

Estadificación quirúrgica del cáncer de pulmón de células no pequeñas: ¿cuándo deberíamos realizar de rutina la resección de los ganglios supraclaviculares?

Surgical staging of non-small cell lung carcinoma: when should we routinely resect supraclavicular lymph nodes?

Ignacio Sastre , Manuel I. España , Roberto Ceballos , Mario E. F. Bustos 

Servicio de Cirugía
Torácica, Hospital
Privado Universitario de
Córdoba.
Argentina

Los autores declaran no
tener conflictos
de interés.
*Conflicts of interest
None declared.*

Correspondencia
Correspondence:
Ignacio Sastre.
E-mail:
ignaciosastrecirugia@
gmail.com

RESUMEN

Antecedentes: la evaluación precisa del estadio del carcinoma pulmonar luego del diagnóstico es esencial para la selección de una terapia apropiada.

Objetivo: describir las características de los pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas en los cuales la resección ganglionar supraclavicular permitiría detectar metástasis ganglionares no palpables (N3-supraclavicular).

Material y métodos: entre diciembre de 2016 y diciembre de 2019 se registraron los datos de pacientes a quienes se les realizó estadificación quirúrgica mediastinal para cáncer de pulmón de células no pequeñas mediante mediastinoscopia cervical y resección de los ganglios supraclaviculares.

Resultados: fueron incluidos 60 pacientes, (hombres 76,7%). La media tumoral fue de 4,7 cm y la de estaciones ganglionares evaluadas fue de $2,37 \pm 1,44$ (DS). En todos se realizó la resección ganglionar supraclavicular y el resultado fue positivo para malignidad epitelial en 21 casos (35%). De los 21 casos N3-supraclavicular, 2 pacientes se registraron como skip metástasis; el resto se asoció a enfermedad mediastinal N2 ($p=0,0424$). Se observó una asociación significativa entre la presencia de tumor central y de N3-supraclavicular ($p=0,0148$).

Conclusión: se sugiere realizar la resección ganglionar supraclavicular en pacientes con sospecha o confirmación de enfermedad ganglionar N2 y tumores centrales, antes de considerar un enfoque terapéutico multimodal que incluya la cirugía.

■ **Palabras clave:** carcinoma de células no pequeñas, biopsia ganglionar

ABSTRACT

Background: Accurate staging after the diagnosis of lung carcinoma is essential to select an appropriate therapy.

Objective: The aim of the present study is to describe the characteristics of patients with non-small cell lung carcinoma in whom supraclavicular lymph node resection would detect non-palpable (N3 supraclavicular disease) lymph node metastases.

Material and methods: Data from patients undergoing mediastinal surgical staging for non-small cell lung cancer using cervical mediastinoscopy and resection of supraclavicular lymph nodes were collected between December 2016 and December 2019.

Results: A total of 60 patients were included; 76.6% were men. Mean tumor size was 4.7 cm and mean lymph node stations evaluated by mediastinoscopy was 2.37 ± 1.44 (SD). All the patients underwent supraclavicular lymph node resection and the result was positive for epithelial carcinoma in 21 cases (35%). Of the 21 cases with N3 supraclavicular disease, 2 patients were recorded as skip metastases and the remaining cases were association with mediastinal N2 disease ($p = 0.0424$). There was a significant association between central tumor and N3 supraclavicular disease ($p = 0.0148$).

Conclusion: Supraclavicular lymph node resection may be recommended in patients with suspected or confirmed N2 lymph node disease and central tumors, before considering a multimodal therapeutic approach including surgery.

■ **Keywords:** carcinoma, non-small cell lung, lymph node biopsy.

Recibido | Received
21-01-23
Aceptado | Accepted
30-05-23

ID ORCID: Ignacio Sastre, 0000-0001-6268-4055; Manuel I. España, 0000-0002-0844-9238; Roberto Ceballos, 0000-0002-6842-4921; Mario E. F. Bustos, 0000-0002-7900-3540.

Introducción

El cáncer de pulmón es la causa más común de muerte relacionada con el cáncer en hombres y mujeres en todo el mundo. La evaluación precisa del estadio de la enfermedad luego del diagnóstico es esencial para la selección de una terapia apropiada. Las pautas actuales para el tratamiento del cáncer de pulmón están determinadas por la morfología del tumor, el grado de compromiso de los ganglios linfáticos mediastinales y la presencia de enfermedad a distancia¹.

En este sentido, la afectación ganglionar mediastinal es un factor pronóstico importante. El objetivo de la evaluación ganglionar es excluir, con la mayor certeza y la menor morbilidad posible, a los pacientes que no se beneficiarán, al menos inicialmente, de una cirugía. Para esto, la mediastinoscopia cervical continúa siendo en la actualidad el procedimiento quirúrgico estándar, con una sensibilidad de 0,78 (0,38-0,92) y un valor predictivo negativo de 0,91 (0,80-0,97)¹.

Sin embargo, no ocurre lo mismo con la resección ganglionar supraclavicular, que actualmente no se realiza de forma rutinaria, a pesar de describirse en la literatura la presencia de metástasis en un 23,7% de los pacientes con carcinoma pulmonar de células no pequeñas y ganglios no palpables, lo que representa un porcentaje nada despreciable².

El compromiso de los ganglios supraclaviculares, que corresponde a la zona número 1 de la última clasificación realizada por la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC), colocan a la enfermedad dentro del estadio IIIB o IIIC del TNM (*Tumor, Node, Metastases*) de la Comisión Conjunta Estadounidense para el Cáncer (AJCC) y, hoy en día, las guías internacionales recomiendan como tratamiento estándar la quimiorradioterapia concurrente³.

El objetivo del presente estudio es describir las características de los pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas en quienes la resección ganglionar supraclavicular permitiría detectar metástasis ganglionares no palpables (N3-supraclavicular).

