

# Séptima clasificación TNM para cáncer de pulmón

## *Lung cancer seventh TNM classification*

Wilfredy Castaño Ruiz<sup>(1)</sup>

### RESUMEN

El quinto sistema de clasificación de los tumores malignos TNM publicado en 1997, fue realizada con una base de datos de 5319 pacientes de una sola área geográfica. La sexta versión no realizó cambios en el estadiaje del cáncer de pulmón. Dado el importante aumento en la aparición de nuevos casos y la alta mortalidad que presenta la patología, se requería un sistema de clasificación de mayor certeza para el pronóstico de los pacientes con esta patología. La asociación internacional para el estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC), recolectó 68.463 pacientes con Cáncer de Pulmón de células no pequeñas y 13.032 con Cáncer de Pulmón de células pequeñas en el periodo comprendido entre 1990 y 2000. En la nueva organización del sistema de estadiaje, se realizaron reclasificaciones de los descriptores T, M y del estadiaje dependiendo de la supervivencia encontrada. La nueva clasificación diferencia mejor los tumores de diferentes pronósticos.

**Palabras clave:** cáncer de pulmón, sistema de estadiaje, tamaño tumoral, invasión ganglionar, metástasis.

### ABSTRACT

The fifth TNM Classification of malignant tumours introduced in 1997, was developed with a database with 5319 patients of a single geographic area. The sixth version didn't made changes in Lung Cancer staging. With evidence of a important rise in new cases and the high mortality of this disease, we need a new classification system with a better accuracy for the prognosis of Lung Cancer patients. The international association for the study of lung cancer (IASLC), collected 68.463 patients with nonsmall cell lung cancer and 13.032 patients with small cell lung cancer between 1990 and 2000. In the new organizational system, reclassifications were made for T and M descriptors, and staging depending by the survival found. The proposed changes better differentiate tumors of different prognoses.

**Key words:** Lung cancer, staging system, tumor size, nodal involvement, metastasis.

*Rev Colomb Neumol 2009; 21(4): 199-208*

### INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón se ha venido posicionando como la neoplasia más frecuente en Estados Unidos progresivamente desde 1950. Se convierte en la primera causa de muerte por cáncer tanto en hombres como en mujeres, sobrepasando al cáncer de mama desde 1987 (1). El estimado de pacientes con cáncer de pulmón para 2008 es de 215.020 casos nuevos (seguido por próstata con 186.320 casos) (Figura 1), con una mortalidad de 161.840 casos, superando la sumatoria de los tres siguientes: colon (49.960), mama (40.930) y páncreas (34.290) (1). Esto ha llevado a considerar el cáncer de pulmón como un problema de salud pública en ese país.

Nuestro país no es ajeno a esta situación, aunque tenemos pobres sistemas de información y sufrimos un subregistro bastante considerable, en el año 2004 se presentaron 4.515 casos nuevos (después de estómago, mama y cérvix) y 4.485 pacientes que fallecieron (2). Este panorama nos hace concientizar de la dimensión del problema y de la progresión que vamos a tener, ya que las características de nuestra población son similares a las de Estados Unidos en cuanto a consumo de tabaco.

El sistema de clasificación internacional para el cáncer de pulmón (TNM) versión 6, fue desarrollado con una base de datos de 5.319 pacientes extraídos básicamente del M.D. Anderson Cancer Center de 1975

(1) Fellow Cirugía de Tórax. Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia.

**Correspondencia:** willfredy78@hotmail.com

Recibido: 13 de noviembre de 2009. Aceptado: 25 de noviembre de 2009.

a 1988 (3). Dado el aumento de la patología previamente expuesto y la corta base de datos se realizaron esfuerzos para lograr una base de datos mayor y que involucrara pacientes de todo el mundo.

Esta nueva base de datos fue iniciada por la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC) y recolectada por la Oficina para Investigación del Cáncer y Bioestadística (CRAB) (4). Se recolectaron datos de un total de 100.869 pacientes desde 1990 a 2000, provenientes de Europa, Asia, Australia y Norte América. Posterior a la revisión de los datos de estos casos quedaron 81.015 pacientes para análisis, de los cuales 13.290 presentaron cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC) y 67.725 presentaron cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), estos últimos fueron los casos que se incluyeron en todos los análisis. Sobre esta base de datos se realizó un análisis separado de cada una de las partes del TNM y posteriormente se realizó la nueva clasificación de estadios.

**REVISIÓN DE DESCRIPTORES T (5)**

Se establecieron como prioridades los descriptores iniciales provenientes del TNM 6 :

- Tamaño clínico y patológico de tumores T1 y T2.

- Otros descriptores clínicos y patológicos T2: atelectasia/neumonitis de un lóbulo, compromiso de la pleura visceral y localización endobronquial (distancia mayor de 2 cm de la carina).

- Descriptores clínicos y patológicos T3: atelectasia/neumonitis del pulmón, invasión pleura parietal, caja torácica, diafragma, pericardio parietal, pleura mediastinal, localización endobronquial (distancia menor de 2 cm de la carina sin comprometer ésta).

- Descriptores clínicos y patológicos T4: invasión de la carina, tejido mediastinal, grandes vasos, corazón, nervio laríngeo recurrente, esófago, tráquea, cuerpo vertebral, nódulos adicionales en el mismo lóbulo y derrame pleural o pericárdico maligno.

Para este análisis se tomaron inicialmente 18.018 pacientes con suficiente información y M0, posteriormente el grupo encargado del análisis del descriptor M recomendó adicionar 180 pacientes con nódulos ipsilaterales, para un total de 18.198 pacientes, se obtuvo un número muy similar de pacientes con tipo histológico adenocarcinoma y escamocelular. Se logró una resección quirúrgica completa (R0) en 89% de los pacientes N0 y 85% con cualquier N (Tabla 1).

