

Algunas especificidades en torno al cáncer de pulmón

Some specificities about lung cancer

Ana María Nazario Dolz¹ <https://orcid.org/0000-0002-8121-1613>

Dunia Álvarez Matos¹ <https://orcid.org/0000-0001-5062-9489>

Luis Castillo Toledo¹ <https://orcid.org/0000-0002-1170-9109>

María Victoria Miyares Peña¹ <https://orcid.org/0000-0003-3859-5786>

Anabell Garbey Nazario¹ <https://orcid.org/0000-0002-0144-635X>

¹Hospital Provincial Docente “Saturnino Lora”. Santiago de Cuba, Cuba.

*Autor para correspondencia: ananazario9512@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El cáncer de pulmón predomina a nivel mundial, en la tercera edad de la vida y exhibe cifras bajas de supervivencia. Se realiza una búsqueda en bases bibliográficas biomédicas; se seleccionaron 25 de 58 artículos sobre el tema.

Objetivos: Describir y analizar algunas características específicas del cáncer de pulmón con énfasis en aspectos epidemiológicos, etiopatogénicos y de la estadificación nodular linfática.

Desarrollo: La clasificación tumor, ganglio, metástasis (TNM) para el cáncer de pulmón en su 8^{va} versión, se publicó en 2016 y está vigente con nuevas categorías de los componentes tumor (T) y metástasis (M), así como la aparición de nuevos estadios, pero sin cambios en el componente ganglios (N); a pesar de lo cual la valoración nodular linfática del mediastino (pN) tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas de gran importancia en los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Conclusiones: El cáncer de pulmón de células no pequeñas es el más frecuente y mortal a escala mundial, en una población ya envejecida, en la cual los factores moleculares, genéticos y ambientales juegan un papel en su desarrollo y son objeto de estudio, de ahí que la estadificación TNM sea de vital importancia al determinar las decisiones del tratamiento y del pronóstico. La correcta identificación de la afectación

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>

ganglionar es indispensable, puesto que, en ausencia de metástasis, marcará el pronóstico. La metodología utilizada para crear las diferentes ediciones de la clasificación TNM está en continua evolución, acorde al desarrollo científico contemporáneo.

Palabras clave: cáncer de pulmón; mortalidad; etiopatogenia; clasificación; estadificación; linfadenectomía.

ABSTRACT

Introduction: Lung cancer is predominant worldwide, in the third age of life and exhibits low survival rates. A search is carried out in biomedical bibliographic databases; 25 of 58 articles on the topic were selected.

Objectives: To describe and analyze some specific characteristics of lung cancer with an emphasis on epidemiological, etiopathogenic and lymphatic nodular staging aspects.

Development: The TNM classification for lung cancer in its 8th version, was published in 2016 and is in force with new categories of components T and M, as well as the appearance of new stages but without changes in component N; Despite this, lymph node evaluation of the mediastinum (pN) has important prognostic and therapeutic implications in patients with non-small cell lung cancer.

Conclusions: Non-small cell lung cancer is the most frequent and deadly worldwide, in an aging population, where molecular, genetic and environmental factors play a role in its development and continue to be the subject of studies; hence TNM staging is vital when determining treatment and prognosis decisions. The correct identification of lymph node involvement is essential, since in the absence of metastasis, it will determine the prognosis. The methodology used to create the different editions of the TNM classification is in continuous evolution, according to contemporary scientific development.

Keywords: lung cancer; mortality; etiopathogenesis; classification; staging; lymphadenectomy.

Recibido: 07/05/2020

Aprobado: 09/10/2020

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>

Bajo licencia Creative Commons

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón afecta sobre todo a personas entre los 60 y 65 años de edad como promedio y menos del 15 % de los casos son menores de 30. Actualmente, en muchos países se aprecia un aumento del número de fumadores jóvenes y en mujeres. Se presumen cambios en la mortalidad por edades y sexos en las próximas décadas, dada la relación del hábito de fumar con la aparición de esta neoplasia.⁽¹⁾

En los pacientes con CPCNP (cáncer pulmonar de células no pequeñas) la valoración nodular linfática del mediastino (pN) tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas. Esta estadificación constituye un aspecto controversial dentro de la comunidad científica, relacionada con la unificación en la metodología de recogida de los datos y el mejor método quirúrgico a utilizar.⁽²⁾

En el presente estudio se realizó una revisión documental sobre el tema. Se seleccionaron 25 de 58 artículos, relacionados con el objetivo propuesto. Se utilizó el motor de búsqueda Google académico y posteriormente se consultaron las bases de datos bibliográficas: CUMED, LILACS, SciELO, PubMed/Medline, Clinical Key, EBSCO, Cochrane Library, Web of Science, Medigraphic y Science Direct.

