



La clasificación TNM del carcinoma broncogénico. Seis años después

A. López-Encuentra

Servicio de Neumología. Universidad Complutense. Hospital 12 de Octubre. Madrid

La clasificación internacional de extensión anatómica del carcinoma broncogénico (CB) de 1986, permanece totalmente vigente, habiendo sido aceptada en la práctica por todos los grupos interesados. Algunos apartados de esta clasificación (tumor del sulcus superior, adenopatías mediastínicas, T3N2) posiblemente precisen, en el futuro, de modificaciones clasificatorias.

Es imprescindible mencionar explícitamente en qué momento del estudio del paciente ha sido efectuada la clasificación. Si ha sido con los datos disponibles antes de la toracotomía (clasificación clínica) se debe nominar TNM-estadios; con los obtenidos macroscópicamente en la toracotomía, TNM_q; con los hallazgos microscópicos con las muestras extraídas en toracotomía, TNM_{q-p}.

Dada la existencia de numerosos métodos de estudio para la clasificación de la extensión anatómica, es conveniente señalar cuales han sido utilizados y qué criterios se han seguido para la calificación TNM-estadios, especialmente para la clasificación T3-T4_c y N1-N2_c. En el CB será necesario considerar una clasificación multifactorial conjunta, útil para predecir pronósticos más ajustados, ampliando la clasificación anatómica de extensión tumoral (TNM-estadios) a variables clínicas, biológicas o celulares-moleculares.

Arch Bronconeumol 1992; 28:360-364

TNM classification of bronchogenic carcinoma, 6 years after.

The international classification of anatomical extension of bronchogenic carcinoma dated on 1986, remains valid and has been accepted by all interested groups. However, some of its sections (tumor of sulcus superior, mediastinal adenopathies, T3N2) would require further modifications, specially in aspects related to classification. It is fundamental to mention at which moment of patient's study is the classification made. If the classification has been based on data available before thoracotomy (clinical classification) it should be called TNM-stages-c, if was based on macroscopic observation during thoracotomy should be called TNM-q, and if microscopic data of samples obtained during thoracotomy were considered, then, the term TNM-c-q should be used. In view of the existence of a large number of methods available for classifying anatomical extension, the selected method used to qualify TNM-stages, specially T3-T4_c and N1-N2_c, should be clearly described. In the case of bronchogenic carcinoma a whole multifactorial classification leading to more accurate prognostic predictions should be envisaged. This should include not only classification of the anatomical extension, but also the consideration of some clinical, biological, and cellular variables.

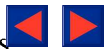
Introducción

La clasificación tumoral de extensión anatómica del carcinoma broncogénico (CB), publicada en 1986^{1,2} permanece totalmente vigente. Desde entonces, esa clasificación, con sus categorías TNM y estadios ha sido utilizada y divulgada de forma universal³⁻⁸, habiéndose adoptado y defendido, inicial y públicamente, como norma oficial de clasificación por diversas organizaciones¹, incorporándose la SEPAR en 1987^{4,9}. La unidad de criterios mostrada en su elaboración en 1986, ha resistido el paso de estos años, utilizándose masivamente para el intercambio de información.

Considerando esta situación como un avance considerable en relación a la confusión que existía previamente, ahora es probablemente, el momento de analizar otras cuestiones relacionadas con la correcta clasificación de los pacientes con CB, sin olvidar el perfeccionamiento de la clasificación anatómica de extensión tumoral.

Necesidad de mejorar la clasificación TNM-estadios

Los problemas detectados en 1986 con la nueva clasificación internacional permanecen en 1991. Teniendo presente que la utilidad de una clasificación



tumoral se mide por su capacidad en discriminar categorías con diferentes pronósticos y/o diferentes terapéuticas, el grupo de trabajo de la SEPAR que elaboró la normativa sobre nomenclatura y clasificación del carcinoma broncogénico en 1986², detectó algunos problemas de clasificación que fueron enviados a uno de los responsables de la American Joint Committee for Cancer (AJCC) en 1986.

