



## Editorial

## Nueva clasificación TNM del cáncer de pulmón

## New TNM Classification for Lung Cancer

Ramón Rami Porta

Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Mutua de Terrassa, Terrassa, Barcelona, España

En 2009 la Union Internationale Contre le Cancer y el American Joint Committee on Cancer publicarán la séptima edición de la clasificación TNM de los tumores malignos, que entrará en vigor un año después de su publicación. Para la actualización de la clasificación del cáncer de pulmón, se ha contado con el trabajo realizado por el Comité Internacional de Estadificación (CIE) de la International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC). Creado en 1998 con la finalidad de subsanar las limitaciones de la sexta edición de la clasificación, el CIE elaboró un formulario de recogida de datos para el registro retrospectivo de información de pacientes diagnosticados de carcinoma broncogénico entre 1990 y 2000, con el objetivo de validar y refinar la clasificación. Paralelamente, identificó bases de datos en diferentes países y propuso a sus propietarios y gestores la cesión de sus datos a la base de datos internacional de la IASLC. En el período de registro, desde principios de 2002 a mediados de 2005, la base de datos internacional recibió información sobre 100.869 pacientes, procedentes de 20 países y de 45 bases de datos diferentes, entre las que se incluían ensayos clínicos, registros hospitalarios, registros multicéntricos y series quirúrgicas, entre otras. Una vez excluidos los pacientes cuyo tumor se había diagnosticado fuera de los límites del período establecido y aquellos con tumores diferentes del carcinoma broncogénico, quedaron 81.495 útiles para el análisis: 68.463 con carcinoma no microcítico y 13.032 con carcinoma microcítico. A algo más de la mitad de los pacientes se les había realizado una intervención quirúrgica en combinación o no con otros tratamientos<sup>1</sup>. Cancer Research and Biostatistics (CRAB) se encargó de la gestión y el análisis de los datos<sup>2</sup>.

Por lo que respecta al componente T de la clasificación, dado que la mayor parte de las bases de datos que aportaron información no tenía como objetivo la validación de la clasificación, el CIE sólo pudo estudiar con detalle el tamaño tumoral, el/ los nódulo/s acompañante/s tanto en el mismo lóbulo del tumor primario como en otros lóbulos homolaterales al del tumor y la diseminación pleural (derrame pleural maligno y presencia de nódulos pleurales). Para el estudio del tamaño tumoral se utilizó la población de pacientes con tumores T1 y T2N0M0 patológicos, completamente resecaos y que no hubieran recibido tratamiento de inducción. En las múltiples permutaciones aleatorias de los

datos, se utilizó el estadístico de orden logarítmico móvil para determinar los puntos de corte del tamaño tumoral. En la población de pacientes con tumores T1N0M0 patológicos, el estadístico mayor se situó en los 2 cm. En la población de pacientes con tumores T2N0M0 patológicos, los 2 estadísticos mayores se situaron en 7 y 5 cm. Estos 3 puntos de corte, añadidos al límite de 3 cm que divide a los T1 de los T2, generaron 5 grupos de tumores con supervivencia significativamente diferente y peor a medida que aumenta el tamaño tumoral: a) igual o menor que 2 cm; b) mayor de 2 y menor o igual que 3 cm; c) mayor de 3 cm y menor o igual a 5 cm; d) mayor de 5 cm y menor o igual a 7 cm, y e) mayor de 7 cm. Estos tamaños tumorales se analizaron en la población con tumores T1 y T2N0M0 clínicos, y también resultaron en grupos de pronóstico significativamente diferente. Estos hallazgos motivaron la subclasificación de los tumores T1 y T2 y la reclasificación de los T2 de mayor tamaño, cuya supervivencia fue similar a la de los T3<sup>3</sup> (tabla 1). En los otros descriptores, al comparar la supervivencia de los pacientes con tumores T4 por nódulo/s adicional/es en el mismo lóbulo del tumor primario con la de los que tenían tumores T3 y T4 por otros motivos, se observó que su supervivencia era más parecida a la de los T3 y, por lo tanto, se recomendó su reclasificación. Lo mismo sucedió al estudiar la supervivencia de los pacientes con tumores M1 por nódulo/s adicional/es en lóbulo homolateral diferente de aquel del tumor primario y compararla con la de los pacientes con tumores T4 y M1 distantes. Su supervivencia era más parecida a la de aquellos con tumores T4, y esto motivó también que se recomendara su reclasificación. Sin embargo, la supervivencia de los pacientes con derrame pleural maligno o nódulos pleurales fue similar a la de los que tenían metástasis y, por lo tanto, se reclasificaron como M1 (tabla 1).

