27 pacientes), de modo que un 6,27% de pacientes del grupo no pN1 presentaban pN2, un número significativamente menor que el 31,03% que lo presentaban en el grupo pN1 ($p < 0,001$). Al realizar un análisis de distribución ganglionar por afectación adenopática, los resultados mostraron que la aparición de adenopatías hiliares (N10) se relacionaba con la presencia inesperada de adenopatías en regiones 4R, 5 y 7, y las interlobares (N11) con la presencia de adenopatías en regiones 5, 7 y 9, tanto en el análisis univariante como en el multivariante.

En nuestro estudio, la mediana de tiempo de supervivencia del global los pacientes fue de 84 meses (IC 95% 71,94-96,06). Al comparar medianas de tiempo de supervivencia entre el grupo pN1 y no pN1 las diferencias fueron estadísticamente significativas, siendo 92 meses (IC 95% 78,55-105,44) en el grupo no pN1 comparado con los 39 meses (IC 95% 22,75-55,25) ($p < 0,001$). Estas diferencias se reflejaban también en la supervivencia a los 5 años, que fue del 60,23% en comparación con el 40,23% ($p < 0,001$).

Estos resultados fueron equivalentes a los resultados de grupo para el proyecto de estadificación de cáncer de pulmón que en 2015 publicaron su propuesta sobre la clasificación N para el octavo TNM de carcinoma broncogénico (109). Estudiaron más de 30000 pacientes, con una supervivencia a los 5 años del 37% en pacientes pN1, muy similar a la nuestra. En su propuesta desestimaron la contabilización de ganglios como factor

pronóstico por el déficit de datos en la recogida, sin embargo, proponían diferenciar entre subgrupos dependiendo de la presencia de pN1 único, pN1 múltiple, pN2 único, pN1 con pN2, pN2 múltiples. En su estadística no hallaron diferencias de supervivencia entre el pN1 múltiple y el pN2 único. En el análisis estadístico por número de adenopatías de nuestro estudio, los datos arrojan resultados muy variables y clínicamente poco significativos, como la mediana de supervivencia de 69 meses en el subgrupo pN2 múltiple con una supervivencia del 75% a los 5 años, o las mayores supervivencias del subgrupo pN1+pN2 comparado con el grupo pN1 único (55 meses comparado con 28 meses). Estos resultados son poco valorables y su interpretación clínicamente poco relevante, debido a que son grupos formados por muy pocos pacientes, como el grupo pN2 múltiple que está formado solamente por 4 pacientes.

Posteriormente, otros autores han confirmado resultados similares con medianas de supervivencia en pN1 alrededor de 40 meses (116,117). Aunque la influencia del número de adenopatías afectas ha sido evaluada en múltiples estudios y parece tener una influencia pronóstica, no se ha demostrado claramente una mejor supervivencia del subgrupo pN1 único respecto al múltiple (116,118).

Nakao (119) estudió la influencia del tipo de afectación pN1 en carcinomas escamosos dependiendo si era afectación directa o a distancia. En su estudio describe una supervivencia a los 5 años del 67,7% superior a la afectación pN1 a distancia, que sería del 32,4% ($p < 0,01$) e hipotetiza que estos pacientes presentan mejor supervivencia y se comportarían de forma similar a los pN0.

En nuestro entorno, en 2013 el grupo de H.U. Bellvitge publicó un estudio de análisis de supervivencia en pacientes con afectación ganglionar (120). En su estudio incluyeron 72 pacientes, 21 presentaban una única adenopatía pN1, 26 múltiples adenopatías pN1 y 25 una única adenopatía pN2. Concluían que la supervivencia en pacientes con una única adenopatía

afecta pN1 era mejor que con múltiples adenopatías, y que en este último caso era similar a la presencia de pN2 único inesperado. La supervivencia a los 5 años para la totalidad de pacientes fue del 40%, similar a la nuestra, pero al subdividirla por grupos en el grupo pN1 único aumentaba considerablemente hasta 73% y era inferior en el subgrupo pN1 múltiple (34%) y pN2 único (25%). En su estudio no describen ningún paciente con pN1 y pN2 simultáneamente, a pesar de estar descrita una asociación importante entre ambas (19,109,121,122), y la clasificación entre pN1 única y múltiple se basa en el número de adenopatías y no en el número de estaciones ganglionares afectas como en la práctica clínica habitual.

Finalmente, habría que destacar, que uno de los principales problemas es la heterogeneidad de enfermedad que describe el descriptor N. Se podría realizar una clasificación de afectación adenopática según la localización de adenopatías (por regiones, por estaciones, por cadenas), según tipo de afectación (directa o a distancia), según número de adenopatías afectas, según el número de estaciones afectas o incluso clasificaciones mixtas. Cada una de ellas intenta describir la diferente carga tumoral de los pacientes con su influencia pronóstica, pero ninguna ha demostrado ser superior al TNM que se usa en la práctica clínica diaria (123).