En el análisis de los datos, al realizar la comparación entre la supervivencia y los tamaños tumorales,

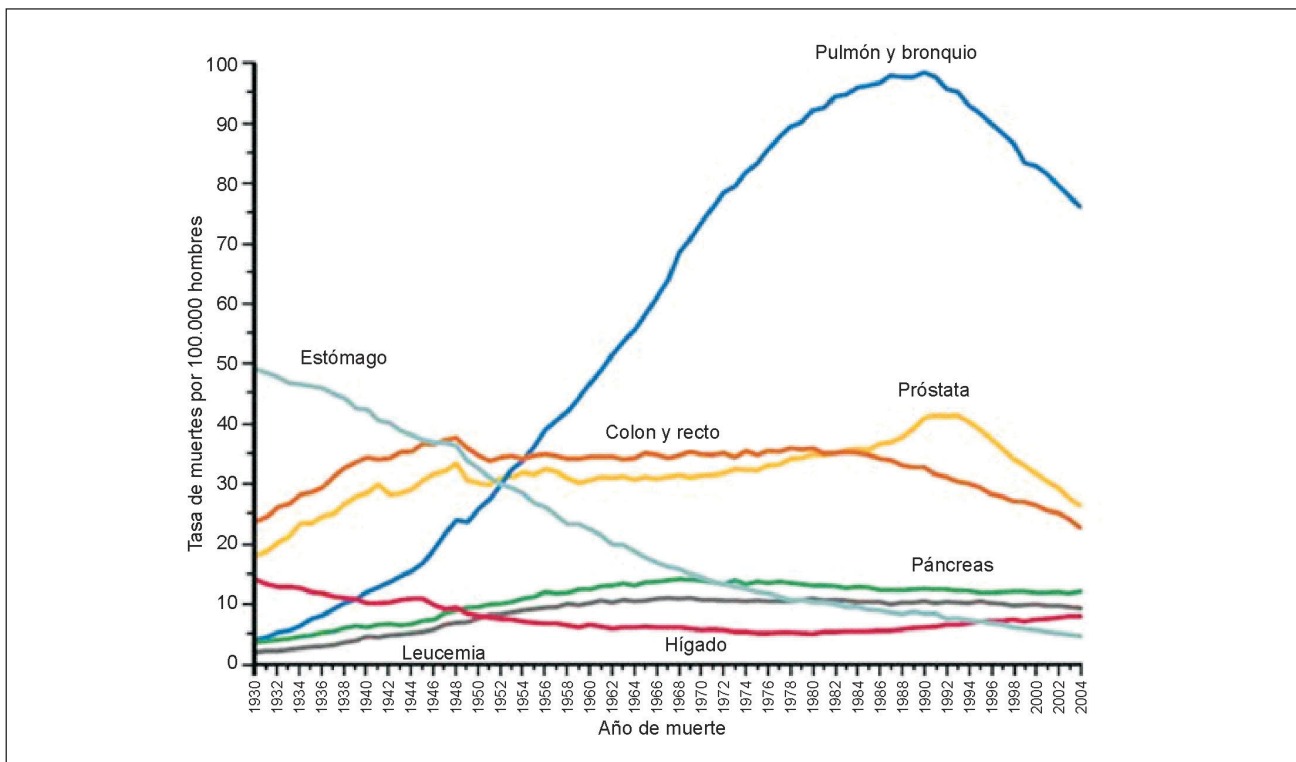


Figura 1. Mortalidad por cáncer anual ajustado a la edad en Estados Unidos (1).

se encontró que se podían optimizar las diferencias con puntos de corte en 2, 3, 5 y 7 cm. Se utilizó el test de longrank (Mantel-Cox) para comparar las supervivencias entre estos tamaños, encontrando que había una clara diferencia para T1 en 2cm (Figura 2) y para T2 en 5 y 7 cm (Figura 3).

En la figura 4 se observa la diferencia de cada una de las supervivencias en la agrupación que se designó, las cuales presentan  $p < 0,05$ , excepto para T2 > 7cm y T3 en los cuales no hubo diferencia significativa.

Al analizar los descriptores T3, T4 y M1, se encontró una sobrevivida similar entre los pacientes con T3 y pacientes con nódulos en el mismo lóbulo clasificados como T4 (24 vs. 21 meses), también se encontró

**Tabla 1.** Compromiso ganglionar.

	N0	N1	N2	N3	T4Nx
Clínico	68%	5%	21%	4%	3%
Patológico	64%	19%	17%	0,5%	0.3%

Tomado de: 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(7): 593-602.

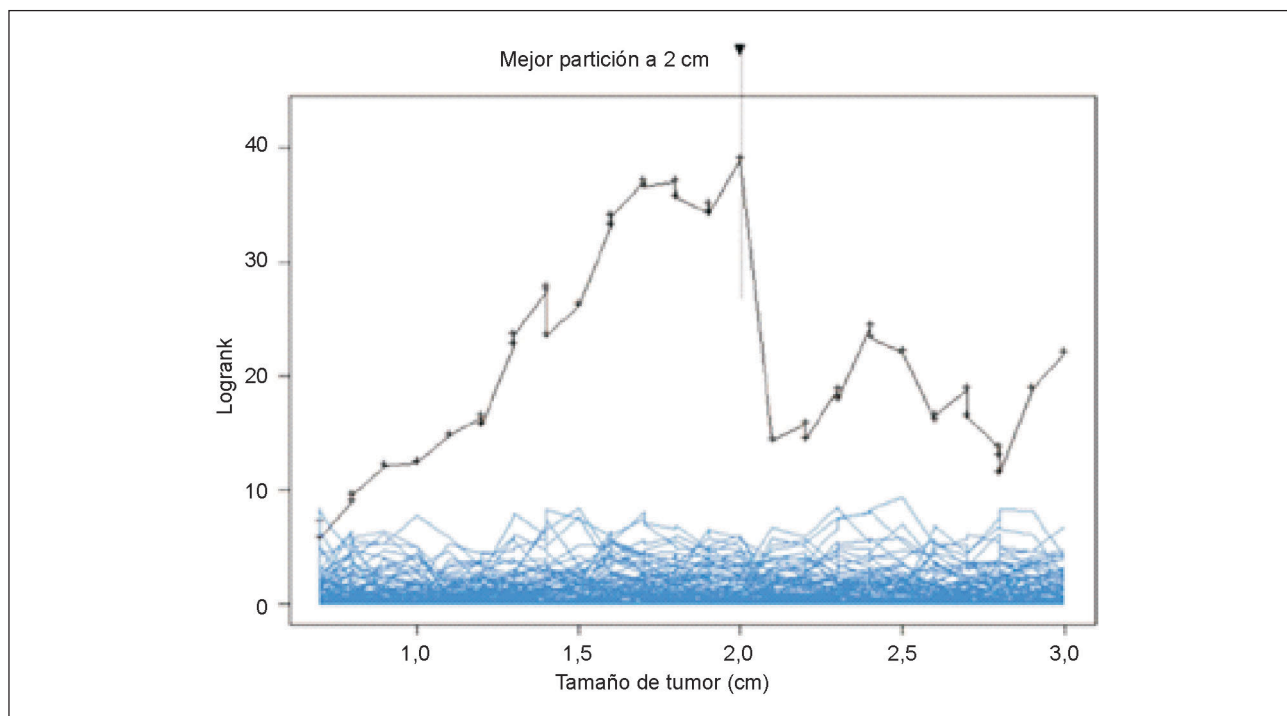
una sobrevivida similar entre pacientes con clasificación T4 y los que presentaban nódulos en diferente lóbulo pero en el mismo lado clasificados como M1 (15 vs. 18 meses). La diseminación pleural tuvo un comportamiento diferente entre los descriptores clínicos y patológicos, ya que en el patológico presenta una sobrevivida de 18 meses ( $p=0,73$ ) pero en el clínico es de sólo 8 meses con una supervivencia a 5 años de 2% ( $p<0,0001$ ) (Figura 5).