Los puntos en conflicto estaban relacionados con algunos aspectos de la clasificación T3-T4 para el tumor del sulcus superior, para la clasificación de las adenopatías mediastínicas (N2) y para la ubicación en el estadio IIIa de los CB clasificados como T3N2. La discusión de estos problemas y las respuestas obtenidas, han sido ya descritas previamente¹⁰.

La situación actual, seis años más tarde, no ha variado, aumentando la necesidad de mejorar la clasificación de la categoría N2, por el incremento en la realización de terapias de inducción (tratamiento neoadyuvante) en CB no anaplásico de células pequeñas con N2 pretoracotomía.

Algún grupo europeo, en base a sus propios datos, ha propuesto modificaciones, incluyendo en el estadio II a la categoría T2 N0 y a la T3 N2 en el III-b¹¹. El criterio general, por ahora, es mantener la norma clasificatoria adoptada internacionalmente en 1986.

Necesidad de nominar o subtítular la clasificación TNM-estadios

Es imprescindible calificar la clasificación anatómica del CB en relación al momento en que ésta se efectuó.

La clasificación anatómica puede establecerse con los métodos de estudio utilizados antes de la toracotomía, que puede incluir la toma de biopsias, o punciones citológicas de nódulos o adenopatías periféricas o de las muestras obtenidas en la exploración cruenta del mediastino (mediastinoscopia, mediastinostomía). En la utilización y descripción de los casos con este nivel de estudio debe especificarse que se trata de una clasificación TNM-estadios_c (clínica). Si la clasificación es la efectuada con los hallazgos macroscópicos en la toracotomía, la clasificación sería TNM-estadios_q (quirúrgica); si es con los estudios histológicos de muestras obtenidas en la toracotomía, TNM-estadios_{q-p} (quirúrgico-patológica). Finalmente, en caso de autopsia, sería TNM-estadios_a.

La descripción de la clasificación conceptual de las categorías T, N y M, y de los estadios de la nueva clasificación de 1986¹, olvidó subrayar la necesidad de precisar el momento en que se efectúa la clasificación, aspecto claramente enunciado en los textos de la AJCC publicados dos años más tarde, pero en un formato de menor circulación¹².

Podríamos decir que, actualmente, la confusión puede haber cambiado de nivel. Antes, también participaba la diferente nomenclatura, ahora se dicen cosas diferentes utilizando todas la misma nomenclatura. Para la estimación pronóstica, para la indicación terapéutica y para el intercambio de información, no es lo

mismo un CB no anaplásico de células pequeñas T2N0M0_c que un T2N0M0_{q-p}. La diferencia en el pronóstico a cinco años está, respectivamente, entre un 42,2 % y un 56,9 % ($p < 0,001$)⁶. Lo mismo sucede para una clasificación N2_c o N2_{q-p}. En la primera circunstancia es discutible la indicación quirúrgica, dado que la probabilidad de supervivencia a cinco años con la cirugía (6 %) es similar a la mortalidad operatoria, mientras que para N2_{q-p} la probabilidad de supervivencia para el mismo período de tiempo asciende al 21 %¹³.

Se conoce que, en la calificación de los estadios tumorales del CB, existe una "migración" entre los estadios_c y los estadios_{q-p}. En general, se produce una "migración" hacia estadios más avanzados en base a encontrar clasificaciones T y N superiores en la clasificación quirúrgico-patológica a lo sospechado clínicamente.

Existe abundante experiencia en este sentido. En nuestro grupo de trabajo, analizando todos los casos de CB diagnosticados durante un período de tiempo y estudiados uniformemente con un mismo algoritmo diagnóstico¹⁴, sólo en el 56 % de los casos clasificados como estadio I_c, persisten en estadio I_{q-p}¹⁵. Otras experiencias de nuestro país¹⁶ y de otros países¹⁷ confirman los mismos hechos y en muy parecidos porcentajes. El TNM_c es una clasificación imperfecta al compararla con el TNM_{q-p}, pero es necesario señalar que con sus datos se deben tomar algunas de las decisiones terapéuticas, por lo que hay que ser muy cuidadosos en controlar el sesgo de población en donde los datos de supervivencia son medidos. Como se ha señalado, no es igual el pronóstico de N2 con resección si el diagnóstico es pre-toracotomía o intra-toracotomía. Dado que las decisiones terapéuticas se basan en las estimaciones pronósticas, un estadio III-a_c por N2 probablemente significa la irreseccabilidad. Si es estadio III-a_{q-p} por N2 la resección está indicada.

