



Original

Resultados de la estadificación clínica ganglionar mediastínica del cáncer pulmonar quirúrgico: datos de la cohorte prospectiva nacional del Grupo Español de Cirugía Torácica Videoasistida



Iker Lopez^{a,*}, Borja Aguinagalde^a, Iratxe Urreta^b, Iñigo Royo^c, Sergio Bolufer^d, Laura Sanchez^e, Jon Zabaleta^a, Arantza Fernández-Monge^a, José Luis Recuero^c, Julio Sesma^d, Sergio Amor^f, Francisco Javier Moradiellos^f, Miguel Jesús Arrarás^g, Ana Isabel Blanco^h, Marc Boadaⁱ, David Sanchezⁱ, Alberto Cabañero^j, Nicolás Moreno^j, Isabel Cal^k, Ramón Moreno^k, Ángel Cilleruelo^l, Silvana Crowley^m, David Gómez^m, Elena Fernándezⁿ, Florentino Hernandoⁿ, Santiago Garcíaⁿⁿ, Cipriano Lópezⁿⁿ, María Dolores García^o, Jose María García^p, José Eduardo Rivo^p, Jose Alberto Garcia^q, Juan José Gelbenzu^r, María Elena Ramírez^r, Carlos Fernando Giraldo^s, Roberto Mongil^s, María Teresa Gómez^t, Marcelo Jiménez^t, Jorge Henández^u, Juan José Fibla^u, Jennifer D Illana^v, Alberto Jauregui^w, Unai Jiménez^x, Rafael Rojo^x, Néstor J Martínez^y, Elisabeth Martínez^z, Juan Carlos Trujillo^z, Lucía Milla^{aa}, Sergio B Moreno^{ab}, Miguel Congregado^{ab}, Carme Obiols^{ac}, Sergi Call^{ac}, Florencio Quero^{ad}, Ricard Ramos^{ae}, Alberto Rodríguez^{af}, Carlos María Simón^{ag} y Raul Embun^c

^a Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario Donostia. Instituto de Investigación Sanitaria Biodonostia, San Sebastián-Donostia, Spain

^b Instituto de Investigación Sanitaria Biodonostia, Grupo de Epidemiología Clínica. Servicio Vasco de Salud Osakidetza. Hospital Universitario Donostia, Unidad de Epidemiología Clínica, San Sebastián-Donostia, Spain

^c Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario Miguel Servet y Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa; IIS Aragón, Zaragoza, Spain

^d Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario General de Alicante, Alicante, Spain

^e Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain

^f Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario Quirónsalud Madrid, Madrid, Spain

^g Servicio de Cirugía Torácica, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, Spain

^h Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain

ⁱ Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona, Spain

^j Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain

^k Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, Spain

^l Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario Clínico de Valladolid, Valladolid, Spain

^m Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, Spain

ⁿ Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain

ⁿⁿ Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario de Badajoz, Badajoz, Spain

^o Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario de Albacete, Albacete, Spain

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ilopez sanz@gmail.com (I. Lopez).

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2022.05.001>

0009-739X/© 2022 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

- ^p Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain
- ^q Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain
- ^r Servicio de Cirugía Torácica, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Spain
- ^s Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, Spain
- ^t Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario de Salamanca, IBSAL, Salamanca, Spain
- ^u Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario Sagrat Cor, Barcelona, Spain
- ^v Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Puerta del Mar, Cádiz, Spain
- ^w Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, Spain
- ^x Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario de Cruces, Bilbao, Spain
- ^y Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario La Ribera, Alcira, Valencia, Spain
- ^z Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Santa Creu y Sant Pau, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, Spain
- ^{aa} Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Arnau de Vilanova, Lleida, Spain
- ^{ab} Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, Spain
- ^{ac} Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario MútuaTerrasa, Universidad de Barcelona, Terrasa, Barcelona, Spain
- ^{ad} Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Virgen de las Nieves, Granada, Spain
- ^{ae} Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain
- ^{af} Servicio de Cirugía Torácica, Hospital del Mar, Instituto de Investigación Médica Hospital del Mar, Barcelona, Spain
- ^{ag} Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 2 de marzo de 2022

Aceptado el 4 de mayo de 2022

On-line el 5 de junio de 2022

Palabras clave:

Cáncer pulmonar
 Resección pulmonar
 Estadificación mediastínica
 Estadificación ganglionar
 Tomografía computarizada
 Tomografía por emisión de positrones.

Keywords:

Lung cancer
 Lung resection
 Mediastinal staging
 Lymph node staging
 Computerised tomography
 Positron emission tomography

RESUMEN

Introducción: El objetivo del estudio es valorar el rendimiento diagnóstico de la tomografía computarizada (TC) y la tomografía por emisión de positrones (PET) en la estadificación clínica mediastínica del cáncer pulmonar quirúrgico según los datos de la cohorte prospectiva del Grupo Español de Cirugía Torácica Videoasistida (GEVATS).

