

## Evolución en la clasificación del descriptor N en el TNM del cáncer pulmonar

### Evolution of the N Descriptor Classification within the Pulmonary Cancer TNM Staging System

Miguel Emilio García Rodríguez<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6298-3554>

Ivanis Ruizcalderón Cabrera<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8509-2404>

Carlos Díaz Mayo<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6356-8785>

<sup>1</sup>Universidad 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](mailto:grmiguel.cmw@infomed.sld.cu)

#### RESUMEN

**Introducción:** La clasificación ganglionar del cáncer pulmonar se ha mantenido sin cambios desde la 4.<sup>a</sup> edición del TNM.

**Objetivo:** Analizar la clasificación ganglionar desde el inicio de la clasificación TNM hasta la actualidad para la localización pulmón.

**Métodos:** Se realizó una búsqueda en las bases de datos Scopus, Medline, Cochrane, Hinari y Redalyc utilizando los descriptores TNM, número de ganglios, relación entre ganglios, pronóstico. Las búsquedas fueron específicas en idioma español e inglés con las siguientes palabras clave: neoplasias pulmonares, estadificación de neoplasias, escisión de ganglio linfático, metástasis linfática, índice ganglionar, procedimientos quirúrgicos pulmonares.

**Resultados:** En las últimas dos clasificaciones no se realizaron cambios, aunque se analizaron bases de datos que incluían, en la clasificación clínica y patológica, el

número de estaciones ganglionares afectadas, pero estas no mostraban una separación clara entre cada uno de las subcategorías individuales de manera consistente, en particular para los ganglios N1 y las metástasis a saltos, sin embargo en el análisis de las subcategorías N2 se observó significación clínica y estadística en cuanto al pronóstico, lo cual permitió cambiar la clasificación de la N, así como incluirla en la 9.<sup>a</sup> edición del TNM.

**Conclusiones:** La creación de grupos pronósticos, según la localización en estaciones y zonas, así como el número de ganglios afectados y las relaciones entre ellos es un factor a tener en cuenta en las nuevas ediciones del TNM.

**Palabras clave:** neoplasias pulmonares; estadificación de neoplasias; escisión del ganglio linfático; metástasis linfática; índice ganglionar; procedimientos quirúrgicos pulmonares.

## ABSTRACT

**Introduction:** The nodal classification of lung cancer has remained unchanged since the 4<sup>th</sup> edition of the tumor-node- metastasis staging system (TNM).

**Objective:** To analyze the nodal classification from the beginning of the TNM classification to the present for lung localization.

**Methods:** A search was performed in the Scopus, Medline, Cochrane, Hinari and Redalyc databases, using the descriptors TNM, *número de ganglios* [number of nodes], *relación entre glanglios* [relationship between nodes], *pronóstico* [prognosis]. The searches were specifically in Spanish and English, with the following keywords: *neoplasias pulmonares* [lung neoplasms], *estadificación de neoplasias* [staging of neoplasms], *escisión de ganglio linfático* [lymph node excision], *metástasis linfática* [lymphatic metastasis], *índice ganglionar* [nodal index], *procedimientos quirúrgicos pulmonares* [pulmonary surgical procedures].

**Results:** No changes were made in two latest classifications, although databases were analyzed that included, in the clinical and pathological classification, the number of lymph node stations affected; however, these did not show a clear

separation between each of the individual subcategories in a consistent manner, particularly for N1 nodes and skip metastases. Notwithstanding, in the analysis of the N2 subcategories, clinical and statistical significance was observed in terms of prognosis, which allowed changing the N classification, as well as including it in the 9<sup>th</sup> edition of the TNM.

**Conclusions:** The creation of prognostic groups, according to the location in stations and zones, as well as the number of affected nodes and the relationships between them, is a factor to be taken into account in the new editions of the TNM.

**Keywords:** pulmonary neoplasms; neoplasm staging; lymph node excision; lymphatic metastasis; pulmonary surgical procedures.

Recibido: 01/09/2024

Aceptado: 30/09/2024

## Introducción

El cáncer pulmonar (CP) constituye la primera causa de muerte entre todas las enfermedades malignas. En términos de incidencia y prevalencia constituye la 2.<sup>a</sup> y 4.<sup>a</sup> causa respectivamente acorde al reporte de GLOBOCAN del 2020.<sup>(1)</sup> Aproximadamente el 30 % de los pacientes se encuentran en una etapa localmente avanzada al tiempo del diagnóstico, lo cual está determinado por varios factores, uno de ellos, es la presencia de ganglios mediastinales metastásicos ipsilaterales (enfermedad N2) presentes en un 20 a un 40 % de los enfermos, aspecto que confiere un pronóstico heterogéneo y una supervivencia global a los 5 años del 28 % según Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER).<sup>(1,2)</sup> El CP pudiera convertirse en la primera causa de muerte en el 2060 con un estimado de 2,4 millones de muertes anualmente.<sup>(3,4)</sup>

Definir la etapa de una enfermedad maligna es la clave para precisar el tratamiento,

establecer el pronóstico y realizar comparaciones entre diferentes estudios. El conocimiento de la afectación ganglionar linfática del tórax, en el CP como parte del estadiamiento, es un factor pronóstico determinante a la hora de tomar decisiones terapéuticas.<sup>(5)</sup>

La cirugía en el CP, como parte del tratamiento, ha sido el estándar de oro, hasta la actualidad. La presencia de ganglios mediastinales metastásicos, desde sus inicios fue reconocido como un factor de mal pronóstico, por lo que se ha insistido a lo largo de los años la inclusión de la linfadenectomía, como parte del proceder en las cirugías realizadas, tal es así que con un intervalo de 9 años (1951-1960), Cahan W, citado por *Ichiki* y otros<sup>(6)</sup> publicó sendos artículos relacionados con la neumectomía y lobectomía a las cuales se les añadió el adjetivo radical.