En la estrategia de búsqueda se emplearon como palabras clave: cáncer de pulmón; mortalidad; etiopatogenia; clasificación; estadificación; linfadenectomía. Los criterios de selección incluyeron artículos en idiomas inglés y español, con fecha de publicación en la presente centuria y de preferencia durante el último quinquenio. Se recuperaron 58 publicaciones en español e inglés. Fueron seleccionados 25 documentos relacionados con la temática, 19 (76,0 %) corresponden a los últimos 5 años. Del total, 21 artículos de autores extranjeros (84,0 %), y 4 nacionales (16,0 %). Solamente se incluyeron, dada su importancia, 3 referencias del pasado siglo.

En esta revisión se describe y analiza un problema de salud al que se enfrenta la humanidad; la neoplasia maligna de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer en el orbe. Se ofrece información que permite redirigir la planificación de las investigaciones, y programar acciones de promoción y prevención de salud relacionadas con los factores de riesgo. El cribado en la población de riesgo, sería de valor, además se aportan evidencias en cuanto a la importancia del tratamiento quirúrgico, en el cual se utiliza el sistema internacional de estadificación o TNM. En su evolución histórica, en las últimas

versiones, el componente N no ha tenido modificaciones, a lo cual se suma, que continúa el debate relacionado con el tipo de linfadenectomía, que mayor beneficio ofrece en la estadificación mediastínica. Se brinda información actualizada sobre la importancia de la evaluación ganglionar mediastínica, la cual, a pesar del conocimiento de que la carga ganglionar tumoral tiene un gran peso en el pronóstico, no ha podido modificar la estadificación, por diferentes razones. Entre esta se encuentran, la falta de validación con referencia a los otros componentes de la clasificación como la T y la M, además del carácter retrospectivo de los estudios utilizados y de los cambios metodológicos usados en la cronología evolutiva.

Esta revisión tiene el objetivo de describir y analizar algunas características propias del cáncer de pulmón con énfasis en aspectos epidemiológicos, etiopatogénicos y de la estadificación nodular linfática.

DESARROLLO

Antecedentes históricos

El cáncer de pulmón es tan antiguo como el hombre y hasta 1912 solo se contaba con 374 casos publicados en la literatura médica. En 1926, el cáncer pulmonar de células pequeñas fue reconocido por vez primera como una enfermedad maligna, diferente a todos los demás tipos de cáncer pulmonar.^(3,4)

La mayoría de estos pacientes se diagnostican en estadios avanzados, por lo que resulta muy atractiva la idea del cribaje para esta enfermedad, lo cual ya es una preocupación recurrente desde hace más de 40 años.⁽⁵⁾

Entre los años 1943 y 1952 fue creado el sistema de clasificación TNM, por *Pierre Denoix*, con el objetivo de brindar una asistencia con calidad a los pacientes con cáncer y establecer pronósticos. Aún en la década de los 60 la regla era la lobectomía simple, y los ganglios mediastinales se resecaban si estaban groseramente enfermos.⁽⁶⁾

En 1973 la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), propuso este sistema TNM para la estadificación clínica del CP (cáncer de pulmón), basado en 2 155 casos obtenidos de la base de datos del doctor *Clifton Mountain*. Posteriormente, en el año 1974, la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC) en su segunda edición del TNM para tumores malignos, aceptó esta clasificación para el CP y

aseguró la uniformidad entre las dos (3^{era} edición del TNM) en el año 1978. Esta versión fue introducida y aceptada en todo el mundo.⁽⁷⁾

La AJCC y la UICC en 1984 dictaron la cuarta versión de la clasificación, con un acuerdo total entre las dos asociaciones. Los cambios propuestos estuvieron centrados en una nueva definición de T4 y del N3, estos dos cambios en los componentes T y N, modificaron de forma sustancial los estadios.⁽⁷⁾

El sistema de estadificación internacional de 1997 (5^{ta} edición) no experimentó cambios en 2002 (6^{ta} edición) y ha permanecido vigente hasta 2009. Procede del análisis de la base de datos de una sola institución y región geográfica, constituida entre 1975 y 1988, cuando no se empleaban muchas de las técnicas de imagen ni las terapias actuales, y está compuesta por 5 319 pacientes tratados quirúrgicamente. Todos los tumores disponían de estadificación clínica y patológica, pero ninguno de los descriptores T, N o M había sido validado interna ni externamente.⁽⁸⁾

Para actualizar y mejorar la 6.^a edición, la *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC), de acuerdo con la UICC y el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) creó un comité internacional de estadificación, que recogió retrospectivamente los datos de 100 869 pacientes, que fueron diagnosticados entre 1990 y 2000, seguidos clínicamente al menos durante 5 años y que procedían de 45 fuentes distintas, de 20 países. Tras su análisis y validación exhaustiva, tanto interna como externa, efectuó una serie de recomendaciones, que se publicaron en 2009 (7^{ma} edición del TNM).^(8,9)