7.5. LIMITACIONES

La principal limitación del estudio es el hecho de tratarse de un estudio retrospectivo, con la inherente dificultad para recuperar datos o que estos puedan presentar sesgos de selección. También pueden darse sesgos de seguimiento por pérdida de datos a lo largo del tiempo, y que los pacientes que se pierdan tengan alguna característica que afecte a los resultados del estudio.

Puede haber sesgos de información, donde los pacientes en los que se sospeche inicialmente como N1 sean sometidos a más test diagnósticos que los que se presumen como N0, por lo que dentro del grupo haya pacientes sometidos a más procesos diagnósticos que otros.

Hay que tener en cuenta los posibles sesgos de clasificación errónea debido a los instrumentos utilizados para la clasificación y sus errores inherentes y otros, como, por ejemplo, medir la relación de las adenopatías con el hilio, que pueden medirse de diferente manera por varios observadores (radiólogos). Este mismo error puede aparecer por la participación de múltiples miembros de Servicios de Anatomía Patológica, Cirugía, Medicina nuclear, Radiología, etc. que a pesar de trabajar con los mismos criterios puede provocar diferencias en la valoración de las variables.

Finalmente, una de las limitaciones del estudio es la dificultad para conseguir una N de gran tamaño que permita el estudio de múltiples factores predictivos con incidencias mucho más bajas. Esta limitación ha provocado que el estudio se limitara a factores predictivos con incidencia relativamente alta.

8. CONCLUSIONES

1. La afectación de bronquio principal, el tamaño tumoral mayor de dos centímetros y la captación de adenopatías hiliares por PET-TC son factores predictivos para la aparición de pN1 no esperado tras la resección pulmonar en pacientes con carcinoma broncogénico no microcítico.
2. La incidencia de pN1 ha sido del 16,82%. La incidencia global de pN2 fue del 10,4% y del 31,03% en el grupo pN1.
3. La sensibilidad, el valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo, la exactitud y el índice Kappa han sido más bajas de lo esperado en el TC, PET-TC y EBUS.
4. La mediana de tiempo de supervivencia fue mayor en el grupo de pacientes no pN1 92 meses (IC 95% 78,55-105,44) comparado con los 39 meses (IC 95% 22,75-55,25) ($p < 0,001$) en el grupo pN1.

9. LÍNEAS DE FUTURO Y RECOMENDACIONES

Tras realizar el estudio se podrían realizar diversas recomendaciones en la práctica clínica asistencial:

- a. Valorar realizar un EBUS sistemático a nivel hiliar, no solo mediastínico, en pacientes con tumores mayores de 2 centímetros, con afectación de bronquio principal o captación de adenopatías hiliares por PET-TC.
- b. Como consecuencia de la anterior, en los pacientes que presenten alguno de los factores predictivos debería evitarse la realización de resecciones sublobares.
- c. Debería realizarse una disección ganglionar mediastínica sistemática, en vez de muestreo ganglionar, en los pacientes con alguno de los factores predictivos.
- d. Planificar la vía de acceso que nos permita la mejor disección ganglionar hiliar en pacientes con alguno de los factores predictivos.

Finalmente, nos queda recomendar nuevos estudios para ampliar el conocimiento sobre la aparición de afectación adenopática hiliar y sus consecuencias pronósticas y terapéuticas:

- a. Estudio para establecer un diagnóstico objetivo de centralidad prequirúrgica con implicación predictiva para la aparición de afectación adenopática hiliar inesperada.
- b. Estudio sobre el uso de tratamientos complementarios locales y/o sistémicos en pacientes no quirúrgicos (p. ej. SBRT) con lesiones mayores de 2cm, afectación de bronquio principal o captación cN1 por PET-TC.

- c. Estudio sobre reconstrucciones prequirúrgicas por prueba de imagen de las adenopatías hiliares que permitan una mejor disección y exéresis en caso de que el paciente presentara factores predictivos para su aparición.
- d. Estudio sobre el uso de neoadyuvancia en caso de presentar factores predictivos para aparición de adenopatías inesperadas.
- e. Estudio sobre la medición volumétrica de las lesiones tumorales o adenopáticas por prueba de imagen como factor predictivo para aparición de afectación adenopática inesperada.
- f. Estudio sobre el uso del EBUS sistemático a nivel hilar en pacientes con factores predictivos para valorar la mejoría de las recidivas locales en las resecciones segmentarias anatómicas.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. REDECAN: Red española de registros de cáncer. La prevalencia del cáncer en España a 31-12-2020 . <https://redecan.org/storage/documents/7e2ebf44-6440-4c69-b4e5-bff37d4f5420.pdf>
2. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2020. https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf
3. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEEE, et al. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM Classification for lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2016;11(1):39–51.
4. Ana T Rocha MD MHS, PA-C MM, MD GM, Gilbert Schreiber MD P, Rocha AT, McCormack M, et al. Association Between Lower Lobe Location and Upstaging for Early-Stage Non-small Cell Lung Cancer. *Chest*. 2004 Mar 30;125(4):1424–30.
5. Cerfolio RJ, Bryant AS. Survival of Patients With True Pathologic Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Annals of Thoracic Surgery*. 2009 Sep;88(3):917–23.
6. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P. 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. *Journal of Thoracic Oncology*. 2009;4(5):568–77.
7. Murray JF. THE YEAR OF THE LUNG Series editor: The structure and function of the lung. Vol. 14, INT J TUBERC LUNG DIS. 2010.
8. Riquet M, Hidden G, Debesse B. Direct lymphatic drainage of lung segments to the mediastinal nodes. An anatomic study on 260 adults. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1989 Apr;97(4):623–32.