Material y métodos

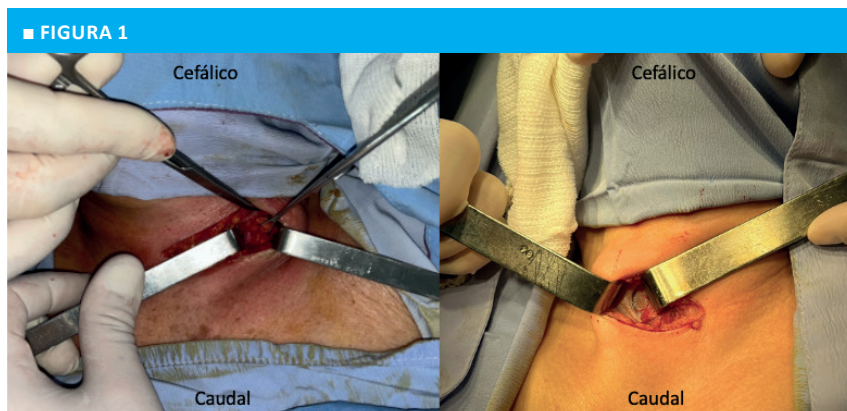
Entre diciembre de 2016 y diciembre de 2019, se recopilaron los datos de pacientes a los que se les realizó estadificación quirúrgica mediastinal para cáncer de pulmón de células no pequeñas. Esta fue llevada a cabo según las imágenes preoperatorias, tomografía computarizada (TC) o tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-CT), mediante mediastinoscopia cervical y resección de los ganglios supraclaviculares derechos o izquierdos, según la localización de la lesión, ya sea a través de la misma incisión o prolongándola (Fig. 1). Se incluyeron aquellos pacientes con diagnóstico definitivo de cáncer de pulmón de células no pequeñas sin enfermedad a distancia ni adenopatía supraclavicular palpable, y no se incluyeron los pacientes con diagnóstico de carcinomas de células pequeñas u otros, ni los casos con datos incompletos en los registros clínicos.

Las variables que se tuvieron en cuenta para el análisis fueron: histología del tumor principal, localización y centralidad, tamaño de la lesión, número de estaciones ganglionares evaluadas en la mediastinoscopia, pN definitivo, sobrevida de los pacientes pN2 tratados con quimioterapia sola y quimioterapia y cirugía, y sobrevida de los pacientes con pN3 luego del año de seguimiento. Se definió como centrales a todos aquellos tumores ubicados en el tercio interno según líneas concéntricas que surgen de la línea media del mediastino en imágenes axiales y coronales⁴.

Análisis estadísticos

Los datos correspondientes a variables categóricas fueron descriptos mediante sus frecuencias relativas en porcentaje y sus frecuencias absolutas, mientras que los datos provenientes de variables cuantitativas se describieron mediante sus valores promedios (media) y su desvío estándar (DS).

La comparación entre las proporciones de las



Incisiones utilizadas, hacia región derecha e izquierda

categorías de una variable se realizó mediante prueba Chi-Cuadrado y las diferencias entre los parámetros de posición de los grupos por prueba de Wilcoxon. La fuerza de asociación entre las variables se estimó mediante los *Odds Ratio* (OR) y sus respectivos intervalos de confianza 95% (IC 95%).

Se fijó un valor de $p < 0,05$ para significación estadística. Para el análisis de los datos se utilizó el programa Infostat versión 2020® (Di Rienzo y cols., 2020)⁵.

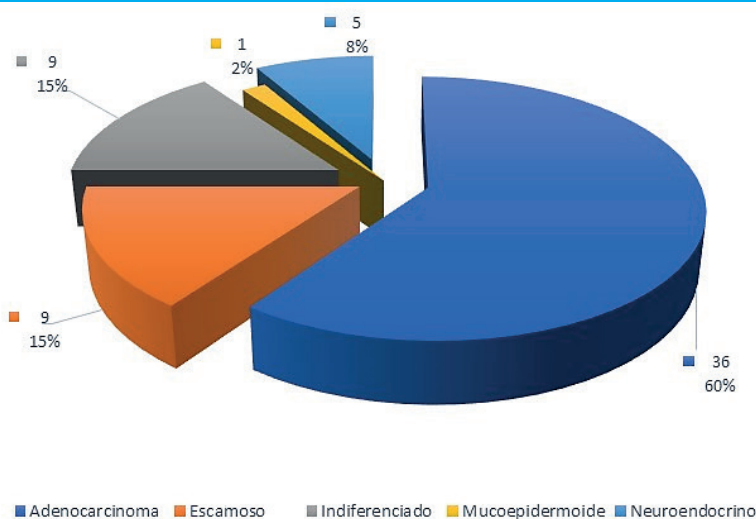
Para el análisis de la sobrevida se tuvieron en cuenta solo los pacientes de los que se contaba con los datos de su fallecimiento o su permanencia con vida al finalizar el estudio. Con respecto a los procedimientos utilizados, y para analizar si existían diferencias en la sobrevida de los pacientes según fueran N2 o N3, se utilizó la prueba de análisis de la varianza (no significativa $p < 0,05$).

Resultados

Se incluyeron un total de 60 pacientes, de los cuales el 46 eran hombres (76,7%). El tamaño tumoral varió entre 1,2 cm y 12 cm, y la media fue de 4,7 cm. Las variantes histológicas encontradas se representan en la figura 2 y la distribución de la localización de la lesión principal se muestra en la figura 3.

