

Cambios en la 9.^a edición de la clasificación TNM en el cáncer pulmonar

Changes in the 9th Edition of the TNM Classification of Lung Cancer

Miguel Emilio García Rodríguez^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-6298-3554>

Ivanis Ruizcalderón Cabrera¹ <https://orcid.org/0000-0002-8509-2404>

Carlos Díaz Mayo¹ <https://orcid.org/0000-0001-6356-8785>

¹Universidad de Ciencias Médicas de la Habana, Instituto de Oncología y Radiobiología, Servicio de Cirugía Esplácnica. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: grmiguel.cmw@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La clasificación de extensión anatómica en el cáncer pulmonar se creó con el objetivo, entre otros, de ofrecer orientación pronóstica y terapéutica.

Objetivo: Analizar las últimas clasificaciones de extensión anatómica para la localización pulmón, así como los cambios en la nueva clasificación.

Métodos: Se realizó una búsqueda en las bases de datos Scopus, Medline, Cochrane, Hinari y Redalyc con el uso de los descriptores: clasificación de las neoplasias, evolución, pronóstico. Las búsquedas fueron específicas en idioma español e inglés.

Desarrollo: Las modificaciones de la clasificación de extensión anatómica en el cáncer pulmonar están relacionadas con el tamaño tumoral, estaciones ganglionares y metástasis. Los estudios moleculares, resultados de la biopsia líquida y de la enfermedad residual son factores pronósticos a tener presente en la supervivencia global del cáncer pulmonar.

Conclusiones: La clasificación de las neoplasias evoluciona con el conocimiento médico. La nueva clasificación comprende cambios en el descriptor ganglionar y metastásico. Los elementos moleculares y genéticos, no pueden medirse de manera homogénea y hace que se mantengan en revisión.

Palabras clave: clasificación de las neoplasias; evolución; pronóstico.

ABSTRACT

Introduction: The anatomic extent classification in lung cancer was created with the aim, among others, to provide prognostic and therapeutic guidance.

Objective: To analyze the latest classifications of anatomic extension for lung localization, as well as the changes in the new classification.

Methods: A search was performed in the databases Scopus, Medline, Cochrane, Hinari and Redalyc, using the descriptors *clasificación de las neoplasias* [classification of neoplasms], *evolución* [evolution], *pronóstico* [prognosis]. The searches were specific in Spanish and English.

Development: The modifications of the anatomic extension classification in lung cancer are related to tumor size, lymph node stations and metastasis. Molecular studies, liquid biopsy results and residual disease are prognostic factors to keep in mind in the overall survival of lung cancer.

Conclusions: The classification of neoplasms evolves with medical knowledge. The new classification includes changes in the nodal and metastatic descriptor. Molecular and genetic elements cannot be measured homogeneously and remain under review.

Keywords: classification of neoplasms; evolution; prognosis.

Recibido: 01/06/2024

Aceptado: 01/07/2024

Introducción

Más de media centuria ha transcurrido desde que la Union for International Cancer Control (UICC) publicara la clasificación según la extensión anatómica del cáncer pulmonar (CP) basada en tres componentes: tumor primario (T), diseminación linfática ganglionar (N) y metástasis (M), lo cual devino en la clasificación TNM. Posteriormente la American Joint Committee on Cancer (AJCC) la adoptó y desde entonces ambas instituciones fueron las encargadas de las siguientes revisiones.⁽¹⁾

En el año 1997 la International Association for Study of Lung Cancer (IASLC)^(2,3) participó en el proceso de revisión de futuras clasificaciones creando el Comité Internacional de Estadificación y Factores Pronósticos (SPFC-IASLC) diseñando un proyecto que analizaría las bases de datos regionales del mundo.^(3,4) Este fue reconocido por la UICC como la fuente primaria de revisión y recomendación para la sexta edición del TNM y los datos obtenidos resultaron suficientes para editar la 7^{ma} edición del TNM (primera fase del proyecto), la cual entró en vigor en el año 2010 y posteriormente la segunda fase que culminó en el año 2016 con la publicación de la 8^{va} edición del TNM.⁽⁵⁾

Hasta el momento las diferencias entre las clasificaciones han radicado en el tamaño tumoral y está relacionado íntimamente con el pronóstico. Por otra parte, la estratificar de forma precisa a los pacientes ha permitido la creación de grupos de estadios separados con pronósticos diferentes.^(5,6)

La clasificación ha evolucionado a la par de la tecnología. Cuando no existía la tomografía axial computarizada (TAC), el cirujano tenía que basar su criterio en radiografías de tórax,^(7,8) pero al surgir la TAC se discutió su especificidad y sensibilidad para determinar el tamaño tumoral así como la invasión mediastínica y de la pared torácica, aun cuando su importancia para el cirujano es mayor que estos componentes por separado, pues la imagen tridimensional que provee permite planear la operación, detectar los puntos de dificultad y la

toma de decisiones preoperatorias.^(9,10) El objetivo de la revisión fue analizar las clasificaciones TNM para la localización pulmón, así como los cambios en la nueva clasificación.

