

## **TESIS DOCTORAL**



### **Tomografía por Emisión de Positrones con $^{18}\text{F}$ -flúor-deoxi-Glucosa (FDG-PET) en la Estadificación Torácica y Extratorácica del Carcinoma Broncogénico no Microcítico.**

Antonio Rodríguez Fernández

Granada, Febrero de 2005.



VICENTE PEDRAZA MURIEL, Catedrático del Departamento de Radiología y Medicina Física de la Universidad de Granada,

CERTIFICA

Que el Licenciado en Medicina y Cirugía D. Antonio Rodríguez Fernández ha realizado en el Departamento de Radiología y Medicina Física y bajo nuestra dirección, el trabajo cuya memoria presenta para optar al grado de Doctor en Medicina, con el título:

***“Tomografía por Emisión de Positrones con <sup>18</sup>F-flúor-deoxi-Glucosa (FDG-PET) en la Estadificación Torácica y Extratorácica del Carcinoma Broncogénico no Microcítico”.***

dando mi conformidad para que sea presentada, leída y defendida ante el Tribunal que le sea asignado para su juicio crítico y calificación.

Y para que así conste, firmo el presente certificado en Granada a ..... de Febrero de 2005.

Prof. Dr. Vicente Pedraza Muriel

UNIVERSIDAD DE GRANADA  
Departamento de Radiología y Medicina Física



PABLO TORNÉ POYATOS, Profesor Titular de Cirugía y sus Especialidades de la Universidad de Granada,

CERTIFICA

Que el Licenciado en Medicina y Cirugía D. Antonio Rodríguez Fernández ha realizado en el Departamento de Radiología y Medicina Física y bajo nuestra dirección, el trabajo cuya memoria presenta para optar al grado de Doctor en Medicina, con el título:

***“Tomografía por Emisión de Positrones con <sup>18</sup>F-flúor-deoxi-Glucosa (FDG-PET) en la Estadificación Torácica y Extratorácica del Carcinoma Broncogénico no Microcítico”.***

dando mi conformidad para que sea presentada, leída y defendida ante el Tribunal que le sea asignado para su juicio crítico y calificación.

Y para que así conste, firmo el presente certificado en Granada a..... de Febrero de 2005.

Prof. Dr. Pablo Torné Poyatos

UNIVERSIDAD DE GRANADA  
Departamento de Cirugía y sus Especialidades



JOSÉ MANUEL LLAMAS ELVIRA, Profesor Asociado de Radiología y Medicina Física de la Universidad de Granada,

CERTIFICA

Que el Licenciado en Medicina y Cirugía D. Antonio Rodríguez Fernández ha realizado en el Departamento de Radiología y Medicina Física y bajo nuestra dirección, el trabajo cuya memoria presenta para optar al grado de Doctor en Medicina, con el título:

***“Tomografía por Emisión de Positrones con  $^{18}\text{F}$ -flúor-deoxi-Glucosa (FDG-PET) en la Estadificación Torácica y Extratorácica del Carcinoma Broncogénico no Microcítico”.***

dando mi conformidad para que sea presentada, leída y defendida ante el Tribunal que le sea asignado para su juicio crítico y calificación.

Y para que así conste, firmo el presente certificado en Granada a ..... de Febrero de 2005.

Prof. Dr. José Manuel Llamas Elvira

UNIVERSIDAD DE GRANADA  
Departamento de Radiología y Medicina Física  
Servicio Medicina Nuclear del Hospital Universitario “Virgen de las Nieves”





## ÍNDICE



**INTRODUCCIÓN**

<b>1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PULMÓN.....</b>	<b>3</b>
Aspectos Generales.....	3
1.1. PATRONES DE DISTRIBUCIÓN.....	4
1.2. ETIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PULMÓN.....	5
<b>2. CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES PULMONARES.....</b>	<b>14</b>
2.1. CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS O EPIDERMOIDE.....	16
2.2. ADENOCARCINOMA.....	16
2.3. CARCINOMA DE CÉLULAS GRANDES.....	17
<b>3. DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE PULMÓN.....</b>	<b>18</b>
3.1. GENERALIDADES.....	18
3.2. CONSIDERACIONES SOBRE DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE PULMÓN.....	19
3.3. SÍNTOMAS, SIGNOS Y HALLAZGOS DE LABORATORIO EN EL CÁNCER DE PULMÓN.....	20
3.4. DIAGNÓSTICO DEL TUMOR PRIMARIO.....	28
3.5. RECOMENDACIONES GENERALES PARA EL DIAGNÓSTICO.....	32
<b>4. ESTADIFICACIÓN DEL CARCINOMA PULMONAR DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS.....</b>	<b>34</b>
4.1. TÉCNICAS NO INVASIVAS PARA LA ESTADIFICACIÓN MEDIASTÍNICA.....	37
4.2. TÉCNICAS INVASIVAS PARA LA ESTADIFICACIÓN MEDIASTÍNICA.....	39
4.3. ESTADIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD A DISTANCIA.....	45
<b>5. LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET). .....</b>	<b>47</b>
5.1. GENERALIDADES Y ASPECTOS HISTÓRICOS.....	47
5.2. ASPECTOS TÉCNICOS.....	49
5.3. FUNDAMENTOS FARMACOLÓGICOS Y BIOQUÍMICOS DE EMPLEO.....	56
5.4. ANÁLISIS DE LAS IMÁGENES.....	61
5.5. UTILIDAD EN ONCOLOGÍA.....	63
<b>6. TRATAMIENTO DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS.....</b>	<b>67</b>
6.1. FACTORES PRONÓSTICOS PRETRATAMIENTO.....	67
6.2. TRATAMIENTO DE LOS ESTADIOS PRECOCES DEL CPCNP.....	68
6.3. TRATAMIENTO DEL CPCNP EN ESTADIO I.....	70
6.4. TRATAMIENTO DEL CPCNP EN ESTADIO II.....	72
6.5. TRATAMIENTO DEL CPCNP EN ESTADIO IIIA.....	74
6.6. TRATAMIENTO DEL CPCNP EN ESTADIO IIIB.....	76
6.7. TRATAMIENTO DEL CPCNP EN ESTADIO IV.....	77
<b>Ad. COROLARIO.....</b>	<b>78</b>

**OBJETIVOS****MATERIAL Y MÉTODOS**

<b>1. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>3</b>
1.1. DISEÑO.....	3
1.2. ÁMBITO.....	3
1.3. POBLACIÓN ESTUDIO.....	3
a. <i>Criterios de Inclusión</i> .....	3
b. <i>Criterios de Exclusión</i> .....	4
1.4. MUESTREO.....	5
1.5.- PROTOCOLO DE ESTUDIO.....	5
1.6. PROCEDIMIENTO CONVENCIONAL. ASPECTOS TÉCNICOS.....	9
a. <i>Análisis Cualitativo</i> .....	14
b. <i>Análisis Semicuantitativo</i> .....	15
<b>2. FUENTES DE INFORMACIÓN.....</b>	<b>16</b>
2.1. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES.....	16
<b>3. ANÁLISIS DE LOS DATOS.....</b>	<b>17</b>
3.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....	17
3.2. COMPARACIÓN DE POBLACIONES.....	17
3.3. ANÁLISIS DE VALIDEZ DIAGNÓSTICA.....	17

**RESULTADOS**

<b>1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE NUESTRA POBLACIÓN DE ESTUDIO.....</b>	<b>3</b>
1.1. SEXO.....	3
1.2. EDAD.....	3
1.3. FACTORES ETIOLÓGICOS.....	4
1.4. SINTOMATOLOGÍA CLÍNICA.....	6
1.5. LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN PRIMARIA.....	7
<b>2. TRATAMIENTO.....</b>	<b>8</b>
<b>3. TIPIFICACIÓN HISTOLÓGICA.....</b>	<b>10</b>
3.1. LESIONES NO TUMORALES.....	10
3.2. LESIONES TUMORALES.....	10
<b>4. ANÁLISIS DE LA VALIDEZ DIAGNÓSTICA EN LA ESTADIFICACIÓN TUMORAL.....</b>	<b>12</b>
4.1. VALIDEZ DIAGNÓSTICA DE LA TAC EN LA ESTADIFICACIÓN TUMORAL.....	12
4.2. VALIDEZ DIAGNÓSTICA DE LA FDG-PET EN LA ESTADIFICACIÓN TUMORAL.....	15
4.3. NATURALEZA DE LA LESIÓN PRIMARIA.....	19
4.4. MODIFICACIÓN DE LA ESTADIFICACIÓN.....	19
4.5. IMPACTO SOBRE LA DECISIÓN TERAPÉUTICA.....	24

**DISCUSIÓN**

<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>3</b>
<b>1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS Y CLÍNICOS DE NUESTRA POBLACIÓN DE ESTUDIO.....</b>	<b>3</b>
1.1. CONSIDERACIONES GENERALES.....	3
1.2. FACTORES DE RIESGO Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	3
1.3. TIPIFICACIÓN HISTOLÓGICA. ....	4
<b>2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....</b>	<b>5</b>
2.1. ANÁLISIS DE VALIDEZ DIAGNÓSTICA.....	5
Consideraciones Metodológicas: Limitaciones del principio de independencia.....	5
2.1.1. Validez Diagnóstica en la Estadificación "T".....	6
2.1.2. Validez Diagnóstica en la Estadificación "N".....	9
2.1.3. Validez Diagnóstica en la Estadificación "M".....	26
2.2. NATURALEZA DE LA LESION PRIMARIA.....	32
2.3. MODIFICACIÓN EN LA ESTADIFICACIÓN.....	34
2.4. MODIFICACIÓN EN LA ACTITUD TERAPÉUTICA.....	36
<b>COROLARIO.....</b>	<b>39</b>

**CONCLUSIONES****BIBLIOGRAFÍA**



## **INTRODUCCIÓN**





## 1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PULMÓN

### Aspectos Generales.

A finales del siglo XX el cáncer de pulmón se había concretado como una de las principales causas de muerte potencialmente previsibles (1), este hecho es especialmente significativo cuando se recuerda que a principios de siglo se consideraba una enfermedad poco frecuente, sin embargo el aumento de la esperanza de vida y el incremento en la exposición a agentes etiopatogénicos, han hecho que la enfermedad aumente su prevalencia. Si bien el consumo de tabaco ha sido una práctica cultural desde hace siglos, la pandemia de cáncer de pulmón a la que se asiste en nuestros días, probablemente es debida a la introducción de aditivos en el proceso de manufacturación de los cigarrillos (2).

En la actualidad la causa predominante del cáncer de pulmón es bien conocida: el hábito tabáquico en sí mismo. Sin embargo se sabe que existen otros factores que actúan de forma sinérgica con el tabaco. Está descrita una larga lista de agentes vinculados con la exposición laboral que están relacionados con el cáncer de pulmón: arsénico, asbesto, cromatos, níquel, hidrocarburos aromáticos policíclicos, etc. La contaminación ambiental, en la que se incluye los carcinogénicos por combustión, también se ha considerado como agente causal. Así mismo, la contaminación en lugares cerrados como el humo del tabaco, el asbesto, radón, entre otros, son considerados causas de cáncer de pulmón (2).

Por otro lado, las características histopatológicas de los tumores han cambiado en los países desarrollados a lo largo del tiempo, de este modo la frecuencia de la variante Adenocarcinoma ha aumentado, mientras que la forma de Carcinoma de Células Escamosas ha descendido. Existe evidencia de la presencia de determinantes genéticos en el riesgo de padecer cáncer de pulmón. Se han postulado secuencias moleculares y cambios celulares en células no malignas que pueden llevarlas a células malignas y a hacerlas sensibles a factores oncogenéticos relacionados como el humo del tabaco (3).

## **1.1. PATRONES DE DISTRIBUCIÓN**

### **1.1.1 Tendencia temporal.**

El cáncer de pulmón era una enfermedad relativamente poco frecuente hasta principios de 1930, fecha en la que empezó a despuntar como entidad clínica de relativa prevalencia hasta alcanzar su pico máximo a mitad de siglo, fecha en la que llegó a ser la principal causa de muerte por cáncer, hasta ser considerada por algunos como una nueva forma de epidemia (4). Si bien en sus comienzos era relativamente predominante en varones, fue seguida por su aumento en mujeres, con una incidencia de pendiente ascendente desde los años 60 hasta nuestros días en los países más desarrollados (especialmente en los Estados Unidos), llevando al cáncer de pulmón a ser la causa más frecuente de muerte por cáncer en las mujeres hoy día en estos países (4).

En los grupos de edad avanzada la incidencia continúa aumentando por igual en ambos sexos, sin embargo, en términos globales está descendiendo más significativamente en los hombres que en las mujeres. La tasa de cáncer de pulmón en la actualidad está descendiendo en la población más joven, sobre todo en los varones, aunque en los países más desarrollados ya empieza a ser evidente también en las mujeres, lo cual indica además cambios en el patrón de comienzo de los hábitos tabáquicos (5).

### **1.1.2. Distribución racial.**

En base fundamentalmente a información procedente de fuentes anglosajonas (principalmente norteamericanas) (6) se ha observado que mientras la tasa de incidencia de cáncer de pulmón es similar tanto en la mujeres blancas como afroamericanas, el cáncer de pulmón es un 50% más frecuente en hombres afroamericanos que en hombres de raza blanca. La marcada reducción en el consumo de cigarrillos que se está dando en la población joven afroamericana, puede hacer cambiar esta tendencia y reducir la incidencia de cáncer en esta población más de lo que cabría esperar (6).

La tasa de mortalidad en hispanos, nativos americanos y habitantes de las islas del pacífico y asiáticas es significativamente más baja que la de los afroamericanos y raza blanca no hispana (5, 6).

### **1.1.3. Patrones geográficos.**

El cáncer de pulmón es el cáncer más comunmente diagnosticado en todo el mundo (7), aunque tiene una marcada distribución geográfica. El cáncer de pulmón tiende a ser más frecuente en los países desarrollados, especialmente en Norteamérica y Europa, y menos frecuente en África y Sudamérica (8). Esta diferencia en la distribución geográfica del diagnóstico de la enfermedad debe de ser interpretada con cierta cautela, toda vez que no puede ser explicada exclusivamente en base a prácticas diagnósticas.

Por otro lado se ha descrito también una sustancial variación geográfica en la mortalidad por cáncer que incluso se ha observado dentro del propio país. Esta tendencia regional puede dar algunas pistas sobre las causas del cáncer de pulmón. En el pasado, la incidencia solía ser mayor en las áreas urbanas, postulándose así que la contaminación ambiental podría ser la causa del cáncer de pulmón (9). Más tarde, se formularon nuevas hipótesis en base a una revisión de la mortalidad en USA por cáncer de pulmón durante el período de 1950 hasta 1969, de este modo, la alta prevalencia de cáncer de pulmón en las costas, concretamente en los trabajadores que reparaban los barcos, sugirió la relación entre el cáncer de pulmón y la exposición profesional a los derivados del asbesto (10).

## **1.2. ETIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PULMÓN**

### **1.2.1. Introducción.**

Aunque las causas del cáncer de pulmón son casi exclusivamente ambientales, hay una considerable variabilidad individual en la susceptibilidad a los carcinógenos respiratorios. El riesgo de enfermedad puede estar influenciada por la coexistencia tanto de:

- .. Exposición a los factores de riesgo.
- .. Susceptibilidad individual a estos agentes.

Debido a la etiología multifactorial del cáncer de pulmón, la interacción sinérgica entre factores de riesgo puede tener importantes consecuencias sobre el riesgo de padecer cáncer de pulmón. Típicamente se ha considerado el efecto sinérgico del tabaco con la exposición a los asbestos. Sin embargo el creciente auge de investigación genética del cáncer de pulmón, apunta hacia una gran relevancia de la interacción entre el medio ambiente y la predisposición genética.

Por otro lado cabe señalar que el estatus social está a su vez interrelacionado con gran número de factores de riesgo: el tabaco, la dieta y la exposición a agentes inhalados en los lugares de trabajo. Un bajo nivel socioeconómico se asocia con una mayor exposición (y por tanto mayor probabilidad de interacción sinérgica) a estos factores (11).

## **1.2.2. Agentes medioambientales y ocupacionales.**

### **1.2.2.1. Tabaco.**

Este agente, considerado aisladamente, es la principal causa de aparición del cáncer de pulmón, de modo que este hábito está presente en aproximadamente el 90% de los pacientes con cualquiera de los tipos histológicos del mismo (11). Comparado con los no fumadores, los fumadores tienen un riesgo multiplicado por 20 de padecer cáncer de pulmón. Pocos agentes ambientales tienen tan alto riesgo de producir enfermedad como el tabaco, de tal forma que los patrones de aparición de la enfermedad han ido ligados a los del consumo del tabaco durante los últimos 20 años. La asociación causal entre el consumo de tabaco y el cáncer de pulmón ha sido la relación que más minuciosamente se ha analizado en el mundo biomédico (12).

Para el caso de los fumadores de puros, también se ha relacionado con el cáncer de pulmón (13). La asociación entre el cáncer de pulmón y el hábito de fumar puros está clara aunque en menor medida que ocurre con los cigarrillos debido a la menor cantidad fumada y profundidad de la inhalación. Igual pasa con los fumadores de pipa (14).

- a) *Cuantificación del riesgo*: El riesgo de padecer cáncer de pulmón en los fumadores se incrementa con la duración y el número de cigarrillos fumados al día (15). Se ha propuesto que el efecto de la duración del consumo de cigarrillos es mayor que el número de cigarrillos fumados al día. Así, triplicando el número de cigarrillos fumados al día se estima que el riesgo de padecer cáncer de pulmón se triplica, pero si triplicamos el tiempo que se está fumando, el riesgo aumenta unas 100 veces (16).

- b) *Cese del hábito tabáquico*: Los fumadores de cigarrillos pueden beneficiarse a cualquier edad de dejar de fumar, de este modo, la probabilidad de desarrollar cáncer de pulmón desciende en los que dejan de fumar con respecto a aquellos que continúan haciéndolo. De cualquier manera, aun con períodos de más de 40 años sin fumar, la probabilidad de padecer cáncer de pulmón es mayor que aquellos que nunca han fumado (17).
- c) *Cambios de cigarrillos*: La composición de los cigarrillos ha evolucionado considerablemente desde los años 50. En estos años la mayoría de los mismos se elaboraban sin filtro y hoy día sin embargo la mayoría lo incorporan. Del mismo modo, el empleo de tabaco reconstituido ha ido aumentando desde los años 69, e incluso ha habido cambios en el papel de liar los cigarrillos y en sus aditivos. El resultado final de estos cambios en el procesado del tabaco es el *Tar* del cigarrillo, nombre que se le da a los residuos condensables del humo del tabaco (que se suelen depositar en el filtro). El *Tar* es un complejo mixto que incluye muchos compuestos químicos que son iniciadores o promotores del cáncer. La gradual reducción en los niveles de *Tar* en las últimas décadas intenta reducir la exposición a estos agentes carcinogénicos. Algunos datos epidemiológicos sugieren que el consumo de cigarrillos con filtro y con bajos niveles en *Tar* reduce ligeramente el riesgo de cáncer de pulmón comparado con aquellos sin filtro o altos niveles de *Tar* (14 -19).
- d) *Fumadores pasivos*: Los fumadores pasivos son considerados como población expuesta a los factores de riesgo de padecer cáncer de pulmón. En 1981 dos estudios mencionaron este incremento del riesgo de padecer cáncer de pulmón en mujeres que nunca habían fumado pero que vivían con hombres fumadores (20, 21). Este hallazgo fue posteriormente corroborado por otros estudios, en los cuales se describió que mujeres que vivían con importantes fumadores tenían hasta un 30% más de posibilidades de tener un cáncer de pulmón que aquellas que lo hacían con no fumadores (22).

- e) *Histopatología del cáncer de pulmón*: Los cuatro tipos principales de cáncer de pulmón incluyen al carcinoma escamoso, el adenocarcinoma, el carcinoma de células grandes y el carcinoma indiferenciado de células pequeñas. Los mecanismos precisos por los que se produce cada uno de estos tipos permanece aún desconocida. Las hipótesis para intentar dar una explicación al desarrollo de cada uno de los tipos histopatológicos se han centrado en las propias células que dan origen a las diferentes variantes tumorales y sobre las vías de des-diferenciación en células malignas (23, 24). Está claro que el hábito tabáquico está relacionado con cada uno de los grandes tipos histológicos de cáncer de pulmón, aunque la relación con el número de cigarrillos fumados varía según el tipo histológico, siendo más patente en el carcinoma de células pequeñas (25-27).

En las primeras décadas del pasado siglo, la epidemia de cánceres de pulmón causados por el tabaco se manifestó bajo la variante histológica del carcinoma escamoso, seguido por el carcinoma de células pequeñas. En los años 70 se empieza a notar una cierta predominancia del adenocarcinoma, siendo hoy día el tipo histológico más frecuente (3, 28). En mujeres, la tasa de incidencia para el carcinoma escamoso, células pequeñas y carcinoma de células grandes ha alcanzado una fase de meseta, mientras que el adenocarcinoma está aún aumentando. De cualquier manera este cambio en la incidencia también puede ser debido a la mejora en las técnicas diagnósticas, sobre todo en lo que se refiere al adenocarcinoma, por la introducción de la detección de la mucina en las muestras histológicas (29).

Las hipótesis concernientes a los cambios en la histopatología se han enfocado hacia los posibles cambios en los componentes de los cigarrillos y en las dosis de carcinogénicos inhalados (27, 30, 31). El volumen de humo se ha incrementado en la últimas décadas por lo que los patrones de depósito en el pulmón también lo ha hecho, llegando los depósitos a zonas más periféricas e incluso a los alvéolos (31). Además, los niveles de nitratos, los cuales aumentan la combustión del tabaco, también se han incrementado en el humo de los cigarrillos.

Por otro lado, el aumento de la producción de óxidos de nitrógeno contribuye a la formación de nitrosaminas específicas del tabaco las cuales se han postulado como uno de los factores que aumentan la incidencia de los adenocarcinomas (31, 32).

De cualquier forma, pocos estudios pueden corroborar estas hipótesis debido al largo tiempo de observación que requieren. No obstante en el estudio de Thum et al (29) se concluye que el aumento en la prevalencia del adenocarcinoma se debe más a los cambios en el humo y diseño de los cigarrillos que a la mejora en las técnicas diagnósticas.

### 1.2.2.2. Dieta.

Los factores dietéticos han tenido gran relevancia en muchos de los estudios sobre el Cáncer de Pulmón, así, la fruta, la verdura y los agentes antioxidantes han sido especialmente mencionados. La mayoría de los trabajos sobre dieta y Cáncer de Pulmón han sido motivados por la hipótesis de que una dieta rica en antioxidantes puede proteger contra la oxidación anómala del DNA y de esta forma proteger contra el Cáncer de Pulmón.

La gran prevalencia de enfermos fumadores y la gran influencia del humo del tabaco en la carcinogénesis influyen considerablemente en la capacidad de detección de los factores dietéticos en esta carcinogénesis. El consumo de cigarrillos está estrechamente asociado a un estilo de vida poco saludable, así como dietas no apropiadas (33), que dificultan la distinción entre los factores propiamente dietéticos de los relacionados estrictamente con el consumo de tabaco.

- a) *Consumo de frutas y verduras:* En los estudios de casos-contrroles realizados, se ha visto que su consumo fue claramente protector en 4 de ellos (34 -37), fue sugerente de protección en otros 4 estudios (38 -41) y sin embargo en 10 de ellos no fue protector (42 -51).
- b) *Micronutrientes:* Dos estrategias diferentes han sido utilizadas en la evaluación de la relación entre los micronutrientes y el cáncer de pulmón: 1.- la utilización de cuestionarios sobre los hábitos dietéticos para estimar el consumo de éstos y 2.- recogiendo muestras sanguíneas de pacientes y ver la concentración sérica de los mismos. Los micronutrientes que se estudiaron fueron las vitaminas A y C, los carotenoides totales y el  $\beta$ -caroteno.

En cuanto a la evidencia de que los altos niveles de retinol están relacionados con una disminución en el riesgo de padecer cáncer de pulmón tan solo se ha visto en un reducido número de estudios (41, 52), mientras que en un número algo mayor de estudios no se ha visto evidencia de protección ante el cáncer (37, 40-45, 53). Las concentraciones circulantes de retinol no se han asociado con cierta consistencia a protección contra el cáncer de pulmón (54).

En contraste con los resultados obtenidos para el retinol, los resultados para los carotenoides totales,  $\beta$ -carotenos y vitamina C son más consistentes en lo que a la disminución del riesgo de cáncer de pulmón se refiere. Este hecho ha sido demostrado en numerosos estudios (38, 40, 41, 44, 45, 51).

### 1.2.2.3. Exposiciones ambientales.

a) *Exposiciones ocupacionales:* De los cánceres que están relacionados con factores ocupacionales, el de pulmón es el más frecuente (55). La proporción de cánceres de pulmón que se deben a factores ocupacionales varía ampliamente, aunque la mayoría de los estudios (56, 57) la sitúan entre el 9 y el 15%. Por otro lado, lo que parece claro es que en los países industrializados la contribución al desarrollo del cáncer de pulmón por parte de las exposiciones ocupacionales es pequeña comparada con el consumo de cigarrillos, pero es mayor comparada con otra clase de exposiciones. El consumo de cigarrillos, además, potencia el efecto de la mayoría de los carcinógenos nosocomiales conocidos.

Los trabajadores expuestos al alquitrán y el hollín (los cuales a su vez contienen benzopirenos) en concentraciones superiores al aire normal, tienen incrementado el riesgo de padecer cáncer de pulmón. Las exposiciones a gran número de metales como el arsénico, cromo y níquel, igualmente tienen aumentado el riesgo de padecer Cáncer de Pulmón (55-57).

b) *Asbestos:* El asbesto es un conocido carcinogénico ocupacional que se encuentra en los minerales de silicato. La evidencia epidemiológica data de los años 50. En una cohorte retrospectiva publicada por Doll (58) en 1955, se observó que los trabajadores de la industria textil tenían un riesgo 10 veces mayor de padecer cáncer de pulmón. El pico de incidencia ocurre 30-35 años después de la exposición inicial al asbesto (59).



Así mismo, el riesgo de cáncer de pulmón aumenta con el incremento en la exposición al asbesto. El asbesto y el consumo de cigarrillos son dos causas independientes de cáncer de pulmón, pero su combinación tiene una acción sinérgica, multiplicando sus efectos. El tabaco parece que puede incrementar el riesgo de cáncer asociado a asbesto porque aumenta la retención de las fibras de asbesto (60).

#### **1.2.2.4. Radiaciones.**

Los estudios epidemiológicos en poblaciones que han estado expuestas a grandes dosis de radiación, muestran que el cáncer de pulmón es uno de los tumores relacionados con la exposición a radiaciones ionizantes. De cualquier manera, el riesgo de la radiación a bajas dosis, que es la que recibe la mayoría de la población, es difícil de caracterizar, así como de establecer la relación causa-efecto (61).

Hay dos tipos de radiación que tienen relevancia en el caso del cáncer de pulmón: aquella con baja transferencia lineal de energía (baja-LET), como es el caso de los rayos X o la radiación gamma; y la alta-LET, en el caso de los neutrones o el radón, la cual produce más daño tisular que la de baja-LET.

Los estudios epidemiológicos realizados en trabajadores de minas de uranio, han establecido que la exposición al radón es una causa de Cáncer de Pulmón (62).

En cuanto a la baja-LET, los estudios se han realizado en tres grupos de poblaciones: los supervivientes a la bomba atómica en Japón, los pacientes con espondilitis anquilosante o tuberculosis los cuales han recibido altas dosis de radiación por la condición de su enfermedad, y aquellos grupos profesionales expuestos a la radiación. Estos estudios muestran que la baja-LET está asociada con un alto riesgo de padecer Cáncer de Pulmón cuando se reciben altas dosis, lo cual es distinto para la radiación de alta-LET (63).

#### **1.2.2.5. Polución Ambiental.**

Durante un día normal un individuo inhala unos 10000 litros de aire, por lo que los carcinógenos que se encuentran presentes en él a bajas concentraciones constituyen un factor de riesgo para el cáncer de pulmón. Si esto lo extrapolamos de los factores de riesgo asociados a la actividad ocupacional-profesional, la exposición a bajas concentraciones de carcinogénicos presentes en la polución ambiental, lleva a la conclusión de que una pequeña proporción de cánceres de pulmón podrían ser debidos a la polución ambiental (55, 64).

Los agentes carcinogénicos que genera la combustión de los carburantes fósiles incluyen a los hidrocarburos policíclicos aromáticos y algunos metales como el arsénico, níquel y cromo. De cualquier forma es difícil de estimar su contribución al cáncer de pulmón, aunque existen estudios (65) en los que se comparan el riesgo de padecer cáncer de pulmón en ciudades con alta concentración de partículas respecto a ciudades con bajas concentraciones, al igual que ocurre en población cercana a industrias que tratan con partículas de cobre, zinc o plomo.

Además de estos factores medioambientales, se han descrito otros tipos de polución en lugares interiores, siendo los más importantes el gas radón y el humo de los cigarrillos, es decir, los fumadores pasivos. Además, también se han descrito agentes potencialmente carcinogénicos como contaminantes de los espacios cerrados aquellos resultantes de la combustión incompleta de los carburantes sólidos (65).

### **1.2.3. Factores genéticos.**

Los estudios epidemiológicos ponen de manifiesto que aquellas familias con historia de cáncer de pulmón tienen más riesgo sobre sus descendientes que aquellas en las que no hay ningún caso, lo que implica una supuesta susceptibilidad genética. Esta agregación familiar del Cáncer de Pulmón se ha demostrado en algunos estudios de casos-controles (66, 67).

Con las nuevas técnicas de Biología Molecular y Celular se han demostrado los cambios en las células causados por el humo del tabaco, así como las bases genéticas del riesgo de padecer cáncer (68). Muchos carcinogénicos del humo del tabaco provocan una activación metabólica de la fase I de los enzimas de la citocromo p450, la cual produce un metabolito intermedio que provoca daño genético. Dos de estos enzimas son la CYP1A1 y la CYP2D6. Esta última provoca un fenotipo determinado para el metabolismo de la debrisoquina, el cual es un factor de riesgo para el cáncer de pulmón ampliamente estudiado. La glutatión S-transferasa es un enzima de fase II, la cual tiene una clase, la glutatión S-transferasa de polimorfismo  $\mu$ , que está muy activada en aquellos individuos con bajo riesgo de padecer cáncer de pulmón. Existen otros factores que se han relacionado con el riesgo de padecer cáncer de pulmón en población fumadora, como son los oncogenes, los genes supresores y la capacidad reparativa del DNA. Así, un polimorfismo del gen XRCC1 reparador del DNA está muy asociado al riesgo de padecer cáncer de pulmón (68).

Junto a los factores hereditarios, existe una susceptibilidad a padecer cáncer de pulmón debido a enfermedades pulmonares previas. Las dos principales son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la patología fibrótica pulmonar. De cualquier forma, su relación es compleja, ampliamente discutida y no exenta de interacciones contundentes con los factores antes expuestos (4).

## 2. CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES PULMONARES

Este trabajo emplea para referirse a la clasificación histopatológica la recomendada por la Organización Mundial de la Salud, propuesta ya en 1981 (69). Así, el término de Cáncer de Pulmón queda reservado para aquellos tumores que asientan en el epitelio respiratorio: bronquios, bronquiolos y alvéolos. Los mesoteliomas, los linfomas y los tumores estromales (sarcomas) se suelen clasificar aparte de los tumores epiteliales pulmonares.

