

**GANGLIOS INTRAPULMONARES METASTÁSICOS EN ESTADIOS
TEMPRANOS DE CÁNCER DE PULMÓN: ESTUDIO MULTICÉNTRICO**

HABIB JUSSEF MANTILLA GAVIRIA

CO-AUTORES

**CARLOS ANDRES CARVAJAL FIERRO
STELLA ISABEL MARTINEZ JARAMILLO**

ASESOR EPIDEMIOLÓGICO

JOSE DANIEL TOLEDO ARENAS

UNIVERSIDAD EL BOSQUE

BOGOTA D.C.

2023

PÁGINA DE IDENTIFICACION

Universidad El Bosque

Facultad de medicina

Título de la investigación

Ganglios intrapulmonares metastásicos en estadios tempranos de cáncer de pulmón: estudio multicéntrico

Tipo de investigación

Postgrado

Investigador principal

Habib Jussef Mantilla Gaviria (hjmantillagaviria@gmail.com), Universidad El Bosque, fellow en cirugía de tórax.

Investigadores asociados

Dra. Stella Isabel Martínez Jaramillo: Cirujana torácica, Docente Universidad el Bosque.

Cirujana de tórax, Clínica Reina Sofía

Investigadora

Correo: simartinezjaramillo@gmail.com

Cel: 321 491 15 74

Dr. Carlos Andrés Carvajal Fierro, Docente Universidad el Bosque

Cirujano de tórax, Hospital Santa Clara e Instituto Nacional de Cancerología

Investigador

ccarvajalmd@gmail.com

Cel: 310 5754158

Asesor clínico y temático

Dra. Stella Isabel Martínez Jaramillo: Cirujana torácica, Docente Universidad el Bosque.

Cirujana de tórax, Clínica Reina Sofía

Investigadora

Correo: simartinezjaramillo@gmail.com

Cel: 321 491 15 74

Dr. Carlos Andrés Carvajal Fierro, Docente Universidad el Bosque

Cirujano de tórax, Hospital Santa Clara e Instituto Nacional de Cancerología

Investigador

Correo: ccarvajalmd@gmail.com

Cel: 310 5754158

Asesor metodológico y asesor estadístico

Dr. Jose Daniel Toledo Arenas

Docente de investigación de postgrados - UEB

Correo: toledojose@unbosque.edu.co

Cel: 310 2939533

PÁGINA DE APROBACIÓN

Cuando las investigaciones corresponden a trabajos de grado, se debe incluir una página en original que se elabora y entrega en la División de Investigaciones. Esta presenta la categoría de aprobación y las firmas del director de investigaciones, director de la División de Postgrados, director del programa correspondiente y jurado.

NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en este trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético de este en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

PÁGINA DE AGRADECIMIENTOS

En nombre de este proyecto y de todos los investigadores, expresamos nuestro total agradecimiento al Dr. José Daniel Toledo Arenas, docente de investigación de postgrados de la Universidad el Bosque, por sus aportes al desarrollo de esta investigación, su importante apoyo y constante orientación.

GUÍA DE CONTENIDO

Resumen	8
INTRODUCCIÓN	9
MARCO TEÓRICO	10
PROBLEMA DE ESTUDIO.....	14
JUSTIFICACIÓN.....	16
OBJETIVOS	17
PROPOSITO	18
METODOLOGÍA.....	18
PLAN DE ANÁLISIS	29
ASPECTOS ÉTICOS	29
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	30
PRESUPUESTO GLOBAL	31
RESULTADOS	32
DISCUSIÓN	37
CONCLUSIONES	42
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44

Tablas y figuras

Table 1. Límites anatómicos de las estaciones N1.....	11
Variables.....	21
Figura 1. Anatomía de los ganglios intrapulmonares.....	29
Tabla 2. Características de los pacientes.....	34
Tabla 3. Metástasis ganglionares según el nivel ganglionar.....	36
Tabla 4. Características de los pacientes con aumento en la estadificación exclusivamente por metástasis en ganglios intrapulmonares.....	37

GANGLIOS INTRAPULMONARES METASTÁSICOS EN ESTADIOS TEMPRANOS DE CÁNCER DE PULMÓN: ESTUDIO MULTICÉNTRICO

Resumen

El cáncer de pulmón es el cáncer con mayor mortalidad en el mundo, realizar una precisa estadificación es el papel más importante en el abordaje inicial de estos pacientes porque permite ubicar cada caso en una intervención inicial, una terapia posterior y un seguimiento más adecuado. El estudio de los ganglios intrapulmonares (GIP) es poco estudiado y no está estandarizado en el manejo rutinario de los pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña llevados a cirugía como tratamiento inicial. Realizamos un estudio retrospectivo en septiembre de 2021 hasta marzo de 2023, en el cual incluimos paciente con cáncer de pulmón de célula no pequeña hasta el estadio clínico IIB. Posterior a su cirugía se realizó la disección de los GIP y se enviaron a patología para definir su compromiso metastásico.

Encontramos 100 paciente con cáncer de pulmón, de los cuales 9 resultaron ser estadios patológicos IIIA. 76% eran mujeres, la edad promedio fue $67 \pm 10,9$ años. El 74% eran adenocarcinomas, 20% tumores neuroendocrinos y 6% carcinoma escamo celular. Hasta el 85% de los pacientes presentó GIP y el 3.2% de estadios I-IIB presentaron GIP metastásicos como única zona ganglionar, condicionando así un N1 exclusivamente por GIP.

Los ganglios intrapulmonares no son evaluados de manera rutinaria, el 3.2% de los pacientes presentó estación N1 metastásica exclusivamente por metástasis en los GIP. Esto, condiciona un aumento en la precisión de la estadificación en cáncer de pulmón y un tratamiento más preciso.

Palabras clave: Ganglios intrapulmonares, disección ganglionar, cáncer de pulmón de célula no pequeña.

Abstract

Lung cancer is the cancer with the highest mortality in the world, carrying out an accurate staging is the most important role in the initial approach to these patients because it allows each case to be given an initial intervention, a subsequent treatment, and a more adequate follow-up. The analysis of intrapulmonary nodes (IPG) is little studied and is not standardized in the routine management of patients with non-small cell lung cancer undergoing surgery as initial treatment.

We conducted a retrospective study from September 2021 to March 2023, in which we included patients with non-small cell lung cancer up to clinical stage IIB. After surgery, the GIP was dissected and sent to pathology to define its metastatic involvement.

We found 100 patients with lung cancer, of which 9 turned out to be pathological stages IIIA. 76% were women, the mean age was 67 ± 10.9 years. 74% were adenocarcinomas, 20% neuroendocrine tumors, and 6% squamous cell carcinoma. Up to 85% of the patients presented GIP and 3.2% of stages I-IIB presented metastatic GIP as the only nodal area, thus conditioning an N1 exclusively for GIP.

Intrapulmonary lymph nodes are not routinely evaluated, 3.2% of patients presented metastatic N1 station exclusively due to metastasis in the GIP. This conditions an increase in the precision of staging in lung cancer and more precise treatment.

Keywords: Intrapulmonary nodes, nodal dissection, non-small cell lung cancer.

INTRODUCCIÓN

El cáncer del pulmón es el segundo cáncer con mayor incidencia y es la neoplasia con mayor tasa de mortalidad, ocupando el 22% entre todos los tipos de cáncer en ambos géneros(1). El compromiso ganglionar por tumor ha sido uno de los componentes más importantes en la estadificación, permitiendo orientar el manejo adyuvante con quimioterapia el cual ha demostrado impacto positivo en la supervivencia global (SG) y periodo libre de enfermedad (PLE). Se ha demostrado que el mayor número de ganglios disecados en los niveles N1 y N2, tienen una mayor SG a 5 años, sin embargo, estos estudios no especifican las estaciones en cada nivel evaluado(2). Tomando como referencia el mapa ganglionar propuesto por la *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) en 2009(3), los ganglios intrapulmonares (GIP) (estaciones 12, 13 y 14) han sido poco estudiados, hasta un 90% no son examinados en los laboratorios de patología(4). Algunos estudios han encontrado compromiso de hasta el 27% de las estaciones intrapulmonares en paciente con cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP) en estadios tempranos, definiendo así una posible sub-estadificación sino se evalúan histopatológicamente, pero esta información no es suficiente para definir la importancia de la disección ganglionar intrapulmonar como un estándar en la evaluación histopatológica de los pacientes con cáncer de pulmón.

Hasta la actualidad no hay informes sobre el compromiso metastásico de GIP en pacientes con cáncer de pulmón en estadio temprano resecados en América del Sur. Este es el primer estudio multicéntrico en Latinoamérica en describir los hallazgos histopatológicos de la disección de los GIP con el especimen

pulmonar en fresco realizada por el cirujano torácico en pacientes con cáncer de pulmón en estadio clínicos del I a IIB llevados a cirugía inicialmente con intención curativa.