Esta edición del 2009 tuvo limitaciones en diferentes aspectos, por lo que la propia IASLC puso en marcha un proyecto prospectivo encaminado a actualizarla de nuevo. Concluyó en 2016 con la 8^{va} edición.⁽²⁾

Epidemiología

El CPCNP es el más frecuente a nivel mundial, representa un problema de salud. En España se sitúa por primera vez como el segundo con mayor mortalidad en mujeres tras el de mama y sigue siendo el más frecuente en hombres. La edad media al fallecimiento, es de 68 años entre los hombres y 66,6 las mujeres.⁽¹⁾

En publicaciones de los EE.UU. se reporta como el segundo cáncer más diagnosticado, en ambos sexos. La incidencia de cáncer de pulmón en este país fue de 60,5 por 100 000 habitantes en los años 2011 al

2015, con una tasa de mortalidad de 41,9 en los años 2012 a 2016, estimación de 228 150 casos nuevos y 142 670 muertes para el 2020.⁽³⁾

Según datos de la Dirección Nacional de Estadísticas de Cuba,⁽⁴⁾ en el año 2017 el cáncer de tráquea, bronquios y pulmón (C33-C34) tuvo 3 617 casos masculinos y 2 103 femeninos, con tasas de 64,6 y 37,3 defunciones por 100 mil habitantes de cada sexo, respectivamente. El de pulmón tiene la tasa de mortalidad más elevada con 49,9 por 100 000 habitantes para ambos sexos; 63,1 y 36,8 defunciones por 100 mil habitantes para el masculino y femenino, respectivamente. Las edades más afectadas oscilaron entre 60 y 79 años.⁽⁴⁾

Etiopatogenia

Las principales causas del cáncer de pulmón, así como del cáncer en general, incluyen carcinógenos tales como el humo del cigarrillo, la contaminación ambiental, la radiación ionizante e infecciones virales. La exposición a estos agentes causa cambios sobre el ADN celular, se acumulan progresivamente alteraciones genéticas, que transforman el epitelio que reviste los bronquios del pulmón. A medida que el daño se hace más extenso, la probabilidad de desarrollar un cáncer aumenta.⁽⁷⁾

Se ha establecido que el tabaco y posiblemente la contaminación atmosférica, constituyen factores causales del cáncer de pulmón. El hábito de fumar tiene relación estrecha con el carcinoma epidermoide y con el cáncer de células pequeñas. Estadísticamente no se relaciona con el adenocarcinoma.⁽¹¹⁾ La nicotina por sí misma podría intervenir directamente en la patogenia del cáncer pulmonar.⁽¹²⁾

Tienen riesgo aumentado de presentar cáncer de pulmón los trabajadores relacionados con la industria del asbesto, arsénico, azufre (las tres «A»), cloruro de vinilo, hematita, materiales radiactivos, cromatos de níquel, productos de carbón, gas mostaza, éteres de clorometilo, gasolina y derivados del diésel, hierro, berilio, etc. Todos los tipos de radiaciones son carcinogénicas.⁽¹³⁾

Esta entidad se inicia por activación de oncogenes o inactivación de genes de supresión tumoral. Los oncogenes son genes que parecen propiciar que un individuo sea más susceptible de contraer cáncer. Los proto-oncogenes tienden a convertirse en oncogenes al ser expuestos a determinados carcinógenos. Se ha demostrado la existencia de oncogenes activados en el tejido tumoral del cáncer de pulmón.⁽⁴⁾

En cuanto a la distribución de las variedades histológicas, aunque existen diferencias según la zona geográfica, hay una tendencia universal al aumento del adenocarcinoma.⁽¹⁾ Es el más visto en los EE.UU.

y tiene una fuerte asociación con el tabaquismo previo.⁽¹³⁾ Se presenta además en las personas que nunca han fumado, en las mujeres y en los pacientes jóvenes (menos de 45 años de edad).⁽¹⁴⁾

Los resultados favorables de los ensayos con la finalidad de lograr una detección temprana del CPCNP, han generado evidencia creciente, acerca de la utilidad del cribaje con tomografía computarizada (TC) de baja dosis, demostrando finalmente reducción de la mortalidad (*US National Lung Screening Trial* 2011) en un 20 % y del 6,7 % por cualquier causa. Esta evidencia creciente, ha llevado a las principales sociedades científicas a establecer recomendaciones directas para la realización del cribaje de cáncer de pulmón, con ligeras variaciones en las poblaciones de riesgo hacia quienes van dirigidos. En este sentido, son muy importantes los estudios realizados por distintos grupos para acotar población específica de mayor riesgo (como por ejemplo el *Liverpool Lung Project Risk Model*, o bien el *COPD-LUCSS score* desarrollado en España, por el grupo del doctor *de Torres*, para pacientes con EPOC).⁽¹⁵⁾

