

Evaluación de la afectación ganglionar mediastínica en el carcinoma broncogénico no célula pequeña

MARIANO GARCÍA YUSTE
JOSÉ MARÍA MATILLA GONZÁLEZ

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Avd. Ramón y Cajal 3, 47005 Valladolid

RESUMEN

En los pacientes con carcinoma broncogénico, determinar la afectación ganglionar resulta imprescindible para programar un adecuado tratamiento. La indicación y secuencia del procedimiento a emplear para la estadificación y re-estadificación de los pacientes (TC-PET, punción transbronquial, punción aspiración transbronquial o transesofágica guiada por ultrasonidos, videomediastinoscopia, mediastinotomía anterior, videotoracoscopia) se evalúa en razón de la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo y negativo de los distintos métodos.

Palabras clave: Carcinoma Broncogénico, adenopatías mediastínicas, estadificación ganglionar.

Introducción

La apropiada estadificación del cáncer de pulmón resulta absolutamente necesaria para predecir su pronóstico e indicar su tratamiento. En el carcinoma no de células pequeñas, la presencia de metástasis ganglionares mediastínicas constituye el más importante factor pronóstico en pacientes sin metástasis a distancia, resultando su evaluación determinante para la correcta estadificación e indicación

terapéutica. El procedimiento de evaluación ideal se debe caracterizar por alta seguridad, definida por la sensibilidad, especificidad y su valor predictivo positivo y negativo; ser lo menos invasivo posible y cumplir una buena relación coste-efectividad. Intentando cumplir con estos preceptos, para la determinación de la afectación ganglionar mediastínica distintas técnicas diagnósticas pueden ser consideradas.

La estadificación mediante técnicas no invasivas o de imagen, tomografía axial computarizada (TC), resonancia

magnética (RM), tomografía por emisión de positrones (PET) y su fusión con la TC (FDG-PET/TC), ofrece importantes datos sobre la extensión ganglionar de la enfermedad. Un número importante de estudios y metanálisis han demostrado que la PET es superior a la TC en la estadificación mediastínica de los pacientes afectados de un carcinoma broncogénico no de células pequeñas¹. No obstante, la seguridad de estas exploraciones es limitada, siendo tan sólo la confirmación patológica de malignidad la que permite determinar fehacientemente el estadio locoregional de la enfermedad, y la adecuada selección de los pacientes candidatos a la cirugía^{2,3}.

Las guías prácticas del American College of Chest Physicians establecen que "la muestra del tejido ganglionar debería obtenerse por el método que resulte más fácil" y ello en dependencia del tamaño y localización de la afectación ganglionar, las técnicas disponibles, y la experiencia de cada grupo. En el momento actual, los métodos para un adecuado estudio de confirmación de la afectación ganglionar incluyen tanto los ultrasonográficos endoscópicos con obtención de muestras ganglionares mediante punción-aspiración–ecobroncoscopia (EBUS-TBNA) y ecoesofagoscopia (EUS-TENA)– como los quirúrgicos mínimamente invasivos - videomediastinoscopia y videotoracosocopia⁴. Determinar como y cuando utilizar estos métodos de estudio exige un pormenorizado análisis de su indicación y eficacia.

La exploración ganglionar mediastínica mediante ultrasonografía endoscópica. Indicación, límites y rendimiento

Las técnicas endoscópicas mínimamente invasivas, punción ganglionar transbronquial o transesofágica, pueden proporcionar confirmación histológica o citológica de la sospecha de la afectación ganglionar. Su fiabilidad, puede ser notablemente mejorada cuando la punción es guiada mediante distintas técnicas ultrasonográficas dependiendo de la localización de la afectación (EBUS-TBNA) o (EUS-FNA). En un estudio prospectivo realizado en los

hospitales universitarios de Heidelberg y Gentofte entre junio de 2002 y septiembre de 2004 por Herth y cols.⁵, los resultados pusieron ya formalmente de manifiesto el papel de la ultrasonografía endobronquial (EBUS-TBNA) en la estadificación del cáncer de pulmón. En 502 pacientes se realizó sistemáticamente una TC torácica. Mediante este procedimiento, se identificaron 572 ganglios mayores de 1 cm (media 1,14 ganglios por paciente, rango 1-3). La realización de EBUS-TBNA permitió la punción selectiva de estos ganglios y constatar adicionalmente el tamaño ganglionar (media 1,6 cm de diámetro, margen 0,8-3,2 cm). El resultado de las biopsias se comparó con el del análisis histológico de los ganglios aislados en la intervención quirúrgica. Establecidas las comparaciones, la sensibilidad hallada para este método de exploración endoscópica fue del 94% y la especificidad y el valor predictivo positivo del 100%.