La descripción de la población sobre la que se basan los datos aclaran el llamado "problema del denominador" en la exposición de los resultados. En una revisión sobre el valor de la terapéutica de inducción en CB no anaplásico de células pequeñas con N2¹⁸, se analiza una experiencia en donde se recoge un 34 % de supervivencia a tres años. Sin embargo, por otra fuente de información, se indica que los 41 pacientes señalados en el primer informe eran seleccionados de un grupo de 58 que iniciaron la quimioterapia de inducción. Si el denominador era 58 en vez de 41, entonces la supervivencia a 3 años era del 24 %. En algunas ocasiones, el porcentaje de supervivencia a 5 años se da sobre los pacientes reseçados; lógicamente, los resultados en supervivencia son más elevados. Podría llegarse al absurdo de afirmar que el 100 % de los pacientes que sobreviven cinco años alcanzan ese pronóstico. La utilización práctica de los datos suministrados por las diferentes clasificaciones tumorales es que deben de poderse aplicar a poblaciones seleccionadas de forma similar.

La necesidad de nominar, o subtítular, las clasificaciones TNM-estadios del CB es la recomendación



actual más necesaria. Impediría una posible interpretación defectuosa de los resultados. Ello debería ser necesario para cualquier tipo de comunicación científica.

Necesidad de especificar algunos de los métodos de estudio de clasificación.

La clasificación TNM-estadios_c puede efectuarse con diversos métodos de estudio¹⁹. No es posible una norma universal sobre qué métodos hay que utilizar. Depende de la accesibilidad y rendimiento de los métodos disponibles para cada grupo de trabajo. Este es un problema que ya fue enunciado previamente¹⁰, pero que es necesario subrayar, pues permanece y es posible que se incremente.

La intensidad en la investigación para la clasificación tumoral puede modificar la calificación TNM final. En algunos protocolos de estudio, como la pauta algorítmica secuencial utilizada en nuestro grupo de trabajo¹⁴, puede provocar una clasificación tumoral clínica dudosa o no realizable hasta en el 43 % de los casos diagnosticados de CB¹⁰. Asimismo, se ha observado una relación entre el pronóstico y la rigurosidad en la realización de estudios para la clasificación anatómica clínica²⁰. Aquellos pacientes con CB no anaplásicos de células pequeñas que eran clasificados como estadios I_c con tomografía axial computarizada (TAC) toracoabdominal y gammagrafía ósea, se consideraba que tenían un buen estudio de clasificación y presentaban mejor pronóstico con radioterapia que los que tenían menos estudios o sí éstos eran menos sensibles.

Sin embargo, la exhaustividad en la utilización de los métodos de estudio de clasificación tumoral, no siempre está justificada, debiéndose conocer cuál es el valor añadido que cada técnica puede ofrecer en relación a otros tests clínicos o instrumentales más accesibles, de menor riesgo o de inferior coste¹⁴. Así, la tradicional indicación de biopsia de médula ósea para la clasificación anatómica de los CB anaplásicos de células pequeñas puede no ser necesaria en caso de efectuar otros tests menos molestos²¹⁻²³, sin que ello signifique un estudio deficiente de la clasificación tumoral.

Los mayores problemas en relación con los métodos de estudio de clasificación tumoral es la asunción de criterios de clasificación T, o N por las técnicas de imagen^{24, 25}. Es conocido que éstos aumentan la sensibilidad en el diagnóstico, pero disminuyen la especificidad.

Similar a la comparación efectuada entre TNM_c y TNM_{q-p} existen problemas en la interpretación de los resultados entre los casos calificados como TNM_c por imagen y los TNM_c por citología o histología.

