del tratamiento entre estas entidades es muy diferente. Por tanto, en estos casos es necesaria la toma de biopsia, por el procedimiento más oportuno entre los descritos previamente, en dependencia de la situación clínica.

La vía de abordaje para los tumores mediastínicos anteriores variará en dependencia de la localización exacta, de su naturaleza y de su tamaño. Los tumores bien circunscritos, de pequeño tamaño, pueden extirparse por vía trans-cervical o por VATS. En tumores con sospecha de infiltración de las estructuras vecinas es preferible la esternotomía -parcial o total-, o la toracotomía.

La mayoría de los tumores del mediastino medio pueden abordarse por VATS o por toracotomía.

Los tumores del mediastino posterior suelen resecarse por VATS o toracotomía, siendo esencial determinar preoperatoriamente si presentan prolongación hacia el canal medular, con el fin de planificar el concurso del neurocirujano.

BIBLIOGRAFÍA

1. Güllüoglu MG, Kiliçaslan Z, Toker A, et al. The diagnostic value of image guided percutaneous fine needle aspiration biopsy in equivocal mediastinal masses. Langenbecks Arch Surg 2006; 391: 222-227.
2. Wakely PE. Cytopathology-histopathology of the mediastinum Epithelial, lymphoproliferative, and germ cell neoplasms. Ann Diagn Pathol 2002; 6: 30-43.
3. Greif J, Staroselsky AN, Gernjac M, et al. Percutaneous core needle biopsy in the diagnosis of mediastinal tumors. Lung Cancer 1999; 25: 169-173.
4. Bocking A, Klose K-C, Kyll HJ, Hauptmann S. Cytologic versus histologic evaluation of needle biopsy of the lung, hilum, and mediastinum. Acta Cytol 1995; 35: 463-471.
5. Ben Yehuda D, Polliack A, Dkon E, et al. Image-guided core needle biopsy in malignant lymphoma: Experience with 100 patients that suggests the technique is reliable. J Clin Oncol 1996; 14: 2431-2434.
6. Savides TJ, Behling CM. EUS for unexplained mediastinal lesions. Endoscopy 2006; 38:S73-S76.
7. Watanabe M, Takagi K, Aoki T, et al. A comparison of biopsy through a parasternal anterior mediastinotomy under local anesthesia and percutaneous needle biopsy for malignant anterior mediastinal tumors. Surg Today 1998; 28: 1022-1026.
8. Schlinkert RT, Whitaker MD, Argueta R. Resection of select mediastinal parathyroid adenoma through an anterior mediastinotomy. Mayo Clin Proc 1991; 66: 1175-1177.
9. Gossot D, Toledo L, Fritsch S. Mediastinoscopy vs thoracoscopy for mediastinal biopsy: Results of a prospective non randomized study. Chest 1996; 110: 1328-1331.
10. Lopez L, Varela A, Freixinet J: Extended cervical mediastinoscopy: Prospective study of fifty cases. Ann Thorac Surg 1994; 57: 555-558.
11. Roviaro G, Varoli F, Nucca O, et al. Videothoracoscopic approach to primary mediastinal pathology. Chest 2000; 117: 1179-1183.
12. Chetty GK, Khan OA, Onyeaka CVP, et al. Experience with video-assisted surgery for suspected mediastinal tumors. Eur J Surg Oncol 2004; 30: 776-780.
13. Downey RJ, McCormack P, LoCicero III J. Dissemination of malignant tumors after video-assisted thoracic surgery: A report of twenty-one cases. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 111: 954-960.

6ª MESA REDONDA: Cáncer de pulmón

NUEVA CLASIFICACIÓN TNM (IASLC-2009). IMPLICACIONES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

J. Sánchez de Cos Escuín.

Sección de Neumología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

juli1949@separ.es

Introducción

La importancia práctica de una clasificación para cualquier enfermedad neoplásica deriva de la posibilidad de obtener información pronóstica fiable y de la ayuda en la planificación del tratamiento y en la evaluación de los resultados del mismo. Además de estos objetivos de interés clínico directo, una buena clasificación facilita el intercambio de información entre diferentes centros, al proporcionar un método de transmitir la experiencia clínica sin ambigüedad. Por todo ello, ha de considerarse también como una herramienta básica en la investigación del cáncer.