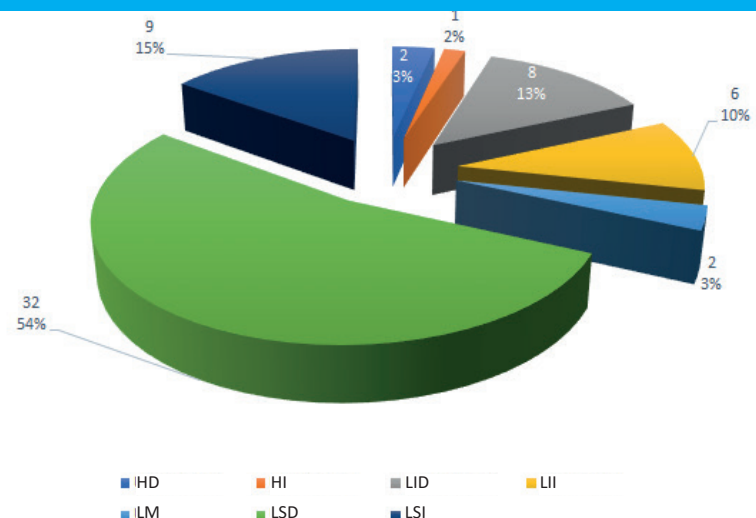
Con respecto a mediastinoscopia, la media de estaciones ganglionares evaluadas fue de $2,37 \pm 1,44$ (DS). La distribución de las estaciones ganglionares fue: la mayor cantidad de pacientes presentó 3 estaciones evaluadas (38,3%), seguido de aquellos pacientes que presentaron 4 (20%). Los pacientes que presentaron 1 o 2 estaciones representan el 8,3% y el 11,7%, respectivamente. En 13 casos (21,3%) se realizó biopsia de conglomerados ganglionares (*bulky*) paratraqueales

■ FIGURA 2



Frecuencia de variables histológicas según diagnóstico anatomopatológico

■ FIGURA 3



Ubicación de la lesión tumoral. LSD: lóbulo superior derecho; LSI: lóbulo superior izquierdo; LM: lóbulo medio; LID: lóbulo inferior derecho; LII: lóbulo inferior izquierdo; HD: hilio derecho; HI: hilio izquierdo

derechos o izquierdos según correspondía. La biopsia por congelación y definitiva de las estaciones alcanzadas por la mediastinoscopia fue positiva en 50 casos (83%). En todos los pacientes se realizó la resección ganglionar supraclavicular y el resultado fue positivo para malignidad epitelial en 21 casos (35%).

El pN definitivo fue: 8 pacientes N0 (13,3%), 29 pacientes N2 (48,3%), 21 pacientes N3-supraclavicular (35%) y 2 pacientes N3-contralateral (3,3%).

De los 21 casos N3-supraclavicular, 2 pacientes se registraron como skip metástasis, con mediastinoscopia negativa y ganglio supraclavicular positivo. El resto, es decir, 19 casos se asociaron a enfermedad mediastinal N2 ($p=0,0424$): 11 pacientes tenían una única estación ganglionar y 8 pacientes presentaban multi estación/*bulky* (Tabla 1).

Los pacientes con metástasis ganglionar supraclavicular presentaron una media de tamaño tumoral de 5,37 cm, sin mostrar asociación significativa en relación a quienes no la presentaron (Tabla 2).

La mayoría de los tumores con N3 supraclavicular se ubicaron en los lóbulos superiores, y, de ellos, el superior derecho fue involucrado en el 61% ($p=0,46$) lo que mostró cierta tendencia, pero sin asociación significativa. Por otro lado, se observó una asociación significativa entre la presencia de tumor central y de N3-supraclavicular ($p=0,0148$); 9 de 14 (64%) pacientes con tumor central presentaron N3 supraclavicular (Fig. 4), con 5 veces más chance de presentar enfermedad supraclavicular si hay un tumor central (OR 4,67, IC 95% [1,34 -16,31]).

El tipo histológico que más compromiso N3-supraclavicular mostró fue el adenocarcinoma ($p=0,264$).

Respecto de la sobrevida, la media anual desde el diagnóstico expresada en meses fue de $9,85 \pm 2,53$ meses para los N2 y de $9,54 \pm 2,62$ para aquellos con N3 ($p=0,746$). Solo un paciente pN2 fue intervenido quirúrgicamente después de la quimioterapia y re estadificación negativa, y permanece con vida a casi 3 años del procedimiento.

No hubo mortalidad, y la morbilidad se limitó solo a un paciente que se complicó con un seroma supraclavicular, el cual fue tratado mediante drenaje por punción.

Discusión

La afectación ganglionar del mediastino es uno de los factores más importantes a la hora de determinar un pronóstico y definir la actitud terapéutica en los pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas sin extensión extratorácica. Así también lo es el compromiso de los ganglios supraclaviculares aunque, en la actualidad, no es una práctica de rutina buscarlos cuando no son palpables.¹

Por ende, no está claro cuándo es conveniente evaluar de forma quirúrgica los ganglios supraclavicu-

■ TABLA 1

Relación entre enfermedad mediastinal y presencia de N3 supraclavicular

Metástasis en mediastinoscopia	N3 supraclavicular negativo	N3 supraclavicular positivo	p
Negativos	8	2	NS
Positivos	31	19	$p<0,05$
N2 única estación	20	11	NS
N2 multi nivel/ <i>bulky</i>	9	8	NS
N3 contralateral	2	0	NS

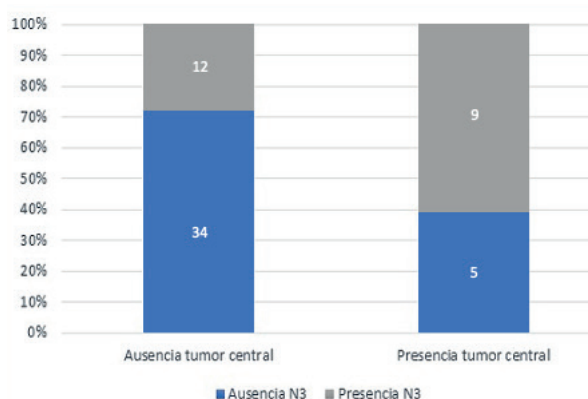
NS: no significativo.