Con este análisis se decidió reclasificar el T así:

1. T1 se subdivide en T1a (>2 cm) y T1b (2-3 cm).
2. T2 se subdivide en T2a (3-5 cm) y T2b (5-7 cm).
3. T3 son tumores <7 cm y con nódulos en el mismo lóbulo.
4. T4: presencia de nódulos en distinto lóbulo ipsilateral.
5. Diseminación pleural o pericárdica pasa a ser considerada metástasis.
6. Los demás descriptores se conservan de la misma forma.

### REVISIÓN DE DESCRIPTORES N (6)

Para el análisis clínico se encontraron 38.265 pacientes sin ninguna evidencia de enfermedad metastásica y con información adecuada de estadiaje



**Figura 2.** Test Longrank para T1.

N, y 28.371 pacientes en el análisis patológico. Los datos clínicos fueron obtenidos de estudios imagenológicos y mediastinoscopia (no toracotomía), excluyendo el PET (tomografía por emisión de positrones). Para el grupo de diagnóstico patológico se tomaron para el análisis, los pacientes con datos de niveles 2 y del 4 al 9, con tipo de resección R0 (2876 pacientes) (Figura 6).

Según sitio primario de tumor el sitio de compromiso ganglionar más frecuente fue: 4R para lóbulo superior derecho (68%), 5 y 6 para lóbulo superior izquierdo (78%) y 7 para lóbulos inferiores y medio (65%). No se encontraron diferencias en cuanto a la ubicación peribronquial. Se sugiere una tendencia a una menor supervivencia si se presenta una o más estaciones N1 ó N2 afectadas, pero por el bajo número de pacientes no se puede realizar la recomendación para subdividir el N.

En conclusión la clasificación para afectación ganglionar linfática no sufrió ninguna modificación.

### **REVISIÓN DE DESCRIPTORES M (7)**

Para el análisis, se obtuvieron 5.380 pacientes con diagnóstico no operatorio y 1.216 pacientes con diagnóstico operatorio, para un total de 6.596 pacientes. Se analizaron pacientes con metástasis única y se incluyeron aquellos con metástasis ipsilateral en distinto lóbulo (para la comparación con el T, después que la comisión de T lo reubicó), nódulos contralaterales, la pleura y sitios extratorácicos.

La mayoría de los pacientes en esta serie fueron estadificados con tomografía de tórax y abdomen, únicamente se realizó gammagrafía ósea o tomografía cerebral cuando el paciente presentaba síntomas.

Se obtuvo una clara diferencia en la sobrevida de los grupos con  $p < 0,05$  (Figura 7). La sobrevida para los pacientes con metástasis extratorácica fue menor para aquellos con metástasis múltiples (22% vs 20% con mediana de 6 y 5 meses respectivamente).

Las recomendaciones entregadas fueron:

1. Reclassificar la invasión pleural como M1a.
2. Nódulos contralaterales como M1a.
3. Metástasis extratorácica como M1b.

Se presenta una dificultad importante en la diferenciación entre metástasis contralateral de cáncer de pulmón y un segundo primario. La única manera que se tiene en el momento para realizar esa diferencia es obtener una histología diferente a la masa diagnóstica como primario. En caso contrario no hay una clara respuesta hasta que tengamos completamente desa-

rollado y disponible el diagnóstico y clasificación por inmunogenética y se deja abierta la posibilidad para el cirujano tratante.

### **RECLASIFICACIÓN DE ESTADIOS EN CÁNCER DE PULMÓN (8)**

Después de recibir e involucrar todas las recomendaciones de cada uno de los grupos encargados a su vez de la clasificación del T, N y M. Para el análisis, se realizó un particionamiento recursivo para construir un árbol de supervivencia (Figura 8). En él se analizó el Hazard ratio (HR= riesgo relativo para mortalidad) (Tabla 2), obteniendo un número mayor a medida que se iba ascendiendo en las combinaciones generadas en el árbol. Con esta información entonces se construyó un nuevo sistema de estadificación que fuera concordante con el orden de la supervivencia.

Al mover algunos descriptores y mover la estadificación de los pacientes hacia esta nueva clasificación, se cruzan algunos algoritmos de manejo, principalmente en la necesidad de terapia neoadyuvante. Son necesarios nuevos estudios realizados con esta propuesta para poder definir nuevamente los protocolos de manejo del cáncer de pulmón (Tabla 3 y 4) (Figura 9A y 9B).

### **CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS PEQUEÑAS (9)**

De los 13.032 pacientes con cáncer de células pequeñas que ingresaron, sólo se pudieron llevar a análisis 8.088, debido a la falta de datos sobre la clasificación previa (Tabla 5).