Métodos

Se realizó una revisión de tipo exploratoria-descriptiva en la cual se consultaron fuentes primarias y secundarias de información a través de las bases de datos Scopus, Medline, Cochrane, Hinari y Redalyc, bajo los criterios de sus revisores en el período comprendido entre enero del 2015 y abril del 2023 (fig.). Las búsquedas fueron específicas en idioma español e inglés con las siguientes palabras claves: clasificación de las neoplasias, evolución y pronóstico. Para la revisión se utilizó el paquete informático EndNote X 9.3.1 de gestión de referencias en un primer momento y en un segundo momento se realizó una revisión meticulosa de los artículos de forma manual con la aplicación de criterios de selección específicos acorde al interés de la revisión.

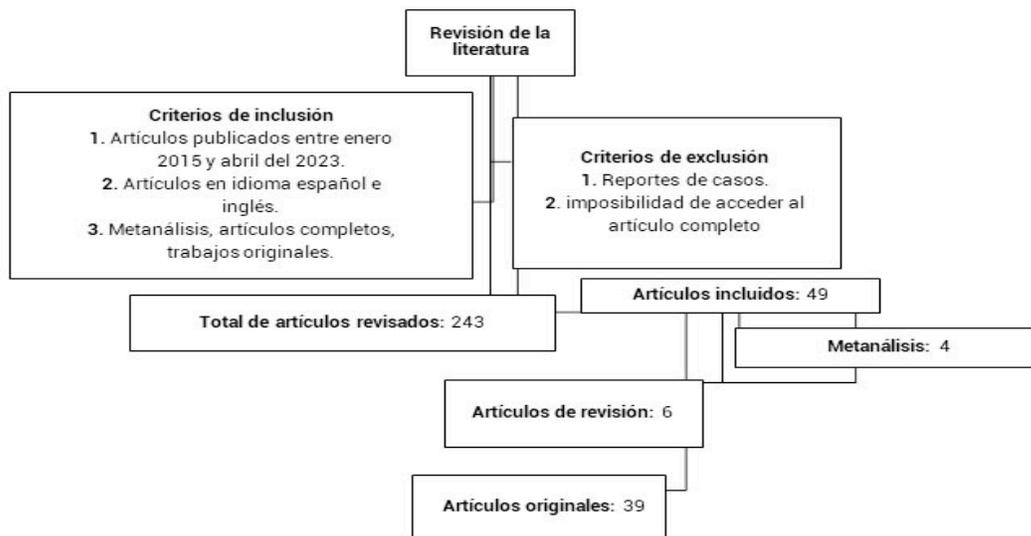


Fig. 1- Revisión de la literatura.

Cambios en la 9.^a edición de la clasificación TNM

Entre los años 1943 a 1952 Pierre Denoix, oncólogo del Instituto de Oncología Gustave Roussy de París creó el sistema TNM de clasificación.

La primera propuesta para el cáncer de pulmón (CP) fue creada en el 1968^(1,11,12) y comprendía casos entre:

- T0 (tumor no visible) y T4 (tumores que se extendían más allá del pulmón);
- Nx y N1 (ausencia o presencia de ganglios linfáticos intratorácicos),
- la categoría M1 subdividida en
 - M1a (derrame pleural maligno),
 - M1b (ganglios cervicales palpables),
 - M1c (metástasis a distancia).

En la tabla 1 se muestra el trabajo desarrollado en el seno de la UICC y de la AJCC, cuyos resultados se publicaron entre los años 1960 al 1967 en diferentes revisiones sintetizadas.

Tabla 1- Evolución histórica del sistema TNM

Año	Ediciones
1943-1952	Descrita por <i>Pierre Denoix</i>
1960-1967	La UICC publicó los primeros documentos
1968-1992	Publicadas indistintamente ediciones de 1era a 4ta para CP por UICC y AJCC.
1997	5. ^a edición UICC y AJCC
2002	6. ^a edición UICC y AJCC
2009	7. ^a edición IASLC
2016	8. ^a edición IASLC
2024	9. ^a edición IASLC

Las innovaciones introducidas en la 7.^a y 8.^a clasificación representan la adquisición progresiva de conocimientos adquiridos del análisis de las bases de datos internacionales,^(10,11,12) (tabla 2).

Tabla 2 - Base de datos de la IASLC, para la 7^{ma} y 8^{va} edición del TNM

Elemento	Base de datos para la 7. ^a edición ¹	Base de datos para la 8. ^a edición ²
Período de diagnóstico	1990-2000	1999-2010
Total de pacientes	100, 869	94,708
Área geográfica, n/%		
Europa	58,701 (58 %)	46,560 (49 %)
Norteamérica	21,130 (21 %)	4660 (5 %)
Asia/Australia	21,038 (21 %)	43,298 (46 %)
América central y Suramérica	0 (0 %)	190 (0.3 %)
África y Oriente Medio	0 (0 %)	0(0 %)
Pacientes excluidos, n/%	19,374 (19 %)	17,552 (18 %)
Pacientes incluidos	81,495	77,154
Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), n/%	68,463 (84 %)	70,967 (92 %)
Cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP), n/%	13,032 (16 %)	6189 (8 %)
Otros, n/%	-	-
Modalidades de tratamiento, %		
Cirugía	41 %	58 %
Radioterapia + Cirugía	5 %	2 %
Quimioterapia + Cirugía	4 %	21 %
Quimioterapia	23 %	9 %
Radioterapia	11 %	2 %
Quimioterapia +Radioterapia	12 %	5 %
Tratamiento trimodal	3 %	4 %

