

Actualización en el tratamiento del cáncer pulmonar de células no pequeñas en etapa IIIA con afectación N2

Update on treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer with N2 disease

Dr. C. Miguel Emilio García Rodríguez, Dr. Bárbaro Agustín Armas Pérez, Dra. Karina Armas Moredo

Universidad de Ciencias Médicas "Carlos J. Finlay". Facultad de Medicina. Camagüey, Cuba.

RESUMEN

Los pacientes afectados de cáncer de células no pequeñas del pulmón en etapa IIIA, con afectación ganglionar N2, son comunes y considerados por muchos médicos como un subgrupo heterogéneo, y su tratamiento es controversial. Con el objetivo de realizar una revisión bibliográfica actualizada del tema en cuestión y definir cuáles son las opciones de tratamiento de estos enfermos en esta etapa, se realizó una búsqueda de resúmenes y artículos completos en diferentes bases de datos (Medline, Cochrane, Pubmed, Ebsco, Hinari), y se utilizó para ello el buscador End Note, con las siguientes palabras en inglés y su traducción en español: *lung cancer, stage IIIA, radiotherapy, chemotherapy, adjuvant treatment, surgery, lymphadenectomy*. El manejo óptimo de pacientes en etapa IIIA N2 permanece como una de las áreas más polémicas en el cuidado del paciente con cáncer pulmonar de células no pequeñas, probablemente por las amplias variaciones patológicas en esta etapa, por lo que se acepta el tratamiento quirúrgico de primera intención en aquellos pacientes con una enfermedad N2 mínima y en el otro extremo se realiza tratamiento con quimiorradioterapia definitivo o prequirúrgico de inducción en casos seleccionados.

Palabras clave: cáncer del pulmón, etapa IIIA, tratamiento quirúrgico, disección mediastinal, radioterapia, quimioterapia.

ABSTRACT

The patients suffering stage IIIA non-small cell lung cancer with N2 ganglionic diseases are common and considered as an heterogeneous group by many physicians. Their treatment arouses controversies. For the purpose of making an updated literature review on this topic and defining the treatment options for these patients on this stage III, a number of full articles and of abstracts was searched on several database (Medline, Cochrane, Pubmed, Ebsco, Hinari). To this end, the End Note locator was used with the following English words and their respective Spanish translations: lung cancer, stage IIIa, radiotherapy, chemotherapy, adjuvant treatment, surgery, lymphadenectomy. The optimal management of patients classified as stage IIIA (N2) remains one of the most controversial areas in the care of patients who suffered non-small cell lung cancer, probably due to the wide pathological variations occurring in this stage. Therefore, it is accepted to apply surgical treatment as first option in those patients presenting with minimal N2 disease, and on the other hand, the definite treatment with chemoradiotherapy or presurgical induction treatment in selected cases.

Key words: lung cancer, IIIA stage, surgical treatment, mediastinal resection, radiotherapy, chemotherapy.

El arte de la medicina puede ser aprendido sólo por la experiencia, no puede ser heredado ni revelado. Aprender a ver, oír, señalar, percibir olores, solo se puede hacer practicando y así llegar a ser un experto.

SIR WILLIAM OSLER

INTRODUCCIÓN

Los pacientes afectados de cáncer pulmonar de células no pequeñas, (CPCNP) en etapa IIIA, con afectación ganglionar N2, son comunes y a la vez considerados por muchos como un subgrupo heterogéneo.¹ Un gran número de controversias plaga a estos enfermos con respecto al estadiamiento y al tratamiento, lo cual conlleva a dificultades en la interpretación de la literatura que los concierne. Hace más de dos décadas *Naruke* y otros,¹ *Martini* y otros,² y *Pearson* y otros,³ reportaron que la cirugía podía curar una pequeña proporción de estos casos. Desde entonces, diversas series reportan un rango de supervivencia a los 5 años que oscila entre 6 y 35 % después de la cirugía. Estos estudios sugieren que la detección preoperatoria de la enfermedad N2 con afectación de varios niveles ganglionares, con un tipo histológico como el adenocarcinoma así como la afectación de la estación subcarinal (nivel 7) se asocian con mal pronóstico.⁴⁻⁷

Datos obtenidos del *Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)*^{5,6} indican que el 38 % de los pacientes con CPCNP tienen diseminación de la enfermedad a los ganglios linfáticos al momento del diagnóstico y aproximadamente el 30 % de ellos están enmarcados en la etapa IIIA ([cuadro 1](#)), que incluye aquellos pacientes con lesiones T1-T3 (N1) N2 y aquellos con lesiones T3-T4 N1.

Ahora bien, si se centra el estudio solo en pacientes con afectación N2 (de ganglios mediastinales ipsilaterales), el grupo permanece con las formas más diversas de presentación. Por ejemplo, algunos pacientes tienen enfermedad N2 voluminosa, fija o que afecta a más de una estación y en la parte opuesta otros tienen afectación microscópica y una sola estación afectada, por lo que desde el año 1997 la etapa quedó subcategorizada como sigue ([cuadro 2](#))

Esta subcategorización determina el tratamiento en esta etapa, que a su vez se considera el límite entre los pacientes, que pueden recibir resección quirúrgica, de aquellos que no la pueden recibir, así queda la disyuntiva si el tratamiento quirúrgico es el de primera línea o se debe realizar alguna neoadyuvancia preoperatoria.

Con el objetivo de realizar una revisión bibliográfica actualizada del tema en cuestión y definir cuáles son las opciones de tratamiento de estos enfermos en esta etapa, se realizó una búsqueda de resúmenes y artículos completos en diferentes bases de datos (Medline, Cochrane, Pubmed, Ebsco, Hinari), con las siguientes palabras en inglés y su traducción en español: *lung cancer, stage IIIA, radiotherapy, chemotherapy, adjuvant treatment, surgery, lymphadenectomy*.