El análisis del componente N no originó ningún cambio, pero validó la clasificación actual porque confirmó la degradación pronóstica al incrementarse la N, tanto en la población total como en la tratada quirúrgicamente que disponía de clasificación N clínica y patológica. Al comparar la supervivencia de los pacientes atendiendo a las estaciones ganglionares afectadas, no se encontró ninguna con una supervivencia significativamente diferente, aunque se objetivó una tendencia a peor pronóstico si la estación afectada era la subcarínica. Al no haberse encontrado diferencias pronósticas entre las estaciones, el CIE propuso la agrupación de estaciones ganglionares en zonas con la finalidad de facilitar la

Correo electrónico: rramip@terra.es

**Tabla 1**  
Novedades en la séptima edición de la clasificación TNM del cáncer de pulmón

Componente de la clasificación	Novedades introducidas
T	T1 se subclasifica en: T1a: tumor $\leq$ 2 cm T1b: tumor $>$ 2 cm y $\leq$ 3 cm T2 se subclasifica en: T2a: tumor $>$ 3 cm y $\leq$ 5 cm (o tumor con cualquiera de los descriptores de T2, pero $\leq$ 5 cm) T2b: tumor $>$ 5 cm y $\leq$ 7 cm T2 $>$ 7 cm se reclasifica como T3 T4 por nódulo/s adicional/es en el mismo lóbulo del tumor primario se reclasifica como T3 M1 por nódulo/s adicional/es en lóbulo homolateral diferente de aquél del tumor primario se reclasifica como T4 T4 por derrame pleural maligno se reclasifica como M1a
N	Sin cambios
M	M1 se subclasifica en: M1a: nódulo/s tumoral/es separado/s en un lóbulo contralateral; tumor con nódulos pleurales o derrame pleural (o pericárdico) maligno M1b: metástasis distantes

**Tabla 2**  
Zonas ganglionares propuestas y estaciones que abarcan

Zona	Estaciones ganglionares
Zona superior	Mediastínica más alta Paratraqueal superior Prevascular y retrotraqueal
Zona aortopulmonar	Paratraqueal inferior Subaórtica (ventana aortopulmonar) Paraaórtica (aorta ascendente o nervio frénico)
Zona subcarínica	Subcarínica
Zona inferior	Paraesofágica Ligamento pulmonar
Zona hiliar	Hiliar Interlobular
Zona periférica	Lobular Segmentaria Subsegmentaria

descripción de la afectación ganglionar y estudiarlas de forma prospectiva (tabla 2). Un análisis más detallado en un grupo de pacientes procedentes en su mayoría de Asia y Australia evidenció la importancia pronóstica del número de zonas afectadas, así como la posibilidad de modificar la clasificación N de acuerdo con estos hallazgos. Según el número de zonas afectadas pueden establecerse 3 grupos pronósticos: afectación de una sola zona N1; afectación N1 múltiple o N2 de una sola zona, y afectación de N2 múltiple. Estos hallazgos no pudieron validarse por regiones geográficas ni por tipo de bases de datos, y tampoco por las distintas categorías del componente T, por lo que no pudieron recomendarse como cambios para la nueva clasificación. Esto no implica que carezcan de importancia clínica, pues ayudan a perfilar mejor el pronóstico de un tumor y pueden ser relevantes en el planteamiento terapéutico<sup>4</sup>.

El componente M se analizó comparando las supervivencias de los pacientes con nódulo/s adicional/es en un lóbulo homolateral diferente de aquél del tumor primario, aquéllos con diseminación pleural, los que tenían nódulos contralaterales y, finalmente, aquéllos con metástasis extratorácicas. Ya se vio en el análisis del componente T que el primer grupo de tumores tenía un pronóstico similar al de los tumores T4, y por lo tanto, así se

reclasificaron. También se vio que los pacientes con diseminación pleural y nódulos pulmonares contralaterales tenían un pronóstico significativamente mejor que aquéllos con metástasis distantes, lo que motivó la subclasificación de M1<sup>5</sup> (tabla 1).

Los cambios recomendados para esta nueva edición de la clasificación del cáncer de pulmón se basaron en diferencias de supervivencia, se sometieron a un intenso proceso de validación tanto interna como externa<sup>6</sup> y motivaron cambios en las posiciones relativas de los diferentes subgrupos de TNM dentro de los estadios<sup>7</sup>. Así, los tumores T2bN0M0 pasan del estadio IB al IIA; los T2aN1M0, del estadio IIB al IIA, y los T4N0-N1M0, del estadio IIIB al IIIA. En comparación con la sexta edición de la clasificación, los cambios en los componentes T y M y en los estadios de la séptima edición ofrecen una mejor discriminación pronóstica. Los cambios recomendados son aplicables tanto al carcinoma no microcítico como al microcítico. Para este último, se recomienda el uso de la clasificación TNM en lugar de la dicotómica (enfermedad limitada y enfermedad extendida) y la estratificación por estadios en futuros ensayos clínicos<sup>8</sup>. Aunque con las limitaciones propias de las diferencias de su historia natural, la clasificación TNM, estudiada en 520 casos de la base de datos de la IASLC, también es aplicable a los tumores carcinoides y su uso se recomendará por primera vez para estos tumores en la séptima edición de la clasificación<sup>9</sup>.