■ TABLA 2

Tamaño tumoral en relación con ausencia/presencia de N3-supraclavicular

	Condición	Tamaño tumoral en cm			p-valor Wilcoxon
		Media	DE	Mediana	
N3-supraclavicular	Ausencia	4,66	2,55	4,56	0,1464
	Presencia	5,37	1,44	5,63	

■ FIGURA 4



Relación entre la presencia/ausencia de N3-supraclavicular y ausencia/presencia de tumor central

res no palpables, aunque se ha descrito que la afectación por carcinoma pulmonar varía entre 1 y 51%, con una incidencia promedio de 20,1%².

Por primera vez, Daniels, en 1949, describió la biopsia del ganglio pre escaleno y demostró que estos ganglios no palpables pueden estar patológicamente involucrados por carcinoma u otras enfermedades intratorácicas y que la biopsia con frecuencia puede proporcionar la misma información de diagnóstico y pronóstico que los ganglios palpables. Posteriormente, comenzaron a escribirse los primeros estudios a mediados del siglo XX, que demostraron la presencia de ganglios supraclaviculares no palpables metastásicos en cáncer de pulmón.⁶ Harken y cols. en su trabajo informaron 31 (39,8%) biopsias supraclaviculares positivas

en 78 pacientes con carcinoma de pulmón conocido o sospechado.⁷ En el trabajo de B. N. Josephs, 16 (27%) de 59 ganglios no palpables en pacientes con cáncer de pulmón mostraron enfermedad metastásica.⁸

Aproximándonos al siglo XXI, en 1996, Lee y Ginsber publicaron un trabajo donde combinaron la mediastinoscopia cervical con la biopsia de ganglios supraclaviculares utilizando una misma incisión y la ayuda del mediastinoscopio, en pacientes con carcinoma pulmonar y fuerte sospecha o confirmación de N2 o N3-contralateral. De 81 pacientes evaluados, 58 tenían afectación ganglionar mediastinal, y, de ellos, 19 (32,8%) también presentaban enfermedad oculta de los ganglios linfáticos supraclaviculares. Los tumores eran todos centrales y de origen no escamoso, y la mayoría ubicados en el pulmón derecho⁹. Más recientemente, Ohno y cols., detectaron compromiso solo en el 5% de los ganglios no palpables supraclaviculares en pacientes con carcinoma de células no pequeñas sin enfermedad a distancia, por lo que sugieren que las biopsias en ese sitio deben limitarse a casos seleccionados adecuadamente¹⁰.

Como ya se mencionó, la mediastinoscopia cervical sigue siendo el método quirúrgico más utilizado para la estadificación ganglionar, por su buena sensibilidad y especificidad en manos de cirujanos experimentados, donde se encuentra una tasa de afectación ganglionar tan alta como 20 a 25% en pacientes sin evidencia tomográfica de enfermedad en mediastino, pero con tumores centrales o sospecha de enfermedad N1¹¹. Sin embargo, la resección de los ganglios supraclaviculares ha caído en desuso.

En este trabajo realizamos ambos procedimientos en un mismo tiempo operatorio y nos llevó a encontrar positividad de N3-supraclavicular en un 35% (21 de los 60 casos evaluados), lo que está dentro del rango que se describe en la literatura. Del total de estos pacientes, el 90,4% (19 de 21) presentó también afectación ganglionar mediastinal, y se comprobó una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de metástasis N2 y afectación supraclavicular. Entre estos pacientes, el 58% (11 pacientes) se asoció a enfermedad N2-única estación, y el 42% (8 pacientes) a enfermedad N2 multi estación/*bulky*. Esto significa que el compromiso ganglionar mediastinal está fuertemente relacionado y, en general, antecede a la enfermedad supraclavicular no palpable, sin reconocer diferencias significativas entre N2 única estación y N2 multi estación/*bulky*. Al comparar con la literatura, tanto el trabajo de Lee y Ginsberg como el de Ohno y cols., también demuestran que la enfermedad mediastinal suele presagiar la afectación supraclavicular oculta. Sin embargo, en el primer trabajo se demostró que el compromiso ganglionar del mediastino contralateral se asocia más fuertemente al N3-supraclavicular, mientras que, en el segundo, se encontró que la incidencia de N3-supraclavicular muestra mayor asociación con el compromiso N2- multiestación.^{9,10} Comparativamente,

los pacientes N2-multiestación/*bulky* evaluados por nuestro equipo revelaron enfermedad N3 supraclavicular en un 47%, revelando mayor tendencia, pero sin reconocerse asociación significativa.

Hemos encontrado también, a través de este estudio, 2 casos de N3- supraclavicular skip metástasis, lo que representa un 20% del total de mediastinoscopias negativas. En ambos pacientes, el tumor se ubicaba en el lóbulo superior derecho. Debido a las múltiples conexiones que existen entre los canales linfáticos, pueden ocurrir metástasis mediastínicas en cualquiera de los ganglios linfáticos mediastínicos independientemente del origen anatómico del tumor, aunque es un fenómeno que se encuentra con mayor frecuencia en los tumores ubicados en los lóbulos superiores¹². No existen datos fuertes que muestren cuál es la incidencia y revelen el pronóstico de este tipo de skip metástasis (N3 supraclavicular sin N2), pero podemos decir que, si bien ha representado un porcentaje no bajo, una limitación es que el estudio es institucional único y el número de pacientes es pequeño.

La mediastinoscopia y la resección de ganglio supraclavicular se ha realizado en todos los casos del lado homolateral a la lesión pulmonar principal, excepto aquellos con ubicación en lóbulo inferior izquierdo, ya que este, más que cualquier otro lóbulo, es el que presenta mayor tendencia a propagar metástasis a los ganglios mediastínicos contralaterales¹³. De hecho, de los pacientes con enfermedad N3 supraclavicular, el único con tumor en el lóbulo inferior izquierdo resultó con metástasis en ganglio supraclavicular derecho.