CÁNCER PULMONAR DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS EN LA ETAPA IIIA

ANÁLISIS TEÓRICO

Para un mejor entendimiento de la enfermedad en esta etapa es necesario conocer las vías de extensión del CP broncogénico para dirigir en consecuencia el diagnóstico y el tratamiento. *Borrie*,⁸ *Nohl-Osler*⁹ y *Cahan*^{10,11} entre los años 1950-51 fueron los primeros en describir la anatomía linfática intrapulmonar con sus cadenas interconectadas así como la disección linfática del mediastino en el tratamiento quirúrgico del cáncer pulmonar.

En la literatura se encuentran diversos estudios sobre estadiamiento y afectación N2, en algunos,¹² se recogen pacientes que no reciben biopsias y tienen enfermedad

voluminosa o fija para lo cual se utilizan algoritmos de conducta para el tratamiento, en otros¹³ se usa solamente tomografía axial computarizada multicorte (TAC) de 10 mm sin contraste y los pacientes reciben directamente tratamiento quirúrgico y se muestrean uno o dos nódulos como su complemento. En el otro extremo se encuentran aquellos pacientes que tienen una afectación obvia pero a pesar de ello se ignora la enfermedad N2 y aún así se les realiza la resección.^{13,14} Sin embargo, algunos pacientes que son estadiados de forma cuidadosa en el preoperatorio, tienen insospechada, no imaginada o enfermedad N2 sorpresa a pesar de haberseles realizado tomografía con emisión de positrones fusionada con tomografía axial computarizada (TEP/TAC), y/o TAC multicorte de 5 mm con contraste.¹⁵ En adición a lo planteado, otros pacientes reciben mediastinoscopias, ultrasonido transesofágico endoscópico y aspiración con aguja fina (EUS-FNA) así como ultrasonido transbronsquial endoscópico y aspiración con aguja fina (EBUS-FNA),^{14,15-18} así se logra un estadiamiento más refinado. Atendiendo a lo expuesto anteriormente, es preciso sintetizar y conocer algunos conceptos acerca de la forma de presentación de la enfermedad con afectación N2, a los que varias publicaciones hacen referencia.¹⁶⁻²²

A. Enfermedad N2 incidental. Cuando en el posoperatorio es hallada la enfermedad N2 en el resultado histológico de la disección ganglionar sistemática (DGS).

B. Enfermedad N2 no sospechada. Cuando es hallada intraoperatoriamente, en la biopsia por congelación en el curso de la DGS.

C. Enfermedad N2 ignorada. Pacientes que están estudiados con TAC y TEP, se sospecha la enfermedad N2 y a pesar de esto reciben algún tipo de resección.

D. Enfermedad N2 subestimada. Pacientes con discreta sospecha de enfermedad N2, N3; con tumores de localización central o con enfermedad N1, a los cuales se les realiza TAC cuyos resultados son normales, y se les encuentra la afectación N2 al momento de la resección (20 % de los enfermos).

E. Enfermedad N2 recalcitrante. Aquella que persiste a pesar de haber realizado un tratamiento de quimiorradioterapia como tratamiento inicial.

Estas distinciones son importantes porque cuando hablamos en el término de supervivencia, encontramos que la afectación patológica N2 (pN2) con mínimas investigaciones preoperatorias no tiene la misma supervivencia que aquella que ha tenido un estadiamiento invasivo del mediastino.²³⁻²⁶

En la literatura es disímil lo encontrado acorde con este tema, por lo cual cuando se realiza la evaluación de los resultados hay que ser cuidadoso para evitar cometer errores al interpretar estudios que se refieren solamente a la supervivencia de los mejores subgrupos y que excluyen a los pacientes incompletamente resecados (R1, R2) así como las muertes perioperatorias,²⁷⁻³¹ por lo que se impone que en cualquier investigación, se incluyan todos los pacientes que sean tratados por cirugía con adyuvancia preoperatoria o posoperatoria. De lo anterior se deduce que los casos que se diagnostican durante la intervención quedarían clasificados entonces como enfermedad sorpresa N2 (IIIA1 y IIIA2).¹⁷

ANÁLISIS GANGLIONAR PATOLÓGICO

Para realizar un análisis ganglionar patológico exacto es necesario lograr una resección completa del tumor, de los tejidos afectados y de los ganglios linfáticos involucrados en el drenaje de la zona tumoral,¹⁸ por lo que consideramos necesario definir qué se entiende como resección tumoral completa (R0), incompleta (R1 y R2) así como resección incierta a la que denominamos resección tumoral incierta (Rx).

Resección tumoral completa (R0)

La Asociación Internacional para Estudio de Cáncer de Pulmón (IASLC) (siglas en inglés), define como resección tumoral completa^{18,19,23,24} aquella que cumple los siguientes criterios:

1. Márgenes de resección libre demostrado microscópicamente: estos márgenes deben incluir los muñones de arterias, venas y bronquios, los tejidos blandos peribronquiales y cualquier margen periférico cercano al tumor o al resto del tejido resecado.
2. Disección ganglionar sistemática (DGS) en su forma más amplia o bien DGS lóbulo-específica. Las muestras deben incluir al menos, seis ganglios, tres de las estaciones intrapulmonares y/o hiliares y tres de las mediastínicas, una de las cuales debe ser la subcarinal.
3. Inexistencia de extensión extracapsular del tumor en los ganglios resecados de manera aislada o en aquellos localizados en el margen del tumor pulmonar principal.
4. Negatividad del ganglio mediastínico extirpado más alto.

Resección tumoral incompleta (R1, R2)

Se recomienda clasificar como resección tumoral incompleta¹⁷⁻²⁰ cuando:

1. Hay enfermedad tumoral residual de los márgenes de resección microscópica (R1) o macroscópicamente (R2).
2. Existe extensión extracapsular en los márgenes de los ganglios resecados.
3. Existe una citología positiva en el líquido del derrame pleural o pericárdico.