9. Naruke T. [The spread of lung cancer and its relevance to surgery.]. Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi. 1967;(68):1607–21.
10. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. Chest. 1997;111(6):1718–23.
11. Schraufnagel DE. Lung lymphatic anatomy and correlates. Vol. 17, Pathophysiology. Elsevier; 2010. p. 337–43.
12. Fleischner FG. The butterfly pattern of acute pulmonary edema*. Am J Cardiol .1967 Jul;20(1):39–46.
13. Schreuder A, Jacobs C, Scholten ET, van Ginneken B, Schaefer-Prokop CM, Prokop M. Typical CT features of intrapulmonary lymph nodes: A review. Vol. 2, Radiology: Cardiothoracic Imaging. Radiological Society of North America Inc.; 2020.
14. Watanabe Y, Shimizu J, Tsubota M, Iwa T. Mediastinal spread of metastatic lymph nodes in bronchogenic carcinoma. Mediastinal nodal metastases in lung cancer. Chest. 1990;97(5):1059–65.
15. Lardinois D, Brack T, Gaspert A, Spahr T, Schneiter D, Steinert HC, et al. Bronchoscopic radioisotope injection for sentinel lymph-node mapping in potentially resectable non-small-cell lung cancer. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery .2003 May 1;23(5):824–7.
16. BORRIE J. Primary carcinoma of the bronchus; prognosis following surgical resection; a clinico-pathological study of 200 patients. Ann R Coll Surg Engl. 1952 Mar; 10(3):165–86.
17. Nohl-Oser HC. An investigation of the anatomy of the lymphatic drainage of the lungs as shown by the lymphatic spread of bronchial carcinoma. Ann R Coll Surg Engl. 1972 Sep [cited 2022 Oct 19];51(3):157–76.

18. Kim AW. Lymph Node Drainage Patterns and Micrometastasis in Lung Cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2009 Dec;21(4):298–308.
19. Kotoulas CS, Foroulis CN, Kostikas K, Konstantinou M, Kalkandi P, Dimidi M, et al. Involvement of lymphatic metastatic spread in non-small cell lung cancer accordingly to the primary cancer location. *Lung Cancer.* 2004 May;44(2):183–91.
20. Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, Nakayama H, Asamura H. Lymph node sampling in lung cancer: how should it be done? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 1999 Sep;16:S17–24.
21. Shamji FM, Beauchamp G, Sekhon HJS. The Lymphatic Spread of Lung Cancer: An Investigation of the Anatomy of the Lymphatic Drainage of the Lungs and Preoperative Mediastinal Staging. Vol. 31, *Thoracic surgery clinics.* NLM; 2021. p. 429–40.
22. Watanabe S ichi, Suzuki K, Asamura H. Superior and Basal Segment Lung Cancers in the Lower Lobe Have Different Lymph Node Metastatic Pathways and Prognosis. *Annals of Thoracic Surgery.* 2008;85(3):1026–31.
23. Ichinose Y, Kato H, Koike T, Tsuchiya R, Fujisawa T, Shimizu N, et al. Completely resected stage IIIA non-small cell lung cancer: The significance of primary tumor location and N2 station. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2001 Oct 1;122(4):803–8.
24. Brotons ML, Bolca C, Fréchette É, Deslauriers J. Anatomy and Physiology of the Thoracic Lymphatic System. Vol. 22, *Thoracic Surgery Clinics.* 2012. p. 139–53.
25. Asamura H, Nakayama H, Kondo H, Tsuchiya R, Naruke T. Lobe-specific extent of systematic lymph node dissection for non–small cell lung carcinomas according to a retrospective study of metastasis and prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999 Jun;117(6):1102–11.

26. Caplan I. Anatomical review of the lymph nodes of the human mediastinum. Vol. 12, Radiologic Anatomy Journal of Clinical Anatomy. Springer-Verlag; 1990.
27. Le Pimpec Barthes F, Riquet M, Hartl D, Hubsch JP, Hidden G. Cervical venous anastomoses of pulmonary lymphatic vessels. Vol. 19. 1997.
28. Riquet M. Bronchial arteries and lymphatics of the lung. Thorac Surg Clin. 2007 Nov 1;17(4):619–38, viii.
29. Bansal T, Beese R. Interpreting a chest X-ray. Br J Hosp Med. 2019 May 2;80(5):C75–9.
30. Callister MEJ, Baldwin DR, Akram AR, Barnard S, Cane P, Draffan J, et al. British thoracic society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. Thorax. 2015 Aug 1;70:ii1–54.
31. De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, Rami-Porta R, Passlick B, Zielinski M, et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. European Journal of Cardio-thoracic Surgery. 2007;32(1):1–8.
32. Evison M, Crosbie PAJ, Morris J, Martin J, Barber P v, Booton R. A study of patients with isolated mediastinal and hilar lymphadenopathy undergoing EBUS-TBNA.
33. Prenzel KL, Mönig SP, Sinning JM, Baldus SE, Brochhagen HG, Schneider PM, et al. Lymph node size and metastatic infiltration in non-small cell lung cancer. Chest. 2003 Feb 1;123(2):463–7.
34. Munden RF, Carter BW, Chiles C, MacMahon H, Black WC, Ko JP, et al. Managing Incidental Findings on Thoracic CT: Mediastinal and Cardiovascular Findings. A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee. Journal of the American College of Radiology. 2018;15(8):1087–96.