Existen cuatro tipos de tumores los cuales incluyen más del 88% de los tumores pulmonares. Estos son el Carcinoma Escamoso o Epidermoide, el Carcinoma de Células Pequeñas (Oat Cell carcinoma), el Adenocarcinoma (que incluye el carcinoma bronquioloalveolar) y el Carcinoma de Células Grandes (también llamado anaplásico de células grandes). El resto lo constituyen los carcinomas indiferenciados, los carcinoides, tumores de glándulas bronquiales (incluyendo cistoadenocarcinomas y los tumores mucoepidermoides) y algunos otros tipos menos frecuentes.

Todos estos tumores quedan resumidos en las tablas I y II.

### Tabla I.

#### CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DEL CÁNCER DE PULMÓN, ACORDE A LA PROPUESTA POR LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD.

---

##### CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS

##### CARCINOMA DE CÉLULAS PEQUEÑAS

##### ADENOCARCINOMA

Acinar

Papilar

Carcinoma Bronquioloalveolar

Adenocarcinoma sólido con producción de mucina

Adenocarcinoma mixto

##### CARCINOMA DE CÉLULAS GRANDES

Carcinoma neuroendocrino de células grandes

Carcinoma neuroendocrino de células grandes combinadas

Carcinoma basaloide

Carcinoma linfoepitelioma-like

Carcinoma de células claras

Carcinoma de células grandes con fenotipo rabdoide

##### CARCINOMA ADENOESCAMOSO O MUCOEPIDERMOIDE

##### CARCINOMAS CON ELEMENTOS PLEOMÓRFICOS O SARCOMATOSOS

##### TUMORES CARCINOIDES

##### CARCINOMAS DE TIPO GLÁNDULA SALIVAL

---

(70) Modificado de: Sekido Y, Fong KM, Minna JD. Cancer of the Lung. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds). Cancer: Principles and Practice of Oncology. (6th Edition). Philadelphia, PA:J.B. Lippincott Williams & Wilkins; 2001:917-983.

**Tabla II.**

TIPO HISTOLÓGICO	FRECUENCIA
Adenocarcinoma	32%
Carcinoma Epidermoide	29%
Carcinoma de Células Pequeñas	18%
Carcinoma de Células Grandes	9%
Carcinoma Bronquioloalveolar	3%
Carcinoide	1%
Carcinoma Mucoepidermoide	0.1%
Cistoadenocarcinoma	<0.1%
Sarcoma y otros tumores de partes blandas	0.1%
Otros	11%

(81) Modificado de: Minna JD. *Neoplasm of the Lung*. In: Anthony S. Fauci, et al (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine (14th Edition)*. Philadelphia, PA: McGraw-Hill; 1998.

Los distintos tipos de estirpes celulares tienen a su vez diferentes historias naturales de la enfermedad así como distintas actitudes terapéuticas y respuestas a la misma. Por tanto, un correcto diagnóstico histopatológico es el primer paso para instaurar un correcto tratamiento. Las principales decisiones y diferencias en cuanto a las actitudes terapéuticas se hacen en virtud a una clasificación simplificada de la anterior, así, los tumores pulmonares se dividen en tumores de células pequeñas (CPCP) y aquellas variedades que no son de células pequeñas (CPCNP) (70), entidades a las que nos referiremos a partir de aquí como: cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) y variedades de células no pequeñas (CPCNP).

En general, los carcinomas de células pequeñas están extendidos en el momento de su presentación por lo que la cirugía con fines curativos es en muchos casos imposible por lo que su tratamiento suele ser quimioterapia con o sin radioterapia. Por el contrario, los cánceres de pulmón de células no pequeñas suelen estar confinados al pulmón en el momento de su presentación por lo que en muchos de los casos se puede intentar una cirugía con fines curativos junto o no a quimio o radioterapia (72). Es en este segundo grupo de pacientes en el que el presente trabajo focaliza su atención, razón por la cual nos permitimos tanto exponer con mayor detalle las variantes histológicas adscritas a esta clasificación (CPCNP) y obviar de algún modo la descripción del subtipo CPCP.

## 2.1. CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS O EPIDERMÓIDE.

Como se mencionó con anterioridad, aunque inicialmente fue el tipo histológico más frecuente, hoy día está siendo desplazado por el adenocarcinoma. Este hecho puede estar debido a modificaciones en los hábitos tabáquicos, el paso de fumar cigarrillos sin filtro a cigarrillos con filtro y su relación con el cambio en la ubicación del depósito de los agentes carcinogénicos (71).

El Carcinoma de Células Escamosas asienta con más frecuencia en los bronquios segmentarios principales y se asocia con la metaplasia escamosa. En sus formas más precoces, el carcinoma *in situ*, el epitelio escamoso estratificado es sustituido por células escamosas malignas sin invasión de la membrana basal. Debido a que estas células son fácilmente descamables, estos tumores son relativamente fáciles de diagnosticar con un estudio citológico en sus estadios iniciales. En su crecimiento, el tumor invade la membrana basal y se extiende por la luz bronquial provocando obstrucción y finalmente bronquiectasia o neumonía. Estos tumores tienen un crecimiento lento, estimándose que necesitan de 3 a 4 años para pasar de un carcinoma *in situ* a un tumor clínicamente detectable (70).

## 2.2. ADENOCARCINOMA.

En la actualidad el Adenocarcinoma es el tumor más frecuente en Norteamérica, llegando a suponer hasta el 40% de los casos (ligeramente variable según las series). Para algunos, este incremento es debido en un mejor diagnóstico histopatológico (71).

La mayoría de estos tumores tienen un origen periférico, asentando en las paredes del epitelio alveolar o en las glándulas de la mucosa bronquial. Estos tumores también pueden darse sobre áreas periféricas de antiguos procesos infecciosos, son los llamados tumores cicatriciales. Histológicamente, estos tumores forman glándulas y producen mucina. De los distintos tipos en que se subdividen estos tumores, clínicamente no tienen diferencias salvo el Tumor Bronquioloalveolar, el cual parece ser una entidad clinicopatológica distinta. Este tumor asienta sobre los neumocitos tipo II, crecen a través de los septos alveolares y presentan pocos o ningún cambio glandular o desmoplástico. Tienen tres formas de presentación: nódulo periférico solitario, enfermedad multifocal o una forma neumónica rápidamente progresiva, que se extiende de un lóbulo a otro hasta afectar ambos pulmones (70).

### **2.3. CARCINOMA DE CÉLULAS GRANDES.**

Es el menos frecuente de los CPCNP. Con las nuevas técnicas de inmunohistoquímica, microscopía electrónica y anticuerpos monoclonales, muchos de los tumores que inicialmente se diagnosticaban como carcinoma de células grandes, ahora se clasifican como adenocarcinomas o carcinomas escamosos, con lo que su incidencia ha disminuido (71).

Aunque la clasificación de la OMS los subdivide en carcinoma de células gigantes y variedad de células claras, esta subdivisión tiene poca repercusión clínica. El pronóstico de estos tumores es similar a la del adenocarcinoma (70).

### 3. DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE PULMÓN

#### 3.1. GENERALIDADES.

Aún en la actualidad el diagnóstico de sospecha de un cáncer de pulmón en un paciente dado, se basa en su manifestación clínica y en los hallazgos radiológicos. En un principio, estas dos fuentes de información suelen ser suficientes para la distinción entre un CPCP y CPCNP. Linfadenopatías masivas y gran afectación mediastínica suele ser típica de los CPCP, así como una masa en el hilio o adyacente a él, hecho que se da en un 78% de los casos (72), además de que no es infrecuente que presenten un síndrome paraneoplásico (síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, producción ectópica de ACTH y síndrome de Eaton-Lambert) (70).

En los pacientes en los que se sospecha un CPCNP, el método inicial de diagnóstico viene dado por la estadificación de presunción de la enfermedad en base tanto a la propia anamnesis como a los hallazgos radiológicos. Si la clínica de inicio cursa con la aparición de un derrame pleural, el primer procedimiento diagnóstico que se debe realizar es una toracocentesis para diferenciar entre un derrame maligno o un derrame paraneoplásico (debido a atelectasia, hipoproteinemia...). La citología del líquido pleural en un paciente con enfermedad neoplásica es positiva en un 80% de los casos (73), mientras que la biopsia percutánea con aguja fina de la pleura accesible tan solo es diagnóstica en un 50% de los mismos (74). Cabe esperar un mayor rendimiento diagnóstico realizando una biopsia mediante toracoscopia, con un mínimo riesgo para el paciente, complementándose ambos procedimientos, describiéndose sensibilidades desde el 80% hasta el 100%, con especificidades del 100% y un valor predictivo negativo del 93% (75).

Los pacientes con enfermedad metastásica (estadio IV) suelen presentar un síndrome constitucional (astenia, pérdida de peso, etc), síntomas específicos del órgano afectado y/o hallazgos de laboratorio anormales (anemia, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de los enzimas hepáticos, etc). En estos pacientes una aspiración con aguja fina o una biopsia de la metástasis, suele ser la vía más fiable para realizar el diagnóstico y confirmar el estadio, sin embargo, técnicamente este abordaje no es posible en una proporción de casos no despreciable (76).



Desgraciadamente no es infrecuente como forma de presentación del CPCNP que, junto a la lesión que supone el propio tumor primario, aparezca una infiltración mediastínica. Esta situación condiciona la pertinencia de estudiar en profundidad la posibilidad de dicha afectación y que para ello se emplee un método con una buena relación riesgo/beneficio. En estos casos, la broncoscopia con aspiración con aguja fina para su estudio citológico o histológico es el método más seguro. La sensibilidad media de esta técnica está en el 76%, la especificidad en el 96% y el valor predictivo negativo está en torno al 71% (77). Debido a este bajo valor predictivo negativo, en aquellos casos en los que la prueba sea negativa no debe considerarse que el paciente no padece una extensión mediastínica, y se recomienda recurrir a técnicas algo más agresivas como la mediastinoscopia para descartar o confirmar la posibilidad de afectación mediastínica (76).

En el caso de pequeños nódulos pulmonares (<3 cm) periféricos, sospechosos de ser un cáncer de pulmón, y en pacientes en los que la exploración clínica los coloca en estadios iniciales de la enfermedad y por tanto candidatos a cirugía, el dilema suele ser si se debe llegar a un diagnóstico histopatológico antes de la misma (78). En estos casos, si la lesión es muy sospechosa de malignidad, la biopsia a través de una toracoscopia suele tener mayor sensibilidad que la aspiración con aguja fina. Además, la aspiración con aguja fina no ha mostrado tener un papel relevante en casos de nódulos periféricos altamente sospechosos de malignidad y en estadios iniciales de la enfermedad, donde la técnica de elección continúa siendo la resección quirúrgica (78).

### **3.2. CONSIDERACIONES SOBRE DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE PULMÓN.**

Si bien existe un amplio consenso en cuanto al protocolo terapéutico del Cáncer de Pulmón, los aspectos relacionados con el diagnóstico del mismo suelen utilizarse como paradigmas del concepto de “variabilidad” de la práctica clínica diaria. Pese a ello existen dos recomendaciones de amplia difusión que cabe recordar (78): la primera se basa en la disponibilidad de los medios diagnósticos (no todos los centros disponen de la misma tecnología o destreza en su uso) y la segunda hace mención a una actitud conservadora en el empleo de los procedimientos con un gradiente creciente de invasividad de los mismos, es decir, comenzar con exploraciones poco invasivas y en base a la validez diagnóstica y resultados ofrecidos por las mismas, plantearse un nivel superior de agresividad para el paciente.

La presente memoria expone a continuación la descripción de los diferentes medios diagnósticos siguiendo estas recomendaciones basadas en la invasividad de los mismos.

### **3.3. SÍNTOMAS, SIGNOS Y HALLAZGOS DE LABORATORIO EN EL CÁNCER DE PULMÓN (79).**

Coincidimos con el grupo de Beckles MA (79) en que el pilar indiscutible del diagnóstico del Cáncer de Pulmón continúa siendo la clínica del paciente, especialmente si las manifestaciones clínicas se interpretan en un entorno epidemiológico de riesgo (79). Dadas las peculiaridades del presente trabajo nos permitimos realizar una descripción somera de las mismas, fundamentalmente en lo concerniente al acervo consensuado por la comunidad científica. Se presta especial atención a determinados aspectos que pueden ser de relevancia precisa en el desarrollo de nuestro proyecto de investigación.

Los síntomas, signos y alteraciones de laboratorio relacionados con el carcinoma Broncogénico, pueden ser clasificados en virtud a su relación con el tumor primario, a su extensión intratorácica, a sus metástasis a distancia o a la presencia o no de síndromes paraneoplásicos.

#### **3.3.1. Síntomas y signos relacionados con el tumor primario (79).**

##### **3.3.1.1. Tos.**

Es el síntoma inicial más frecuente en el cáncer de pulmón. Gran número de tumores pulmonares asientan en las vías aéreas centrales y pueden provocar una neumonía pseudoobstructiva o aumento de ganglios linfáticos que provocan la tos.

##### **3.3.1.2. Disnea.**

La disnea se desarrolla en las fases iniciales de la enfermedad en más del 60% de los pacientes. Normalmente está asociada con un aumento de la tos y la expectoración. Si el tumor está obstruyendo la vía aérea principal puede causar un soplo respiratorio.

### **3.3.1.3. Hemoptisis.**

Es uno de los síntomas de inicio más común. Rara vez es severa y normalmente tan solo es un poco de sangre en el esputo. Lo que más frecuentemente describen los pacientes son los accesos de tos varios días seguidos manchados de sangre. Aunque en la radiología de tórax de los pacientes con hemoptisis y cáncer de pulmón suele presentar alteraciones, existe un pequeño porcentaje en que ésta es normal. Si a esto le sumamos una historia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y tabaquismo, esta hemoptisis con radiología normal debe continuar investigándose con otros medios, como la citología del esputo, la broncoscopia o la TAC de tórax, pues la sospecha de Cáncer de Pulmón es alta (80).

### **3.3.1.4. Molestias torácicas.**

El disconfort torácico es bastante común y ocurre en más del 50% de los pacientes en el momento del diagnóstico. Con frecuencia es de naturaleza mal definida, intermitente y siempre de las mismas características.

## **3.3.2. Síntomas y signos relacionados con la extensión torácica (79).**

La extensión intratorácica del cáncer de pulmón, tanto por invasión directa como por extensión linfática, produce una gran variedad de síntomas y signos, el origen de los mismos asienta en la invasión de las siguientes estructuras: a) grupos nerviosos: nervio recurrente, nervio frénico, plexo braquial y los troncos simpáticos; b) pared torácica y la pleura; c) grupos vasculares: vena cava superior, pericardio, corazón y d) vísceras, incluido el esófago.

### **3.3.2.1. Parálisis del nervio laríngeo recurrente.**

Se ha visto afectado en el 2-18% de los casos y es más frecuente en los tumores del lado izquierdo, ya que el recurrente en su recorrido pasa por debajo del cayado aórtico. Su afectación provoca ronquera y se asocia con expectoración pobre con tos y un riesgo aumentado de aspiración.

### **3.3.2.2. Parálisis del nervio frénico.**

La disfunción del nervio frénico puede verse en la radiografía de tórax, debido a la presencia de una elevación del hemidiafragma del lado afecto o puede presentarse con falta de aliento en aquellos pacientes con enfermedad pulmonar previa.

### **3.3.2.3. Tumor de Pancoast.**

El Tumor de Pancoast también es conocido como Tumor del Surco Superior, asentando en la parte más posterior del ápex de un lóbulo superior, cerca del plexo braquial, normalmente infiltrando las raíces del octavo nervio cervical y el primer y segundo torácico. Esto provoca dolor, cambios en la temperatura cutánea y atrofia muscular en los territorios de los nervios afectados (79). La localización de estos tipos de tumores y la alta frecuencia con la que estos pacientes presentan antecedentes de distintas patologías pulmonares (como es el caso de la tuberculosis, que a su vez suele dejar secuelas en los vértices pulmonares) hacen el diagnóstico especialmente dificultoso en numerosas ocasiones (81).

### **3.3.2.4. Síndrome de Horner.**

El Síndrome de Horner es debido a la afectación de la cadena simpática y el ganglio estrellado, lo cual provoca enoftalmos, ptosis palpebral, pupilas mióticas y falta de sudoración facial ipsilateral.

### **3.3.2.5. Afectación de la pared torácica.**

El dolor torácico debido a la afectación de la pared costal es un síntoma inicial bastante común. Más del 50% de los pacientes con cáncer de pulmón presentan dolor costal durante el curso de su enfermedad. El dolor suele ser sordo, persistente, difícil de localizar y sin relación con la respiración o la tos.

El dolor retroesternal puede ser debido a una masiva afectación ganglionar hiliar y mediastínica.

Cuando el dolor costal es particularmente severo y localizado, suele estar relacionado con invasión directa por parte del tumor de la pleura o la pared o por una metástasis en la costilla (79).

La infiltración de la pared torácica puede deberse a la cercanía del tumor a la misma, a la cual infiltra por contigüidad, pero también puede deberse a lesiones metastásicas en cualquier localización de la propia pared torácica, lo cual, igualmente puede provocar dolor óseo. En estos casos, la gammagrafía ósea puede jugar un papel primordial en el diagnóstico tanto de la infiltración por contigüidad como en las lesiones metastásicas, ya que hay que recordar que los hallazgos funcionales pueden adelantarse en varios meses a los estructurales, y por tanto a la radiología (82).

#### **3.3.2.6. Afectación de la pleura.**

La afectación de la pleura puede presentarse en un 8-15% de los pacientes con Cáncer de Pulmón. El dolor pleurítico puede ocurrir en las fases precoces de la invasión pleural y puede desaparecer con la instauración de un derrame pleural franco. Este derrame pleural (que a su vez suele causar disnea) generalmente es debido a la extensión directa hacia la pleura, pero puede incluso deberse a afectación ganglionar con obstrucción linfática. Los signos de este derrame pleural incluyen la percusión sorda y la disminución de los ruidos respiratorios en la zona del derrame (79).

#### **3.3.2.7. Obstrucción de la vena cava superior.**

El cáncer de pulmón es la causa del 46-75% de los casos de obstrucción de la vena cava superior. El tipo histológico de cáncer de pulmón más relacionado con esta obstrucción es el carcinoma de células pequeñas (84) y es debido a la invasión directa por parte del tumor o por el aumento metastásico de tamaño de los ganglios paratraqueales derechos. El paciente presenta tumefacción cérvico-facial, con dilatación visible venosa en tórax, hombros y brazos. Además se puede presentar cefalea, vértigos, ahogo, visión borrosa, tos y disfagia.

#### **3.3.2.8. Afectación cardíaca y pericárdica.**

Las metástasis en corazón y pericardio, normalmente son debidas a extensión linfática directa, siendo más frecuente la afectación pericárdica. En estudios de autopsias, la afectación cardíaca tiene lugar en el 15% de los casos, con un pequeño número de casos que pueden provocar un taponamiento.

#### **3.3.2.9. Afectación esofágica.**

El aumento de tamaño de los ganglios hiliares y mediastínicos por afectación metastásica puede comprimir el esófago causando síntomas al limitar la deglución.

### **3.3.3. Síntomas, signos y hallazgos de laboratorio relacionados con la extensión metastásica extratorácica (79).**

Aproximadamente en un tercio de los pacientes con síntomas, éstos son debidos a la presencia de metástasis a distancia. Los lugares más frecuentes de asiento de estas metástasis son: hueso, hígado, glándulas suprarrenales, ganglios abdominales, sistema nervioso central y la piel.

#### **3.3.3.1. Hueso.**

El cáncer de pulmón puede metastatizar, en teoría, a cualquier hueso, aunque el esqueleto axial y la porción proximal de los huesos largos son los lugares más frecuentemente afectados. El síntoma principal de la afectación ósea es el dolor, el cual puede tener un componente pleurítico si se trata de una costilla. El dolor óseo está presente en más del 25% de los pacientes en el momento del diagnóstico (82).

#### **3.3.3.2. Hígado, Glándulas adrenales, ganglios linfáticos intra-abdominales.**

Las metástasis hepáticas son frecuentes en el cáncer de pulmón, sin embargo, las pruebas funcionales hepáticas no se ven alteradas hasta que éstas no son numerosas y grandes. Clínicamente estas metástasis hepáticas cursan frecuentemente con síntomas de astenia y pérdida de peso. Su presencia, como cabe esperar, representan un pobre pronóstico.

Las lesiones adrenales y los ganglios para-aórticos metastáticos son más comunes de tumores de células pequeñas y suelen diagnosticarse durante la estadificación, ya que no suelen manifestarse clínicamente.

### **3.3.3.3. Sistema Nervioso Central.**

Las metástasis intracraneales tienen lugar en el 10% de los pacientes. Por el contrario, las metástasis en la médula espinal son menos frecuentes y se suelen producir en pacientes con presencia de metástasis cerebrales. Clínicamente las metástasis cerebrales provocan cefalea, náuseas, vómitos, signos y síntomas de focalidad neurológica, crisis epilépticas, confusión y cambios de personalidad. Algunos autores postulan que frente a cambios clínicos o radiológicos compatibles con actividad tumoral metastatizada en el cerebro, hasta en un 70% corresponden con tumores primarios de origen pulmonar (85).

### **3.3.3.4. Ganglios linfáticos y piel.**

El lugar más común de localización de linfadenopatía metastásica palpable es la fosa supraclavicular, la cual puede estar afectada hasta en un 15-20% de los pacientes a lo largo del curso de la enfermedad. La identificación de un aumento de un ganglio linfático o un nódulo cutáneo, debido a afectación metastásica, es de gran utilidad para la realización del diagnóstico y estadificación.

### **3.3.4. Síndromes Paraneoplásicos.**

Los síndromes paraneoplásicos son un grupo de alteraciones clínicas asociadas a enfermedades malignas, las cuales no están directamente relacionadas con los efectos físicos del tumor primario o sus metástasis. El mecanismo exacto por el que se produce aún no es bien conocido. El síndrome paraneoplásico ocurre en al menos un 10% de los pacientes con Carcinoma Broncogénico (86).

La extensión de los síntomas paraneoplásicos no está relacionada con el tamaño del tumor primario, y en algunos casos, incluso, preceden al diagnóstico de la propia enfermedad maligna. Otras veces, tienen lugar en estadios tardíos de la enfermedad o son el primer síntoma de una recurrencia.

Los síndromes paraneoplásicos puede ser debidos a la producción de sustancia activa biológicamente, tanto por parte del tumor o como respuesta a dicho tumor. Como ejemplo tenemos: hormonas polipeptídicas, péptidos, anticuerpos o complejo inmunes, prostaglandinas o citocinas.

El carcinoma de células pequeñas es el tumor pulmonar más frecuentemente asociado a los síndromes paraneoplásicos, en especialmente con los síndromes neurológicos auto-inmunes paraneoplásicos (86).

### 3.3.4.1. Síndromes paraneoplásicos endocrinos (79).

3.3.4.1.a. Hipercalcemia.- Es frecuente en el caso de la presencia de metástasis óseas, puede ser debida a la producción de un péptido parecido a la PTH y es típico del carcinoma escamoso. Los síntomas incluyen náuseas, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, poliuria, sed, deshidratación, confusión e irritabilidad.

3.3.4.1.b. Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).- La ADH es producida por el hipotálamo y secretada por el lóbulo posterior de la hipófisis. Esta implicada en el mantenimiento del líquido extracelular. Aunque el exceso en la producción se ha documentado en más del 70% de los pacientes con cáncer de pulmón, el SIADH no es tan común. Sin embargo, todos los pacientes con hiponatremia relacionada con el SIADH en el cáncer de pulmón tienen que tener elevados los niveles de ADH. El péptido natriurético atrial es otra hormona producida ectópicamente por las células cancerosas, y su aumento también puede producir hiponatremia.

El SIADH se asocia principalmente con el carcinoma de células pequeñas, aunque también se puede dar en otros tipos histológicos. El aumento de la ADH no siempre se atribuye a la presencia de síntomas, si no que éstos tan solo se presentan en el 1-5% de los pacientes. Estos síntomas incluyen: confusión, crisis epilépticas, disminución de conciencia y coma. Desde el punto de vista bioquímico lo más relevante es la hiponatremia, osmolaridad del plasma disminuida e hipernatriuria.

3.3.4.1.c. Síndrome de Cushing.- La ACTH es la hormona más frecuentemente secretada de forma ectópica en el cáncer de pulmón. No es raro encontrar niveles elevados de esta hormona en los pacientes con cáncer de pulmón, y suele ser detectable en más del 50% de ellos. Sin embargo, a pesar de la presencia de niveles elevados de ACTH, es difícil ver un Síndrome de Cushing y solo se desarrollan en un 1-5% de los pacientes con carcinoma de células pequeñas. Esto parece que es debido a la rápida progresión de la enfermedad neoplásica. Los síntomas más frecuentes son la astenia, atrofia muscular, somnolencia, confusión, edema, alcalosis hipocaliémica e hiperglucemia.



### **3.3.4.2. Osteoartropatía hipertrófica y acropaquias.**

Estas alteraciones están más frecuentemente asociadas a los carcinomas escamosos y adenocarcinomas y menos al de células pequeñas. Su mecanismo de producción es desconocido, aunque parece que están implicados factores neurológicos, hormonales y vasculares.

Las acropaquias son más frecuentes que la osteopatía, estando presentes en el 29% de los pacientes, y es más común en mujeres.

La osteoartropatía hipertrófica se da en menos del 5% de los pacientes con carcinoma de células no pequeñas y se caracteriza por una artropatía simétrica dolorosa y formación de nuevo hueso a nivel perióstico sobre los huesos largos de los miembros inferiores.

### **3.3.4.3. Síndromes Neurológicos.**

Una gran variedad de síndromes neurológicos no bien conocidos se pueden dar en el cáncer de pulmón, los cuales afectan al 4-5% de los pacientes. El diagnóstico de estos síndromes se suele hacer por otras causas como los desórdenes electrolíticos, las metástasis a distancia, enfermedades vasculares cerebrales, infecciones... El carcinoma de células pequeñas es el tumor que más frecuentemente se asocia con estos síndromes, entre los cuales destacan: el Síndrome miasténico de Eaton-Lambert, la neuropatía periférica, la degeneración cortical cerebelar...

Una quimioterapia efectiva para el tratamiento del carcinoma de células pequeñas también controla la sintomatología neurológica.

### **3.4. DIAGNÓSTICO DEL TUMOR PRIMARIO.**

Existe una gran variedad de técnicas, empezando por la radiología simple de tórax, hasta la citología del esputo, la broncoscopia con aspiración con aguja fina y la aspiración con aguja transtorácica, que están disponibles para llegar a un diagnóstico definitivo. La selección de la técnica más apropiada suele ser el resultado de un estudio exhaustivo de las condiciones generales de cada paciente así como de las características de la lesión a estudio, manteniendo en lo posible un gradiente creciente de agresividad de procedimientos (78).

#### **3.4.1. Radiografía simple de tórax.**

La radiología de tórax juega un papel primordial en el estudio inicial del cáncer de pulmón. Así, en los pacientes asintomáticos, una radiografía de tórax anormal puede ser la primera pista que nos pone de sobre aviso ante la presencia de un cáncer de pulmón y en los pacientes con síntomas relacionados con el tumor primario, esta radiografía de tórax nos puede apoyar la sospecha que tenemos sobre la presencia de un cáncer de pulmón. Del mismo modo, en aquellos pacientes con síntomas de enfermedad sistémica inespecífica o síntomas sugerentes de enfermedad metastásica, la radiografía de tórax nos puede ayudar a descartar un tumor pulmonar, una de los lugares en los que es frecuente encontrar el tumor primario (79).

Los hallazgos en la radiografía de tórax además de orientar hacia el diagnóstico de cáncer de pulmón, pueden aportar pistas sobre el tipo histológico del mismo. Así, el adenocarcinoma, que es el más frecuente (71), tiene una localización más periférica. El carcinoma epidermoide o escamoso típicamente asienta en los bronquios principales y se suele extender hacia el hilio y mediastino. Además, estos tipos tumorales pueden crecer dentro del parénquima pulmonar y cavitarse. Ambos hallazgos pueden ser puestos de manifiesto con la radiografía de tórax. El carcinoma de células grandes, al igual que el adenocarcinoma, se da con más frecuencia en campos periféricos. Finalmente, el carcinoma de células pequeñas, como le ocurre al epidermoide, tiene más predilección por las vías aéreas centrales con afectación de hilio y mediastino (72).

### **3.4.2. Tomografía Axial Computerizada (TAC).**

Con la introducción de la TAC en los años 70, se dio un gran paso en el diagnóstico y estadificación del cáncer de pulmón con técnicas no invasivas. La TAC puede confirmar las lesiones vistas en la radiografía simple de tórax, puede evidenciar lesiones precoces de menos de 1 cm que no se ven en la placa radiográfica y supuso un impulso importante en la estadificación no invasiva, en especial en la mediastínica.

La TAC es útil, además, para la detección de posibles áreas de invasión local por parte del tumor primario, como son la pared torácica, columna vertebral o estructuras mediastínicas. Incluso los nódulos accesorios y derrames pleurales, que con frecuencia pasan desapercibidos con la radiología simple de tórax, pueden ser detectados por la TAC (70).

### **3.4.3. Citología del esputo.**

La citología del esputo es la técnica menos agresiva para intentar llegar a un diagnóstico en los pacientes con sospecha de carcinoma pulmonar. La exactitud diagnóstica de la citología del esputo es dependiente de la rigurosidad en la recogida de las muestras (que al menos deben ser tres) y de la técnica de conservación, así como de la localización (si es periférico o central) y tamaño del tumor. La citología del esputo es especialmente útil en aquellos tumores de localización central y en aquellos en la que la forma de presentación es la hemoptisis (78).

La recogida de las muestras de esputo debe de ser el primer paso a seguir en pacientes que presentan una lesión central con o sin evidencia de enfermedad a distancia, en los cuales otros procedimientos semi-invasivos como es el caso de la broncoscopia o la punción transtorácica pueda suponer algún riesgo mayor. La sensibilidad y especificidad de esta técnica para el diagnóstico de las lesiones pulmonares sospechosas de cáncer tienen un valor medio del 66% y del 99%, respectivamente (77). Estos datos de sensibilidad y especificidad también se ven muy influenciados dependiendo de la localización del tumor, así para aquellos tumores periféricos, la sensibilidad cae notablemente hasta el 49% mientras que para las lesiones centrales ésta se sitúa en torno a un 71%, según las series (77).

De esta forma, en pacientes que presentan una lesión central con o sin hemoptisis, la citología del esputo (de por lo menos tres muestras) es un buen primer paso en el diagnóstico de la lesión. Mientras que en pacientes con una lesión periférica sospechosa de cáncer, la citología del esputo puede confirmar el diagnóstico hay que tener en cuenta el alto número de resultados falsamente negativos que nos podemos encontrar en estos casos (77).