Resección tumoral incierta (Rx)

Se recomienda una clasificación de resección incierta^{17,18} cuando no hay evidencia ni macroscópica ni microscópica de enfermedad residual, pero ocurre cualquiera de los siguientes eventos:

1. La afectación ganglionar está basada en una evaluación menor que lo recomendado en cuanto a número de ganglios y estaciones que figuran para definir una resección completa.

2. El ganglio mediastínico más alto es positivo.

Nosotros recomendamos, lo cual coincide con la bibliografía revisada,¹⁷⁻²⁰ que al realizar una resección pulmonar por cáncer pulmonar una estadificación ganglionar patológica adecuada debe incluir muestreo o disección de adenopatías de las estaciones 2R, 4R, 7, 10 R y 11 R para los tumores del lado derecho y las estaciones 5, 6, 7, 10 L y 11 L para los del lado izquierdo. La estación 9 (ligamento pulmonar inferior) debe ser evaluada para los tumores de lóbulos inferiores. Las regiones más periféricas (12 y 14) son usualmente evaluadas por el patólogo en los especímenes quirúrgicos, pero pueden extirparse de forma separada cuando se realizan resecciones sublobares.¹⁷⁻¹⁹ Es necesario aclarar que el manual de procedimiento en cirugía de nuestro país indica que la afectación ganglionar es negativa cuando al menos 6 ganglios de diferentes estaciones ganglionares son negativos.¹⁹

En cuanto a las resecciones microscópicas, estas no pueden ser documentadas hasta que se realiza una disección ganglionar completa del mediastino, y existen criterios para plantear un estado ganglionar mediastinal patológico NO (pNO) definidos por la IASLC,²⁰⁻²⁶ como:

1. Examen histológico de los especímenes de ganglios hiliares y mediastínicos que deben incluir 6 o más adenopatías/estaciones.

2. Tres de estos ganglios/estaciones deben ser mediastínicos (N2), e incluyen los subcarinales (estación 7), y tres deben ser de ganglios/estaciones hiliares-intraparenquimatosos (estaciones 10-12) (N1).

3. La IASLC ha efectuado definiciones de las áreas (zonas) ganglionares regionales, para lo cual recomienda su utilización para describir la afectación cN (clínica) y pN (patológica) del cáncer pulmonar.

4. Si todos los ganglios examinados son negativos, pero no se denota el número de ganglios recomendados para el examen, entonces se clasifican como cN0.

Entre pacientes con enfermedad cN2 por TAC y afectación pN2 aproximadamente la cuarta parte son incompletamente resecados y la gran mayoría de los estudios reportan una mala supervivencia a los 5 años (4 %).^{18,20} Por otra parte es oportuno señalar que las diferencias en la estadificación ganglionar han tratado de ser solucionadas con la última clasificación de la IASLC, en la cual se propuso un nuevo mapa ganglionar²¹ que agrupa las estaciones ganglionares en zonas y a su vez permite la reconciliación entre el mundo occidental y oriental en cuanto a este aspecto se refiere, dicho de otra forma entre el mapa propuesto por Naruke 1 y el de la *American Thoracic Society (ATS)* o de *Mountain y Dressler (M-D)*.²³

Este nuevo mapa ganglionar propuesto por la IASLC puede suscitar algunos cuestionamientos que solo los ensayos clínicos en el orden molecular podrán resolver.²⁰ 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. Aunque se puede argumentar sobre cuál sería el mejor límite entre lo hilar y lo mediastínico, no podemos evitar reconocer que en tal elección hay todavía un componente arbitrario insoslayable.²⁰⁻²³ 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.^{24,25} Como se insinuaba más arriba, es posible que en un 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.²⁵

No obstante lo antes mencionado, es meritorio señalar que se comienza a hablar de una clasificación acorde con el comportamiento biológico tumoral que a su vez sea equiparada a un acercamiento cualitativo pronóstico.²⁶ Sin embargo a la hora de hablar del comportamiento biológico de un tumor tenemos que clasificarlo desde varios puntos de vistas.^{25,26}

Punto de vista clínico:

1. Rapidez de crecimiento.
2. Patrón de diseminación en órganos adyacentes o sitios distantes.

Punto de vista celular:

1. Regulación genética.
2. Factores metabólicos que determinan el crecimiento celular.
3. Interacción entre células tumorales, tejidos locales y el huésped.

Estas categorías propuestas de conducta biológica dirigen su esfuerzo a una clasificación acorde con el poder de diseminación y queda, como sigue:

1. Tendencia al crecimiento o invasión local.
2. Tendencia a invasión de nódulos linfáticos.
3. Tendencia a ser multifocal en el parénquima pulmonar.
4. Tendencia a la diseminación sistémica.

La caracterización biológica agregada a la agrupación anatómica del sistema TNM a nuestro juicio, lo que coincide con la bibliografía,²⁴⁻²⁶ puede ser muy útil en los pacientes en la etapa IIIA. Estos pacientes comprenden un porcentaje grande con CPCNP como se mencionó anteriormente y un grupo cuyo cuidado óptimo ha sido particularmente difícil de definir, quizás porque el estadio IIIA incluye una variedad de descriptores T y subgrupos de descriptores N. Ahora bien, acorde con lo mencionado se puede inferir que el modelo clínico de presentación puede ayudar a la guía de selección para un tratamiento apropiado. Por ejemplo, una resección quirúrgica extensa puede ser curativa para un T4InvNO M0 (tumor de cualquier tamaño con invasión de corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo superior, esófago, cuerpos vertebrales o carina), pero menos beneficioso en los pacientes con tumores T1-3 N2 M0. El tratamiento sistémico con nuevos agentes puede ser de beneficio en

los pacientes con tumores T1-3 N2 M0 pero no para aquellos con un tumor de T4InvNO M0. Una resección limitada (sublobar) puede ser de valor para un T4Ipsi Nod NO M0 (presencia de nódulos adicionales en lóbulo homolateral diferente al del tumor primario) pero no para un tumor T1 N2 M0.