Con el fin de investigar la posibilidad de obtención de falsos negativos para adenopatías de menor tamaño, estos autores⁶ analizaron en un estudio posterior los resultados del valor del EBUS-TBNA en un grupo de 111 pacientes con presencia en la TC de ganglios con un diámetro menor a 1cm y sin actividad en la PET. 156 ganglios con tamaño entre 5 y 10 mm fueron detectados y biopsiados. El tamaño medio de los ganglios biopsiados fue de 7,6 mm y el diagnóstico de malignidad se estableció en 9 pacientes (8,1%). La sensibilidad para detectar malignidad fue de 89%, la especificidad de 100% y el valor predictivo negativo de 98,9%. La conclusión fue que los pacientes sin signos de afectación ganglionar mediastínica mediante técnicas de imagen podrían también beneficiarse, aunque en un discreto porcentaje, de la estadificación prequirúrgica mediante EBUS-TBNA.

Como ya comentamos en una publicación previa⁷, las conclusiones de estos trabajos aunque aceptadas sufrieron también algunas críticas. Pese a la claridad descriptiva, para Detterbeck⁸ resultaban todavía parcialmente confusas en distintos aspectos del análisis: cálculo por paciente o por ganglio, la suma en el mismo análisis del estadio ganglionar N1 y N2, y combinación de afectación N2 y N3. En el caso de los pacientes sin hallazgo de afectación ganglionar en la TC, la incidencia de N2 positivo (6%) fue más alta que la media del 3% hallada en otras series de pacientes con TC y PET negativo⁹.

En el mismo período, un estudio realizado en nuestro país por García-Olivé y cols¹⁰ determinó también la sensibilidad del EBUS-TBNA para la estadificación en el cáncer de pulmón de la afectación ganglionar. Los diámetros ganglionares (corto y largo) y la sensibilidad para la identificación de enfermedad maligna se midieron en 163 pacientes mediante la realización de 315 EBUS-TBNA (263 procedimientos sobre ganglios mediastínicos (79,4%) y 52 (15,7%) sobre ganglios hiliares e interlobares). La exploración permitió la obtención de muestras ganglionares satisfactorias al menos en el 90% de los casos, confirmando la presencia de metástasis N1, N2 y N3 en 87 de los 163 pacientes. EBUS-TBNA permitió la identificación de ganglios a nivel subcarinal en 18 de 50 pacientes (36%) sin evidencia de adenopatías mayores de 3 mm en TC catalogados como N0. Por otra parte, la exploración constató la malignidad histológica en 10 de los 163 pacientes explorados (2,9%). De este modo, la positividad ganglionar citológica obtenida mediante EBUS-TBNA podría, a juicio de estos autores, convertir la indicación de mediastinoscopia de "per primam" en innecesaria en estos pacientes, especialmente en los ganglios explorados con diámetro \geq de 5mm y relación entre diámetros menor y mayor \geq 0,5.

En un artículo del Departamento de Oncología Torácica del Papworth Hospital, Rintoul y cols.¹¹ en 127 pacientes con ganglios hiliares y o mediastínicos positivos en FDG-PET cuando EBUS-TBNA se emplea para aclarar la naturaleza neoplásica de estos ganglios encuentran valores de sensibilidad y seguridad de 91% y 92%. No obstante, señalan que los hallazgos negativos de esta exploración deberían confirmarse mediante estadificación quirúrgica. Reforzando estos hechos, un trabajo posterior, realizado cooperativamente por distintos centros españoles, intenta determinar el valor predictivo negativo del EBUS-TBNA para la identificación del estadio III de la enfermedad en carcinoma no de células pequeñas mediante la obtención de muestras ganglionares en regiones 4R, 4L y 7 comparando su resultado con los del análisis postquirúrgico. La obtención de muestras citológicas representativas se logró en 248 pacientes: citología negativa en 98, detectando en 150 enfermedad ganglionar N2 y/o N3. En las condiciones señaladas, el valor predictivo negativo del procedimiento fue del 93,6%, con obtención de falso negativo tan sólo

en 5 pacientes (6,4%), cuatro de ellos con adenopatías en territorios 5, 8 y 9. La conclusión de estos autores es que el valor predictivo negativo de esta exploración resulta equivalente al de la mediastinoscopia por vía cervical¹². El resultado de estos trabajos, viene a confirmar lo observado previamente por Lee¹³, en pacientes con cáncer de pulmón con ganglios en TC de 5 a 20 mm de diámetro accesibles a la exploración mediante EBUS-TBNA, encontrando valores de sensibilidad y valor predictivo negativo para esta exploración de 93.8% y 96.9%, respectivamente.

Con la intención de ampliar el rendimiento de las exploraciones ultrasonográficas a los ganglios no accesibles al EBUS-TBNA, Wallace y cols.¹⁴ realizan un importante estudio prospectivo para la estadificación ganglionar mediastínica en 150 pacientes con presencia de adenopatías mediastínicas en la TC, combinando el empleo de ambas exploraciones ultrasonográficas (EBUS-TBNA y EUS-TENA). En la experiencia de estos autores ambas exploraciones mostraron independientemente la misma sensibilidad (69%) y valor predictivo negativo (88%), valores estos muy superiores a 36 y 78% respectivamente, obtenidos cuando se llevó a cabo sobre los ganglios una punción transbronquial (TBNA). La combinación de EBUS y EUS permitió obtener una sensibilidad de 93% y un valor predictivo negativo del 97%. Adicionalmente, en un subgrupo de 60 pacientes sin evidencia de afectación ganglionar en TC y PET, la sensibilidad estimada para EUS-FNA, EBUS-FNA y ambas exploraciones combinadas fue de 67%, 50% y 75%, y el valor predictivo negativo hallado de 92%, 89% y 94%, respectivamente.