Estadificación

El sistema TNM, se utiliza en el CPCNP, como en la mayoría de los tumores malignos, para decidir el tratamiento más recomendable y específico para cada enfermo, además como pronóstico de supervivencia. Las diversas categorías que pueden alcanzar la T, la N y la M, son las que al agruparlas, constituyen los diferentes estadios en esta clasificación. La metodología para llevar a cabo la estadificación es objeto de continua controversia. La clasificación clínica (TNM o TNMc) es aquella realizada con anterioridad al tratamiento y se basa en la evidencia alcanzada a partir de la exploración física, métodos de imagen, endoscopia, biopsia y exploración quirúrgica.

Según el método diagnóstico utilizado, el grado de certeza diagnóstica será distinto, pudiendo este hecho derivar en variaciones en el tratamiento. Para reflejar este grado de certeza en la clasificación clínica, se puede complementar añadiendo el factor de certeza (C), que valida los parámetros de la clasificación TNM, según el método diagnóstico utilizado y es importante definirlo cuando se comparan estudios.⁽¹⁶⁾

Factor de certeza (C):

C1 - Evidencia por métodos diagnósticos estándar (examen físico, radiografía, endoscopia endoluminar).

C2 - Evidencia por métodos diagnósticos especiales (TC, RMN, TEP, biopsia y citología).

C3 - Evidencia por exploración quirúrgica, incluyendo la biopsia y citología.

C4 - Evidencia de la extensión de la enfermedad después de cirugía definitiva y análisis anatomopatológico de la muestra extirpada.

C5 - Evidencia por la autopsia.

La clasificación patológica (TNMp) es aquella realizada después de la cirugía y del análisis histopatológico de los especímenes extirpados. Proporciona datos más precisos para evaluar la extensión anatómica del tumor, estimar el pronóstico y calcular los resultados finales. La evaluación patológica del tumor principal (Tp) conlleva la extirpación del tumor primario, suficiente para evaluar la categoría Tp más alta. Para la evaluación patológica de los ganglios regionales (Np), se precisa del examen histológico de la linfadenectomía hilio-mediastínica, es recomendable que al menos se extirpen 6 ganglios linfáticos, 3 de estos de localización mediastínica, incluyendo la región subcarínica, y 3 ganglios de las estaciones hiliar e intrapulmonares. Finalmente, para la evaluación patológica de la metástasis distante (Mp) se precisará de su examen microscópico.⁽¹⁶⁾

Análisis del componente N

Mapas ganglionares mediastínicos

El concepto de nódulos linfáticos representados mediante mapas fue introducido por primera vez por *Naruke* y otros, en 1960.⁽¹⁷⁾ Los mapas estadounidenses tienen su origen con AJCC, en 1973. Posteriormente dos mapas fueron promulgados en 1983 por la *American Thoracic Society* (ATS) y finalmente en 1997, el mapa de *Mountain y Dressler* (M-D) que ha sido utilizado hasta la actualidad.⁽¹⁸⁾ En el mapa de *Naruke*,⁽¹⁷⁾ la demarcación entre las estaciones N1 y N2 no están claramente definidas: la estación No. 10, nódulos N1, definidos simplemente como «nódulos alrededor del bronquio principal», la adyacente No. 4 y No. 7, nódulos N2, definidos como «nódulos del ángulo traqueo bronquial» y los «nódulos debajo de la carina traqueal», como subcarinales. En el mapa de la AJCC, la reflexión pleural fue determinada como un límite claro para la estación N1-N2. Los nódulos mediastínicos (N2) estaban definidos como aquellos que están dentro de la reflexión pleural; sin embargo, esto estaba abandonado en el mapa de la ATS, en el cual la estación No. 10 (nódulos traqueo-bronquiales y peribronquiales) y la No. 4 (paratraqueales) estaban definidos según estructuras anatómicas, como la vena ácigos y el bronquio del lóbulo superior. Estas estaciones (No. 4 y No. 10) no fueron claramente designadas como nódulos N2, por lo que los datos prospectivos determinaron cómo deberían ser cada una de estas estaciones ganglionares; ej. N1, N2, o alguna intermedia.⁽¹⁶⁾