PRONÓSTICO

La etapa IIIA/N2 está caracterizada por varios subgrupos con supervivencia variable. Por ejemplo nodos N2 en los niveles 5 y 6 tienen mejor pronóstico, cN2 más mal pronóstico que pN2 insospechado, la afectación en una estación N2 mejor pronóstico que la afectación de múltiples estaciones.²⁷⁻³⁰ Otros factores a tener en cuenta en cuanto al pronóstico son: la cantidad de nódulos afectados, la extensión extracapsular, la afectación de nódulos subcarinales (nivel 7) así como la presencia de metástasis a salto.^{15,27} Cada una de estas subclasificaciones debería ser considerada como una subpoblación completamente diferente de nódulos linfáticos mediastinales positivos al tener cada una diferencias pronósticas.²⁸

El impacto potencial de las zonas ganglionares afectadas en el CP es de vital importancia por lo que la última clasificación de la IASLC 20-22 y su propuesta del mapa ganglionar²¹ tratará de solventar las diferencias entre los mapas usados hasta ahora y la propuesta de tres grupos ganglionares con diferencias en la supervivencia los cuales son: pacientes con una sola zona ganglionar N1, aquellos con múltiples zonas ganglionares N1 y una sola zona ganglionar N2 y pacientes con múltiples zonas ganglionares N2. Estos grupos pronósticos sugieren que el descriptor N sea dividido en N1a (una sola zona N1 afectada), N1b (múltiples zonas N1 afectadas), N2a (una sola zona N2 afectada) y N2b (múltiples zonas N2 afectadas) los cuales pueden ser analizados con los descriptores T (ejemplo T1N1a, T1N1b, T1N2a, T1N2b, etc.), debido a que la cantidad de casos analizados en las bases de datos utilizadas para la modificación del año 2009 no eran suficientes para ser validados, se consideró no modificar el descriptor N, de ahí que quedara la propuesta para la próxima clasificación en el 2016.²¹

En cuanto al tratamiento quirúrgico en esta etapa existen disquisiciones entre cirujanos norteamericanos,^{29,30} japoneses¹³ y europeos.³¹ Los primeros le dan un alto valor a la quimioterapia preoperatoria y reestadificación; mientras que los segundos, a la resección con linfadenectomía mediastinal y radioterapia complementaria.

El máximo esfuerzo diagnóstico debe ir dirigido a determinar qué paciente tiene preoperatoriamente una enfermedad N2 a fin planear el tratamiento,^{32,33} pues la supervivencia está determinada por el número de estaciones y ganglios positivos para tumor, aspecto que difiere entre niveles ganglionares afectados. Esto se puede observar en los pacientes con tumores del lado izquierdo y afectación de la zona aórtica (niveles 5 y 6).³⁴

El pronóstico después de la resección tumoral radical con intención curativa para CPCNP está determinado por la presencia o ausencia de metástasis linfática.²⁷⁻²⁹ La cirugía con intento curativo incluye resección del tumor, acompañada de un adecuado margen de seguridad y una linfadenectomía ipsilateral e hilar. Cerca del 40 % de los cirujanos torácicos discuten la necesidad de una disección nodular linfática mediastinal y prefieren una biopsia de los nódulos linfáticos sospechosos. A pesar de la importancia

de la evaluación del estatus nodular para la clasificación y evaluación del TNM no hay un consenso en cuanto a la calidad de la linfadenectomía se refiere.³³

La disección linfonodular completa del mediastino puede tener evidencia en la mejoría de la supervivencia. La palpación y la inspección visual de los nódulos linfáticos es solamente sensitiva en el 71 % para detectar un estadio patológico.¹⁸ Un análisis de casos de la *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), mostró mejoría en la supervivencia para pacientes que reciben disección linfática mediastinal completa comparada con los que reciben muestreo. Ambos métodos fueron efectivos para conocer el estado patológico del mediastino, pero no para determinar la enfermedad multiestación que mejora la supervivencia aproximadamente 2 veces más con la disección ganglionar completa del mediastino.^{18,29,30,34}

No obstante, somos del criterio de que todos los pacientes que reciben una resección pulmonar por tumor deben llevar una DGS lo que evidentemente mejora el pronóstico, el estadiamiento y la calidad de los casos incluidos en cualquier base de datos que se cree con el objetivo de estudiar la evolución y pronóstico de pacientes con CPCNP en etapa IIIA ([tabla 1](#)).

Tabla 1. Supervivencia a 5 años de pacientes operados en la enfermedad IIIA

Autor, año	Supervivencia a los 5 años (%)	Estaciones ganglionares	Tratamiento adyuvante preoperatorio
<i>Meacci E</i> , et al. 2011 ³³	40/ 19,3	Superiores	Sí
<i>Friedel GW</i> , et al. 2010 ³⁴	120/ 43	Superiores	Sí
<i>Uehara H</i> , et al. 2010 ³⁵	149/ 28	Subcarinal	No
<i>Aokage K</i> , et al. 2010 ³⁶	20/ 9	Subcarinal	No
<i>Caglar HB</i> , et al. 2009 ³⁷	202/ 27	Superiores	Sí
<i>Albain K</i> , et al. 2009 ³⁸	202/ 29	Superiores	Sí
<i>Riquet</i> , et al. 2007 ³⁹	386/ 28,5	Altas ^a	No
<i>Zhang GQ</i> , et al. 2007 ⁴⁰	109/ 19	Superiores	No
<i>Esteban E</i> , et al. 2007 ⁴¹	154/ 25	Superiores	Sí
<i>Cerfolio RJ</i> , et al. 2006 ⁴²	58/ 64	5-6	Sí
<i>Sakao Y</i> , et al. 2010 ⁴³	53/ 0	Altas ^b	No
<i>Iwasaki A</i> , et al. 2006 ⁴⁴	105/ 16,7	Subcarinal ^c	No
	37/ 0	Subcarinal ^d	No
<i>Chen QK</i> , et al. 2005 ⁴⁵	44/ 41	Superiores ^e	No
<i>Inoue M</i> , et al. 2004 ⁴⁶	10/ 70	5-6	Sí
<i>Adelstein DJ</i> , et al. 2002 ⁴⁷	32/ 29	Superiores ^f	Sí
<i>Ahn YC</i> , et al. 2001 ⁴⁸	22/ 68	Superiores	Sí
<i>Andre F</i> , et al. 2000 ⁴⁹	702/ 26	Superiores	Sí
<i>Okada M</i> , et al. 1999 ⁵⁰	30/ 57	5-6	Sí
<i>Nakanishi R</i> , et al 1997 ⁵¹	28/ 80	5-6	Sí