35. Al-sarraf N, Gately K, Lucey J, Wilson L, McGovern E, Young V. Lymph node staging by means of positron emission tomography is less accurate in non-small cell lung cancer patients with enlarged lymph nodes: Analysis of 1145 lymph nodes. *Cancer*. 2008;62–8.
36. Shimoyama K, Murata K, Takahashi M, Morita R. Pulmonary hilar lymph node metastases from lung cancer: evaluation based on morphology at thin-section, incremental, dynamic CT. *Radiology*. 1997 Apr;203(1):187–95.
37. Ratto GB, Frola C, Cantoni S, Motta G, Italy G. Improving clinical efficacy of computed tomographic scan in the preoperative assessment of patients with non-small cell lung cancer.
38. Nambu A, Kato S, Saito A, Araki T. Appearances of mediastinal and pulmonary hilar lymph nodes on thin-section CT: comparison with 5 mm slice thickness CT. *Clin Imaging*. 2007 Nov;31(6):375–8.
39. Puri V, Meyers BF. Utility of positron emission tomography in the mediastinum: moving beyond lung and esophageal cancer staging. *Thorac Surg Clin*. 2009 Feb 1;19(1):7–15.
40. Pepek JM, Marks LB, Berry MF, Ready NE, Gee NG, Coleman RE, et al. Accuracy of positron emission tomography in identifying hilar (N1) lymph node involvement in non-small cell lung cancer: Implications for stereotactic body radiation therapy. *Pract Radiat Oncol*. 2015 Mar 1;5(2):79–84.
41. Lin WY, Hsu WH, Lin KH, Wang SJ. Role of preoperative PET-CT in assessing mediastinal and hilar lymph node status in early stage lung cancer. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2012 May;75(5):203–8.
42. Billé A, Pelosi E, Skanjeti A, Arena V, Errico L, Borasio P, et al. Preoperative intrathoracic lymph node staging in patients with non-small-cell lung cancer:

accuracy of integrated positron emission tomography and computed tomography☆.

European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2009 Sep;36(3):440–5

43. Nakagawa M, Hara M, Sakurai K, Ozawa Y, Mizuno A, Tamaki T, et al. Diagnostic accuracy of 18F-2-deoxy-fluoro-D-glucose positron emission tomography for pN1 lymph nodes in patients with lung cancer. *Acta radiol.* 2009;50(6):638–44.
44. Carrillo SA, Daniel VC, Hall N, Hitchcock CL, Ross P, Kassis ES. Fusion positron emission/computed tomography underestimates the presence of hilar nodal metastases in patients with resected non-small cell lung cancer. *Annals of Thoracic Surgery.* 2012;93(5):1621–4.
45. Wi S, Kim BG, Shin SH, Jhun BW, Yoo H, Jeong BH, et al. Clinical utility of EBUS-TBNA of hilar, interlobar, and lobar lymph nodes in patients with primary lung cancer. *Thorac Cancer.* 2022 Sep 1;13(17):2507–14.
46. Ernst A, Eberhardt R, Krasnik M, Herth FJF. Efficacy of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration of Hilar Lymph Nodes for Diagnosing and Staging Cancer. 2009.
47. Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K, Sekine Y, Shibuya K, Hiroshima K, et al. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and CT for lymph node staging of lung cancer. *Chest.* 2006;130(3):710–8.
48. Okamoto H, Watanabe K, Nagatomo A, Kunikane H, Aono H, Yamagata T, et al. Endobronchial ultrasonography for mediastinal and hilar lymph node metastases of lung cancer. *Chest.* 2002;121(5):1498–506.
49. De Leyn P, Lardinois D, Van Schil P, Rami-Porta R, Passlick B, Zielinski M, et al. European trends in preoperative and intraoperative nodal staging: ESTS guidelines. *Journal of Thoracic Oncology.* 2007;2(4):357–61.