MARCO TEÓRICO

El cáncer del pulmón es el segundo cáncer con mayor incidencia, reportando 235.670 nuevos casos al año en Estados Unidos (E.E.U.U) y el cáncer con mayor tasa de mortalidad, ocupando el 22% entre todos los tipos de cáncer en ambos géneros(1). La principal vía de diseminación tumoral es linfática, siendo los ganglios el punto inicial para las metástasis, siguiendo usualmente un orden, primero el pulmón y luego el mediastino(5). En consecuencia, la evaluación y correcta estadificación del compromiso ganglionar es considerado como el factor pronóstico con mayor impacto en la supervivencia global (SG), esto como reflejo de una precisa categorización del estadio patológico postoperatorio y definiendo así el tratamiento más idóneo(6). En 2008 Kang CH et al. señaló que la disección con un mayor número de ganglios de los niveles N1 y N2, sin especificar las estaciones del nivel N1, tienen una mayor supervivencia global a 5 años, encontrando un 55%-63% para el grupo N1 vs 32%-44% para el grupo N2 ($p<0.005$)(2). La guía de manejo de cáncer de pulmón de célula no pequeña de *The National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* en su cuarta versión de 2021, recomienda la disección mediastinal sistemática o el muestreo mediastinal incluyendo siempre la estación 7 y 2 adicionales del mediastino, sin embargo, no hay una recomendación para la disección ganglionar intrapulmonar(7). Incluso, en el 2006 las guías de *European Society of Thoracic Surgeons (ESTS)* para el manejo de los nódulos linfáticos en cáncer de pulmón mencionan la disección de los ganglios intrapulmonares como parte de la evaluación, sin embargo, no hay claridad sobre el manejo, la técnica de recolección de los ganglios, frecuencia y procesamiento de estos(8). Dentro de las recomendaciones para una adecuada estadificación y con el objetivo de afinar cada vez más el estadio de la enfermedad, en 2005, Ramón R

et al. propone una nueva clasificación para los tipos de resección quirúrgica agregando la categoría R indeterminada (Run por sus siglas en inglés) a los ya conocidos, resección completa (R0) e incompleta (R1 y R2)(9). Esta nueva categoría, ha demostrado que una evaluación menos exhaustiva puede tener impacto negativo en la SG(10). También, se han implementado herramientas como la propuesta por El Dr. Raymond U. Osarogiagbon quien ha estudiado y demostrado la importancia de los ganglios linfáticos de N2 en cáncer de pulmón, a través de la implementación de un kit para la recolección de los mismos, aumentando de manera significativa el número de ganglios de 1 a 6 ($p < 0.001$) con el uso del kit(11).

Para entender la importancia anatómica de los ganglios linfáticos en cáncer de pulmón *The International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) propuso en 2009 para la séptima edición del TNM un mapa ganglionar (*tabla 1*), el cual se divide en tres grandes grupos según la vía de diseminación, siendo los primeros los N1 que corresponde a las estaciones hilar (10), interlobar (11), lobar (12), segmentario (13) y subsegmentario (14), siendo las tres últimas las de localización intrapulmonar o de la zona periférica; las incluidas como N2 son mediastinales ipsilateral al tumor y las N3 mediastinales contralaterales(3).

Table 1. Límites anatómicos de las estaciones N1.

Estación ganglionar N1	Límites anatómicos
Hiliar (#10)	Incluye los ganglios inmediatamente adyacentes al bronquio principal y los vasos hiliares, incluidas las porciones proximales de las venas pulmonares y la arteria pulmonar principal. Borde superior: el borde inferior de la vena ácigos a la derecha; borde superior de la arteria pulmonar a la izquierda. Borde inferior: Región interlobar bilateralmente.
Interlobar (#11)	Entre el origen de los bronquios lobares a#11s: entre el bronquio del lóbulo superior y el bronquio intermedio a la derecha a#11i: entre los bronquios del lóbulo medio e inferior a la derecha
Lobar (#12)	Adyacente al bronquio lobar

Segmentario (#13)	Adyacente al bronquio segmentario
Subsegmentario (#14)	Adyacente al bronquio subsegmentario

En la actualidad se observa que hasta el 90% de los reportes de patología definitiva no tienen en cuenta las estaciones ganglionares intrapulmonares 12, 13 y 14(4). Lei be et al. publicó un estudio retrospectivo en 2021 con 234 pacientes llevados inicialmente a cirugía con intención curativa, identificando metástasis ganglionares en las estaciones 12, 13 y 14 entre un 6.8% y 12% (16 y 28 pacientes respectivamente), demostrando así, un importante número de pacientes que pueden estar en una estadificación clínica incorrecta si no se evalúan las estaciones mencionadas. De estos 234 paciente, 88 tenían N1 positivo, en ellos se analizó el porcentaje de ganglios positivos para metástasis y el tamaño tumoral, demostrando que los tumores con diámetro entre 0 y 3 cm presentaban compromiso metastásico ganglionar entre 4.3% y 7.6%(12). En 2014 Rena et al. en un estudio con 596 pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña de los cuales 124 tenían N1 positivo exclusivamente, reportó que las estaciones 13 y 14 pueden presentar un 27% de compromiso metastásico como únicas estaciones de N1. También informó una media de 16 ganglios totales (rango 10 - 32) en el nivel N1(13).

En 2014 Raymond O. et al. propone un método de disección ganglionar intrapulmonar en especímenes en formalina para una mayor obtención de estos, siguiendo como referencia la distribución anatómica de los bronquios. En este estudio obtuvo un aumento significativo del número de ganglios recuperados en la pieza quirúrgica pasando de 0-5 a 0-17 ($p:0,0003$). Este trabajo también tuvo como intención entrenar a un grupo de patólogos sobre la técnica de disección en el pulmón debido a que ellos son realmente los especialistas que manejan los especímenes quirúrgicos(14).

Matthew P. et al. en 2021 hace un análisis retrospectivo del impacto positivo en la SG en los pacientes en los cuales se implementó el kit como una herramienta para obtener mayor número de ganglios mediastinales, encontrando un aumento de los pacientes R0, secundario a una mejora en la calidad de la estadificación(15). Matthew P. et al. publicó en 2017 un estudio retrospectivo con 2047 pacientes llevados a cirugía R0, en el cual describe la SG, en diferentes grupos de disección ganglionar mediastinal e intrapulmonar, demostrando un aumento significativo al hacer una disección más amplia, sin embargo, no describen número de estos y tampoco cuales de estas estaciones fueron examinadas(16). Zihuai Wang et al. publica un metaanálisis en 2020, en el cual buscaron la diferencia entre la subclasificación de los N1, encontrando que los ganglios intrapulmonares de las estaciones 12, 13 y 14 presentan una mejor supervivencia global comparado con los hiliares (10) e interlobar (11) HR 1.80, 95% CI 1.57–2.07; $P < 0.001$; $I^2 = 0\%$ (17). Yokihiro Yoshida et al. publica un trabajo retrospectivo en 2020 con 249 pacientes con cáncer de pulmón N1 positivos en el cual muestra una supervivencia global del 79.8% en el subgrupo de pacientes con solo estaciones 13 y 14 positivas, siendo significativa cuando se comparó con las estaciones 10, 11 y 12(18).

Podemos observar la importancia que reviste la inclusión de los ganglios intrapulmonares en el análisis histopatológico del espécimen quirúrgico en cáncer de pulmón y la concientización del grupo de patólogos sobre la realización rutinaria de esta actividad. Todo esto, con el fin de mejorar la calidad en la estadificación patológica y como resultado, ofrecer un tratamiento más específico con una mejor supervivencia global y un posible periodo libre de enfermedad.

En nuestro país no se contaba con la evaluación histopatológica de los ganglios intrapulmonares ni con reportes en la literatura sobre este tema, por esto, se realizó una investigación multicéntrica que describió

claramente la técnica de recolección en el espécimen en fresco por parte de los cirujanos de tórax en el postoperatorio inmediato.

Con este trabajo no se pretendió modificar ninguna conducta de manejo en los pacientes intervenidos, dado que el manejo postoperatorio se ciñó a las guías de manejo internacionales actualmente vigentes, es decir, si cualquier estación ganglionar intrapulmonar (12, 13 y/o 14) resultaron positivas fueron considerados como N1 positivos y se dió el manejo correspondiente.

PROBLEMA DE ESTUDIO

El cáncer del pulmón es el segundo cáncer con mayor incidencia a nivel mundial y el cáncer con mayor tasa de mortalidad (1). Los pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña en los estadios 0 a IIB se benefician de manejo quirúrgico inicial y adyuvancia con quimioterapia sí insospechadamente presentan compromiso ganglionar en cualquier nivel. En cáncer de pulmón la vía inicial de diseminación es linfática, siendo los ganglios intrapulmonares (niveles 14, 13 y 12) el primer paso y continuando hacia los hiliares e interlobares, niveles 10 y 11 respectivamente con posterior compromiso de los localizados en el mediastino (5). La adecuada estadificación es influenciada por la rigurosidad con la que se realiza la búsqueda de enfermedad más allá de la lesión primaria, como lo es descartar metástasis en los ganglios linfáticos, dado que estos son el principal foco de diseminación tumoral. Esta precisión es el resultado del trabajo conjunto entre cirujanos torácicos y patólogos en la búsqueda activa de malignidad a nivel ganglionar (7). En la actualidad se ha observado que hasta el 90% de los reportes de patología definitiva no tienen en cuenta las estaciones ganglionares intrapulmonares 12, 13 y 14 generando así un vacío en la información (4).

Durante la intervención quirúrgica los cirujanos torácicos no realizan la disección intrapulmonar y solo disecan las estaciones número 10 y 11 de manera rutinaria y eventualmente la 12 en el intraoperatorio para evitar alterar la relación del tumor con las estructuras circundantes y cambiar la estadificación final, esto es especialmente importante cuando el tumor es de localización central (ubicado en los 2/3 más cercanos al hilio pulmonar) o con compromiso del bronquio lobar.

