



El N₂ en el cáncer de pulmón: una frontera en litigio

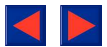
F. Vara Cuadrado

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya. Servicio Vasco de Salud. Osakidetza.

Desde 1986 se ha admitido internacionalmente la clasificación tumor-ganglios-metástasis (TNM) del cáncer de pulmón, que ha sido divulgada en España mediante una normativa SEPAR¹. Aun cuando persisten en ella algunos puntos en discusión y se ha propuesto acertadamente puntualizar con qué procedimientos y en qué momento se ha establecido el estadio de cada caso² a fin de que los resultados terapéuticos y la supervivencia puedan ser analizados de modo más objetivo y uniforme, hay un hecho que parece evidente en el cáncer de pulmón que no sea de pequeñas células, y es que la presencia de N₂ marca la actitud terapéutica a seguir y constituye un factor de influencia fundamental en la supervivencia. En efecto, mientras que el tratamiento preferente en los estadios I, II y IIIa, en tanto no esté presente N₂, es la extirpación quirúrgica, en los estadios IIIb y IV –bien porque exista T₄, bien por superarse el N₂ o bien por ser patente M₁– el tratamiento debe ser quimio y/o radioterápico. Pero entre ambos extremos se encuentran, dentro del estadio IIIa, los casos clasificados como T₁₋₃N₂M₀ en los que, precisamente por la presencia de N₂, el pronóstico es malo ya que la supervivencia global en ellos no supera a los 5 años el 2 %³.

Ante esta perspectiva se ha postulado que la terapéutica de los mismos no debe ser quirúrgica⁴⁻⁷. Sin embargo, se ha comprobado en ellos una supervivencia a los 5 años hasta más del 30 % cuando se había verificado una extirpación curativa que incluyese la linfadenectomía mediastínica radical⁸. Haciendo abstracción de la descrita influencia en la supervivencia del factor T, de la localización y número de estaciones N afectadas, de la invasión intra o extranodal de las adenopatías y de la estirpe histológica tumoral⁹⁻¹³, hay un hecho reconocido unánimemente: la supervivencia, siempre que se efectúe una extirpación completa, es mucho mayor en aquellos casos en que el N₂ fue establecido dentro de la intervención quirúrgica que en aquellos otros en que ya se conocía previamente su existencia^{14, 16}.

Tras esta evidencia, se debe aceptar que en el estadio IIIa por N₂ del cáncer de pulmón que no sea de pequeñas células se pueden distinguir dos grupos de pacientes a efectos de establecer la estrategia terapéutica a seguir. El primero de ellos estaría constituido por aquellos casos en los que la exploración clinicorradiológica, incluidas endoscopia y TAC, no prueba la existencia de N₂; es decir, en teoría estarían clasificados en estadios I o II. Tales pacientes deben ser admitidos a cirugía directamente si no existen contraindicaciones por otros motivos. En este grupo, no obstante, hay quien defiende la realización de una mediastinoscopia previa para tener certeza histopatológica de la situación ya que el valor predictivo negativo de la TAC, aun de última generación, para descartar N₂ en las zonas accesibles a la mediastinoscopia es sólo del 83 %². Las razones fundamentales que se aducen para defender la mediastinoscopia rutinaria es que esta es capaz de probar la presencia de N₂ en el 10 % de los casos con TAC negativa¹⁷ o que puede establecer la existencia de N₃¹⁸ y así evitar la realización de toracotomías innecesarias. El grupo de Toronto, gran defensor de la mediastinoscopia rutinaria, en su clásico trabajo en el que analizó los resultados de 1.000 exploraciones comunicó un 67 % de resecciones curativas en casos con mediastinoscopia positiva mientras que la resección curativa se pudo realizar en el 86 % de los casos con mediastinoscopia negativa¹⁶. Pero, a su vez, algunos otros grupos que no efectúan sistemáticamente la mediastinoscopia han comunicado que entre 195 casos con TAC negativa sólo encontraron en la intervención 24 con N₂, todos los cuales pudieron ser resecados¹⁹, o entre 501 casos también con TAC negativa sólo se comprobaron intraoperatoriamente 35 N₂ (hubo un caso más a quien por otras razones se le verificó mediastinoscopia, que fue diagnóstica), siendo extirpables 33 de ellos²⁰; en este mismo trabajo sólo se postula la realización de mediastinoscopia cuando la TAC es negativa, si existe T₃ o si se trata de adenocarcinomas centrales aunque no sean T₃ o para indicar una posible intervención quirúrgica en casos T₄.