Leyenda: ¹ en total fueron 45 base de datos de 20 países. ² en total fueron 35 bases de datos de 16 países

Principales diferencias en la 7.^a y 8.^a clasificación del TNM

En las primeras ediciones del TNM, el punto de corte para el tamaño tumoral fue de 3 cm y en los análisis realizados para la 7.^a edición se evidenció el tamaño tumoral como un factor pronóstico importante.⁽⁸⁾

Si bien el punto de corte separaba los tumores T1 de los T2, había suficientes datos para dividir

- T1 en
 - T1a (≤ 2 cm).
 - T1b ($>2 - 3$ cm).
- T2 en
 - T2a ($> 3 - 5$ cm).
 - T2b ($> 5 - 7$ cm).

Así como para reclasificar los tumores >7 cm como T3 en función de las diferencias pronósticas.^(5,13,14)

La importancia de este descriptor fue aún mayor en los análisis que llevaron a realizar la 8.^{va} edición, en la cual los tumores ≤ 2 cm se subdividieron en ≤ 1 cm y los de $>1 - 2$ cm, en T1a y T1b, respectivamente, agregándose una nueva subcategoría (T1c) para aquellos $>2-3$ cm y se introdujo el T1mi para el adenocarcinoma mínimamente invasivo.⁽¹⁴⁾

De igual manera, la categoría T2 también se refinó y de la 7.^{ma} edición, los T2a y T2b se redefinieron como tumores >3 a ≤ 4 cm y >4 a ≤ 5 cm, respectivamente. Incluyéndose los tumores a menos de 2 cms de la carina, pero sin invadirla, así como la atelectasia asociada o neumonitis obstructiva del pulmón entero. Estas características eran consideradas T3, dejándolos (en la 8.^a clasificación) para los tumores >5 cm y \leq de 7 cm, con todas las características que se encontraban en

la anterior edición (invasión de la pared torácica incluyendo los tumores de Pancoast, nervio frénico, pericardio parietal, etc.).^(12,13)

Además, se incluyeron los nódulos tumorales en el mismo lóbulo del tumor primario antes clasificados como T4 y en esta clasificación se incluyeron los tumores >7 cm o cualquiera que invadiera el diafragma o mediastino (aquí puede haber un sesgo clasificatorio en el cual el pronóstico puede depender de la magnitud y afectación de la invasión).^(13,14,15)

Se incluyeron, además, la invasión del recurrente laríngeo, esófago, cuerpos vertebrales, carina y nódulos separados en diferentes lóbulos del tumor primario, antes considerados como M1.

La N no sufrió cambios y la M1 se subclasificó en

- a: nódulos tumorales en lóbulos contralaterales, derrame pericárdico, así como, la presencia de nódulos pleurales,
- b: una metástasis en un solo órgano y
- c: metástasis extratorácicas únicas o múltiples.

Otros de los factores recogidos en el descriptor T correspondió a la invasión pleural (PL). Mostrando dos tipos de invasión

- PL1, el tumor invade más allá de la capa elástica,
- PL2, el tumor invadiendo la superficie pleural.

Los que tenían pronósticos diferentes, asociando PL2 con el de peor pronóstico.^(14,15,16) Por lo tanto, la PL visceral no solo es un factor pronóstico negativo, sino que también se debe realizar activamente la evaluación precisa de la profundidad de la invasión, estratificando aún más los subgrupos pronósticos.^(12,13,14)

En la 8.^a edición se proporcionaron las primeras recomendaciones sobre cómo medir el tumor en tres situaciones clínicas diferentes:^(16,17,18)

- Para nódulos sólidos se recomienda utilizar la ventana de pulmón en la TAC.
- Para adenocarcinomas no mucinosos parcialmente sólidos con características de vidrio esmerilado en la TAC y crecimiento lepidico en el examen patológico, el tamaño a registrar es el del componente sólido en la TAC para la categoría clínica T y el tamaño del componente invasivo en el examen patológico para la categoría T patológica (pT).
- La medición del tamaño del tumor patológico puede ser difícil después de la terapia de inducción, si hay respuesta tumoral objetiva o si hay células viables. La recomendación es multiplicar el porcentaje de células viables por el tamaño residual de la masa tumoral.

La 8.^a edición fue el fruto de una mejora multidisciplinar y continua de las anteriores (proyecto prospectivo)⁽¹⁸⁾ y siguiendo esta idea, se llevó a cabo la tercera fase del proyecto, culminando con la publicación de la novena edición de la clasificación en enero del año 2024, para la cual se recopilaron nuevos datos de los pacientes,⁽⁷⁾ como se puede observar en la tabla 3.