Se realizó una búsqueda científica estructurada, encontrando los artículos que hacen parte del marco teórico, los cuales, son de carácter retrospectivos. No hay estudios prospectivos y mucho menos ensayos clínicos. La mayoría de estos reportes presentan debilidad en la descripción acerca de la metodología implementada para la obtención de los ganglios linfáticos, tipo de disección al espécimen quirúrgico en el postoperatorio, no hay claridad en la técnica. Los dos estudios que mejor describen el porcentaje de sub-estadificación en los pacientes que se examinaron histopatológicamente los ganglios a nivel intrapulmonar, han demostrado que la positividad de estas estaciones ganglionares oscila desde 6.8% hasta 27%, lo que da como resultado que hasta un 27% aproximadamente de los pacientes considerados como N0 eran realmente N1(12,13). Como consecuencia de esta sub-estadificación surge la incógnita si se pudieran beneficiar de manejo adyuvante con quimioterapia, dado que según las guías actuales de manejo en cáncer de pulmón los pacientes con N1 positivo requieren adyuvancia, pero no hacen mención a este grupo en particular(7), sin embargo, se requieren más estudios con ganglios intrapulmonares positivos que se puedan sumar a la literatura mundial permitiendo ampliar las bases de datos y evaluar posibles desenlaces a largo plazo de estos pacientes.

Los estudios de los ganglios intrapulmonares metastásicos en cáncer de pulmón en estadios tempranos están presentando un crecimiento constante, debido a la sub-estadificación identificada en estos

pacientes, sin embargo, los reportes actuales son de carácter retrospectivo y en algunos de ellos no se aclara el método de recolección ni procesamiento de estos, configurando un vacío en la evaluación en los ganglios intrapulmonares. Por esto, la información actual no es suficiente para definir un porcentaje de compromiso ganglionar o adoptar un único método de recolección en los pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña en estadios tempranos que cambiaría la estadificación. Ninguno de estos estudios ha tenido en cuenta carcinomas in situ, ni los tumores neuroendocrinos.

En nuestra población no hay estudios que describan número de ganglios intrapulmonares metastásicos ni una aproximación al porcentaje de infraestadificación, debido a que la evaluación de las estaciones descritas no se realiza de manera rutinaria en los laboratorios de patología.

JUSTIFICACIÓN

Hay estudios en la literatura que demuestran el impacto positivo en la supervivencia global que tiene la realización de una disección ganglionar más amplia en cáncer de pulmón. En 2008 Kang CH et al. señaló que un mayor número de ganglios en los niveles N1 y N2, tienen una mayor supervivencia global a 5 años, encontrando un 63%-55% para el grupo N1 vs 44%-32% para el grupo N2 ($p < 0.005$), sin embargo, no especifican las estaciones en cada nivel(2). Las guías de manejo de la NCCN actualizadas en el 2021 indican un tratamiento con quimioterapia adyuvante en caso de compromiso ganglionar metastásico en el nivel N1(7), sin embargo, dada la escasez de estudios actualmente acerca de los ganglios intrapulmonares, estas guías no ofrecen recomendaciones específicas de manejo adyuvante en este grupo de pacientes. Un estudio de carácter retrospectivo realizado en China en el 2017 por Xing Wang et al. Reveló que la evaluación histopatológica de las estaciones 13 y 14 especialmente vs las 10 (hiliar) y 11

(interlobar), pueden tener impacto positivo en la supervivencia global a 5 años ($89 \pm 3\%$ vs. $77 \pm 4\%$, $p:0.027$), (19). Ahora que conocemos que en la población de un estudio hasta el 27% de estos pacientes en estadios 0, I y II que son llevados a cirugía inicialmente, pueden estar en un estadio patológico superior(13), y como resultado, recibiendo probablemente un manejo postoperatorio incorrecto al no administrar quimioterapia.

En nuestro país no contamos con un estudio que identifique la presencia de sub-estadificación debido a la no implementación del análisis histopatológico de los ganglios intrapulmonares. Teniendo en cuenta que no es una evaluación de rutina, se implementó una técnica estándar para la disección ganglionar intrapulmonar en el espécimen quirúrgico en fresco, es decir, inmediatamente después de finalizada la cirugía, en todos los casos y que permita su reproducción a futuro por los grupos de patología. Con este trabajo, se pretendió influenciar de manera positiva en dos aspectos muy importantes, los cuales son: optimizar la estadificación patológica y estimular a los grupos de patólogos a implementar la disección ganglionar intrapulmonar de manera rutinaria en este grupo de pacientes. También puede sentar las bases para ampliar la base de datos mundial de estadificación en cáncer de pulmón, lo que puede permitir estudiar el desenlace de los pacientes con esta nueva variable. Para la realización de este estudio, se convocó por primera vez en el país a un grupo importante de cirujanos de tórax con especial enfoque en el manejo de pacientes con cáncer de pulmón.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Describir el porcentaje de sub-estadificación de los pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña en estadio clínico 0, I y II identificados al evaluar histopatológicamente los ganglios intrapulmonares de las estaciones 12, 13 y 14.

Objetivos específicos

- Describir las características demográficas de los pacientes, del tumor (T) primario, tipo de estadificación preoperatoria y de cirugía.
- Describir el número de ganglios, estaciones intrapulmonares y extrapulmonares encontradas por paciente con cáncer de pulmón de célula no pequeña.
- Describir el resultado histopatológico de los ganglios, estaciones intrapulmonares y extrapulmonares encontradas por paciente con cáncer de pulmón de célula no pequeña.

PROPOSITO

Este estudio tuvo como propósito principal describir el porcentaje de pacientes que pueden quedar infraestadificados por no recibir la disección completa de todos sus ganglios intrapulmonares y secundario a este resultado, los cirujanos de tórax podrán sustentar o no en su práctica clínica la importancia de la disección de todas las estaciones del nivel ganglionar N1.

METODOLOGÍA

Tipo y diseño general del estudio

Estudio observacional, multicéntrico y descriptivo en una cohorte de pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de célula no pequeña.

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de célula no pequeña en estadio temprano (0, IA, IB, IIA, IIB) llevados a cirugía inicialmente con intención curativa por medio de cualquier técnica abierta o mínimamente invasiva a partir de la fecha de aprobación de este proyecto por parte del comité de ética médica.
- Pacientes con disección ganglionar de al menos tres estaciones N2, incluida la 7 y las estaciones 10 y 11 durante la intervención y 12, 13 y 14 con el espécimen quirúrgico en fresco, inmediatamente después de la intervención quirúrgica.
- Pacientes mayores de edad.
- Pacientes con adecuada estadificación prequirúrgica invasiva (TAC de tórax o EBUS, EUS o linfadenectomía por Video-mediastinoscopia, mediastinoscopia o VATS) o no invasiva (PET-CT, RMN, gammagrafía ósea o PET-CT con galio 68).

Criterios de exclusión

- Pacientes que hayan recibido quimioterapia o radioterapia preoperatoria
- Paciente sin estadificación prequirúrgica completa que permita tener un estadio clínico claro.
- Tumores centrales con compromiso bronquial que impida una adecuada disección ganglionar sin alterar la relación del tumor con las estructuras vecinas.

Instituciones participantes

- Clínica Reina Sofía - Bogotá D. C.
- Clínica Universitaria Colombia - Bogotá D. C.

- Instituto Nacional de Cancerología - Bogotá D. C.
- Fundación Santa Fé de Bogotá - Bogotá D. C.
- Fundación CardioInfantil, LaCardio - Bogotá D. C.
- Hospital Universitario San Ignacio - Bogotá D. C.
- Hospital Pablo Tobón Uribe - Medellín
- Clínica CardioVID - Medellín
- Clínica general del norte - Barranquilla

Tamaño de la muestra

No probabilístico o por conveniencia todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, logrando incluir 100 pacientes.

Muestreo y tasa de reclutamiento

Selección consecutiva de pacientes previa validación de criterios de inclusión.

Fuentes de información

Los datos sociodemográficos, clínicos, imagenológicos y patológicos se obtuvieron de la historia clínica en cada una de las instituciones participantes en el estudio y fueron registrados por cada cirujano de tórax tratante según el cuadro de variables definido en este protocolo.

Control de sesgos

Para mejorar la calidad de la información recolectada y evaluada se redujo el número de sesgos a través de las siguientes medidas:

- **Sesgos de selección:** Se utilizó criterios de inclusión y exclusión establecidos previamente a la evaluación de los pacientes. El carácter multicéntrico del estudio permitió la inclusión de pacientes con cáncer de pulmón en estadio temprano, manejados por cirujanos de tórax en instituciones de alta complejidad tanto del sector público como privado
- **Sesgos de información:** Todos los datos recolectados fueron obtenidos de las historias clínicas sistematizadas en cada una de las instituciones participantes. La información completa del cuestionario estándar de variables se registró por cada investigador en la tabla de Excel. Se realizó un monitoreo periódico por el investigador principal que permitió validar la completitud en el registro de datos.