Métodos: Se han analizado 2.782 pacientes intervenidos por carcinoma pulmonar primario. Se ha estudiado el acierto diagnóstico en la estadificación mediastínica (cN2). Se ha realizado un análisis bivariante y multivariante de los factores que influyen en el acierto. Se ha estudiado el riesgo de pN2 inesperado en los factores con los que se recomienda una prueba invasiva de estadificación: cN1, tumor central o tamaño mayor de 3 cm.

Resultados: El acierto global de la TC y PET en conjunto es del 82,9% con VPP y VPN de 0,21 y 0,93. En tumores mayores de 3 cm y a mayor SUVmax del mediastino, el acierto es menor, OR de 0,59 (0,44 – 0,79) y 0,71 (0,66 – 0,75), respectivamente. En el abordaje VATS el acierto es mayor, OR de 2,04 (1,52 – 2,73). El riesgo de pN2 inesperado aumenta con el número de los factores cN1, tumor central o tamaño mayor de 3 cm: entre el 4,5% (0 factores) y 18,8% (3 factores), pero no hay diferencias significativas con la realización de prueba invasiva.

Conclusiones: La TC y PET en conjunto tienen un elevado valor predictivo negativo. Su acierto global es menor en tumores mayores de 3 cm y SUVmax del mediastino elevado, y mayor en el abordaje VATS. El riesgo de pN2 inesperado es mayor si cN1, tumor central o mayor de 3 cm y no varía significativamente con prueba invasiva.

© 2022 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Results in mediastinal lymph node staging of surgical lung cancer: Data from the prospective cohort of the Spanish Video-Assisted Thoracic Surgery Group

ABSTRACT

Objectives: The objective of this study was to assess the diagnostic performance of combined computerised tomography (CT) and positron emission tomography (PET) in mediastinal staging of surgical lung cancer based on data obtained from the prospective cohort of the Spanish Group for Video-Assisted Thoracic Surgery (GEVATS).

Methods: A total of 2782 patients underwent surgery for primary lung carcinoma. We analysed diagnostic success in mediastinal lymph node staging (cN2) using CT and PET. Bivariate and multivariate analyses were performed of the factors involved in this success. The risk of unexpected pN2 disease was analysed for cases in which an invasive testing is recommended: cN1, the tumour centrally located or the tumour diameter >3 cm.

Results: The overall success of CT together with PET was 82.9% with a positive predictive value of 0.21 and negative predictive value of 0.93. If the tumour was larger than 3 cm and for each unit increase in mediastinal SUVmax, the probability of success was lower with OR 0.59 (0.44–0.79) and 0.71 (0.66–0.75), respectively. In the video-assisted thoracic surgery (VATS) approach, the probability of success was higher with OR 2.04 (1.52–2.73). The risk of unexpected pN2 increased with the risk factors cN1, the tumour centrally located or the tumour diameter >3 cm: from 4.5% (0 factors) to 18.8% (3 factors) but did not differ significantly as a function of whether invasive testing was performed.

Conclusions: CT and PET together have a high negative predictive value. The overall success of the staging is lower in the case of tumours >3 cm and high mediastinal SUVmax, and it is higher when VATS is performed. The risk of unexpected pN2 is higher if the disease is cN1, the tumour centrally located or the tumour diameter >3 cm but does not vary significantly as a function of whether patients have undergone invasive testing.

© 2022 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La estadificación clínica ganglionar mediastínica (cN2) es un elemento clave en el proceso de diagnóstico del cáncer de pulmón. Cuando la estadificación clínica ganglionar es cN0 o cN1, habitualmente el tratamiento inicial es la cirugía¹.

En la actualidad, las pruebas iniciales en la estadificación mediastínica son la tomografía computarizada (TC) y la tomografía por emisión de positrones (PET). En función de su resultado, se decide si es necesario realizar pruebas invasivas como la ecobroncoscopia (EBUS) o la mediastinoscopia².

La combinación de la TC y PET ha supuesto una mejora en la estadificación, ya que ambas tienen limitaciones de manera individual³. Existen circunstancias que pueden alterar su valor predictivo negativo (VPN) como un tumor central, una afectación cN1 o un tamaño tumoral mayor de 3 cm⁴⁻⁸. En una de las guías de referencia para el manejo de la estadificación mediastínica, publicada por la Sociedad Europea de Cirugía Torácica (ESTS) en el año 2007¹, y actualizada posteriormente en 2014⁹, se recomienda realizar una prueba invasiva en esas circunstancias.

El objetivo de este estudio es valorar el rendimiento diagnóstico de la TC y PET en conjunto en la estadificación clínica mediastínica del cáncer pulmonar quirúrgico según los datos obtenidos de la cohorte prospectiva del Grupo Español de Cirugía Torácica Videoasistida (GEVATS)¹⁰.