El resultado de una revisión sistemática de un número importante de publicaciones realizadas entre 2007 y 2008 pone de manifiesto en síntesis la utilidad de estos métodos para la estadificación ganglionar en pacientes con cáncer de pulmón¹⁵. Es claro que la aportación al diagnóstico de estas pruebas resulta importante. No obstante, el déficit de su valor predictivo negativo puede deberse a defecto de la exploración por distintos factores. Quizás, la limitación técnica que frente al diagnóstico anatomopatológico supone la obtención de sólo muestras citológicas ganglionares por punción con aguja fina es uno de los factores a corregir mediante la aportación al patólogo de muestras con mayor tamaño y fiabilidad para el análisis.

El valor de información adicional que se podría conseguir procesando muestras obtenidas en bloques celulares mediante EBUS-TBNA ha sido hasta el momento poco estudiado. Un excelente y reciente trabajo, realizado por autores españoles, demuestra que los bloques celulares mejoran el diagnóstico patológico de la exploración convencional en 54 de 697 muestras obtenidas con EBUS-TBNA (7,7%). El incremento en la calidad de las muestras, ha permitido también intentar determinar en las mismas la mutación genética del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en pacientes afectados de adenocarcinoma y enfermedad diseminada metastásica a fin de orientar mejor su tratamiento oncológico^{16,17}.

Determinación de la afectación ganglionar mediastínica mediante técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas

En razón de las limitaciones diagnósticas anteriormente señaladas, se hace necesario evaluar la indicación de otros procedimientos que aún siendo más invasivos permitan establecer un diagnóstico más preciso. Como señala Detterbeck, es cierto que el EBUS-TBNA exhibe algunas ventajas respecto al carácter invasivo de la exploración quirúrgica del mediastino, pero también que los modernos videomediastinoscopios permiten un excelente acceso no sólo a las estaciones ganglionares 1, 2, y 4, sino también a los del territorio 7, incluidos los ganglios subcarinales posteriores. Adicionalmente, la videotoracoscopía permite la exploración de los ganglios mediastínicos no accesibles a la mediastinoscopia. Por otra parte, en términos económicos, el EBUS-TBNA no es mucho menos costoso, y el tiempo total de permanencia del paciente en el hospital puede en algunos casos asemejarse al de la videomediastinoscopia¹⁸.

La exploración quirúrgica del mediastino mínimamente invasiva se concreta en las siguientes técnicas: la videomediastinoscopia cervical y sus variantes, la mediastinotomía anterior y la videotoracoscopía. La mediastinoscopia cervical estándar ha constituido hasta hace muy poco tiempo la

exploración patrón para la realización de biopsias ganglionares mediastínicas. De acuerdo con el mapa ganglionar propuesto por Mountain y Dressler¹⁹, las estaciones que pueden evaluarse con la mediastinoscopia son: la mediastínica superior (estación 1), las adenopatías paratraqueales superiores derechas e izquierdas (2R y 2L), las adenopatías paratraqueales inferiores de ambos lados (4R y 4L) y las adenopatías subcarinales (7).

Como afirma Rami Porta²⁰ en un reciente trabajo, si existe una imagen y/o captación anormal en la PET o TC/PET, los ganglios correspondientes deberían ser biopsiados mediante técnicas ultrasonográficas o videomediastinoscópicas. En principio cuando los procedimientos ecoendoscópicos son negativos, la mediastinoscopia sigue estando recomendada, teniendo en cuenta el valor predictivo negativo de EBUS-TBNA y EUS-TENA. Las guías de la ESTS en relación con la estadificación preoperatoria de la afectación ganglionar en el carcinoma de pulmón de células no pequeñas, publicadas en el año 2007²¹, han sido recientemente reevaluadas por la misma sociedad en un estudio prospectivo²². Los valores de sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo y negativo de la mediastinoscopia fueron de 84%, 100%, 100% y 94%, respectivamente²². De acuerdo con estos resultados, las recomendaciones actuales de la ESTS están totalmente de acuerdo con las guías basadas en la evidencia del *American College of Chest Physicians* para la estadificación ganglionar invasiva del cáncer de pulmón publicadas en 2007²³. En suma, las técnicas ultrasonográficas en pacientes con ganglios en TC y TC/PET son en principio cada vez más usadas mientras que la mediastinoscopia permanece como el "gold standard" para la exploración ganglionar en pacientes con adenopatías de tamaño no patológico o de las consideradas en las exploraciones de imagen como patológicas con resultado no conclusivo tras la realización de técnicas ecoendoscópicas.