Variables

Nombre	Definición conceptual	Indicador	Escala de medición
Edad	Duración de la existencia medida en unidades de tiempo	Número de años cumplidos al momento de la cirugía	Continua - Discreta: Años
Género	Género con el cual se identifica el paciente	Género del paciente: - Femenino - Masculino - Otro	Cualitativa - Nominal: Género
Historia de tabaquismo	Antecedente de consumo de cigarrillo medido por un índice	Índice paquete año (IPA) basado en la fórmula: (# cigarrillos al día x # años fumando) / 20. < 20 ≥ 20	Cualitativa - Nominal - Dicotómica: IPA

Estadificación prequirúrgica	Métodos utilizados para delimitar la enfermedad y encontrar o descartar extensión a otros sistemas de la misma	Estudios realizados previamente a la cirugía - Tomografía por emisión de positrones (PET-CT) - Resonancia magnética nuclear de cerebro (RMN) - Tomografía axial computarizada (TAC) - Fibrobroncoscopia (FBC) - Ultrasonido endoscópico (EUS) - Ultrasonido endobronquial (EBUS) - Mediastinoscopia – Videomediastinoscopia	Cualitativa - Nominal: Técnica utilizada
Localización del tumor	Área anatómica del pulmón donde se ubica el tumor primario	Central (localizado en los dos tercios mediales del pulmón, dividiendo el hemitórax en la TAC en 3 espacios tanto en el corte axial como coronal, utilizando líneas circunferenciales desde el hilio pulmonar ipsilateral) o periférico (localizado en el tercio externo del pulmón, visto en la TAC en 3 espacios tanto en el corte axial como coronal, utilizando líneas circunferenciales desde el hilio pulmonar ipsilateral);	Cualitativa - Nominal - Dicotómica: Localización tomográfica
Lóbulo y segmento	Lobulo o segmento pulmonar donde se localiza el tumor primario	Lóbulo y segmento: Superior derecho (B1, B2 y B3), medio derecho (B4 y B5), inferior derecho (B6, B7, B8, B9 y B10), superior izquierdo (B1-2, B3, B4 y B5), inferior izquierdo (B6, B7-8, B9 y B10).	Cualitativa - Nominal: Lóbulo y segmento pulmonar

Tamaño del tumor (Tp)	Diámetro mayor del tumor primario	Se tomará el diámetro mayor en centímetros registrado en el reporte de patología para los invasivos encasillándolos en los grupos T del TNM 8va edición y si es un tumor in situ se reportará con sus siglas Tis y si es Minimamente invasor sus siglas son mi. T: Tis Tmi Hasta 1 cm > 1-2 cms > 2-3 cms > 3-4 cms > 4-5 cms > 5-6 cms > 6-7 cms	Cuantitativa - Discreta - intervalo: Centímetros
Estructuras comprometidas	Extensión directa del tumor primario	Invasión tumoral macroscópica vista en cirugía o cambios pulmonares asociados: - Bronquio fuente - Pleura visceral - Neumonitis obstructiva - Pleura parietal - Pared torácica - Nervio frénico - Pericardio parietal - Nódulo pulmonar en el mismo lóbulo del primario - Ninguno	Cualitativa - Nominal: Estructuras comprometidas
Compromiso ganglionar patológico (Np)	Extensión de la enfermedad a través de los vasos linfáticos hacia los ganglios linfáticos	Se tomarán los datos del reporte de patología final. Si los ganglios son positivos para metástasis a nivel intrapulmonar o hiliar (N1), mediastino ipsilateral (N2 oculto) y sin ganglios metastásicos (N0).	Cualitativa - Ordinal: Estaciones ganglionares
Número de ganglios positivos en la estación 10	Ganglios con enfermedad tumoral	Número de ganglios metastásicos en la estación 10 reportados en la patología final. Los fragmentos ganglionares metastásicos reportados en la patología serán considerados como un (1) ganglio.	Cuantitativa - Discreta: Número de ganglios
Número total de ganglios en la estación 10	Ganglios disecadas durante la cirugía	Número total de ganglios de ganglios de las estación 10 reportados en la patología final. Los fragmentos ganglionares metastásicos y no metastásicos reportados en la patología serán considerados por separado como un (1) ganglio.	Cuantitativa - Discreta: Número de ganglios

Número de ganglios positivos en la estación 11	Ganglios con enfermedad tumoral	Número de ganglios metastásicos en la estación 11 reportados en la patología final. Los fragmentos ganglionares metastásicos reportados en la patología serán considerados como un (1) ganglio.	Cuantitativa - Discreta: Número de ganglios
Número total de ganglios en la estación 11	Ganglios disecadas durante la cirugía	Número total de ganglios de ganglios de las estación 11 reportados en la patología final. Los fragmentos ganglionares metastásicos y no metastásicos reportados en la patología serán considerados por separado como un (1) ganglio.	Cuantitativa - Discreta: Número de ganglios
Número de ganglios positivos en la estación 12	Ganglios con enfermedad tumoral	Número de ganglios metastásicos en la estación 12 reportados en la patología final. Los fragmentos ganglionares metastásicos reportados en la patología serán considerados como un (1) ganglio.	Cuantitativa - Discreta: Número de ganglios
Número total de ganglios en la estación 12	Ganglios disecadas durante la cirugía	Número total de ganglios de ganglios de la estación 12 reportados en la patología final. Los fragmentos ganglionares metastásicos y no metastásicos reportados en la patología serán considerados por separado como un (1) ganglio.	Cuantitativa - Discreta: Número de ganglios
Número de ganglios positivos en la estación 13	Ganglios con enfermedad tumoral	Número de ganglios metastásicos en la estación 13 reportados en la patología final. Los fragmentos ganglionares metastásicos reportados en la patología serán considerados como un (1) ganglio.	Cuantitativa - Discreta: Número de ganglios
Número total de ganglios en la estación 13	Ganglios disecados durante la cirugía	Número total de ganglios de ganglios de la estación 13 reportados en la patología final. Los fragmentos ganglionares metastásicos y no metastásicos reportados en la patología serán considerados por separado como un (1) ganglio.	Cuantitativa - Discreta: Número de ganglios
Número de ganglios positivos en la estación 14	Ganglios con enfermedad tumoral	Número de ganglios metastásicos en la estación 14 reportados en la patología final. Los fragmentos ganglionares metastásicos reportados en la patología serán considerados como un (1) ganglio.	Cuantitativa - Discreta: Número de ganglios

Número total de ganglios en la estación 14	Ganglios disecados durante la cirugía	Número total de ganglios de la estación 14 reportados en la patología final. Los fragmentos ganglionares metastásicos y no metastásicos reportados en la patología serán considerados por separado como un (1) ganglio.	Cuantitativa - Discreta: Número de ganglios
Estaciones ganglionares evaluadas	Estaciones ganglionares disecadas durante la cirugía	Registrar las estaciones ganglionares disecadas durante la cirugía intrapulmonares y mediastinales: - Pulmón derecho: 2R, 3aR, 3pR, 4R, 7, 8R, 9R, 10R, 11R, 12R, 13R y 14R. - Pulmón izquierdo: 3aL, 4L, 5, 6, 7, 8L, 9L, 10L, 11L, 12L, 13L y 14L.	Cualitativa - Nominal: Estaciones ganglionares mediastinales
Número total de ganglios mediastinales (N2)	Ganglios localizados en el mediastino	Número total de ganglios en las estaciones de N2 (mediastinal ipsilateral) reportados en la patología definitiva. Los fragmentos ganglionares metastásicos y no metastásicos reportados en la patología serán considerados por separado como un (1) ganglio si es corresponde al grupo metastásico y/o un (1) ganglio si corresponde al grupo no metastásico.	Cuantitativa - Discreta: Número de ganglios
Número de ganglios mediastinales positivos (N2)	Ganglios con enfermedad tumoral	Número de ganglios metastásicos en las estaciones de N2 (mediastinal ipsilateral) reportados en la patología definitiva. Los fragmentos ganglionares metastásicos reportados en la patología serán considerados como un (1) ganglio.	Cuantitativa - Discreta: Número de ganglios
Disección mediastinal intraoperatoria	Tipo de disección mediastinal oncológica realizada para estadificar adecuadamente el mediastino	- Disección mediastinal sistemática - Disección mediastinal lóbulo específica - Muestreo ganglionar sistemático	Cualitativa - Nominal: Técnica utilizada
Estadio clínico	Categoría clínica del estado de la enfermedad	Basada en la octava edición del TNM en cáncer de pulmón, los hallazgos pre e intraoperatorios (2017).	Cualitativa - Ordinal: Estadio clínico

Estadio patológico	Categoría patológica del estado de la enfermedad	Basada en la octava edición del TNM en cáncer de pulmón y el reporte de patología final (2017).	Cualitativa - Ordinal: Estadio patológico
Tipo histológico	Características histopatológicas de los tipos y/o subtipos del tumor	Definida por la clasificación del 2015 por la Organización Mundial de la Salud para los tumores del pulmón	Cualitativa - Nominal: Características histológicas
Tipo de resección quirúrgica	Cirugía realizada como método terapéutico	- Segmentectomía anatómica - Lobectomía - Lobectomía en manguito - Bilobectomía - Neumonectomía	Cualitativa - Nominal: Resección realizada
Abordaje quirúrgico	Vía de acceso a través del tórax para realizar la cirugía	- Cirugía por Videotoroscopia (VATS) - Toracotomía - Cirugía toracoscópica por Robot (RATS)	Cualitativa - Nominal: Técnica quirúrgica

Definición operacional (práctica actual)

Todo paciente con cáncer de pulmón de célula no pequeña en estadio temprano (0, I y II) que cumplió los criterios de inclusión fueron llevados a cirugía con intención curativa, teniendo en cuenta que este es el tratamiento de elección en este grupo según las guías internacionales. Se utilizó el mapa linfático propuesto por The International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) en 2009. Iniciada la intervención quirúrgica se realizó la disección mediastinal que contemple 3 estaciones como mínimo, incluyendo la 7 (subcarinal) en todos los casos, así como lo recomienda la última actualización 2021 de las guías sobre cáncer de pulmón de The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para una adecuada estadificación mediastinal. La disección ganglionar de las estaciones hilar 10 e interlobar 11 (recordando que en el lado derecho hay un 11s (superior) localizado entre el bronquio para el lóbulo superior y el bronquio intermedio, y 11i(inferior) localizado entre el bronquio del lóbulo medio y el

inferior; el lado izquierdo tiene una única estación entre los bronquios del lóbulo superior e inferior) se realizó durante la cirugía. También, se realizó durante la intervención quirúrgica la disección de los ganglios en la estación 12 (adyacentes al bronquio lobar) durante las lobectomías y 13 (adyacente al bronquio segmentario) en las segmentectomías de ser necesario para obtener una adecuada exposición de las estructuras a seccionar.