Un problema clínico habitual es la clasificación N1-N2_c por métodos de imagen. En nuestro grupo de trabajo sólo se admite N1-N2_c por confirmación cito-histológica¹⁰. Ello conduce a que no exista ningún N1_c en nuestra serie. Para N2, no es igual un N2_c por TAC que por mediastinoscopia. En nuestra experiencia, el

valor predictivo negativo de una TAC de última generación para descartar N2 en las zonas accesibles en mediastinoscopia, es sólo del 83 %²⁶.

Las clasificaciones clínicas por métodos de imagen, sin confirmación cito-histológica, probablemente han provocado en los últimos años que exista una alta probabilidad de supervaloración de la clasificación anatómica clínica sin diferencias entre los pronósticos por estadio clínico y quirúrgico-patológico²⁷. En comparación a la tendencia observada cuando estos métodos no existían o eran menos utilizados¹, o cuando se utilizan sólo como criterios de sospecha a confirmar por procedimientos más específicos¹⁴.

En la exposición de resultados, para las categorías T3-T4_c y N1-N2_c, es preciso que se detalle si el criterio es de sospecha o confirmado. Por ejemplo, N2_c-TAC o N2_c-mediastinoscopia.

Una de las situaciones clínicas que mezcla los dos problemas de clasificación, tanto el relacionado con el momento como con el procedimiento del diagnóstico, es la presencia de derrame pleural en el CB. Aparte de la relativa indefinición del término en la clasificación de 1986¹, se ha señalado que el pronóstico es independiente de si es citológicamente negativo o positivo. En la experiencia de Mountain²⁸, la presencia de derrame pleural en CB, con o sin citología tumoral positiva, era uniformemente malo. La supervivencia a cinco años era del 4-5 %. Del trabajo se deduce que el derrame pleural era diagnosticado en la fase de clasificación clínica por radiología simple de tórax. Cuando el derrame pleural es detectado en TAC, y no era evidente en la radiografía simple de tórax, el significado pronóstico es diferente²⁹. Naruke⁶ observó que en el derrame pleural encontrado en toracotomía, la supervivencia era diferente dependiendo de si era positiva o negativa la citología tumoral. Si era negativa, la supervivencia a 5 años era del 39,2 % (igual que el 40 % de casos sin derrame pleural en toracotomía); si era positiva, la supervivencia a cinco años era del 10,7 %. Cantó³⁰, detecta una mayor probabilidad de metástasis pleural en derrames pleurales grandes objetivados en radiología que en los descubiertos en la toracotomía.

De todo ello puede deducirse que una clasificación de derrame pleural en CB depende si es TNM_c por radiografía simple de tórax, TNM_c por TAC o TNM_{q-p} por consideración de la citología del líquido pleural. Los diagnósticos son diferentes, las decisiones terapéuticas también pueden serlo.

Por tanto, parece conveniente especificar las pruebas realizadas para la clasificación tumoral. Idealmente acompañándose de la información sobre los diferentes valores discriminativos de los tests en su propia experiencia (sensibilidad, especificidad y valores predictivos). Esta necesidad es más crítica para las clasificaciones T3-T4_c y N1-N2_c.

Necesidad de ampliar la clasificación anatómica

Para la calificación de los casos con CB lo más importante sigue siendo la clasificación anatómica de



extensión tumoral ya mencionada. Una vez establecida y asumida esta afirmación es necesario considerar si otros factores pueden ser indicativos de diferente pronóstico, y por tanto susceptibles de clasificación.

Desde hace años, en las normas de clasificación del CB se ha considerado necesario el introducir otras variables, como la estirpe tumoral³¹, el estadio clínico o la pérdida de peso significativa².

En relación a las estirpes, ha sido defendida una nueva clasificación histológica que considera los nuevos avances en inmunohistoquímica³².

Partiendo del punto central de la clasificación anatómica en la extensión tumoral, la ampliación clasificatoria debería ser por un lado hacia los datos clínicos y por otro hacia los parámetros bioquímicos o de la biología celular y molecular.

La presencia de síntomas clínicos derivados del tumor, del síndrome constitucional, de síndromes paraneoplásicos o la presencia de co-morbilidad significativa, tiene un valor pronóstico independiente de la clasificación anatómica. Este tema, enunciado desde hace unos 25 años ha vuelto a plantearse recientemente como una asignatura pendiente en la clasificación del CB³³.