#### **3.4.4. Fibrobroncoscopia.**

La broncoscopia, con el resto de elementos que ella conlleva, es una herramienta muy útil dentro del conjunto de medios diagnósticos que se emplean en los pacientes con sospecha de padecer un carcinoma broncopulmonar. La decisión de usar o no la broncoscopia en una lesión sospechosa de ser un cáncer de pulmón viene condicionada principalmente por la localización de la misma (central o periférica). Las lesiones centrales se pueden presentar como una masa de crecimiento exofítico endobronquial, como una invasión de la submucosa o como un tumor peribronquial que provoca una compresión extrínseca. En estos casos, la sensibilidad de la fibrobroncoscopia para el diagnóstico de la lesión sospechosa varía si se realiza con toma de biopsia, cepillado o aspirado. De esta forma, en la revisión llevada a cabo por Rivera et al (78) describen una sensibilidad media para la fibrobroncoscopia, con toma de biopsia de la lesión que visualizan, de un 0.74; en el caso de realizar un cepillado o un lavado bronquial, la sensibilidad cae a un 0.59 y un 0.48, respectivamente. En los casos de tumores con extensión hacia la submucosa o peribronquiales que provoquen compresión, se puede intentar realizar una punción con aguja fina para obtener una citología o incluso toma de biopsia, y de esta forma aumentar la sensibilidad de la prueba.

Las lesiones periféricas se han definido como aquellas que no son visibles en las vías aéreas principales o en las lobares, por lo que no es de extrañar que la sensibilidad de la fibrobroncoscopia en el diagnóstico de este tipo de lesiones sea menor que en las centrales, así, en el mismo estudio de Rivera et al (78) se ha descrito una sensibilidad media en los estudios valorados de un 0.69.

La sensibilidad de la fibrobroncoscopia en los tumores periféricos está muy influenciada por el tamaño de la lesión. En las lesiones de más de 2 centímetros se ha descrito una sensibilidad del 0.62, mientras que en las menores de 2 centímetros de tan solo el 0.33 (78).

Los diversos estudios sobre fibrobroncoscopia no han definido de una forma clara los falsos negativos de esta técnica. Es por ello, que la mayoría de los profesionales cuando se encuentran con una exploración no diagnóstica recurran a otros medios diagnósticos complementarios para su confirmación, en especial si es un tumor endobronquial visible. Por otro lado, sí es conocida que la proporción de fibrobroncoscopias falsamente negativas es más elevada en los pacientes con lesiones periféricas y de pequeño tamaño, donde la técnica ha mostrado tener sus cifras de sensibilidad más bajas (78).

#### **3.4.5. Aspiración con aguja transtorácica.**

La aspiración con aguja por vía transtorácica se puede realizar guiada por fluoroscopia o por TAC. Los estudios en los que se realizó con la ayuda de la TAC ofrecen una sensibilidad del 0.92, mientras que si se guiaron con fluoroscopia fue de 0.88. Sin embargo, la diferencia entre las sensibilidades en virtud del tamaño de la lesión no tuvo diferencias significativas (77).

Mientras que la proporción de falsos positivos de la prueba es de tan solo 0.01 a 0.2, la de falsos negativos sí es mayor: 0.20 al 0.30. Por este hecho, la aspiración transtorácica no es útil para la exclusión de la presencia de cáncer de pulmón, así por tanto, en los pacientes con moderada sospecha de cáncer de pulmón y que parecen estar en estadios iniciales y ser candidatos a cirugía, no suele ser útil (77).

Usando esta técnica es factible el diagnóstico de lesiones de estirpe benigna, como el caso de tuberculosis, infecciones fúngicas o hamartomas, especialmente en los casos en los que la clínica y los hallazgos radiológicos son sugerentes de lesiones de carácter benigno. En este tipo de pacientes, la FDG-PET ha demostrado ser un arma diagnóstica de gran utilidad para la evaluación de los nódulos pulmonares solitarios. En un meta-análisis de Gould et al (83), la media de la sensibilidad y especificidad para la detección de malignidad de los nódulos, fue respectivamente de 0.97 y 0.78.

A modo de resumen, en el caso de una lesión periférica, la aspiración transtorácica es mucho más sensible que la broncoscopia. Es el método de elección para confirmar el diagnóstico de cáncer de pulmón en pacientes en los que se va a realizar una terapia preoperatoria o la cirugía no es posible. En los pacientes que tienen moderada sospecha de tener un cáncer de pulmón, la enfermedad parece estar limitada y son candidatos a cirugía, la aspiración transtorácica no está indicada. A estos pacientes se les debe realizar una biopsia excisional y una lobectomía si el cáncer se confirma (78).

### 3.5. RECOMENDACIONES GENERALES PARA EL DIAGNÓSTICO (78)

Por su actualidad, calidad y estar en consonancia con el protocolo habitual en nuestro centro, nos permitimos describir las recomendaciones propuestas por Rivera et al. (78) para el diagnóstico del cáncer de pulmón, de publicación reciente y que constituyen las líneas consensuadas de práctica clínica de la *American College Chest Physicians*.

**3.5.1.** En los pacientes en que los que se sospecha un tumor de células pequeñas en virtud a la radiología o los hallazgos clínicos, el diagnóstico se debe obtener por el método diagnóstico que se desee, comenzando siempre por el más simple (citología del esputo, broncoscopia con aspirado o punción con aguja fina, toracocentesis,...) y según lo vaya dictando la propia presentación clínica del paciente.

**3.5.2.** En pacientes bajo sospecha de un cáncer de pulmón con un derrame pleural accesible, el diagnóstico definitivo de dicho derrame puede realizarse por medio de una toracocentesis. Por su disponibilidad, debería realizarse en primer lugar.

**3.5.3.** En estos pacientes con un derrame pleural accesible pero que la citología es negativa (después de dos punciones), la toracoscopia debe realizarse como siguiente procedimiento diagnóstico.

**3.5.4.** En aquellos pacientes que tienen un cáncer de pulmón y se sospecha que tengan una metástasis única, el diagnóstico debe realizarse con una aspiración con aguja fina o una toma de biopsia de dicha localización.

**3.5.5.** En aquellos pacientes con un cáncer de pulmón y alta sospecha de múltiples lesiones metastásicas las cuales son técnicamente de difícil comprobación, el diagnóstico de la lesión primaria debe hacerse con la técnica más simple y segura, como por ejemplo la citología del esputo, la broncoscopia con o sin punción-aspiración con aguja fina.

**3.5.6.** En pacientes con sospecha de cáncer de pulmón con ausencia de metástasis a distancia conocidas o derrame pleural, pero con extensión a mediastino en base a estudios radiológicos, el diagnóstico debe llevarse a cabo mediante el estudio de tejido mediastínico obtenido por el método más eficiente según la localización: broncoscopia con toma de citología o biopsia o mediastinoscopia.

**3.5.7.** En pacientes con una lesión solitaria periférica, una sospecha moderada de cáncer de pulmón en estadios iniciales de la enfermedad y candidato a cirugía, debe realizarse una biopsia y una subsiguiente lobectomía si su resecabilidad se confirma.

## 4. ESTADIFICACIÓN DEL CARCINOMA PULMONAR DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS.

En 1985, The American Joint Commission on Cancer (AJCC), la Unión Internacional contra el Cáncer (UIC) y el Comité Japonés contra el Cáncer establecieron el sistema internacional de estadificación TNM para el cáncer de pulmón (87), posteriormente en 1997 fue revisado por la misma AJCC y la UIC (88). El tumor primario se subdivide en cuatro categorías (T1-T4) dependiendo del tamaño, localización e invasión local. La extensión linfática se subdivide en enfermedad bronquial (N1), mediastínica ipsilateral (N2) y contralateral o supraclavicular (N3). Finalmente, si no existe extensión a distancia es M0 y si la hay M1. A modo de resumen, la estadificación TNM se expone en la siguiente tabla (Tabla III).

**Tabla III.**

### CLASIFICACIÓN TNM DE LA AJCC.

#### TUMOR PRIMARIO (T).

**Tx.-** Tumor demostrado por citología o lavado bronquial, pero que no puede ser visualizado por técnicas de imagen o broncoscopia.

**Tis.-** Carcinoma *in situ*.

**T1.-** Tumor de <3 cm de diámetro, sin evidencia de afectación más allá del bronquio principal.

**T2.-** Tumor con cualquiera de los siguientes hallazgos: >3 cm, afectación del bronquio principal, >2 cm distal a la carina, invasión de la pleura visceral, asociación a atelectasias o neumonitis obstructiva que se extiende hacia la región hilar pero que no afecta a la totalidad del pulmón.

**T3.-** Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de los lugares siguientes: pared torácica (incluyendo los tumores del surco superior), diafragma, pleura mediastínica, pericardio parietal, o tumor del bronquio principal a menos de 2 cm de la carina, pero sin afectación de la misma.

**T4.-** Tumor de cualquier tamaño que invade algunas de las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpos vertebrales, carina o tumor con derrame pleural o pericárdico maligno, o con nódulo satélites dentro del mismo lóbulo donde asienta el primario.

#### NÓDULOS LINFÁTICOS REGIONALES (N).

**Nx.-** La afectación linfática no es demostrable.

**N0.-** No metástasis ganglionares.

**N1.-** Metástasis en los ganglios peribronquiales o hiliares ipsilaterales o ganglios intrapulmonares por extensión directa desde el tumor primario.

**N2.-** Metástasis en los ganglios mediastínicos ipsilaterales o subcarínicos.

**N3.-** Metástasis al mediastino contralateral o supraclaviculares o escalenos tanto ipsi- como contralaterales.

#### METÁSTASIS A DISTANCIA (M).

**Mx.-** La presencia de metástasis a distancia no es demostrable.

**M0.-** No metástasis a distancia.

**M1.-** Presencia de metástasis a distancia.



En base a esta clasificación se propusieron cuatro estadios, con evidentes cambios en la supervivencia a los 5 años (Tabla IV y Gráfico 1) en virtud de en cuál de ellos se encontrara el paciente en el momento del diagnóstico. Hay gran diferencia en el pronóstico de los pacientes con enfermedad N2 conocida (9% a los 5 años) comparado con aquellos que son N2 de forma “inesperada” en el acto operatorio (24-34% a los 5 años).

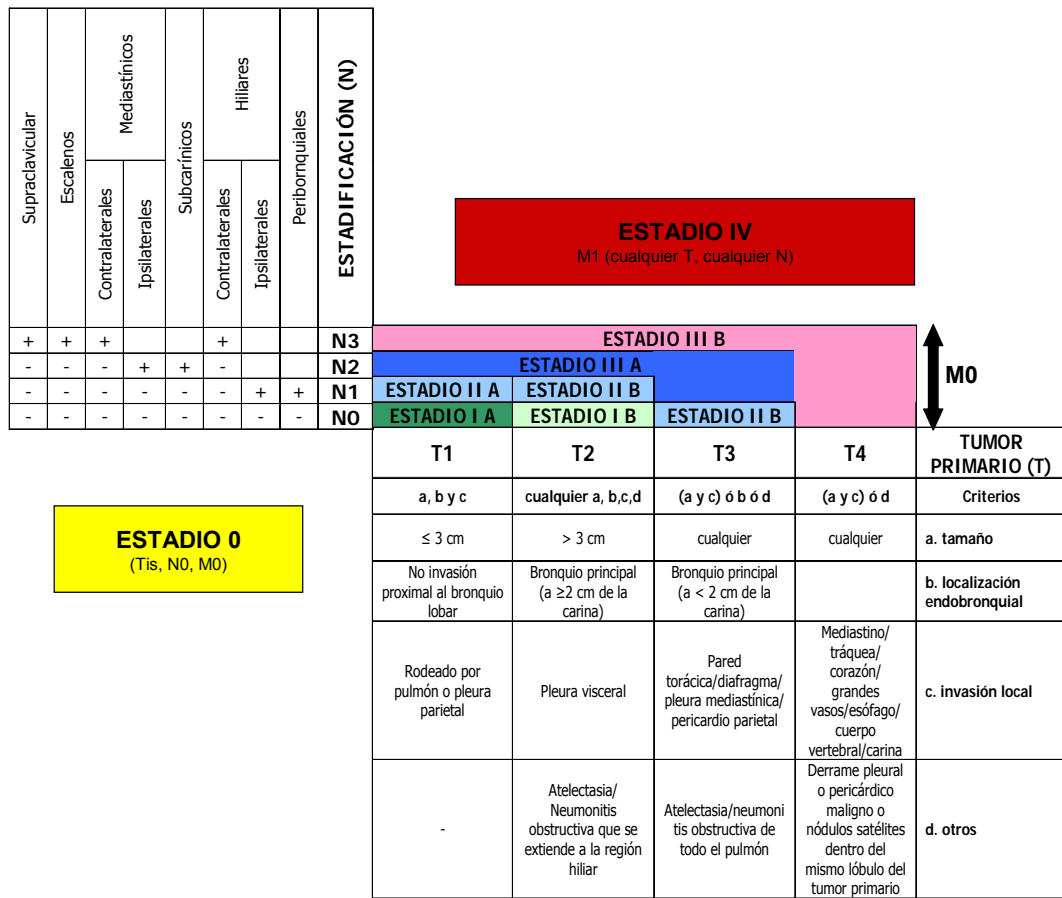
**Tabla IV.**

**ESTADIOS MODIFICADOS EN 1997**

International System for Staging Lung Cancer, 1986	TNM	International System for Staging Lung Cancer, 1997
<b>O</b>	Carcinoma <i>in situ</i>	<b>0</b>
<b>I</b>	T1N0M0	<b>IA</b>
	T2N0M0	<b>IB</b>
<b>II</b>	T1N1M0	<b>IIA</b>
	T2N1M0	<b>IIB</b>
	T3N0M0	
<b>IIIA</b>	T3N1M0	<b>IIIA</b>
	T1N2M0	
	T2N2M0	
	T3N2M0	
<b>IIIB</b>	T4N0M0	<b>IIIB</b>
	T4N1M0	
	T4N2M0	
	T1N3M0	
	T2N3M0	
	T3N3M0	
	T4N3M0	
<b>IV</b>	Cualquier T, cualquier N, M1	<b>IV</b>

Además, esta estadificación define el tipo de tratamiento que el paciente sufrirá. Los pacientes en estadios I y II deben ser considerados para cirugía. El estadio IIIA está compuesto principalmente por pacientes N2, con solo un pequeño grupo candidato a resección. Los estadios IIIB y IV rara vez son operables.

Gráfico 1.



Los aspectos diagnósticos relacionados con el tumor primario (y por tanto primer paso en la estadificación “T”) han sido expuestos en el epígrafe anterior (3.4) razón por la cual obviamos su repetición en este punto.

## **4.1. TÉCNICAS NO INVASIVAS PARA LA ESTADIFICACIÓN MEDIASTÍNICA.**

### **4.1.1. Radiografía simple de Tórax.**

La mayoría de los cánceres de pulmón son inicialmente descubiertos por una simple radiografía de tórax. En muchos de ellos, ella basta para determinar la afectación mediastínica, pues ya es visible su invasión con la presencia de una masa tipo Bulky. Otras veces, la radiografía simple de tórax pone de manifiesto un derrame pleural o la presencia de otros nódulos satélites además del tumor primario. No obstante, es ampliamente conocida la falta de sensibilidad de la exploración para la evaluación del mediastino (89).

### **4.1.2. Tomografía Axial Computerizada (TAC).**

La TAC de tórax es la exploración no invasiva más ampliamente disponible y utilizada para la evaluación del mediastino en pacientes con cáncer de pulmón. La exactitud de la exploración ha aumentado con la utilización de contrastes radiológicos, ya que permite una mejor diferenciación entre estructuras vasculares y ganglios linfáticos, así como una mejor delimitación de la invasión mediastínica por parte de los tumores centrales.

Se han utilizado varios criterios para definir la invasión tumoral de los ganglios mediastínicos. El más ampliamente utilizado es cuando el diámetro corto del ganglio es mayor o igual a 1 cm en los cortes axiales de la TAC (90). De cualquier forma, se han propuesto otros muchos criterios como: un diámetro mayor superior o igual a 1 cm; un diámetro corto superior o igual a 1,5 cm; un diámetro corto superior o igual a 1 cm además de evidencia de necrosis central o rotura de la cápsula; y un diámetro corto superior o igual a 2 cm independientemente de su morfología (90).

Con independencia del criterio empleado, es relativamente conocida la existencia de actividad tumoral en ganglios no aumentados de tamaño y/o sin cambios estructurales y la ausencia de la misma en grados aumentados de tamaño por razones principalmente inflamatorias. Por todo ello la TAC se reconoce como una herramienta imperfecta para la estadificación mediastínica. Pese a ello sigue siendo el procedimiento diagnóstico más utilizado para la elección de aquellos ganglios que serán susceptibles de ser estudiados mediante mediastinoscopia o punción con aguja fina.

Unos valores orientativos de validez diagnóstica pueden obtenerse de las series de los grupos de Silvestri et al (89) y Toloza et al (92), en las que se han descrito unas sensibilidades medias para la TAC en la estadificación mediastínica del carcinoma broncogénico de 0.60 (0.51-0.68) y unas especificidades del 0.81 (0.74-0.86).

La exactitud en la estadificación ganglionar de forma no invasiva es esencial para la elección individual de aquellos ganglios que serán estudiados mediante técnicas invasivas no quirúrgicas como son la aspiración con aguja fina transbronquial, transtorácica o transesofágica, los cuales serán directamente dirigidos por la TAC. Sin embargo la limitación de la TAC en la estadificación mediastínica es evidente, ya que del 5% al 15% de los pacientes en estadios T1N0 según la TAC, en el acto quirúrgico se observan afectación de ganglios linfáticos mediastínicos (91).

#### **4.1.3. Tomografía por Emisión de Positrones (PET) con FDG.**

Dada la elevada prevalencia del cáncer de pulmón, esta entidad constituyó un área de aplicación de la técnica desde sus inicios. Pese a una reconocida limitación en la definición anatómica de sus imágenes (es capaz de identificar estaciones linfáticas pero probablemente no ganglios linfáticos individuales) los resultados preliminares de su empleo sugieren una aportación considerable a la estadificación mediastínica del cáncer de pulmón. Toda vez que el análisis de la validez diagnóstica de la FDG-PET en esta área constituye uno de los objetivos del presente trabajo será expuesta con mayor amplitud en el epígrafe 5 de esta misma introducción, cabe indicar aquí que la mayoría de las series (92) coinciden en describir unos valores superiores a la TAC de sensibilidad y especificidad en la evaluación de la afectación mediastínica. En la actualidad se plantea que un estudio negativo para afectación mediastínica en la FDG-PET puede evitar una mediastinoscopia previa a la toracotomía.

#### **4.1.4. Resonancia Magnética (RM).**

Al igual que la TAC, se trata de una técnica anatómica y como tal adolece de las mismas limitaciones antedichas, es decir, existen cambios estructurales que no suponen afectación oncológica y puede haber invasión tumoral sin cambios estructurales. Esta limitación (junto a una menor disponibilidad) es la razón fundamental para que su uso no se haya difundido ampliamente en la evaluación mediastínica del cáncer de pulmón y en este área la experiencia es mínima (93).

En algunas situaciones precisas la RM puede ser de utilidad, como puede ser el caso del estudio de tumores del surco superior, sobre todo aquellos que pueden afectar al plexo braquial o afectar a los cuerpos vertebrales. Del mismo modo la RM puede aportar algunas ventajas sobre la TAC en el estudio de la afectación vascular de los tumores en el mediastino (94).

### **4.2. TÉCNICAS INVASIVAS PARA LA ESTADIFICACIÓN MEDIASTÍNICA.**

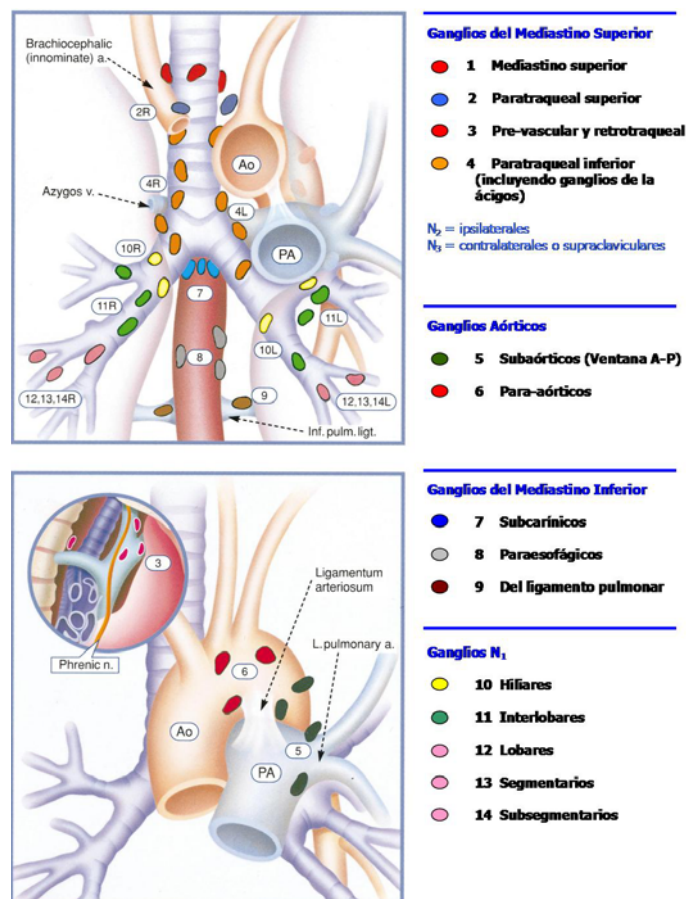
#### **4.2.1. Mediastinoscopia y mediastinotomía.**

La mediastinoscopia fue desarrollada hace aproximadamente 45 años por Carlens (70) para facilitar la estadificación linfática del mediastino superior antes de la decisión terapéutica definitiva en los pacientes con cáncer de pulmón. Tradicionalmente se ha considerado como la técnica de mayor exactitud diagnóstica para la estadificación mediastínica (95). En manos expertas el procedimiento es simple, seguro y efectivo. Este hecho implica que de algún modo depende de la destreza del explorador y para algunos autores de la sinergia entre los profesionales implicados (habitualmente especialista en Neumología y Cirugía Torácica). Algunas series han descrito lo importante de adquirir esta pericia junto a especialistas con experiencia, así como lo importantísimo de que esta tarea se desarrolle en el seno de un grupo de trabajo específico para esta patología (96).

El desarrollo del procedimiento precisa de anestesia general y parte de la realización de una incisión justo a nivel supraesternal. Este opérculo permite la introducción del mediastinoscopio que discurre paralelamente a la tráquea, que a su vez permite la identificación de los principales grupos ganglionares subsidiarios de ser estudiados. La valoración de los mismos se realiza tanto "de visu" (a través del propio mediastinoscopio) como mediante la toma de biopsia. Excluyendo la anestesia general, la tasa de mortalidad y morbilidad de esta técnica es relativamente baja: 0.08% y 2%, respectivamente (96).

La principal limitación de la técnica asienta en la dificultad de acceder a determinados grupos ganglionares. En condiciones normales los grupos accesibles mediante esta exploración son los paratraqueales altos y bajos, tanto derechos como izquierdos (2R, 2L, 4R y 4L), los grupos pretraqueales (estaciones 1 y 3) y finalmente los ganglios subcarínicos anteriores (estación 7). Los grupos ganglionares que no son accesibles mediante esta técnica son los subcarínicos posteriores, los mediastínicos inferiores (estaciones 8 y 9) y por último los ganglios mediastínicos anteriores y de la ventana aortopulmonar (estaciones 5 y 6). Las localizaciones de estas estaciones ganglionares quedan reflejadas en el Gráfico 2.

**Gráfico 2.**



(203) Modificado de Mountain and Dresler

La mediastinoscopia cervical extendida es una variante de la mediastinoscopia estándar que permite la biopsia de los ganglios de la ventana aortopulmonar (estación 5) y de los preaórticos (estación 6). El acceso es el mismo que la mediastinoscopia estándar, pero el mediastinoscopio pasa entre la arteria braquiocéfálica y la arteria carótida izquierda sobre el arco aórtico hasta la ventana aortopulmonar.

Las dos técnicas tienen riesgo de sangrado, pero la técnica extendida tiene el riesgo añadido del infarto embólico (92).

Una variante metodológica de la exploración que permite el acceso a los ganglios de la ventana aortopulmonar es la mediastinostomía anterior o técnica de Chamberlain. Ésta consiste en la realización de una incisión en el segundo o tercer espacio intercostal izquierdo, justo al lado del esternón, para así acceder directamente a la ventana aortopulmonar.

La afectación linfática del mediastino anterior ocurre frecuentemente en los tumores del lóbulo superior, y por tanto pueden ser estudiados mediante una mediastinoscopia, por una mediastinotomía anterior o por una videotoracoscopia. Sin embargo, la mediastinoscopia no es capaz de llegar a estaciones ganglionares por debajo de la carina, asiento habitual en los tumores primarios localizados en los lóbulos inferiores y lóbulo medio de pulmón derecho, que a su vez suponen una proporción no despreciable de los mismos (70).

Las cifras de sensibilidad y especificidad de la mediastinoscopia cervical estándar para la detección de enfermedad mediastínica son de 0.81 (0.76-0.85) y 1.00, respectivamente (92).

Sin embargo en dos estudios (97, 98) en los que se incluyeron 206 pacientes con cáncer de pulmón localizado en el lóbulo superior izquierdo, se valoró la sensibilidad para la mediastinoscopia cervical estándar, la mediastinoscopia extendida sola y la combinación de ambas. Para la mediastinoscopia cervical sola, ésta varió desde el 0.33 hasta el 0.52. En el caso de la mediastinoscopia cervical extendida fue de 0.45-0.51, y en el caso de usar ambas técnicas, la sensibilidad subió hasta el 0.69-0.76. En todos los casos, la especificidad fue del 100%.

De cualquier forma, estas cifras no siempre se han realizado con el mismo tipo de pacientes, ya que en algunos casos son pacientes en los que la sospecha de afectación mediastínica es baja, mientras que en otros se realizan para confirmar que el mediastino no está afectado (sobre todo en aquellas circunstancias en las que las exploraciones radiológicas tienen una tasa inaceptable de falsos negativos), y finalmente en aquellos pacientes en los que ocurre justamente lo contrario, se intenta confirmar la presencia de afectación mediastínica (en aquellas circunstancias en las que las exploraciones complementarias tienen unas elevadas cifras de falsos positivos).

La técnica está indicada como procedimiento diagnóstico de confirmación en el grupo de pacientes con actividad mediastínica conocida mediante otras técnicas no invasivas como es el caso de la TAC, las cual tiene una alta tasa de falsos positivos (99). La dificultad estriba en qué grupos ganglionares explorar si no se tiene conocimiento previo de su posible afectación, como ocurre en la gran mayoría de pacientes en la que se realiza, ya que no suele haber evidencia de afectación mediastínica por parte de otros procedimientos conservadores (92).

Con independencia de la posibilidad de estudiar un ganglio individual preciso, conceptualmente el procedimiento implica el abordaje de grupos ganglionares accesibles. Este hecho es importante cuando se analiza la validez diagnóstica de este procedimiento toda vez que se estudian exclusivamente los ganglios sospechosos de malignidad (por TAC o por la propia inspección *"in situ"*) de los grupos ganglionares accesibles.

#### **4.2.2. Toracoscopia y Toracotomía.**

La toracotomía continúa usándose en el diagnóstico y estadificación del cáncer de pulmón, aunque en la actualidad más del 95% de los tumores pueden ser diagnosticados y estadificados con métodos menos invasivos (70). De cualquier manera, existe un pequeño grupo de tumores que dependen de algún modo de la toracotomía, la cual permite la confirmación anatomopatológica con muestra obtenidas mediante la aspiración con aguja fina o la biopsia, tanto para el tumor primario como para adenopatías hiliares o mediastínicas.

Este hecho ha colocado a la toracotomía como procedimiento diagnóstico en una fase prácticamente quirúrgica, es decir, se realiza una toracotomía para la confirmación de un diagnóstico de sospecha que indique o no la intervención curativa. Esta situación es la que se produce por ejemplo frente a una adenopatía subcarínica radiológicamente positiva en la TAC, la confirmación de su invasión (verdadero positivo de la TAC) podría contraindicar la intervención, mientras que la ausencia de afectación (falso positivo de la TAC) indicaría la progresión de la intervención con fines potencialmente curativos (100, 101).



La toracoscopia ha sido utilizada para el estudio de ganglios que no son accesibles por parte de la mediastinoscopia, es decir, estaciones 5, 6, 7 (posterior), 8 y 9. Así, en un estudio de Landreneau et al (100) en el que valoró 40 pacientes con aumento de tamaño de los ganglios en la ventana aortopulmonar o bajo la vena ácigos y mediastinoscopia negativa, al realizarle la toracoscopia, ésta fue exacta en la valoración de todos ellos, sin que se encontrara ningún falso negativo.

#### **4.2.3. Aspiración transtorácica con aguja fina.**

Por regla general, la capacidad de la aspiración transtorácica con aguja fina para el diagnóstico y estadificación mediastínica suele ser alta (>90%), aunque aproximadamente un 10% de los pacientes requieren posteriormente el tratamiento del neumotórax que se provoca (101). Esta técnica tiene una sensibilidad para la estadificación mediastínica de un 0.91, aunque la proporción de falsos negativos es de un 0.20 a un 0.50, por lo que un resultado negativo de la técnica no nos permite catalogar a un paciente como N0 (99). Por otro lado, a la hora de interpretar estos resultados hay que tener en cuenta que esta técnica se suele realizar en aquellos pacientes con evidencia radiográfica de afectación mediastínica, los cuales además son accesibles mediante la biopsia con aguja. Lo contrario ocurriría con la mediastinoscopia.

#### **4.2.4. Aspiración transbronquial con aguja fina.**

Es una técnica bastante segura con poca morbimortalidad, realizándose de forma ambulatoria mientras se realiza una broncoscopia convencional (99). Por regla general se utiliza para el estudio de los ganglios subcarínicos ya que el resto de ganglios mediastínicos no suelen ser accesibles.

En los diversos estudios realizados se ha visto que en un 90% de los casos, con esta técnica se puede obtener una buena muestra para su análisis (102).

La sensibilidad de esta técnica se aproxima al 0.75, con una especificidad del 0.96 (92). La alta prevalencia de afectación mediastínica de los pacientes estudiados (>85%) hace que el valor predictivo negativo se encuentre subestimado, ya que suele estar por debajo del 45%.

Los pacientes que se incluyen en los estudios con aspiración transbronquial con aguja fina normalmente tienen alta prevalencia de afectación ganglionar mediastínica (N2, N3), así como evidente aumento del tamaño de estos ganglios. Por tanto, estos resultados no son aplicables a los pacientes en los que no se tiene evidencia de afectación mediastínica, donde la sensibilidad caería notablemente (99).

#### **4.2.5. Ultrasonografía endoscópica y aspiración con aguja fina.**

La punción de los ganglios mediastínicos se hace a través de la pared esofágica guiada por ecografía endoscópica. Esta punción tiene bajo riesgo de sangrado o infección. Tan solo se ha descrito como efecto adverso la fiebre transitoria, en los diferentes trabajos (103). Esta técnica requiere la presencia de un endoscopista con gran pericia, así como un instrumental adecuado.

Esta técnica es especialmente útil para la valoración de aquellos ganglios situados bajo el ligamento pulmonar inferior, subcarínicos y de la ventana aortopulmonar. Sin embargo, no es especialmente útil en la valoración de los grupos 2R, 2L, 4R, 4L, que, sin embargo, son los que más frecuentemente se afectan en el cáncer de pulmón.

La sensibilidad descrita para esta técnica en la estadificación mediastínica es de un 0.88 y la especificidad de un 0.91 (92).

Los pacientes que se incluyen en esta técnica suelen ser pacientes con cáncer de pulmón con evidente aumento de tamaño de los ganglios mediastínicos y que son potencialmente accesibles con la técnica. Aunque también es posible tomar muestra de ganglios menores de 1 cm si se descubren durante la misma exploración (103).