<i>Patterson GA, et al 1987</i> ⁵²	23/ 42	5-6	Sí
<i>Martini N, et al. 1993</i> ⁵³	82/ 17	Superiores	Sí
<i>Cerfolio RJ, et al 2008</i> ⁵⁴	58/ 64	5-6	Sí
<i>Naruke T, et al.1988</i> ⁵⁵	270/ 18,8	Altas	No

- a. Una sola estación ganglionar.
- b. Se refiere a las estaciones altas del mapa de *Naruke y Mountain y Dressler (M-D)*, como en la estación 1 que son las que se encuentran por encima de línea de cruce de la vena inonimada izquierda por delante de la tráquea.
- c. Solamente subcarinal.
- d. Subcarinal y estaciones altas.
- e. En este estudio las metástasis fueron a saltos (*skip metástasis*).
- f. Se refiere a las estaciones 2, 3, 4 referidas en el mapa de *Naruke y Mountain-Dressler*.

En la [tabla](#) anterior se puede observar un análisis de la supervivencia a los 5 años en una exhaustiva revisión de la bibliografía acerca del tema para lo cual se revisaron trabajos completos que se referían a este aspecto en pacientes operados en una etapa IIIA/N2. Los resultados son inexactos porque su interpretación no pudo ser homogénea entre grupos, debido a que muchos de estos trabajos no refieren el tipo de disección mediastinal realizada (biopsia, muestreos, sistemática o ampliada), lo cual puede estar en relación con las diferencias existentes en la clasificación ganglionar entre los japoneses 2 y la ATS.²⁷ Sin embargo, autores como *Riquet*,⁵⁶ refieren que pacientes con una mínima afectación ganglionar (se refiere a un solo nivel afectado), la supervivencia y los resultados son buenos con la cirugía como primer pilar del tratamiento. Por otra parte la mayoría de los autores coinciden que en la etapa IIIA3, la cirugía debe ser precedida de tratamiento neoadyuvante y reestadificación, la cual pudiera inclusive no ser invasiva y se evaluará siempre la respuesta al tratamiento cuando existen varias estaciones ganglionares afectadas.

En la actualidad se preconiza la conceptualización de enfermedad mínima (mi)⁵⁷⁻⁶⁰ como un descriptor dentro de la afectación ganglionar, lo cual ha sido posible por la introducción de técnicas genéticas e inmunohistoquímicas que permiten la detección de depósitos tumorales pequeños, por lo que es bueno definir dos términos para ser manejados dentro de la comunidad quirúrgica que son los siguientes:

- **Micrometástasis (mi):** La UICC (Unión Internacional contra el Cáncer) y la AJCC (Unión Americana contra el Cáncer), la definen como aquella metástasis de 0,2 mm a 2 mm detectada por tinción de hematoxilina y eosina en la que típicamente se observen mitosis e invasión. Las micrometástasis detectadas en nódulos o en sitios distantes son consideradas como positivas y se denotan con el símbolo, mi. Por ejemplo cN1 (mi) o pN2 (mi).^{58,59}
- **Células tumorales aisladas (CTI):** Son pequeños cúmulos de células tumorales menores de 0,2 mm; típicamente sin mitosis, invasión vascular o linfática. Las CTI dentro de los nódulos o sitios distantes, no son contempladas en la clasificación y son cifradas como NO o M0 independientemente del nivel en que se encuentren, el valor pronóstico de la presencia de las CTI es inconsistente.⁶⁰

Como se señaló en una publicación anterior,⁶¹ lo cual concuerda con la bibliografía^{19,62-66} revisada para la confección de esta revisión, el estadiamiento del mediastino es un componente integral del tratamiento operatorio del CPCNP. El muestreo sistemático y la DGS brinda para algunos similar eficacia en el estadiamiento, sin embargo, esta última muestra una mejor identificación de múltiples niveles afectados y a la vez está relacionado con una mejor supervivencia al eliminar los ganglios afectados por el tumor.⁶¹⁻⁶³

TRATAMIENTO

El tratamiento del CP en la etapa IIIA/N2, es controversial⁶⁴⁻⁶⁵ entre diferentes autores de forma global, sin embargo, la mayoría de ellos⁶⁶⁻⁷¹ en la literatura, coinciden que el estadiamiento de los nódulos linfáticos mediastinales es particularmente de suma importancia porque la supervivencia mejora en los pacientes que reciben quimiorradioterapia seguida por cirugía, comparada con aquellos que reciben solamente cirugía ([tabla 2](#)). Sin embargo, no se puede dejar de mencionar los efectos de la quimiorradioterapia preoperatoria en el contexto de las condiciones locales y sistémicas sobre el paciente, que pudieran en el primer caso obstaculizar la correcta disección de los tejidos a través de una disección anatómica y en el segundo caso los efectos colaterales que pudieran retardar la operación. A pesar de eso, en la bibliografía revisada, la mortalidad relacionada con la adyuvancia preoperatoria no es significativa ([tabla 2](#)).