Idealmente, una clasificación debe abarcar todos los atributos que definen la historia natural de la enfermedad y determinan la mejor opción terapéutica en cada situación. Sin embargo, para cualquier cáncer y para el cáncer de pulmón (CP) en particular, son muchos los componentes que se deben considerar: a) dependientes del tumor, como el grado de extensión anatómica y las características biológicas, genéticas, moleculares, etc. ó b) del paciente como son la edad, el estado funcional cardiorrespiratorio, la comorbilidad etc.). Por ello, sería muy complejo elaborar una clasificación que integrase todos esos componentes. La clasificación tumor, nódulo, metástasis (TNM), es decir, según el grado de extensión anatómica, tiene ya una larga historia desde que fue introducida por

Denoix en 1946 para una gran variedad de tumores. Desde 1966, en que fue propuesta una primera versión para el CP por la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC), se han conocido cinco ediciones sucesivas de la misma, y, aún hoy, se considera como el pilar básico para evaluar el estado evolutivo del CP, pilar que debe servir como apoyo y fundamento para validar nuevos criterios clasificatorios de tipo genético o molecular, que probablemente se introducirán en los próximos años.

Clasificación TNM de la IASLC (7ª edición, 2009)

Para actualizar y superar las limitaciones de la 6ª edición, la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC) organizó un Comité Internacional de Estadificación que recogió retrospectivamente los datos de 100.869 pacientes diagnosticados entre 1990 y 2000, sometidos a diversas modalidades terapéuticas, quirúrgicas o no, y seguidos al menos durante 5 años. Procedían de 45 fuentes pertenecientes a 20 países de varios continentes. Los hallazgos del estudio que pudieran constituir recomendaciones para cambiar algún componente T, N o M fueron validados internamente (por región geográfica y tipo de base de datos) y externamente con enfermos del registro *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) estadounidense[1].

El análisis principal que da base a la nueva clasificación se basó en los carcinomas no microcíticos. Pese a disponer de información sobre diversos aspectos del componente T, sólo se pudo analizar con detalle el tamaño tumoral, la existencia de nódulos acompañantes y la diseminación pleural. Se observó una relación directa muy estrecha entre el tamaño y la supervivencia global, lo que permitió establecer nuevos subgrupos T según dicho criterio (tabla 1). También se comprobó la significación pronóstica de la presencia y localización de nódulos adicionales. Si estos se localizan en el mismo lóbulo del tumor primario, ahora son clasificados como T3; si en el mismo pulmón, pero en distinto lóbulo, como T4, y si se hallan en el otro pulmón, como M1[2] (tabla 1). La presencia de derrame pleural maligno, que implica una supervivencia muy pobre, se considera ahora como M1.

Tabla 1. Cáncer de pulmón. Clasificación TNM-estadios de la IASLC- 2009. Descriptores TNM.

T (tumor primario)	
TX	El tumor primario no puede ser evaluado, o tumor probado por la existencia de células tumorales malignas en esputo o lavados bronquiales pero no visualizado por métodos de imagen o broncoscopia.
T0	No evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ.
T1	Tumor ≤ 3 cm en su mayor diámetro, rodeado por pulmón o pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal del bronquio lobar (es decir: no hay invasión en el bronquio principal)[a]
T1a	**Tumor ≤2 cm en su mayor diámetro.**
T1b	**Tumor >2 cm y ≤3 cm en su mayor diámetro.**
T2	Tumor > 3 cm y ≤7 cm en su mayor diámetro o un tumor con cualquiera de las siguientes características (**Los tumores T2 con estas características se clasificarán como T2a si su diámetro es ≤5 cm**)**:** afecta al bronquio principal, distante 2 o más cm de la carina principal; invade la pleura visceral; asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende hasta la región hiliar pero no afecta al pulmón entero.
T2a	**Tumor >3 cm y ≤5 cm en su mayor diámetro.**
T2b	**Tumor >5 cm y ≤7 cm en su mayor diámetro.**
T3	**Tumor** > 7 **cm** o de cualquier tamaño que invada directamente cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo los tumores del sulcus superior), diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica, pericardio parietal; o un tumor a menos de 2 cm de la carina principal pero sin invadirla; o asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva del pulmón entero o **existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) del tumor primario, en su mismo lóbulo.**
T4	Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, traquea, nervio recurrente laríngeo, esófago, cuerpo vertebral, carina; o **existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) del tumor primario, en un lóbulo diferente del pulmón homolateral.**

[a] La poco frecuente diseminación superficial de un tumor de cualquier tamaño con su componente invasivo limitado a la pared bronquial, el cual puede extenderse proximalmente hasta el bronquio principal, se clasifica también como T1.