#### **4.2.6. Consideraciones finales.**

Es importante señalar que la comparabilidad de los pacientes que sufren cualquiera de los tipos anteriores de exploración puede ser muy limitada. De este modo, aquellos a los que se les realiza una mediastinoscopia suelen tener radiológicamente un mediastino normal, mientras que a los que se les va a realizar una aspiración transbronquial, suelen presentar ganglios mediastínicos aumentados de tamaño según la radiología. Además, la elección de una técnica u otra no asienta en un algoritmo diagnóstico en base al propio paciente o patología sino que está en función de la accesibilidad del ganglio para una de ellas y no para otras.

Esto hace que la comparación de las cifras de sensibilidad y especificidad para cada una de las técnicas sea cuanto menos imprecisa. En la tabla V se expone a modo de resumen las diferentes sensibilidades y especificidades, así como la circunstancia clínica de uso, de cada una de las técnicas invasivas de estadificación mediastínica.

**Tabla V.**

EXPLORACIÓN	SENS (%)	ESP (%)	TIPO DE PACIENTE
Mediastinoscopia	81	100	N0-N2
Mediastinoscopia + Mediastinoscopia extendida	87	100	N0-N2
Punción transtorácica	91	100	N2
ECO endoscópica	88	91	N2
Punción transbronquial	76	96	N2

(99) *Detterbeck FC, et al.*

### 4.3. ESTADIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD A DISTANCIA.

Una vez que se ha establecido el diagnóstico de cáncer de pulmón, antes de plantear el tratamiento definitivo, se debe de realizar un examen para valorar la posible extensión de la enfermedad. Como se citó anteriormente, con frecuencia, la propia historia clínica del paciente sugiere ya la presencia de afectación a distancia, en estos casos una anamnesis dirigida y una cuidadosa exploración por órganos y aparatos tienen una alta capacidad de realizar un diagnóstico de presunción. En este sentido es muy importante tener en cuenta los lugares más frecuentes de asentamiento metastático. La tabla VI (104) describe los lugares más frecuentes de asiento de las metástasis del carcinoma broncogénico. Así, la localización más frecuente es el hígado, seguido de las glándulas suprarrenales, la médula ósea, cerebro, los riñones, y el tiroides.

**Tabla VI.**

<b>LOCALIZACIÓN</b>	<b>%</b>
Hígado	22-58
Glándulas suprarrenales	14-56
Médula ósea	19-55
Cerebro	12-22
Riñones	9-33
Tiroides	4-28
Tracto gastrointestinal	3-11
Bazo	1-10
Corazón	1-2
Músculo	4
Piel	4-7
Páncreas	3-6

Además, en virtud del tipo histológico, la frecuencia y localización de la afectación metastásica cambia. Así, el tumor que más frecuentemente origina metástasis a distancia es el carcinoma de células pequeñas (104).

En la tabla VII se resumen los lugares más frecuentemente metastatizados según el tipo histológico de carcinoma broncogénico.

**Tabla VII.**

	<b>TIPO HISTOLÓGICO</b>			
	<b>EPIDERMOIDE</b>	<b>ADENOCARCINOMA</b>	<b>CÉLULAS GRANDES</b>	<b>CÉLULAS PEQUEÑAS</b>
<b>HÍGADO</b>	23.8%	43.1%	23.2%	57.7%
<b>ADRENALES</b>	35.7%	44.8%	27.9%	42.3%
<b>HUESO</b>	20.2%	24.3%	23.2%	35.4%
<b>RIÑONES</b>	13.1%	15.5%	7%	20.1%
<b>CEREBRO</b>	14.3%	20.7%	14%	19.6%

*Debois JM. (104)*

Por regla general, los estudios para valorar la posible extensión a distancia incluyen la radiografía de tórax, analítica sanguínea general con o sin marcadores bioquímicos específicos (calcemia, fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa...), TAC de tórax y abdomen superior, y en los casos de alta sospecha de metástasis óseas, una gammagrafía ósea y en algunos pacientes incluso una resonancia cerebral. Estos estudios están especialmente indicados cuando existe sospecha clínica de afectación a distancia.

La FDG-PET está siendo utilizada cada vez con más frecuencia en el estudio de estos pacientes, tanto para la estadificación regional como a distancia. Algunos estudios (105, 106) han puesto de manifiesto que la FDG-PET diagnostica enfermedad a distancia no sospechada por otros métodos en un 10% al 20% de los casos.

## **5. LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET).**

### **5.1. GENERALIDADES Y ASPECTOS HISTÓRICOS.**

La Medicina Nuclear es una especialidad que utiliza moléculas marcadas con Radionúclidos artificiales y las emisiones energéticas del núcleo atómico, para estudiar las enfermedades desde un nuevo prisma al utilizar los avances de la Biología Molecular en el diagnóstico médico. Esta especialidad nació con el descubrimiento de la Radiactividad por Becquerel en 1896, contribuyeron a su posterior desarrollo los avances de la Física y la Química, destacando a Curie, Joliot, Rutherford, Bohr, Wilson, Compton, Urey, Chadwick, Hevesy y Lawrence, galardonados algunos de ellos con el Premio Nóbel (107, 108).

Las imágenes diagnósticas de la Medicina Nuclear aportan una información fundamentalmente funcional y bioquímica, por lo que algunos autores como Wagner (109, 110) ya vaticinaron la importancia futura en el diagnóstico y tratamiento de procesos nosológicos. Parte de su importancia radica en que esta información no la pueden aportar las técnicas de imagen anatómica o estructural. En numerosas enfermedades los cambios moleculares y funcionales preceden a los estructurales (111) que pueden ser incluso inexistentes. De ahí que las imágenes funcionales y moleculares de la Medicina Nuclear tengan unas indicaciones precisas, de modo que deben considerarse siempre como complementarias y no competitivas de las técnicas de imagen estructural.

Hoy día la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) es la técnica reina de la Medicina Nuclear. Los paradigmas expuestos en el párrafo anterior se manifiestan en esta técnica con la máxima claridad. Básicamente consiste en el registro en imágenes de la distribución orgánica de moléculas marcadas con Radioisótopos Emisores de Positrones. Estos Radioisótopos son productos de Ciclotrón y de semiperiodo físico corto, lo que obliga a una gran proximidad entre el Ciclotrón y los sistemas de detección, denominados por regla general como Cámaras de Positrones.

Históricamente, los nombres y hechos más sobresalientes que han influido en el desarrollo de la Medicina Nuclear fueron el descubrimiento de los Rayos X por Roentgen en 1895; el descubrimiento de la Radiactividad por Becquerel en 1896; el descubrimiento del positrón en 1930; el descubrimiento de la radiactividad artificial por Irene Curie y Frederic Joliot en 1932; la invención del Ciclotrón por Lawrence entre 1930 y 1936; la instalación del primer Ciclotrón en un centro médico tuvo lugar en 1955 en el Hospital de Hammersmith en Londres; la primera cámara de positrones fue creada en 1961 por Robertson y Yamamoto; finalmente, la aplicación de algoritmos de reconstrucción de imágenes tomográficas por Ter-Pogossian en 1975.

El desarrollo de la instrumentación dedicada a PET ha sufrido desde sus comienzos una considerable dependencia de otras disciplinas científicas como la Física de Partículas y Materiales, la Electrónica o la Ingeniería Informática. Poco después de la invención del Ciclotrón por Lawrence en 1931 se reconocía el interés de algunos isótopos emisores de positrones para el estudio de fenómenos biológicos debido a la presencia natural de sus correspondientes elementos estables en moléculas orgánicas. Sin embargo sus cortos períodos de semidesintegración de estos isótopos representaron una barrera insalvable para la tecnología de la época. No fue hasta la década de los 50 cuando aparecen los primeros informes referentes a las posibilidades que ofrecía la aniquilación de los positrones para la obtención de imágenes médicas, debido a que diferentes grupos de trabajo desarrollaron dispositivos capaces de generar imágenes mediante el uso de positrones. El impulso definitivo para el desarrollo de los tomógrafos PET se produjo en los años 70 gracias a la utilización de un equipo que marcaría el comienzo de una nueva etapa en la historia de la imagen médica, el escáner de tomografía computarizada de rayos X o CT, por parte de Hounsfield y Ambrose. Desde ese momento se podían obtener imágenes tomográficas reales calculadas matemáticamente a partir de conjuntos de proyecciones recogidas desde diferentes ángulos alrededor del paciente.

Este hecho también definió un nuevo período para la PET con la aparición del primer escáner PET desarrollado por Phelps y Hoffman (112) que serviría de diseño base para lo que sería el primer tomógrafo PET de uso humano (ECAT 1974). Posteriormente se sucedieron importantes mejoras como la sustitución de la geometría hexagonal y octogonal de los detectores por otra más eficiente de diseño circular o la introducción de cristales de Bigermanato de Bismuto (BGO) para sustituir el INa, la aparición del bloque detector o más recientemente el descubrimiento de los cristales de Ortosilicato de Lutecio (LSO) y Ortosilicato de Gadolinio (GSO) (113-115). Las características físicas de cada uno de ellos quedan reflejadas en la Tabla VIII.

**Tabla VIII.**

	<b>INa</b>	<b>BGO</b>	<b>LSO</b>	<b>GSO</b>
<b>Densidad (g/cc)</b>	3.67	7.13	7.40	6.71
<b>Nº atómico efectivo</b>	50	74	66	59
<b>Tiempo de decay luz (ns)</b>	230	300	40	60
<b>Producción de luz (% INa)</b>	100	15	75	16

*Ruiz JA, et al. (113)*

## **5.2. ASPECTOS TÉCNICOS (116, 117).**

Actualmente, tanto los Ciclotrones como los Sistemas de Detección (Tomógrafos PET) han sido optimizados considerablemente, alcanzando el desarrollo suficiente como para pasar de la investigación a la rutina clínica (119).

El creciente uso de las aplicaciones clínicas de este procedimiento, fuera del campo de la investigación pura, se ha visto favorecido por el desarrollo de la:

1.- Tecnología afín, con una mejora en la resolución de imagen y la creación de sistemas de detectores de coincidencia sobre gammacámaras convencionales (no PET dedicadas), lo que supone una mayor difusión de su empleo en Servicios de Medicina Nuclear tradicionales.

2.- Posibilidad de marcar radiactivamente sustratos metabólicos con átomos biológicamente ubicuos (Carbono, Oxígeno, Nitrógeno...), lo que permite la obtención de información fisiopatológica directa.

El equipo para la realización de la PET se compone de (116, 117):

1. Ciclotrón. Es la unidad de producción de radionúclidos emisores de positrones (Gráficos 3 y 4). Ello se consigue mediante el bombardeo de una sustancia blanco con partículas subatómicas convenientemente aceleradas: protones (núcleos de hidrógeno) y deuterones (núcleos de Hidrógeno pesado). El blanco puede llenarse de un líquido o un gas, y el material elegido condicionará el tipo de reacción nuclear y el radionúclido que se obtendrá. En la Tabla IX se resumen algunas de las reacciones nucleares empleadas para la obtención de los isótopos emisores de positrones más utilizados en tomografía por emisión de positrones.

**Tabla IX.**

	<b>C-11</b>	<b>N-13</b>	<b>O-15</b>	<b>F-18</b>
<b>REACCIONES NUCLEARES</b>	$^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$	$^{16}\text{O}(p,\alpha)^{13}\text{N}$	$^{14}\text{N}(d,n)^{15}\text{O}$	$^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$
	$^{10}\text{B}(d,n)^{11}\text{C}$	$^{13}\text{C}(p,n)^{13}\text{N}$	$^{15}\text{N}(p,n)^{15}\text{O}$	$^{20}\text{Ne}(d,\alpha)^{18}\text{F}$
	$^{11}\text{B}(d,2n)^{11}\text{C}$	$^{12}\text{C}(d,n)^{13}\text{N}$		$^{16}\text{O}(\alpha,pn)^{18}\text{F}$
	$^{11}\text{B}(p,n)^{11}\text{C}$			$^{19}\text{F}(p,pn)^{18}\text{F}$
	$^{12}\text{C}(p,pn)^{11}\text{C}$			

*Principales reacciones nucleares para la producción de isótopos emisores de positrones.*

Los ciclotrones debido a la alta energía de los radionúclidos que producen tienen que estar blindados. Este blindaje lo pueden tener los propios ciclotrones, los llamados autoblandados (Gráfico 3), o bien el blindaje lo puede tener la habitación donde estén ubicados (Gráfico 4).



**Gráfico 3.**



*Ciclotrón con su autoblandaje.*

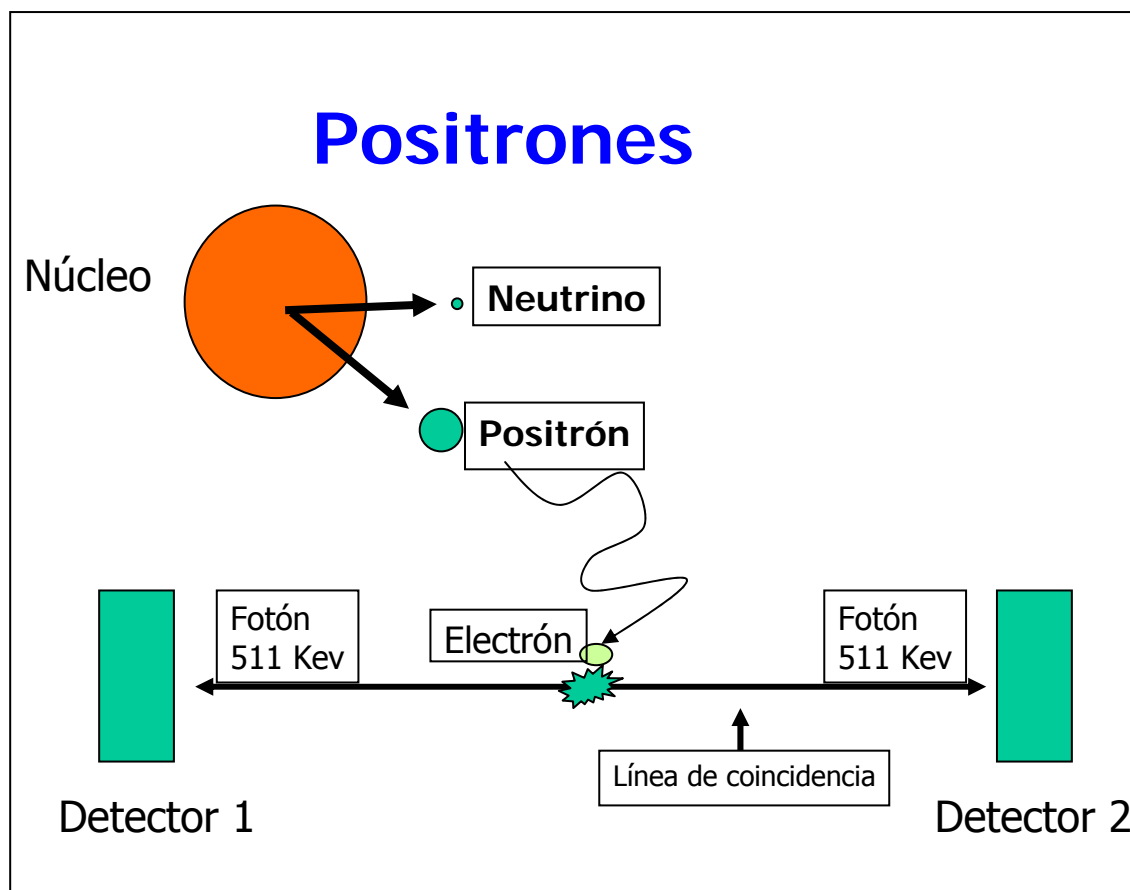
**Gráfico 4.**



*Ciclotrón sin blindaje*

Los positrones son las antipartículas de los electrones (iguales propiedades pero con carga distinta). Se forman a partir de la desintegración de núcleos con gran número de protones con relación al de neutrones, emitiendo un positrón ( $\beta^+$ ) y un neutrino ( $\bar{\nu}$ ). El  $\beta^+$  va perdiendo energía en la nube de electrones, hasta que uno de ellos lo captura, se produce así el fenómeno denominado *aniquilación*, convirtiéndose en dos fotones de igual dirección y sentidos opuestos y con una energía de 511 Kev. Ver Gráfico 5.

**Gráfico 5.**



Los radionúclidos producidos en el ciclotrón, debido a su corto período de semidesintegración, deben marcar a los radiofármacos en un laboratorio de radiofarmacia junto a dichos ciclotrones. Los radionúclidos más utilizados en tomografía por emisión de positrones, como se dijo anteriormente, son el C-11, N-13, O-15 y F-18. Las características físicas más relevantes de cada uno de ellos quedan resumidas en la Tabla X. Debido a su período de semidesintegración y características físicas y químicas, el radionúclido más interesante es el F-18. Los radiofármacos marcados con el F-18 pueden ser distribuidos a centros en los que solo dispongan del tomógrafo PET, ya que el semiperíodo de casi 110 minutos permite su transporte aunque estén separados del centro de producción por centenares de kilómetros.

**Tabla X.**

ISÓTOPO	T <sub>1/2</sub> (MIN)	POSITRONES			FOTONES			Alcance (mm)
		nº	%	E <sub>β+</sub> (KeV)	nº	%	E <sub>β+</sub> (KeV)	
<b>C-11</b>	20.4	1	99.7	960	2	193.46	511	4.1
<b>N-13</b>	9.9	1	99.8	1198	2	199.61	511	5.4
<b>O-15</b>	2.0	1	99.9	1732	2	199.80	511	8.2
<b>F-18</b>	109.6	1	96.73	634	2	193.46	511	2.4

*Principales características de los radionúclidos emisores de positrones de uso clínico.*

2. Unidad de Procesamiento Radioquímico. Una vez obtenido el radionúclido debe de ligarse (marcar) a un compuesto químico / bioquímico determinado que sea adecuado para la administración al paciente. Este proceso de marcaje de la sustancia metabólicamente activa con el radionúclido emisor de positrones se lleva a cabo de una forma totalmente automática en unos módulos de síntesis (Gráfico 6) perfectamente blindados para proteger al operador de la radiación.

**Gráfico 6.**

*Módulo de síntesis de radiofármacos PET.*

Estos procedimientos son los propios de la especialidad de Radiofarmacia y conllevan todos los controles de calidad exigibles a la producción de radiofármacos (los cuales son considerados en la legislación vigente como *especialidades farmacéuticas*): pureza radionucleídica y radioquímica, control de la esterilidad, ausencia de pirógenos, pH...

El factor limitante de todo el proceso es el tiempo de desintegración (semiperiodo) del radionúclido producido que condiciona el intervalo desde su producción hasta la administración al paciente. Habitualmente este intervalo no debe de sobrepasar las dos horas.

Dada la corta vida media de los radionúclidos emisores que se emplean y las altas energías de los isótopos, la unidad de procesamiento radioquímico habitualmente realiza todas las tareas de forma automática.

3. Cámara de Positrones. Es el sistema "lector" de la información emitida por el radiofármaco introducido en el paciente, esta información fundamentalmente procede de la biodistribución del mismo en los distintos órganos explorados (relación órgano / tejido diana).

Físicamente consiste en una serie de cristales detectores (habitualmente de Bigermanato de Bismuto BGO, Ortosilicato de Lutecio LSO, Ortosilicato de Gadolinio GSO...) capaces de:

- Convertir la interacción Radiación /Materia (cristal) en un estímulo luminoso, el cual se puede procesar electrónicamente.
- Discriminar fotones procedentes del órgano diana, que se reciben de forma coincidente en una geometría precisa (opuestos 180°).

En la práctica se emplean dos tipos de cámaras:

- Cámaras diseñadas específicamente para detección de positrones, denominadas coloquialmente como "PET-dedicadas". (Gráfico 7).

**Gráfico 7.**

*Cámara PET "dedicada".*

- Gammacámaras convencionales dotadas de unas modificaciones técnicas (principalmente el cristal detector y la electrónica capaz de discriminar la coincidencia) y que se denominan "Cámaras de Coincidencia".

4. Ordenador. Se necesita un potente ordenador que sea capaz de manejar datos de más de 140 MB por paciente. En definitiva, es necesario para el almacén de datos, reconstrucción de imágenes, visualización de la exploración, y análisis de la misma: visual, semicuantitativo, cuantitativo, para finalmente elaborar los informes.

### 5.3. FUNDAMENTOS FARMACOLÓGICOS Y BIOQUÍMICOS DE EMPLEO.

#### 5.3.1. Aspectos radiofarmacológicos.

La PET se basa en la utilización de radiotrazadores marcados con isótopos emisores de positrones que permitan visualizar *in vivo* diversos procesos fisiológicos o fisiopatológicos. De este modo, es posible monitorizar la evolución temporal de la distribución regional de la concentración de un trazador tras la administración de un compuesto marcado.

Para su aplicación *in vivo*, las características ideales que debe presentar un radiofármaco PET son (117):

- Fácil penetración en el tejido diana.
- Baja absorción inespecífica.
- Elevada afinidad por su sitio de unión.
- Disociación suficientemente lenta del lugar de unión como para detectar dicha unión tras la eliminación del compuesto unido inespecíficamente y del presente en el *pool vascular*.
- Metabolización escasa (o nula) para facilitar el modelado matemático.

La PET permite estudiar, visualizar y cuantificar múltiples procesos bioquímicos y fisiopatológicos tales como el metabolismo energético, la tasa de síntesis proteica, la proliferación celular, la actividad enzimática, la tasa de oxígeno, el metabolismo  $\beta$ -oxidativo, el pH intracelular, el flujo sanguíneo, la transmisión de señales e incluso la expresión génica y su regulación, entre otros. Pero además es posible mediante PET analizar la densidad de receptores de una zona concreta, la cinética de la unión receptor ligando o enzima-sustrato, la afinidad de un compuesto por un receptor determinado, o el efecto de un fármaco en cualquiera de los procesos fisiológicos previamente referidos. A pesar de esta gran diversidad, y mediante una simplificación que quizás pudiera resultar excesiva, se pueden clasificar los radiofármacos PET en tres grandes grupos:

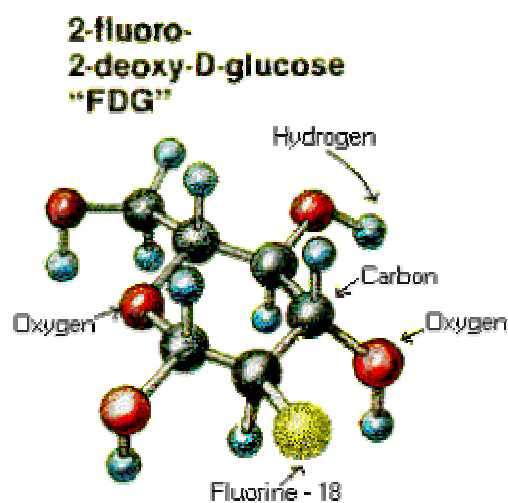
1. Sustratos de vías metabólicas.
  - 1.1. Glicolisis:
    - 1.1.1.  $^{18}\text{F}$ -FDG
  - 1.2.  $\beta$ -oxidación:
    - 1.2.1.  $^{11}\text{C}$ -Palmitato.
    - 1.2.2.  $^{11}\text{C}$ -acetato.
    - 1.2.3.  $^{18}\text{F}$ THA (ácido fluoro-6-tio-heptadecanoido).
  - 1.3. Síntesis de DNA:
    - 1.3.1.  $^{11}\text{C}$ -Timidina.
    - 1.3.2.  $^{18}\text{F}$ -Timidina.
  - 1.4. Síntesis de Proteínas:
    - 1.4.1.  $^{11}\text{C}$ -Metionina.
    - 1.4.2.  $^{18}\text{F}$ -tirosina.
  
2. Ligandos de interactúan selectivamente en un proceso de neurotransmisión.
  - 2.1. Sobre receptores dopaminérgicos  $\text{D}_2$ :
    - 2.1.1.  $^{11}\text{C}$ -raclopride.
    - 2.1.2.  $^{11}\text{C}$ -N-metil-epiperona.
  - 2.2. Sobre receptores muscarínicos:
    - 2.2.1.  $^{11}\text{C}$ -metilquinuclidinil banzilato (MQNB).
  - 2.3. Sobre receptores alfa y beta adrenérgicos:
    - 2.3.1.  $^{18}\text{F}$ -fluorometaraminol.
    - 2.3.2.  $^{11}\text{C}$ -hidroxiefedrina.
    - 2.3.3.  $^{18}\text{F}$ -fluorodopamina.
  
3. Radiofármacos para la medida del flujo sanguíneo regional.
  - 3.1. Difusibles.
    - 3.1.1.  $\text{H}_2^{15}\text{O}$ .
  - 3.2. Extraíbles.
    - 3.2.1.  $^{82}\text{Rb}$ idio.
    - 3.2.2.  $^{13}\text{N}$ -amoníaco.

### 5.3.2. Fundamentos Bioquímicos.

El radiofármaco más ampliamente utilizado en el campo de la Oncología es la  $^{18}\text{F}$ - Flúor-2-deoxi-D-Glucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG) (120). Las razones para este hecho asientan en la rapidez de su síntesis, las características metabólicas de la molécula en sí mismas y a su gran aplicabilidad en el amplio espectro clínico de patología oncológica.

$^{18}\text{F}$ -FDG es un análogo estructural de la D-Glucosa (ausencia de un grupo OH en la posición 2) (Gráfico 8).

Gráfico 8.



A pesar de esta diferencia estructural es transportada al interior de la célula tumoral, al igual que la glucosa, por receptores de membranas de dos tipos:

1. Transportadores  $\text{Na}^+$ /Glucosa (SGLT1 Y SGLT2): que transportan contra gradiente de concentración. SGLT1 que se encuentran mayoritariamente en el intestino delgado y túbulo contorneado proximal de la nefrona, mientras que los SGLT2 se localizan principalmente en el túbulo contorneado distal. Ambos se expresan incluso con baja concentración molar de glucosa.

2. Aquellos que facilitan el paso a favor de gradiente (difusión pasiva facilitada). Se denominan *Glut1 al Glut5*. Están compuestos de 12 elementos transmembrana. En el caso de que el lugar de fijación de la glucosa estuviera ocupado por algún otro azúcar, cambia la configuración de la proteína y no permite que pase más glucosa.



En la Tabla XI, se exponen las características fundamentales de cada uno de los receptores de membrana para la FDG.

**Tabla XI.**

SISTEMA TRANSPORTADOR	LOCALIZACIÓN	Nº DE AMINIÁCIDOS	CROMOSOMA	CINÉTICA	SENSIBILIDAD A LA INSULINA
<b>1.- Na<sup>+</sup>/glucosa</b>				Transporte contra gradiente	
SGLT1	Intestino delgado	664	22		
SGLT2	TCP TCD				
<b>2.- Difusión facilitada</b>				Transporte pasivo a favor de gradiente	
Glut-1	Hematíes, Cerebro, Riñón, Colon, Tejido fetal, Placenta.	492	1		(-)
Glut-2	Hígado, Células beta, Riñón, Intestino delgado.	524	3		(-)
Glut-3	Músculo fetal, Cerebro, Placenta, Riñón.	496	12		(-)
Glut-4	Músculo cardíaco, músculo esquelético, células grasas.	509	17		(+)
Glut-5	Intestino delgado.	501	1		(-)

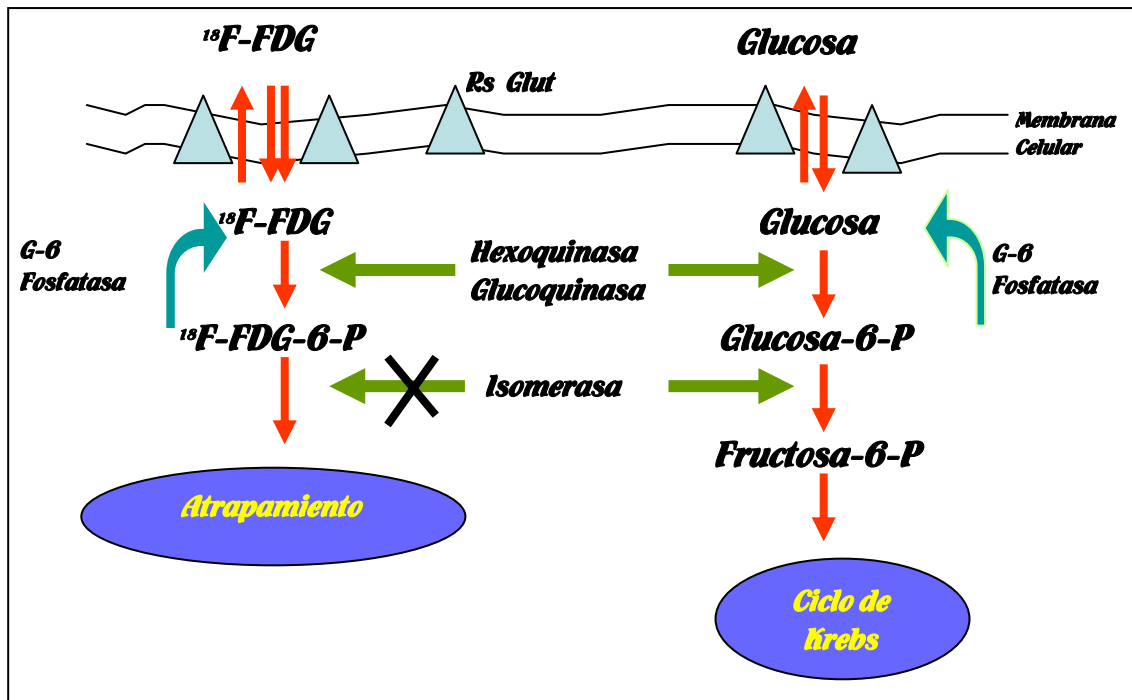
*Características fundamentales de los receptores de membrana para la glucosa (y la FDG).*

El transporte de la FDG a través de la membrana celular, además de estar afectada por el funcionamiento y número de estos receptores, lo está por los niveles de insulina. Se ha visto que altos niveles de insulina, aumentan la expresión de los receptores Glut-4 en músculo esquelético y corazón, de ahí el uso de la sobrecarga oral de glucosa en los estudios miocárdicos (120).

Una vez dentro de la célula, la FDG es fosforilada por la hexoquinasa produciendo la 18F-2-DG-6P que es un derivado intermedio con mayor polaridad, que no atraviesa libremente la membrana celular y que permanece atrapado por la célula tumoral. Sin embargo, ésta podría pasar a frutosa-6P e incorporarse al ciclo de Krebs o entrar en la vía de la glucogenogénesis como hace la glucosa-6P gracias a una isomerasa, pero este enzima no puede actuar sobre la 18F-2-DG-6P. La 18F-2-DG-6P podría ser defosforilada mediante la Glucosa-6-Fosfatasa, pudiendo en este caso atravesar de nuevo la membrana celular hacia el espacio intersticial.

Sin embargo, esta reacción ocurre con relativa lentitud, especialmente en la célula tumoral (que habitualmente carecen de esta enzima). De esta forma se produce un atrapamiento metabólico en el interior de la célula de la  $^{18}\text{F}$ -2-DG-6P, de forma que los positrones emitidos en la desintegración del [ $^{18}\text{F}$ ] pueden ser detectados desde el exterior estudiando su distribución "in vivo" (121). (Gráfico 9).

Gráfico 9.