Tabla 3- Base de datos de la IASLC, para la 9.^a edición del TNM

Elemento	Base de datos en la 9. ^a edición ¹
Período de diagnóstico	2011-2019
Total de pacientes	124,581
Área geográfica, n/%	
Europa	30,827 (25 %)

Norteamérica	19,608 (16 %)
Asia/Australia	69,749 (56 %)
América central y Suramérica	4225 (3 %)
África y Oriente medio	172 (0.1 %)
Pacientes excluidos, n/%	37,583 (30 %)
Pacientes incluidos	87.043
CPCNP, n/%	73,197 (84 %)
CPCP, n/%	5530 (6 %)
Otros, n/%	8316 (10 %)
Modalidades de tratamiento, %	
Cirugía	47 %
Radioterapia + Cirugía	2 %
Quimioterapia + Cirugía	13 %
Quimioterapia	11 %
Radioterapia	3 %
Quimioterapia +Radioterapia	6 %
Tratamiento trimodal	13%

Leyenda: ¹los datos fueron procesados de 25 países y 75 sitios únicos

Cambios analizados

Factores pronósticos

Este grupo de factores^(19,20,21) incluye

- los relacionados con el paciente (p. eje edad y comorbilidades),
- los relacionados con el tumor (tipo histológico y características moleculares),
- los relacionados con el entorno (acceso a la atención y región geográfica),
- y los relacionados con el tratamiento (resecciones extensas vs resecciones limitadas, quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia).

En los casos de tumores más agresivos, el pronóstico viene determinado básicamente por la extensión anatómica del tumor, en cambio en tumores menos agresivos, el pronóstico vendrá determinado por otros factores como el *performans status* (PS), la edad, la eficacia del tratamiento realizado, la calidad del sistema sanitario, el nivel socioeconómico, la adherencia al tratamiento y los aspectos culturales, entre otros.^(22,23,24)

El subcomité molecular de la IASLC con los datos recogidos de las diferentes bases de datos incorporó al análisis ciertas mutaciones genéticas como ROS, ALK, EGFR, KRAS, HERA2, entre otras, que son bastantes características y se relacionan con el pronóstico.^(25,26,27)

Por otra parte la IASLC, propuso una definición más amplia en cuanto al tipo de resección e incluyó la creación de una categoría de resecciones inciertas, R(un), con márgenes negativos, pero con alto riesgo de enfermedad residual.^(26,28,29)

Entre estas, la R(un) debido a una evaluación ganglionar subóptima, es significativamente común, aumentando el riesgo de recurrencia después de una resección con intención curativa. Algunos autores^(28,30) proponen considerar la subcategorización de la R(un), separando los grupos de pacientes con evolución no favorable debido a su implicación en las comparaciones de supervivencia del CP.

Hay dos situaciones en las que las células cancerosas se encuentran en lugares en las que no deberían estar. Una de ellas son las células tumorales que se propagan a través de los espacios aéreos (STAS) asociadas con un aumento significativo de la recurrencia en resecciones sublobares, pero no en lobectomías.^(29,30,31) Tal vez, una resección sublobar con STAS, debería considerarse como una resección incompleta o al menos, R(un).^(27,28,31,32,33) La otra situación está relacionada con las células tumorales circulantes y sus productos, como el ADN y el ARN y que pueden ser identificados en la sangre (biopsia líquida), ya que su presencia tras la resección en el CP confiere un peor pronóstico⁽²⁸⁾ y podría justificar la indicación de tratamiento adyuvante.^(32,33,34)

Descriptor N

Para la 9.^a edición de TNM próxima, el SPFC-IASLC propuso los siguientes objetivos de estudio para la afectación ganglionar:⁽³⁴⁾

- a. Estudiar el impacto pronóstico de la extensión ganglionar^(35,36,37) con el análisis de las afectaciones ganglionares únicas o múltiples en las ubicaciones N1/N2 y el impacto sobre el pronóstico, el número de ganglios afectados (nN).
- b. Analizar la proporción de ganglios afectados, reflejando la relación entre ganglios positivos para tumor sobre el total de ganglios resecados. Se ha demostrado que una baja proporción de ganglios positivos está asociada con una mejor supervivencia global.^(38,39)
- c. Estudiar el valor pronóstico del tamaño del ganglio. Pacientes con ganglios pN2 voluminosos (diámetro > 2 cm), tienen peor pronóstico que aquellos con ganglios más pequeños, aunque paradójicamente existen estudios en los cuales los pacientes con micrometástasis se asocian con un mal pronóstico.^(38,39,40)
- d. Analizar el impacto de la afectación extracapsular, así como tumores con un alto grado de malignidad e invasión vasculolinfática^(39,40,41) lo cual se asocia con un mal pronóstico.
- e. Evaluar el valor pronóstico de N3.