Se recomienda utilizar esta clasificación de igual manera para el cáncer de células pequeñas, ya que da una información más aproximada del estadio del paciente que la clasificación dicotómica (temprano, tardío).

### **INVASIÓN PLEURAL VISCERAL (10)**

En un estudio posterior a la aparición de los artículos iniciales sobre la nueva propuesta de clasificación TNM para cáncer de pulmón realizado en Japón, se llama la atención sobre la posible importancia de la definición e inclusión del criterio «invasión de pleura visceral» dentro de los descriptores T. Este criterio no fue modificado y se mantuvo como un descriptor definitorio de T2.

Se realizó un estudio retrospectivo que involucró inicialmente a 13.344 pacientes provenientes de 387 hospitales en Japón. Posteriormente, se excluyeron pacientes con metástasis, T4 o datos incompletos, quedando 9.758 pacientes para el análisis.

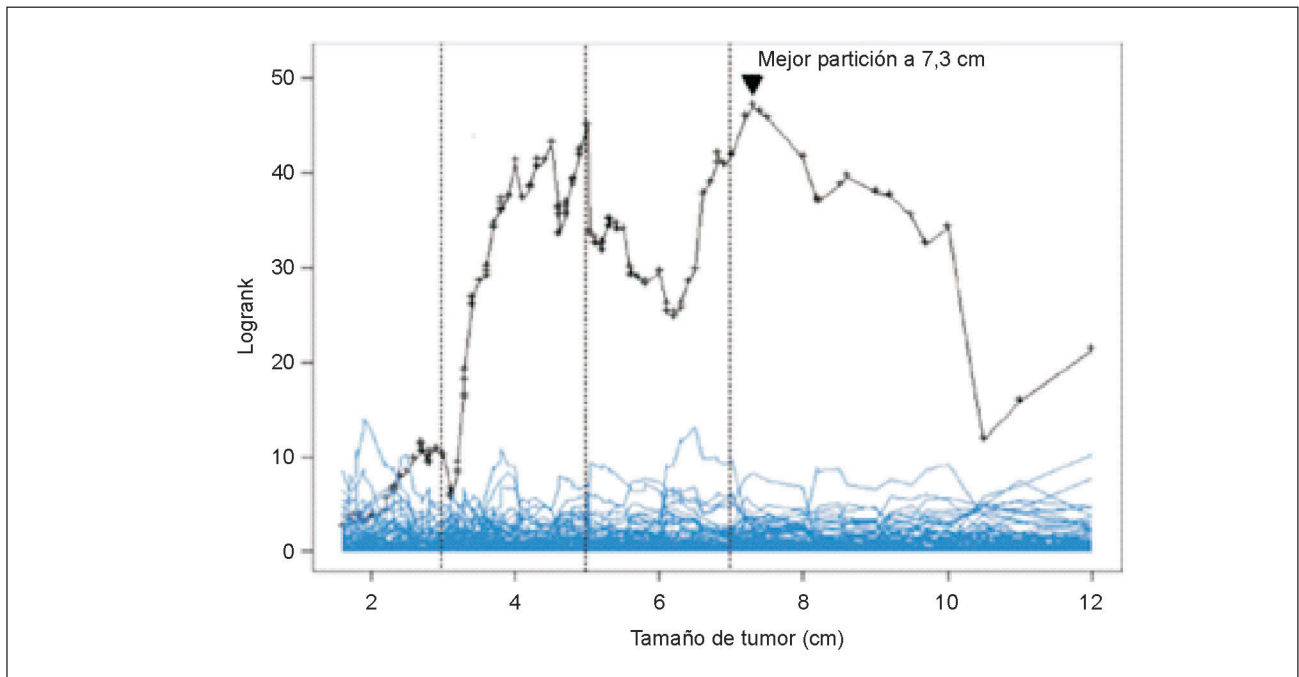


Figura 3. Test Logrank para T2.