Los tumores pulmonares izquierdos, especialmente los del lóbulo superior, pueden metastatizar en los ganglios subaórticos (estación 5) y en los ganglios mediastínicos anteriores o para-aórticos (estación 6)²⁴. Estas estaciones no son accesibles por la mediastinoscopia, y cuando los métodos endoscópicos no hayan sido concluyentes sería necesario completar la exploración mediante la práctica de otras téc-

nicas quirúrgicas mínimamente invasivas como la videotoracosopia izquierda, la mediastinoscopia cervical extendida o la mediastinotomía paraesternal anterior.

La mediastinoscopia cervical extendida con primeros resultados descritos por Ginsberg²⁵ en el año 1987, permite la biopsia de las estaciones ganglionares de los territorios 4 y 5 a través de la misma incisión que la mediastinoscopia cervical estándar, evitando así la realización de técnicas como la mediastinotomía anterior y la videotoracosopia para acceder a dichas estaciones. Mientras que esta exploración puede realizarse a través de una mínima incisión supraesternal, la mediastinotomía anterior requiere la de la pared torácica y frecuentemente de la pleura mediastínica, y la videotoracosopia necesita de la ventilación unipulmonar²⁶.

Un estudio realizado por Call y cols.²⁷, precisó la indicación de la mediastinocopia cervical extendida en 158 pacientes afectados por o con sospecha histológica de carcinoma broncogénico izquierdo. Sus resultados se mostraron similares a los de Ginsberg en cuanto a la especificidad y valor predictivo positivo y negativo^{25,26}. La sensibilidad de la exploración en estas experiencias^{25,26}, inferior al 70%, se ha visto mejorada por la posteriormente hallada (80%) en otros estudios^{26,28}. La técnica quirúrgica admite algunas variaciones; pudiendo el videomediastinoscopio pasar posterior^{25,27} o anteriormente^{26,28} a la vena innominada.

En los artículos reseñados, el estudio preoperatorio hasta el 2004 incluyó la realización sistemática de TC y a partir de entonces la de FDG-PET o la fusión de PET-TC. El trabajo de Call y cols.²⁷, consideró 2 grupos de pacientes: el inicial en el que la mediastinoscopia cervical extendida se realizó siempre con una sensibilidad del 45%, y un grupo posterior en el que la exploración fue planteada selectivamente, en razón de los hallazgos patológicos en la TC y PET, con un incremento de la sensibilidad, 75%²⁷. Una longitud del eje corto del tamaño de las adenopatías superior a 1 cm es considerado como sospechoso de malignidad en la mayoría de las guías, aún cuando este hallazgo puede resultar insuficiente como criterio para indicar la mediastinoscopia^{21,29}. En todo caso, la mejora de la sensibilidad se correlaciona con la calidad de los metodologías de imagen utilizada²⁶. En efecto, la sensibilidad y el valor predictivo negativo de la FDG-PET son similares a los obtenidos con la mediastinos-

copia, aunque su valor predictivo positivo y la especificidad son más bajos por la posibilidad de captación de FDG por procesos ganglionares inflamatorios. Al igual que para la mediastinoscopia, un resultado positivo de la PET haría necesaria la confirmación histológica de malignidad^{21,29}.

Sumados a los mencionados, se han diseñado otros métodos invasivos para la determinación de la afectación ganglionar: linfadenectomía mediastinoscópica (VAMLA)³⁰ y linfadenectomía mediastínica transcervical extendida (TEMLA)³¹. El objetivo de ambas es la realización con fines de estadificación de una linfadenectomía completa del mediastino que incluye las estaciones 2, 4, 7 y 8 en el caso del VAMLA y las estaciones 1, 2, 3A, 3P, 4, 5, 6, 7 y 8, en el TEMLA. Serían, por tanto, métodos diagnósticos, que en equipos con experiencia, reducirían los falsos negativos de la videomediastinoscopia. A la vista de los datos de este análisis, resulta necesario intentar sopesar la indicación de la videomediastinoscopia complementando a las exploraciones radiológicas, metabólicas y eco-endoscópicas. Tanto la videomediastinoscopia como sus distintas variantes tienen un alto valor predictivo negativo³². Si en las exploraciones ecoendoscópicas, un pequeño fragmento del ganglio o unas pocas células son suficientes para confirmar la presencia de enfermedad, por el contrario en casos de firme sospecha la negatividad es su resultado, por lo que la realización de exploraciones quirúrgicas mínimamente invasivas es necesaria^{20,23,27}. Es decir, la afirmación de afectación ganglionar puede ser fehacientemente confirmada por técnicas eco-endoscópicas, pero cuando la sospecha de enfermedad ganglionar (TC, PET) se acompaña de la negatividad de estas pruebas, la exploración videomediastinoscópica sigue resultando imprescindible.