Nohl-Ose citado por *Shamji* y otros<sup>(7)</sup> investigó los linfáticos pulmonares mediante el análisis de la diseminación ganglionar metastásica en el CP. Los ganglios que drenan los pulmones se dividieron en 2 grupos principales, los ganglios linfáticos pulmonares que son invariablemente eliminados por la neumectomía (N1, intrapulmonares) y los ganglios linfáticos mediastínicos ipsi y contralaterales, N2 y N3, respectivamente los cuales pueden ser eliminados en ocasiones por una linfadenectomía mediastinal (por cualquiera de las vías y variantes). La propagación intrapulmonar y el drenaje linfático de cada lóbulo pulmonar se han estudiado por disecciones de especímenes de pulmón resecados por CP, así como por el estudio de la diseminación mediastínica, los cuales se han llevado a cabo mediante el análisis de los resultados de mediastinoscopia y biopsia del ganglio escaleno en pacientes que han padecido la enfermedad.<sup>(8,9)</sup>

La clasificación TNM, creada por el cirujano oncólogo francés Pierre Denoix, del Instituto Gustave Roussy de París, entre los años 1943 y 1952 del siglo pasado, citado por *Rami*<sup>(10)</sup> comprende tres descriptores (tumor, ganglio y metástasis) representados cada uno por su inicial en mayúscula, cuyas combinaciones se resumen en 4 etapas (I-IV). Estos descriptores han sufrido cambios en las diferentes ediciones de la clasificación, las más importantes han sido en las dos últimas (7.<sup>a</sup> y

8.a).<sup>(11)</sup> Sin embargo; el descriptor N ha permanecido invariable desde la 4.<sup>a</sup> edición del TNM. Se realiza esta revisión con el objetivo de analizar la clasificación ganglionar desde el inicio de la clasificación TNM hasta la actualidad para la localización pulmón.

## Métodos

Se realizó un artículo de revisión de tipo exploratorio-descriptivo, en el cual se consultaron fuentes primarias y secundarias de información a través de las bases de datos PubMed, Scopus, Medline, Cochrane y Redalyc, bajo los criterios de sus revisores (fig.).

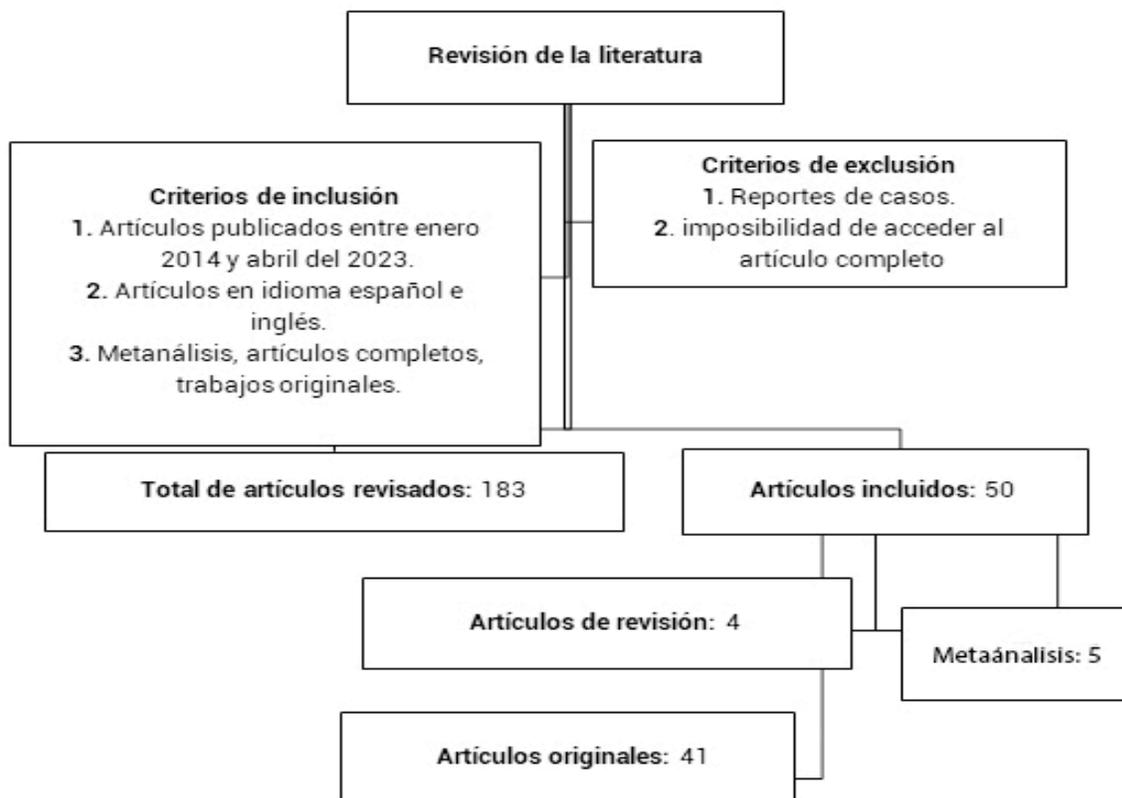


Fig. – Criterios de los revisores.