La localización, centralidad y tamaño de la lesión primaria fueron otras características evaluadas en relación a enfermedad N3 supraclavicular no palpable. Si bien la mayoría de los tumores se ubicaron en los lóbulos superiores, principalmente el derecho, y el tamaño tumoral medio fue mayor de 3 cm, solo obtuvimos una asociación significativa entre los tumores que se ubicaron centralmente y la enfermedad oculta supraclavicular. Shatzlein y cols. detectaron la enfermedad N3 supraclavicular en el 29% de los pacientes con carcinoma central, de 3 cm o más de diámetro, por lo que señalan que estas podrían ser las indicaciones¹¹, aunque Ohno y cols. encontraron que la enfermedad por N3-supraclavicular puede existir incluso si el tumor está localizado periféricamente.¹⁰ Se concuerda con que las masas pulmonares deberían tenerse en cuenta al momento de valorar una resección ganglionar supraclavicular, pero fundamentalmente se comprueba que la centralidad de la lesión tumoral es la característica que mayormente lleva a la enfermedad ganglionar supraclavicular.

Respecto de la histología se concuerda con diferentes autores^{9,10}, sobre la base de nuestros hallazgos, en que los tumores no escamosos son los más relacionados con enfermedad N3 supraclavicular, principalmente el adenocarcinoma.

La sobrevida relacionada con pN2 y pN3 no

ha mostrado diferencias significativas. Existe un estudio, de Oh y cols.¹⁴, que indica que la metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares no compromete los resultados posoperatorios en comparación con otras metástasis mediastínicas N3 en el contexto de la quimio radioterapia definitiva. En otro trabajo reciente, Park y cols.¹⁵ observaron que la afectación del N3-supraclavicular podría afectar negativamente los resultados oncológicos en el carcinoma pulmonar de células no pequeñas Estadio IIIC. Se requiere más investigación clínica con respecto al impacto pronóstico de la participación de los ganglios supraclaviculares en pacientes en estadio III.

Las limitaciones del presente estudio incluyen

la naturaleza retrospectiva del análisis, el pequeño tamaño de la muestra y que se trata de la experiencia de un solo centro hospitalario.

En conclusión, la resección de los ganglios linfáticos supraclaviculares realizada junto a la mediastinoscopia cervical, a través de una misma incisión, permite ampliar los hallazgos del abordaje mediastinal estándar y aumentar la precisión de la evaluación ganglionar quirúrgica, al identificar a los pacientes con enfermedad estadio III B-C. Podría ser recomendable efectuarla en pacientes con sospecha o confirmación de enfermedad ganglionar N2 y tumores centrales, antes de considerar un enfoque terapéutico de modalidad combinada que incluya la cirugía.

■ ENGLISH VERSION

Introduction

Lung cancer is the leading cause of cancer mortality worldwide among men and women. Accurate staging after the diagnosis is essential to select an appropriate therapy. The current guidelines for the treatment of lung cancer are determined by tumor morphology, the degree of mediastinal lymph node involvement and the presence of distant disease.

In this sense, mediastinal lymph node involvement is a significant prognostic factor. The aim of mediastinal nodal staging is to exclude, with the highest certainty and the lowest morbidity possible, patients with mediastinal lymph node disease as they will not benefit from surgery, at least initially. For this purpose, cervical mediastinoscopy still remains the gold standard technique, with a sensitivity of 0.78 (0.38-0.92) and a negative predictive value of 0.91 (0.80-0.97)¹.

However, this does not occur with supraclavicular lymph node resection, which is no longer routinely performed despite metastases have been described in 23.7% of patients with non-small cell lung carcinoma and non-palpable lymph nodes, representing a non-negligible percentage².

Supraclavicular lymph nodes correspond to station 1 of the lymph node map proposed by the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC). When these lymph nodes are involved, lung cancer is considered as stage IIIB or IIIC of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) tumor – node – metastasis (TNM) staging system, and nowadays the international guidelines recommend concurrent chemoradiation as a standard treatment³.

The aim of the present study is to describe the characteristics of patients with non-small cell lung carcinoma in whom supraclavicular lymph node resection would detect non-palpable lymph node metastases (N3 supraclavicular disease).

Material and methods

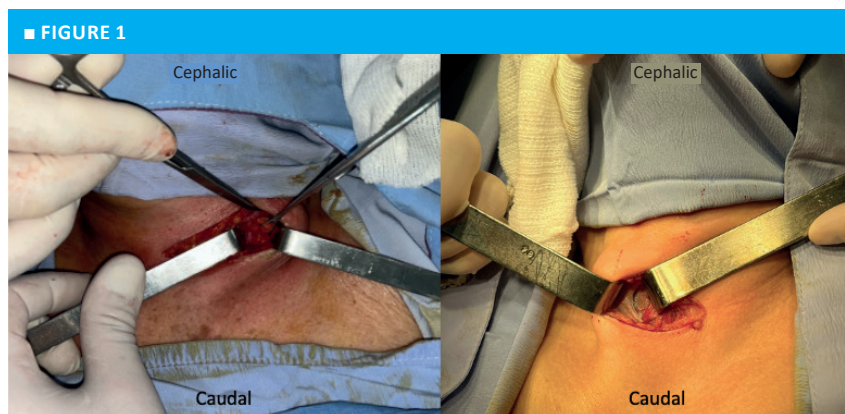
Data from patients who underwent mediastinal surgical staging for non-small cell lung cancer were collected between December 2016 and December 2019. Staging was performed according to the preoperative images obtained by computed tomography (CT) scan or positron emission computed tomography (PET-CT), using cervical mediastinoscopy and resection of the right or left supraclavicular nodes, depending on tumor location, either through the same incision or extending it (Fig. 1). Patients with a definitive diagnosis of non-small cell lung cancer without distant disease or palpable supraclavicular lymph node were included in the study. Patients with a diagnosis of small cell carcinoma or other carcinomas or cases with incomplete data in the medical records were excluded.

The variables considered for the analysis were histology of the main tumor, tumor site and central location, tumor size, number of lymph node stations evaluated by mediastinoscopy, definitive pN, survival of pN2 patients treated with chemoradiation alone and chemotherapy and surgery, and survival of pN3 patients after one year of follow-up. Central tumors were defined as those located in the inner one-third adopted by drawing concentric lines from the mediastinal midline in axial and coronal images¹³.