El comportamiento de las células tumorales ante la  $^{18}\text{F}$ -FDG es algo distinto al de las células normales, por lo que lo hace especialmente útil en el estudio de los procesos oncológicos. Se han estudiado diferentes mecanismos que hacen que este radiofármaco motive un gran contraste entre la célula normal y la célula tumoral. Estos han sido (118):

- Aumento de la expresión de las moléculas transportadoras de Glucosa (receptores GLUT) en la superficie de la célula tumoral. En la célula tumoral la Glucosa (y por tanto la  $^{18}\text{F}$ -FDG) es transportada con mayor rapidez, ya que existe una mayor necesidad de la misma con una disminución del cociente metabólico (consumo oxígeno / glucosa) lo que indicaría una predominancia del metabolismo anaeróbico de la glucosa ya que el aporte de oxígeno no crece tanto como el número de células.

- Aumento de los niveles / actividad de la hexoquinasa.

- Reducción de los niveles de Glucosa-6-Fosfatasa respecto a la mayoría de los tejidos normales (¿desdiferenciación tumoral?).

Por regla general, la adquisición de las imágenes tiene lugar a los 45-60 minutos de la inyección intravenosa del radiofármaco, tiempo necesario para que todo el proceso metabólico descrito anteriormente tenga lugar.

#### **5.4. ANÁLISIS DE LAS IMÁGENES.**

Una vez adquiridas y procesadas las imágenes obtenidas de la biodistribución de la  $^{18}\text{F}$ -FDG, éstas pueden ser analizadas fundamentalmente de dos formas:

- Análisis visual. Es la más usada en la práctica clínica. Se identifican normalmente los tumores como zonas de aumento de acúmulo de FDG, es decir, zonas hipercaptantes respecto al tejido sano circundante.
- Análisis semicuantitativo. Tras el proceso de adquisición y reconstrucción de un estudio PET se obtienen unas imágenes en las que el valor de cada píxel de la matriz imagen es proporcional a la concentración de actividad del radiofármaco en la zona correspondiente del paciente estudiado. Esto es posible si el proceso de adquisición y reconstrucción es adecuado, es decir, incluye correcciones tales como la normalización del equipo detector, el *decay* radiactivo del radionúclido estudiado, la atenuación del paciente, la radiación dispersa, las coincidencias accidentales, el tiempo muerto... El valor de cada píxel de la imagen puede ser leído o medido en una escala que se corresponde a concentración de actividad ( $\text{Bq}/\text{cm}^3$ ). De esta forma la cuantificación puede estar basada en los índices que relacionan la actividad de la lesión con la dosis inyectada y el peso corporal (SUV o standardized Uptake Value, DAR o Dose Uptake Ratio), o con la actividad en otra zona de referencia, siendo el más usado el cociente Tumor/Fondo.

El SUV es el índice semicuantitativo más utilizado. Fue descrito por Haberkorn et al (122) y se define como el cociente entre la concentración de  $^{18}\text{F}$ -FDG en el tumor en  $\text{nCi}/\text{g}$  y la dosis inyectada en  $\text{nCi}$  dividida por el peso corporal en gramos. El resultado, al realizar la ecuación de magnitudes, vemos que es adimensional.

$$\text{SUV} = \frac{\frac{\text{Dosis administrada corregida por desintegración}}{\text{Actividad en el tumor}}}{\frac{\text{Dosis inyectada al paciente}}{\text{Peso del paciente}}}$$

En los valores del SUV intervienen numerosos factores, por lo que cada centro PET suele establecer sus valores normales, difícilmente comparables si no se unifican los criterios. En el SUV de los acúmulos patológicos influye la resolución espacial de la cámara PET, de modo que el efecto de volumen parcial disminuye los valores de captación en lesiones de <10-15 mm de diámetro. Biológicamente, el SUV depende de la cantidad de grasa como parte del peso corporal, pues el compartimento de la grasa corporal prácticamente no pertenece al volumen de distribución de la FDG.

Otro factor que influye sobre el SUV son los niveles de glucemia, así, la hiperglucemia baja la captación de FDG en lesiones malignas, pero no en procesos inflamatorios (123). Finalmente, la actividad de la FDG en los tejidos también se va a ver influenciada por el intervalo entre la inyección del trazador y la adquisición de las imágenes, de forma que en los tejidos normales disminuirá conforme pase el tiempo aumentando así el contraste de las lesiones malignas, de forma que el SUV de las mismas también aumenta (124, 125).

Con el cálculo del valor del SUV de una determinada lesión se pretende obtener una ayuda en la valoración del grado de su malignidad o en la discriminación de lesiones malignas de benignas.

En general a mayor valor de SUV, mayor probabilidad de malignidad en una región concreta, estando el punto de corte entre la benignidad y malignidad en 2.5 (124b). No obstante estos valores en muchas circunstancias no se cumplen. Cabe destacar que la  $^{18}\text{F}$ -FDG es captada también por macrófagos, tejidos de granulación y células inflamatorias, lo que puede generar dificultades para distinguir entre tejido tumoral y reactivo inflamatorio. Esta situación ha invitado a numerosos grupos de trabajo (124b, 124c) a considerar las cifras absolutas de SUV estimado como una herramienta siempre complementaria al análisis visual de las imágenes. De hecho, se han descrito valores de SUV para lesiones consideradas como falsamente positivas tan amplios como 0.95 hasta 9.2 y por el contrario valores de adenopatías negativas con un SUV de 2.8 (124c).

En la práctica para ganar especificidad deben de utilizarse algoritmos de procesamiento semicuantitativo y un conocimiento preciso de los patrones de distribución normal y patológica de la  $^{18}\text{F}$ -FDG.

### **5.5. UTILIDAD EN ONCOLOGÍA.**

Las aplicaciones de la PET en Oncología están experimentando en estos últimos años un enorme crecimiento y desarrollo que se mantiene en la actualidad. No obstante, no existe un acuerdo general unánime acerca cuáles pueden ser las indicaciones en las que su uso puede resultar rentable desde un punto de vista coste-eficiente. En la actualidad existen numerosos esfuerzos en investigación dirigidos en esta dirección, tanto por la comunidad científica en sí misma como por parte de diversas instituciones vinculadas a la toma de decisiones de tipo asistencial. Esta situación también se vive en nuestro entorno sanitario, de hecho (en Andalucía concretamente), el empleo clínico de la FDG-PET se encuentra bajo la tutela de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias dependiente a su vez de la Consejería de Salud.

Sin entrar en las reflexiones que pudieran realizarse a este respecto (que consideramos fuera del objeto de esta introducción), nos permitimos sintetizar algunos aspectos relativamente consensuados de su empleo en Oncología, y para ello recogemos lo expuesto por Abdel-Dayem et al (126), que considera que existe suficiente evidencia en el uso de la PET en Oncología en las siguientes situaciones:

- Diagnóstico diferencial benignidad-malignidad (126). Cuando se detecta una lesión tumoral, la primera pregunta es si esta lesión es benigna o maligna. Muchas veces la respuesta es fácil de hallar, pero en ocasiones se requieren procedimientos agresivos para obtener una muestra de tejido con la que hacer el diagnóstico. Además, las técnicas de imagen estructural están muy limitadas a la hora de hacer esta diferencia.

La captación de FDG es mucho más elevada en las lesiones malignas que en las benignas. Así, se podrían evitar un gran número de maniobras invasivas encaminadas a realizar este diagnóstico diferencial.

- Estadificación (126). Una vez diagnosticada la existencia de una lesión maligna, se ha de realizar un estudio de extensión, antes de decidir el protocolo terapéutico a aplicar. Se han de investigar el alcance de la lesión primaria y todas las posibles localizaciones secundarias

Las exploraciones de imagen estructural suelen ser poco específicas puesto que las alteraciones morfológicas detectadas (aumento de tamaño ganglionar, lesión osteolítica, área con alterada atenuación de rayos X o con distinta densidad de protones respecto a su entorno...) no lo son. Además, salvo algunas técnicas (como la gammagrafía ósea) que son capaces de rastrear todo el cuerpo, las demás solo son capaces de hacerlo de una parcela determinada de la anatomía.

La PET con FDG permite estudiar en una sola exploración la totalidad del organismo, pudiendo ser una alternativa unitaria a la multiplicidad de exploraciones que ahora se efectúan.

Del mismo modo, en algunos tumores se plantea la necesidad de realizar una re-estadificación en determinados momentos de la historia natural de la enfermedad, tras uno o varios intentos terapéuticos. También en este caso podríamos volver a aplicar los mismos razonamientos.

- Localización del lugar óptimo para biopsia (126). Ni el tumor primitivo ni sus localizaciones secundarias son biológicamente homogéneos. Con frecuencia existen en las masas tumorales zonas con mayor o menor densidad y vitalidad celular. Junto a estas áreas de tejido viable y en crecimiento, pueden coexistir otras de células hipóxicas, con crecimiento limitado, y otras de necrosis o quísticas.

La captación de FDG indica viabilidad celular, pudiendo ser útil para definir el lugar más idóneo para la toma de biopsia.

- Predicción del grado de malignidad y pronóstico (126). Es un dato de gran importancia, sobre todo en algunos tumores, donde es decisivo a la hora de seleccionar el tipo de terapia a aplicar (como es el caso de los tumores cerebrales).

La captación de FDG en los tumores guarda relación con su grado de malignidad (119), por lo que su uso en estos tumores supondría el modular el tratamiento y evitar en algunos casos maniobras diagnósticas y terapéuticas invasivas.

- Evaluación de la respuesta al tratamiento (126). La naturaleza y gravedad de la enfermedad oncológica requiere de la utilización de tratamientos muy agresivos. Estos tratamientos en ocasiones son ineficaces, pero esta ineficacia no se puede demostrar hasta meses después de iniciar la terapia. Los métodos utilizados hasta ahora para esta evaluación eran fundamentalmente técnicas morfológicas de imagen. Éstas tardan a veces meses en demostrar las posibles variaciones en tamaño de las masas tumorales.

Hay suficientes datos que ponen en evidencia que la respuesta metabólica de un tumor a la terapia es mucho más precoz que la respuesta morfológica. La PET con FDG parece que en tan solo una semana de tratamiento es capaz de predecir la eficacia o ineficacia de un determinado tratamiento.

Sin embargo, cuando el tratamiento radioterápico no se realiza de modo aislado, sino asociado a hipertermia, parece que la PET encuentra más dificultades para monitorizar la respuesta.

- Estudio de la naturaleza de una masa residual (126). Tras la terapia, en el lecho tumoral pueden quedar masas residuales. Se trata de fibrosis en las que resulta morfológicamente imposible discernir si existe o no tumor residual. La fijación de FDG a las células neoplásicas viables, metabólicamente activas, permite en muchas ocasiones realizar esta diferenciación de gran valor clínico (127).

- Diferenciación entre recurrencia y radionecrosis (126). De nuevo este dilema es insalvable para las técnicas de imagen estructural. Su principal ubicación son los tumores cerebrales tratados con radioterapia. La FDG PET puede ser de nuevo de gran ayuda en estos casos.

- Detección de recurrencia (126). La sospecha de recurrencia suele venir originada por un empeoramiento clínico o un dato bioquímico como la elevación de un marcador tumoral. La confirmación de esta recurrencia y su ubicación no es fácil y habitualmente origina una cadena de exploraciones repetidas y controles clínicos, hasta que se llega a un diagnóstico definitivo. La PET con FDG puede permitir realizar fácilmente y rápidamente esta confirmación.

- Planificación y delimitación del campo de radioterapia (126). Con las nuevas tecnologías aplicadas a las exploraciones PET, y concretamente con la puesta en uso de los nuevos equipos híbridos PET y TAC, se abre un nuevo campo de uso en oncología. Como se ha remarcado antes, la heterogeneidad de las masas tumorales es grande, conviviendo células tumorales viables con células fibróticas y necrosis. Esta heterogeneidad se hace más patente en los casos de las recidivas y masas ya tratadas.

Cuando se va a planificar la radioterapia sobre estas zonas, siempre se hace en base a la masa que es detectada por las técnicas estructurales, por lo que el campo de irradiación suele ser más grande que la masa de tumor viable, con el consiguiente aumento de efectos secundarios.

Con la nueva tecnología híbrida PET-TAC se puede dibujar el campo de irradiación con más exactitud, ya que tan solo la parte viable de la masa detectada por la TAC será la que entre en el campo de irradiación.



## **6. TRATAMIENTO DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS.**

Tras el establecimiento del diagnóstico y la estadificación clínica del CPCNP, una información subsidiaria importante para el paciente, es el intento de predecir de algún modo el curso clínico del proceso, y (en lo posible) una estimación de la supervivencia del paciente. Estos factores se interrelacionan a su vez (basando la toma de decisión) con la elección del tratamiento a seguir (que a su vez determinará en parte la evolución clínica).

### **6.1. FACTORES PRONÓSTICOS PRETRATAMIENTO.**

#### **6.1.1. Estadios I, II y III potencialmente resecable.**

El principal factor clínico pronóstico en estos estadios precoces de la enfermedad es el tamaño tumoral o la presencia o no de extensión linfática. Otros factores clínicos de mal pronóstico son: la edad superior a 60 años, género masculino o el realizar una resección en cuña frente a una neumectomía o lobectomía (128). Pese a que el subtipo histológico no ha demostrado aportar una información pronóstica adicional de consistencia (129), una característica biológica del tumor como es la expresión de mucina, ha demostrado ser un factor de mal pronóstico (130, 131). La mucina disminuye la agregación de las células tumorales y puede facilitar la diseminación metastásica.

Con independencia de lo antedicho, el estadio clínico sigue siendo la principal herramienta pronóstica (132).

#### **6.1.2. Enfermedad avanzada (estadio III irresecable y estadio IV).**

Debido a que la supervivencia a los 5 años en estos pacientes con enfermedad avanzada es poca, la estadificación TNM no es valorable en el manejo pronóstico dentro de estos grupos. Los factores pronósticos más importantes son el estadio pretratamiento, estado general del paciente y la pérdida de peso (133). La lactato deshidrogenasa sérica, un factor predictivo para la supervivencia en el cáncer de pulmón y en muchos otros tumores, parece, incluso, ser una variable independiente de la supervivencia. Sin embargo, el uso de quimioterapia ha demostrado ser un factor pronóstico importante (134). El subgrupo histológico, al igual que en los estadios iniciales, no es un factor pronóstico de importancia.

El hecho de que las lesiones metastásicas se localicen en un sitio o en otro repercute de forma positiva o negativa en el pronóstico, es un tema que aún hoy es controvertido. Las metástasis óseas y hepáticas se han relacionado con frecuencia como predictoras de una corta supervivencia. Por otro lado, el número total de lesiones metastásicas o la carga tumoral total, se ha demostrado que tiene influencia desfavorable sobre el pronóstico (70).

## 6.2. TRATAMIENTO DE LOS ESTADIOS PRECOCES DEL CPCNP.

La definición del estadio precoz del carcinoma pulmonar de células no pequeñas incluye a aquellos tumores de células escamosas menores de dos centímetros, endoscópicamente en la superficie, con los márgenes claramente visibles y que no tiene invasión bajo el cartílago bronquial, estudiado tanto por histopatología como por técnicas de imagen de alta resolución.

Tradicionalmente, el único tratamiento válido para estos pacientes era la resección quirúrgica. Incluso cuando son de tan pequeño tamaño, en el 70% de los casos se requiere una lobectomía mientras que en el 30% restante es necesario una bilobectomía o una neumectomía (135).

Sin embargo, existen pacientes con una reducida reserva cardiopulmonar los cuales no son candidatos a ninguna de las intervenciones quirúrgicas anteriormente descritas. Además, del 1 al 4% de estos pacientes tienen otro tumor pulmonar sincrónico (136).

Como alternativa a los tratamientos quirúrgicos se han desarrollado las técnicas endobronquiales, las cuales preservan la función pulmonar. Dentro de éstas nos encontramos con:

- Terapia fotodinámica (PDT) (137). Se basa en la interacción de la zona fotosensible del tumor con la luz del láser. Esta interacción causa la muerte selectiva de las células tumorales. Esta técnica se utiliza como opción en aquellos pacientes que, por distintos motivos, no son candidatos a cirugía. La mayoría de los datos clínicos que se tienen de esta técnica, por tanto, proceden de este tipo de pacientes. Estudiando las distintas series, vemos que la técnica en pacientes con cáncer en estadios precoces consigue una remisión completa en aproximadamente un 75% de los casos (138).

- Braquiterapia endobronquial. Consiste en la colocación de una fuente radiactiva dentro o cerca de la tumoración endobronquial para provocarle una radiación local. El radionúclido más utilizado es el Iridio-192. En la serie de Marsiglia et al (139) sobre 34 pacientes se obtienen una respuesta completa a los 2 años en 85% de los mismos. La Braquiterapia puede ser utilizada como alternativa a la terapia fotodinámica (138).
- Electrocauterización. Es el tratamiento para los tumores endobronquiales más barato, en el que se utiliza una corriente eléctrica de alta frecuencia la cual genera calor debido a la resistencia tisular a su paso, con lo que es capaz de destruir tejido. En un estudio de tan solo 15 pacientes se obtuvo una respuesta completa en el 80% a los 22 meses (140). La electrocauterización puede ser una alternativa al tratamiento con terapia fotodinámica.
- Crioterapia. Es una técnica donde el tejido se destruye por enfriamiento. En un reciente estudio (141) con 35 pacientes se obtuvo una respuesta completa en el 91% de los pacientes. Al igual que para la Electrocauterización, esta técnica puede ser una alterativa a la terapia fotodinámica.
- Terapia con láser de Nd-YAG. Esta técnica ha sido utilizada ampliamente para el tratamiento paliativo de las obstrucciones bronquiales y ahora se ha utilizado para la ablación directa de las lesiones tumorales endobronquiales. Un estudio de Cavaliere et al (143) mostró una respuesta completa del 100% en 22 pacientes. Esta técnica no está indicada en tumores localizados en la pared bronquial paralelos al broncoscopio o en tumores que afectan a los pequeños bronquios debido al alto riesgo de perforación.

El seguimiento de estos pacientes tras la instauración de estos tratamientos conservadores, debe ser estrecho, monitorizando las posibles recurrencias y el desarrollo de tumores sincrónicos. De este modo, deben de realizarse broncoscopias cada 3-6 meses con luz blanca y con fluorescencia si es posible.

### 6.3. TRATAMIENTO DEL CPCNP EN ESTADIO I.

El estadio I del CPCNP se define, según la *American Joint Commission on Cancer*, como aquellos tumores T1 o T2 localizados en el parénquima pulmonar a más de 2 cm de la carina y que no invaden la pared torácica o la pleura. Además, no deben tener afectación linfática ni metástasis a distancia.

Desgraciadamente, hoy por hoy no se le puede asegurar a ningún paciente la curación en ningún estadio. De cualquier manera, no existe duda de que la supervivencia tras el tratamiento en esta enfermedad está directamente relacionada con el estadio y por tanto los pacientes en estadios precoces de la enfermedad son los que mejores alternativas de tratamientos curativos presentan. Por tanto, la elección de un tratamiento apropiado en estos pacientes es fundamental para presentarles una oportunidad de curación (143).

Aunque la mayoría de las recomendaciones de práctica clínica de la *American College of Chest Physicians* para el tratamiento en estos estadios está menos controvertida que para otros más avanzados, no dejan de ser dinámicas y están en continua revisión, sobre todo teniendo en cuenta que los continuos avances en los diagnósticos radiológicos, radioterapia y tratamientos sistémicos, pueden hacer que estas recomendaciones queden obsoletas en un futuro no muy lejano (143).

A día de hoy se acepta, en base a los estudios sobre el tema, que la resección quirúrgica es el tratamiento inicial en aquellos pacientes que no tienen contraindicación por otros motivos para la misma.

La quimioterapia como modalidad de tratamiento primario no ha sido suficientemente estudiada, pero la combinación de quimioterapia adyuvante y neoadyuvante no aporta beneficios en lo que a la supervivencia se refiere sobre la resección quirúrgica como único tratamiento (143, 144). Por el contrario, en aquellos pacientes en los que la resección del tumor ha dejado los bordes infiltrados, se está barajando la posibilidad de realizar radioterapia adyuvante (145). De igual modo, aquellos pacientes en los que la cirugía no es posible por problemas ajenos a su cáncer o porque simplemente la rechazan, la radioterapia es la alternativa más eficaz (143).

Otra de las controversias en el tratamiento quirúrgico de estos tumores es el tipo de resección quirúrgica a realizar, así, la *resección anatómica completa* consiste en la resección completa tanto de un lóbulo (lobectomía) como de un pulmón entero (neumectomía), las cuales incluye la disección y división de las estructuras vasculares y bronquiales del hilio, de esta forma, la porción contiene vasos y linfáticos; por otro lado, la *resección en cuña* se refiere a la extirpación de una porción no anatómica del pulmón, normalmente, como su nombre indica, una porción en cuña de parénquima con el tumor cercano a la pleura.

Otro de los métodos teóricamente no anatómicos es la segmentectomía, aunque sí que es una resección anatómica, ya que es la resección de un segmento broncopulmonar, la disección hilar normalmente no es requerida.

Ambos métodos de resección menor requieren la división del parénquima pulmonar a través de la vasculatura lobar, linfáticos y bronquios, aumentando teóricamente el riesgo de recurrencia local (146, 147). En adicción a los estudios anteriores, un nuevo trabajo de 1995 (148) demostró una supervivencia a los 5 y 10 años del 59% y 33% respectivamente, para aquellos pacientes a los que se les realizó una resección en cuña o segmentectomía; mientras que la supervivencia subía al 77% y 79% si se realizaba una resección anatómica completa.

Es importante a tener en cuenta en este tipo de pacientes la necesidad de explorar las estaciones ganglionares durante el acto operatorio. Sobre este tema además existen numerosas aproximaciones, desde no hacer exploración del mediastino, hasta la toma de muestra de ganglios mediastínicos de forma sistemática o en bloque junto a la grasa y otras estructuras. De cualquier forma no se han demostrado diferencias significativas en cuanto a morbilidad entre una técnica sistemática o la resección en bloque (149, 150). Por otro lado, hay que valorar si esta disección de los ganglios mediastínicos tiene efecto sobre la supervivencia, ya que los estudios sobre el tema son contradictorios (149).

Hay que tener en cuenta que muchos pacientes son sobreestadiados en el momento de la cirugía, ya que se han tomado muestras de ganglios que en el acto quirúrgico se han visto sospechosos de estar afectados (149). Otros autores han apuntado la posibilidad de realizar la disección del ganglio centinela para de este modo intentar obviar la disección sistemática (151, 152). Finalmente, la llegada de otras técnicas no invasivas más sensibles y específicas de estadificación como es el caso de la PET con FDG, puede llegar a hacer innecesaria la disección ganglionar mediastínica, que hoy por hoy se recomienda simplemente para realizar una más exacta estadificación (143).

## 6.4. TRATAMIENTO DEL CPCNP EN ESTADIO II.

El estadio II del CPCNP se define, según la *American Joint Commission on Cancer*, como aquellos tumores T1 o T2 con metástasis ganglionares N1 y sin metástasis a distancia (T1-2N1M0), o T3 sin afectación ganglionar (T3N0M0). El estadio IIA incluye a los tumores T1N1, el cual es una forma rara de presentación que tan solo se da en el 1-5% de los pacientes con CPCNP (88). El estadio IIB lo forman los tumores T2N1 y los T3N0, que por el contrario constituyen aproximadamente del 15 al 25% de los CPCNP (88).

### 6.4.1. Recomendaciones para el tratamiento en los estadios T1-2N1M0.

No existen estudios randomizados en los que se compare la lobectomía con la neumectomía, sino que los datos que se disponen proceden de estudios retrospectivos. En la mayoría de los estudios que comparan la lobectomía con la neumectomía (153-155) no obtienen unas diferencias significativas entre supervivencias ni recurrencias, mientras que la morbimortalidad es significativamente superior en el caso de las neumectomías. Por tanto, estos autores, a pesar de que las series de pacientes son cortas, prefieren realizar una lobectomía en estos pacientes.

El hecho de que estos pacientes tengan afectación de ganglios linfáticos hace que la proporción de recurrencias sea alta, por lo que se ha propuesto terapias adyuvantes para intentar mejorar la supervivencia.

- Radioterapia adyuvante. En aquellos pacientes en los que se ha hecho una resección completa del tumor con afectación N1, la radioterapia adyuvante puede controlar la enfermedad local y la recurrencia pero no mejora la supervivencia, por lo que no estaría indicado su uso de forma rutinaria (156).

- Quimioterapia adyuvante. Debido a que gran parte de los tumores resecaados en estadios tempranos acaban desarrollando metástasis a distancia, se han realizado numerosos estudios en los que se ha administrado tratamiento sistémico postoperatorio (157). Estos estudios concluyeron que la administración de la quimioterapia puede aumentar el período libre de enfermedad pero no la supervivencia por lo que su uso no se puede considerar estándar en estos momentos, tan solo en los pacientes incluidos en ensayos clínicos.

De igual modo, el tratamiento combinado de radioterapia y quimioterapia tampoco debe ser considerado un tratamiento estándar en estos pacientes (156).

- Terapia neoadyuvante. La terapia neoadyuvante puede tener beneficio sobre estos tumores debido a diferentes circunstancias: los pacientes tienen más probabilidad de completar la terapia propuesta; la quimioterapia puede tener mayor efecto sobre el tumor primario al tener intacta su vascularización; las posibles metástasis a distancia pueden ser tratadas más pronto; y finalmente la resección quirúrgica puede verse facilitada al disminuir el tamaño tumoral. Sin embargo, distintos estudios (158, 159) demuestran que no tienen efecto sobre la morbilidad ni la mortalidad por lo que no se debe considerar como tratamiento estándar en estos momentos.

#### **6.4.2. Recomendaciones para el tratamiento en los estadios T3N0M0.**

El estadio T3 que implica la invasión de la pared torácica, ésta tradicionalmente ha sido documentada mediante la TAC. En un estudio de Ratto et al (160) se vio que el signo más sensible para la detección de la afectación de la pared era la profusión sobre las costillas. Sin embargo, estos signos de profusión costal o engrosamiento de las costillas adyacentes no son lo suficientemente exactos para hacer el diagnóstico de invasión de la pared costal, por lo que tan solo se puede confirmar en el acto quirúrgico (156).

En cuanto al tipo de intervención a llevar a cabo, parece que lo que está claro es que hay que intentar hacer una resección completa, con márgenes negativos (R0), independientemente de la técnica (resección en bloque o resección extrapleural) que se realice (156, 160). De cualquier forma, la elección de una técnica u otra vendrá dada por la dificultad quirúrgica para dejar los bordes libres de tumor.

En cuanto a los beneficios de la radioterapia postoperatoria en los pacientes T3 con afectación de la pared torácica, no existen estudios randomizados que comparen la cirugía sola con la radioterapia adyuvante. No obstante, los estudios realizados sobre el tema concluyen que en los pacientes en los que se realizó una resección completa la radioterapia adyuvante no aumenta la supervivencia, mientras que sí puede ser útil en aquellos en los que la resección no lo pudo ser (156, 160-162).

La mitad de estos tumores T3 invaden el mediastino, tienen crecimiento hasta unos 2 cm de la carina o más raramente invaden el diafragma. Esto influye negativamente sobre el pronóstico, siendo peor que en los tumores periféricos (156). Evidentemente el tratamiento de elección es intentar hacer una resección completa, pero esto no siempre se consigue, por lo que en estos pacientes estaría indicada la radioterapia postoperatoria. Sin embargo, en aquellos pacientes en los que sí se consiguió una resección completa, no se ha demostrado el efecto beneficioso de la radioterapia adyuvante (156).

Los tumores con afectación de los bronquios principales suelen tener una alta frecuencia de afectación ganglionar mediastínica (163), por lo que antes de realizar la resección quirúrgica se debería de hacer una mediastinoscopia, ya que en el caso de que fuera positiva ya contraindicaría la cirugía como abordaje terapéutico inicial (156).

### **6.5. TRATAMIENTO DEL CPCNP EN ESTADIO IIIA.**

Este estadio constituye el grupo de pacientes sobre el que las actitudes terapéuticas más cambian y más controversia ocasionan (88), con una supervivencia a los 5 años publicada de tan solo el 23%. Este grupo de pacientes se encuentra a caballo entre los estadios resecables (I y II) y aquellos irresecables (IIIB), sobre los cuales se han estudiado numerosos tratamientos donde se combinan cirugía, radioterapia y quimioterapia.

Pese a que en todos los pacientes con CPCNP en el momento de diagnóstico se intenta hacer una estadificación mediastínica lo más exacta posible, mediante TAC, PET o mediastinoscopia, en muchas ocasiones la correcta estadificación del mediastino se hace en la propia toracotomía. En la era pre-PET la afectación mediastínica (N2) no sospechada, que se descubría en el acto operatorio suponía hasta un 24% de los pacientes (164). En estos casos en los que se descubre la afectación ganglionar mediastínica en el acto operatorio, se debe continuar con la cirugía prevista siempre que sea posible además realizar una linfadenectomía de la cadena ganglionar afectada, sin embargo, si la resección mediastínica completa no puede llevarse a cabo por una afectación multicéntrica o una masa bulky, la resección pulmonar planificada debe abortarse (165).



En el caso de que la afectación del mediastino se haya demostrado previamente a la cirugía por otros medios diagnósticos (TAC, PET, mediastinoscopia), la intervención quirúrgica debe posponerse e intentar una terapia de inducción para posteriormente poder valorar de nuevo una resección completa del tumor y el mediastino (165).

En estos pacientes se ha barajado la posibilidad de realizar radioterapia tras la cirugía, sin embargo, hoy por hoy no se recomienda de rutina ya que no mejora la supervivencia, sin embargo, puede considerarse en determinados pacientes para reducir el riesgo de recurrencia, sobre todo en aquellos con afectación ganglionar múltiple, extensión extracapsular del tumor, o márgenes de resección invadidos o muy cerca del tumor (165).

Otra aproximación terapéutica para este tipo de pacientes es el uso de la quimioterapia adyuvante tras la resección quirúrgica, ya que la mayor parte de las recaídas son debidas a recurrencias sistémicas. Se han realizado numerosos estudios para valorar la eficacia de estos tratamientos, pero la mayoría no mostró beneficios tanto en el período libre de enfermedad como en el aumento de la supervivencia (165). Solo en una serie de Niiranen et al (166) se ha visto un ligero incremento en la supervivencia pero en estadios T1-3N0.

Otra posibilidad es la combinación entre la radioterapia y la quimioterapia, ya que la primera podría controlar la recurrencia local y la segunda la posible extensión microscópica a distancia. Sin embargo en un reciente estudio randomizado (167) se ha demostrado que no hay ni aumento del intervalo libre de enfermedad ni aumento de la supervivencia global, por lo que no estaría indicado su uso de rutina (165).

Gran parte de los pacientes en estadios IIIA presentan un aumento en el tamaño (>1 cm) de los ganglios linfáticos mediastínicos en la TAC. En estos pacientes estos ganglios deben ser confirmados mediante una mediastinoscopia ya que en un 40% de los ganglios aumentados de tamaño se deben a procesos benignos, especialmente si se asocia a neumonitis reciente (165). En estos casos de N2, hay teóricas ventajas en lo que a la terapia neoadyuvante se refiere ya que disminuiría el tamaño tumoral para permitir una correcta resección, disminuiría las micrometástasis, disminuiría la posible siembra tumoral durante la cirugía y aumentaría la tolerancia por parte del paciente, sin embargo tiene las potenciales desventajas de un retraso en el tratamiento del tumor primario y un aumento de la morbimortalidad quirúrgica.