Las búsquedas fueron específicas en idioma español e inglés con las siguientes palabras clave, neoplasias pulmonares, estadificación de neoplasias, escisión de ganglio linfático, metástasis linfática, índice ganglionar, procedimientos quirúrgicos pulmonares.

Se utilizó para la revisión 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 por los 3 autores del estudio, con la aplicación de criterios de selección específicos acorde al interés de la revisión.

## Descriptor N en el TNM del cáncer pulmonar

El TNM para el CP clasificó el descriptor N acorde a la localización de la afectación ganglionar a diferencia en otras localizaciones en la que se recoge el número de ganglios afectados. Las categorías iniciales cuando surgió la clasificación (año 1966) fueron Nx y N1, las cuales se referían, la primera, si era evaluable o no y la segunda, a si existían ganglios linfáticos dentro del tórax o no.

En el año 1973 fue introducida la categoría N2 y en el año 1987 la categoría N3, con una mejor definición de la localización siendo incluida en la 4.<sup>a</sup> edición de la clasificación, la que ha permanecido sin cambios hasta la actualidad<sup>(12)</sup> (cuadro 1).

**Cuadro 1-** Descriptor N en el TNM pulmón

Descriptor N	Descripción
Nx	No evaluable
N0	Ausencia de ganglios linfáticos
N1	Ganglios linfáticos hilio pulmonares
N2	Ganglios linfáticos mediastinales ipsilaterales
N3	Ganglios linfáticos mediastinales contralaterales y supraclaviculares

Fuente: Asamura y otros.<sup>(12)</sup>

La 8.<sup>a</sup> edición del TNM fue propuesta en el año 2015 por el comité de estadiamiento y factores pronósticos de la International Association for Study of Lung Cancer (IASLC) y aprobada por la Union for International Cancer Control (UICC) y la American Joint Committee on Cancer (AJCC), en enero del 2017. En esta edición se recomendó la utilización del descriptor N como en la 7.<sup>a</sup> edición.<sup>(12,13,14)</sup>

Desde que se introdujo el TNM para el CP, el descriptor N se ha mantenido con pocos cambios, como se mencionó anteriormente.<sup>(12,13,14)</sup> Pero para la evaluación del descriptor N en la 7.<sup>a</sup> y 8.<sup>a</sup> edición se tuvieron en cuenta análisis exploratorios que demostraron que la carga metastásica, tanto en la estación hiliar como mediastinal, se asociaba al pronóstico, sin embargo, el tamaño muestral de estos hallazgos no permitió validarlo e incluirlo en estas clasificaciones. Es por ello que la clasificación actual (8.<sup>a</sup>) se basa en la localización anatómica de las metástasis ganglionares, no reflejando el número de ganglios linfáticos, así como el número de estaciones o zonas afectadas. Todo esto ha conllevado a que el comité de estadificación y factores pronósticos, específicamente el subcomité del descriptor N de la IASLC,<sup>(15,16,17)</sup> hiciera un análisis de estos aspectos, y de su relación con el pronóstico; en cuanto al control de la enfermedad, recaídas y supervivencia.

Por todo lo anterior se revisó en un primer momento una nueva propuesta, en la cual se consideró que a parte de la localización anatómica; el número de ganglios, estaciones y zonas afectadas, así como la ausencia vs. presencia de metástasis a saltos<sup>(18)</sup> (cuadro 2).

**Cuadro 2-** Elementos evaluados de la N para la 9.<sup>a</sup> edición del TNM

Grupos	Descripción
N1a	Una sola estación N1
N1b	Múltiples estaciones N1
N2a1	Metástasis a saltos (una estación N2 sin estaciones N1)
N2a2	Una sola estación N2 con múltiples estaciones N1
N2b	Múltiples estaciones N2

Fuente: Kim y otros.<sup>(18)</sup>

En este análisis la *Skip* metástasis (metástasis a saltos, definidas como aquellas que ocurren en los ganglios linfáticos N2 en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos N1) constituyó un subgrupo en el cual se pudo observar como de mejor pronóstico.<sup>(19)</sup>

Existen diferentes estudios<sup>(20,21,22)</sup> que han demostrado que el N2 patológico (pN2) presenta un pronóstico heterogéneo entre los pacientes, y que aquellos enfermos con ganglios linfáticos mediastinales N2 positivos (20 al 40 %) presentan tasas de supervivencia extremadamente bajas.<sup>(22)</sup>

No obstante, algunos pacientes seleccionados con enfermedad N2 presentan una mejor supervivencia a 5 años, sobre todos aquellos que se incluyen en el subgrupo de metástasis a saltos.<sup>(20)</sup> Este subgrupo constituye del 17,2 % al 42,3 % de todos los pacientes con N2 patológico resecaados<sup>(6,7)</sup> y la importancia clínica de este fenómeno aún no está clara.<sup>(21,22)</sup>

Al realizar un análisis de esta subclasificación incorporando el número de estaciones ganglionares positivas como el propuesto previamente no reveló una separación clara, así como una significación estadística entre cada uno de las subcategorías individuales de manera consistente tanto en los aspectos clínicos como patológicos, en particular, diferencias entre las subcategorías N1 individuales y entre las subcategorías N1 y N2a1 (metástasis a saltos).