Métodos

Pacientes

El proyecto GEVATS de la Sociedad Española de Cirugía Torácica (SECT) fue fundado en mayo de 2015, con la idea de estudiar la implementación del abordaje quirúrgico VATS en nuestro país. Se diseñó un estudio prospectivo multicéntrico de cohorte para incluir todas las resecciones pulmonares anatómicas (independientemente del abordaje quirúrgico)

realizadas en los 33 centros que participaron en 15 meses (20/12/2016 – 20/03/2018). El proyecto de investigación fue aprobado por todos los comités de ética de los centros participantes y se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes reclutados para la utilización de los datos clínicos con fines científicos. Todos los detalles sobre las características de la base de datos, los métodos de auditoría y las variables están explicados en la publicación general del estudio GEVATS¹⁰.

En la base de datos hay un total de 3.533 pacientes, de los cuales 3.085 (87,3%) fueron intervenidos por carcinoma pulmonar (fig. 1). Excluimos a aquellos que recibieron tratamiento neoadyuvante, por ser imposible en esos casos distinguir si los cambios entre la estadificación clínica y patológica se deben a errores en las pruebas diagnósticas o a efectos del tratamiento. Excluimos también a los pacientes con una estadificación cN3 por ser áreas ganglionares no exploradas habitualmente en la cirugía.

Variables

La TC y la PET se consideraron positivas si en la prueba se había detectado algún ganglio mediastínico afectado (cN2). En la TC se consideró positivo un ganglio mayor de 1 cm y en la PET la positividad la determinó cada investigador en función de los valores de referencia de su centro. Se definió la variable N2clínico (cN2) combinando el resultado de la TC y PET. Esta variable es positiva si alguna de las dos pruebas es positiva, y negativa si las dos pruebas son negativas. En los casos en los que no se realizó PET, se ha tenido en cuenta únicamente el resultado de la TC para la variable cN2. Se definió la variable acierto comparando la estadificación clínica mediastínica cN2 y el patológico (pN2).

Para la valoración del estándar de oro con el que se compara el diagnóstico con TC y PET, la linfadenectomía realizada en la intervención quirúrgica, se muestran el número de ganglios totales extirpados y el número de estaciones exploradas.

Para valorar el grado de cumplimiento de la guía clínica de la ESTS se elaboró la variable *cumplimiento*. Los criterios para

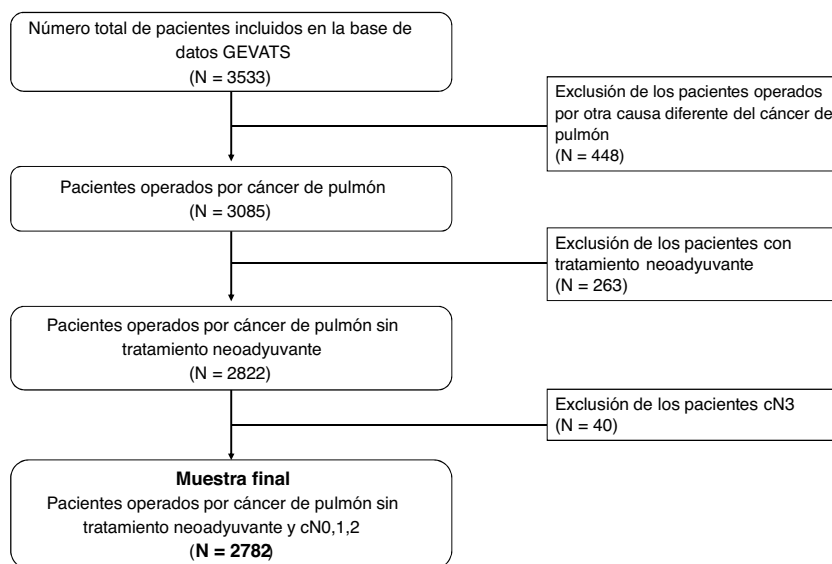


Figura 1 – Diagrama de flujo de selección de los pacientes incluidos en el análisis del total de pacientes en la base de datos GEVATS.

elaborarla fueron los expuestos en la publicación de 2014⁹. Si TC o PET son positivos, se exige la realización de una prueba invasiva para confirmación histológica. Si son negativos y es cN0, tumor periférico y tamaño menor de 3 cm, no debe realizarse prueba invasiva. En caso de presencia de uno de estos tres factores, a pesar de ser negativos TC y PET, debe tener una prueba invasiva.

Resultados

Se analizaron el *acierto* y rendimiento diagnóstico de la TC y PET en conjunto y los factores que influyen en este *acierto*. Se calculó el porcentaje de cumplimiento de la guía de la ESTS. Se realizó un estudio detallado de los tres factores en los que la guía de la ESTS recomienda prueba invasiva. Se analizó el riesgo de pN2 inesperado (cN2 negativo y pN2 positivo) en estos casos, comparando en función de la realización de prueba invasiva.

Análisis estadístico

Se realizó inicialmente un análisis descriptivo. Para las variables cuantitativas se calculó la media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico. Para las variables cualitativas se calcularon frecuencias absolutas y relativas en porcentaje.

Realizamos el test de chi cuadrado o el test de Fisher para comparar la distribución de las variables cualitativas. De manera análoga empleamos la t de Student o la U de Mann Whitney, o la ANOVA o Kruskal Wallis, para comparar las variables cuantitativas. Se realizó un análisis bivalente para determinar las variables relacionadas con el *acierto*. Aquellas variables con un p-valor < 0,20 se incorporaron en un modelo de regresión logística multivariante.