50. Sánchez de Cos J, Hernández Hernández J, Jiménez López MF, Padrónes Sánchez S, Rosell Gratacós A, Rami Porta R. SEPAR guidelines for lung cancer staging. Arch Bronconeumol. 2011;47(9):454–65.
51. Silvestri GA, Gonzalez A V., Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013 May 1;143(5 Suppl):e211S-50S.
52. Martínez-Palau M, Trujillo-Reyes JC, Jaen À, Call S, Martínez-Hernández NJ, Provencio M, et al. ¿Cómo clasificamos un tumor central? Resultados de una encuesta multidisciplinaria propuesta desde el área de Oncología Torácica de SEPAR. Arch Bronconeumol. 2021 May 1;57(5):359–65.
53. Sanz-Santos J, Martínez-Palau M, Jaen A, on Rami-Porta R, Barreiro B, Call S, et al. Geometrical Measurement of Central Tumor Location in cT1N0M0 NSCLC Predicts N1 but Not N2 Upstaging. Ann Thorac Surg. 2021;111:1190–7.
54. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. Journal of Thoracic Oncology. 2007 Aug;2(8):706–14.
55. Ketchedjian A, Daly BDT, Fernando HC, Florin L, Hunter CJ, Morelli DM, et al. Location as an important predictor of lymph node involvement for pulmonary adenocarcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg. 2006 Sep; 132(3):544–8.
56. Lee PC, Port JL, Korst RJ, Liss Y, Meherally DN, Altorki NK. Risk Factors for Occult Mediastinal Metastases in Clinical Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. Annals of Thoracic Surgery. 2007 Jul 1;84(1):177–81.

57. Liu CY, Hung JJ, Wang BY, Hsu WH, Wu YC. Prognostic factors in resected pathological N1-stage II nonsmall cell lung cancer. European Respiratory Journal. 2013;41(3):649–55.
58. De leyn P, Dooms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R, et al. Revised ests guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. European Journal of Cardio-thoracic Surgery. 2014;45(5):787–98.
59. Watanabe A, Miyajima M, Mishina T, Tsuruta K, Takahashi Y, Maki R, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery node dissection for lung cancer treatment. Vol. 47, *Surgery Today*. Springer Tokyo; 2017. p. 1419–28.
60. Martin JT, Durbin EB, Chen L, Gal T, Mahan A, Ferraris V, et al. Nodal upstaging during lung cancer resection is associated with surgical approach presented at the Sixty-first Annual Meeting of the Southern Thoracic Surgical Association, Tucson, AZ, Nov 5-8, 2014. *Annals of Thoracic Surgery*. 2016;101(1):238–45.
61. Decaluwé H, Stanzi A, Dooms C, Fieuws S, Coosemans W, Depypere L, et al. Central tumour location should be considered when comparing N1 upstaging between thoracoscopic and open surgery for clinical stage I non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016 Jun 20;50(1):110–7.
62. Decaluwé H, De Ruysscher D, D’Amico T. Location of the tumor is a ‘central’ predictor of nodal (N1) upstaging. *Journal of Thoracic Oncology*. 2016;11(7):e89–90.
63. Boada M, Guzmán R, Montesinos M, Libreros A, Guirao A, Sánchez-Lorente D, et al. Upstaging, Centrality and Survival in Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer Video-Assisted Surgery. *Lung Cancer*. 2019 Aug 1;134(May):254–8.

64. Wang X, Yan S, Lv C, Wang Y, Wang J, Li S, et al. Impact of Omission of Intrapulmonary Lymph Node Retrieval on Outcome Evaluation of Lung Cancer Patients Without Lymph Node Metastasis: A Propensity Score Matching Analysis. *Clin Lung Cancer*. 2017 Nov 1;18(6):e411–6.
65. Martin JT, Durbin EB, Chen L, Gal T, Mahan A, Ferraris V, et al. Nodal upstaging during lung cancer resection is associated with surgical approach presented at the Sixty-first Annual Meeting of the Southern Thoracic Surgical Association, Tucson, AZ, Nov 5-8, 2014. In: *Annals of Thoracic Surgery*. Elsevier USA; 2016. p. 238–45.
66. Khan OA, Fitzgerald JJ, Field ML, Soomro I, Beggs FD, Morgan WE, et al. Histological determinants of survival in completely resected T1-2N1M0 non-small cell cancer of the lung. *Annals of Thoracic Surgery*. 2004 Apr;77(4):1173–8.
67. Saji H, Okada M, Tsuboi M, Nakajima R, Suzuki K, Aokage K, et al. Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2022;399(10335):1607–17.
68. Mimae T, Okada M. Are segmentectomy and lobectomy comparable in terms of curative intent for early stage non-small cell lung cancer? *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2020 Jul 1;68(7):703–6.
69. Ye B, Cheng M, Li W, Ge XX, Geng JF, Feng J, et al. Predictive factors for lymph node metastasis in clinical stage IA lung adenocarcinoma. *Annals of Thoracic Surgery*. 2014;98(1):217–23.
70. Xia Y, Zhang B, Zhang H, Li W, Wang KP, Shen H. Evaluation of lymph node metastasis in lung cancer: Who is the chief justice? Vol. 7, *Journal of Thoracic Disease*. Pioneer Bioscience Publishing; 2015. p. S231–7.