En el mapa de M-D,⁽¹⁷⁾ la reflexión pleural fue reactivada como un límite entre N1-N2, la estación No.10 fue movida distalmente, por lo que se designó como N1 y la No. 4 por su parte como N2. Es por esta

incertidumbre de la demarcación entre N1-N2, que los nódulos metastásicos alrededor de los bronquios principales, han sido designados como N1 o N2 según el mapa usado; por ejemplo, los nódulos metastásicos alrededor del bronquio principal No. 10, N1 por el mapa japonés de *Naruke*, los No. 4, N2 por el mapa AJC, los No. 10 (derechos), N1 o N2 por el mapa ATS, y los No. 4 (derechos), N2 por el mapa de *Mountain y Dresler*,⁽¹⁷⁾ debido a que la mayor parte del bronquio principal derecho, está ubicado dentro de la pleura mediastínica.⁽⁹⁾

La IASLC ha propuesto un nuevo mapa ganglionar,⁽⁸⁾ consensuado internacionalmente y de forma multidisciplinaria, que reconcilia las diferencias entre el mapa de *Naruke*,⁽¹⁷⁾ el de la *Japan Lung Cancer Society*, y el mapa de *Mountain y Dresler*.⁽¹⁸⁾ Las innovaciones de este mapa ganglionar son:

- 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.
- 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, los que sí están afectados por tumor, 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), que podían clasificarse como N1 o N3, dependiendo del lado del tumor. Supondrá un incremento de tumores N2 en detrimento de los N1 y N3. La incorporación de límites precisos para la estación número 10, la hilar, facilitará la recogida prospectiva de datos para dilucidar el papel pronóstico de esta estación, cuya ubicación en los otros mapas siempre ha sido controvertida.
- 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.

Importancia de la valoración nodular mediastínica y tipos de linfadenectomías

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>

Solo se referirá en este acápite por su importancia y validez a las relacionadas a la 7^{ma} y 8^{va} edición del TNM del CPCNP.

7ma edición del TNM⁽¹⁹⁾

El análisis del componente N no originó ningún cambio, pero validó esta clasificación, 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. No se habían encontrado diferencias pronósticas entre zonas ganglionares afectadas, ninguna tenía una supervivencia significativamente diferente. A pesar de esto, se precisó una tendencia hacia peor pronóstico si la estación afectada era la subcarínica. El comité internacional de estadificación (CIE), propuso la agrupación de estaciones ganglionares en zonas (superior, aortopulmonar, subcarínica, inferior, hiliar, periférica), con la finalidad de facilitar la descripción de la afectación ganglionar y estudiarlas de forma prospectiva.

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, pudieron establecerse 3 grupos pronósticos y una disminución de la supervivencia a medida que aumentaba la afectación ganglionar. Se encontraron diferencias significativas en la supervivencia a los 5 años entre los 3 grandes grupos de enfermos: a) con 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 %). Estos hallazgos no pudieron validarse por regiones geográficas, ni por tipo de bases de datos, ni por las distintas categorías del componente T. No pudieron recomendarse como cambios para esta clasificación. Esto no implica que carecieron de importancia clínica, pues ayudaron a perfilar mejor el pronóstico de un tumor y fueron relevantes en el planteamiento terapéutico.^(9,19)

8va edición TNM⁽²⁾

El análisis de datos para el componente N en esta 8^{va} edición se realizó en 70 976 pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón no microcítico. Para la estadificación clínica, se dispuso de 38 910 pacientes (54,8 %) y para la estadificación patológica se contó con 31 426 (44,3 %).

Es importante destacar que para determinar el estadio ganglionar, según el mapa ganglionar de *Naruke*,⁽¹⁷⁾ Japón fue el país que más pacientes aportó: 23 012 (59,1 %) para la estadificación clínica y 23 463 (74,7 %) para la estadificación patológica.

El resto de los países utilizó la clasificación de la ATS *Mountain - Dresler* modificada (MDATS).⁽¹⁸⁾ La principal diferencia entre los 2 mapas ganglionares utilizados (*Naruke*/MDATS), es que en el mapa de *Naruke* los ganglios subcarinales situados en el borde inferior del bronquio principal, corresponden a una estación 10, y por tanto N1, mientras que se considera 7, y por tanto N2, en el mapa de la MDATS.

Se calculó la supervivencia para el estadio clínico (cN) y el patológico (pN). Este análisis se realizó de manera independiente de la T y también en relación de cada categoría T. Se destacó una diferencia en el pronóstico especialmente entre categorías cN vecinas para los tumores T1 y T2. Para los T3 y T4 no había diferencias estadísticamente significativas entre el cN1 y el cN0, pero sí entre el cN1 y el cN2. En cuanto a la categoría pN se comparó a los pacientes con resección completa (R0) con aquellos a los que se les había realizado una resección incompleta (cualquier R).