Para evaluar el rendimiento diagnóstico de la TC y PET frente al estándar de oro se calculó la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y el VPN mediante estimación puntual e intervalos de confianza al 95%.

Los cálculos se realizaron con el programa STATA 16.18 (1985-2019 StataCorp LLC. Texas, EE. UU.).

Resultados

Las principales variables demográficas y clínicas de la muestra de pacientes estudiada se muestran en la [tabla 1](#).

Se detectó un cN2 positivo en 381 (13,7%) pacientes y un pN2 en 253 (9,2%) ([tabla 2](#)). El *acierto* global de la TC y PET en conjunto fue del 82,9%, siendo más habitual el error en el caso de ser cN2 positivo (78,5%) ([tabla 2](#)). Los valores de S, E, VPP y VPN son de 0,32, 0,88, 0,21 y 0,93, respectivamente.

En la linfadenectomía se observó una media de ganglios totales extirpados y estaciones ganglionares totales exploradas de 8,7 (DE 6,1) y 2,5 (DE 1,1).

Los factores que influyen significativamente en el *acierto* en el análisis bivalente se muestran en las [tablas 3 y 4](#). En el análisis multivariante, mantuvieron la significación estadística el tamaño del tumor, el SUVmax del mediastino y el abordaje quirúrgico ([tabla 5](#)).

Se cumplió la guía de estadificación ganglionar de la ESTS en 1.561 casos (56,1%). Los casos de menor cumplimiento fueron aquellos con TC y PET negativas y alguno de los tres factores en los que se recomienda realizar prueba invasiva.

Cuando el cN2 fue positivo, se realizó prueba invasiva en el 77,2% de los pacientes, frente al 13,5% en los negativos ([tabla 6](#)). En los casos de cN2 negativo, se observó una relación entre el número de los tres factores y la frecuencia de realización de prueba invasiva: 0 (5,6%), 1 (12,4%), 2 (26,6%) y 3 (49,5%), diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Tabla 1 – Características demográficas y clínicas de la muestra de pacientes estudiada

Edad (años)	65,8 (9,6)
Género	
Hombre	1.977 (71,1)
Mujer	804 (28,9)
IMC	26,9 (4,6)
Tabaco	
Nunca	360 (12,9)
Ex-fumador 1-12 meses	1.177 (42,3)
Ex-fumador > 12 meses	358 (12,9)
Fumador	844 (30,4)
Desconocido	41 (1,5)
DM	543 (19,5)
Abordaje quirúrgico	
Abierto	1.216 (43,7)
VATS	1.566 (56,3)
3 o más puertos	418 (26,7)
Biportal	1.005 (64,2)
Uniportal	140 (8,9)
Otros	3 (0,2)
Tipo de resección	
Segmentectomía	163 (5,9)
Lobectomía	2.446 (87,9)
Neumonectomía	173 (6,2)
Tipo lobectomía	
LSD	855 (36,5)
LM	138 (5,9)
LID	420 (17,9)
LSI	561 (23,9)
LII	369 (15,7)
Histología tumor	
ADC	1.520 (54,7)
ESC	855 (30,8)
CT	152 (5,5)
CA	38 (1,4)
CNCG	89 (3,2)
CPCP	17 (0,6)
Indiferenciado	43 (1,5)
Otros	63 (2,3)

Los datos se muestran como media (DE) o número absoluto (porcentaje).

ADC: adenocarcinoma; CA: carcinoma atípico; CNCG: carcinoma neuroendocrino de célula grande; CPCP: carcinoma pulmonar de célula pequeña; CT: carcinoma típico; DM: diabetes mellitus; ESC: carcinoma escamoso; IMC: índice de masa corporal; LID: lóbulo inferior derecho; LII: lóbulo inferior izquierdo; LM: lóbulo medio; LSD: lóbulo superior derecho; LSI: lóbulo superior izquierdo; VATS: cirugía torácica videoasistida.

La frecuencia de pN2 inesperado fue mayor si se presenta alguno de estos 3 factores (tabla 6). Se observó, así mismo, una relación entre el número de factores y la frecuencia de pN2 inesperado: 0 (4,5%), 1 (7,7%), 2 (10,5%) y 3 (18,8%), diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de pN2 inesperado en estos factores entre los pacientes con y sin prueba invasiva (tabla 6).

Discusión

En el presente estudio analizamos el rendimiento diagnóstico de la TC y PET en conjunto en la estadificación ganglionar

Tabla 2 – Descripción de la estadificación mediastínica clínico-patológica

TC	
Negativo (cN0 / cN1)	2.578 (92,7)
Positivo (cN2)	203 (7,3)
PET	
Negativo (cN0 / cN1)	2.298 (88,6)
Positivo (cN2)	296 (11,4)
cN2 (TC + PET)	
Negativo (cN0 / cN1)	2.400 (86,3)
Positivo (cN2)	381 (13,7)
pN2	
Negativo (pN0 / pN1)	2.489 (90,8)
Positivo (pN2)	253 (9,2)
Acierto en cN2 ^a	2.273 (82,9)
Acierto	
pN2 + / cN2 +	81 (21,5)
pN2 - / cN2 -	2.192 (92,7)
No acierto	
pN2 - / cN2 +	296 (78,5)
pN2 + / cN2 -	172 (7,3)

Los datos se muestran como media (DE) o número absoluto (porcentaje).