Una vez se finalizado el procedimiento quirúrgico, es decir, extraída la pieza quirúrgica y suturada la herida de piel del paciente, se inició la disección ganglionar de las estaciones intrapulmonares en el espécimen quirúrgico en fresco. Se generó tracción del margen de resección bronquial hacia el cirujano para mejorar la disección peribronquial utilizando una tijera de metzenbaum, la cual siguió la trayectoria de los bronquios de proximal hacia distal hasta obtener los ganglios intrapulmonares de las estaciones 12, 13 y 14 (adyacente al bronquio subsegmentario) (*figura 1*) respectivamente en las lobectomías, bilobectomías y neumonectomías, y 13 y 14 en las segmentectomías. Este proceso se realizó con cada bronquio hasta obtener las estaciones mencionadas. fueron empacadas y rotuladas de manera individual según cada estación para ser enviadas a patología. Con el reporte de patología definitiva se evaluó el porcentaje de pacientes con ganglios intrapulmonares positivos y como consecuencia se obtuvo el porcentaje de sub-estadificación al tener en cuenta las estaciones 12, 13 y 14.

Procedimiento para la recolección de información

Se diseñó un formato de recolección de datos en el software de EXCEL que incluye todas las variables de interés listadas anteriormente (antecedentes médico-quirúrgicos, variables clínicas, demográficas y reportes de patología). El cirujano de tórax tratante recolectó esta información de la historia clínica de los pacientes previa validación de los criterios de inclusión.

Conducción del estudio

Se llevó a cabo un consenso no formal de expertos (15 cirujanos de tórax participantes) al inicio del diseño de este protocolo con el fin de socializar los siguientes aspectos que hacen parte de la definición operacional (previamente descrita):

- 1- Método de recolección de los ganglios de la pieza quirúrgica.
- 2- Mapa ganglionar, para identificar y referenciar adecuadamente cada estación ganglionar.
- 3- Variables a incluir y método de recolección de datos a través de un formato de EXCEL.

Cada uno de los cirujanos realizó la captación inicial del paciente desde su valoración en la consulta externa. Una vez validados los criterios de inclusión se incluyeron los pacientes en el estudio. Teniendo en cuenta el carácter ambispectivo del estudio, los pacientes operados posterior al consenso de expertos serán incluidos, debido a que cumplen con los objetivos del estudio y con la uniformidad del proceso de evaluación. Los datos fueron capturados en el software de EXCEL como se mencionó anteriormente. El investigador principal validó periódicamente la completitud y calidad de los datos registrados durante la ejecución del estudio.

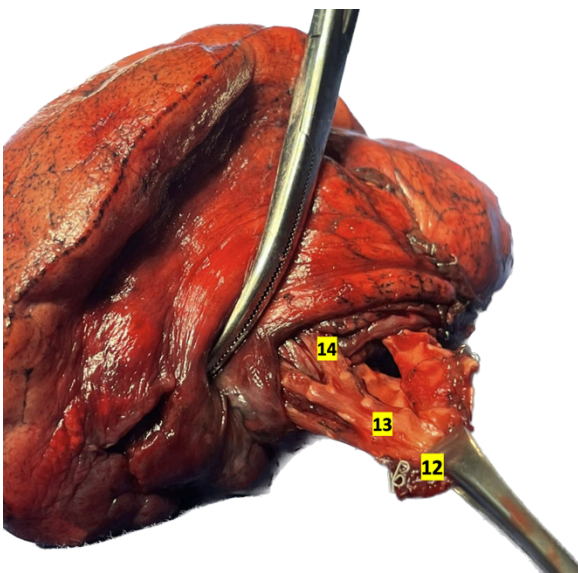


Figura 1. Anatomía de los ganglios intrapulmonares: Resultado después de la disección de los ganglios linfáticos de las estaciones intrapulmonares en un espécimen de lobectomía. Las estaciones ganglionares intrapulmonares se encuentran identificadas por su respectivo número.

PLAN DE ANÁLISIS

Los datos del estudio se recogieron de las historias clínicas y se gestionaron mediante EXCEL. Las variables categóricas se presentaron en valores absolutos y porcentajes. Las variables continuas se resumieron mediante medidas de tendencia central (media o mediana) acompañadas de sus correspondientes medidas de dispersión: Desviación estándar (DE) o rangos intercuartílicos (RIC), según las características de la distribución de estas variables; la distribución se probó mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Para el análisis de datos categóricos con respuesta dicotómica, se construyeron tablas de contingencia 2x2 y se evaluó la independencia con el estadístico Chi2 y la prueba exacta de Fisher. En variables con más de dos categorías de respuesta (nominal u ordinal), se ajustaron modelos de regresión logística multinomial para determinar la independencia entre las covariables de interés. En el contraste de hipótesis, el valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Los datos se analizaron utilizando Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) (IBM Corp. Released 2010. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 19.0. Armonk, NY: IBM Corp.) con el apoyo de un equipo estadístico.

ASPECTOS ÉTICOS

Esta investigación cumple con lo establecido en la Resolución 8430 de 1993 y de acuerdo con su artículo 11 se clasifica en la categoría estudio sin riesgo. Igualmente adopta las normas de Buena Prácticas Clínicas (BPC) que tienen dimensiones internacionales de calidad científica y ética, que están reflejadas en el diseño, realización, registro y redacción. Además, se ajusta a la declaración de Helsinki y a las pautas éticas para la investigación biomédica preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas –CIOMS).

Con el propósito de respetar los principios éticos para la investigación médica que involucra sujetos humanos, incluyendo la investigación respecto a material y datos identificables, se tomarán las siguientes acciones.

- La responsabilidad del estudio es del investigador principal.
- Todos los procedimientos de la investigación serán realizados por profesionales calificados, idóneos y competentes desde el punto de vista clínico.
- Los investigadores involucrados en el estudio no tienen conflictos de interés.
- Los resultados serán publicados en revistas de carácter científico y académico, haciendo referencia a datos generales y no a pacientes en particular.
- Tendrán acceso a los instrumentos de la investigación únicamente los investigadores involucrados en el estudio y los monitores del mismo.
- El proyecto de investigación será presentado para revisión y aprobación de cada una de las instituciones participantes en el estudio.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Programación										Fecha
	2021				2022			2023			
Construcción del protocolo (incluye, instrumentos, bases de datos, etc)											1/Ago/2021 a 31/dic/2021
Revisión y aprobación por el grupo de investigadores											1/ene/2022 a 31/ene/2022
Presentación para la aprobación a la comisión y comité de ética											1/feb/2022 a 28/feb/2022
Reclutamiento y selección de los sujetos de estudio											1/sep/2021 a 31/Marzo/2023
Recolección de datos											1/sep/2021 a 31/Marzo/2023
Análisis estadístico											1/Abr/2023 a 31/Abr/2023
Escritura y sometimiento de artículo											1/May/2023 a 30/jun/2023
Divulgación											1/jul/2023 a 31/jul/2023

PRESUPUESTO GLOBAL

RUBROS	FUENTES		TOTAL
	PERSONAL	PATROCINIO	

Recurso humano	450.000	0	450.000
Asesoría epidemiólogo	400.000	0	400.000
Insumos - Equipos	200.000	0	200.000
Papelería - Impresiones	400.000	0	400.000
Logística - Transporte	300.000	0	300.000
Material bibliográfico	200.000	0	200.000
Total			

RESULTADOS

En este estudio se incluyeron 100 pacientes con cáncer de pulmón en estadio temprano que se sometieron a manejo quirúrgico con disección ganglionar intrapulmonar con el espécimen en fresco, el 76% eran mujeres, la edad promedio fue de $67 \pm 10,9$ años. el 58% tenía antecedentes de tabaquismo, de estos, el 46,5 % tenía >20 paquetes/año, (*Tabla 2*). Todos los pacientes incluidos fueron estadificados con tomografía computarizada (TC) de tórax, el 91 % con tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/TC), el 8 % con mediastinoscopia y 5 % con ecografía endobronquial aspiraciones (EBUS – Endobronchial Ultrasonography). El 74% fueron adenocarcinomas, el 6% carcinoma de células escamosas y el 20% tumores neuroendocrinos (15% carcinoides típicos y 5% carcinoides atípicos) (*tabla 3*). El 75% de los pacientes incluidos eran pT1, el 43% tenían tumores centrales y el 60% de GIP metastásico se produjo en tumores centrales. Además, los tumores se localizaron en los lóbulos superiores en el 49% de los pacientes y el 47% en los lóbulos inferiores. El tipo de resección más frecuente fue la lobectomía en el 91% de los pacientes, la segmentectomía en el 8% y la bilobectomía en un paciente. La disección y recolección de GL en la lobectomía y la segmentectomía fue similar, una mediana de GL de 15 (IQR10-26) (n: 8) y 15 (IQR5-24) (n: 91) respectivamente.

Se realizó linfadenectomía sistemática en el 63% de los pacientes. El 60% de todos los casos fueron estadios patológicos IA y el 15% IB. Además, el 25 % de los pacientes presentaron aumento en la estadificación después del manejo quirúrgico: El 9 % tuvo presentó aumento en su estadio por adenopatías mediastínicas positivas (N2), convirtiéndose en estadios IIIA; el 5 % tuvo aumento la estadificación debido a ganglios linfáticos N1 positivos (2 con estaciones metastásicas 10 u 11 y 3 con GIP metastásica); El 11% por otras características como tamaño tumoral o afectación pleural. Ninguno de los pacientes con tamaño tumoral menor de 1 cm tuvo metástasis N1 (0/8); mientras que el 8,7% (4/46) de los pacientes con tamaño tumoral entre 1 - 2 cm y el 4,8% (1/21) entre 2 - 3 cm presentaban enfermedad metastásica N1. La metástasis N1 estuvo presente en el 9,8% de las mujeres y el 5% de los hombres. la mediana del número de ganglios recolectados en todos los pacientes (n:100) fue de 15 (IQR9.25 – 25.5), en pacientes con pN0 fue de 15 (IQR8 - 24), y en pacientes con ganglios metastásicos se presentaron los siguientes resultados: pN1 tuvo una mediana de 13 (IQR10.25 – 26.25) y pN2 tuvo una mediana de 22 (IQR10 – 26.5).