Sin embargo, las diferencias entre las subcategorías N2 (únicas o múltiples), fueron más pronunciadas y estadísticamente significativas.<sup>(21,22)</sup>

Limitar los cambios a subdividir N2 en una sola estación (N2a) o de múltiples estaciones (N2b) resultó en una separación mucho más clara de todos los subgrupos.

Esta definición es una versión simplificada del análisis realizado en el año 2015 eliminando la dicotomización de N1 en N1 vs. N1b y N2a en N2a1 vs. N2a2, pero preservando el N2b a diferencia del N2a, quedando finalmente como la subdivisión de la N en la 9.ª edición del TNM<sup>(23)</sup> (cuadro 3).

**Cuadro 3 - Clasificación de la N en la 9.ª edición del TNM**

Grupos	Descripción
Nx	Los ganglios no pueden ser evaluados
N0	No presencia de metástasis ganglionares
N1	Metástasis hilio pulmonares (incluyen peribronquiales, intrapulmonares y los de por invasión directa)
N2	Metástasis mediastinales ipsilaterales y subcarinales
N2a	Una sola estación mediastinal afectada
N2b	Múltiples estaciones mediastinales afectadas
N3	Metástasis mediastinales contralaterales, hiliar contralateral, metástasis a los ganglios escalenos y supraclaviculares ipsis o contralaterales

 Fuente: Huang y otros.<sup>(23)</sup>

La clasificación anatómica tiene la ventaja de ser simple al ser definida por tomografía axial computarizada (TAC) o tomografía con emisión de positrones (TEP). Sin embargo, la heterogeneidad pronóstica entre los grupos hace necesario una clasificación más detallada que incluya subgrupos, los cuales, consideren el número de ganglios, el número de estaciones y el número de zonas afectadas.<sup>(15)</sup>

Por otra parte, existen estudios<sup>(23,24,25)</sup> que han considerado la relación entre el número de ganglios estudiados positivos (NGP) y negativos (NGN) con el total de ganglios disecados (NGD) y otros relacionados con estudios logarítmicos más específicos (Log Odds).<sup>(16,26)</sup>

Con respecto a lo anterior se plantea que NGP tiene un mejor valor pronóstico que la división entre N1 y N2 al conformar grupos homogéneos numerales como por ejemplo: 0; 1-2; 3-6 y  $\geq 7$ .<sup>(23,24,25)</sup>

Como resultado de los análisis anteriores, en varias series,<sup>(26,27,28)</sup> se han utilizado puntos de cortes entre el número de ganglios resecaados para sugerir pronósticos, lo cual depende del tipo de linfadenectomía realizada. Por otra parte, existen

investigaciones,<sup>(27,28)</sup> que consideran el NGD y sugieren un mínimo de cuatro ganglios positivos para un total de 10 ganglios disecados.

La determinación del NGD es el producto de la suma del NGP y NGN.

La relación de los ganglios linfáticos (RGL) se determina con la fórmula (1):<sup>(16)</sup>

$$RGL = \frac{NGP}{NGP + NGN} \quad (1)$$

A pesar de tener una gran utilidad y ser generalmente mejor que el NGP, la RGL también tiene algunas limitaciones, una de ellas es la heterogeneidad en diferentes observaciones.<sup>(26,29,30)</sup> Por ejemplo, cuando 0 de 2 o 0 de 17 ganglios linfáticos son resecados, la proporción es igual a 0.

Matemáticamente, más situaciones como estas son posibles, por ejemplo, 2/2 y 14/14 los cuales ambos son iguales a 1. El registro logarítmico de las probabilidades de ganglios linfáticos positivos (LODDS),<sup>(26)</sup> discriminarían tales situaciones, ya que su fórmula daría resultados diferentes.

Esto fue probado en el trabajo de *Deng* y otros,<sup>(16)</sup> en el que el LODDS fue particularmente mejor que RGL en el caso de una RGL igual a 0 y 1.

Cuando el NGD mínimo es acordado, situaciones como las observadas con el RGL podrían evitarse, al menos parcialmente.

El LODDS fue superior al RGL solo cuando la NGD era inferior a 10. En el caso de linfadenectomía completa, se superó el LODDS.