N (ganglios linfáticos regionales)	
NX	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.
N0	No existen metástasis ganglionares linfáticas regionales.
N1	Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales homolaterales y/o hiliares homolaterales e intrapulmonares, incluyendo la afectación por extensión directa.
N2	Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos homolaterales y/o subcarinales.
N3	Metástasis ganglionares linfáticas mediastínicas contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicas homolaterales o contralaterales, o supraclaviculares.
M (metástasis a distancia)	
MX	Las metástasis a distancia no pueden ser evaluadas.
M0	No existen metástasis a distancia.
M1	Existen metástasis a distancia.
M1a	**Existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) del tumor primario, en un lóbulo del pulmón contralateral; tumor con nódulos pleurales o derrame pleural (o pericárdico) maligno[b].**
M1b	**Existen metástasis a distancia.**

[b] La mayoría de los derrames pleurales (y pericárdicos) asociados al cáncer de pulmón son debidos al tumor. Sin embargo, hay algunos pacientes en quienes múltiples estudios citopatológicos del líquido pleural (o pericárdico) son negativos para tumor, el líquido no es hemático y no es un exudado. Cuando estos elementos y el juicio clínico indiquen que el derrame no está relacionado con el tumor, el derrame debe ser excluido como elemento de estadificación y el paciente debe ser clasificado como T1, T2, T3 o T4.
Nota: Se destacan "en negrita" los cambios con respecto a la clasificación TNM previa.

Componente N. Se encontraron también diferencias significativas en la supervivencia a los 5 años en tres grandes grupos de enfermos: a) quienes tenían afectación de una sola zona N1 patológica (48%), b) de múltiples zonas N1 patológicas (35%) o una sola N2 patológica (34%) y c) múltiples zonas N2 patológicas (20%). Pero estos hallazgos no pudieron ser validados por áreas geográficas ni categorías T por lo que no se recomendaron cambios relativos a N para la nueva clasificación[3].

3a.3. Componente M. Tras el análisis detallado de la supervivencia, se decidió subdividir el componente M en M1a (presencia de diseminación pleural o nódulo/s pulmonar/es contralateral/es) y M1b (metástasis a distancia)[4] (tabla 1).

3.a.4. Agrupación de estadios. Después de un complejo análisis estadístico, se elaboraron las diferentes curvas de supervivencia que, sin solaparse entre ellas, presentaban peores cifras a medida que aumentaba la extensión tumoral. Se establece una nueva agrupación de estadios[1] (tabla 2), cuyas supervivencias a los 5 años, para cada estadio, fueron, según la estadificación clínica y la patológica respectivamente, la siguiente: IA 50% y 73%, IB 43% y 58%, IIA 36% y 46%, IIB 25% y 36%, IIIA 19% y 24%, IIIB 7% y 9% y IV 2% y 13%.

Tabla 2. Cáncer de pulmón. Clasificación TNM-estadios de la IASLC- 2009. Agrupación de estadios.

Carcinoma oculto	TX	N0	M0
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1 a,b	N0	M0
Estadio IB	T2a	N0	M0
Estadio IIA	T1 a,b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Estadio IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T1,T2	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
	T4	N0,N1	M0
Esadio IIIB	T4	N2	M0
	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1a,b

Carcinomas de células pequeñas (CPM) y tumores carcinoides

El comité de Estadificación de la IASLC ha estudiado 8.088 pacientes con CPM e información sobre el TNM, la mayoría clínica, constatando que la supervivencia empeoraba a medida que las categorías T y N eran más altas. En base a ello se ha confirmado la propuesta de emplear el sistema TNM para estadificar los CPM[5]. En lo que respecta a los tumores carcinoides,

aunque la 6ª clasificación TNM especificaba que no era aplicable a los mismos, diversos estudios la han empleado encontrando diferencias pronósticas entre los estadios. También la IASLC ha comprobado analizando dos bases de datos que los clasificados en el estadio I vivían significativamente más que los del estadio II y éstos, más que los de los estadios III/IV, por lo que se recomienda la nueva clasificación TNM de 2009 para describir la extensión de estos tumores[6].