PET: tomografía por emisión de positrones; TC: tomografía computarizada.

mediastínica del cáncer pulmonar quirúrgico. La probabilidad de acierto global fue del 82,9%. El error es más frecuente cuando estas pruebas son positivas para afectación del mediastino. Cuando el cN2 fue positivo, se detectó un 21,5% de pN2, y cuando fue negativo un 7,3%. Los valores de VPP y VPN fueron de 0,21 y 0,93, respectivamente. A la vista de los datos, reafirmamos que un valor positivo en la TC o PET para un ganglio mediastínico exige un estudio más exhaustivo mediante pruebas invasivas. No obstante, la baja sensibilidad observada está distorsionada por tratarse de una cohorte quirúrgica.

El rendimiento diagnóstico de la TC y PET por separado es inferior, como muestran Verhagen et al., con un VPN de 0,83⁴. Individualmente, parece ser más precisa la PET¹¹, pero cuando se utilizan ambas técnicas en conjunto el rendimiento mejora¹². Wang et al., publicaron un meta-análisis con 10 estudios y 1.122 pacientes en el que estimaron un VPN de 0,93 y un 7% de pN2 inesperado en estadios cT1-2N0⁷. Uno de esos estudios, realizado únicamente con pacientes quirúrgicos, observaron un VPN y pN2 inesperado de 0,92 y 7,6% en estadios cIA, que cambia a 0,85 y 14,8% en estadios cIB⁸.

En estos estudios se suele mencionar la prueba de referencia para el acierto diagnóstico, pero no su calidad^{4,5,7,8,11,12}. Sería interesante tener una descripción lo más detallada posible de esa prueba, como proponen Detterbeck et al.¹³. Algunos autores han observado un aumento en la detección de pN2 cuando la extensión de la disección ganglionar es mayor¹⁴. El Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y otras guías internacionales recomiendan realizar una disección ganglionar sistemática con una extracción mínima de seis ganglios en total y por lo menos tres estaciones mediastínicas exploradas¹⁵⁻¹⁷. En nuestra serie, la media de ganglios extirpados fue de 8,7 y 2,5 estaciones ganglionares exploradas.

Tabla 3 – Análisis univariante de los factores (variables cualitativas) que influyen en el acierto diagnóstico de la estadificación ganglionar mediastínica de la TC y PET en conjunto

Variable	Acierto diagnóstico ^a	Valor P
Tabaquismo		0,070
Nunca	308 (86,8)	
Ex-fumador	1.238 (81,7)	
Fumador activo	694 (83,3)	
DM		0,042
NO DM	1.841 (83,6)	
SI DM	431 (79,9)	
Tamaño tumor		< 0,001
≤ 3 cm	1.491 (87,8)	
> 3 cm	777 (75,1)	
Densidad tumor TC		< 0,001
Sólido	1.877 (81,5)	
Mixto	286 (87,7)	
Vidrio deslustrado	95 (97,9)	
Localización del tumor		< 0,001
Central	793 (77,8)	
Periférico	1.480 (85,9)	
Tipo de resección		< 0,001
Segmentectomía	145 (91,8)	
Lobectomía	2.015 (83,4)	
Neumonectomía	113 (67,7)	
Tipo de lobectomía		0,320
LSD	701 (82,9)	
LM	117 (87,9)	
LID	357 (85,8)	
LSI	459 (82,7)	
LII	312 (85,5)	
Abordaje quirúrgico		< 0,001
Toracotomía	901 (76,1)	
VATS	1.369 (88,1)	

^a El acierto diagnóstico se muestra como número absoluto (porcentaje).

Valor P < 0,05 en negrita.

DM: diabetes mellitus; LID: lóbulo inferior derecho; LII: lóbulo inferior izquierdo; LM: lóbulo medio; LSD: lóbulo superior derecho; LSI: lóbulo superior izquierdo; PET: tomografía por emisión de positrones; TC: tomografía computarizada; VATS: cirugía torácica videoasistida.

En cuanto a los factores que influyen en el acierto de la TC y PET, si el tumor es mayor de 3 cm y cuanto mayor SUVmax del mediastino, la probabilidad de acierto es menor y en los casos de abordaje VATS la probabilidad de acierto es mayor. Estos

Tabla 5 – Análisis multivariante de los factores que influyen en el acierto diagnóstico de la estadificación ganglionar mediastínica de la TC y PET en conjunto

Variable ^a	OR	95% IC	P-value
Tamaño tumor (> 3 cm vs. ≤ 3 cm)	0,59	0,44 – 0,79	< 0,001
SUVmax mediastino	0,71	0,66 – 0,75	< 0,001
Abordaje quirúrgico (VATS vs. toracotomía)	2,04	1,52 – 2,73	< 0,001

^a Se muestra el OR y el IC 95% de las variables que finalmente han quedado en el modelo tras el análisis multivariante por pasos hacia atrás.