Reestadificación de la afectación ganglionar mediastínica tras tratamiento de inducción

En ausencia de enfermedad extratorácica, cuando se detecta la afectación N2 el tratamiento inicial de estos pacientes se centra en la terapia de inducción. Actuando de este modo,

la supervivencia de los pacientes que tras tratamiento de inducción sufren una favorable migración de estadio, puede resultar aceptable. La videomediastinoscopia es la prueba más frecuentemente usada para probar enfermedad N2, pero habitualmente no se repite tras la realización del tratamiento de inducción; la inexactitud en sus resultados^{33,34}, y el incremento del riesgo³⁴ constituyen los factores que comúnmente condicionan su realización. Intentando evitar estos condicionantes e incrementar la seguridad en la toma de decisión terapéutica, se han desarrollado otras exploraciones con elevada especificidad diagnóstica de la persistencia de enfermedad ganglionar. La ultrasonografía endoscópica seguida de aspiración ganglionar con aguja fina (EUS-FNA) reúne dichas características y puede repetirse con seguridad^{35,36}; desafortunadamente son muchos los centros en los que esta técnica no puede ser aún practicada de rutina. Son estos los motivos por los que todavía existen casos en los que la re-estadificación se realiza tan sólo mediante repetición del TC o TC/FGD-PET^{33,37}, pese al conocimiento que la seguridad diagnóstica de estas pruebas no alcanza el 70%.

Estudios recientes como el de Pozo-Rodríguez y cols³⁸ han intentado aclarar de modo fehaciente la eficacia en el diagnóstico de la afectación ganglionar de la TAC y la FGD-PET. Estudiando prospectivamente en 132 pacientes consecutivos la eficacia de la TAC helicoidal (hTAC) y FGD-PET, y teniendo como referentes los resultados de la mediastinoscopia y la mediastinoscopia más toracotomía, la conclusión de estos autores es que ambas exploraciones rinden similarmente en la estadificación mediastínica del carcinoma de pulmón no células pequeñas (sensibilidad: TC 86%; PET 94%; especificidad: TC 67%; PET 59%). Ambas pruebas son condicionalmente dependientes, proporcionan información complementaria, y su valor diagnóstico reside principalmente en los resultados negativos (valor predictivo negativo para TC y FGD-PET combinados en paralelo: 98%). A la vista de estos hechos, la cuestión es: En la re-estadificación post-tratamiento de inducción del carcinoma de pulmón no células pequeñas ¿pueden estas exploraciones aclarar fehacientemente la existencia de enfermedad ganglionar o, si se aceptan los problemas inherentes a la repetición de la mediastinoscopia, ¿debe ser ésta realizada?

El artículo de De Leyn del Leuven Lung Cancer Group in Belgium³⁹ busca contestar al dilema propuesto. Ellos concluyen que la sensibilidad y exactitud de la PET son suficientemente superiores a las de la re-mediastinoscopia para justificar su uso de la PET como la técnica de elección en estas circunstancias. Esta conclusión, y la magnitud de la diferencia entre sus resultados y los de otras investigaciones, sorprende demasiado. Distintos estudios muestran que la sensibilidad de la PET para detectar enfermedad residual ganglionar después de tratamiento de inducción –50% a 60%– es considerablemente peor que la superior al 80% aportada por la PET en la primitiva estadificación; sin embargo para estos autores³⁹ la sensibilidad de la PET en la re-estadificación es del 77%, porcentaje próximo al margen de la estadificación inicial. Esto podría deberse al empleo en la re-estadificación de PET-TAC integradas, de mayor resolución que la proporcionada por el empleo de la PET y TAC por separado⁴⁰; sin embargo en este estudio la exactitud en la detección de enfermedad ganglionar fue tan sólo equivalente a la lograda con el empleo por separado de ambas técnicas. Por tanto, resulta necesaria la realización de otros estudios para demostrar la seguridad de la FGD-PET en la re-estadificación de pacientes sometidos a tratamiento de inducción por enfermedad ganglionar. Cerfolio⁴¹ en un estudio prospectivo realizado en 93 pacientes, encuentra que la re-estadificación empleando TC-PET-FGD integrados tras tratamiento de inducción en todos los estadios aporta mejor poder de predicción que la TC para la detección de la afectación ganglionar. En la experiencia de este autor, la seguridad de la exploración fue del 92% para las respuestas completas, del 85% para aquellos pacientes con enfermedad residual en estadio I, y de tan sólo el 69% para aquellos con persistente estadio III; los valores de seguridad obtenidos fueron muy semejantes a los aportados por la PET/TC integrada en la evaluación inicial de pacientes no sometidos a tratamiento de inducción. Los resultados obtenidos por Akhurst⁴² en la evaluación de la eficacia de re-estadificación con FEDG-PET en 56 pacientes después de tratamiento de inducción, sensibilidad del 90% y especificidad tan sólo del 67%, reafirman también la superioridad del uso integrado del PET/TC. No obstante, y pese a la fiabilidad de la técnica, la observación por Cerfolio de un 20% de falsos negativos y de un 25% de falsos

positivos hace considerar, incluso cuando se emplea PET/TC integrado, la necesidad de la re-biopsia ganglionar mediante mediastinoscopia, videotoracoscopia o EUS-TBNA.