La toma de decisiones en cuanto al paciente que se encuentra en la etapa en cuestión se torna difícil producto a la alta variación de la etapa, la cual está representada por disímiles pacientes con condiciones variables tanto locales como sistémicas. Nos encontramos pacientes con enfermedad multiestación y con un estado fisiológico adecuado para recibir cirugía y pacientes con enfermedad uniestación y sin embargo con estado fisiológico no adecuado para la cirugía. Esto refuerza la idea de que es

necesario individualizar el tratamiento y ajustarlo a la evidencia científica avalada internacionalmente.^{71,72}

CONCLUSIONES

El diagnóstico de la enfermedad N2 es directamente proporcional a la tecnología empleada por lo que se infiere que mientras más fino sea el estadiamiento clínico preoperatorio se obtendrán los siguientes resultados: aumento de la posibilidad de diagnóstico de enfermedad N2 y N3, de ser negativa la presencia de cN2 y de hallarla intraoperatoriamente es mínima (IIIA2) (mpN) con mejor pronóstico que la enfermedad cN2 IIIA3 y de ser negativa la presencia de N2 y de hallarla posoperatoriamente es microscópica (IIIA1), (mmpN) con mejor pronóstico que mpN. Por otra parte un cuidadoso estadiamiento preoperatorio es de suma importancia porque los resultados de pacientes con enfermedad cN2 diagnosticados ya sea con biopsia y/o radiográficamente son malos (5-10 % de supervivencia a los 5 años), inclusive en pacientes diagnosticados por TAC y mediastinoscopia negativa pero que fueron pN2 después de la resección. El manejo óptimo de pacientes con enfermedad N2 permanece como una de las áreas más polémicas en el cuidado del paciente con CPCNP, probablemente por las amplias variaciones patológicas en este estadio; de ahí que sea aceptado el tratamiento quirúrgico de primera intención en aquellos pacientes con una enfermedad N2 mínima que se complementa este con la disección mediastinal, la cual está reconocida como una parte integral del tratamiento quirúrgico. La neoadyuvancia preoperatoria se debe realizar en aquellos pacientes con múltiples estaciones N2 afectadas para lo que se reestadian (yTNM), inclusive de forma no invasiva, si hay respuesta al tratamiento o ella se mantiene estable y las condiciones del paciente la permiten se debe realizar la cirugía con linfadenectomía mediastinal, y por último, se debe considerar que en aquellos lugares en que se realice el tratamiento integral de pacientes con CPCNP es necesario efectuar técnicas inmunohistoquímicas, para determinar la presencia de células tumorales aisladas así como la determinación de micro metástasis, pues ambas influyen en el pronóstico de estos enfermos si tenemos en cuenta que en estadios tempranos el 40 % de los enfermos recurren y mueren.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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;76:833-9.
2. Martini N. Mediastinal lymph node dissection for lung cancer. The Memorial experiencia. *Chest Surg Clin N Am.* 1995;5:189-203.
3. Pearson FG, Delarue WC, Ilves R, Tood TRJ, Cooper JD. Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1980;80:390-9.

4. Rami Porta, R. Nueva clasificación TNM del cáncer de pulmón. Arch Bronconeumol. 2009; 45(4): 159-61.
5. Howlander N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Altekruse SF, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations), National Cancer Institute. Bethesda, MD. Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/
6. Vest MT, Tanoue L, Soulos PR, Kim AW, Detterbeck F, Morgensztern D, et al. Thoroughness of Mediastinal Staging in Stage IIIA Non-small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2012 Jan; 7(1): 188-95.
7. Ruckdeschel JC. Combined modality therapy of non-small cell lung cancer. Seminar Oncol. 1997; 24: 429-39.
8. John Borrie. Lung Cancer: Surgery and Survival (The Book Forum). 1st. ed. NewYork.1965; Appleton-Century-Crofts, Division of Meredith Publishing. pp 202.
9. Nohl-Osler HC. An investigation of the anatomy of the lymphatic drainage of the lungs as shown by the lymphatic spread of bronchial carcinoma. Ann R Coll Surg Engl 1972; 51: 157-76.
10. Cahan WG, Watson WL, Pool JL. Radical pneumonectomy. J Thorac Cardiovasc Surg. 1951; 22: 449-73.
11. Cahan WG. Radical lobectomy. J Thorac Cardiovasc Surg 1960; 39: 555-72.
12. Sakakura N, Mori S, Okuda K, Fukui T, Hatooka S, Shinoda M et al. Subcategorization of Resectable Non-Small Cell Lung Cancer Involving Neighboring Structures. Ann Thorac Surg. 2008; 86: 1084-91.
13. Little AG, Rush VW, Bonner JA. Patterns of Surgical Care of Lung Cancer Patients. Ann Thorac Surg 2005; 80: 2051-6.
14. Riquet M, Assouad J, Bagan P, Foucault C, Le Pimpec F, Dujon A, et al. Skip Mediastinal Lymph Node Metastasis and Lung Cancer: A particular N2 Subgroups with a Better Prognosis. Ann Thorac Surg. 2005; 79: 225-33.
15. Whitson BA, Groth SS, Maddaus MA. Recommendations for optimal use of imaging studies to clinically stage mediastinal lymph nodes in non-small-cell lung cancer patients. Lung Cancer. 2008; 61: 177-85.
16. Detterbeck F. What to do with "Surprise" N2? Intraoperative Management of Patients with Non-small Cell Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology. 2008; 3(3): 289-302.
17. Verhagen AF, Schoenmakers MCJ, Barendregtb W, Smitc H, van Bovend WJ, Looijene M, et al. Completeness of lung cancer surgery: is mediastinal dissection common practice? Eur J Cardiothorac Surg. 2012; 41(4): 839-40.
18. Saínz Menéndez B. Tumores benignos y malignos del pulmón: Clasificación. Diagnóstico. Tratamiento. Rev Cubana Cir; 45(3-4): Disponible

en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003474932006000300021&lng=es