El LODDS es definido como el logaritmo de la relación entre los ganglios positivos con los negativos por la siguiente fórmula (2):<sup>(31)</sup>

$$LODDS = \frac{\log NGP + 0,5}{\log NGN + 0,5} \quad (2)$$

El pulmón es el único sitio donde el estadiamiento ganglionar (N) está determinado solamente por la localización, independiente de la carga tumoral de las metástasis

ganglionares.<sup>(32,33,34)</sup> Por ejemplo, un solo ganglio linfático metastásico visible bajo el microscopio, o ganglios linfáticos afectados mayores de 2 cm o múltiples ganglios linfáticos en la misma localización se encuentra bajo la misma categoría N, en la clasificación actual.<sup>(34,35)</sup> El NGL es utilizado en la clasificación de otras localizaciones como son mama, digestivo, así como cabeza y cuello. Otro de los aspectos a tener en cuenta son los relacionados con el tipo histológico.<sup>(36,37,38,39,40)</sup>

## Mapas ganglionares en la cirugía del CP

La evolución de los mapas ganglionares comenzó con el reporte de Naruke y otros citado por Li y otros,<sup>(41)</sup> en el que fue usada por primera vez la definición anatómica. En el año 1983 la American Thoracic Society produce un sistema (Mapa de Mountain y Dressler) en el cual quedaron términos vagos como hilar y mediastinal.<sup>(42,43,44)</sup> Posteriormente la IASLC creó un mapa para reconciliar las diferencias entre ambos mapas, sobre todo en las áreas donde existían dificultad para la interpretación de las definiciones.<sup>(45,46,47)</sup>

## Estipulando y agrupando las estaciones en zonas.

A pesar de los indicios de diferencias en el pronóstico, los tamaños muestrales impidieron la validación en cada categoría T; por lo tanto, no se recomendó ningún cambio.<sup>(38,39,40)</sup> En consecuencia, de lo antes expuesto se puede afirmar que el uso de la descripción de la talla, el número de ganglios y estaciones ganglionares mejora la exactitud del estudio clínico y patológico. Mientras que la etapa ganglionar es usada para predecir la supervivencia total a 5 años relacionada con la estadificación clínica (60 %, 37 %, 23 % y 9 % para el descriptor cN0-3) respectivamente y para la estadificación patológica (75 %, 49 %, 36 % y 20 % para el descriptor pN0-3).<sup>(48,49,50)</sup>

El análisis realizado fue beneficiado con la experiencia en los análisis de la 7.<sup>a</sup> y 8.<sup>a</sup> edición del TNM en la localización pulmón, existiendo una uniformidad <sup>ma</sup> a la hora de evaluar los datos de aproximadamente 8000 pacientes con ganglios positivos, en comparación con aproximadamente 3000 pacientes evaluados en la 7.<sup>a</sup> y 8.<sup>a</sup>

edición.<sup>(23)</sup> A juicio de los autores, el cambio propuesto para dividir N2 en subconjuntos posee sentido clínico y refleja las realidades de práctica clínica contemporánea. A diferencia de las estaciones N1 que pueden ser difíciles de distinguir en la estadificación clínica, en la cual los ganglios N2 se distinguen fácilmente en imágenes radiológicas y procedimientos de estadificación clínica invasivos. Indudablemente en los análisis realizados se determinó que aquellos pacientes con enfermedad N2a tienen un mejor pronóstico que aquellos con una enfermedad N2b, lo cual quedó reflejado en los cambios de la nueva edición, pasando de la etapa IIIA a una etapa IIb los T1N2bM0 y los T2 N2bM0 de una IIIA a una etapa IIIb.<sup>(23,50)</sup>

En este análisis para la 9.<sup>a</sup> edición del TNM los principales hallazgos son:

- validación de las categorías de la 8.<sup>a</sup> edición para la N componente (N0, N1, N2, N3) tanto en clasificaciones clínicas como patológicas
- identificación de una clara discriminación consistente en subgrupos de pacientes con enfermedad N2, es decir, entre estaciones únicas (N2a) y aquellas que implican múltiples estaciones (N2b).

Por otra parte, aún se mantiene la heterogeneidad de los ganglios metastásicos en cuanto al número, lo cual requiere de un compromiso generalizado aún no unificado de los investigadores en las diferentes ubicaciones geográficas de todo el mundo. Cuando se validaron los datos usando la clasificación de N combinando el número de estaciones ganglionares con la propuesta de la IASLC, algunas de las implicaciones pronósticas de los cinco grupos se superpusieron.

Por lo que se hace necesario complementar la descripción anterior para realizar una estadificación ganglionar adecuada y de acuerdo a este análisis es posible concluir que la creación de grupos pronósticos, según la localización en estaciones y zonas, así como el número de ganglios afectados y las relaciones entre ellos, es un factor a tener en cuenta en las nuevas ediciones del TNM.