En cuanto a la GIP, se obtuvo confirmación histopatológica de la presencia de ganglios linfáticos en las tres estaciones intrapulmonares al mismo tiempo en el 36% de los pacientes y en al menos una estación intrapulmonar en el 85% de los casos. Mientras tanto, la confirmación histopatológica estuvo presente en 10 GIP pero 2 eran pN2 y 5 tenían las estaciones 10 u 11 con compromiso metastásico. La estación intrapulmonar con mayor porcentaje de metástasis ganglionar fue la estación 14. El 3,2% (3/91) de los pacientes incluidos sin metástasis N2, tenían ganglios metastásicos de las estaciones 12, 13 o 14 , y el aumento en el estadio fue determinado exclusivamente por los GIP, *Tabla 4*. Los nódulos pulmonares de estos 3 pacientes tenían un tamaño entre 1-2 cm, todos estaban en los lóbulos inferiores, 2 con localización central, 2 eran adenocarcinoma y uno era un carcinoide típico. Además, dos de estos

pacientes tenían un PET-TC preoperatorio y ninguno de estos casos presentó una lesión hipermetabólica distinta del tumor primario.

Tabla 2. Características de los pacientes.

PACIENTES	N=100 (%)
PARÁMETRO	
GÉNERO	
MUJER	76
HOMBRE	24
AÑOS, EDAD	67 [± 10]*
TABAQUISMO	
YES	58 (58)
NO	42 (42)
MÉTODO DE ESTADIFICACIÓN	
TC	100 (100)
PET	91 (91)
VM	80 (80)
EBUS	5 (5)
ESTADIO PATOLÓGICO	
IA	60 (60)
IB	15 (15)
IIA	5 (5)
IIB	10 (10)
IIIA	10 (10)
LÓBULO	
LÓBULOS SUPERIORES	49 (49)
LÓBULOS INFERIORES	47 (47)
LÓBULO MEDIO	4 (4)
LOCALIZACIÓN	
CENTRAL	43 (43)

PERIFÉRICO	57 (57)
PN	
N0	83 (83)
N1	8 (8)
N2	9 (9)
PACIENTES CON TEJIDO GANGLIONAR PRESENTE	
10	75 (75)
11	88 (88)
12	85 (85)
13	78 (78)
14	39 (39)
IPLN METÁSTASIS	10 (10)
GIP (+) ÚNICO	3 (3)
GIP (+) AND 10-11 (+)	5 (5)
GIP (+) AND PN2 (+)	2 (2)
AUMENTO DE ESTADIFICACIÓN	25 (25)
N2	9 (9)
N1	5 (5)
10, 11	2 (2)
12, 13, 14	3 (3)
OTROS	11 (11)

TC: tomografía computarizada; PET: tomografía por emisión de positrones; VM: Videomediastinoscopia; EBUS: ecografía endobronquial; LN: ganglio linfático; IPLN. Ganglio linfático intrapulmonar, pN: Ganglio linfático patológico.

* Media

Tabla 3. Metástasis ganglionares según el nivel ganglionar.

CARACTERÍSTICAS	METÁSTASIS GANGLIONAR N			VALOR-P	TOTAL (N = 100)
	N0 (n = 83) n (%)	N1 (n = 8) n (%)	N2 (n = 9) n (%)		
GÉNERO					
FEMENINO	64 (0,64)	7 (0,07)	5 (0,05)	0,259	76 (0,76)

MASCULINO	19 (0,19)	1 (0,01)	4 (0,04)		24 (0,24)
EDAD, AÑOS					
18 A 64	32 (0,32)	2 (0,02)	5 (0,05)	0,426	39 (0,39)
65 +	51 (0,51)	6 (0,06)	4 (0,04)		61 (0,61)
TABAQUISMO					
SI	50 (0,50)	4 (0,04)	4 (0,04)	0,588	58 (0,58)
NO	33 (0,33)	4 (0,04)	5 (0,05)		42 (0,42)
TAMAÑO DEL TUMOR (CM)					
< 1	8 (0,08)	0	0	0,070	8 (0,08)
>1 - 2	40 (0,40)	4 (0,04)	2 (0,02)		46 (0,46)
> 2 – 3	19 (0,19)	1 (0,01)	1 (0,01)		21 (0,21)
> 3 – 4	9 (0,09)	1 (0,01)	3 (0,03)		13 (0,13)
> 4 – 5	4 (0,04)	1 (0,01)	3 (0,03)		8 (0,08)
> 5 - 6	3 (0,03)	1 (0,01)	0		4 (0,04)
LÓBULO					
SUPERIORES	44 (0,44)	3 (0,03)	2 (0,02)	0,222	49 (0,49)
INFERIORES	36 (0,36)	4 (0,04)	7 (0,07)		47 (0,47)
MEDIO	3 (0,03)	1 (0,01)	0		4 (0,04)
SUBTIPO HISTOLÓGICO					
ADENOCARCINOMA	61 (0,61)	5 (0,05)	8 (0,08)	0,175	74 (0,74)
CARCINOIDE TÍPICO	13 (0,13)	1 (0,01)	1 (0,01)		15 (0,15)
CARCINOMA ESCAMOCELULAR	6 (0,06)	0	0		6 (0,06)
CARCINOIDE ATÍPICO	3 (0,03)	2 (0,02)	0		5 (0,05)
DISECCIÓN MEDIASTINAL					
SISTEMÁTICA	52 (0,52)	5 (0,05)	6 (0,06)	0,971	63 (0,63)
LÓBULO-ESPECÍFICA	31 (0,31)	3 (0,03)	3 (0,03)		37 (0,37)

Tabla 4. Características de los pacientes con aumento en la estadificación exclusivamente por metástasis en ganglios intrapulmonares.

PACIENTE	GÉNERO	EDAD, AÑOS	SUBTIPO HISTOLÓGICO	TAMAÑO DEL TUMOR	LOCALIZACIÓN DEL TUMOR (CENTRAL O PERIFÉRICO)	METÁSTASIS EN GIP	ESTADIO PATOLÓGICO SIN GIP	ESTADIO PATOLÓGICO CON GIP
PACIENTE #1	Mujer	59	CT	1 – 2 cm	Central	12(-), 13(-), 14(+)	IA	IIB
PACIENTE #2	Mujer	61	ADC	1 – 2 cm	Central	12(+), 13(-), 14(-)	IA	IIB
PACIENTE #3	Mujer	71	ADC	1 – 2 cm	periférico	12(-), 13(-), 14(+)	IA	IIB

ADENOCARCINOMA (ADC), CARCINOIDE TÍPICO (CT), GANGLIO INTRAPULMONAR (GIP).

DISCUSIÓN

La información sobre la técnica de disección/recolección y porcentaje de metástasis en GIP es escasa. Este es el primer estudio hasta la fecha centrado en el porcentaje de pacientes con aumento en la estadificación basado en GIP positivo en América del Sur. Osarogiagbon en 2014(14), describió una técnica para recolectar GIP con el espécimen en formalina siguiendo una ruta peribronquial. Este método demostró un aumento significativo en el número de ganglios recolectados, pasando de 0-5 a 0-17 ganglios ($p:0.0003$). Realizamos la recolección de GIP siguiendo el trayecto peribronquial como describe Osarogiagbon, pero en nuestros casos fue realizada por el cirujano de tórax en el espécimen en fresco en el mismo quirófano una vez finalizada la intervención quirúrgica como se describe en otras series (10,11,13).

Ramírez et al(4), describieron que la mediana de tiempo para la disección de GIP después de que el espécimen fue fijado en formalina en los primeros 10 casos fue de 44 minutos (rango: 25-80 minutos), después del décimo caso la mediana de tiempo fue de 15 minutos (rango: 10-30 minutos). Como grupo de cirujanos torácicos, creemos que la extracción de GIP en fresco es un procedimiento factible y seguro, pero no medimos la duración del procedimiento.

Mostramos que no todas las estaciones de GIP diseccionadas tenían confirmación de tejido de ganglio linfático; según el informe histopatológico, el 36% de los pacientes tenían tejido de ganglios linfáticos en las estaciones 12, 13 y 14 al mismo tiempo; la falta de GL fue del 15%, 22% y 61% en las estaciones 12, 13 y 14 respectivamente. Adicionalmente, encontramos una ausencia de GL del 29% en la estación 10 y del 12% en la 11. Esto también fue encontrado por Rena et al(13), quienes reportaron que la ausencia de tejido ganglionar fue del 17% en las estaciones 11-12 y 32 % en las estaciones 13-14. Además, Wang et al(20), reportaron que la ausencia de tejido ganglionar en las estaciones 12, 13 y 14 fue de 9,7%, 1,9% y 58,7% respectivamente. Tuvimos más pacientes sin GL en estaciones intrapulmonares que Rena,

especialmente en la estación 14, pero nuestros pacientes sin GIP fueron del 1,9% a 61%, resultados comparable con los informados por Wang.