Desde la publicación de los trabajos aquí comentados, diversos grupos independientes han aplicado los cambios propuestos a sus series de pacientes y los han validado con sus propios datos o con datos de registros multicéntricos. Zell et al<sup>10</sup> han observado que los cambios propuestos suponen una mejora en la clasificación del carcinoma bronquioloalveolar avanzado en comparación con la clasificación actual. Oliaro et al<sup>11</sup>, al analizar su serie de pacientes con nódulos adicionales, han comprobado su mejor pronóstico en relación con su clasificación actual. A la misma conclusión han llegado Lee et al<sup>12</sup>, al observar que los nódulos adicionales en el mismo lóbulo y en lóbulo homolateral diferente tienen un pronóstico T3 y T4, respectivamente. Ambos estudios respaldan la reclasificación propuesta por la IASLC. El grupo de Lee<sup>13</sup> también ha validado las diferencias pronósticas de los 3 grupos de afectación ganglionar encontrados en el estudio de la IASLC, reforzando así la relevancia pronóstica de la carga tumoral ganglionar. Por último, Ruffini et al<sup>14</sup> han validado tanto los cambios propuesto para el componente T como las diferencias pronósticas de los 3 grupos de afectación ganglionar; y Filosso et al<sup>15</sup>, el mejor pronóstico con respecto a su actual clasificación de los tumores T4 por nódulos adicionales en el mismo lóbulo.

La séptima edición de la clasificación TNM del cáncer de pulmón es la primera basada en datos realmente internacionales de pacientes tratados de muy diversa manera; da más importancia de la que hasta ahora tenía al tamaño tumoral; reconcilia la clasificación de los tumores con nódulos adicionales con su pronóstico real; y adapta la clasificación de la diseminación pleural a su pronóstico y a la práctica clínica habitual, que ya contemplaba estos casos como diseminados. La reubicación de algunos TNM en estadios diferentes de los que hasta ahora ocupaban hará plantear nuevos ensayos clínicos sobre tratamiento adyuvante y, hasta que haya nuevas evidencias, obligará a ejercitar el juicio clínico a la hora de indicar este tratamiento en pacientes con tumores para los que, hasta el momento, no había indicación, pero que ahora sabemos presentan peor pronóstico del adjudicado por la sexta edición de la clasificación. Esta séptima edición tiene sus limitaciones: la mayoría de los descriptores de los tumores T2, T3 y T4 no ha podido validarse por falta de datos, desacuerdo entre la clasificación clínica y patológica o falta de validación, pero, aun con estas limitaciones, discrimina mejor los grupos pronósticos. La nueva clasificación no es perfecta ni definitiva, pero es la que manejaremos hasta que la siguiente

edición aparezca en 2016. Esta nueva edición será objeto de informe según los resultados del proyecto de estadificación prospectivo de la IASLC que se iniciará en 2009 e intentará completar lo que el proyecto retrospectivo no ha podido realizar.

## Bibliografía

1. Goldstraw P, Crowley JJ. The International Association for the Study of Lung Cancer international staging project on lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2006;1:281–6.
2. Cancer Research and Biostatistics [consultado 22/09/2008]. Disponible en: [www.crab.org](http://www.crab.org).
3. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, Giroux DJ, Jett J, Travis WD, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2:593–602.
4. Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, Goldstraw P, Im JG, Tsuboi M, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classifications for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2:603–12.
5. Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Patz Jr EF, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2:686–93.
6. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M, Sobin LH, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol.* 2007;2:694–705.
7. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol.* 2007;2:706–14.
8. Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, Chansky K, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2:1067–77.
9. Travis WD, Giroux DJ, Chansky K, Crowley J, Asamura H, Brambilla E, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the inclusion of bronchopulmonary carcinoid tumors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2008;3:1213–23.
10. Zell JA, Ou SHI, Ziogas A, Anton-Calver H. Validation of the proposed International Association for the Study of Lung Cancer non-small cell lung cancer staging system revisions for advanced bronchioloalveolar carcinoma using data from the California Cancer Registry. *J Thorac Oncol.* 2007;2:1078–85.
11. Oliaro A, Filosso PL, Caballo A, Giobbe R, Mossetti C, Lyberis P, et al. The significance of intrapulmonary metastasis in non-small cell lung cancer: upstaging or downstaging? A re-appraisal for the next TNM staging system. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34:438–43.
12. Lee JG, Lee CY, Kim DJ, Chung KY, Park IK. Non-small cell lung cancer with ipsilateral pulmonary metastases: prognosis analysis and staging assessment. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;33:480–4.
13. Lee JG, Lee CY, Park IK, Kim DJ, Chung KY. Validity of IASLC proposals for the revision of the N descriptors in lung cancer. *Interac Cardiovasc Thorac Surg.* 2008;7(Suppl 2):170.
14. Ruffini E, Filosso PL, Molinatti M, Mossetti C, Cristofori RC, Lyberis P, et al. Recommended changes for T and N descriptors proposed by the IASLC Lung Cancer Staging Project: a validation study from a single centre. *Interac Cardiovasc Thorac Surg.* 2008;7(Suppl 3):226–7.
15. Filosso PL, Ruffini E, Pizzato E, Lyberis P, Giobbe R, Oliaro A. Multifocal (MF) T4 non-small cell lung cancer: a subset with favourable prognosis. *Interac Cardiovasc Thorac Surg.* 2008;7(Suppl 3):227.