En la 7.^a edición, todos los N3 sin enfermedad a distancia se agruparon como IIIB. La 8.^a edición separó esta condición en dos subestaciones IIIB (T1a-c/T2a-b N3M0) y IIIC (T3, T4 N3M0), sin embargo, en la base de datos de la IASLC, solo se incluyeron 2488 casos con síntomas clínicos o participación patológica N3 sin extensión a distancia.^(8,42,43)

Dada la cantidad de casos e imposibilidad de validar la mayoría de características

anteriores en el descriptor N, en el que sí se pudo observar la diferencia en la supervivencia entre aquellos pacientes con enfermedad N2 atendiendo a si las estaciones afectadas eran únicas o múltiples, la clasificación quedó en N2a (si la afectación ganglionar era de una sola estación) y N2b (si la afectación ganglionar era en varias estaciones), las otras características quedaron para ser analizadas e incluidas en la próxima edición del TNM.^(44,45)

Descriptor M

Para la 9.^a edición la IASLC recopiló datos de la categoría⁽⁴⁴⁾

- M1a, derrame pleural y pericárdico, nódulos pleurales y pericárdicos, ubicación y número de metástasis contralaterales,
- M1b, el sitio y órgano afectado,
- M1c, el número de lesiones en un órgano individual o múltiples sitios/órganos.

Las metástasis únicas y su tamaño debieron conformarse en el diagnóstico anatomopatológico final para obtener resultados futuros. Todos estos datos ayudaron a definir mejor la enfermedad oligometastásica y polimetastásica, lo que, junto con el análisis de los biomarcadores mejorará la capacidad pronóstica y quizás terapéutica.^(44,45)

En el descriptor M, la 8.^a edición de la clasificación TNM introdujo algunos cambios en los análisis de metástasis extratorácica,^(41,46) en las que hubo hallazgos clínicamente relevantes:

- a. La supervivencia global de todas las ubicaciones de los sitios metastásicos no fue significativamente diferente.
- b. Las metástasis solitarias extratorácicas con pronóstico significativamente

mejor que las múltiples, aunque similares a las intratorácicas.

- c. Las metástasis extratorácicas múltiples en uno o diferentes órganos tenían un pronóstico similar.

Tras estos hallazgos, la categoría M1b se redefinió para incluir una sola metástasis extratorácica y se creó la nueva categoría M1c para incluir múltiples metástasis extratorácicas en uno o diferentes sitios/órganos. Las categorías M1a y M1b tienen un pronóstico muy similar, pero representan diferentes tipos de diseminación anatómica, y que tiene sentido para mantenerlos en diferentes categorías M, pero agrupadas juntas en el nuevo estadio IVa al tener mejor pronóstico que la categoría M1c (etapa IV b).^(45,47)

Hay algunas situaciones especiales que requieren atención. En el adenocarcinoma pulmonar difuso tipo neumonía si hay,^(7,46) este es una enfermedad multifocal por lo que la clasificación del tumor se basa en la ubicación de las áreas involucradas:

- T3 si es en el mismo lóbulo,
- T4 si está en otros lóbulos ipsilaterales,
- M1a si está en el pulmón contralateral.

TNM esencial

El TNM esencial es un sistema de estadificación simplificado cuando la información TNM no está documentada directamente en la historia clínica o no hay recursos disponibles para respaldar la capacitación y recopilación de los datos requeridos.

Con estas consideraciones un grupo de trabajo de la UICC y de la Asociación Internacional para el Registro del Cáncer escribió las pautas iniciales y diagramas de flujo para los cánceres de mama, cuello uterino, colorrectal y de próstata.⁽¹⁾

El proceso de decisión comienza valorando aquellos elementos correspondientes a la mayor extensión de la enfermedad. La M (M+ o M- presencia o no de metástasis) y la N (R + o R-) presencia o ausencia de compromiso ganglionar. Posteriormente R+ se puede clasificar cuando se tiene más información en R1, compromiso ganglionar limitado o R2 que es el compromiso ganglionar avanzado.⁽⁴⁸⁾

En estos casos se pretende utilizar un sistema de lógica inversa utilizando términos como avanzado, limitado y muy limitado. Una vez que se han codificado los elementos esenciales, los diferentes elementos se pueden combinar en grupos de estadios que varían con una extensión decreciente de la enfermedad.^(39,40) Los cuales son idénticos a los grupos estadios TNM estándar que se utilizan en la actualidad. El estadio IV se asigna a los cánceres con metástasis a distancia (M+); estadios III y II para cánceres con afectación de ganglios regionales decreciente.

Desde la primera prueba en el año 2017 para los cánceres referidos anteriormente, estos han sido objeto de pruebas de campo y se espera que se presente un modelo tipo para la localización pulmón, en próximas clasificaciones.^(48,49)

La 8.^a edición y las anteriores ediciones de la clasificación TNM de cáncer pulmonar proporcionan nuevas categorías en especial en los descriptores T y M, mientras que los cambios en la 9.^a edición del TNM se basan en la N y la M. La estadificación es una herramienta que define la supervivencia, pero debe considerarse junto con otros factores que influyen en el pronóstico, como los moleculares, la enfermedad residual, así como, la presencia de STAS, todo lo cual permite concluir que la clasificación de las neoplasias evoluciona con el conocimiento médico y la nueva clasificación comprende cambios en el descriptor ganglionar y metastásico pues los elementos moleculares y genéticos, no pueden medirse de manera homogénea y hace que estos se mantengan en revisión.