Dependiendo de parámetros biológicos generales, o más específicamente celulares o moleculares, pueden detectarse diferentes pronósticos para idénticos CB por estirpe y estadio^{32, 34-37}.

Aunque recientemente se han evaluado estos últimos avances como menos importantes que la clasificación anatómica tumoral⁹, es evidente que en el futuro una predicción multifactorial del pronóstico combinando todas las variables, las de mayor peso y las de menor, necesitaría de la consideración de cualquier factor pronóstico (extensión anatómica, estirpe tumoral, clínica del paciente, parámetros biológicos o celulares). Una clasificación de este tipo, ajustada a cada paciente y a cada tumor, podría ayudar a tomar decisiones individuales más acertadas.

En resumen, se mantiene en el momento actual la clasificación internacional de extensión anatómica de 1986 como el marco clasificatorio fundamental, aunque precise de futuras modificaciones en algunos apartados; es preciso puntualizar en qué momento se efectúa esta clasificación (clínica, quirúrgica, quirúrgico-patológica); es conveniente informar sobre los métodos de estudio utilizados para la clasificación y debe considerarse la ampliación de la clasificación TNM-estadios y de estirpes a otras variables clínicas o biológico-celulares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest* 1986; 89 (suppl):225S-233S.
2. Grupo de Trabajo de la SEPAR para la Normativa sobre Nomenclatura y Clasificación del Carcinoma Broncogénico. SEPAR, Barcelona, Ediciones Doyma SA, 1986.
3. Mountain CF. Staging of lung cancer: The new international system. *Lung Cancer* 1987; 3:4-11.
4. Mountain CF. The new international stage system for lung cancer. *Surg Clin North Am* 1987; 67:925-935.
5. Mountain CF. New international staging of lung cancer. *Arch Bronconeumol* 1987; 23:298-305.
6. Naruke T, Tomoyuki G, Tsuchiya R, Suemasu K. Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96:440-447.
7. Plaja S, Puccia V, Russo A. Carcinoma of the lung, stage III: Experience with the new TNM-AJCC classification. *Scan J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 22:139-145.
8. Sobin LH, Hermanek P, Hutter RV. TNM classification of malignant tumors: A comparison between the new (1987) and the old editions. *Cancer* 1988; 61:2310-2314.
9. Mountain CF, Greenberg SD, Fraire AE. Tumor stage in non-small cell carcinoma of the lung. *Chest* 1991; 99:1258-1260.
10. López Encuentra A. Clasificación anatómica del tumor y clasificación clínica del paciente. Decisiones individualizadas en situación clínica desfavorable. En Abordaje multidisciplinario del tratamiento del cáncer de pulmón. Ponencia I Congreso Luso-Español de Neumología. Lisboa, Mayo 1989.
11. Roeslin N, Chalkiadakis G, Dumont P, Witz JP. A better prognostic value from a modification of lung cancer staging. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94:504-509.
12. American Joint Committee on Cancer. Staging of lung cancer, en Manual for staging of cancer. Third edition. Filadelfia, Lippincott JB, 1988.
13. Mountain CF. The value of the new TNM system. *Lung Cancer* 1988; 4 (suppl) P39.
14. López Encuentra A. Carcinoma broncogénico. En: Martín Escribano P, López Encuentra A. Diagramas de Neumología. Madrid: IDEPSA 1989.
15. Sánchez Hernández F, Hernández Blasco L, Roca Serrano R, Jiménez M, López Encuentra A, Toledo J. Análisis de la eficacia de la clasificación tumoral anatómica pretoracotomía en el carcinoma broncogénico. Comparación con la clasificación postoracotomía. *Arch Bronconeumol* 1989; 25 (supl):53.
16. Estapé J, Guzman MC, Agusti A. Estudio comparativo del TNM clínico y del posquirúrgico en cáncer de pulmón no de células pequeñas. A propósito de 952 casos. *Neoplasia* 1989; 6:211-214.
17. Fernando HC, Goldstraw P. The accuracy of clinical evaluative intrathoracic staging in lung cancer as assessed by postsurgical pathology staging. *Cancer* 1990; 65:2503-2506.
18. Cox JD. The respective roles of radiation therapy and chemotherapy in non-small cell carcinoma of the lung with mediastinal but not distant metastases (N2M0). *Lung Cancer* 1991; 7:65-69.
19. Little AG, Stitik FP. Clinical staging of patients with non-small cell lung cancer. *Chest* 1990; 97:1431-1438.
20. Sandler HM, Curran WJ, Turrisi AT. The influence of tumor size and pre-treatment staging on outcome following radiation therapy alone for stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19:9-13.
21. Campling B, Quirt I, DeBoer G, Feld R, Shepherd FA, Evans WK. Is bone marrow examination in small-cell lung cancer really necessary? *Ann Intern Med* 1986; 105:508-512.
22. Tritz DB, Doll DC, Ringerberg QS et al. Bone marrow involvement in small cell lung cancer. Clinical significance and correlation with routine laboratory variables. *Cancer* 1989; 63:363-366.
23. Manegold C, Krempien B, Bulzebruck H, Drigs P. Value of bilateral iliac crest needle biopsy for pretherapeutic tumor staging of bronchogenic carcinoma. *Oncology* 1989; 46:226-229.
24. Lewis JW, Peareberg JL, Beute GH, et al. Can computed tomography of the chest stage lung cancer? Yes and not. *Ann Thorac Surg* 1990; 49:591-595.
25. Gefter WB. Magnetic resonance imaging in the evaluation of lung cancer. *Semin Roentgenol* 1990; 25:73-84.
26. Martín de Nicolás Serrahima JL, Sánchez Nistal A. Correlación tomografía computadorizada y mediastinoscopia en la extensión ganglionar del carcinoma broncogénico. Estudio prospectivo. *Arch Bronconeumol* 1989; 25(supl):52.
27. Putnam JB, Lammermeier DE, Colon R, McMurtrey MJ, Ali MK, Roth JA. Predicted pulmonary function and survival after pneumonectomy for primary lung carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1990; 49:909-915.
28. Mountain CF. Prognostic implications of the International Staging System for Lung Cancer. *Semin Oncol* 1988; 15:236-245.
29. Ratto GB, Frolar C, Sacco A, Motta G. The prognostic signifi-