Los numerosos estudios (168-172) en los que se aplican terapias neoadyuvantes junto a cirugía posterior frente a los que realizan tan solo cirugía, refieren tanto mejora en la supervivencia como ausencia de modificaciones significativas en la misma. Sin embargo, parece que la recomendación más aceptada (165) es la de realizar terapia combinada (quimioterapia neoadyuvante más cirugía junto o no a radioterapia) en aquellos pacientes con estadio IIIA localmente avanzado.

Sin embargo, otro problema aparece en la reevaluación de estos pacientes que han recibido terapia neoadyuvante para indicar o no la subsiguiente cirugía, ya que existe un 60-75% de pacientes que no responden (165), por lo que no serían candidatos a cirugía. Esta reevaluación se viene realizando con la TAC, la cual se ha visto que no es lo suficientemente exacta para realizar esta evaluación (173). Sin embargo, la introducción de la PET para la evaluación de la respuesta a la terapia está aportando resultados esperanzadores (174).

Muchos casos de estadios IIIA presentan tumores no resecables o ganglios N2 con masa bulky (ganglios de >2 cm, afectación extranodal o afectación en varios grupos ganglionares). En gran número de ocasiones la definición de irresecable viene dada por la propia experiencia del cirujano. En estos casos, clásicamente se había utilizado la radioterapia exclusivamente sin embargo en los últimos años se ha añadido conjuntamente la quimioterapia con mejores resultados que la radioterapia sola (175-177).

## **6.6. TRATAMIENTO DEL CPCNP EN ESTADIO IIIB.**

En este estadio se incluye aquellos pacientes con tumores T4 con cualquier N y con M0, así como tumores de cualquier T pero con N3 y M0. Estos pacientes tienen una supervivencia a los 5 años del 3 al 7% (88).

En estos pacientes el tratamiento depende de la extensión de la enfermedad, incluso se incluye la cirugía exclusivamente si los pacientes se seleccionan cuidadosamente (178). Aquellos pacientes en estadio T4N0 debido a un nódulo satélite en el mismo lóbulo o por afectación de la carina, pueden ser evaluados por el cirujano para una potencial resección quirúrgica. Por regla general, el tratamiento consiste en la combinación de quimioterapia neoadyuvante o quicio-radioterapia (179).

## **6.7. TRATAMIENTO DEL CPCNP EN ESTADIO IV.**

El estadio IV del CPCNP implica ya la presencia de una enfermedad metastásica, la cual sigue siendo incurable hoy día con las terapias disponibles.

Para estos pacientes el tratamiento sistémico con quimioterapia es el único que se le puede ofrecer. El tratamiento quimioterápico va a estar condicionado por el estado general del paciente previo al inicio del mismo, el cual viene definido principalmente por el ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), el cual da una puntuación de 0 a 4 en virtud del estado general del paciente.

Los pacientes con un ECOG de 0 a 1, la quimioterapia de primera línea debe ser la basada en los derivados del platino.

**Ad. COROLARIO.**

A modo de resumen de todo lo antedicho cabría realizar algunas reflexiones. En primer lugar mencionar que en la práctica clínica diaria, cualquier protocolo de estadificación convencional del CPCNP parte de la realización de una TAC. Este procedimiento adquiere mayor relevancia cuando entran en consideración exclusivamente las exploraciones no invasivas. Este hecho ha convertido a la TAC en el eje de diagnóstico y estadificación del CPNP, sin embargo esta situación se mantiene a pesar del reconocimiento en la comunidad clínica de sus limitaciones en términos de validez diagnóstica, especialmente relevantes cuando se aborda la estadificación mediastínica del paciente. En este contexto se han descrito valores relativamente bajos de Sensibilidad y Especificidad en torno al 0.60 y 0.77 (191). Evidentemente al mantenimiento de esta situación ha ayudado el hecho de que entre los procedimientos diagnósticos del especialista no se encontrara disponible ningún otro medio no cruento de exploración.

Tradicionalmente la exploración radiológica constituía el límite entre procedimientos no invasivos e invasivos: principalmente la mediastinoscopia. Los resultados ofrecidos por ésta han supuesto la base para evaluar la validez de la TAC. En un sentido similar al expuesto para la TAC es importante señalar que la mediastinoscopia no está exenta de limitaciones. Aunque se aproxima considerablemente a un criterio de certeza válido hay que recordar que puede adolecer de limitaciones de accesibilidad a diferentes grupos mediastínicos y de entre los grupos mediastínicos accesibles puede no acceder a todos los ganglios en los que puede asentar la enfermedad tumoral. De cualquier modo la validez diagnóstica global estimada es considerablemente más alta que la ofrecida por la TAC, y se calcula en términos de Sensibilidad y Especificidad alrededor del 0.90 y casi del 1.0 respectivamente (124c).

Durante un periodo de tiempo relativamente largo el diagnóstico y estadificación de los pacientes con CPCNP ha asentado en un procedimiento no invasivo con ostensibles limitaciones de validez diagnóstica (la TAC) y un procedimiento invasivo no carente de ellas (la mediastinoscopia).

En nuestro medio asistencial este periodo de tiempo parte de la difusión clínica (en términos de amplia disponibilidad) de la TAC, que para nuestro entorno clínico podría establecerse en los inicios de la década de los años 80. Esta situación repercute directamente en dos aspectos relevantes en la asistencia a este tipo de pacientes:

En primer lugar las limitaciones en términos de validez diagnóstica de ambos procedimientos han supuesto un nivel de incertidumbre, variable para cada paciente individual. Esta incertidumbre se ha ido arrastrando en todo su abordaje inicial hasta el momento mismo de la intervención quirúrgica, a fin de cuentas, el paso final de la etapa de diagnóstico /estadificación / tratamiento. En la práctica, este hecho ha supuesto principalmente una proporción no despreciable de pacientes que se han intervenido innecesariamente, es decir, no sólo no se han aprovechado de los beneficios potenciales de la intervención quirúrgica, sino que además deben padecer todas las repercusiones de la misma.

Otro aspecto derivado del empleo del procedimiento habitual, es que este protocolo ha sido utilizado durante aproximadamente una veintena de años. Este tiempo no es nada despreciable, especialmente si se cuestiona la pertinencia o posibilidad de su modificación.

Ambas consideraciones adquieren una magnitud aún mayor en el momento actual en el que el entorno socio-sanitario gira su punto de vista hacia una actitud preventiva (entornos epidemiológicos precisos, inferencia sobre factores de riesgo, diagnóstico precoz...) respecto a una actitud tradicional, de tendencia más curativa. Evidentemente este cambio debe tener una repercusión inmediata en la proporción de pacientes que son diagnosticados en fases más precoces de la enfermedad y por tanto en los que estaría más indicado un abordaje terapéutico quirúrgico con intención curativa. Sería por tanto deseable que a este acto se llegara con unos niveles de incertidumbre mínimos.

En este contexto asistencial es en el que surge la exploración metabólica con FDG-PET. Al igual que la mayoría de los procedimientos en Medicina Nuclear, la FDG-PET antes de llegar a la labor asistencial ha debido salvar algunas dificultades de diversa índole, por ejemplo, la asociación que existe entre este tipo de procedimientos y su papel en tareas de investigación pura (relativamente ajenas de la clínica diaria); el empleo de radiación ionizante; el depender de una tecnología "relativamente" sofisticada que a su vez precisa de una ubicación física "relativamente" exigente...

Si en el área clínica que nos atañe además se arrastra una rémora de veinte años de un “ars praxis” que en ocasiones se convierte en “ars lex”, no es difícil comprender que la implantación y difusión en la asistencia convencional de la FDG-PET no se produzca sin (cuando menos) plantearse algunas cuestiones:

¿Cuál es la validez diagnóstica de la TAC en nuestro entorno sanitario?

¿Cuál puede ser la validez diagnóstica de la FDG-PET en el mismo grupo de pacientes?

¿Supone alguna mejora en términos de validez diagnóstica la incorporación de la FDG-PET al procedimiento convencional?

¿Tiene algún valor la incorporación de la misma en el control y manejo terapéutico de estos pacientes?

La hipótesis en la que este trabajo se enmarca, en el intento de contestar a las preguntas antes formuladas parte de que la utilización sistemática de la FDG-PET en la estadificación del CPCNP debe de mejorar los resultados clínicos modificando el tratamiento en un porcentaje relevante de los casos en relación a la estadificación convencional.

Estas preguntas suponen de algún modo la legitimización que un grupo profesional realiza de sus propias dudas y son el fundamento de cualquier capacidad de crecimiento y maduración profesional. Evidentemente la respuesta de cada una de ellas exige de abordajes metodológicos precisos, en ocasiones incompatibles entre sí. En el intento de aportar información sistemática que pueda ser de utilidad en la respuesta de dichas cuestiones el presente trabajo de investigación se plantea los siguientes objetivos concretos.

## **OBJETIVOS**





Dentro del contexto clínico del Carcinoma Pulmonar de Células no Pequeñas, el presente trabajo de investigación se plantea como **objetivo general** el obtener información procedente de la incorporación de la FDG-PET en la práctica médica habitual en cuanto a la estadificación preterapéutica se refiere, y analizar la posibilidad de que esta información pueda ser a su vez de utilidad inmediata en las situaciones clínicas que se concretan en nuestros **objetivos primarios**:

1.- Estimar la Validez Diagnóstica de la TAC en la estadificación mediastínica del Carcinoma Pulmonar de Células no Pequeñas previa a la intervención quirúrgica.

2.- Estimar la Validez Diagnóstica de la FDG-PET en la estadificación mediastínica del Carcinoma Pulmonar de Células no Pequeñas previa a la intervención quirúrgica.

Como **objetivos secundarios** se pretende:

1.- Valorar la eficacia de la FDG-PET en el establecimiento de la naturaleza benigna o maligna de una lesión pulmonar.

2.- Estudiar cómo se modifica la estadificación inicial realizada por los procedimientos diagnósticos convencionales, al añadirles la FDG-PET al protocolo habitual.

3.- Valorar el impacto sobre el manejo terapéutico que significaría la incorporación de la FDG-PET a los procedimientos diagnósticos-estadificación convencionales.



## **MATERIAL Y MÉTODOS**



## **1. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.**

### **1.1. DISEÑO.**

Estudio de diseño consistente en una cohorte de casos prospectivos.

### **1.2. ÁMBITO.**

#### **1.2.1. Geográfico.**

Los pacientes estudiados proceden del área sanitaria de la cual es referencia el Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, que abarca las provincias de Granada, Jaén (Zona Básica de Salud de Alcalá la Real) y Almería.

#### **1.2.2. Temporal.**

Se han incluido pacientes desde Marzo del año 2002 hasta Enero de 2004.

### **1.3. POBLACIÓN ESTUDIO.**

La población de estudio estuvo constituida por pacientes que acudieron al Servicio de Cirugía Torácica procedentes de su área sanitaria, los cuales tenían una lesión pulmonar altamente sospechosa o confirmada de carcinoma pulmonar y que cumplieran los siguientes:

#### ***a. Criterios de Inclusión***

.. En el caso de ser mujer en edad fértil no estar embarazada.

.. Alta sospecha epidemiológica, clínica y/o radiológica de presencia de carcinoma pulmonar.

.. Pacientes en los que tras ser estudiados por el protocolo de diagnóstico-estadificación convencional (véase sección 1.5.2.) se tiene confirmación histológica (por fibrobroncoscopia, aspirado, análisis del esputo, punción transtorácica...) de la presencia de un carcinoma Broncogénico de células no pequeñas, o se apoya la sospecha de una alta probabilidad de la naturaleza tumoral de la lesión.

**b. Criterios de Exclusión:**

.. Mujeres embarazadas.

.. Pacientes con confirmación histopatológica de la presencia de un tumor pulmonar diferente al de células no pequeñas ("oat cells", tumores carcinoides u otros).

.. Pacientes con metástasis a distancia conocidas y demostradas por varias técnicas diagnósticas (estadio IV) y por tanto no candidato a tratamiento quirúrgico.

.. Pacientes con metástasis mediastínicas confirmadas que supongan un estadio nodal N3 y por tanto contraindiquen la cirugía.

.. Pacientes con cirugía contraindicada por las pruebas funcionales pulmonares.

**1.3.1. Población diana.**

Se considera como población diana de nuestro trabajo la constituida por los pacientes diagnosticados o con alta sospecha clínica de una tumoración pulmonar primaria que son *a priori* susceptibles de tratamiento quirúrgico con intención curativa.

**1.3.2. Población accesible.**

La conforman los pacientes de nuestra Área de Salud de la cual el Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Universitario "Virgen de las Nieves" es de referencia y al cual acudieron bajo la alta sospecha o confirmación de la existencia de una tumoración pulmonar maligna.

## **1.4. MUESTREO.**

La cohorte prospectiva estudiada se ha seleccionado mediante reclutamiento secuencial por orden de llegada al Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

No se ha realizado aleatorización de la población de modo que en el presente análisis han sido incluidos todos los pacientes que cumplieran los criterios antedichos.

### **1.4.1. Estimación del Tamaño Muestral.**

En la fase de conceptualización del presente proyecto, el estudio se diseñó para detectar con una potencia de 0.85 y un nivel de confianza  $\alpha$  de 0.05, la existencia de una diferencia del 35% entre la sensibilidad ofrecida por la FDG-PET y el procedimiento convencional (cuya sensibilidad se asumió del 60%). Así, para poder conseguir esta diferencia, el estudio debía incluir al menos 30 pacientes con afectación mediastínica. Asumiendo que las metástasis mediastínicas están presentes en aproximadamente el 30% de los pacientes con carcinoma de células no pequeñas reseccable, se estimó un tamaño muestral mínimo necesario de al menos 100 pacientes.

## **1.5.- PROTOCOLO DE ESTUDIO**

### **1.5.1.- Flujo de pacientes.**

El flujo asistencial de este tipo de pacientes se regula a través del Comité de Tumores Pulmonares de nuestro Hospital, compuesto por miembros de los Servicios de:

- .. Neumología.
- .. Cirugía Torácica.
- .. Oncología Médica.
- .. Oncología Radioterápica.
- .. Radiodiagnóstico
- .. Medicina Nuclear.

Habitualmente los pacientes acuden a las consultas de Medicina Interna o de Neumología enviados por su Médico de Familia o por los médicos de empresa, en sus revisiones rutinarias, por la existencia de una lesión pulmonar, la cual ha sido diagnosticada o es altamente sospechosa de ser un carcinoma Broncogénico.

### **1.5.2. Procedimiento Diagnóstico-Estadificación Convencional.**

Este tipo de pacientes son estudiados mediante una serie de procedimientos diagnósticos complementarios cuya finalidad es tanto la filiación de la lesión primaria, como la estadificación inicial de la posible neoplasia pulmonar. De esta forma, a los pacientes se les realiza una exploración clínica completa, una analítica general que incluye tanto hemograma como bioquímica general, un TAC tóraco-abdominal (hasta las glándulas suprarrenales) y si existe clínica sugerente de metástasis, una exploración focalizada en la zona (gammagrafía ósea, resonancia magnética, ecografía...).

Por otro lado, se emplean exploraciones encaminadas a determinar la naturaleza histopatológica de la lesión pulmonar. Así, según la localización de la misma se podrá realizar una fibrobroncoscopia con toma de biopsia o aspirado, un cultivo del esputo o incluso, si la lesión se encuentra muy periférica, una punción transtorácica de la misma.

No obstante, en un gran porcentaje de ocasiones estas exploraciones no son concluyentes por lo que el paciente entra en programa de cirugía, siempre que las exploraciones complementarias no hayan detectado metástasis a distancia que la contraindiquen.

Con independencia de la existencia de un protocolo jerarquizado de empleo de procedimientos, dicho protocolo es relativamente variable, sobre todo teniendo en cuenta factores intrínsecos al propio individuo o por la premura que precise cada situación clínica. Fundamentalmente hay que considerar:

- .. Factores de riesgo concomitantes.
- .. Variabilidad individual.
- .. Localización de la lesión.
- .. Accesibilidad a procedimientos semi-invasivos.



Por todo ello, el conjunto de exploraciones complementarias ha sido resumido bajo la denominación del término **Procedimiento de Diagnóstico-Estadificación Habitual**, englobando en dicha expresión aquellos procedimientos que están presentes en la mayoría de los pacientes con sospecha de Carcinoma Broncogénico, y que incluyen como exploración principal una TAC tóraco-abdominal (TAC helicoidal o convencional) habitualmente junto a una fibrobroncoscopia con o sin aspirado celular o punción del tumor si es accesible. Los protocolos empleados han sido los consensuados por el Comité de Tumores Torácicos del Hospital Virgen de las Nieves, el cual además, esta bajo la tutela de la Comisión de Tumores del propio Hospital.

Los pacientes candidatos a cirugía según la estadificación inicial del tumor o porque la naturaleza de la lesión no haya podido ser establecida, pasan al gabinete de pruebas funcionales pulmonares para calcular la reserva funcional pulmonar y determinar si desde el punto de vista funcional son subsidiarios de la intervención quirúrgica.

Un paciente se considera que es “resecable” cuando cumple los siguientes requisitos:

- .. Haya dejado de fumar.
- .. Se solucionen posibles problemas menores secundarios como anemia, infecciones, alteraciones electrolíticas...
- .. Ausencia de arritmias incontrolables.
- .. No haya tenido un infarto de miocardio los tres meses anteriores (aunque la presencia de un infarto de miocardio dentro de los 6 meses anteriores es una contraindicación relativa).
- .. No hipertensión pulmonar.
- .. Volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV<sub>1</sub>) > 1 litro.
- .. Capacidad ventilatoria máxima >40%.

Una vez que el paciente se considera candidato a cirugía con fines curativos mediante el Procedimiento de Diagnóstico-Estadificación Convencional protocolizado en nuestro hospital, previo a la cirugía, es estudiado mediante una exploración de Tomografía por Emisión de Positrones con <sup>18</sup>F-FDG (FDG-PET). Dicha exploración se realiza en el Servicio de Medicina Nuclear.

Con la FDG-PET se valora tanto la naturaleza de la lesión primaria (que en algunos pacientes puede ser incierta), la posible afectación mediastínica y la presencia o ausencia de metástasis a distancia. Tras el resultado de la FDG-PET pueden ocurrir varias posibilidades:

1. Que en aquellos pacientes con lesiones pulmonares no diagnosticadas, éstas no capten FDG, por lo que no serían consideradas como tumoraciones malignas desde el punto de vista de la PET. No obstante, estos pacientes fueron explorados quirúrgicamente para su confirmación. La valoración de estos resultados no es el objetivo primario de este trabajo.
2. Que la lesión pulmonar capte FDG, con o sin afectación mediastínica (la afectación mediastínica debe ser ipsilateral a la lesión y sin gran extensión ni compromiso de estructuras que hagan irresecable al tumor) y sin afectación a distancia, es decir cumplan los criterios de resecabilidad con intención curativa. Este subgrupo de pacientes constituye fundamentalmente la población de estudio de nuestro trabajo.
3. Que se detecten metástasis a distancia no conocidas. Estos pacientes son estudiados mediante nuevas exploraciones complementarias focalizadas (nuevos TAC, ECO, RM, toma de biopsias...) para la confirmación de la naturaleza oncológica de dichas lesiones a distancia. Estos pacientes no son subsidiarios de tratamiento quirúrgico y por tanto no forman parte de los objetivos primarios de este estudio.

## **1.6. PROCEDIMIENTO CONVENCIONAL. ASPECTOS TÉCNICOS.**

### **1.6.1. Fibrobroncoscopia.**

Se desarrolló en el Servicio de Neumología de nuestro hospital por personal formado específicamente en esta técnica y con experiencia suficiente. Constituye el método de exploración directa de la laringe, tráquea y árbol bronquial. Se llevó a cabo mediante un equipo Olympus SM-2 dotado de un tubo flexible de fibra óptica de 5 mm y conexión para adquisición en modo vídeo. Permitió la exploración de hasta los bronquios subsegmentarios.

El equipo está provisto de un pequeño canal que permite aspirar secreciones bronquiales así como realizar un cepillado de células bronquiales para su posterior análisis citológico. Además, por el mismo canal se pueden introducir unas pinzas para obtener muestras para biopsia.

No obstante, al recibir pacientes de otras áreas sanitarias, nos encontramos algunos pacientes en los que la técnica pudo haber sido realizada con un equipo diferente, si bien aplicando un protocolo similar al descrito.

### **1.6.2. Tomografía Axial Computerizada (TAC).**

Muchos de los pacientes que acuden al Servicio de Cirugía Torácica de nuestro hospital, como centro de referencia, vienen con un TAC ya realizado, con lo que la variedad de equipos es grande.

No obstante, los pacientes que no tienen la exploración realizada o los procedentes de nuestro propio hospital se realizaron la TAC en el Servicio de Radiodiagnóstico del Centro Médico Quirúrgico. Ésta se llevó a cabo en un equipo de tomografía convencional CT-Sytec-GE y un equipo de tomografía helicoidal Philips CT-Secura. El estudio se realizó tras inyección intravenosa de contraste yodado, en aquellos pacientes que no eran alérgicos a los derivados ydados. Se administra una dosis comprendida entre 50-100 ml de contraste yodado no iónico. Inicialmente se lleva a cabo una radiografía digital coronal para determinar el área de exploración. Posteriormente se van realizando cortes de 10 mm de grosor cada 10 mm, desde suelo de la boca hasta el tercio medio de los riñones, a fin de que se incluyan las glándulas suprarrenales. El voltaje ha sido de 125 Kv y 450 miliamperios con un tiempo de corte de 5 seg. Se ha utilizado una matriz de 256x256.

Se prestó especial interés en la visualización del mediastino a fin de identificar la posible afectación ganglionar. Como regla general (90), se consideran ganglios infiltrados por el tumor aquellos que tienen un tamaño mayor de 1,5 cm, mientras que todos aquellos que se visualicen con un tamaño menor al centímetro y medio se consideran inespecíficos.

### **1.6.3. Tomografía por Emisión de Positrones (PET).**

#### **1.6.3.a. Instrumentación.**

Las exploraciones PET se realizaron con una tomocámara PET dedicada SIEMENS ECAT EXACT 47 (Siemens/CTI Knoxville, TN, USA).

El sistema detector consta de 3 anillos detectores con 9.256 cristales detectores de Bigermanato de Bismuto (BGO) repartidos en 24 *buckets* que permiten la adquisición simultánea de 47 planos y que ofrece un campo útil de visión en el plano transaxial de 54 cm y 16.2 cm en el plano axial.

Estos cristales se encuentran incluidos dentro del llamado Gantry, donde además de los cristales detectores encontramos tres fuentes de  $^{68}\text{Ge}$  y un sistema de láser para la correcta colocación de los pacientes.

Las fuentes de  $^{68}\text{Ge}$ , ubicadas en un receptáculo de plomo, giran entre el paciente y los detectores y se despliegan o retraen bajo control informático, permitiendo reducir al máximo la irradiación del paciente. Estas fuentes permiten corregir la atenuación que sufre el par de fotones desde su lugar de emisión hasta la detección.

#### **1.6.3.b. Recogida de la información.**

Para la recogida de los datos y su posterior procesado se utilizó un ordenador SUN conectado con el Gantry y la unidad de almacenamientos de datos primarios (*“raw data”*) ACS. El ordenador contiene el software adecuado para el procesado y presentación de las imágenes obtenidas.

### 1.6.3.c. Protocolo de adquisición.

Los pacientes que acuden a nuestro servicio para la realización de una exploración PET deben de permanecer en ayunas un mínimo de 4-6 horas previas a la inyección del trazador. No obstante, antes de la inyección se mide la glucemia. Ante glucemias por encima de 150 mg/dl se recomienda normalizar sus niveles mediante administración de insulina de acción rápida por vía intravenosa.

La dosis de  $^{18}\text{F}$ Fluorodeoxiglucosa se estima en función del peso del paciente, oscilando en torno a 370 MBq (10 mCi) que se administra vía intravenosa, tras canalización de vía periférica, con objeto de evitar la extravasación de la dosis y ayudar a la hidratación del paciente mediante la infusión de unos 500 cc de suero salino.

La adquisición de imágenes se realizará tras 60 min de reposo en posición sentada o reclinada de forma confortable, en una habitación en penumbra y silenciosa. Dicho tiempo es el necesario para la correcta metabolización de la FDG y captación por parte de las células tumorales.

Trascurrido este tiempo el paciente se posiciona en decúbito-supino sobre la camilla del gantry con los brazos correctamente pegados al cuerpo y sujetos con una cinta para evitar sobreesfuerzos musculares que aumenten la captación de la FDG.

La adquisición del estudio se divide en los llamados “*beds*”, que son los distintos campos de visión de la cámara en que se divide el total de la superficie corporal a rastrear, que normalmente incluye desde la zona inguinal hasta el cráneo y vienen a ser de 5 a 6, dependiendo de la altura del paciente. Dentro de cada *bed* adquirimos imágenes de emisión y transmisión en modo 2D. El estudio de emisión nos proporciona una imagen de la distribución real de la FDG. El estudio de transmisión, que se realiza sin necesidad de movilizar al paciente, se obtiene a partir de la emisión positrónica de las fuentes de  $^{68}\text{Ge}$ , obteniéndose de este modo una discreta imagen de TAC, que estima la atenuación de los fotones gamma al atravesar el cuerpo humano. El resultado final es una imagen de emisión corregida por atenuación a partir del estudio de transmisión.

Al realizar la adquisición en modo 2D, o sea, interponiendo entre fuente la emisora y el sistema detector un conjunto de anillos retráctiles de tungsteno llamados “*septa*”, se consigue que sólo aquellos fotones procedentes de la aniquilación que tengan una trayectoria paralela al trayecto de los septos incida en los cristales de detección, mientras que el resto quedan absorbido por el material de los mismos, de esta forma la sensibilidad queda reducida a cambio de una mayor resolución en las imágenes así como un menor uso de los recursos informáticos y algoritmos de reconstrucción.

#### 1.6.3.d. Protocolo de Análisis.

El área de exploración tomográfica, por regla general, incluye desde el cerebro hasta la región inguinal, inclusive.

La reconstrucción de los datos obtenidos se ha realizado siguiendo algoritmos de reconstrucción iterativa, empleando concretamente la técnica *Ordered Subset Expectation Maximization* (OSEM) utilizando para ello 2 iteraciones y 8 subsets o subconjuntos.

Este tipo de reconstrucción intenta refinar progresivamente la estimación de la distribución del trazador a partir de los datos brutos o sinograma mediante una aproximación estadística de máxima probabilidad.

La presentación de las imágenes una vez reconstruidas se hizo en cortes transaxial, coronal y sagital.

**Corrección de atenuación.** Los radionúclidos emiten fotones en todas las direcciones del espacio, pero algunos no alcanzan el detector ya que son absorbidos por el material que hay entre el punto emisor y el detector (el propio cuerpo y camilla, entre otros). A este fenómeno de absorción se denomina atenuación. El grado de atenuación que sufren los fotones al atravesar los tejidos depende del grosor y de la densidad en estos tejidos, por lo que su corrección se complica en estructuras con gran variedad de densidades, como sucede en el tórax.

Como se comentaba anteriormente, para realizar la corrección de atenuación se utilizan tres fuentes de  $^{68}\text{Ge}$ , radionúclido emisor de positrones, que giran alrededor del paciente y se colocan entre éste y el sistema detector. El cociente de atenuación lineal ( $\mu$ ) se va a calcular a partir del cociente entre las cuentas del *blank scan* o estudio “en vacío” que se realiza previamente al posicionamiento del paciente y las cuentas extraídas a partir del estudio de transmisión. De esta forma cada punto de la imagen de emisión es corregido por un factor que pondera la probabilidad de que los fotones procedentes de una aniquilación (positrón  $\beta^+$ - electrón  $e^-$ ) en ese punto alcance los detectores en función de su situación y densidad el tejido que debe ser atravesado.

Con objeto de simplificar el estudio de transmisión se realiza la llamada *segmentación de la imagen de transmisión* que permite optimizar el tiempo empleado en realizar la imagen de atenuación. El proceso de segmentación reduce a tres (aire, hueso y tejido) todos los posibles coeficientes de atenuación lineal posibles.

#### **1.6.3.e. Interpretación de los resultados.**

Un correcto abordaje de la información obtenida en las imágenes PET por parte del observador incluirá una valoración tanto visual como cuantitativa (en realidad semicuantitativa) de las imágenes obtenidas. Por regla general, estas imágenes son presentadas en una escala de grises.

Para la correcta interpretación de las imágenes y determinar su significado funcional, se requiere una estrecha colaboración con el médico clínico que ha explorado previamente al paciente. Es importante que el Médico Nuclear que va a realizar el informe conozca bien la historia clínica del paciente, sobre todo en lo que se refiere a intervenciones quirúrgicas y a procesos inflamatorios-infecciosos recientes, los cuales pueden ser causantes de falsos positivos en la interpretación de los posibles focos hipermetabólicos. El informe de la FDG-PET se ha realizado en condiciones de enmascaramiento respecto a los resultados del estudio de TAC. Es decir, el especialista en Medicina Nuclear no visualiza las imágenes radiológicas en la confección de su informe.

### **a) Análisis Cualitativo.**

Un experto en Medicina Nuclear ha evaluado la existencia o no de actividad metabólica aumentada a nivel del tórax y a distancia (interpretación visual), no atribuible a actividad fisiológica. Este tipo de análisis visual-subjetivo, se realiza exclusivamente en base a la imagen obtenida, desde el procedimiento de reconstrucción de las imágenes hasta su presentación en los distintos planos anatómicos (coronal, sagital y transversal).

En primer lugar se analiza la presencia de actividad relevante a nivel de parénquima pulmonar con especial atención a la zona problema y su vecindad, comprobando si existe actividad metabólica por encima de la observada de forma fisiológica en territorio de grandes vasos, en mediastino o en el resto de los campos pulmonares, así como la posible presencia de actividad pleural significativa (para ello es de especial utilidad cotejar por separado y tras fusión las imágenes de transmisión y emisión corregida por atenuación).

Seguidamente se estudia la posible existencia de actividad focal aumentada a nivel mediastínico, habitualmente empleando como captación de referencia la presente en el territorio de los grandes vasos. Cualquier foco hipermetabólico localizado a nivel mediastínico fue etiquetado como metastásico, salvo que su actividad metabólica fuera tan débil que consideráramos (valoración cualitativa) que se trataba de actividad inflamatoria inespecífica. Si hubiese hallazgos relevantes, se establece la ubicación topográfica probable de los mismos acorde tanto a la denominación propuesta por el grupo de Mountain-Dresler (203) como a la planteada por Pieterman (106).

Finalmente se analiza la actividad metabólica en el resto de organismo explorado, teniendo en cuenta que existe una actividad metabólica aumentada de forma fisiológica en hígado, vías urinarias intra- y extrarrenales, y en menor medida en marco cólico. Cualquier foco hipermetabólico fuera de estas localizaciones habrá que considerarlo en primer lugar como una lesión tumoral maligna. Evidentemente se presta especial interés a los órganos de habitual asiento de metástasis de CPCNP: cerebro, hueso, hígado, glándulas suprarrenales.

La expresión final del informe pretende realizar una estadificación funcional acorde a la metodología TNM.