Las diferencias entre categorías pN vecinas fueron todas estadísticamente significativas. Los resultados reflejaron que estas diferencias se mantenían independientemente del tipo de resección (R0 versus cualquier R). También se observaron diferencias en las curvas de supervivencia de acuerdo con el estadio pN en función de las 4 regiones geográficas que enviaron pacientes (Asia, Europa, América y Australia). Para pN0 y pN1 las diferencias en supervivencia, según estas áreas geográficas, fueron del 25 % y del 20 %, respectivamente. Para pN más altos, las diferencias se redujeron.

Se realizaron también análisis para valorar el pronóstico en función del número de ganglios afectados en cada estación (afectación única o múltiple) para pacientes con cualquier T, pero M0, así como la presencia de *skip* metástasis (drenaje directo a ganglios mediastínicos sin afectar a ganglios hiliares o interlobares). El análisis de los datos aportados con respecto al componente N muestra que la categorización que se utiliza en la actualidad sigue siendo útil. Plantea nuevas clasificaciones que tendrán que confirmarse con estudios prospectivos como el número de ganglios afectados en cada estación o la presencia de *skip* metástasis. Asimismo, se considera indispensable la aceptación de un mapa ganglionar único que permita un análisis de datos homogéneo.⁽²⁰⁾

Con la base de datos utilizada se han vuelto a validar las categorías N actuales. Sus curvas de supervivencia se separan claramente, tanto en los pacientes con tumores con clasificación clínica como patológica, y las diferencias de supervivencia son estadísticamente significativas.

Por tanto, no hay razón alguna para modificarlas. Al igual que se hizo en la 7^{ma} edición con las zonas ganglionares,⁽¹⁹⁾ para la 8^{va} edición se ha analizado el impacto de la cuantificación de la enfermedad

ganglionar, atendiendo al número de estaciones ganglionares invadidas en la estadificación patológica tras resección pulmonar y linfadenectomía.

Hay cinco grupos posibles: N1 con estación única; N1 con múltiples estaciones; N2 con estación única, sin N1; N2 con estación única y con N1; y N2 con múltiples estaciones. Solamente hay cuatro grupos pronósticos, ya que los tumores N1 con múltiples estaciones y los N2 con estación única sin N1, tienen similar pronóstico.

En todas las demás comparaciones las diferencias son significativas, empeoran el pronóstico a medida que se incrementa el número de estaciones ganglionares invadidas. A la vista de estos resultados, se podría pensar en subdividir las categorías N según el número de estaciones ganglionares invadidas. El problema surge cuando se quiere analizar su pronóstico basado en la estadificación clínica, entonces, no hay una buena correlación, ya que la clasificación clínica no es tan certera como la patológica en la determinación del número de estaciones ganglionares invadidas.

Linfadectomías mediastinales

Existen diferentes tipos de linfadenectomía a realizar, las más comúnmente empleadas son el muestreo ganglionar, la disección ganglionar abreviada, la sistemática y la extendida.⁽⁹⁾ La extensión de la disección ganglionar necesaria para la correcta estadificación y su efecto terapéutico, es todavía motivo de debate.

Existen argumentos a favor de la disección sistemática como son:⁽⁹⁾

- La identificación microscópica es el único método eficaz de conocer el verdadero estado de infiltración linfática.
- Una estadificación más precisa permite planificar el tratamiento más idóneo.
- No incrementa el riesgo postoperatorio ni la morbilidad y mortalidad.
- Algunos cirujanos han presentado una mayor supervivencia de los pacientes por ellos tratados al utilizarla.^(21,22)

Asimismo, existen elementos en contra:⁽⁹⁾

- La linfadenectomía completa resulta técnicamente más difícil.

- Puede no ser posible la exéresis del 100 % de los ganglios.
- Al reseca todos los ganglios mediastinales se disminuye la capacidad del sistema inmune normal.
- Presenta incremento del riesgo quirúrgico sin mejorar el pronóstico.^(23,24,25)

El proceso de envejecimiento de la población y la creciente exposición a factores de riesgo, como los ambientales e infecciosos, han propiciado un aumento de la morbilidad y la mortalidad por tumores malignos. La etiopatogenia del cáncer de pulmón se desconoce, al igual que en el resto de las enfermedades malignas. El cáncer de pulmón es una enfermedad del adulto, de etiología multifactorial, resultante del crecimiento maligno de células del tejido pulmonar. Es el más letal en Cuba y uno de los más frecuentes a nivel mundial. El tabaquismo es el factor de riesgo ambiental más importante, así como la predisposición genética.

El TNM, es el factor pronóstico más importante de la enfermedad, basado en las características de sus componentes, de los métodos diagnósticos y estrategias de tratamiento.

En los pacientes con CPCNP, la valoración nodular linfática del mediastino tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas. La evaluación patológica (pN) precisa, es esencial para el tratamiento. En este tema la comunidad científica encamina sus esfuerzos, para en un futuro cercano, contribuir, al unificar datos retrospectivos y prospectivos, a una estadificación en la que el componente N, pueda ser validado e incluir a través de él, modificaciones en la estadificación próxima, que permita mayor acercamiento a un tratamiento y a un pronóstico de alta certeza.