Statistical analysis

Data corresponding to categorical variables were described with their relative frequencies in percentages and their absolute frequencies, while data from quantitative variables were described with their average values (mean) and standard deviation (SD).

The chi-square test was used to compare the



Incisions used towards the right and left regions.

proportions of the categories of a variable and the Wilcoxon test was used to compare the differences between the positional parameters of the groups. The strength of the association was expressed as odds ratio (OR) with its corresponding 95% confidence interval (95% CI).

A p value < 0.05 was considered statistically significant. All the statistical calculations were performed using InfoStat 2020 software package (Di Rienzo et al., 2020)¹⁴.

For the survival analysis, we only considered patients with data on death or those who were still alive by the end of the study. Analysis of the variance was used in relation to the procedures used and to analyze whether there were differences in survival between N2 and N3 patients (non-significant p < 0.05).

Results

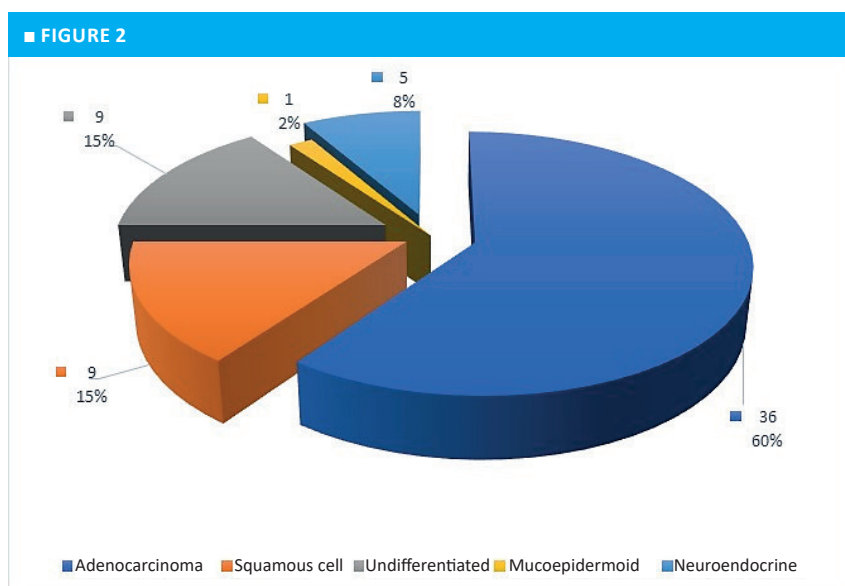
A total of 60 patients were included; 46 (76.7%) were men. Tumor size ranged from 1.2 cm to 12 cm

(mean 4.7 cm). The histologic variants found are shown in Figure 2 and the distribution of main tumor location is shown in Figure 3.

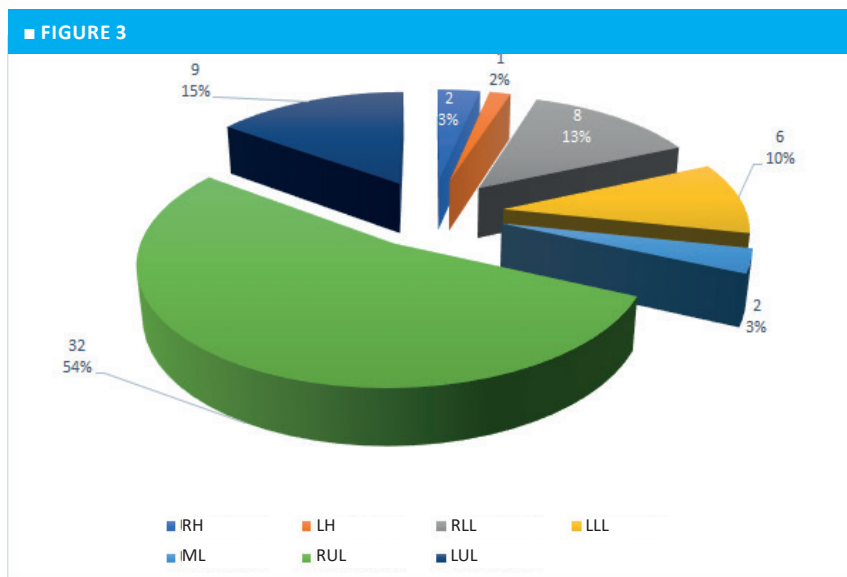
Mean lymph node stations evaluated by mediastinoscopy was 2.37 ± 1.44 (SD). Most patients had 3 stations evaluated (38.3%), and 20% had 4, while 1 station was evaluated in 8.3% and 2 stations in 11.7%. In 13 cases (21.3%), biopsy of bulky right or left paratracheal lymph nodes was performed, as appropriate. In 50 patients (83%) frozen section and definitive biopsy of the stations reached by mediastinoscopy yielded positive results. All the patients underwent supraclavicular lymph node resection, and the result was positive for epithelial carcinoma in 21 cases (35%).

The final pN was N0 (13.3%) in 8 patients, N2 in 29 patients (48.3%), N3 supraclavicular disease in 21 patients (35%) and contralateral N3 disease in 2 patients (3.3%).

Of the 21 cases with supraclavicular N3 disease, 2 patients were recorded as skip metastases with negative mediastinoscopy and positive supraclavicular



Frequency of histological variables according to the pathology diagnosis



Tumor location.

RUL: right upper lobe; LUL: left upper lobe; ML: middle lobe; RLL: right lower lobe; LLL: left lower lobe; RH: right hilum; LH: left hilum

lymph node. The remaining 19 cases were associated with mediastinal N2 disease ($p = 0.0424$): 11 patients had single nodal station and 8 patients had multi-station/bulky disease (Table 1).

Patients with supraclavicular lymph node metastasis had a mean tumor size of 5.37 cm, with no significant association compared with those without supraclavicular lymph node disease (Table 2).