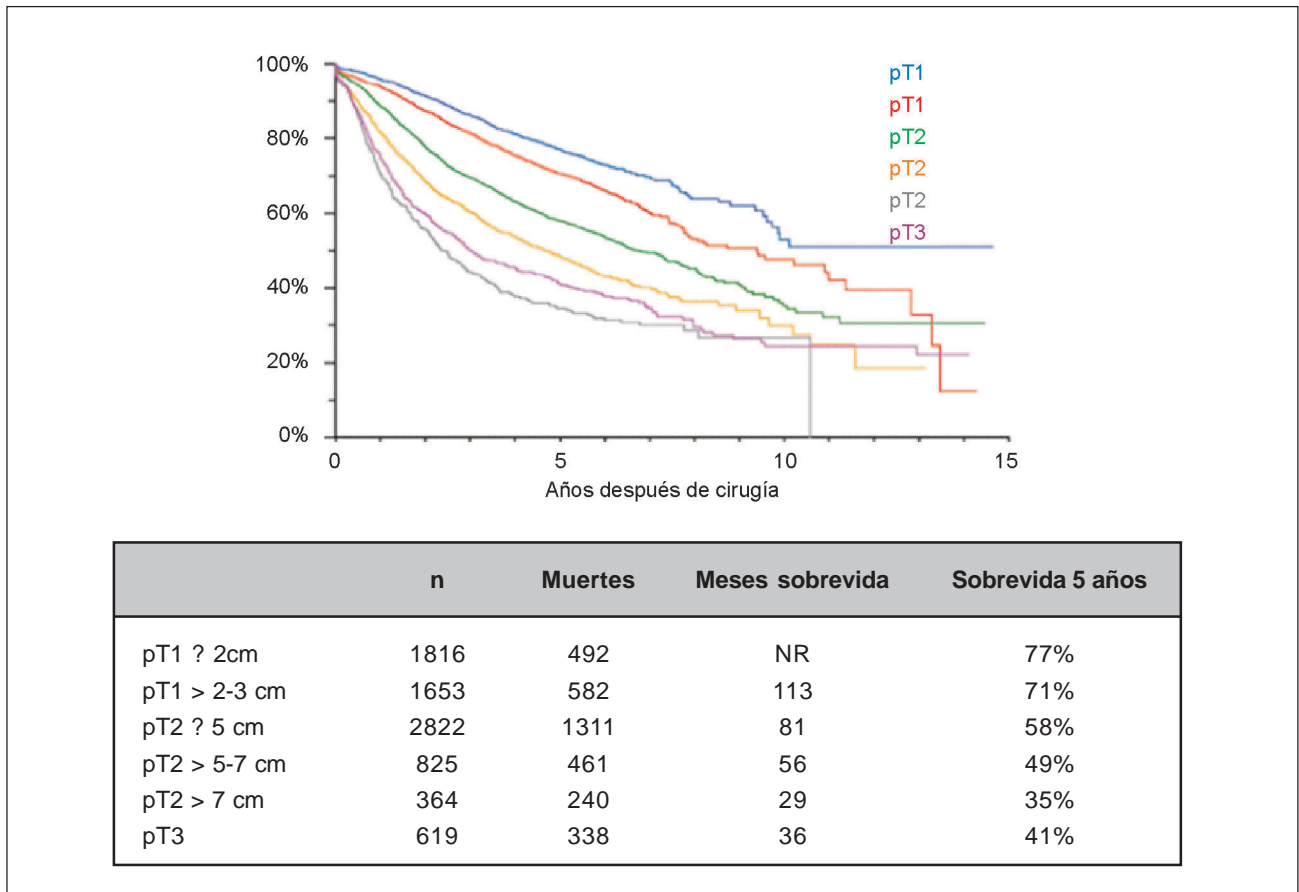


Figura 4. Sobrevida según tamaño T1 - T3.

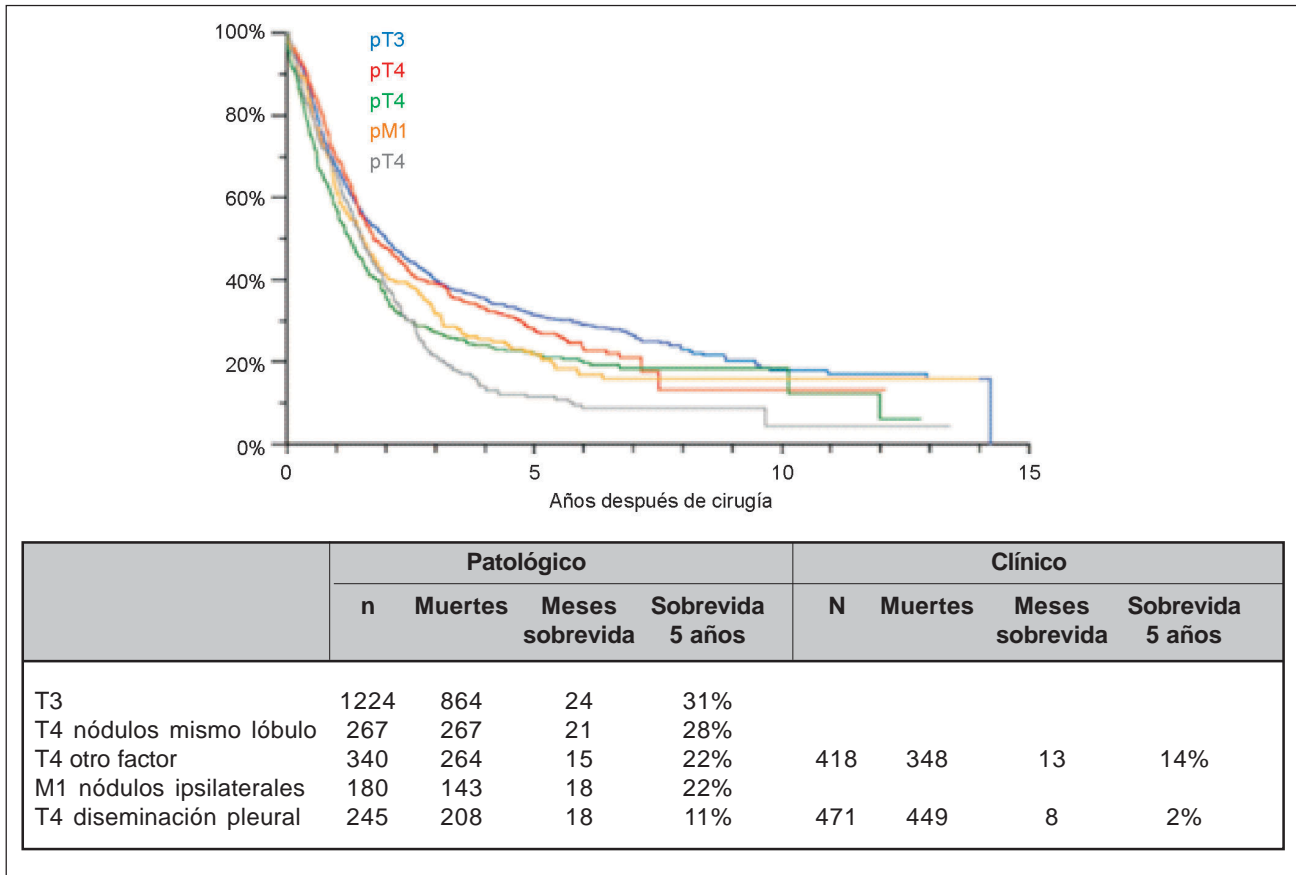


Figura 5. Sobrevida según tamaño T3-T4-M1.