71. Kameyama K, Imai K, Ishiyama K, Takashima S, Kuriyama S, Atari M, et al. New PET/CT criterion for predicting lymph node metastasis in resectable advanced (stage IB-III) lung cancer: The standard uptake values ratio of ipsilateral/contralateral hilar nodes. *Thorac Cancer*. 2022 Mar 1;13(5):708–15.
72. Zhang Y, Sun Y, Shen L, Li Y, Xiang J, Zhang Y, et al. Predictive factors of lymph node status in small peripheral non-small cell lung cancers: Tumor histology is more reliable. *Ann Surg Oncol*. 2013 Jun;20(6):1949–54.
73. Asamura H, Nakayama H, Kondo H, Tsuchiya R, Shimosato Y, Naruke T. Lymph node involvement, recurrence, and prognosis in resected small, peripheral, non-small-cell lung carcinomas: are these carcinomas candidates for video-assisted lobectomy? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996 Jun 1;111(6):1125–34.
74. Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H, Okumura S, Adachi S, Yoshimura M, et al. Prediction of pathologic node-negative clinical stage IA lung adenocarcinoma for optimal candidates undergoing sublobar resection. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2012 Dec;144(6):1365–71.
75. Koike T, Koike T, Yamato Y, Yoshiya K, Toyabe SI. Predictive risk factors for mediastinal lymph node metastasis in clinical stage IA non-small-cell lung cancer patients. *Journal of Thoracic Oncology*. 2012;7(8):1246–51.
76. Marra A, Hillejan L, Zaboura G, Fujimoto T, Greschuchna D, Stamatis G. Pathologic N1 non-small cell lung cancer: Correlation between pattern of lymphatic spread and prognosis. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2003;125(3):543–53.
77. Ismail M, Nachira D, Swierzy M, Ferretti GM, Englisch JP, Saidy RRO, et al. Lymph node upstaging for non-small cell lung cancer after uniportal video-assisted

- thoracoscopy. In: Journal of Thoracic Disease. AME Publishing Company; 2018. p. S3648–54.
78. Boffa DJ, Kosinski AS, Paul S, Mitchell JD, Onaitis M. Lymph Node Evaluation by Open or Video- Assisted Approaches in 11,500 Anatomic Lung Cancer Resections. ATS. 2012 Aug 1;94(2):347–53.
79. Park HK, Jeon K, Koh WJ, Suh GY, Kim H, Kwon OJ, et al. Occult nodal metastasis in patients with non-small cell lung cancer at clinical stage IA by PET/CT. Respirology. 2010 Nov;15(8):1179–84.
80. Lee BE, Shapiro M, Rutledge JR, Korst RJ. Nodal Upstaging in Robotic and Video Assisted Thoracic Surgery Lobectomy for Clinical N0 Lung Cancer. In: Annals of Thoracic Surgery. Elsevier USA; 2015. p. 229–34.
81. Wilson JL, Louie BE, Cerfolio RJ, Park BJ, Vallières E, Aye RW, et al. The prevalence of nodal upstaging during robotic lung resection in early stage non-small cell lung cancer. In: Annals of Thoracic Surgery. Elsevier USA; 2014. p. 1901–7.
82. Ketchedjian A, Daly BDT, Fernando HC, Florin L, Hunter CJ, Morelli DM, et al. Location as an important predictor of lymph node involvement for pulmonary adenocarcinoma. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2006 Sep;132(3):544–8.
83. Kuzucuoglu M, Gokyer A, Kula O, Yekdes A, Sunal B, Karamustafaoglu Y, et al. Relationship between the Size and Location of the Mass and Hilar and Mediastinal Lymph Node Metastasis in Early and Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer. Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan. 2020 Feb 1;30(02):172–6.

84. Okusanya OT, Lutfi W, Baker N, Dhupar R, Christie NA, Levy RM, et al. The association of robotic lobectomy volume and nodal upstaging in non-small cell lung cancer. *J Robot Surg.* 2020 Oct 1;14(5):709–15.
85. Marulli G, Verderi E, Comacchio GM, Monaci N, Natale G, Nicotra S, et al. Predictors of unexpected nodal upstaging in patients with cT1-3N0 non-small cell lung cancer (NSCLC) submitted to thoracoscopic lobectomy. *J Vis Surg.* 2018 Jan 17;4:15–15.
86. Marulli G, Faccioli E, Mammana M, Nicotra S, Comacchio G, Verderi E, et al. Predictors of nodal upstaging in patients with cT1-3N0 non-small cell lung cancer (NSCLC): results from the Italian VATS Group Registry. *Surg Today.* 2020 Jul 1;50(7):711–8.
87. Moon Y, Park JK, Lee KY, Namkoong M, Ahn S. Consolidation/Tumor Ratio on Chest Computed Tomography as Predictor of Postoperative Nodal Upstaging in Clinical T1N0 Lung Cancer. *World J Surg.* 2018 Sep 1;42(9):2872–8.
88. Cho S, Song IH, Yang HC, Kim K, Jheon S. Predictive factors for node metastasis in patients with clinical stage i non-small cell lung cancer. *Annals of Thoracic Surgery.* 2013 Jul;96(1):239–45.
89. Tsai TM, Liu CY, Lin MW, Hsu HH, Chen JS. Factors Associated with Nodal Upstaging in Clinical T1a-bN0M0 Non-Small Cell Lung Cancers. *Cancers (Basel).* 2022 Mar 1;14(5).
90. Moon Y, Lee KY, Kim KS, Park JK. Clinicopathologic correlates of postoperative N1 or N2 nodal upstaging in non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis.* 2016;8(1):79–85.