Intentando precisar aún más la fiabilidad de la FDG-PET en la re-estadificación tras tratamiento de inducción, el porcentaje de decrecimiento en el valor máximo estandarizado de captación del tumor primitivo y de los ganglios linfáticos afectados como índice predictivo de afectación ganglionar patológica ha sido estudiado. El cambio en el SUV máximo constituye una importante y nueva área de investigación. Post-tratamiento de inducción, el cambio en el SUV máximo del tumor se muestra para algunos autores^{41,43} como un importante indicador de respuesta mientras que para otros no⁴⁴. Cerfolio⁴¹ confirma en un reciente trabajo que cuando el SUV máximo del tumor primitivo decrece un 75% o más, es altamente probable que el paciente haya tenido una respuesta completa, y que cuando decrece un 55% o más el paciente es un respondedor parcial. En el mismo sentido, y aun cuando no existen apenas datos previos en la literatura, este autor ha observado que el cambio del SUV máximo inicial de los ganglios afectados es también un buen índice predictivo de cambio en la afectación ganglionar. Aunque

el porcentaje de decrecimiento del SUV máximo es esperanzador, un nivel alto de persistencia no debe ser la razón para denegar al paciente la resección, sin que los ganglios sean previamente biopsiados. No obstante, un decrecimiento del 50% permite afirmar prácticamente la negatividad de afectación ganglionar patológica, sobre todo cuando las estaciones ganglionares biopsiadas son las paratraqueales 4 y 2.

Como afirma Goldstraw⁴⁵, pese a todos los avances reseñados, la incorporación de la PET al diagnóstico preoperatorio de la enfermedad N2 ha planteado dos nuevos problemas: 1. Si la especificidad con el que la PET identifica la enfermedad nodal no es perfecta, con tasas de falsos positivos alrededor del 10%, ¿cómo asegurar que en estos pacientes se procede adecuadamente con el tratamiento quirúrgico? 2. En los pacientes en los que la sugerencia de la PET es confirmada histológicamente ¿cómo seleccionar los pacientes en los que se debería proceder a la resección del tumor? La simple respuesta a la primera pregunta es realizar la mediastinoscopia en todos los casos con PET positivo a nivel ganglionar mediastínico y sin evidencia de enfermedad extratorácica. La contestación a la segunda pregunta se co-

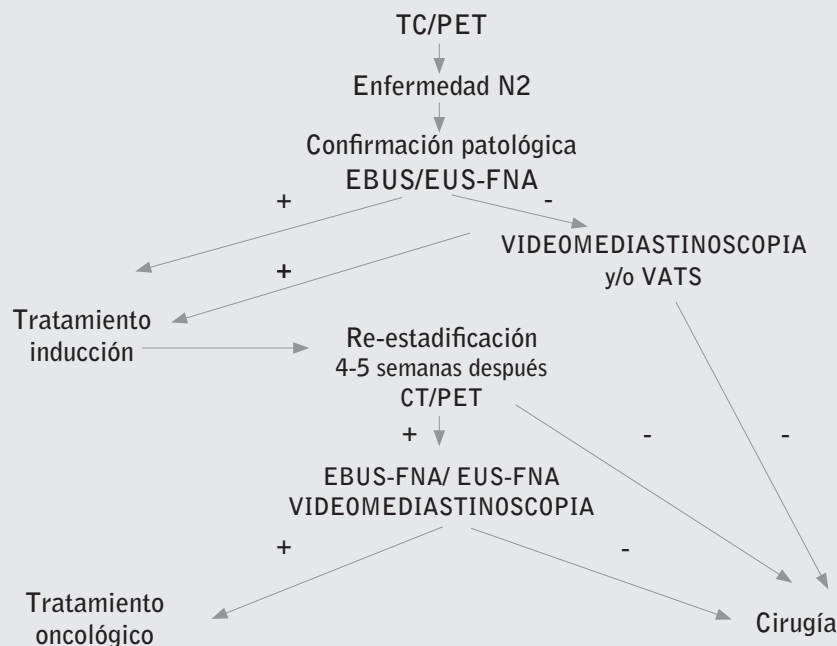


Figura 1: Algoritmo de estadificación y re-estadificación ganglionar mediastínica en el carcinoma broncogénico.

responde con la respuesta observada en los pacientes tras tratamiento de inducción, traducida en la erradicación de los depósitos ganglionares del marcador; teniendo en cuenta esta respuesta favorable es posible también subrogar a la misma la erradicación de posibles metástasis ocultas por el tratamiento de inducción. En aquellos con persistente enfermedad N2 —escasa posibilidad de larga supervivencia tras la cirugía— la mejor indicación terapéutica será la de la consolidación del tratamiento radioquimioterápico. En la re-estadificación de la afectación ganglionar el hallazgo de la prueba perfecta debería conseguir incrementar la especificidad, asegurando el inapropiado rechazo de pacientes para la cirugía, y la sensibilidad, evitando el daño quirúrgico innecesario en los casos de subestimación del estadio post-tratamiento de inducción. Adicionalmente, un SUV máximo persistente en un ganglio mediastínico previamente afectado debería ser inicialmente percibido no como la ineludible evidencia de enfermedad residual sino como la necesidad de indicación de la repetición de biopsia ganglionar. Los datos suministrados en cuanto a la rentabilidad de las exploraciones ecoendoscópicas, hacen aconsejable emplearlas para la reevaluación de los ganglios linfáticos mediastínicos⁴⁶ cuando la evaluación pre-quimioterapia se realizó por mediastinoscopia. En los pacientes en los que en la valoración pre-inducción se hubieran utilizado técnicas ultrasonográficas, su repetición y/o la práctica de videomediastinoscopia pueden suponer un método seguro y aceptable.