Limitaciones de la clasificación TNM de 2009

Las principales se derivan del carácter retrospectivo de unas bases de datos que no fueron diseñadas para estudiar dicha clasificación TNM y que carecen de detalles anatómicos precisos sobre la extensión tumoral, número y estaciones ganglionares afectadas o de las diferencias entre las diversas formas de enfermedad M1. Por este motivo la propia IASLC ha iniciado un proyecto prospectivo encaminado a actualizar de nuevo la clasificación TNM en 2016, validando todos los descriptores T, N y M, especialmente los que no lo han sido hasta ahora. Para ello se está constituyendo una gran base internacional que, corrigiendo las omisiones geográficas y desproporciones en las modalidades terapéuticas, incluya pacientes con tumores no microcíticos, microcíticos y otros subtipos neuroendocrinos[7].

Nuevo mapa ganglionar. La IASLC ha propuesto un nuevo mapa ganglionar, consensuado internacionalmente y de forma multidisciplinar, que reconcilia las diferencias entre el mapa de Naruke y el de Mountain y Dresler. El mapa de la IASLC mantiene las estaciones ganglionares de los otros mapas y agrupa las anatómicamente próximas entre sí en zonas ganglionares para facilitar la clasificación, especialmente en los pacientes que no serán intervenidos[8]. En este mapa, todas las estaciones ganglionares están definidas por límites anatómicos precisos, fáciles de reconocer tanto por técnicas de imagen como por inspección durante las exploraciones invasivas o la toracotomía. Las innovaciones de este mapa ganglionar son: a) La creación de una zona ganglionar supraclavicular que incluye los ganglios supraclaviculares, los cervicales bajos (caudales al borde inferior del cartílago cricoides), y los de la fosa supraesternal. Si estos ganglios están invadidos por tumor, se clasifican como N3, independientemente del lado del tumor; b) La ampliación de la estación ganglionar subcarínica, que ahora incluye todos los ganglios desde la bifurcación traqueal hasta el borde superior del bronquio lobar inferior izquierdo y el borde inferior del bronquio intermediario. Si se encuentran afectados por tumor, todos estos ganglios se clasifican como N2. En esta nueva estación subcarínica se incluyen ganglios que antes, al menos según el mapa japonés, eran hiliares (adyacentes a las caras inferiores de los bronquios principales), bien N1 o N3, según el lado del tumor. La ampliación de la estación subcarínica supondrá un incremento de tumores N2 en detrimento de los N1 y N3; c) La incorporación de límites precisos para la estación ganglionar número 10, la hiliar, lo que facilitará la recogida prospectiva de datos de cara a dilucidar el papel pronóstico de esta estación, cuya ubicación en los otros mapas siempre ha sido controvertida. d) La traslación de la línea media del mediastino superior desde la línea media anatómica traqueal al margen paratraqueal izquierdo. Esto afecta exclusivamente a las estaciones paratraqueales superiores e inferiores derechas e izquierdas. Esta modificación implica que los ganglios afectados que estén a la izquierda de la línea media anatómica, pero a la derecha de la nueva línea paratraqueal izquierda, serán N2 para tumores del pulmón derecho, pero N3 para los del pulmón izquierdo[8].

Ventajas y limitaciones de la nueva clasificación TNM

El elevado número de pacientes incluido en la base internacional, así como el extenso y detallado análisis estadístico han permitido reforzar la validez interna de la clasificación. Además, se dispone ahora de nuevos descriptores T y M más precisos, de una separación más neta entre los estadios IIA y IIB y de una mayor homogeneidad en los grupos de cada estadio (tabla 3). Sin embargo, tal vez la ventaja más destacable sea la universalización de la clasificación TNM. Esto es así, tanto en un sentido geográfico (al incluir la base de datos a pacientes procedentes de todo el mundo), como en cuanto a la modalidad terapéutica aplicada (a diferencia de la edición anterior, ya no se trata sólo de pacientes sometidos a cirugía) y a las estirpes histológicas (se recomienda ya su aplicación a carcinomas microcíticos y a tumores carcinoides)[1,5,6].