Most of the tumors with N3 supraclavicular disease were in the upper lobes, with a trend towards right upper lobe involvement in 61% ($p = 0.46$), but without significant association. On the other hand, there was a significant association between central tumor and N3 supraclavicular disease ($p = 0.0148$); approximately 60% of patients with central tumor had supraclavicular N3 involvement (Fig. 4), and the likelihood of supraclavicular disease was 5 times greater in central tumors (OR 4.67, 95% CI [1.34 -16.31]).

Adenocarcinoma was the histological type most associated with supraclavicular N3 involvement ($p = 0.264$).

Mean annual survival since diagnosis expressed in months was 9.85 ± 2.53 months for N2 patients and 9.54 ± 2.62 for those with N3 ($p=0.746$). Only one pN2 patient underwent surgery after chemotherapy and negative re-staging, is still alive nearly 3 years after the procedure.

None of the patients died, and only one patient developed a supraclavicular seroma, a complication that required aspiration.

Discussion

Mediastinal lymph node involvement is one of the major factors determining the outcome and defining the therapeutic approach in patients with

TABLE 1

Association between mediastinal disease and N3 supraclavicular disease

Metastasis in mediastinoscopy	Negative N3 supraclavicular disease	Positive N3 supraclavicular disease	p
Negative	8	2	NS
Positive	31	19	$p < 0.05$
N2 single-station disease	20	11	NS
N2 multi-station/bulky disease	9	8	NS
Contralateral N3 disease	2	0	NS

NS: non-significant.

TABLE 2

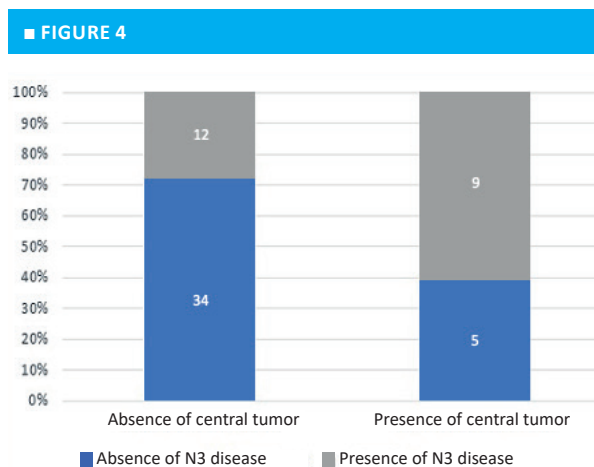
Tumor size in relation to absence/presence of N3 supraclavicular disease

	Condition	Tumor size in cm			p-value Wilcoxon
		Mean	SD	Median	
N3 supraclavicular disease	Absence	4.66	2.55	4.56	0.1464
	Presence	5.37	1.44	5.63	

non-small cell lung carcinoma without extrathoracic extension. Involvement of supraclavicular lymph nodes also affects the outcome, although at present they are not routinely investigated when they are not palpable¹.

Therefore, it is not clear when to perform surgical evaluation of non-palpable supraclavicular lymph nodes, although their involvement in lung carcinoma has been reported to be between 1% and 51%, with an average incidence of 20.1%².

In 1949, Daniels was the first to describe that non-palpable prescalene lymph nodes can be pathologically involved with carcinoma or other



Relation between the presence/absence of N3 supraclavicular disease and absence/presence of central tumor

intrathoracic diseases and that biopsy can frequently provide the same diagnostic and prognostic information as do palpable nodes. Later, the first reports demonstrating the presence of metastatic non-palpable supraclavicular nodes in lung cancer started to be published in the mid-20th century⁴. Harken et al. reported 31 (39.8%) positive supraclavicular biopsies in 78 patients with known or suspected lung carcinoma⁵. In the study by B. N. Josephs, 16 (27%) of 59 non-palpable lymph nodes in patients with lung cancer showed metastatic disease⁶.

Moving towards the 21st century, in 1996 Lee and Ginsber combined cervical mediastinoscopy with supraclavicular lymph node biopsy through the same incision using the mediastinoscope in patients with lung carcinoma when contralateral N2 or N3 disease was strongly suspected or identified. Of 81 patients evaluated, 58 had mediastinal lymph node involvement, and of these, 19 (32.8%) also had occult supraclavicular lymph node disease. Tumors were all centrally located, of non-squamous origin, and most were right lung tumors⁷. More recently, Ohno et al. detected involvement in only 5% of non-palpable supraclavicular lymph nodes in patients with non-small cell carcinoma without distant disease, suggesting that biopsies at this level should be limited to appropriately selected cases⁸.

As we have already mentioned, cervical mediastinoscopy is still the surgical method most used for nodal staging due to its high sensitivity and specificity when performed by experienced surgeons. The rate of lymph node involvement is high, between 20 and 25%, in patients with no evidence of mediastinal disease on CT images but with central tumors or suspected N1 disease¹⁰. However, resection of the supraclavicular nodes has fallen into disuse.

In this study we performed both procedures within the same operative time and found positive N3 supraclavicular disease in 35% (21 of the 60 cases

evaluated), which is within the range described in the literature. Of these patients, 90.4% (19 of 21) also had mediastinal lymph node involvement, with a statistically significant association between the presence of N2 metastases and supraclavicular involvement. In these patients, 58% (11 patients) had N2 single-station and 42% (8 patients) had N2 multi-station/bulky disease. This means that mediastinal lymph node involvement is strongly related with and, in general, precedes non-palpable supraclavicular disease, without significant differences between N2 single-station and N2 multi-station/bulky. When compared with the literature, the publication by Lee and Ginsberg and by Ohno et al. also demonstrate that mediastinal disease often predicts occult supraclavicular involvement. However, the former study demonstrated that contralateral mediastinal lymph node involvement was more strongly associated with N3 supraclavicular disease while the latter found that the incidence of N3 supraclavicular disease was more strongly associated with N2 multi-station involvement^{7,8}. When compared with our results, patients with N2-multistation/bulky disease evaluated by our team showed N3 supraclavicular disease in 47%, which indicates a non-significant trend.