IC: intervalo de confianza; OR: razón de odds; PET: tomografía por emisión de positrones; SUVmax: valor máximo de captación estandarizado; TC: tomografía computarizada; VATS: cirugía torácica videoasistida.

resultados están influenciados por el menor grado de acierto en el cN2 positivo. El 21,7% de tumores mayores de 3 cm tienen un cN2 positivo, frente al 8,6% en los de tamaño igual o menor a 3 cm, y el SUVmax del mediastino en los casos de cN2 positivo es 3,5 puntos mayor (datos no presentados en los resultados). Por el contrario, el 19,3% de los casos operados por toracotomía tienen un cN2 positivo, frente al 9,4% en los casos VATS. Así mismo, podría tener influencia en el mayor acierto de la VATS el hecho de que en esta vía de abordaje la exhaustividad de la linfadenectomía es menor, como demuestran Obiols et al., en un estudio recientemente publicado utilizando la misma serie del GEVATS¹⁸.

El menor acierto ante un resultado positivo en la TC o PET, hace que la realización de pruebas invasivas sea mayor en ese caso. En los casos de negatividad, la variabilidad de actuación se incrementa. En nuestra serie, la guía de práctica clínica de la ESTS solo se ha cumplido estrictamente en el 56,1% de los casos. Las situaciones de menor cumplimiento han sido con cN2 negativo y cN1, tumor central o mayor de 3 cm. En estos casos, la guía de la ESTS recomienda realizar una prueba invasiva, y en nuestro caso solo se ha realizado en el 39%, 21,5% y 21,7% de los casos, respectivamente. La razón de indicar una prueba invasiva es que la frecuencia de pN2 inesperado en esas situaciones es mayor. Pero incluso con exploración quirúrgica del mediastino en el 75% de los pacientes, como en el trabajo de Obiols et al., el pN2

Tabla 4 – Análisis univariante de los factores (variables cuantitativas) que influyen en el acierto diagnóstico de la estadificación ganglionar mediastínica de la TC y PET en conjunto

Variable	Acierto diagnóstico ^a	No acierto diagnóstico ^a	P-value ^b
Tamaño tumor (mm)	28,3 (19,7)	38,7 (22,9)	< 0,001
SUVmax tumor	8,7 (6,8)	12,3 (8,4)	< 0,001
SUVmax mediastino	1,1 (2,2)	3,4 (3,1)	< 0,001
Estaciones ganglionares	2,5 (1,1)	2,6 (1,2)	0,042
Número de ganglios	8,4 (5,9)	10,3 (7,1)	< 0,001

^a Se presentan las medias (DE) de la variable en el grupo de acierto diagnóstico y en el de no acierto diagnóstico.

^b valor P de la diferencia de la media. Valor P < 0,05 en negrita.

PET: tomografía por emisión de positrones; SUVmax: valor máximo de captación estandarizado; TC: tomografía computarizada.

Tabla 6 – Realización de prueba invasiva y pN2 en función del cN2 y los tres factores en los que se recomienda realizar prueba invasiva con cN2 negativo

	Prueba invasiva (PI)	pN2	pN2 sin PI	pN2 con PI	Valor P
cN2 -	323 (13,5)	172 (7,3)	143 (7)	29 (8,9)	0,208
cN2 +	294 (77,2)	81 (21,5)			
cN2 - y cN0, tumor periférico y ≤ 3 cm	60 (5,6)	47 (4,5)			
cN2 - y cN1	119 (39)	50 (16,6)	32 (17,5)	18 (15,1)	0,590
cN2 - y tumor central	182 (21,5)	76 (9,1)	58 (8,9)	18 (9,9)	0,689
cN2 - y tumor > 3 cm	179 (21,7)	82 (10,1)	68 (10,7)	14 (7,8)	0,252

Los datos se muestran como número absoluto (porcentaje).
 Valor P de la comparación del pN2 inesperado con PI y sin PI.
 cN1: N1 clínico; cN2: N2 clínico (variable con TC y PET); PI: prueba invasiva; pN2: N2 patológico.

inesperado fue 5,5%¹⁹, ligeramente inferior al 7,3% observado en nuestro estudio.

Uno de los factores de riesgo de pN2 inesperado con mayor consistencia en las publicaciones es el tamaño del tumor^{7,20-24}. Otro factor que ha demostrado influencia es la localización central del tumor²⁰; sin embargo, la consistencia de este factor es menor^{7,8}. El cN1 también ha demostrado una mayor frecuencia de pN2 inesperado^{23,24}. Hishida et al. hallaron un 28% de pacientes con pN2 con cN1 diagnosticado por TC²⁴.