Los autores consideran que la recogida de datos sobre los enfermos con CPCNP, debe estar basada en acuerdos específicos y uniformes, con el objetivo de lograr la validación final, en relación con los tres componentes de la clasificación (TNM), de forma tal que el componente N, tenga su verdadero peso en la determinación de los estadios pronósticos y terapéuticos. Se considera además que la linfadenectomía sistemática, debe realizarse de forma protocolizada por los médicos que tratan estos enfermos, por las ventajas que ofrece.

El cáncer de pulmón de células no pequeñas es el más frecuente y mortal a escala mundial, en una población ya envejecida, en la cual los factores moleculares, genéticos y ambientales juegan un papel en su desarrollo y son objeto de estudio, de ahí que la estadificación TNM sea de vital importancia al determinar las decisiones del tratamiento y del pronóstico. La correcta identificación de la afectación

ganglionar es indispensable, puesto que en ausencia de metástasis, marcará el pronóstico. La metodología utilizada para crear las diferentes ediciones de la clasificación TNM está en continua evolución, acorde al desarrollo científico contemporáneo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Asociación Española Contra el Cáncer. Esperanza de vida y supervivencia del cáncer de pulmón. Madrid: AECC; 2019. [acceso: 06/03/2020]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-pulmon/evolucion-cancer-pulmon>
2. Rami Porta R, Pérez Ochoa F, González Pont G. Propuestas para la nueva clasificación TNM del cáncer de pulmón y clasificación anatomopatológica. En: Matilla González JM. Cáncer de pulmón, Monografía 4. Barcelona: SEPAR; 2016. [acceso: 16/12/2019]. Disponible en: https://issuu.com/separ/docs/monografia_4_cancer_de_pulmon_n/8
3. García Rodríguez ME, Benavides Márquez A, Ramírez Reyes E, Gallego Escobar Y, Toledo Cabarco Y, Chávez Chacón MA. El cáncer del pulmón: algunas consideraciones epidemiológicas del diagnóstico y el tratamiento. Rev Arch Méd Camagüey. 2018[acceso: 05/02/2020];22(5):781-802. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medicocamaguey/amc-2018/amc185l.pdf>
4. Franco C. Cáncer: El gran desafío. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2012.
5. Stiles BM, Pua B, Nasser K, Altorki NK. Lung Cancer. Screening for Lung cancer: Challenges for the thoracic surgeon. In: Sellke F, del Nido PJ, Swanson SJ. Sabiston & Spencer Surgery of the Chest. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. [acceso: 06/03/2020]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es#!/content/book/3-s2.0-B9780323241267000156>
6. Collado Otero JC, Gómez Trueba G, Díaz Mayo C. Cáncer de pulmón. En: Soler Vaillant R, Mederos Curbelo ON. Cirugía: Afecciones quirúrgicas del cuello y del tórax. La Habana: Ecimed; 2018. [acceso: 05/02/2020]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros/cirugia_afecciones_quirurgicas_cuello_torax_tomo3/cirugia_tomo3_afecciones_cuello_cap120.pdf
7. Bulzebruck H, Krysa S, Bauer E, Probst G, Drings P, Vogt-Moykopf I. Validation of the TNM classification (4th ed.) for lung cancer: first results of a prospective study of 1086 patients with

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>

surgical treatment. Eur J Cardiothorac Surg. 1991 [acceso: 05/02/2020];5(7):356-62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1892663>

8. Villar Álvarez F, Muguruza Trueba I, Belda Sanchis J, López Rodó LM, Rodríguez Suarez PM, Sánchez de Cos Escuín J, et al. Recomendaciones SEPAR de diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. Arch Bronconeumol. 2016 [acceso: 16/12/2019];52(supl. 1):2-62. Disponible en: <https://www.archbronconeumol.org/es-recomendaciones-separ-diagnostico-tratamiento-del-articulo-S0300289616301983>

9. Salvatierra Velázquez A, Cano García JR, Moreno Casado P, Espinosa Jiménez D, Iliana Wolf J. Cáncer de pulmón. Estadificación. Tratamiento quirúrgico. En: Soto Campos JG. Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Neumología. 3. ed. Madrid: Neumosur; 2016. [acceso: 06/02/2020]. Disponible en: <https://www.neumosur.net/files/EB04-50%20Ca%20estadificacion.pdf>

10. Pérez-Martínez O, Vidal-García I, Montero-Martínez C, Provencio M, Ruano-Ravina A. Características al diagnóstico y supervivencia de estadios I y II de cáncer de pulmón. Arch Bronconeumol. 2018 [acceso: 06/03/2020];54(8):420–6. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0300289618300619.pdf?locale=es_ES&searchIndex=