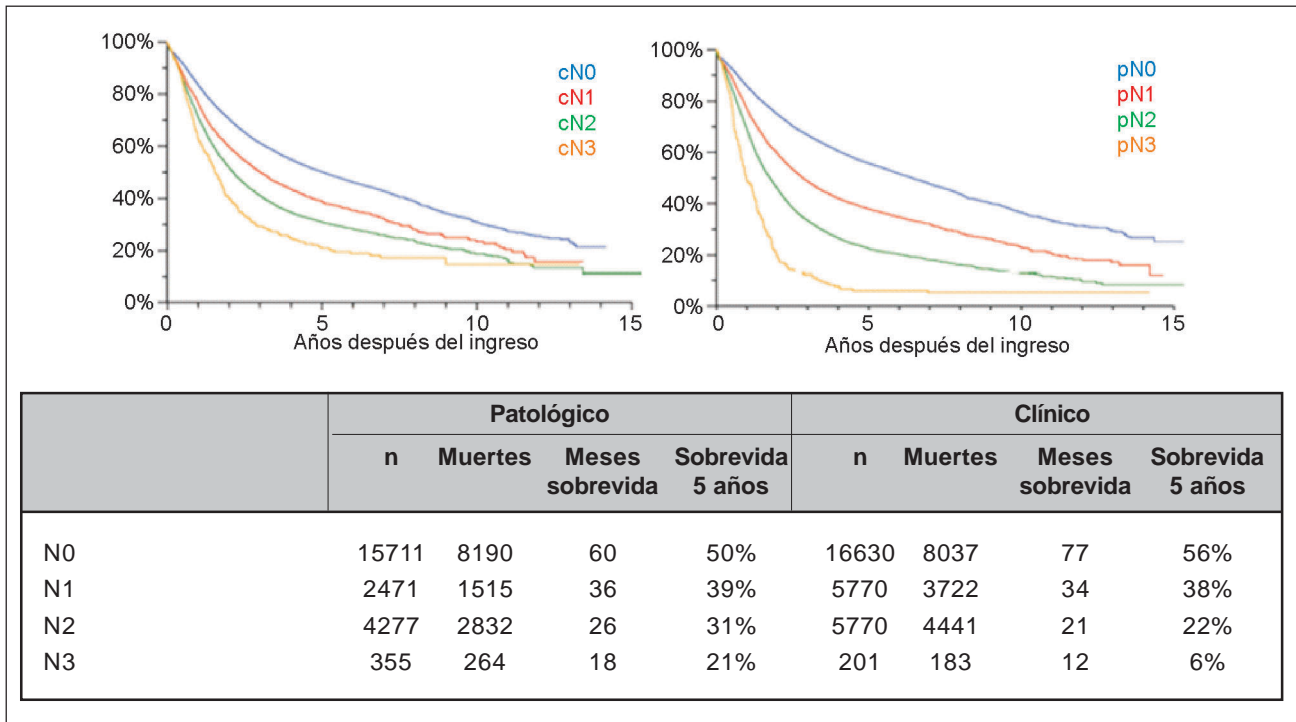


Figura 6. Supervivencia por estadiaje clínico y patológico en pacientes llevados a cirugía.

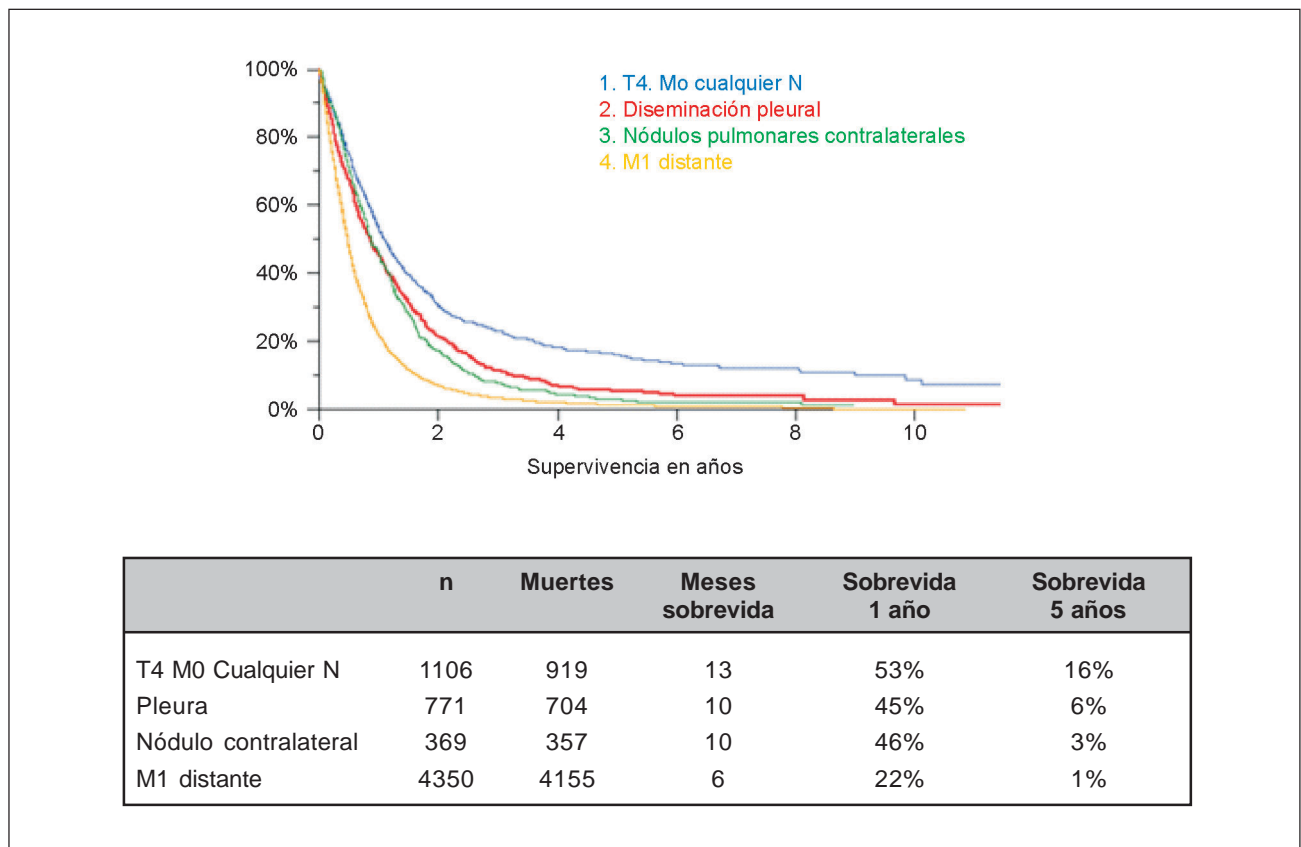


Figura 7. Supervivencia pacientes con metástasis única.