Referencias bibliográficas

1. Rami R. Future Perspectives on the TNM Staging for Lung Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021 [acceso 07/03/2024];13(8). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33920510>
2. Rami R, Goldstraw P, Asamura H. Commemorating the Silver Anniversary of the International Association for the Study of Lung Cancer International Workshop on Intrathoracic Staging. *J Thorac Oncol*. 2021 [acceso 17/05/2024];16(6):902-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34034886>
3. Expert P, Kidane B, Bott M, Spicer J, Backhus L, Chaft J, *et al*. The American Association for Thoracic Surgery (AATS) 2023 Expert Consensus Document: Staging and multidisciplinary management of patients with early-stage non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2023;166(3):637-54 DOI: [10.1016/j.jtcvs.2023.04.039](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2023.04.039)
4. Woodard GA, Jones KD, Jablons DM. Lung Cancer Staging and Prognosis. *Cancer Treat Res*. 2016 [acceso 17/05/2024];170:47-75. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27535389>
5. Erdogu V, Citak N, Sezen CB, Aksoy Y, Aker C, Dogru MV, *et al*. Comparison of 6th, 7th, and 8th editions of the TNM staging in non-small cell lung cancer patients: Validation of the 8th edition of TNM staging. *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg*. 2022 [acceso 17/05/2024];30(3):395-403. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36303702>
6. Lancia A, Merizzoli E, Filippi AR. The 8(th) UICC/AJCC TNM edition for non-small cell lung cancer staging: getting off to a flying start? *Ann Transl Med*. 2019 [acceso 07/03/2024];7(Suppl 6):S205. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1656784>
7. Detterbeck FC, Nishimura KK, Cilentto VJ, Giuliani M, Marino M, Osarogiagbon RU, *et al*. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging

- Project: Methods and Guiding Principles for the Development of the Ninth Edition TNM Classification. *J Thorac Oncol*. 2022 [acceso 07/03/2024];17(6):806-15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35278692>
8. Matilla JM, Zabaleta M, Martínez E, Abal J, Rodríguez A, Hernández J. New TNM staging in lung cancer (8th edition) and future perspectives. *J Clin Transl Res*. 2020 [acceso 07/03/204];6(4):145-154. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ubmed/33521375>
9. Honguero AF. Lung cancer surgery at present and tendency. *Translational Cancer Research*. 2022 [acceso 17/05/2024];11(12):4220-2. Disponible en: <https://tcr.amegroups.org/article/view/70765>
10. Garinet S, Wang P, Mansuet A, Fournel L, Wislez M, Blons H. Updated Prognostic Factors in Localized NSCLC. *Cancers (Basel)*. 2022 [acceso 07/03/2024],14(6). Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35326552>
11. Batouty NM, Saleh GA, Sharafeldeen A, Kandil H, Mahmoud A, Shalaby A, *et al*. State of the Art: Lung Cancer Staging Using Updated Imaging Modalities. *Bioengineering (Basel)*. 2022 [acceso 11/04/2024];9(10). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36290461>
12. Asamura H, Nishimura KK, Giroux DJ, Chansky K, Hoering A, Rusch V, *et al*. IASLC Lung Cancer Staging Project: The New Database to Inform Revisions in the Ninth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2023 [acceso 17/05/2024];18(5):564-75. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/773775>
13. Baum P, Taber S, Erdmann S, Muley T, Kriegsmann M, Christopoulos P, *et al*. Validation of the T Descriptor (TNM-8) in T3N0 Non-Small-Cell Lung Cancer Patients; a Bicentric Cohort Analysis with Arguments for Redefinition. *Cancers (Basel)*. 2021 [acceso 07/03/2024];13(8). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/0161>
14. Tanju S, Erus S, Selcukbiricik F, Iliaz S, Kagli M, Bulatay P, *et al*. Level of mejor

pleural invasion effects on prognosis in lung cancer. *Tumori*. 2019 [acceso 11/04/2024];105(2):155-60 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30165792>

15. Travis WD, Asamura H, Bankier AA, Beasley MB, Detterbeck F, Flieder DB, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Coding T Categories for Subsolid Nodules and Assessment of Tumor Size in Part-Solid Tumors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016 [acceso 17/05/2024];11(8):1204-23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/07787>

16. Mac Mahon H, Naidich DP, Goo JM, Lee KS, Leung ANC, Mayo JR, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology*. 2017 [acceso 07/03/2024];284(1):228-43. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28240562>

17. Mizuno T, Terada Y, Katsumata S, Konno H, Nagata T, Isaka M, et al. Diagnostic sensitivity of solid volume measurement for pathological invasion in non-solid lung adenocarcinoma. *J Thorac Dis*. 2023 [acceso 12/04/2024];15(6):2916-25. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37426128>

18. Van Schil PE, Rami R, Asamura H. The 8(th) TNM edition for lung cancer: a critical analysis. *Ann Transl Med*. 2018 [acceso 17/05/2024];6(5):87. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29666810>

19. Garinet S, Wang P, Mansuet A, Fournel L, Wislez M, Blons H. Updated Prognostic Factors in Localized NSCLC. *Cancers (Basel)*. 2022 [acceso 07/03/2024];14(6). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35326552>