91. Martin JT, Durbin EB, Chen L, Gal T, Mahan A, Ferraris V, et al. Nodal Upstaging During Lung Cancer Resection Is Associated With Surgical Approach. *Ann Thorac Surg.* 2016 Jan 1;101(1):238–45.
92. Hattori A, Suzuki K, Matsunaga T, Fukui M, Kitamura Y, Miyasaka Y, et al. Is limited resection appropriate for radiologically ‘solid’ tumors in small lung cancers? *Annals of Thoracic Surgery.* 2012 Jul;94(1):212–5.
93. Okumus Ö, Mardanzai K, Plönes T, Theegarten D, Darwiche K, Schuler M, et al. Preoperative PET-SUVmax and volume based PET parameters of the primary tumor fail to predict nodal upstaging in early-stage lung cancer. *Lung Cancer.* 2023 Feb; 176: 82–8.
94. Miller DL, Rowland CM, Deschamps C, Allen MS, Trastek VF, Pairolo PC. Surgical Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer 1 cm or Less in Diameter. 2002.
95. Kanzaki R, Higashiyama M, Fujiwara A, Tokunaga T, Maeda J, Okami J, et al. Occult mediastinal lymph node metastasis in NSCLC patients diagnosed as clinical N0-1 by preoperative integrated FDG-PET/CT and CT: Risk factors, pattern, and histopathological study. *Lung Cancer.* 2011 Mar;71(3):333–7.
96. Matsuura Y, Ichinose J, Nakao M, Ninomiya H, Nishio M, Okumura S, et al. Outcomes of nodal upstaging comparing video-assisted thoracoscopic surgery versus open thoracotomy for lung cancer. *Lung Cancer.* 2021 Feb; 152:78–85.
97. Licht PB, Jørgensen OD, Ladegaard L, Jakobsen E. A National Study of Nodal Upstaging After Thoracoscopic Versus Open Lobectomy for Clinical Stage I Lung Cancer. *Ann Thorac Surg.* 2013 Sep 1;96(3):943–50.
98. Tang A, Raja S, Bribriesco AC, Raymond DP, Sudarshan M, Murthy SC, et al. Robotic Approach Offers Similar Nodal Upstaging to Open Lobectomy for Clinical

Stage I Non-small Cell Lung Cancer. Annals of Thoracic Surgery. 2020 Aug

1;110(2):424–33.

99. Palade E, Passlick B, Osei-Agyemang T, Günter J, Wiesemann S. Video-assisted vs open mediastinal lymphadenectomy for Stage I non-small-cell lung cancer: Results of a prospective randomized trial. European Journal of Cardio-thoracic Surgery. 2013 Jul;44(2):244–9.
100. D'Cunha J, Herndon JE, Herzan DL, Patterson GA, Kohman LJ, Harpole DH, et al. Poor correspondence between clinical and pathologic staging in stage 1 non-small cell lung cancer: results from CALGB 9761, a prospective trial. Lung Cancer. 2005 May 1;48(2):241–6.
101. Kawamoto N, Mimae T, Tsutani Y, Kamigaichi A, Tsubokawa N, Miyata Y, et al. Tumor distance from the mediastinum predicts N2 upstaging in clinical stage I lower-lobe non–small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 2023 Jun; 167 (2): 488-497e2
102. Kawamoto N, Tsutani Y, Kamigaichi A, Ohsawa M, Mimae T, Miyata Y, et al. Tumour location predicts occult N1 nodal metastasis in clinical stage I non-small-cell lung cancer. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2023 Feb 3;63(2).
103. Casal RF, Sepesi B, Sagar AES, Ts chirren J, Chen M, Li L, et al. Centrally located lung cancer and risk of occult nodal disease: An objective evaluation of multiple definitions of tumour centrality with dedicated imaging software. European Respiratory Journal. 2019;53(5).
104. Gallina FT, Melis E, Forcella D, Mercadante E, Marinelli D, Ceddia S, et al. Nodal Upstaging Evaluation After Robotic-Assisted Lobectomy for Early-Stage Non-small Cell Lung Cancer Compared to Video-Assisted Thoracic Surgery and Thoracotomy: A Retrospective Single Center Analysis. Front Surg. 2021 Jul 1;8.