**b) Análisis Semicuantitativo.**

El grado de captación de la zona problema, en principio, el propio tumor y las posibles adenopatías mediastínicas, se ha establecido mediante la determinación del índice SUV (*Standard Uptake Value* o *valor de captación estándar*) máximo de la región de interés (ROI) en relación a la dosis inyectada y al peso del paciente según la fórmula:

$$\text{SUV} = \frac{\frac{\text{Dosis administrada corregida por desintegración}}{\text{Actividad en el tumor}}}{\frac{\text{Dosis inyectada al paciente}}{\text{Peso del paciente}}}$$

El resultado obtenido es un valor absoluto adimensional, de tal forma que, (acorde a la literatura afin), las lesiones con un metabolismo aumentado y un SUV >2,5 deben ser consideradas como lesiones de carácter maligno.

Para poder realizar los cálculos correspondientes al SUV es imprescindible que a las imágenes se les haya aplicado una corrección de la atenuación corporal.

En general a mayor valor de SUV, mayor probabilidad de malignidad en una región determinada.

El valor SUV es de utilidad exclusiva para cada institución determinada y su estimación se basa en una cuidadosa estandarización del procedimiento dentro de dicha institución.

## **2. FUENTES DE INFORMACIÓN.**

### **2.1. DESCRIPCION DE LAS VARIABLES.**

La fuente primaria de información es la propia Historia Clínica del paciente y los informes realizados por diferentes especialistas en ella contenida. De dicha Historia Clínica se obtiene información concerniente tanto al evento primario y diagnóstico del mismo, como al control evolutivo del paciente. A este respecto se ha prestado especial atención a los ítems relacionados con el empleo de procedimientos diagnósticos que sugieren una alta probabilidad de que la lesión en estudio corresponda con un Tumor susceptible de tratamiento quirúrgico.

#### **2.1.1. Variables Independientes.**

Las variables incluidas pueden agruparse en:

- .. Datos sociodemográficos.
- .. Datos de la enfermedad primaria:
  - ... Manifestación clínica motivo de la consulta. Fecha de aparición.
  - ... Factores de Riesgo/Exposición Profesional.
  - ... Tratamiento realizado.
  - ... Procedimientos de Diagnóstico y Estadificación empleados:
    - .... Procedimiento Convencional.
    - .... Procedimiento incorporando FDG-PET.

#### **2.1.2. Variable Resultado: Criterio de Certeza.**

En los pacientes en los que se realizó intervención quirúrgica, el Criterio de Certeza son los resultados ofrecidos por el análisis histológico de la propia pieza quirúrgica.

Pese a cumplir "a priori" los criterios de inclusión, hubo un subgrupo de pacientes en los que se desestimó la intervención quirúrgica debido a que la FDG-PET descubrió diseminación a distancia. La confirmación de la naturaleza de estas lesiones se realizó por procedimientos diagnósticos de imagen específicos y cuando fue posible mediante la toma de biopsia de las lesiones.

### **3. ANÁLISIS DE LOS DATOS.**

El análisis de los datos se ha realizado inicialmente en la población total de estudio. Cuando los resultados lo han sugerido, se ha procedido al análisis de los diferentes subgrupos de pacientes en función de las principales variables de estudio.

Para dicho análisis se ha empleado un Ordenador Personal convencional dotado del Software de Tratamiento Estadístico SPSS vs 11.5.

#### **3.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.**

Para la exposición de las variables de naturaleza cuantitativa se emplea el formato convencional de media +/- desviación estándar y mediana. Para las variables de naturaleza cualitativa la descripción de las mismas se realiza en términos de proporciones de población.

#### **3.2. COMPARACIÓN DE POBLACIONES.**

En función del tipo de variables estudiadas se aplicó la metodología estadística afín: tests para comparación de proporciones, tests de comparación de medias y análisis de la varianza.

#### **3.3. ANÁLISIS DE VALIDEZ DIAGNÓSTICA.**

El Análisis de Validez Diagnóstica se ha realizado mediante la confrontación de los resultados procedentes de cada procedimiento de diagnóstico-estadificación con el Criterio de Certeza. Se ha procedido acorde al método convencional de establecer la proporción de resultados Verdaderos Positivos (VP), Verdaderos Negativos (VN), Falsos Positivos (FP) y Falsos Negativos (FN) que ofrecen para cada procedimiento la estimación de la Sensibilidad (S), Especificidad (E), Valor Predictivo de una Prueba Positiva (VPP), Valor Predictivo de una Prueba Negativa (VPN) y Validez Diagnóstica Global (VD), calculados todos ellos con un intervalo de confianza al 95%. Por las características del diseño de investigación esta estimación se realiza “*sensu strictu*” en la estadificación ganglionar de los pacientes.

En términos generales y con fines operacionales la definición de acierto/error de cada procedimiento se formula considerando como referente positivo la presencia de enfermedad tumoral y negativa la ausencia de la misma. Para cada etapa diagnóstica se concibe acorde a:

***Estadificación "T":***

Establecimiento de la naturaleza tumoral o no de la lesión en estudio. Un Verdadero Positivo consistiría en una exploración que diagnostica un tumor en un paciente afecto del mismo. Un Falso Positivo supondría considerar como tumoral una lesión benigna.

***Estadificación "N":***

Dada la resolución espacial de la FDG-PET y la ausencia de estructuras anatómicas de referencia, la posible afectación ganglionar se ha descrito acorde a la clasificación clásica TNM (87, 88). La consideración de acierto/error no se ha establecido en base a cada lesión focal individual observada, sino en función de la estadificación N realizada. Es decir, si un paciente fue estadificado como N1 por el procedimiento diagnóstico en estudio y resultó finalmente ser N2 la exploración se consideró como falsamente negativa. Inversamente si un paciente se consideró N2 y tras la intervención quirúrgica resultó ser N1 se consideró como exploración falsamente positiva, con independencia del posible comportamiento de cada adenopatía concreta.

***Estadificación "M":***

La estadificación de posible actividad metastásica se ha realizado prestando especial atención a:

- a. Multinodularidad: Presencia de actividad tumoral focal localizada en un lóbulo pulmonar diferente al asiento de la lesión primaria en estudio.
- b. Presencia de actividad compatible con tumor en los órganos de mayor probabilidad de asiento de enfermedad metastásica: hígado, suprarrenal, médula ósea, cerebro...

Toda vez que establecer dicha actividad contraindica la intervención quirúrgica del paciente, la confirmación de la posible naturaleza de la lesión metastásica se ha realizado en cada caso mediante los procedimientos diagnósticos precisos, incluyendo si fue posible la toma de biopsia.

## **RESULTADOS**

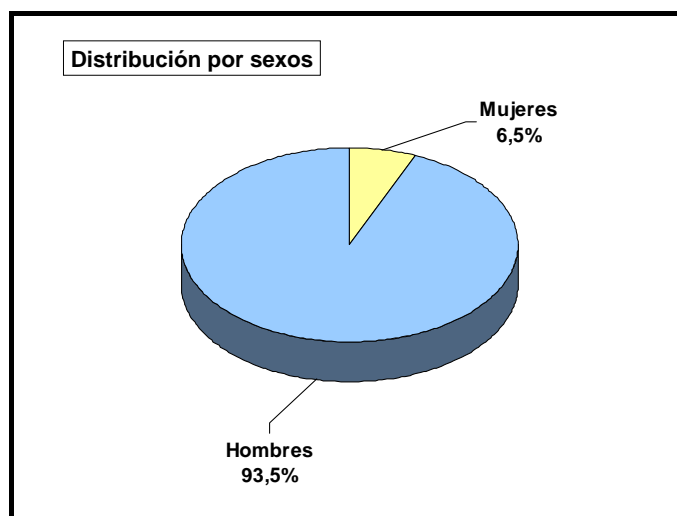


## 1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE NUESTRA POBLACION DE ESTUDIO.

### 1.1. SEXO.

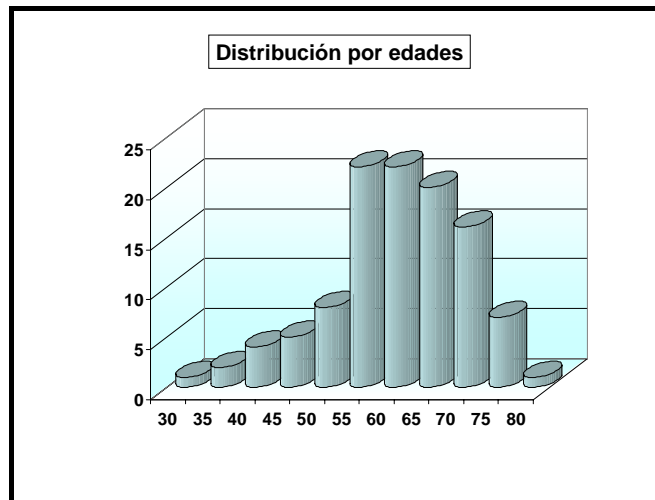
Nuestra población de estudio la componen un total de 108 pacientes, cuya distribución por sexos ha sido de 101 varones y 7 mujeres lo que representa un 93.5 % y 6.5 % respectivamente. Estas cifras quedan resumidas en el Gráfico 1.

**Gráfico 1.**



### 1.2. EDAD.

La edad media de nuestra población de estudio fue de 63 años, (Mediana: 64; Desviación típica: 10), con una distribución de la misma en quinquenios que se expone en el Gráfico 2, con una agrupación de pacientes entre los 55 y 65 años (este intervalo incluye al 64 pacientes de nuestra población).

**Gráfico 2.****1.3. FACTORES ETIOLÓGICOS.**

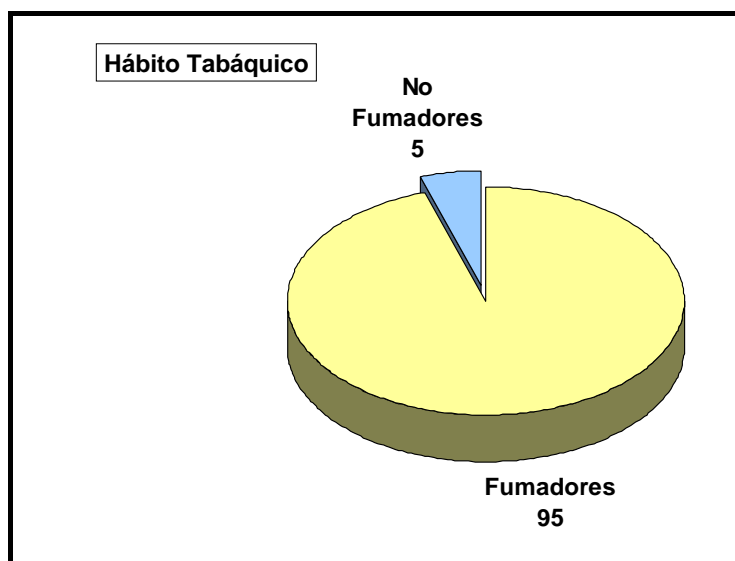
Los factores etiológicos relacionados con el carcinoma Broncogénico de células no pequeñas más relevantes en nuestra población de estudio, fue el hábito tabáquico y en menor proporción la exposición a distintos contaminantes laborales.

**1.3.1. Tabaco.**

En nuestra población el hábito tabáquico fue muy predominante, de forma que 103 pacientes (95%) eran fumadores y tan solo 5 no lo eran (5%).

En lo que se refiere a los pacientes fumadores, la media de consumo fue de 1.55 paquetes/día (56 paquetes/año).



**Gráfico 3.**

### 1.3.2. Exposición a contaminantes medio-ambientales laborales.

Fue un factor etiológico de menor importancia ya que tan sólo 10 pacientes (0.09) habían estado expuestos a agentes medioambientales en su actividad profesional: tres (2.7%) pacientes habían trabajado en minas de carbón, tres (2.7%) habían tenido relación con el asbesto y otros 4 (3.7%) refirieron exposición profesional con el amianto.

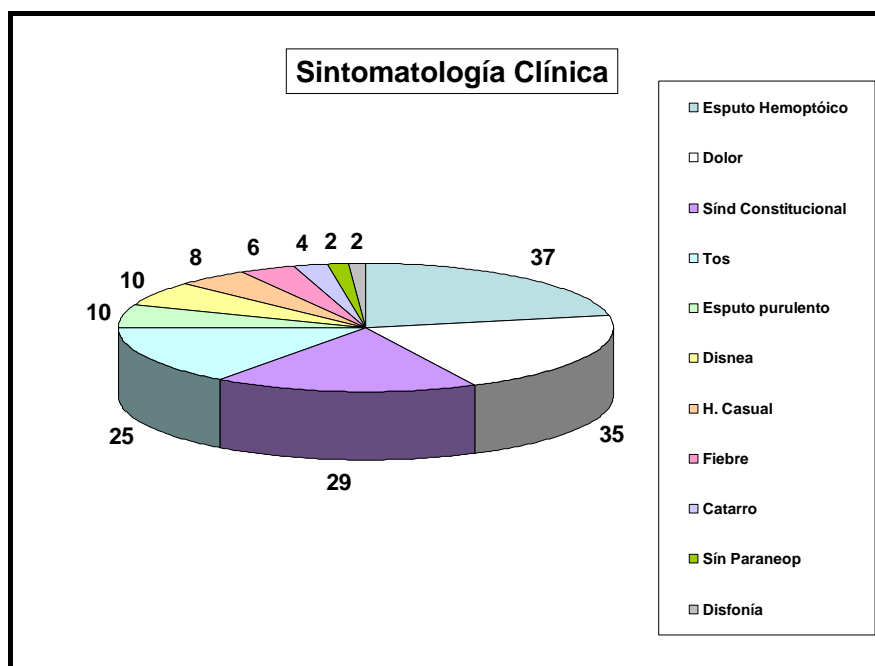
#### 1.4. SINTOMATOLOGÍA CLÍNICA.

De forma aislada, los síntomas que con más frecuencia presentaron los pacientes como clínica de inicio fueron:

- Esputo hemoptóico (40/108; 37%).
- Dolor costal (38/108; 35%).
- Síndrome constitucional (31/108; 29%).
- Tos (27/108; 25%).
- Esputo purulento (11/108; 10%).
- Disnea (11/108; 10%).
- Hallazgo casual (9/108; 8%).
- Fiebre (7/108; 6%).
- Catarro (4/108; 4%).
- Síndrome paraneoplásico (2/108; 2%).
- Disfonía (2/108; 2%).

La mayoría de los pacientes mostraron habitualmente una combinación de los síntomas antes expuestos. En el Gráfico 4 se expone la distribución de la sintomatología principal con la que la enfermedad hizo su aparición.

**Gráfico 4.**



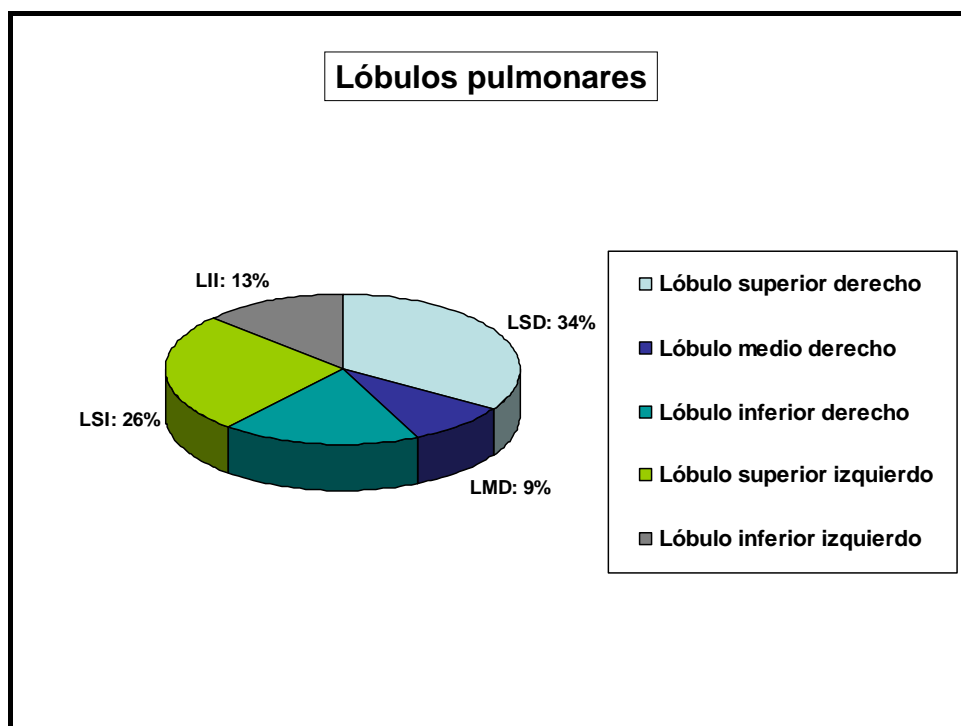
### 1.5. LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN PRIMARIA.

De los 108 pacientes que compusieron nuestra población de estudio, 66 (61%) de ellos presentaron la tumoración pulmonar en el pulmón derecho y el 42 (39%) restante en el izquierdo.

En lo que se refiere a su distribución por campos pulmonares, el 34% de las lesiones asentaron en el lóbulo superior derecho, el 9% en el lóbulo medio y el 18% restante en el lóbulo inferior derecho. Por otro lado, en el pulmón izquierdo, el 26% de las lesiones asentaron en el lóbulo superior y el 13% en el inferior.

En el Gráfico 5 se representa la distribución por lóbulos pulmonares.

**Gráfico 5.**



Pese a que no hubo una localización claramente más frecuente en lo que a región pulmonar se refiere, sí es discretamente superior la proporción de lesiones que asientan en los lóbulos superiores (65/108; 60%).

Ninguno de los pacientes incluidos en nuestro grupo de estudio presentó lesiones multifocales.

## 2. TRATAMIENTO.

Previo al tratamiento quirúrgico, la estadificación mediante FDG-PET estableció la diseminación sistémica de la enfermedad en un 22.2% de los pacientes (24/108). Dicha diseminación fue corroborada por los procedimientos diagnósticos específicos a cada situación clínica, entre los que se incluye habitualmente la ECO, la propia TAC y/o RM dirigida a la zona problema y la toma de biopsia en las lesiones accesibles a dicho procedimiento. Dichos pacientes recibieron tratamiento sistémico.

El resto de los pacientes fueron intervenidos (84/108) con intención potencialmente curativa. La técnica quirúrgica empleada estuvo determinada por la estadificación que se realizó *a priori* con los Medios de Diagnóstico-Estadificación Convencionales. Cuando la FDG-PET demostró afectación de estaciones N2, en algunos casos se realizó previamente una mediastinoscopia para su identificación y estudio anatomopatológico, o en la propia toracotomía se procedió a una exploración mediastínica en aras de confirmar la posible afectación ganglionar mostrada por la FDG-PET.

Pese a existir un Protocolo Terapéutico vigente, en cada acto quirúrgico particular prevalece de modo subyacente el abordaje acorde al peor supuesto posible en cuanto a la estadificación aportada por cualquiera de dos medios de estadificación utilizados.

De acuerdo al Protocolo en uso en nuestro Hospital, y en función del Estadio tumoral determinado "a priori" por la FDG-PET se procedió a:

.. Estadio I (tanto IA como IB): se realizó una toracotomía más tumorectomía (segmentectomía) con bordes libres y exploración visual macroscópica mediastínica. De esta forma se intervinieron 28 pacientes.

.. Estadios II, se practicó una toracotomía más lobectomía (a veces neumectomía). De esta técnica se beneficiaron 14 pacientes.

.. Estadio IIIA, su tratamiento quirúrgico, cuando eran potencialmente reseables, consistió en una neumectomía con linfadenectomía mediastínica. Si no eran reseables, los ganglios se comprobaron con mediastinoscopia y posteriormente se realizó tratamiento neoadyuvante. Esta técnica fue empleada en 23 pacientes.

.. Estadio IIIB, pese a que no se realizó un tratamiento con fin curativo, se practicó una mediastinoscopia para confirmación diagnóstica. En esta situación se encontraron 5 pacientes.

En la Tabla I se exponen la proporción que cada uno de estos procedimientos supuso en la totalidad de los pacientes intervenidos (84/104) y en el subgrupo de pacientes con actividad tumoral confirmada histológicamente (70/104).

**Tabla I.**

		DEL TOTAL DE INTERVENIDOS (n=84)	DEL TOTAL CON TUMOR (n=70)
NO TUMOR	14	16.6	
E-I	28	33.3	40
E-II	14	16.7	20
E-III A	23	27.5	32.8
E-III B	5	5.9	7.2
TOTAL	84	100	100

### **3. TIPIFICACIÓN HISTOLÓGICA.**

#### **3.1. LESIONES NO TUMORALES.**

A toda nuestra población de estudio se le realizó una FDG-PET con el objeto de dilucidar la naturaleza tumoral o no del nódulo o masa tumoral, así como para su estadificación en el caso de malignidad. Dicha exploración resultó negativa para actividad tumoral en 14 pacientes (14/108: 13%). En base a los resultados de otros procedimientos diagnósticos y a la alta probabilidad de tratarse de una lesión tumoral, estos pacientes fueron sometidos a tratamiento quirúrgico para su confirmación anatomopatológica. El resultado histológico de dichas lesiones confirmó la benignidad sugerida por la FDG-PET en todos los casos. Su anatomía patológica fue la siguiente:

- Tuberculosis (5/14: 36%).
- Hamartomas condroides (3/14: 21%).
- Granulomas no caseosos 6/14: 43%).

#### **3.2. LESIONES TUMORALES.**

En el resto de los pacientes (94/108: 87%), la FDG-PET fue positiva para actividad tumoral maligna.

Como se comentó con anterioridad, de estos 94 pacientes con tumores de estirpe maligna, en 24/94 (24/108: 22.2%; 24/94: 25.5%) la FDG-PET puso de manifiesto lesiones metastásicas a distancia comprobadas por otros medios y derivados a tratamiento sistémico.

Los 70 pacientes restantes (70/94: 74.4%; 70/108: 64.8%) presentaron una tumoración pulmonar maligna, resultados de las pruebas funcionales respiratorias que permitieran la intervención quirúrgica y una estadificación, según la FDG-PET y los medios diagnósticos convencionales, menor o igual de un estadio IIIA. Dichos pacientes fueron sometidos a tratamiento quirúrgico según lo expuesto (véase apartado 2 de estos Resultados).

La tipificación histológica de la lesión primaria, en base a la información de la pieza obtenida quirúrgicamente, mostró una predominancia de los tumores epidermoides (66%) frente a otras formas tumorales (34%). Estas formas menos frecuentes se distribuyen en un 23% a adenocarcinomas, un 6% a carcinomas de células grandes y un 3% a carcinomas de células pequeñas. Su distribución porcentual se representa en la Tabla II.

Los distintos tipos tumorales y su distribución de presentación acorde a los diferentes tipos histológicos es similar a la descrita habitualmente en esta situación clínica (70, 71). No obstante estas proporciones por tipos histológicos, no ha sufrido en nuestro medio el cambio que tuvo lugar en los años 60-70 en otros países desarrollados aunque en la actualidad se aprecia cierta tendencia al aumento en la incidencia de la variante Adenocarcinoma.

**Tabla II.**

TIPO TUMORAL	FRECUENCIA	PROPORCION
C. EPIDERMOIDE	44	63%
ADENOCARCINOMAS	16	23%
CARCINOMA DE CÉLULAS GRANDES	4	6 %
CARCINOMA BRONQUIOLOALVEOLAR	2	3%
C. CÉLULAS PEQUEÑAS	4	6%
<b>TOTAL</b>	<b>70</b>	<b>100 %</b>

*Distribución histopatológica de los tumores.*

## **4. ANALISIS DE LA VALIDEZ DIAGNOSTICA EN LA ESTADIFICACION TUMORAL.**

### **Introducción.**

El análisis de validez se ha realizado exclusivamente en el subgrupo de los pacientes intervenidos quirúrgicamente con intención curativa (70/108; 65%). Tal y como se comentó anteriormente dicho análisis estudia el método de diagnóstico y estadificación habitual (basado fundamentalmente en los resultados ofrecidos por la TAC) y un procedimiento de diagnóstico en el que se incluye la FDG-PET como método diagnóstico adicional.

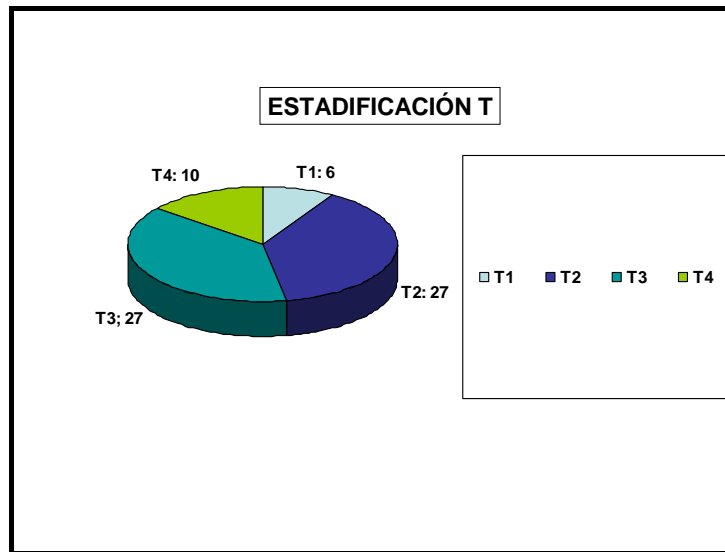
Para la exposición de los resultados se sigue la ordenación de uso habitual en base a los criterios de estadificación TNM (87, 88). Pese a que acorde a la metodología afín convendría expresar los resultados en términos de Sensibilidad, Especificidad..., dado el diseño elegido en este trabajo y el grupo de pacientes estudiado, cada uno de estos parámetros (Tumor, Ganglio o Metástasis) se expone bien en el modo convencional, o se expresa en forma de proporciones poblacionales.

### **4.1. VALIDEZ DIAGNÓSTICA DE LA TAC EN LA ESTADIFICACIÓN TUMORAL.**

#### **4.1.1. Tumor (T).**

La estadificación T se llevó cabo exclusivamente con medios diagnósticos como la TAC (y ocasionalmente fibrobroncoscopia), de tal forma que hubo 6 pacientes con un tumor T1 (6/70: 8.5%); 27 pacientes en T2 (27/70: 38.5%); 27 pacientes en T3 (27/70: 38.5%) y finalmente 10 pacientes con un tumor T4 (10/70: 14.3%). Estas cifras quedan resumidas en el Gráfico 6.



**Gráfico 6.**

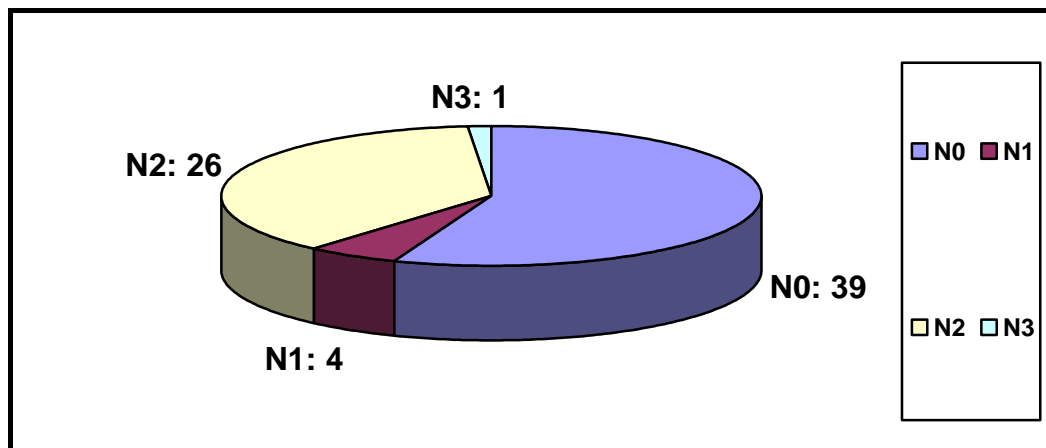
#### 4.1.2. Extensión Ganglionar (N).

Como se expuso anteriormente (véase Apartado 4.1.2 en la INTRODUCCIÓN), la afectación ganglionar torácica (N) según la TAC se realiza única y exclusivamente en base a criterios estructurales, es decir, en virtud del tamaño de la lesión. De esta forma, aquellos ganglios mediastínicos que sobrepasaban un tamaño de 1,5 cm fueron considerados como positivos para infiltración tumoral, mientras que si su tamaño era inferior a estos 1,5 cm, se consideraron como inflamatorios/inespecíficos.

De forma práctica y debido a la falta de resolución anatómica de la FDG-PET, los pacientes se clasificaron tan solo dentro de los grupos N1, N2 o N3, sin analizar la concordancia topográfica anatómica exacta.

Según la TAC, el 56% de los pacientes (39/70) en el momento del estudio se encontraban en un estadio N0, un 6% (4/70) mostraban una afectación N1, el 37% (26/70) se incluían en un estadio N2 y finalmente, tan solo el 1% (1/70) en estadio N3.

Esta distribución se representa en el Gráfico 7.

**Gráfico 7.**

Cuando se contrastan los resultados ofrecidos por la TAC en la estadificación ganglionar de la enfermedad con el informe histológico de la pieza quirúrgica, los resultados de validez diagnóstica obtenidos muestran que pueden considerarse como verdaderos positivos 16 estudios, verdaderos negativos 25, los falsos positivos incluyeron a 14 pacientes y los falsos negativos fueron 15.

	VP	FP	VN	FN
TAC	16	14	25	15

En la Tabla III se exponen los resultados de Validez Diagnóstica global de la TAC en la estadificación ganglionar mediastínica para los 70 pacientes diagnosticados de carcinoma Broncogénico de células no pequeñas que finalmente fueron intervenidos quirúrgicamente.

**Tabla III.**

	<b>TAC</b>	<b>Intervalo de Confianza al 95%</b>
<b>SENSIBILIDAD</b>	0.52	0.33-0.69
<b>ESPECIFICIDAD</b>	0.64	0.47-0.78
<b>VPP</b>	0.53	0.35-0.71
<b>VPN</b>	0.63	0.46-0.77
<b>RPD+</b>	1.44	
<b>RPD-</b>	1.32	
<b>Validez Diagnóstica Global</b>	0.59	0.46-0.70

*Prevalencia del 0.44*

#### **4.1.3. Extensión a Distancia.**

En base al procedimiento convencional de diagnóstico de extensión mediante el empleo de la TAC Tóraco-Abdominal, todos los pacientes incluidos en este estudio fueron considerados como M0. Evidentemente sólo se han intervenido los pacientes con una valoración diagnóstica de ausencia de metástasis, es decir M0.

## **4.2. VALIDEZ DIAGNOSTICA DE LA FDG-PET EN LA ESTADIFICACION TUMORAL**

### **4.2.1. Tumor (T).**

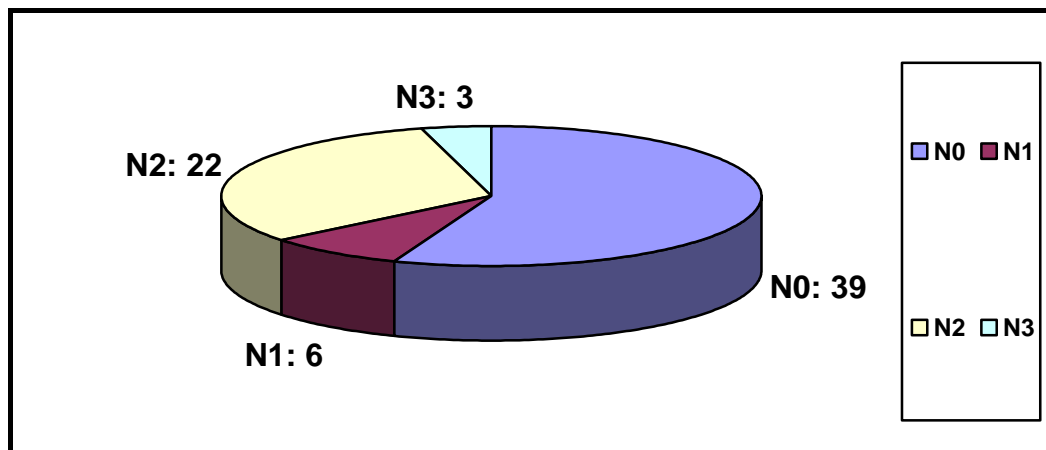
Como se ha expuesto en el apartado 4.1.1 de estos resultados, la estadificación T tan solo se ha llevado a cabo mediante los procedimientos diagnósticos habituales.