19. Detterbeck FC, Boffa D J, Tanoue LT, Wilson LD. Details and Difficulties Regarding the New Lung Cancer Staging System. *Chest* 2010;137;1172-80.
20. Rush WV, Crowley J, Giroux DJ, De Leyn C. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the N descriptions in the forth coming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2:603-12.
21. Xu Y, Shentu Y, Zheng M, Guo M. The clinical value of routine preoperative surgical staging to mediastinal lymph nodes on lung cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2010;13(6):624-7.
22. Mountain CF, Dressler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest.* 1997;111:1718-23.
23. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest.* 2009;136:260-71.
24. Wang YX, Sun YE, Li XH, Wang ZB, Tong XY, Liu YL. Comparative study on molecular staging of lymph nodes in non-small cell lung cancer patients. *Ai Zheng.* 2009;28(3):318-22.
25. Detterbeck FC, Boffa D J, Tanoue LT, Wilson LD. Anatomy, Biology and Concepts, Pertaining to Lung Cancer Stage Classification. *J Thorac Oncol.* 2009;4:437-43.
26. Hanagiri T, Takenaka M, Oka S, Shigematsu Y, Nagata Y, Shimokawa H, et al. Clinical significance in the number of involved lymph nodes in patients that underwent surgery for pathological stage III-N2 non-small cell lung cancer. *J Cardiothorac Surg.* 2011; 6: 144-50.
27. Misthos P, Sepsas E, Kokotsakis J, Skottis I, Lioulis A. The significance of one-station N2 disease in the prognosis of patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2008;86:1626-31.
28. Muehling B. Comparison of Clinical and Surgical-Pathological Staging in IIIA Non-Small Cell Lung Cancer Patients Comparison of Clinical and Surgical Pathological Staging in IIIA Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Ann Surg Oncol.* (2012)19: 89-93.
29. Brichkov I, Keller SM. Intraoperative staging and surgical management of stage IIIA/N2 non-small cell lung cancer. *Thorac Surg Clin.* 2008;18(4):381-91.
30. Sakao Y, Hideaki H, Yamamoto M, Yamazaki A, Ou S, Shiomi K, et al. The spread of metastatic lymph nodes to the mediastinum from left upper lobe cancer: result of superior mediastinal nodal dissection through a median sternotomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;30:543-7.
31. Naruke T, Tsuchiya R, Hondo H, Nakayama H, Asamura H. Lymph node sampling in lung cancer: How should it be done? *Eu Journal Cardio-Thoracic Surgery.* 1993;16(supl 1):S17-S24.

32. Schinkel C, Mueller C, Reinmiedl J, Hoffmann H, Zimmer S, Dienemann H, et al. Mediastinal lymph node infiltration in non-small-cell lung cancer and its role in curative surgery. *Scand Cardiovasc*. 1999;133:286-8.
33. Meacci E, Cesareo A, Cusumano G, Lococo F. Surgery for patients with persistent pathological N2 IIIA stage in non-small-cell lung cancer after induction radio-chemotherapy: the microscopic seed of doubt. *European Journal of Surgery*. 2011;40(3):656-63.
34. Friedel G, Budach W, Dippon J. Phase II trial of a trimodality regimen for stage III non-small-cell lung cancer using chemotherapy as induction treatment with concurrent hyperfractionated chemoradiation with carboplatin and paclitaxel followed by subsequent resection: a single-center study. *J Clin Oncol*. 2010;28(6):942-8.
35. Uehara H, Sakao Y, Mun M, Nakagawa K, Nishio M, Ishikawa Y, et al. Prognostic value and significance of subcarinal and superior mediastinal lymph node metastasis in lower lobe tumours. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;38(4):498-502.
36. Aokage K, Yoshida J, Ishii G, Hishida T, Nishimura M, Nagai K. Subcarinal lymph node in upper lobe non-small cell lung cancer patients: is selective lymph node dissection valid? *Lung Cancer*. 2010;70(2):163-7.
37. Caglar HB, Baldini EH, Othus M, Rabin MS, Bueno R, Sugarbaker DJ, et al. Outcomes of patients with stage III non small-cell lung cancer treated with chemotherapy and radiation with and without surgery. *Cancer*. 2009; 115:4156-66.
38. Albain KS, Swann RS, Rush VW, Turrisi AT. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomized controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9687):379-86.
39. Riquet M, Bagan P, Le Pimpec Barthes F. Completely resected non-small cell lung cancer: reconsidering prognostic value and significance of N2 metastases, *Ann Thorac Surg* 2007;84:1818-24.
40. Zhang GQ, Han F, Gao SL, Pang ZL. Two patterns of mediastinal lymph node resection for non-small cell lung cancer of stage IIIA: survival analysis of 219 cases. *Chinese Journal of Cancer*. 2007; 26(5):519-23.
41. Esteban E, De Sande JL, Villanueva N, Corral N. Cisplatin plus gemcitabine with or without vinorelbine as induction chemotherapy prior to radical loco regional treatment for patients with stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC): results of a prospective randomized study. *Lung Cancer*. 2007;55(2):173-80.
42. Cerfolio RJ, Bryant AS, Ojha B. Restaging patients with N2 (Stage IIIA) Non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: a prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006; 131:1229-35.
43. Sakao Y, Okumura S, Mun M, Uehara H, Ishikawa Y, Nakagawa K. Prognostic heterogeneity in multilevel N2 non-small-cell lung cancer patients: importance of lymphadenopathy and occult intrapulmonary metastases. *Ann Thorac Surg*. 2010; 89:1060-3.