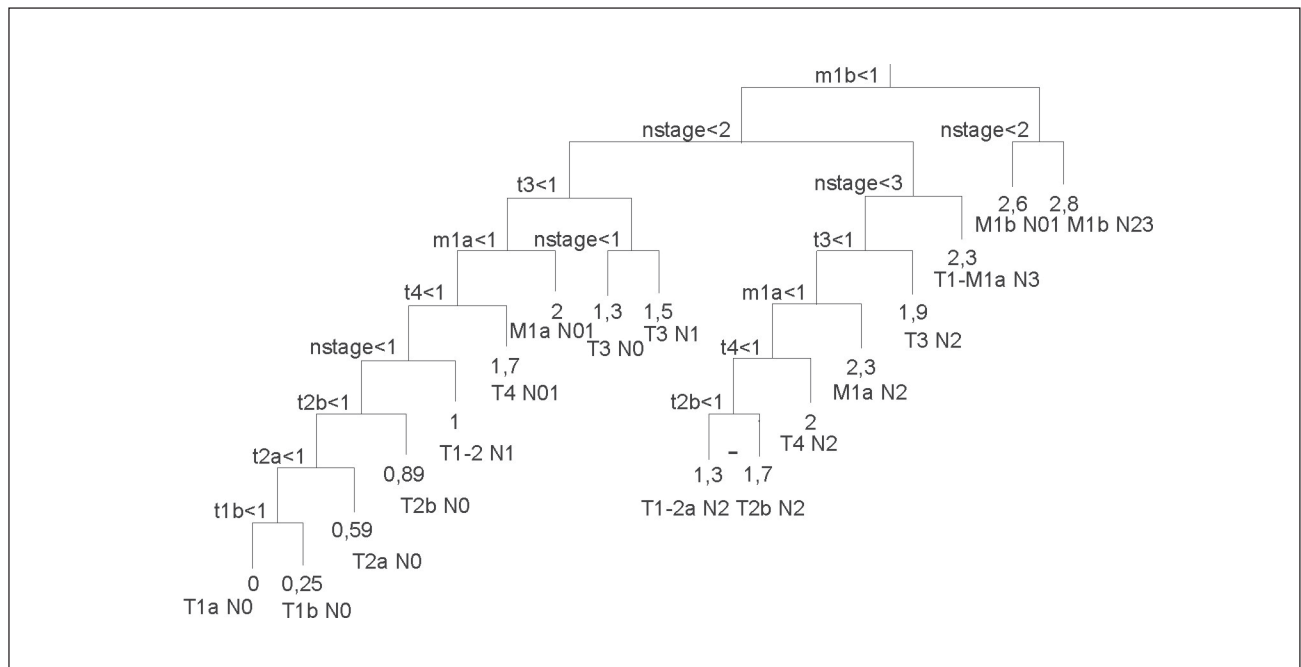


Figura 8. Árbol de supervivencia para cada combinación de descriptores (el número en cada rama es el logaritmo del Hazard Ratio).

Se clasificó de acuerdo a la Sociedad Japonesa de Cáncer de Pulmón que describe:

1. p0= Tumor sin invasión pleural visceral.
2. p1= Tumor que se extiende a la pleura visceral hasta su capa elástica.
3. p2= Tumor que se encuentra expuesto en la superficie visceral sin invadir estructuras adyacentes.

**Tabla 2.** Nodos terminales para el árbol de supervivencia ordenados por Hazard Ratio (8).

Nodo terminal	Muestra	Hazard Ratio
T1aN0	1373	1,00
T1bN0	1257	1,28
T2aN0	2346	1,80
T2bN0	673	2,44
T1ab-T2ab N1	1460	2,72
T3N0	2466	3,67
T1-2a N2	1253	3,67
T3N1	1066	4,48
T4N01	354	5,47
T2bN2	250	5,47
T3N2	2006	6,69
M1a (N0-1)	301	7,39
T4N2	239	7,39
M1a(N2)	212	9,97
T1-M1a(N3)	630	9,97
M1b (N0-1)	553	13,46
M1b (N2-3)	1287	16,44

Tomado de: 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(8): 706-14.

Los pacientes fueron divididos en combinaciones según tamaño de tumor e invasión de pleura visceral, obteniendo 9 grupos cuyas supervivencias a 5 años se encuentran en la tabla 6.

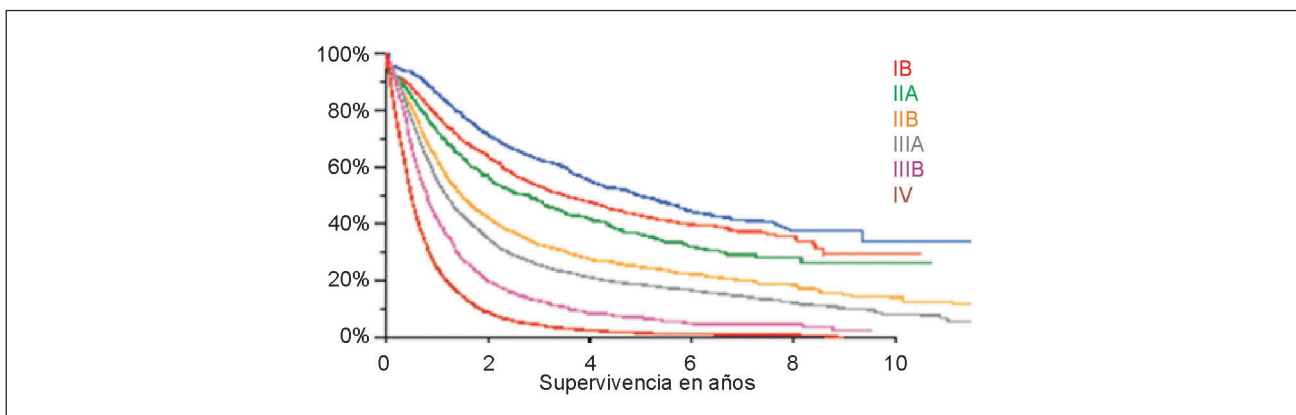
Según los cambios hallados en la supervivencia, cuando los pacientes presentaban invasión pleural, se sugiere una adición a la clasificación, en la cual el descriptor «invasión pleura visceral» al ser positivo, modifique el T aumentándolo un nivel (si es un T2a con invasión pleural pasaría a ser un T3), modificando así también el estadio en el cual se ubicaría el paciente. Aún no se ha aprobado la inclusión de este nuevo criterio en la clasificación TNM definitiva.