La antigua polémica, pues, mediastinoscopia previa sí o no sigue de actualidad, pero cualquiera que sea la postura que se adopte, que siempre ha ido acorde con la filosofía imperante en cada servicio, hay tres hechos bien claros: a) hay casos con N₂ no detectado en la TAC pero con posibilidad de hacerlo con mediastinoscopia¹⁶; b) si la TAC no detecta la presencia de adenopatías superiores a 1 cm es razonable ir directamente a la toracotomía²¹, y c) en aquellos casos en que la existencia de N₂ se comprueba en el acto operatorio y se les verifica una extirpación curativa la supervivencia a los 5 años puede alcanzar hasta el 41 %¹⁶. Cabe añadir, finalmente, con respecto a este grupo, que se debe completar la exéresis con la administración postoperatoria de quimio y radioterapia ya que esta última sólo ha probado la disminución de las recidivas locales, pero no de las metástasis a distancia¹⁴.

El otro grupo de cánceres en estadio IIIa por N₂ es aquel en que los métodos de imagen prueban la existencia de adenopatías mediastínicas. En estos pacientes sí parece preceptiva la realización sistemática de una exploración cruenta del mediastino antes de plantear la decisión terapéutica^{22, 23}. En primer lugar porque existen casos en que dichas adenopatías no son tumorales, hecho que sólo se puede demostrar con la biopsia de las mismas; así se ha descrito hasta el 37 % de falsos positivos en TAC que exhiben la presencia de adenopatías con un tamaño entre 2 y 4 cm, especialmente en tumores centrales que se acompañan de neumonitis o atelectasia¹⁸. Y en segundo lugar, porque al extenderse más cada día el convencimiento de que estos casos IIIa por N₂ ofrecen una mejor supervivencia si, previamente a la cirugía, son tratados con quimioterapia sola o asociada a radioterapia del modo en que se ha venido en llamar terapia neoadyuvante^{8, 24}, cuyos objetivos son hacer operables tumores con extensión regional patente y evitar las recidivas localmente y a distancia tras la exéresis tumoral²⁵, se impone conocer lo más detalladamente posible la localización y situación patológica de las estaciones ganglionares afectadas y el estado del mediastino para determinar qué pacientes deben ser sometidos a este tipo de terapéutica. Cada vez aparecen más trabajos dedicados a este tema, pero siguen sin establecerse claramente las condiciones que deben reunir los casos sometidos a tal tratamiento. Lógicamente, si se ha de plantear la exéresis, una condición básica debe ser que los pacientes estén en condiciones de ser sometidos, si fuera preciso, a una neumonectomía⁷. Pero las restantes condiciones no están clarificadas ni son las mismas en los diversos grupos de trabajo que han tratado el tema²⁶.

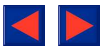
Deberían, por tanto, unificarse —independientemente de las pautas quimioterápicas a utilizar, de la cuantía de la radiación a aplicar y de la cronología metodológica— la situación y el estado clínico de los pacientes a tratar; los límites de edad para entrar en el estudio; la estratificación, como aconseja el LCSG²⁷, según el número de niveles ganglionares afectados así como la invasión intra o extraadenopática, abando-

nando la utilización de términos y conceptos tales como casos no resecables o localmente avanzados o mínimamente invasivos o circunscritos que se prestan a interpretaciones subjetivas o indefinidas²⁴; la consideración por separado de los casos IIIa con N₂ y los posibles IIIb que, quizá, pudiesen ser admitidos para intentar hacerlos extirpables; la actitud a tomar según sea la respuesta a la terapia de inducción e, incluso, qué medios se deben utilizar para la valoración de la misma; la presencia o ausencia tumoral histopatológica en la pieza y adenopatías extirpadas con estudio por separado de cada uno de los niveles, y, en fin, qué tasas de morbilidad y mortalidad deben ser achacadas directamente a una tan agresiva terapéutica.

Por último, no se debe olvidar que para valorar con fidelidad los resultados, los estudios deben ser aleatorizados, pero aún no está claro cuál debe ser la pauta a seguir como control ya que algún trabajo previo en el que se estudiaron los resultados de la quimio y de la radioterapia solas o asociadas en el estadio III no se consideraron por separado los casos A o B ni se verificó la comprobación histopatológica del N₂⁵. Y sin olvidar que siempre, como señala Mountain²⁸ con acierto, está presente un factor biológico individual, que por ahora no somos capaces de calibrar, que determina el cese o la progresión de la enfermedad cancerosa.