20. Remon J, Soria JC, Peters S. EGCEa. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Ann Oncol*. 2021 [acceso

12/04/2024];32(12):1637-42. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34481037>

21. Weissferdt A, Pataer A, Swisher SG, Heymach JV, Gibbons DL, Cascone T, et al. Controversies and challenges in the pathologic examination of lung resection specimens after neoadjuvant treatment. *Lung Cancer*. 2021 [acceso 07/03/2024];154:76-83. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33638>

22. Komurcuoglu B, Karakurt G, Kaya OO, Diniz G, Kirbiyik O, Evkan A, et al. Investigation of EGFR and ALK mutation frequency and treatment results in advanced non-small cell lung cancer. *J Cancer Res Ther*. 2023 [acceso 17/05/2024];19:S183-S90. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37147996>

23. Satoh Y, Matsuo Y, Kuba T, Yamashita K, Sawano M, Tozaka S, et al. EGFR mutation genotyping and ALK status determination in liquid-based cytology samples of non-small cell lung cancer. *Virchows Arch*. 2020 [acceso 12/04/2024];476(5):753-62. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31823000>

24. Singhi EK, Horn L, Sequist LV, Heymach J, Langer CJ. Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Sequencing Agents in the EGFR-Mutated/ALK-Rearranged Populations. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019 [acceso 07/03/2024];9:e187-e97. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31099642>

25. Osarogiagbon RU, Lin CC, Smeltzer MP, Jemal A. Prevalence, Prognostic Implications, and Survival Modulators of Incompletely Resected Non-Small Cell Lung Cancer in the U.S. National Cancer Data Base. *J Thorac Oncol*. 2016 [acceso 17/05/2024];11(1):e5-16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2672>

26. Rami R. The Evolving Concept of Complete Resection in Lung Cancer Surgery. *Cancers (Basel)*. 2021 [acceso 12/04/2024];13(11). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34070418>

-
27. Kadomatsu Y, Nakamura S, Ueno H, Goto M, Ozeki N, Fukumoto K, et al. Prognostic Value of Uncertain Resection for Overall Survival in Non-small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg.* 2022 [acceso 07/03/2024];114(4):1262-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34474024>
28. Rami R, Wittekind C, Goldstraw P. Complete Resection in Lung Cancer Surgery: From Definition to Validation and Beyond. *J Thorac Oncol.* 2020 [acceso 12/04/2024];15(12):1815-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33067147>
29. Lu S, Tan KS, Kadota K, Eguchi T, Bains S, Rekhtman N, et al. Spread through Air Spaces (STAS) Is an Independent Predictor of Recurrence and Lung Cancer-Specific Death in Squamous Cell Carcinoma. *J Thorac Oncol.* 2017 [acceso 07/03/2024];12(2):223-34. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27693541>
30. Jia M, Yu S, Gao H, Sun PL. Spread Through Air Spaces (STAS) in Lung Cancer: A Multiple-Perspective and Update Review. *Cancer Manag Res.* 2020 [acceso 07/03/2024];12:2743-52. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/324293>
31. Alvarez JC, Aljamal AA, Bahmad HF, Febres CA, Rassaei N, Recine M, et al. Correlation between spread through air spaces (STAS) and other clinicopathological parameters in lung cancer. *Pathol Res Pract.* 2021 [acceso 12/04/2024];220:153376. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33647868>
32. Nigro MC, Marchese PV, Deiana C, Casadio C, Galvani L, Di Federico A, et al. Clinical Utility and Application of Liquid Biopsy Genotyping in Lung Cancer: A Comprehensive Review. *Lung Cancer (Auckl).* 2023 [acceso 07/03/2024];14:1-25. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36762267>
33. Saji H, Okada M, Tsuboi M, Nakajima R, Suzuki K, Aokage K, et al. Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised,

controlled, non-inferiority trial. Lancet. 2022 [acceso 17/05/2024];399(10335):1607-17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35461558>

34. Cardillo G, Petersen RH. European Guidelines on the Surgical Management of Pure Ground Glass Opacities and Part Solid Nodules: Task Force of the EACTS and ESTS. Eur J Cardiothorac Surg. 2023;4;64(4):ezad222 DOI: [10.1093/ejcts/ezad222](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezad222)

35. Giroux DJ, Van Schil P, Asamura H, Rami R, Chansky K, Crowley JJ, *et al.* The IASLC Lung Cancer Staging Project: A Renewed Call to Participation. J Thorac Oncol. 2018;13(6):801-9. DOI: [10.1016/j.jtho.2018.02.012](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.02.012)

36. Citak N, Aksoy Y, Isgorucu O, Obuz C, Acikmese B, Buyukkale S, *et al.* A Comparison of the Currently Used Nodal Stage Classification with the Number of Metastatic Lymph Nodes and the Number of Metastatic Lymph Node Stations for Non-Small Cell Lung Cancer; Which of These Is the Best Prognostic Factor? Zentralbl Chir. 2020 [acceso 17/05/2024];145(6):565-73. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31648357>