## Referencias bibliográficas

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(1):7-33 DOI: [10.3322/caac.21708](https://doi.org/10.3322/caac.21708)
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA. Cancer J Clin.* 2021;71(3),209–49. DOI: [10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660)
3. Jenkins R, Walker J, Roy UB. 2022 cancer statistics: Focus on lung cancer. *Future Oncol.* 2023; 0(0):null. DOI: [10.2217/fon-2022-1214](https://doi.org/10.2217/fon-2022-1214)
4. Sharma R. Mapping of global, regional and national incidence, mortality and mortality-to-incidence ratio of lung cancer in 2020 and 2050. *J Clin Oncol.* 2022; 27(4):665-75. DOI: [10.1007/s10147-021-02108-2](https://doi.org/10.1007/s10147-021-02108-2)
5. Park BJ, Kim TH, Shin S, Kim HK, Choi YS, Kim J, *et al.* Recommended change in the N descriptor proposed by the IASLC Assoc.: a validation study. *J Thorac Oncol.* 2019;14(11):1962-9. DOI: [10.1016/j.jtho.2019.07.034](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.07.034)
6. Ichiki Y, Taguchi R, Yanagihara A, Umesaki T, Nitanda H, Sakaguchi H, *et al.* Prognostic significance of lymph node dissection for lung cancer surgery: A narrative review. *Journal of thoracic disease.* 2023;15(4),2253-60. DOI: [10.21037/jtd-22-1527](https://doi.org/10.21037/jtd-22-1527)
7. Shamji FM, Beauchamp G, Sekhon HJS. The Lymphatic. spread of lung cancer: An investigation of the anatomy of the lymphatic drainage of the lungs and preoperative mediastinal staging. *Thorac Surg Clin.* 2021;31(4):429-40. DOI: [10.1016/j.thorsurg.2021.07.005](https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2021.07.005)
8. Riquet M, Rivera C, Pricopi C, Aram A, Mordant P, Foucault C, *et al.* Is the lymphatic drainage of lung cancer lobe-specific? A surgical appraisal. *European J of Cardio-Thoracic Surgery.* 2014;47(3):543-9 DOI: [10.1093/ejcts/ezu226](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu226)
9. Riquet M, Pricopi C, Arame A, Le Pimpec F. From anatomy to lung cancer: questioning lobe-specific mediastinal lymphadenectomy reliability. *J Thorac Dis.*

- 2016;8(9):2387-90. DOI: [10.21037/jtd.2016.08.90](https://doi.org/10.21037/jtd.2016.08.90)
10. Rami R. Future perspectives on the TNM staging for lung cancer. *Cancers*. 2021; 13(8):1940. DOI: [10.3390/cancers13081940](https://doi.org/10.3390/cancers13081940)
11. Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch VW, Vansteenkiste JF, et al. Proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming 8th edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10(12):1675-84. DOI: [/10.1097/JTO.0000000000000678](https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000678)
12. Matilla JM, Zabaleta M, Martínez E, Abal J, Rodriguez A, Hernández J. New TNM staging in lung cancer 8th edition and future perspectives. 2020. *J Clin Transl Res*. 2020 [acceso 15/11/2023];6(4):145-54. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7837738/>
13. 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;30(3):395-403. [10.5606/tgkdc.dergisi.2022.20089](https://doi.org/10.5606/tgkdc.dergisi.2022.20089)
14. 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;7(6):S205. DOI: [10.21037/atm.2019.07.02](https://doi.org/10.21037/atm.2019.07.02)
15. Poncelet AJ, Lacroix V. Lung cancer: is it node number or node station? Pardon me, but what is the question? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2022;62(2) DOI: [10.1093/ejcts/ezac397](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezac397)
16. Deng W, Xu T, Wang Y, Xu Y, Yang P, Gomez D, et al. Log odds of positive lymph nodes may predict survival benefit in patients with node-positive non-small cell lung cancer. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2018;122:60-6 DOI: [10.1016/j.lungcan.2018.05.016](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.05.016)
17. Aksoy Y, Citak N, Obu C, Metin M, Sayar A. Does anatomical location-based metastatic lymph node density affect prognosis in lung cancer patients? *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2021;33(4), 541-9 DOI: [10.1093/icvts/ivab119](https://doi.org/10.1093/icvts/ivab119)
18. Kim H, Ahn YC, Pyo H, Oh D, Noh JM, Sun JM, et al. Do new pN subclassifications

proposed by IASLC's lung cancer staging project agree with ypN categories after trimodality therapy for initial N2 disease? J Thorac Oncol. 2016;11(12):2202-07. DOI: [10.1016/j.jtho.2016.07.005](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.07.005)

19. Wang X, Guo H, Hu Q, Ying Y, Chen B. The Impact of skip vs. non-skip N2 lymph node metastasis on the prognosis of non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. Frontiers in surgery. 2021;8:749156. DOI: [10.3389/fsurg.2021.749156](https://doi.org/10.3389/fsurg.2021.749156)

20. Riquet M, Assouad J, Bagan P, Foucault C, Le Pimpec Barthes F, Dujon A, *et al.* Skip mediastinal lymph node metastasis and lung cancer: a particular N2 subgroup with a better prognosis. Ann Thorac Surg. 2005 [acceso 27/05/2023];79(1):225-33. DOI: [10.1016/j.athoracsur.2004.06.081](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.06.081)

21. Zhang J, Liu L, Wang G, Li S. Skip N2 Metastasis shows similar prognosis to N1 disease in lung cancer: Mechanism discussion. Clin Lung Cancer. 2021;22(2):e139-e40. DOI: [10.1016/j.clcc.2020.10.004](https://doi.org/10.1016/j.clcc.2020.10.004)

22. Liang W. Impact of examined lymph node count on precise staging and long-term survival of resected non-small-cell lung cancer: A population study of the US SEER database and a Chinese multi-institutional registry. Journal of clinical oncology. 2017;35(11):1162-70. DOI: [10.1200/JCO.2016.67.5140](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.5140)

23. Huang J, Osarogiagbon RU, Giroux DJ, Nishimura KK, Bille A, Cardillo G, *et al.* Members of the Staging and Prognostic Factors Committee, Members of the Advisory Boards, and Participating Institutions of the Lung Cancer Domain the International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project for Lung Cancer: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming Ninth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2023;S1556-0864(23)02310-9. DOI: [10.1016/j.jtho.2023.10.012](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.10.012)