Esta nueva clasificación entra en vigencia a partir de Agosto 1 de 2009 y se permite un periodo de adaptación de 6 meses.

**Tabla 3.** Propuesta de agrupación de estadios (8).

Carcinoma oculto Tx		N0	M0
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1a,b	N0	M0
Estadio IB	T2a	N0	M0
Estadio IIA	T1a,bT2aT2b	N1N1N0	M0M0M0
Estadio IIB	T2bT3	N1N0	M0M0
Estadio IIIA	T1,T2T3T4	N2N1N0,N1	M0M0M0
Estadio IIIB	T4Cualquier T	N2N3	M0M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1a,b

Tomado de: 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(8): 706-14.



**Figura 9A.** Supervivencia general por estadio clínico según clasificación propuesta.



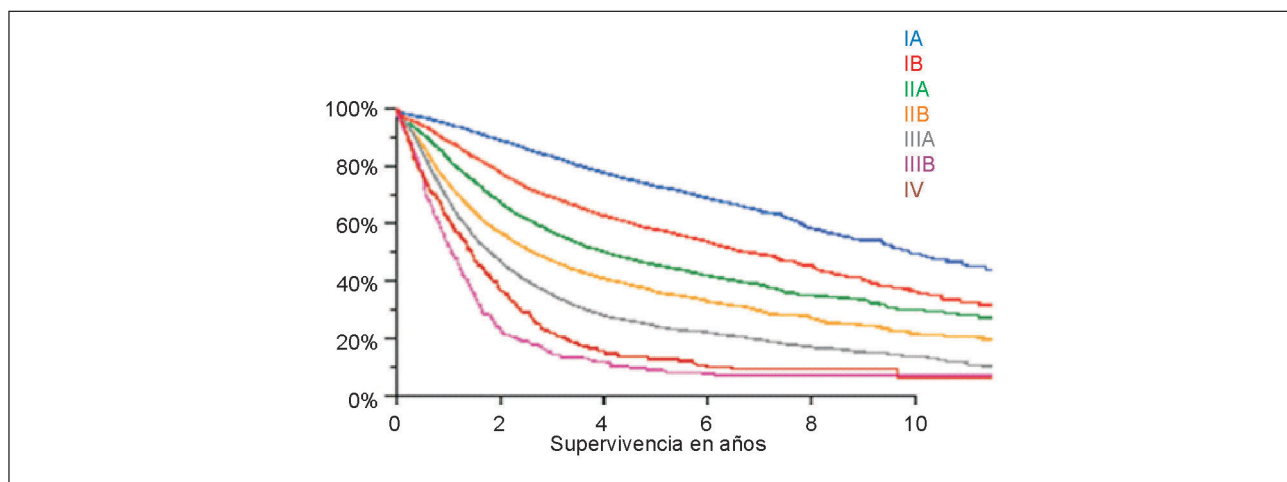


Figura 9B. Supervivencia general por estadio patológico según clasificación propuesta.

Tabla 4. Supervivencia general según clasificación propuesta.

	Patológico				Clínico			
	n	Muertes	Meses sobrevida	Sobrevida 5 años	n	Muertes	Meses sobrevida	Sobrevida 5 años
IA	831	443	60	50%	3666	1168	119	73%
IB	1284	750	43	43%	3100	1450	81	58%
IIA	483	318	34	36%	2579	1485	49	46%
IIB	2248	1652	18	25%	2252	1502	31	36%
IIIA	3175	2528	14	19%	3792	2896	22	24%
IIIB	758	676	10	7%	297	263	13	9%
IV	2757	2627	6	2%	266	224	17	13%

Tomado de: 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(8): 706-14.

Tabla 5 A, B y C. Supervivencia a 5 años en cáncer de pulmón de células pequeñas.

A	T1	T2	T3	T4
Supervivencia	29%	15%	11%	10%

B	N0	N1	N2	N3
Supervivencia	24%	20%	12%	9%

C	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV
Supervivencia	38%	21%	38%	18%	13%	9%	1%

Tomado de: Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2009; 15(1): 4-9.

**Tabla 6.** Supervivencia a 5 años de los diferentes grupos analizados.

Grupo	Diámetro del tumor	Invasión pleura visceral	Tasa de supervivencia % a 5 años	p
A	≤ 2 cm	-	84,4	0,001
C	2,1 - 3 cm	-	77,1	
B	≤ 2 cm	-	69,9	0,002
D	2,1 - 3 cm	+	62,5	0,031
E	3,1 - 5 cm	+	61,6	0,254
F	3,1 - 5 cm	-	53,0	<0,001
G	5,1 - 7 cm	-	50,7	0,413
H	5,1 - 7 cm	-	45,2	0,251
I	Tumores T· según séptima Clasificación TNM	+	40,7	0,100

Tomado de: Yoshida J, Nagai K, Asamura H, Goya T, Koshiishi Y, Sohara Y, et al. Visceral pleura invasion impact on non-small cell lung cancer patient survival: its implications for the forthcoming TNM staging based on a large-scale nation-wide database. *J Thorac Oncol* 2009; 4(8): 959-63.

**BIBLIOGRAFÍA**

- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin.* 2008 Mar-Apr;58(2):71-96.
- OMS. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. GLOBOCAN [serial on the Internet]. 2004 [cited 2002].
- Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997; 111(6): 1710-7.
- 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(8): 694-705.
- 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(7): 593-602.
- 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 classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2(7): 603-12.
- Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Patz EF, Jr., 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(8): 686-93.
- 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(8): 706-14.
- Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 15(1): 4-9.
- Yoshida J, Nagai K, Asamura H, Goya T, Koshiishi Y, Sohara Y, et al. Visceral pleura invasion impact on non-small cell lung cancer patient survival: its implications for the forthcoming TNM staging based on a large-scale nation-wide database. *J Thorac Oncol* 2009; 4(8): 959-63.