37. Deng Q, Wang H, Xiu W, Tian X, Gong Y. Uncertain resection of highest mediastinal lymph node positive among pN2 non-small cell lung cancer patients: survival analysis of postoperative radiotherapy and driver gene mutations. Jpn J Radiol. 2023 [acceso 12/04/2024];41(5):551-60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36484979>

38. Yun JK, Bok JS, Lee GD, Kim HR, Kim YH, Kim DK, *et al.* Long-term outcomes of upfront surgery in patients with resectable pathological N2 non-small-cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg. 2020 [acceso 17/05/2024];58(1):59-69. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32155245>

39. Tabatabaei SV, Nitché C, Michel M, Rasche K, Hekmat K. Prognostic Impact of Extracapsular Lymph Node Invasion on Survival in Non-small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and uptat. Adv Exp Med Biol. 2018 [acceso

12/04/2024];1116:27-36. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29956198>

40. Benej M, Klikovits T, Krajc T, Bohanes T, Schulte L, Hochmair MJ, *et al.* Lymph Node Log-Odds Ratio Accurately Defines Prognosis in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)*. 2023 [acceso 17/05/2024];15(7). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37046743>

41. Rami R, Asamura H, Travis WD, Rusch VW. Lung cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017 [acceso 11/04/2024];67(2):138-55. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28140453>

42. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami R, Asamura H, Eberhardt WE, *et al.* International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards, and Participating Institutions, & International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee Advisory Boards and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2016;11(1), 39–51. DOI: [10.1016/j.jtho.2015.09.009](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009)

43. Meltzer M. P, Faris NR, Ray MA, Osarogiagbon RU. Association of Pathologic Nodal Staging Quality with Survival Among Patients with Non-Small Cell Lung Cancer After Resection with Curative Intent. *JAMA oncology*. 2020;4(1):80-7. DOI: [10.1001/jamaoncol.2017.2993](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.2993)

44. Park BJ, Kim TH, Shin S, Kim HK, Choi YS, Kim J, *et al.* Recommended Change in the N Descriptor Proposed by the International Association for the Study of Lung Cancer: A Validation Study. *J Thorac Oncol*. 2019 [acceso 12/04/2024];14(11):1962-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31442497>

45. Shin J, Yon J, Marwha G. External Validation of New International Association

Association for the Study of Lung Cancer Tumor, Node, and Metastasis 8th Edition Staging System and Updated T Descriptors in Determining Prognosis for Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Patients with N3 Disease. *Clinical lung cancer*. 2017;18(6):e481-9. DOI: [10.1016/j.clcc.2017.05.009](https://doi.org/10.1016/j.clcc.2017.05.009)

46. Zhou J, Lin Z, Lyu M, Chen N, Liao H, Wang Z, *et al*. Prognostic value of lymph node ratio in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Japanese journal of clinical oncology*. 2020;50(1):44-57. DOI: [10.1093/jjco/hyz120](https://doi.org/10.1093/jjco/hyz120)

47. Lim W, Ridge CA, Nicholson AG, Mirsadraee S. The 8(th) lung cancer TNM classification and clinical staging system: review of the changes and clinical implications. *Quant Imaging Med Surg*. 2018 [acceso 11/04/2024];8(7):709-18. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30211037>

48. Píneros M, Parkin DM, Ward K, Chokunonga E, Ervik M, Farrugia H, *et al*. Essential TNM: a registry tool to reduce gaps in cancer staging information. *Lancet Oncol*. 2019 [acceso 11/04/2024];20(2):e103-e11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30712797>

49. Piñeros M, Parkin DM, Ward K, Chokunonga E, Ervik M, Farrugia H, *et al*. Essential TNM: a registry tool to reduce gaps in cancer staging information. *Lancet Oncol*. 2019 [acceso 12/04/2024];20(2):e103-11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30712797>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Miguel Emilio Gcía Rdez, Ivanis Ruizcalderón Cabrera, Carlos Díaz Mayo.

Curación de datos: Miguel Emilio Gcía Rdez, Ivanis Ruizcalderón Cabrera, Carlos Díaz Mayo.

Análisis formal: Miguel Emilio Gcía Rdez, Ivanis Ruizcalderón Cabrera, Carlos Díaz Mayo.

Investigación: Miguel Emilio Gcía Rdez, Ivanis Ruizcalderón Cabrera, Carlos Díaz Mayo.

Metodología: Miguel Emilio García Rodríguez, Ivanis Ruizcalderón Cabrera, Carlos Díaz Mayo.

Administración del proyecto: Miguel Emilio García Rodríguez, Ivanis Ruizcalderón Cabrera, Carlos Díaz Mayo.

Visualización: Miguel Emilio Gcía Rodríguez, Ivanis Ruizcalderón Cabrera, Carlos Díaz Mayo.

Redacción del borrador original: Miguel Emilio Gcía Rdez, Ivanis Ruizcalderón, Cabrera, Carlos Díaz Mayo.

Redacción, revisión y edición: Miguel Emilio Gcía Rodríguez, Ivanis Ruizcalderón Cabrera, Carlos Díaz Mayo.