En resumen, el algoritmo de estadificación para pacientes con sospecha de enfermedad N2 podría concretarse en: 1. Sospecha de N2 por diagnóstico de imagen TC o TC/PET. 2. Confirmación patológica de enfermedad N2 (EBUS-TBNA/EUS-FNA, y, cuando estas no son concluyentes, videomediastinoscopia y/o VATS). 3. N2 negativo: cirugía; N2 positivo: tratamiento de inducción. 4. Re-estadificación (4 a 6 semanas después) TC/PET sistemática, si hallazgos sospechosos de afectación ganglionar reexploración mediastínica: EBUS-TBNA/EUS-FNA si, videomediastinoscopia previa, en caso contrario EBUS-TBNA/EUS-FNA y/o videomediastinoscopia. 5. N2 negativo: cirugía; si N2 positivo confirmado patológicamente, remitir a oncología. (Fig.1)

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, van den Bergh JH, Schreurs AJ, Stallaert RA, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1388-93.
3. Choi YS, Shim YM, Kim J, Kim K. Mediastinoscopy in patients with clinical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2003; 75:364-6.
4. Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA. Invasive Mediastinal Staging of Lung Cancer ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007; 132:202S-220S.
5. Herth FJF, Eberhardt R, Vilmann P, Krasnik M, Ernst A. Real time endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for sampling mediastinal lymph nodes. *Thorax*. 2006; 61:795-8.
6. Herth FJF, Eberhardt R, Krasnik M, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically and positron emission tomography normal mediastinum in patients with lung cancer. *Chest* 2008; 133:887-891.
7. García-Yuste M, Matilla JM, González-Aragoneses F, Heras F. Detección de la afectación ganglionar y tratamiento quirúrgico de los procesos neoplásicos pulmonares. Estado actual de distintos procedimientos diagnósticos y terapéuticos. *Arch Bronconeumol*. 2010;46(Supl 1):43-49
8. Detterbeck FC. Please Lead, But Don't Mislead. *Chest* 2008;134;672
9. Meyers BF, Haddad F, Siegel BA, et al. Cost-effectiveness of routine mediastinoscopy in computed tomography- and positron emission tomography-screened patients with stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131:822-829.
10. Garcia-Olivé I, Monsó E, Andreo F, Sanz J, Castellà E, Llatjós M, et al. Sensitivity of linear endobronchial ultrasonography and guided transbronchial needle aspiration for the identification of nodal metastases in lung cancer staging. *Ultrasound in Med and Biol*. 2009;35:1271-73.
11. Rintoul RC, Tournoy KG, El Daly H, et al. EBUS-TBNA for the clarification of PET positive intra-thoracic lymph nodes-an international multi-centre experience. *J Thorac Oncol*. 2009; 4(6):776; author reply 776-7.