11. Instituto Nacional del Cáncer. Estadísticas del Cáncer. Washington: Instituto Nacional del Cáncer; 2018. [acceso: 06/03/2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/estadisticas>

12. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Programa del Cáncer de Pulmón: Diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2020. [acceso: 06/03/2020]. Disponible en: <http://www.bvscuba.sld.cu/libro/programa-integral-para-el-control-del-cancer-en-cuba-diagnostico-y-tratamiento-del-cancer-de-pulmon/>

13. Ayala León SJ, Agüero MA, Gauna C, Ayala León M. Factores etiológicos y caracterización de pacientes con cáncer de pulmón en el Instituto Nacional del Cáncer, Paraguay. Rev virtual Soc Parag Med Int. 2020 [acceso: 06/03/2020];7(1):56-65. Disponible en: <http://www.revistaspmi.org.py/index.php/rvspmi/a.rticl/download/156/159/>

14. Selva A, Puig T, López Alcalde J, Bonfill X. Revisión sistemática sobre la eficacia del cribado del cáncer de pulmón. Medicina Clínica. 2011 [acceso: 06/03/2020];137(12):565-71. Disponible en:

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>

<https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-linkresolver-revision-sistematica-sobre-eficacia-del-S0025775310005488>

15. Torres JP, Wilson DO, Sánchez-Salcedo P, Weissfeld JL, Berto J, Campo A, et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Development and validation of the COPD Lung Cancer Screening Score. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 [acceso: 06/03/2020];191(3):285-91.

Disponible en: <https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.201407-1210OC>

16. Call Caja S. Estadificación y reestadificación ganglionar mediastínica de máxima certeza en el tratamiento del carcinoma broncogénico. [Tesis doctoral]. Barcelona: Universat de Barcelona; 2016.

[acceso: 06/03/2020]. Disponible en: <http://diposit.ub.edu/dspace/handle/2445/108810>

17. Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S. Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1978 [acceso: 16/12/2019];76(6):832-9.

Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022522319395595>

18. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest*. 1997[acceso: 16/12/2019];111(6):1710-7. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0012369215470667>

19. Rami Porta R. Nueva clasificación TNM del cáncer de pulmón. *Archivos de Bronconeumología* 2009-2018. 2009[acceso: 16/03/2020];45(4):159-61. Disponible en:

<https://medes.com/publication/49032>

20. Hoyos N, Montoro FJ, García JJ, Morales B, Pavón MJ. Cáncer de pulmón: ¿qué hay de nuevo? Revisión. *Rev Patol Respir*. 2017 [acceso: 06/03/2020];20(2):47-5. Disponible en:

https://www.revistadepatologiaspiratoria.org/descargas/pr_20-2_47-59.pdf

21. Zhou H, Tapias LF, Gaisert HA, Muniappan A, Wright CD, Wain JC, et al. Lymph Node Assessment and Impact on Survival in Video-Assisted Thoracoscopic Lobectomy or Segmentectomy. *Ann Thorac Surg*. 2015 [acceso: 06/03/2020];100:910–7 Disponible en:

[https://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003-4975\(15\)00642-6/pdf](https://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003-4975(15)00642-6/pdf)

22. Dong S, Du J, Li W, Zhang S, Zhong X, Zhang L. Systematic mediastinal lymphadenectomy or mediastinal lymph node sampling in patients with pathological stage I NSCLC: a meta-analysis. *World J Surg*. 2015 [acceso: 16/12/2019];39(2):410-6. Disponible en:

<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00268-014-2804-8.pdf>

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>

23. Gómez Hernández MT, Novoa Valentín N, Rodríguez Alvarado I, Fuentes Gago M, GonzaloVarela S, Jiménez López MF. Modificación del riesgo de mortalidad y morbilidad tras resección pulmonar en los últimos 20 años. Archivos de Bronconeumología. 2020[acceso: 16/03/2020];56(1):23-27
 Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300289619302340>
24. Huang X, Wang J, Chen Q, Jiang J. Mediastinal lymph node dissection vs. mediastinal lymph node sampling for early stage non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2014[acceso: 16/12/2019];9(10):e109979. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4190366/>
25. Barrón-Barrón F, Guzmán-De Alba E, Alatorre-Alexander JA, Aldaco-Sarvide F, Bautista-Aragón Y, Blake-Cerda M, et al. Guía de Práctica Clínica Nacional para el manejo del cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios tempranos, localmente avanzados y metastásicos. Salud Pública Mex. 2019 [acceso: 16/12/2019];61(3):359-414. Disponible en:
<http://saludpublica.mx/index.php/spm/article/download/9916/11760>

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflictos de intereses.