24. Yang MZ, Tan ZH, Li JB, Long H, Fu JH, Zhang LJ, *et al.* Impact of the number of harvested lymph nodes on long-term survival in node-negative non-small-cell lung cancer: Based on clinical stage but not pathological stage. Clin Lung Cancer. 2023 Sep;24(6):e226-35. DOI: [10.1016/j.clcc.2023.05.001](https://doi.org/10.1016/j.clcc.2023.05.001)

25. 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 oncolog.* 2020;50(1), 44–57. DOI: [10.1093/jjco/hyz120](https://doi.org/10.1093/jjco/hyz120)
26. Benej M, Klikovits T, Krajc T, Bohanes T, Schulte L, Hochmair M J, *et al.* Lymph node log odds ratio accurately defines prognosis in resectable non-small cell lung cancer. *Cancers.* 2023;15(7):2082. DOI: [10.3390/cancers15072082](https://doi.org/10.3390/cancers15072082)
27. Chiappetta M, Leuzzi G, Sperduti I, Bria E, Mucilli F, Lococo F, *et al.* Lymph node ratio predicts survival among the different stages of non-small cell lung cancer: a multicentre analysis. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2018;55(3):405-12. DOI: [10.1093/ejcts/ezy311](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezy311)
28. Chiappetta M, Leuzzi G, Sperduti I, Bria E, Mucilli F, Lococo F, *et al.* Mediastinal up-staging during surgery in non-small cell lung cancer: Which mediastinal lymph node metastasis patterns better predict the outcome? A multicenter analysis. *Clinical Lung Cancer.* 2020;21(5):464–71. DOI: [10.1016/j.clcc.2020.03.004](https://doi.org/10.1016/j.clcc.2020.03.004)
29. Hüyük M, Fiocco M, Postmus PE, Cohen D, von der Thüsen JH. Systematic review and meta-analysis of the prognostic impact of lymph node micrometastasis and isolated tumour cells in patients with stage I-IIIa non-small cell lung cancer. *Histopathology.* 2023;82(5), 650-63. DOI: [10.1111/his.14831](https://doi.org/10.1111/his.14831)
30. Deng HY, Li D, Qiu M, Zhu DX, Tang X, Zhou Q. Dissection of 4L lymph node for left-sided non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *ANZ journal of surgery.* 202;91(11):E696–E702. DOI: [10.1111/ans.17131](https://doi.org/10.1111/ans.17131)
31. Li F, Yuan L, Zhao Y, Wang S, Lv Z, Mao Y. Comparison of two proposed changes to the current nodal classification for non-small cell lung cancer based on the number and ratio of metastatic lymph nodes. *Chest.* 2021;160(4):1520-33. DOI: [10.1016/j.chest.2021.05.014](https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.05.014)
32. Xu L, Su H, She Y, Dai C, Zhao M, Gao J, *et al.* Which N descriptor is more predictive of prognosis in resected non-small cell lung cancer: The number of involved nodal stations or the location-based pathological N stage?. *Chest.* 2021;159(6):2458-69. DOI: [10.1016/j.chest.2020.12.012](https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.12.012)

33. Takamori S, Komiya T, Powell E. Clinical impact of number of lymph nodes dissected on postoperative survival in node-negative small cell lung cancer. *Frontiers in Oncology*. 2022;12:962282. DOI: [10.3389/fonc.2022.962282](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.962282)
34. Zhou B, Zang R, Zhang M, Song P, Liu L, Bie F, *et al*. A new N descriptor for non-small cell lung cancer: the classification based on anatomic location, number and ratio of metastatic lymph nodes. *Translational lung cancer research*. 2022;11(8):1540–54. DOI: [10.21037/tlcr-21-933](https://doi.org/10.21037/tlcr-21-933)
35. Yun JK, Lee GD, Choi S, Kim HR, Kim YH, Kim DK, *et al*. Comparison between lymph node station- and zone-based classification for the future revision of node descriptors proposed by the International Association for the Study of Lung Cancer in surgically resected patients with non-small-cell lung cancer. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2019;56(5):849-57. DOI: [10.1093/ejcts/ezz147](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezz147)
36. Chiappetta M, Lococo F, Leuzzi G, Sperduti I, Petracca L, Bria E, *et al*. External validation of the N descriptor in the proposed tumour-node-metastasis subclassification for lung cancer: The crucial role of histological type, number of resected nodes and adjuvant therapy. *European Journal of Cardio-Thoracic surgery*. 2020;58(6):1236–44. DOI: [10.1093/ejcts/ezaa215](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezaa215)
37. Tsitsias T, Okiror L, Veres L, King J, Harrison K, Routledge T, *et al*. New N1/N2 classification and lobe specific lymphatic drainage: Impact on survival in patients with non-small cell lung cancer treated with surgery. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2021;151:84–90. DOI: [10.1016/j.lungcan.2020.11.005](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.11.005)
38. Chen W, Zhang C, Wang G, Yu Z, Liu H. Feasibility of nodal classification for non-small cell lung cancer by merging current N categories with the number of involved lymph node stations. *T. Cancer*. 2019;10(7):1533-43. DOI: [10.1111/1759-7714.1394](https://doi.org/10.1111/1759-7714.1394)
39. Dziejczak DA, Cackowski MM, Zbytniewski M, Gryzko GM, Woźnica K, Orłowski TM, *et al*. The influence of the number of lymph nodes removed on the accuracy of a newly proposed N descriptor classification in patients with surgically-treated lung cancer. *Surgical Oncology*. 2021;37:101514. DOI: [10.1016/j.suronc.2020.12.008](https://doi.org/10.1016/j.suronc.2020.12.008)
40. Wang Z, Yang H, Hao X, Zhou J, Chen N, Pu Q, *et al*. Prognostic significance of the