Tal vez, la principal limitación de esta nueva clasificación sea la imposibilidad de haber validado con significación estadística suficiente muchos de los descriptores T que siguen estando incluidos. Esto deriva naturalmente de la insuficiencia de datos precisos disponibles en las bases de datos que constituyeron las fuentes originarias del estudio y corrobora la necesidad de estudios prospectivos que recojan con detalle esos datos, si se quiere seguir avanzando en la exactitud de la clasificación TNM.

Tabla 3. Ventajas e implicaciones de la nueva clasificación TNM-estadios de la IASLC- 2009.

A) Ventajas:

* Aumenta el porcentaje de varianza que explica el modelo (R2).
* Mejora la separación entre IIA y IIB (clínicos y patológicos).
* Distribución más homogénea entre agrupaciones de estadios.
* Aumenta el cociente de riesgos instantáneos del estadio cuando se modela como variable ordinal.
* Incorpora los criterios T y M más precisos y mejorados.

Universalización de la clasificación TNM:

a) Bases de datos de diversas áreas geográficas.

b) Aplicabilidad a carcinomas microcíticos y, tal vez, a carcinoides.

B) Implicaciones:

* Agrupación de estadios más adecuada al tratamiento quirúrgico.
* Necesidad de reevaluar la indicación del tratamiento neoadyuvante y adyuvante en algunas circunstancias especiales.
* Aplicación de la nueva clasificación a tumores microcíticos y carcinoides.

Implicaciones de la nueva clasificación TNM

El grado de extensión anatómica del CP tiene un significado pronóstico elevado, lo que tiene importancia clínica práctica no sólo para la información del paciente y familiares, sino para orientar la selección del mejor tratamiento posible. A este respecto, cabe señalar que la nueva agrupación de estadios (con la inclusión de algunos subgrupos T4N0 resecables en el estadio IIIA o la nueva consideración de los nódulos satélites) es más acorde con las posibilidades quirúrgicas. Sin embargo, como es sabido, ese grado de extensión no dicta, sin más, el tratamiento a aplicar, algo que depende también de otros rasgos del tumor (estirpe histológica, rasgos biológicos que influyen en la quimiosensibilidad o radiosensibilidad, etc.) y de circunstancias del paciente (edad, situación funcional cardiorrespiratoria, comorbilidad o actitud frente a la enfermedad). Por otro lado, para estudiar y consolidar el valor pronóstico o el valor predictivo de respuesta frente a determinados fármacos de los múltiples marcadores genéticos o moleculares o de las nuevas "firmas genómicas", detectatables mediante *microarrays,* una clasificación TNM precisa y fiable continuará siendo una herramienta imprescindible.

Por último, la nueva clasificación TNM y el nuevo mapa ganglionar puede suscitar algunas cuestiones que sólo los ensayos clínicos podrán resolver. Así, la modificación de las fronteras entre la estación 7 y la 10, implicará que algunos tumores, clasificables hasta ahora como N1, pasen a ser considerados como N2. ¿Serían estos pacientes subsidiarios de tratamiento neoadyuvante? Aunque se puede argumentar sobre cual debe ser el mejor límite entre lo hiliar y lo mediastínico, no podemos evitar reconocer que en tal elección hay todavía un componente arbitrario insoslayable. Por otro lado, la nueva subdivisión de los estadios tempranos plantea la cuestión de si estaría indicado el tratamiento adyuvante en el nuevo estadio IB[9,10]. Como se insinuaba más arriba, es posible que en el futuro próximo sean las determinaciones moleculares un criterio de decisión más relevante que esas fronteras anatómicas artificiales, pero esa nueva y prometedora perspectiva está todavía por desarrollar y consolidar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goldstraw P (Editor). Staging manual in thoracic oncology. Editorial Rx Press: Orange Park, Florida, USA; 2009.
2. 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.
3. 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: 603-12.
4. 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: 686-93.
5. 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.
6. 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.

7. Giroux D, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Data elements for the Prospective Project. J Thorac Oncol 2009; 4: 679-85.
8. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P on behalf of the members of the IASLC staging committee. The IASLC lung cancer staging project. A proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol 2009; 4: 568-577.
9. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti G, Douillard J-Y, Shepherd FA, Stephens RJ et al. Lung adjuvant Cisplatin evaluation: A pooled analysis by the LACE Collaborative Group. J Clin Oncol 2008; 26: 3553-59.
10. Felip E, SEOM guidelines for the management of non-small-cell lung cancer (NSCLC). Clin Transl Oncol. 2009 May; 11(5): 284-9.