105. Nath TS, Mohamed N, Gill PK, Khan S. A Comparative Analysis of Video-Assisted Thoracoscopic Surgery and Thoracotomy in Non-Small-Cell Lung Cancer in Terms of Their Oncological Efficacy in Resection: A Systematic Review. *Cureus*. 2022 May 29; 14 (5): e25443
106. Wu H, Jin R, Yang S, Park BJ, Li H. Long-term and short-term outcomes of robot-versus video-assisted anatomic lung resection in lung cancer: A systematic review and meta-analysis. Vol. 59, *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. European Association for Cardio-Thoracic Surgery; 2021. p. 732–40.
107. Merritt RE, Hoang CD, Shrager JB. Lymph node evaluation achieved by open lobectomy compared with thoracoscopic lobectomy for N0 lung cancer. In: *Annals of Thoracic Surgery*. Elsevier USA; 2013. p. 1171–7.
108. Decaluwé H, Moons J, Fieuws S, De Wever W, Deroose C, Stanzi A, et al. Is central lung tumour location really predictive for occult mediastinal nodal disease in (suspected) non-small-cell lung cancer staged cN0 on 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography? *Cardiothorac Surg*. 2018;54:134–74.
109. Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch VW, Vansteenkiste JF, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2015;10(12):1675–84.
110. Medbery RL, Gillespie TW, Liu Y, Nickleach DC, Lipscomb J, Sancheti MS, et al. Nodal upstaging is more common with thoracotomy than with VATS during lobectomy for early-stage lung cancer: An analysis from the national cancer data base. *Journal of Thoracic Oncology*. 2016;11(2):222–33.

111. Ernst A, Eberhardt R, Krasnik M, Herth FJF. Efficacy of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration of Hilar Lymph Nodes for Diagnosing and Staging Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2009; 4(8):947-50
112. Yasufuku K, Nakajima T, Waddell T, Keshavjee S, Yoshino I. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for differentiating N0 versus N1 lung cancer. *Annals of Thoracic Surgery*. 2013. p. 1756–60.
113. García de Castro AB, Domínguez JF, Bolton RD, Pérez CF, Martínez BC, García-Esquinas MG, et al. PET-CT in presurgical lymph node staging in non-small cell lung cancer: the importance of false-negative and false-positive findings. *Radiologia*. 2017 Mar 1;59(2):147–58.
114. Akthar AS, Ferguson MK, Koshy M, Vigneswaran WT, Malik R. Limitations of PET/CT in the Detection of Occult N1 Metastasis in Clinical Stage I(T1-2aN0) Non-Small Cell Lung Cancer for Staging Prior to Stereotactic Body Radiotherapy. *Technol Cancer Res Treat*. 2017 Feb 1;16(1):15–21.
115. Paravati AJ, Johnstone DW, Seltzer MA, Johnstone CA. Negative predictive value (NPV) of FDG PET-CT for nodal disease in clinically node-negative early stage lung cancer (AJCC 7th ed T1-2aN0) and identification of risk factors for occult nodal (pN1-N2) metastasis: Implications for SBRT. *Transl Cancer Res*. 2014 Aug 1;3(4):313–9.
116. Tsitsias T, Okiror L, Veres L, King J, Harrison-Phipps K, Routledge T, et al. New N1/N2 classification and lobe specific lymphatic drainage: Impact on survival in patients with non-small cell lung cancer treated with surgery. *Lung Cancer*. 2021 Jan 1; 151:84–90.
117. Borghetti P, Barbera F, Bonù ML, Trevisan F, Ciccarelli S, Vitali P, et al. Resected pN1 non-small cell lung cancer: recurrence patterns and nodal risk factors may

- suggest selection criteria for post-operative radiotherapy. *Radiologia Medica*. 2016 Sep 1;121(9):696–703.
118. Eichhorn F, Klotz L V., Muley T, Kobinger S, Winter H, Eichhorn ME. Prognostic relevance of regional lymph-node distribution in patients with N1-positive non-small cell lung cancer: A retrospective single-center analysis. *Lung Cancer*. 2019 Dec 1; 138:95–101.
119. Nakao M, Yoshida J, Ishii G, Hishida T, Nishimura M, Nagai K. Prognostic Impact of Node Involvement Pattern in Pulmonary pN1 Squamous Cell Carcinoma Patients. *Journal of Thoracic Oncology*. 2010 Apr;5(4):504–9.
120. Macia I, Ramos R, Moya J, Rivas F, Ureña A, Banque M, et al. Survival of patients with non-small cell lung cancer according to lymph node disease: Single pN1 vs multiple pN1 vs single unsuspected pN2. Vol. 20, *Annals of Surgical Oncology*. 2013. p. 2413–8.
121. Asamura H, Suzuki K, Kondo H, Tsuchiya R. Where Is the Boundary Between N1 and N2 Stations in Lung Cancer? *Annals of Thoracic Surgery*. 2000 Nov 20;70(6):1–8.
122. Osarogiagbon RU, Allen JW, Farooq A, Berry A, O'Brien T. Pathologic lymph node staging practice and stage-predicted survival after resection of lung cancer. *Annals of Thoracic Surgery*. 2011;91(5):1486–92.
123. Wang Z, Yang Z, Li S, Zhang J, Xia L, Zhou J, et al. A Comprehensive Comparison of Different Nodal Subclassification Methods in Surgically Resected Non-Small-Cell Lung Cancer Patients. *Ann Surg Oncol*. 2022 Dec 1;29(13):8144–53.