44. Iwasaki A, Shirakusa T, Miyoshi T, Hamada T, Enatsu S, Maekawa S, et al. Prognostic significance of subcarinal station in non-small cell lung cancer with T1-3 N2 disease. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;54(1):42-6.
45. Chen QK, Ding JA, Gao W, Zhu YM. [Skip metastasis to mediastinal lymph nodes: clinical significance and prognosis in stage III non-small cell lung cancer]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2005;28(7):472-4.
46. Inoue M, Sawabata N, Takeda S, Ohta M, Ohno Y, Maeda H. Results of surgical intervention for p-stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer: acceptable prognosis predicted by complete resection in patients with single N2 disease with primary tumor in the upper lobe. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127:1100-6.
47. Adelstein DJ, Rice TW, Rybicki LA, Greskovich JF. Accelerated hyperfractionated radiation, concurrent paclitaxel/cisplatin chemotherapy and surgery for stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002;36(2):167-174.
48. Ahn YC, Park K, Kim KM. Preoperative concurrent chemoradiotherapy for stage IIIA non-small cell lung cancer. *Acta Oncol* 2001;40(5):588-92.
49. Andre F, Grunenwald D, Pignon JP. Survival of patients with resected N2 non-small cell lung cancer (NSCLC): heterogeneity of prognosis and evidences for a subclassification and implications (Abstract). *J Clin Oncol*. 2000;18:2981-9.
50. Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, Miyamoto Y, Matsuoka H. Prognosis of completely resected pN2 non-small cell lung carcinomas: what is the significant node that affects survival? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;118:270-5.
51. Nakanishi R, Osaki T, Nakanishi K. Treatment Strategy for patients with surgically discovered N2 stage IIIA non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1997;64:342-8.
52. Patterson GA, Piazza D, Pearson FG, Tood TR. Significance of metastatic disease in subaortic lymph nodes. *Ann Thorac Surg*. 1987;43:155-9.
53. Martini N, Kris MG, Flehinger BJ, Gralla RJ. Preoperative chemotherapy for stage IIIA (N2) lung cancer: the Sloan-Kettering experience with 136 patients. *Ann Thorac Surg*. 1993;55(6):1365-73-4.
54. Cerfolio RJ, Maniscalco L, Bryant AS. The treatment of patients with stage IIIA non-small-cell lung cancer from N2 disease: Who returns to the surgical area and who survives. *Ann Thorac Surg*. 2008; 86:912-20.
55. Naruke T, Goya T, Tsuchiya R. Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system. *The Journal of Thorac and Cardiovascular Surgery*. 1988;96(3):440-7.
56. Riquet M, Arame A, Foucalt C, Le Pimpec Barthes F, Prognostic classifications of lymph node involvement in lung cancer and current International Association for the Study of Lung Cancer descriptive classification in zones. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;11(3):260-4.

57. International Union Against Cancer. TNM Classification of Malignant Tumors. 7th ed. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2009.
58. American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer; 2009.
59. De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, Rami-Porta R, Passlick B, Zielinski M, et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007; 32(1):1-8.
60. García Rodríguez ME. Estadificación y valoración mediastínica del cáncer del pulmón. *Rev Cubana Cir*; 49(4):82-93. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932010000400012&lng=es
61. Koshy M, Goloubeva O, Suntharalingam M. Impact of Neoadjuvant Radiation on Survival in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(5):1388-94.
62. Rusch VW, Albain KS, Crowley JJ, Rice TW, Lonchyna V, McKenna Jr R, et al. Surgical resection of stage IIIA and stage IIIB non-small-cell lung cancer after concurrent induction chemoradiotherapy. A Southwest Oncology Group trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:97-106.
63. Kim KJ, Ahn YC, Lim do H, Han J, Park K, Park JO, et al. Analyses on prognostic factors following tri-modality therapy for stage IIIa non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2007;55(3):329-36.
64. Ohtsuka T, Nomori H, Ebihara A, Watanabe K, Kaji M, Naruke T, et al. FDG-PET imaging for lymph node staging and pathologic tumor response after neoadjuvant treatment of non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;12(2):89-94.
65. Sánchez de Cos J. Estadificación y pronóstico molecular del cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol* 2011;47(11):539-40.
66. Cabanyes Candela S, Detterbeck FC. A Systematic Review of Restaging After Induction Therapy for Stage IIIa Lung Cancer Prediction of Pathologic Stage. *J Thorac Oncol*. 2010;5:389-98.
67. Mathisen DJ, Wain JC, Wright C, Choi N, Carey R, Hilgenberg A, et al. Assessment of preoperative accelerated radiotherapy and chemotherapy in stage IIIA (N2) non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;111(1):123-31-3.
68. López-Encuentra A, García R, Rivas JJ, Rodríguez J, Torres J, Varela G. Comparison between clinical and pathologic staging in 2,994 cases of lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 200579:974-9.
69. Rosell R, Gómez-Codina J, Camps C, Maestre J, Padille J, Canto A, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non- small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1994;330:153-8.

70. Lardinois D. Pre- and intra-operative mediastinal staging in Non-small-cell lung cancer. *Swiss Med Wkly*. 2011; 141:w13168.

71. Tanner NT, Gomez M, Rainwater C, Nietert PJ, Simon GR, Green MR, et al. Physician preferences for management of patients with stage IIIA NSCLC: impact of bulk of nodal disease on therapy selection. *J Thorac Oncol*. 2012 Feb; 7(2):365-9.

72. Cerfolio RJ, Bryant AS, Jones VL, Cerfolio RM. Pulmonary resection after concurrent chemotherapy and high-dose (69Gy) radiation for non-small cell lung cancer is safe and may provide increased survival. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009. Apr; 35(4):718-23.

Recibido: 28 de mayo de 2012.

Aprobado: 12 de junio de 2012.

Dr C. *Miguel Emilio García Rodríguez*. Universidad de Ciencias Médicas "Carlos J. Finlay". Facultad de Medicina. Camagüey, Cuba. Correo electrónico: grmiquel@finlay.cmw.sld.cu