En 2020, Deng et al(21), en una serie de 354 pacientes con CPCNP en estadio clínico IA que se sometieron a cirugía inicial, informaron que las estaciones 10, 11 y GIP tenían metástasis en 4,2%, 3,4% y 10,5%, respectivamente; por lo tanto, era más probable que GIP tuviera metástasis que otros ganglios linfáticos N1. En nuestro estudio, no hubo diferencia a pesar de que 3 de los 5 pacientes con pN1 tenían GIP metastásico. Asimismo, Rena et al(13), en un estudio de 596 pacientes con CPCNP resecado, encontraron que entre los pacientes con pN0, pN1 y pN2 la mediana del número de ganglios examinados fue de 16 (rango: 10-34), 17 (rango: 10-32) y 18 (rango: 11-36), respectivamente. En nuestro estudio, la mediana del número de ganglios recolectados en todos los pacientes 15 (IQR9.25 - 25.5), por ganglios metastásicos fue pN0 15 (IQR8 - 24), pN1 tuvo una mediana de 13 (IQR10.25 - 26.25). y pN2 tuvieron una mediana de 22 (IQR10 - 26,5). Como podemos ver, estos resultados son comparables con los reportados en la literatura actual. Sin embargo, vimos una diferencia importante entre el número de ganglios linfáticos por paciente, por lo que creemos que se debe usar un concepto más uniforme en los informes de patología y diferenciar los fragmentos de ganglios linfáticos de los ganglios completos. Esto puede explicarse por el hecho de que la mayoría de los informes histopatológicos de la vida real no describen si se trataba de un ganglio linfático completo o de un fragmento de ganglio linfático; En ocasiones, durante la disección del cirujano o del patólogo, los ganglios linfáticos pueden fragmentarse como explican Raymond et al(22), en su artículo sobre la técnica para maximizar el número de GL N1 recolectados. Por lo tanto, consideramos que los informes con números muy elevados de GIP probablemente no correspondan a un ganglio completo sino a fragmentos.

Lei B. et al(12). publicaron un estudio retrospectivo en 2021 con 234 pacientes llevados inicialmente a cirugía con intención curativa, identificando metástasis ganglionares en las estaciones 13 y/o 14 fue del

6,8%; por lo tanto, si estas estaciones no hubieran sido disecadas, estos pacientes habrían sido infraestadificados. Encontramos que el 3,2% (3/91) de los pacientes con CPCNP en estadio temprano, excluyendo N2 positivo, tenían aumento en su estadificación debido al compromiso metastásico de GIP. Estos pacientes cambian su estadio de IA a IIB. Estos pacientes tuvieron la oportunidad de recibir un tratamiento más específico basado en las guías internacionales debido al compromiso confirmado de pN1.

Además, Lei B. et al(12), evaluaron la relación entre la metástasis en ganglios N1 y el tamaño del tumor, mostrando que los tumores con un diámetro < 1 cm, 1-2 cm y 2-3 cm presentaban metástasis en ganglios linfáticos en 0%, 4,3%. y 7,6% respectivamente. Deng H. et al(21), encontraron que los tumores ≤ 1 cm, > 1 cm - $\leq 1,5$ cm, > 1,5 cm, tenían afectación de la GIP en 0%, 2,5% y 18% respectivamente. H. Konno et al(23), demostraron en 239 pacientes con tumores periféricos ≤ 2 cm, afectación de hasta el 14% de N1. En nuestro estudio encontramos resultados similares, obtuvimos 0% (0/8) de metástasis ganglionares en tumores < 1 cm, 9% (4/44) entre 1 - 2 cm y 5% (1/20) entre 2 - 3 cm. Abbas el at(24), reporta que en pacientes en estadio IA, el compromiso de N2 por skip metástasis es de 4% - 7%, valor superior al nuestro que fue de 1 paciente.

También se incluyeron tumores de localización central sin compromiso bronquial, ya que los reportes actuales solo incluyen lesiones periféricas (10,18,19). La localización central del tumor tenía más GIP metastásico que la localización periférica, y el diámetro medio era de 1,5 cm. Esto demuestra la importancia de realizar una disección de GIP en estos pacientes.

Algunos autores están preocupados por quién debe realizar la disección GIP; creemos que tanto el cirujano torácico como el patólogo juegan un papel importante en este proceso para lograr una estadificación más precisa (25); pero también creemos que el espécimen pulmonar resecado en frescos es más fácil de diseccionar.

Existen otros factores que se asocian a una mayor probabilidad de afectación de los ganglios linfáticos. Osarogiagbon R. et al(14) en un análisis multivariado encontraron que el género masculino y la histología diferente al adenocarcinoma tenían menos GIP metastásico. Por otro lado, Moulla Y. et al(26), en un estudio con 204 pacientes con CPCNP, en el análisis multivariado no encontraron que el tipo histológico fuera factor de riesgo para metástasis de GIP. Zhai W et al(27), encontraron que la proximidad del tumor primario a un bronquio segmentario aumentaba la probabilidad de compromiso de la GIP y recomienda una disección meticulosa. Existe una gran dificultad debido a la heterogeneidad de los estudios, algunos incluyen al adenocarcinoma como grupo de estudios (28), y otros que incluyen otros tipos histológicos, siendo el adenocarcinoma la histología que más predomina (12). En nuestra serie la afectación ganglionar N1 por subtipo histológico fue más frecuente en NET, obtuvimos un 6,8% en ADC y un 15% en NET. Los subtipos histológicos micropapilar y sólido han mostrado mayor número de adenopatías mediastínicas en comparación con el grupo lepidico-acinar-papilar, 12,3 ($\pm 10,0$) vs 11,9 ($\pm 7,5$) respectivamente(29) pero no existen estudios a la fecha que analicen el subtipo histológico en GIP. No analizamos el grado del tumor; sin embargo, nuestros resultados no mostraron una asociación estadísticamente significativa entre la edad, el sexo, el tabaquismo, el tamaño del tumor, la ubicación del lóbulo y el subtipo histológico con el riesgo de ganglios linfáticos metastásicos.

El tipo de resección pulmonar no ha tenido impacto en el número de recolección de ganglios linfáticos, Mattioli et al(30), analizaron un grupo de pacientes con cáncer de pulmón T1a que se sometieron a segmentectomía (n=46) y lobectomía (n=46) , encontraron una mediana de GL recolectados en N1 de 6 (4 – 7,5) y 7 (4,5 – 9,5) (p= 0,43), respectivamente. Encontramos una mediana de 15 (IQR5 - 24) en segmentectomías y de 15 (IQR10 - 26) en lobectomías. Por lo tanto, tampoco encontramos diferencias en el número de ganglios linfáticos disecados entre los tipos de resección pulmonar.

En 2015, la IASLC informó del impacto negativo en la SG cuando había afectación de los ganglios linfáticos y mostró que los pacientes en los que había metástasis en una sola estación N1 (N1a) frente a múltiples estaciones N1 (N1b), presentaban una SG a los 5 años de 59 vs. 50% ($p:0,0005$), respectivamente(6). En un metaanálisis realizado en 2021 sobre el pronóstico de N1, se encontró que los factores de peor pronóstico eran el mayor número de estaciones comprometidas y ganglios hiliares vs. intrapulmonares (HR 1,80, IC 95% 1,57 – 2,07; $P < 0,00$) (17). Smeltzer et al(31), en un estudio de cohorte prospectivo con una población de 110 pacientes con cáncer de pulmón que fueron sometidos a resección pulmonar, tratados con base en la estadificación en ese momento, y la pieza quirúrgica fue reevaluada en otro momento, los autores encontraron un 6% aumento en el nivel de N1, y el grupo con GIP positivo tenía 4,8 veces (IC 95%: 2,1, 10,9, $p: 0,0005$) riesgo de morir frente a aquellos sin metástasis. Wang et al(19), realizaron un estudio con 435 pacientes: 170 en el grupo de estudio en el que se examinaron rutinariamente las estaciones 10-14 vs 265 en el grupo control en el que solo se examinaron las estaciones 10-12, encontraron que el grupo de estudio tuvieron mejor SG y PLE (tasa de SG a 5 años, $89 \pm 3 \%$ frente a $77 \pm 4 \%$, $P= 0,027$; tasa de PLE a 5 años, $81 \pm 4 \%$ frente a $67 \pm 4 \%$, $P= 0,021$); Además, el análisis multivariante mostró que la recolección de ganglios linfáticos de las estaciones 13 y 14 tuvo un impacto significativo en la SG [hazard ratio (HR): 0,518; intervalo de confianza (IC) del 95 %, 0,298–0,898] y PLE (CRI, 0,590; IC del 95 %, 0,387–0,901). Por lo tanto, los pacientes que se sometieron a disección GIP y tenían pN0, tenían un verdadero pN0. De la misma forma, Yoshida et al(18), reportaron que la SG a 5 años, fue de 79,8%, 59,6%, 62,7% y 56,9% para los pacientes que se sometieron a disección de ganglios linfáticos de las estaciones 13-14, 12, 11 y 10, respectivamente. Adicionalmente encontraron que tenían menor PLE a 5 años adenocarcinomas vs carcinoma de células escamosas u otros subtipos (39% vs 54%, $p= 0.041$), por lo que tenían peor pronóstico si eran adenocarcinomas. Sun Y et al(32), en un estudio con 416 pacientes en estadio IA, no encontraron

diferencias en los grupos de PLE con tamaño tumoral $\leq 1,5$ cm (90,6% vs. 92,7%, $p = 0,715$). Las guías de manejo actuales para el manejo del cáncer de pulmón The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) en su versión 3 2023(33), The European Society of Medical Oncology (ESMO)(34) y The American Society of Clinical Oncology (ASCO)(35) recomiendan el uso de quimioterapia para pN1, sin embargo, no mencionan específicamente las GIP. Wang et al(20), compararon el uso de quimioterapia adyuvante basada en platino (4 ciclos) vs no administrarla en pacientes con GIP metastásico (n:76, estaciones 12-14 positivas, 10-11 negativas) (grupo quimioterapia= 43 vs no quimioterapia = 33) hubo un beneficio en la SG con la administración de quimioterapia adyuvante ($57,3 \pm 1,5$ vs $47,1 \pm 3,2$ meses, $P = 0,002$). La SG y PLE estaban fuera del alcance de nuestro estudio.