We have also found 2 cases of supraclavicular N3 skip metastasis, which represents 20% of total negative mediastinoscopies. In both patients the tumor was in the right upper lobe. Due to the multiple connections that exist between the lymphatic channels, mediastinal metastases may occur in any mediastinal lymph node independently of the anatomical origin of the tumor, although they are more common in tumors located in the upper lobes¹⁵. There are no strong data to show the incidence and reveal the outcome of this type of skip metastasis (supraclavicular N3 without N2), but we may say that, although the percentage was not low, one limitation is that the study was performed in a single center and the number of patients is small.

Mediastinoscopy and supraclavicular lymph node resection have been performed on the same side as the major lung tumor in all the cases, except for those located in the left lower lobe, as this lobe, more than any other lobe, is the lobe with the highest propensity to metastasize to the contralateral mediastinal nodes⁹. In fact, of the patients with N3 supraclavicular disease, the only patient with a tumor in the left lower lobe had metastases in the right supraclavicular lymph node.

Primary tumor site, central location and size were other characteristics evaluated in non-palpable N3 supraclavicular disease. Although almost all tumors occurred in the right upper lobes and mean tumor size was > 3 cm, we only found a significant association between central location and occult supraclavicular disease. Shatzlein et al. detected N3 supraclavicular disease in 29% of patients with central carcinoma measuring 3 cm or more in diameter, suggesting that these may be the indications¹⁰, but Ohno et al. found that N3 supraclavicular disease may exist even

in peripheral tumors⁸. There is consensus that lung masses should be considered when resection of a supraclavicular lymph node is evaluated, but tumor central location is the main characteristic contributing to supraclavicular lymph node disease.

Based on our findings, we agree with different authors^{7,8} that non-squamous tumors, mainly adenocarcinomas, are those more commonly associated with N3 supraclavicular disease.

Survival associated with pN2 and pN3 has not shown significant differences. A study by Oh et al.¹¹ indicates that supraclavicular lymph node metastases do not compromise postoperative outcomes compared to other N3 mediastinal metastases in the setting of definitive chemoradiation. In another recent study, Park et al.¹² noted that N3 supraclavicular involvement could negatively affect the oncologic outcome in stage

IIIC non-small cell lung carcinoma. Further clinical research is needed to investigate the prognostic impact of supraclavicular node involvement in stage III patients.

The limitations of the present study are its retrospective design, the small sample size, and the fact that it reflects the experience of a single center.

As a conclusion, resection of supraclavicular lymph nodes along with cervical mediastinoscopy through the same incision may provide additional findings to those of the standard mediastinal approach and increase the accuracy of surgical lymph node assessment by identifying patients with stage IIIB-C disease. This approach may be considered in patients with suspected or confirmed N2 lymph node disease and central tumors, before considering a combined therapeutic approach including surgery.

Referencias bibliográficas /References

1. Call S, Obiols C, Rami-Porta R. Present indications of surgical exploration of the mediastinum. *J Thorac Dis* 2018;10(Suppl 22):S2601-S2610.
2. Brantigan JW, Brantigan CO, Brantigan OC. Biopsy of nonpalpable scalene lymph nodes in carcinoma of the lung. *Am Rev Respir Dis* 1973; 107:962-74.
3. National Comprehensive Cancer Network. Non-small cell lung cancer. (Version 5.2021) 2021. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Accessed June 15, 2021.
4. Shin SH, Jeong DY, Lee KS, et al. Which definition of central tumour is more predictive of occult mediastinal metastasis in non-small cell lung cancer patients with radiologic N0 disease? *Eur Respir J* 2019; in press.
5. Di Rienzo JA, Casanoves F, Balzarini MG, González L, Tablada M, Robledo CW. InfoStat versión 2020. Centro de Transferencia InfoStat, FCA, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. URL <http://www.infostat.com.ar>
6. Daniels AC. A method of biopsy useful in diagnosing certain intrathoracic diseases. *Dis Chest* 1949;16:360.
7. Harken DE, Black H, Clauss R, Farrand RE. A Simple cervicomedial exploration for tissue diagnosis of intrathoracic disease. *New Engl J Med* 1954;251(26):1041-4.
8. Josephs BN. Prescalene lymph node biopsy. *Arch Surg-Chicago* 1958;76(1):93-6.
9. Lee JD, Ginsberg RJ. Lung Cancer Staging: The value of ipsilateral scalene lymph node biopsy performed at mediastinoscopy. *Ann Thorac Surg* 1996; 62:338-41.
10. Ohno K, Utsumi T, Sasaki Y, Suzuki Y. Re-evaluation of non-palpable scalene lymph node biopsy for the staging of non-small cell lung cancer. *Eur J Cardio-Thorac* 2004;25: 492-6.
11. Schatzlein MH, McAuliffe S, Orringer MB, Kirsh MM. Scalene node biopsy in pulmonary carcinoma: when is it indicated? *Ann Thorac Surg* 1981; 31:322-4.
12. Brotons ML, Bolca C, Fréchette E, Deslauriers J. Anatomy and physiology of the thoracic lymphatic system. *Thorac Surg Clin* 2012;22(2):139-53.
13. D'Andrilli A, Venuta F, Rendina EA. Role of lymphadenectomy in lung cancer surgery. *Thorac Surg Clin* 2012; 22: 227-37.
14. Oh D, Ahn YC, Park HC, et al. The prognostic impact of supraclavicular lymph node in N3-IIIB stage non-small cell lung cancer patients treated with definitive concurrent chemoradiotherapy. *Oncotarget* 2017;8(22):35700-6.
15. Park S, Yoon WS, Jang MH, Rim CH. Clinical impact of supraclavicular lymph node involvement of stage IIIC non-small cell lung cancer patients. *Medicina (Kaunas)* 2021;57(3):301.