12. Sanz Santos J, Andreo F, Castella E, Llatjós M, López de Castro P, Astudillo J, García Luján R, Serra P, Monsó E. Representativeness of nodal sampling with endobronchial ultrasonography in non small cell lung cancer staging. *Ultrasound in Med. & Biol.* 2012; 38(1): 62-68.
13. Lee HS, Lee GK, Lee HS, et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in mediastinal staging of non-small cell lung cancer: how many aspirations per target lymph node station? *Chest* 2008; 134: 368-374.
14. Wallace MB, Pascual JMS, Raimondo M, et al. Minimally invasive endoscopic staging of suspected lung cancer. *JAMA* 2008; 299: 540-546.
15. Varela-Lema L, Fernández-Villar A, Ruano-Ravina A. Effectiveness and safety of endobronchial ultrasound–transbronchial needle aspiration: a systematic review. *Eur Respir J* 2009; 33: 1156-1164.
16. Garcia-Olivé I, Monsó E, Andreo F, Sanz-Santos J, Taron M, Molina-Vila MA, Llatjós M, Castellá E, Moran T, Bertran-Alamillo J, Mayo-de-las-Casas C, Queralt C, Rosell R. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for identifying EGFR mutations. *Eur Respir J* 2010; 35: 391-395.
17. Sanz-Santos J, Serra P, Andreo F, Llatjós M, Castellá E, Monsó E. Contribution of cell blocks obtained through endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration to the diagnosis of lung cancer *BMC Cancer* 2012, 12:34. <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/12/34>.
18. Detterbeck FC. Integration of mediastinal staging techniques for lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2007; 19:217-224.
19. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 1997; 111:1718-23.
20. Rami-Porta R, Call S. Invasive Staging of Mediastinal Lymph Nodes: Mediastinoscopy and Remediastinoscopy *Thorac Surg Clin* 2012; 22: 177-189.
21. De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, Rami-Porta R, Passlick B, Zielinski M, Waller DA, Lerut T, Weder W. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007; 32(1):1-8.
22. Gunluoglu MZ, Melek H, Medetoglu B, et al. The validity of preoperative lymph node staging guidelines of European Society of Thoracic Surgeons in nonsmall-cell lung cancer patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:287-90.
23. Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, et al. Invasive mediastinal staging of lung cancer. ACCP evidencebased clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:202S-20S.
24. Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P, Rami-Porta R, Waller D, Passlick B, Zielinski M, Junker K, Rendina EA, Ris H, Hasse J, Detterbeck F, Lerut T, Weder W. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2006; 30: 787-792.
25. Ginsber RJ, Rice TW, Golberg M, Walters PF, Schomocker BJ. Extended cervical mediastinoscopy. A single procedure for bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94:673-8.
26. Freixenet Guilart J, Gámez García P, Rodríguez de Castro p, Rodríguez Suarez P, Santana Rodríguez N, Varela de Ugarte A. Extended cervical mediastinoscopy in the staging of bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:1641-3.
27. Call S, Rami-Porta R, Serra-Mitjans M, Saumench R, Bidegain C, Iglesias M, et al. Extended cervical mediastinoscopy in the staging of bronchogenic carcinoma of the lung. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008; 34:1081-4.
28. López L, Varela A, Freixenet J, Quevedo S, López Pujol J, Rodríguez de Castro F, et al. Extended cervical mediastinoscopy: prospective study of fifty cases. *Ann Thorac Surg.* 1994; 57:555-8.
29. Kramer H, Groen HJM. Current concepts in the mediastinal lymph node staging of nonsmall cell lung cancer. *Ann Surg* 2003; 238: 180-188.
30. Hürtgen M, Friedel G, Tomes H, Fritz P. Radical video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA)-technique and first results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:348-51.
31. Kuzdzal J, Zielinski M, Papla B, Szlubowski A, Hauer L, Nabialek T, et al. Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy - the new operative technique and early results in lung cancer staging. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;27:384-90
32. Holty JEC, Kuschner WG, Gould MK. Accuracy of transbronchial needle aspiration in the diagnosis and staging of non-small cell lung cancer: a metaanalysis. *Thorax* 2005; 60: 949-55.
33. Mateu-Navarro M, Rami-Porta R, Bastus-Piulats R, et al. Remediastinoscopy after induction chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2000;70:391-5.
34. Van Schil P, Schoot van der J, Poniewierski J, et al. Remediastinoscopy after neoadjuvant therapy for non-small cell lung cancer. *LungCancer.* 2002;37:281-5.
35. Larsen K, Krasnik M, Vilmann P, et al. Endoscopic ultrasound guided biopsy of mediastinal lesions has a major impact on patient management. *Thorax.* 2002;57:98-103.
36. Annema JT, Veselic M, Versteegh MI, et al. Mediastinal restaging: EUS-FNA offers a new perspective. *Lung Cancer.* 2003;42:311-8.
37. Cerfolio RJ, Buddhiwardhan O, Bryant AS, et al. The accuracy of integrated PET/CT compared with dedicated PET alone for the

staging of patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2004; 78:1017-23.

38. Pozo-Rodríguez F, Martín de Nicolás JL, Sanchez-Nistal MA, Maldonado A, García de Barajas S, Calero-García R, Pozo MA, Martín-Escribano P, Martín-García I, García-Lujan R, Lopez-Encuentra A, Arenas de Pablo A. Accuracy of helical computed tomography and [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography for identifying lymph node mediastinal metastases in potentially resectable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 20;23(33):8283-5.

39. De Leyn P, Stroobants SG, de Wever WF, et al. Prospective comparative study of integrated PET-CT scan versus mediastinoscopy in the assessment of residual mediastinal lymph node disease after induction chemotherapy for mediastinoscopy proven IIa-N2 non-small cell lung cancer: A Leuven Lung Cancer Group study. *J Clin Oncol* 2006; 24:3333-39.

40. Lardinois D, Weder W, Hany TF et al. Staging of non-small cell lung cancer with integrated Positron-Emission tomography and computed tomography. *N Eng J Med* 2003;348:2500-7.

41. Cerfolio R J, Bryant A S, Ojha B. Restaging patients with N2 (stage IIIa) non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiothe-

rapy: A prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:1229-35.

42. Akhurst T, Downey RJ, Ginsberg MS, et al. An initial experience with FDG-PET in the imaging of residual disease after induction therapy for lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2002;73:259-66

43. Ryu J, Choi NC, Fischman AJ, et al. FDG-PET in staging and restaging non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: correlation with histopathology. *Lung Cancer*. 2002;35:179-87.

44. Port JL, Kent MS, Korst RJ, et al. Positron emission tomography scanning poorly predicts response to preoperative chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2004;77:254-9.

45. Goldstraw P. Selection of patients for surgery after induction chemotherapy for N2 non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3317-8

46. Shingyoji M1, Nakajima T1, Nishimura H, Ishikawa A1, Itakura M1, Kaji S2, Itami M 2, Iizasa T, Kimura H 1 Restaging by Endobronchial Ultrasound-guided Transbronchial Needle Aspiration in Patients with Inoperable Advanced Lung Cancer . *Inter Med* 2010; 49: 787-790.