Al margen del riesgo individual de estos factores, es importante valorar el riesgo de pN2 inesperado cuando se combinan varios de ellos. En el trabajo de Farjah, diseñaron un modelo predictivo con seis factores con un VPN de 100%²³. En nuestra serie hemos observado que el porcentaje de pN2 inesperado es mayor cuanto mayor número de los tres factores de riesgo estudiados, pasando del 4,5% en el caso de que no haya ninguno, al 18,8% cuando están presentes los tres. Por lo tanto, deberíamos tenerlo en cuenta para decidir la realización de prueba invasiva.

La realización de estas pruebas en la estadificación del cáncer de pulmón quirúrgico es el punto de mayor variabilidad. Thornblade et al. observaron grandes diferencias en la estadificación invasiva entre diferentes centros, no explicada por el estadio tumoral²⁵. Es importante identificar los casos en los que la prueba invasiva no es necesaria y podemos ahorrar morbilidad y tiempo de estudio. En un modelo combinando varios factores, estiman que se podría reducir el número de pruebas invasivas del 77% al 55%²³. En otro estudio de coste-efectividad, concluyen que por debajo de 2,5% de pN2 es coste-efectivo no realizar prueba invasiva, y entre 2,5 y 10% hay que valorar individualmente cada caso²⁶. En nuestra serie, con prevalencia de pN2 de 18,8% con la presencia de los tres factores de riesgo, solo se ha realizado prueba invasiva en el 49,5% de los casos. Sin embargo, la realización de prueba invasiva no ha disminuido significativamente el riesgo de pN2 inesperado.

Los criterios utilizados en las publicaciones para recomendar la realización de estudio invasivo del mediastino no tienen en cuenta la supervivencia²⁷. En dos estudios con modelos teóricos de decisión clínica, basan la ganancia de años ajustados por calidad en datos de supervivencia publicados en la literatura y no en efectos directos de una estrategia de estadificación^{26,28}. Por otra parte, Decaluwé et al. reflexionan que habría que saber el beneficio en supervivencia de administrar tratamiento neoadyuvante en un N2 previo a la

cirugía, frente a administrar tratamiento adyuvante tras hallar un pN2 inesperado²⁹. Basado en datos de la literatura, estima que serían necesarias entre 580 y 2.900 pruebas invasivas para salvar una vida a los cinco años. En nuestra cohorte, que está actualmente en seguimiento, podremos ver la repercusión en la supervivencia a los cinco años del hallazgo inesperado de un pN2 cuando no se ha realizado prueba invasiva, frente a aquellos pacientes que en el mismo tiempo han recibido tratamiento neoadyuvante por un cN2.

En nuestro estudio se pueden observar varias limitaciones. En primer lugar, al tratarse de un registro voluntario podemos dudar de la calidad de los datos. Sin embargo, la auditoría y control de calidad realizados en este registro han permitido comprobar un reclutamiento medio del 83% y una exactitud de los datos del 98%, lo que aporta confiabilidad a la información obtenida¹⁰. Por otra parte, como todos los estudios que analizan este tema, contamos con la limitación de tener un estándar de oro variable y sin unos criterios de calidad exactos y consensuados. Hemos mostrado el número de ganglios y estaciones como valoración del estándar de oro. En cualquier caso, nuestros datos muestran el rendimiento de la estadificación clínica no invasiva en la práctica clínica habitual con los tipos y extensiones de linfadenectomía que habitualmente se realizan en nuestro medio.

Conclusiones

La TC y PET, en conjunto, tienen un elevado rendimiento diagnóstico en la estadificación ganglionar mediastínico en el cáncer de pulmón quirúrgico en los casos de resultado negativo para cN2. Su acierto global es menor en el caso de tumores mayores de 3 cm y SUVmax del mediastino elevado, y es mayor en el caso de abordaje quirúrgico VATS.

Cuando la TC y PET son negativas para cN2, pero presenta cN1, tumor central o mayor de 3 cm, el riesgo de pN2 inesperado es mayor y se incrementa con el número de esos factores, aunque no hay variación significativa con la realización de prueba invasiva.

Financiación

Todos los gastos relacionados con la puesta en marcha y el mantenimiento de la base de datos GEVATS fueron cubiertos

por Ethicon, Johnson & Johnson. Los autores tuvieron libertad de investigación y control total del diseño del estudio, los métodos utilizados, los parámetros de resultado y los resultados, el análisis de datos y la producción del informe escrito. El GEVATS fue galardonado con el premio de la SECT al mejor proyecto nacional de investigación de 2015.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses relacionado directa o indirectamente con los contenidos del manuscrito.

Agradecimientos

Agradecemos a Johnson & Johnson su colaboración en el desarrollo del Grupo Español de VATS. Agradecemos también a todos los responsables de los servicios de documentación clínica de cada hospital por participar activamente en la auditoría de nuestro estudio.