BIBLIOGRAFÍA

- López Encuentra A, León González C, López Mejías J et al. (Grupo de Trabajo de la SEPAR): Normativa sobre nomenclatura y clasificación del carcinoma broncogénico. Barcelona: Ed. Doyma S.A., 1986.
- López Encuentra A. La clasificación TNM del carcinoma broncogénico. Seis años después. Arch Bronconeumol 1992; 28: 360-364.
- Shields TW. The significance of ipsilateral mediastinal lymph node metastasis (N2 disease) in non small cell carcinoma of the lung: A cometary. J Thorac Cardiovasc Surg 1990; 99:48-53.
- Fosburg RG, O'Sullivan MJ, Al-Tye P, Gibbons JA, Oury JN. Positive mediastinoscopy: an ominous finding. Ann Thorac Surg 1974; 18:346-356.
- Dillman RO, Seagren SL, Propert J et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 1990; 323:940-945.
- Kreisman H, Lisbona A, Olson L et al. Effect of prestudy tumor stage and of chemotherapy-radiotherapy (CT-RT) in non-small cell lung cancer (NSCLC). Chest 1990; 98 (Supl):107s.
- Strauss GM, Herndon JE, Sherman DD et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy followed by surgery in stage IIIA non-small-cell carcinoma of the lung: report of a Cancer and Leukemia Group B phase II study. J Clin Oncol 1992; 10:1.237-1.244.
- Ginsberg RJ. Multimodality therapy for stage IIIA (N2) lung cancer. An overview. Chest 1993; 103 (Supl):356-359.
- Bains MS. Surgical treatment of lung cancer. Chest 1991; 100:826-837.
- Watanabe Y, Hayashi Y, Oda M, Iwa T. Mediastinal nodal involvement and the prognosis of non-small cell lung cancer. Chest 1991; 100:422-428.
- Larsson M. Pretreatment classification and staging of bronchogenic carcinoma. Scand J Thorac Cardiovasc Surg 1973; 10 (Supl):304-308.
- Pearson FG, Delaure NC, Ilves R, Todd TRJ, Cooper JD. Significance of positive superior mediastinal nodes identified at



- mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 83:1-11.
13. Padilla Alarcón J. Factores pronósticos en el tratamiento quirúrgico del carcinoma broncopulmonar con afectación de ganglios mediastínicos. Análisis multivariado de 68 pacientes. *Cir Esp* 1989; 46:122-127.
 14. Martini N, Flehinger BJ. The role of surgery in N2 lung cancer. *Surg Clin North Am* 1987; 67:1.037-1.049.
 15. Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, Suemasn K et al. The importance of surgery to non-small cell carcinoma of the lung with mediastinal lymph node metastases. *Ann Thorac Surg* 1988; 46:603-610.
 16. Luke WP, Pearson FG, Todd TRJ, Patterson GA, Cooper JD. Prospective evaluation of mediastinoscopy for assessment of carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91: 53-56.
 17. Patterson GA, Ginsberg RJ, Poon PY et al. A prospective evaluation of magnetic resonance imaging, computed tomography, and mediastinoscopy in the preoperative assessment of mediastinal node status in bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94:679-684.
 18. McLoud TC, Bourgouin PM, Greenberg RW et al. Bronchogenic carcinoma: Analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative node mapping and sampling. *Radiology* 1992; 182:319-323.
 19. Jolly PC, Hutchinson CH, Dettlerbeck F, Guyton SW, Hofer B, Anderson RP. Routine computed tomographic scans, selective mediastinoscopy, and other factors in evaluation of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102:266-271.
 20. Daly BDT, Mueller JD, Falling LJ et al. N2 lung cancer: Outcome in patients with false-negative computed tomographic scans of the chest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105:904-911.
 21. Aronchick JM. CT of mediastinal lymph nodes in patients with non-small cell lung carcinoma. *Radiol Clin North Am* 1990; 28:573-581.
 22. Cybulsky IJ, Lanza LA, Ryan B, Putman JB, McMurtrey MM, Roth IA. Prognostic significance of computed tomography in resected N2 lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1992; 54:533-537.
 23. Sugarbaker DJ, Strauss GM. Advances in surgical staging and therapy of non-small-cell lung cancer. *Semin Oncol* 1993; 20:163-172.
 24. Albain KS. Induction therapy followed by definitive local control for stage III non-small-cell lung cancer. A review, with a focus on recent trimodality trials. *Chest* 1993; 103 (Supl):43-50.
 25. Holmes EC. Preoperative neoadjuvant therapy in non-small-cell lung cancer: Open season? *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:228-229.
 26. Strauss GM, Langer MP, Elias AD, Skarin AT, Sugarbaker DJ. Multimodality treatment of stage IIIA non-small-cell lung carcinoma: A critical review of the literature and strategies for the future research. *J Clin Oncol* 1992; 10:829-838.
 27. Thomas PA, Piantadosi S, Mountain CF. The Lung Cancer Study Group: Should subcarinal lymph nodes be routinely examined in patients with non-small-cell lung cancer? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95:883-887.
 28. Mountain CF. Expanded possibilities for surgical treatment of lung cancer. Survival in stage IIIA disease. *Chest* 1990; 97:1.045-1.051.