cance of minor pleural effusions in patients with potentially operable bronchogenic carcinoma. *Lung Cancer* 1987; 3:117-122.

30. Cantó A, Martorell M, Arnau A et al. Significado del cáncer broncopulmonar que se acompaña de un derrame pleural homolateral. *Arch Bronconeumol* 1991; 27:254-258.

31. Mountain CF, Lukeman JM, Hammar SP et al. Lung cancer classification: the relationship of disease extent and cell type to survival in a clinical trial population. *J Surg Oncol* 1987; 35:147-156.

32. Vinocour M, Minna JD. Cellular and molecular biology of lung cancer. En: Roth JA, Ruckdeschel JC, Weisenburger TH. *Thoracic Oncology*. Filadelfia, WB Saunders C. 1989; 38-50.

33. Feinstein AR, Wells CK. A clinical-severity staging system for patients with lung cancer. *Medicine* 1990; 69:1-33.

34. Zimmerman PV, Hawson GA, Bint MH, Parsons PG. Ploidy as a prognostic determinant in surgically treated lung cancer. *Lancet* 1987; 2:530-533.

35. Nakahara K, Monden Y, Ohno K et al. Importance of biologic status to the postoperative prognosis of patients with stage III non-small cell lung cancer. *J Surg Oncol* 1987; 36:155-160.

36. Van-Bodegom PC, Baak JP, Stroet-van-Galen C et al. The percentage of aneuploid cells is significantly correlated with survival in accurately staged patients with stage I resected squamous lung cancer and long-term follow-up. *Cancer* 1989; 63:143-147.

37. Hajj C, Akoum R, Bradley E, Paquin F, Ayoub J. DNA alterations at proto-oncogene loci and their clinical significance in operable non-small cell lung cancer. *Cancer* 1990; 66:733-739.