- N1 classification pattern: a meta-analysis of different subclassification methods. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2020;59(3):545-53. DOI: [10.1093/ejcts/ezaa388](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezaa388)
41. Li YQ, Wang KP, Ben SQ. Insight into the differences in classification of mediastinal and hilar lymph nodes between Wang's lymph node map and the International Association for the Study of Lung Cancer lymph node map. *J Thorac Dis*. 2015;7(Suppl 4):S246-55. DOI: [10.3978/j.issn.2072-1439.2015.11.39](https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.11.39)
42. El-Sherief AH, Lau CT, Carter BW, Wu CC. Staging lung cancer: Regional lymph node classification. *Radiol Clin North Am*. 2018;56(3):399-409. DOI: [10.1016/j.rcl.2018.01.008](https://doi.org/10.1016/j.rcl.2018.01.008)
43. Zhang X, Feng N, Wu B, Wei Y, Zhang W. Prognostic value of lymph node ratio in stage III non-small-cell lung cancer: A retrospective cohort study. *Medicine*. 2023;102(40):e35341. DOI: [10.1097/MD.00000000000035341](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000035341)
44. Hui WK, Charaf Z, Hendriks JMH, Van Schil PE. True prevalence of unforeseen N2 disease in NSCLC: A systematic review and meta-analysis. *Cancers*. 2023;15(13):3475. DOI: [10.3390/cancers15133475](https://doi.org/10.3390/cancers15133475)
45. Kojima H, Terada Y, Yasuura Y, Konno H, Mizuno T, Isaka M, *et al*. Prognostic impact of the number of involved lymph node stations in patients with completely resected non-small cell lung cancer: a proposal for future revisions of the N classification. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2020;68(11):1298–1304. DOI: [10.1007/s11748-020-01389-0](https://doi.org/10.1007/s11748-020-01389-0)
46. Nazario AM, Falcón GC, Álvarez D, Rodríguez Z, Romero LI. Estadificación nodular linfática y supervivencia en pacientes operados por carcinoma pulmonar no microcítico. *MEDISAN*. 2021 [acceso 15/11/2023];25(5):1126-42. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192021000501126&lng=es.Epub13-Oct-2021](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192021000501126&lng=es.Epub13-Oct-2021)
47. Kamigaichi A, Aokage K, Katsumata S, Ishii G, Wakabayashi M, Miyoshi, *et al*. Prognostic impact of examined mediastinal lymph node count in clinical N0 non-small cell lung cancer. *EJ Cardth Surg*. 2022;62(2):359. DOI: [10.1093/ejcts/ezac359](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezac359)

48. Rodríguez O, García M, Mederos O, Concepción M, Perera S, Abstengo E. Linfadenectomía mediastinal por muestreo vs. linfadenectomía completa en el cáncer pulmonar. Revista Cubana de Cirugía. 2023 [acceso 15/11/ 2023];62 (2) Disponible en: <https://revcirugia.sld.cu/index.php/cir/article/view/1487>
49. Eichhorn F, Klotz LV, Muley T, Kobinger S, Winter H, Eichhorn ME. Prognostic relevance of regional lymph-node distribution in patients with N1-positive non-small cell lung cancer: A retrospective single-center analysis. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands). 2019;138:95–101. DOI: [10.1016/j.lungcan.2019.10.018](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.10.018)
50. Yun JK, Lee GD, Choi S, Kim HR, Kim YH, Kim DK, et al. Comparison between lymph node station- and zone-based classification for the future revision of node descriptors proposed by the International Association for the Study of Lung Cancer in surgically resected patients with non-small-cell lung cancer. European journal of cardio thoracic surgery. 2019;56(5):849–57. DOI: [10.1093/ejcts/ezz147](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezz147)

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### Contribuciones de los autores

*Conceptualización:* Miguel Emilio García Rodríguez, Ivanis Ruizcalderón Cabrera.

*Análisis formal:* Miguel Emilio García Rodríguez, Ivanis Ruizcalderón Cabrera, Carlos Diaz Mayo.

*Metodología:* Miguel Emilio García Rodríguez, Carlos Diaz Mayo.

*Administración del proyecto:* Miguel Emilio García Rodríguez.

*Supervisión:* Miguel Emilio García Rodríguez, Ivanis Ruizcalderón Cabrera, Carlos Diaz Mayo.

*Redacción del borrador original:* Miguel Emilio García Rodríguez, Ivanis Ruizcalderón Cabrera, Carlos Diaz Mayo.

*Redacción, revisión y edición:* Miguel Emilio García Rodríguez, Ivanis Ruizcalderón Cabrera, Carlos Diaz Mayo.