Las limitaciones de este estudio fueron el número de pacientes incluidos con el pequeño número de GIP metastásicos, la naturaleza descriptiva y retrospectiva del estudio. No incluimos el subtipo histológico, que tiene un papel importante en la metástasis de los ganglios linfáticos. La recolección de GIP se realizó en especímenes pulmonares en fresco y no comparamos estos métodos con muestras en formol. Del mismo modo, la heterogeneidad de los subtipos histológicos no permite comprender el comportamiento de la GIP en los demás.

CONCLUSIONES

La recolección de IPLN tiene un papel importante en la estadificación de pacientes con cáncer de pulmón en etapa temprana. La disección IPLN en fresco es un procedimiento factible y seguro. La tasa de IPLN metastásica en múltiples hospitales de diferentes ciudades de Colombia fue de 3,2%. Debido a estos hallazgos, estos pacientes recibieron quimioterapia adyuvante, que es el tratamiento estándar para la enfermedad metastásica N1. La afectación de IPLN en tumores < 1 cm es del 0%. Las mujeres tienen casi

el doble de casos de NL metastásico en nivel N1. El tipo de resección pulmonar (lobectomía vs segmentectomía) no muestra diferencia en el número de NL N1 recolectados. Se puede obtener IPLN hasta en un 85% de los casos y la estación 14 fue la más positiva para metástasis, por lo que es importante tratar de recolectar todas las estaciones de LN intrapulmonares. Necesitamos un mejor diseño de estudios que pueda concluir cuándo y cómo hacer una recolección de IPLN.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(1):7–33.
2. Kang CH, Ra YJ, Kim YT, Jheon SH, Sung S whan, Kim JH. The Impact of Multiple Metastatic Nodal Stations on Survival in Patients With Resectable N1 and N2 Nonsmall-Cell Lung Cancer. *Annals of Thoracic Surgery*. 2008;86(4):1092–7.
3. 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* [Internet]. 2009;4(5):568–77. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181a0d82e>
4. Ramirez RA, Wang CG, Miller LE, Adair CA, Berry A, Yu X, et al. Incomplete intrapulmonary lymph node retrieval after routine pathologic examination of resected lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(23):2823–8.
5. Kim AW. Lymph Node Drainage Patterns and Micrometastasis in Lung Cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;21(4):298–308.
6. 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. Vol. 10, *Journal of Thoracic Oncology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 1675–84.
7. The National Comprehensive Cancer Network. Non-Small Cell Lung Cancer. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN).
8. 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. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2006;30(5):787–92.
9. Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P. Complete resection in lung cancer surgery: Proposed definition. *Lung Cancer*. 2005;49(1):25–33.
10. Edwards JG, Chansky K, Van Schil P, Nicholson AG, Boubia S, Brambilla E, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Analysis of Resection Margin Status and Proposals for Residual Tumor Descriptors for Non–Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2020;15(3):344–59.
11. Osarogiagbon RU, Miller LE, Ramirez RA, Wang CG, O’Brien TF, Yu X, et al. Use of a surgical specimen-collection kit to improve mediastinal lymph-node examination of resectable lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2012;7(8):1276–82.
12. Bi L, Zhang H, Ge M, Lv Z, Deng Y, Rong T, et al. Intrapulmonary lymph node (stations 13 and 14) metastasis in peripheral non-small cell lung cancer. *Medicine*. 2021;100(27):e26528.
13. Rena O, Boldorini R, Papalia E, Turello D, Massera F, Davoli F, et al. Metastasis to subsegmental and segmental lymph nodes in patients resected for non-small cell lung cancer: Prognostic impact. *Annals of Thoracic Surgery*. 2014;97(3):987–92.
14. Raymond U. Osarogiagbon, MBBS, Ransome Eke, MBBS, Srishti Sareen, MBBS Cynthia Leary, PA, LaShundra Coleman, B.S., CPhT, Nicholas Faris, M. Div, Xinhua Yu MD PhD, and

- David Spencer MD. The impact of a novel gross dissection protocol on intrapulmonary lymph node retrieval from lung cancer resection specimens. *Ann Diagn Pathol*. 2014;18((4)):220–6.
15. Smeltzer MP, Faris NR, Fehnel C, Akinbobola O, Saulsberry A, Meadows-Taylor M, et al. Impact of a Lymph Node Specimen Collection Kit on the Distribution and Survival Implications of the Proposed Revised Lung Cancer Residual Disease Classification: A Propensity-Matched Analysis. *JTO Clin Res Rep*. 2021;2(4):100161.
 16. Smeltzer MP, Faris NR, Ray MA, Osarogiagbon RU. Association of pathologic nodal staging quality with survival among patients with non-small cell lung cancer after resection with curative intent. *JAMA Oncol*. 2018;4(1):80–7.
 17. Wang Z, Yang H, Hao X, Zhou J, Chen N, Pu Q, et al. Prognostic significance of the N1 classification pattern: A meta-analysis of different subclassification methods. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2021;59(3):545–53.
 18. Yoshida Y, Yotsukura M, Nakagawa K, Watanabe H, Motoi N, Watanabe SI. Surgical Results in Pathological N1 Nonsmall Cell Lung Cancer. *Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. 2021;69(4):366–72.
 19. 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* [Internet]. 2017;18(6):e411–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2017.05.001>
 20. Wang X, Yan S, Wang Y, Li X, Lyu C, Wang Y, et al. Adjuvant chemotherapy may improve outcome of patients with non-small-cell lung cancer with metastasis of intrapulmonary lymph nodes after systematic dissection of N1 nodes. *Chinese Journal of Cancer Research*. 2018;30(6):588–95.
 21. Deng HY, Zhou J, Wang RL, Jiang R, Qiu XM, Zhu DX, et al. Surgical Choice for Clinical Stage IA Non-Small Cell Lung Cancer: View From Regional Lymph Node Metastasis. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur>.
 22. Raymond C, Vieira A, Joubert P, Ugalde PA. Maximizing lymph node dissection from fresh lung cancer specimens. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2022 Jan 1;63(1).
 23. Konno H, Isaka M, Mizuno T, Kojima H, Ohde Y. P1.17-36 Analyses of Segmental and Intrapulmonary Lymph Node Metastases of Small-Sized Peripheral Solid Predominant Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Journal of Thoracic Oncology*. 2019 Oct;14(10):S622.
 24. Abbas G, Raza B, Abbas K, Lamb J, Toker A. Segment-specific lymph node dissection and evaluation during anatomical pulmonary segmentectomy. *Video Assist Thorac Surg*. 2021 Jun 1;6(June).
 25. Montagne F, Guisier F, Venissac N, Baste JM. The role of surgery in lung cancer treatment: Present indications and future perspectives—state of the art. Vol. 13, *Cancers*. MDPI AG; 2021.
 26. Moulla Y, Gradistanac T, Wittekind C, Eichfeld U, Gockel I, Dietrich A. Predictive risk factors for lymph node metastasis in patients with resected non-small cell lung cancer: A case control study. *J Cardiothorac Surg*. 2019 Jan 16;14(1).
 27. Zhai W, Duan F, Zheng Y, Yan Q, Dai S, Chen T, et al. Significance of accurate hilar and intrapulmonary lymph node examination and prognostication in stage IA-IIA non-small cell lung cancer, a retrospective cohort study. *World J Surg Oncol*. 2020 Sep 30;18(1).
 28. Zhang DG, Chen XC, Zhu D, Qin C, Dong J, Qiu X, et al. Intrapulmonary lymph node metastasis is common in clinically staged IA adenocarcinoma of the lung. *Thorac Cancer*. 2019 Feb 1;10(2):123–7.

29. Sung YE, Lee KY, Moon Y. The prognostic utility of the histologic subtype of stage I lung adenocarcinoma may be diminished when using only the invasive component to determine tumor size for tumor node metastasis (TNM) staging. *J Thorac Dis.* 2021 May 1;13(5):2910–22.
30. Mattioli S, Ruffato A, Puma F, Daddi N, Aramini B, Ovidio FD'. Does Anatomical Segmentectomy Allow an Adequate Lymph Node Staging for cT1a Non-small Cell Lung Cancer? 2011.
31. Smeltzer MP, Faris N, Yu X, Ramirez RA, Ramirez LEM, Wang CG, et al. Missed Intrapulmonary Lymph Node Metastasis and Survival After Resection of Non-Small Cell Lung Cancer. In: *Annals of Thoracic Surgery.* Elsevier USA; 2016. p. 448–53.
32. Sun Y, Zhang Q, Wang Z, Shao F. Clinical significance of intrapulmonary lymph node dissection in pathological stage IA non-small cell lung cancer: A propensity score matching analysis. *Thorac Cancer.* 2021 May 1;12(10):1589–97.
33. Kristina Gregory N, Miranda Hughes O, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bruno DS, et al. NCCN Guidelines Version 3.2023 Non-Small Cell Lung Cancer Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures [Internet]. 2023. Available from: <https://www.nccn.org/home/member->
34. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2017;28:iv1–21.
35. Pisters K, Kris MG, Gaspar LE, Ismaila N. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I-IIIa Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. 2022; Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00051>.