REFERENCIAS

- De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, Rami-Porta R, Passlick B, Zielinski M, et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;32:1-8.
- Tolozá EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest.* 2003;123(1 Suppl):137S-46S.
- De Leyn P, Vansteenkiste J, Cuyppers P, Deneffe G, Van Raemdonck D, Coosemans W, et al. Role of cervical mediastinoscopy in staging of non-small cell lung cancer without enlarged mediastinal lymph nodes on CT scan. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997;12:706-12.
- Verhagen AF, Bootsma GP, Tjan-Heijnen VC, van der Wilt GJ, Cox AL, Brouwer MH, et al. FDG-PET in staging lung cancer: how does it change the algorithm? *Lung Cancer.* 2004;44:175-81.
- de Langen AJ, Raijmakers P, Riphagen I, Paul MA, Hoekstra OS. The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29:26-9.
- Hishida T, Yoshida J, Nishimura M, Nishiwaki Y, Nagai K. Problems in the current diagnostic standards of clinical N1 non-small cell lung cancer. *Thorax.* 2008;63:526-31.
- Wang J, Welch K, Wang L, Kong FM. Negative predictive value of positron emission tomography and computed tomography for stage T1-2N0 non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Clin Lung Cancer.* 2012;13:81-9.
- Gómez-Caro A, Boada M, Cabañas M, Sanchez M, Arguis P, Lomeña F, et al. False-negative rate after positron emission tomography/computer tomography scan for mediastinal staging in cI stage non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;42:93-100.
- 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. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;45:787-98.
- Embun R, Royo-Crespo I, Recuero Díaz JL, Bolufer S, Call S, Congregado M, et al. Spanish Video-Assisted Thoracic Surgery Group: Method Auditing, and Initial Results From a National Prospective Cohort of Patients Receiving Anatomical Lung Resections. *Arch Bronconeumol.* 2020;56:718-24.
- Birim O, Kappetein AP, Stijnen T, Bogers AJ. Meta-analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2005;79:375-82.
- Gelberg J, Grondin S, Tremblay A. Mediastinal staging for lung cancer. *Can Respir J.* 2014;21:159-61.
- Detterbeck F, Puchalski J, Rubinowitz A, Cheng D. Classification of the thoroughness of mediastinal staging of lung cancer. *Chest.* 2010;137:436-42.
- Cerfolio RJ, Bryant AS, Minnich DJ. Complete thoracic mediastinal lymphadenectomy leads to a higher rate of pathologically proven N2 disease in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2012;94:902-6.
- Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P, Porta RR, Waller D, Passlick B, et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;30:787-92.
- Goldstraw P. Report on the international workshop on intrathoracic staging. London, October 1996. *Lung Cancer.* 1997;18:107-11.
- Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. [Intraoperative lymph node staging in bronchogenic carcinoma surgery. Consensus report]. *Arch Bronconeumol.* 2001;37:495-503.
- Obiols C, Call S, Rami-Porta R, Jaén Á, Gómez de Antonio D, Crowley Carrasco S, et al. Radicality of lymphadenectomy in lung cancer resections by thoracotomy and video-assisted thoracoscopic approach: A prospective, multicentre and propensity-score adjusted study. *Lung Cancer.* 2022;165:63-70.
- Obiols C, Call S, Rami-Porta R, Trujillo-Reyes JC, Saumench R, Iglesias M, et al. Survival of patients with unsuspected pN2 non-small cell lung cancer after an accurate preoperative mediastinal staging. *Ann Thorac Surg.* 2014;97:957-64.
- Lee PC, Port JL, Korst RJ, Liss Y, Meherally DN, Altorki NK. Risk factors for occult mediastinal metastases in clinical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2007;84:177-81.
- 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? *Ann Thorac Surg.* 2012;94:212-5.
- 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. *Ann Thorac Surg.* 2014;98:217-23.
- Farjah F, Backhus LM, Varghese TK, Manning JP, Cheng AM, Mulligan MS, et al. External validation of a prediction model for pathologic N2 among patients with a negative mediastinum by positron emission tomography. *J Thorac Dis.* 2015;7:576-84.
- Hishida T, Yoshida J, Nishimura M, Nishiwaki Y, Nagai K. Problems in the current diagnostic standards of clinical N1 non-small cell lung cancer. *Thorax.* 2008;63:526-31.
- Thornblade LW, Wood DE, Mulligan MS, Farivar AS, Hubka M, Costas KE, et al. Variability in invasive mediastinal staging for lung cancer: A multicenter regional study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155:2658-71.
- Czarnecka-Kujawa K, Rochau U, Siebert U, Atenafu E, Darling G, Waddell TK, et al. Cost-effectiveness of mediastinal lymph node staging in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;153:1567-78.

27. Obiols C, Call S. Pros: should a patient with stage IA non-small cell lung cancer undergo invasive mediastinal staging? *Transl Lung Cancer Res.* 2016;5:247-50.
28. Luque M, Díez FJ, Disdier C. Optimal sequence of tests for the mediastinal staging of non-small cell lung cancer. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2016;16:9.
29. Decaluwé H, Dooms C. Cons: should a patient with stage IA non-small cell lung cancer undergo invasive mediastinal staging? *Transl Lung Cancer Res.* 2016;5:251-3.