#### 4.2.2. Afectación Ganglionar (N).

Como se ha comentado anteriormente, la estadificación ganglionar mediastínica se hizo de la misma forma que en la TAC, igualmente se clasificaron a los pacientes según la estadificación N0, N1, N2 y N3.

La FDG-PET clasificó la Afectación Ganglionar como N0 en un 56% (39/70) de los pacientes; como N1 en un 9% (6/70); como N2 en el 31% (22/70) y como N3 en el 4% (3/70). Estos resultados se reflejan en el siguiente gráfico 8:

**Gráfico 8.**



La confrontación de los resultados ofrecidos por la FDG-PET con la información procedente del acto quirúrgico, muestra que 26 estudios podían considerarse como Verdaderos Positivos, 36 estudios resultaron ser Verdaderos Negativos, 3 pacientes se consideraron Falsos Positivos y 5 pacientes ofrecieron resultados Falsamente Negativos.

	VP	FP	VN	FN
FDG-PET	27	3	36	4

Los estudios considerados como falsamente positivos en la FDG-PET correspondieron a dos pacientes que presentaron adenopatías antracóticas y a un caso de actividad inflamatoria inespecífica.

La afectación tumoral ganglionar que no fue detectada por la FDG-PET, (exploraciones consideradas como falsamente negativas), correspondieron con los siguientes estudios:

- .. En dos pacientes la afectación ganglionar estaba localizada junto al tumor primario, de modo que la actividad propia del tumor impedía su correcta visualización.
- .. En dos casos la adenopatía afecta mostró un tamaño inferior a 1 cm.

Los errores diagnósticos de la FDG-PET en la detección de actividad tumoral ganglionar se resumen en la Tabla IV.

**Tabla IV.**

<b>N</b>	<b>FALSOS POSITIVOS</b>
2	Antracosis (SUV: 2.1 y 2.6)
1	Actividad inflamatoria inespecífica (SUV: 2.8)
<b>N</b>	<b>FALSOS NEGATIVOS</b>
2	Localización junto al tumor primario
2	Tamaño inferior a 1 cm

*Causas de errores de la PET*

Acorde a estas cifras la Validez Diagnóstica estimada para la FDG-PET en la estadificación de la afectación ganglionar se expone en la Tabla V.

**Tabla V.**

	<b>FDG-PET</b>	<b>Intervalo de Confianza al 95%</b>
<b>SENSIBILIDAD</b>	0.87	0.69-0.96
<b>ESPECIFICIDAD</b>	0.92	0.78-0.98
<b>VPP</b>	0.90	0.72-0.97
<b>VPN</b>	0.90	0.75-0.97
<b>RPD+</b>	11.32	
<b>RPD-</b>	7.15	
<b>Validez Diagnóstica Global</b>	0.90	0.80-0.96

*Prevalencia del 0.44*

### 4.2.3. Extensión a Distancia (M).

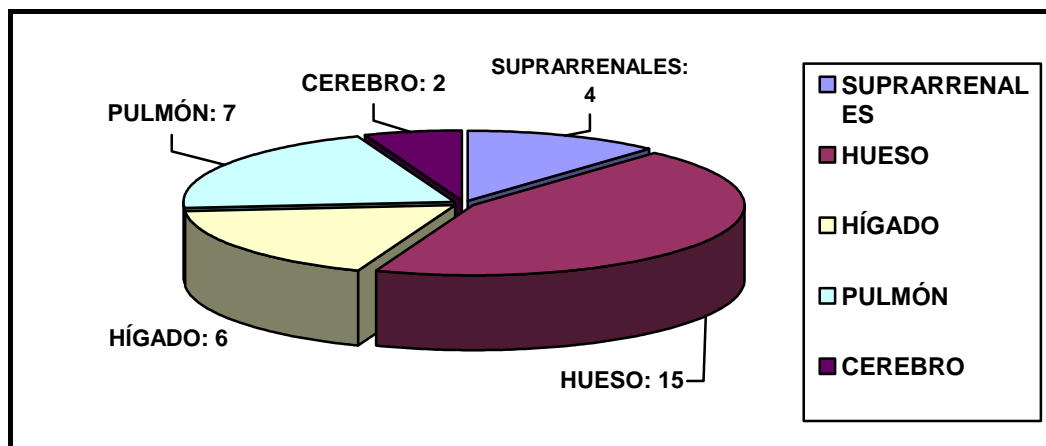
Tal como se expuso anteriormente, en base a los procedimientos de estadificación convencionales, todos los pacientes eran considerados como M0. Sin embargo tras la realización de la FDG-PET se evidenció la presencia de metástasis a distancia en 24 pacientes (24/108: 22.2%).

En 7 casos (7/24: 29%) la FDG-PET evidenció la presencia de actividad tumoral en lóbulos pulmonares diferentes a la ubicación de la lesión primaria en estudio.

Estas lesiones metastásicas se localizaron en hueso (15/24: 62,5%), hígado (6/24: 25%), glándulas suprarrenales (4/24: 17%) y en cerebro (2/24: 8%). Como puede observarse, el número de lesiones metastásicas suman más que el de pacientes. Evidentemente esto es debido a que algunos pacientes han mostrado como manifestación de su diseminación lesiones metastásicas en más de un órgano.

El número de lesiones metastásicas y su localización quedan resumidas en el Gráfico 9.

**Gráfico 9.**



### **4.3. NATURALEZA DE LA LESIÓN PRIMARIA.**

Junto a la confirmación de la presencia de 94 lesiones tumorales malignas, un total de 14 pacientes (14/108: 13%) no mostraron una actividad metabólica aumentada que sugiriera la existencia de actividad tumoral. Como se ha señalado anteriormente, estos pacientes en los que la FDG-PET apuntó hacia la benignidad de la lesión, fueron intervenidos quirúrgicamente confirmándose en todos los casos dicha naturaleza no tumoral.

Como se expuso en el apartado 3.1. de esta sección de Resultados, estas lesiones fueron en 5 casos nódulos tuberculosos, en 3 casos Hamartomas Condroides y en los 6 restantes Granulomas no Caseosos.

En lo concerniente al tumor primario, en los pacientes operados en los que la FDG-PET demostró una alta actividad metabólica de las lesiones (y por tanto consideradas como positivas para malignidad), se corroboró la naturaleza tumoral de las mismas.

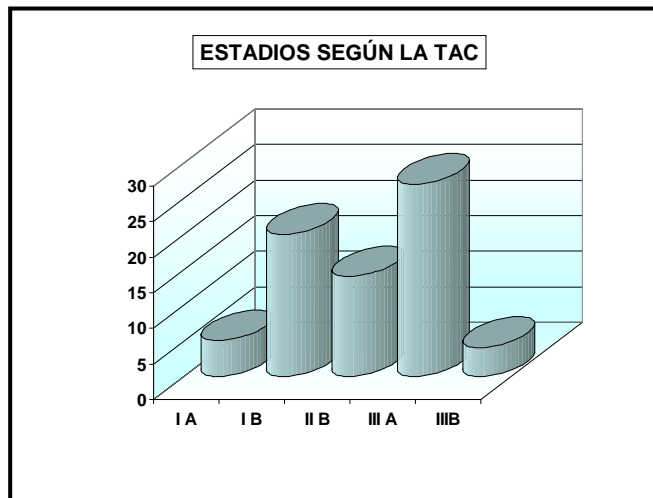
### **4.4. MODIFICACIÓN DE LA ESTADIFICACIÓN.**

Si se consideran exclusivamente los 70 pacientes con Carcinoma Broncogénico que fueron intervenidos quirúrgicamente y se analiza la estadificación en base al procedimiento habitual, añadiendo al mismo la FDG-PET y la estadificación definitiva establecida por los resultados de la intervención quirúrgica, se obtienen los siguientes resultados.

#### **4.4.1. Estadificación inicial según la TAC.**

En valores absolutos, 5 pacientes (7%) estaban en estadio IA; 20 pacientes (29%) en estadio IB; 14 pacientes (20%) mostraban un estadio IIB; por el contrario 27 pacientes (38%) estaban en un estadio IIIA según la TAC y finalmente 4 pacientes (6%) en estadio IIIB.

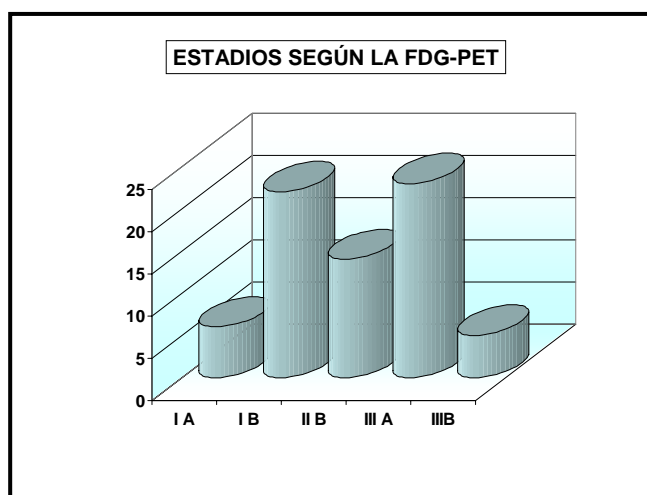
Estos resultados se resumen en el Gráfico 10.

**Gráfico 10.**

#### 4.4.2. Estadificación inicial según la FDG-PET.

Al realizarse la FDG-PET se obtuvo una segunda estadificación, que modificó la misma (respecto al TAC) en algunos pacientes. En un total de 6 pacientes (9%) se determinó que se encontraban en un estadio IA; en estadio IB se consideraron 22 pacientes (31%); 14 pacientes (20%) clasificó la FDG-PET en estadio IIB; 23 pacientes (33%) en estadio IIIA; y los 5 pacientes (7%) restantes en estadio IIIB.

Estas cifras quedan resumidas en el Gráfico 11.

**Gráfico 11.**

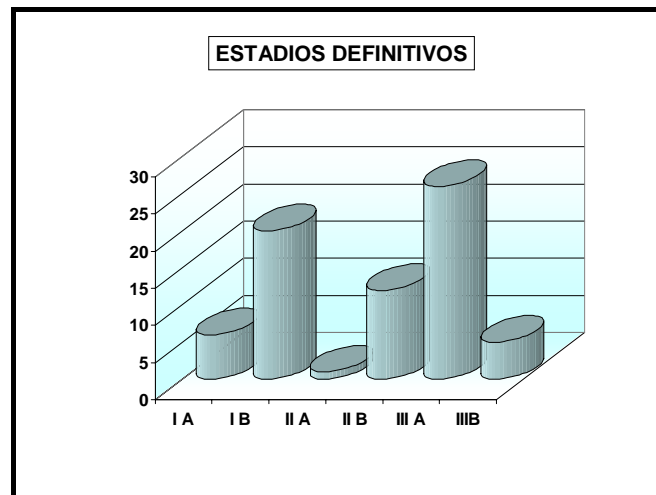


#### 4.4.3. Estadificación final.

La estadificación definitiva obtenida tras la intervención quirúrgica mostró los siguientes resultados: Un total de 6 pacientes (9%) finalmente estaban en estadio IB; 20 de ellos (29%) en estadio IB; hubo un paciente (1%) en estadio IIA; 12 pacientes (17%) quedaron finalmente encuadrados dentro de un estadio IIB; 26 pacientes (37%) lo hicieron dentro del estadio IIA; y para finalizar, 5 pacientes (7%) en el estadio IIIB.

La estadificación definitiva queda resumida en el siguiente gráfico (Gráfico 12):

**Gráfico 12.**



Las diferencias principales entre ambos procedimientos proceden de la estadificación "N" de cada paciente. A modo de resumen la Tabla VI expone el número de pacientes que estaban en estadio N1, N2 o N3 según la TAC, la FDG-PET y finalmente la anatomía patológica.

**Tabla VI.**

	N0	N1	N2	N3
TAC	39 (56%)	4 (6%)	26 (37%)	1 (1%)
FDG-PET	39 (56%)	6 (9%)	22 (31%)	3 (4%)
AP	35 (50%)	6 (9%)	28 (40%)	1 (1%)

Si se analizan individualmente los errores de estadificación que han cometido tanto la TAC como la FDG-PET, se observa que la TAC realizó una estadificación correcta en 39 pacientes (56%), mientras que en los 31 pacientes restantes no lo hizo, de forma que sobre-estadificó a 16 pacientes e infra-estadificó a 15 de ellos.

Por su lado, la FDG-PET tan solo cometió errores de estadificación en 9 pacientes, de los cuales 4 de ellos fueron sobre-estadificados y 5 de ellos infra-estadificados.

Si analizamos pormenorizadamente estos 9 pacientes, vemos que de los pacientes en los que la FDG-PET los estadificó por encima de su estadificación definitiva, uno de ellos fue clasificado como IIB y sin embargo fue un estadio IIIA, ya que la adenopatía hiliar contralateral visualizada por la FDG-PET fue una adenopatía inflamatoria; otro de ellos pasó de un estadio IIIA a IB, identificando una adenopatía antracótica mediastínica como tumoral; otro paciente que se clasificó como IIB finalmente fue IB, ya que la adenopatía hiliar que creyó identificar la FDG-PET no era más que una prolongación del propio tumor; y finalmente el último paciente pasó de un estadio IIB a uno IIA, tan solo por el tamaño tumoral, algo que la FDG-PET es incapaz de precisar.

En lo que se refiere a los pacientes en los que la FDG-PET infra-estadificó, hubo tres de ellos que pasaron del un estadio IB a uno IIIA, ya que el tumor se encontraba en las inmediaciones de la salida del bronquio superior del pulmón izquierdo que impidió visualizar adenopatías de la ventana aortopulmonar. Otro paciente que la FDG-PET estadificó como IB al final fue un IIB, ya que la FDG-PET no identificó una adenopatía hiliar que se encontraba junto a la masa tumoral. Y el último paciente mal estudiado, pasó de un estadio IIB a uno IIIB, porque el tumor invadía los grandes vasos (T4).

Estos resultados quedan resumidos en la tabla VII.

**Tabla VII.**

PACIENTE	EST. FDG-PET	EST. FINAL	CAUSA
Pac. 16	IIIB	IIIA	Adenopatía inflamatoria
Pac. 19	IB	IIIA	Tumor cerca de la ventana aortopulmonar
Pac. 23	IB	IIIA	Tumor cerca de la ventana aortopulmonar
Pac. 24	IIIA	IB	Adenopatía antracótica
Pac. 36	IIB	IIIB	Tumor invade grandes vasos
Pac. 40	IB	IIIA	Tumor cerca de la ventana aortopulmonar
Pac. 51	IIB	IIA	Tamaño tumoral
Pac. 53	IIB	IB	Adenopatía que era el propio tumor
Pac. 67	IB	IIB	Adenopatía hilar junto al tumor

*Errores en la estadificación de la PET*

En la Tabla VIII, por el contrario, se exponen los pacientes que fueron mal estadificados por la TAC.

**Tabla VIII.**

Paciente	TAC	DEFINITIVO
2	IIIA	IA
6	IIB	IIIA
7	IIB	IIIA
10	IB	IIB
13	IB	IIIA
16	IIIA	IB
17	IB	IIIA
18	IIB	IIIA
22	IB	IIIA
24	IIB	IIIB
26	IIIA	IA
29	IIIA	IIA
30	IA	IIIA
31	IA	IIIA
35	IIB	IIIA
38	IIIA	IIB
39	IB	IIIB
41	IIIA	IIB
43	IIIA	IB
45	IIB	IB
46	IIIA	IB
50	IIB	IB
53	IIIA	IB
54	IB	IIB
57	IIIA	IIB
59	IIIB	IIB
63	IB	IIB
65	IIIA	IB
67	IB	IIIA
69	IIB	IB
70	IIB	IA

*Errores en la estadificación de la PET*

#### 4.5. IMPACTO SOBRE LA DECISIÓN TERAPÉUTICA.

La introducción de la FDG-PET en el manejo de los pacientes con Carcinoma Broncogénico ha supuesto un cambio o pudo suponer un cambio en el manejo terapéutico de una proporción no despreciable de pacientes.

De esta forma, todos los pacientes eran candidatos a cirugía de su proceso oncológico en base exclusivamente a los resultados ofrecidos por los Procedimientos de Diagnóstico Convencionales. Tras la realización de la FDG-PET, en 24 pacientes (22,2 % del total) se evidenciaron metástasis a distancia. La corroboración de las mismas condicionó que esta proporción de pacientes no fuera sometida a una toracotomía, es decir se evitaron un 22,2 % toda vez que no hubieran satisfecho la intención curativa deseada, pasando a recibir un tratamiento quimioterápico.

Por otro lado, de los 84 casos restantes, la FDG-PET demostró que 14 pacientes (13% del total) no mostraban un tumor maligno, a pesar de lo cual fueron intervenidos para su comprobación mediante toracotomía exploradora. Esto es, en un porcentaje del 13% de los pacientes hubiera podido evitarse una toracotomía.

Siguiendo en esta secuencia de exposición puede realizarse la misma consideración en lo referente a la estadificación N, el uso de la FDG-PET hubiera evitado otras cuatro intervenciones quirúrgicas, ya que de los 5 pacientes que estadificó como IIIB, cuatro de ellos finalmente lo fueron (4/70, 5,7%).

Si bien lo anteriormente expuesto considera exclusivamente la proporción de intervenciones no indicadas, cabe señalar que los resultados de la FDG-PET hubieran permitido una más adecuada organización del acto quirúrgico en sí mismo toda vez que en 12 pacientes (12/70, 17%) la estadificación convencional con TAC sugirió la presencia de adenopatías mediastínicas. Por el contrario en estos pacientes la FDG-PET (con su corroboración histológica definitiva) demostró la ausencia de dicha afectación ganglionar, de este modo estos pacientes hubieran podido evitarse una disección ganglionar mediastínica. También han existido resultados en sentido contrario, en los que la TAC en 10 pacientes no evidenció afectación mediastínica, mientras que la FDG-PET sí. Ello permitió que en la cirugía ya se planificara previamente la exploración mediastínica.

## **DISCUSIÓN**



## **INTRODUCCIÓN**

Pese a que formalmente (y en nuestra voluntad inicial así era) la discusión de la presente memoria debiera realizarse en el orden de discusión del método empleado y de los resultados obtenidos, las peculiaridades del trabajo en sí mismo y las características de los resultados que se han derivado de su desarrollo, nos han invitado a modificar ligeramente esta disposición expositiva. De este modo, en cada sección se expondrán ordenadamente consideraciones referentes al método y la repercusión que las mismas pueden tener sobre los resultados tanto en términos de validez externa como interna.

### **1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS Y CLÍNICOS DE NUESTRA POBLACIÓN DE ESTUDIO.**

#### **1.1. CONSIDERACIONES GENERALES.**

Si bien los criterios de selección en el presente trabajo pueden considerarse como relativamente restrictivos en lo referente a la población de estudio, a nuestro juicio este hecho no ha restado validez externa a nuestros resultados.

Con las salvedades metodológicas que se expondrán en cada apartado, en términos generales nuestra población no ha mostrado ser significativamente diferente de las descritas en esta patología. Quisiéramos resaltar a este respecto las series descritas por los grupos de Jemal (5), Ries (6) y Coleman (7), que en nuestra opinión pueden considerarse como referentes poblacionales en la nosología que nos atañe.

#### **1.2. FACTORES DE RIESGO Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS.**

Desgraciadamente no ha lugar repetir que nuestro grupo de estudio comparte con el resto población el hábito tabáquico como principal, y en la mayoría de los pacientes (95%), único factor de riesgo etiopatológico.

Las manifestaciones clínicas de la lesión primaria tampoco han mostrado ser diferentes de lo descrito clásicamente (79), la triada de esputo hemoptóico, dolor costal y síndrome constitucional aparece en una alta proporción de pacientes (>65%).

### **1.3. TIPIFICACIÓN HISTOLÓGICA.**

Al igual que en las series mencionadas, nuestra población presenta una mayor proporción de pacientes de sexo masculino (93.5%), con un rango de edad de mayor incidencia entre los 55-65 años. Histológicamente la forma más frecuente ha sido la variante Epidermoide.

Aunque el intervalo de edad de presentación de nuestro grupo no es especialmente diferente de lo referido para esta población (3), nuestra serie no corrobora la tendencia descrita por Vincent (71), en los términos de un aumento en la incidencia de enfermedad en el sexo femenino y a un aumento en la forma histológica de adenocarcinoma. Coincidimos con Peto et al. (11) en que una posible explicación para este hecho asiente en el periodo de exposición al principal factor de riesgo: el tabaco. La generación que es diagnosticada de esta patología en el momento actual, corresponde a las generaciones nacidas en el periodo de 1930-1950, periodo histórico de nuestra sociedad en la que el hábito tabáquico no era frecuente entre el sexo femenino.



## 2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.

### 2.1. ANÁLISIS DE VALIDEZ DIAGNÓSTICA.

#### **Consideraciones Metodológicas: Limitaciones del principio de independencia.**

Es importante indicar en primer lugar que si bien la población incluida en el estudio es comparable clínica y epidemiológicamente a lo descrito a este menester, nuestro trabajo adolece de considerables limitaciones de índole metodológico que no deben desdeñarse al intentar extrapolar nuestros resultados a los ofrecidos por otros grupos de trabajo.

En primer lugar, recordar que nuestra población no procede de un grupo de pacientes con Lesiones Ocupantes de Espacio Pulmonares o un Nódulo Pulmonar Solitario subsidiarias de un diagnóstico de su probable naturaleza (oncológica o no). Nuestros casos forman parte de un subgrupo de pacientes en los que existe una alta probabilidad de que dichas alteraciones se correspondan con una lesión tumoral subsidiaria de tratamiento quirúrgico, es decir, de algún modo el diagnóstico "T" ya está establecido. Para llegar a este diagnóstico el paciente ha sido estudiado secuencialmente por una sucesión de procedimientos habitualmente ordenada en base a un algoritmo de diagnóstico. Esta situación condiciona dos aspectos metodológicos relevantes:

a. De un lado, existe una alta probabilidad pre-test de encontrarnos frente a una lesión tumoral, que de algún modo viene condicionada por los resultados de procedimientos anteriores.

b. No se realiza distribución aleatoria de pacientes a un brazo u otro del algoritmo diagnóstico (convencional o con FDG-PET) de modo que se carece del fundamental principio de independencia necesario para la comparación "*sensu strictu*" de dos procedimientos diagnósticos. De hecho, todos los pacientes incluidos han sido estudiados con ambos procedimientos diagnósticos.

### 2.1.1. Validez Diagnóstica en la Estadificación “T”.

Como se ha mencionado con anterioridad, el diagnóstico “T” y su estadificación no ha sido un objetivo primario de este trabajo, sin embargo en su transcurso se han obtenido algunos resultados que nos animan a realizar algunas consideraciones, que si bien no pueden considerarse metodológicamente legítimas, sí nos parecen clínicamente relevantes.

Habitualmente el diagnóstico del tumor primario se realiza tras la aparición de una manifestación clínica sospechosa en un contexto epidemiológico concreto, con unos cambios radiológicos relativamente específicos (habitualmente nódulo pulmonar solitario) que es confirmada mediante la realización de una broncoscopia. Esta sucesión de procedimientos suele ser suficiente para el diagnóstico hasta en un 70% de los pacientes (180).

El paso siguiente lo constituiría la caracterización “T” del tumor primario. Las peculiaridades que definen un tumor para permitir su clasificación acorde a los criterios TNM (tamaño, localización, relación con estructuras vecinas...) requieren un detalle anatómico que suele quedar bien precisado en un estudio con TAC (181). Frente a ella, la FDG-PET no ofrece una resolución espacial ni una delimitación anatómica que ofrezca confianza para una estadificación “T”. De algún modo esta situación no permite la comparación entre TAC y FDG-PET en la evaluación “T”, y hacen difícil concebir un algoritmo diagnóstico del tumor primario en el que se excluya completamente la TAC.

Lejos de pensar que la FDG-PET no tiene nada que aportar en la valoración “T”, la experiencia fruto de este trabajo contradice esta aseveración. Algunos ejemplos de esta aportación de la FDG-PET se exponen a continuación. Coincidimos con Rohren et al. (181) en que la FDG-PET ha demostrado ser de utilidad en determinadas situaciones clínicas:

1. En ocasiones el aspecto radiológico de una lesión compatible con un CPCNP no es la de un nódulo pulmonar solitario, sino que una lesión (predominante o no) se acompaña de otro u otros nódulos. En esta situación la FDG-PET puede ser de utilidad para establecer cuál puede ser la lesión que con mayor probabilidad corresponda con actividad tumoral, y por tanto, la subsidiaria de estudio futuro para su confirmación diagnóstica por procedimientos más agresivos (broncoscopia, mediastinoscopia, biopsia...) (181). En nuestro grupo de estudio no tenemos ningún paciente en estas condiciones.

2. La existencia en este grupo de pacientes de derrame pleural puede obedecer tanto a una invasión tumoral como a un efecto inflamatorio/reactivo. Habitualmente la TAC no es capaz de distinguir entre estas dos entidades y en ocasiones la punción-aspiración transtorácica no muestra la existencia de células tumorales en el análisis citológico.

Si frente a un paciente de estas características la realización de una FDG-PET muestra la presencia de captación de FDG, debe de interpretarse como un signo desfavorable compatible con la presencia de derrame pleural tumoral (182, 183). De la serie de pacientes intervenidos con CPCNP (n=70) la FDG-PET mostró captación a nivel de espacio pleural en un paciente. Si bien la intensidad de captación no fue comparable a la observada en el tumor primario, no supuso dudas en su momento para ser considerada como de naturaleza oncológica. Dicho origen fue confirmado posteriormente en el propio acto quirúrgico.

Desgraciadamente no existen estudios específicos dirigidos al análisis de estas situaciones, y para la mayoría de los grupos constituye la descripción ocasional de ambos hallazgos. Por ejemplo la serie de Veselle (184) cita a 6/142 pacientes con implantes pleurales no sospechados, en sujetos candidatos a resección quirúrgica. Cabe resaltar la serie de Gupta (183) que llega a incluir 35 pacientes con afectación pleural no conocida y derrame pleural tumoral, estimándose en este subgrupo unas cifras de validez diagnóstica global del 0.91, con una sensibilidad del 0.89 y una especificidad del 0.94.

Junto a estos contextos clínicos relativamente precisos la FDG-PET puede aportar información relevante al propio "T" en un escenario globalmente más amplio. En este punto cabe recordar de nuevo que (tanto en nuestra serie como en la mayoría), aunque los pacientes han sido reclutados con un diagnóstico de tumor Broncogénico o con una probabilidad muy alta de que la lesión en estudio lo fuera, existe un subgrupo de ellos en los que habitualmente persiste la duda incluso hasta el momento de la cirugía. Este subgrupo de pacientes (entre otros) son los candidatos electos a ser estudiados mediante una *Toracotomía Exploradora*. Pese a que existe un protocolo para el abordaje quirúrgico de cada paciente, cuando el cirujano llega a la mesa de quirófano suele acompañarse de unos niveles de incertidumbre adscritos a cada caso clínico concreto.

Estos niveles de duda exigen la interpretación individual para cada paciente del protocolo antes mencionado y están muy vinculados a la “*ars praxis*” tanto del cirujano torácico como del equipo clínico asociado (radiólogos, neumólogos, médicos nucleares...). Estas incertidumbres proceden tanto de la posible naturaleza de la lesión susceptible de intervención (sabiendo incluso de la posibilidad de que no sea una lesión maligna que precise cirugía) y de la necesidad de explorar otros grupos ganglionares además de los meramente sugeridos por los procedimientos de imagen (99). Estos datos ahondan en la idea de que en una proporción de pacientes (difícilmente estimable pero cuando menos no despreciable), la determinación de la extensión tumoral para una correcta clasificación “T” a menudo no se completa hasta el momento de la propia cirugía (181).

En el ánimo de minimizar esta incertidumbre cabe recordar que a todos los pacientes se les realizó la FDG-PET con fines diagnósticos y de estadificación (fundamentalmente N y M). Evidentemente, la FDG-PET aporta una información adicional importante que es la posibilidad de que (pese a una alta probabilidad) la lesión radiológica no sea maligna.

En lo concerniente al tumor primario, en los pacientes en los que la FDG-PET demostró una alta actividad metabólica de las lesiones (y por tanto consideradas como positivas para malignidad), y que posteriormente fueron operados, se corroboró la naturaleza tumoral de las mismas.

Sin embargo, junto a la confirmación de la presencia de 94 lesiones tumorales malignas, un total de 14 pacientes (14/108: 13%) no mostraron una actividad metabólica aumentada que sugiriera la existencia de actividad tumoral. Como se ha señalado anteriormente, estos pacientes en los que la FDG-PET apuntó hacia la benignidad de la lesión, fueron intervenidos quirúrgicamente confirmándose en todos los casos dicha naturaleza no tumoral.

Este hecho no está exento de importancia. Como se comentó anteriormente la falta del principio de independencia hace improcedente el análisis de validez diagnóstica para la característica tumoral de la lesión, sin embargo de haberse realizado en nuestra población habría que considerar que de la totalidad de pacientes estudiados (n=108) 24 no fueron intervenidos por el diagnóstico mediante FDG-PET de afectación metastásica desconocida (por tanto excluidos del posible análisis de validez para T).

En un sentido similar podrían considerarse también las lesiones pulmonares primarias diagnosticadas como posibles Ca. de Pulmón y que finalmente fueron lesiones no oncológicas. Estas lesiones hubieran debido computarse como exploraciones falsamente positivas para la TAC toda vez que sólo se intervinieron las lesiones con un diagnóstico positivo para tumor en la FDG-PET.

Si los resultados procedentes del procedimiento convencional y la FDG-PET se hubieran estimado incluyendo a estos pacientes, cabe esperar que el porcentaje de “error diagnóstico” del procedimiento convencional (TAC) hubiera sido muy superior al que se expone en nuestros resultados.

### **2.1.2. Validez Diagnóstica en la Estadificación “N”.**

#### **2.1.2. a. Introducción.**

Se considera que la afectación ganglionar en el momento del diagnóstico está presente hasta en el 28% de los pacientes (180, 185, 186).

Existe un acuerdo general (187) en la importancia de una estadificación precisa de la extensión ganglionar-mediastínica. Esta importancia reside principalmente en dos aspectos:

a. De un lado la información posee un considerable valor pronóstico en sí misma, toda vez que se ha establecido una clara relación entre el grado de extensión ganglionar y la tasa de supervivencia, de modo que niveles superiores de estadificación “N” se acompañan de una disminución en la supervivencia. De este modo se ha descrito que para un paciente N0 cabe estimarse una tasa de supervivencia a los 5 años de un 60%, frente a un 20% para un paciente N2 (187).

b. Las repercusiones sobre la actitud terapéutica más adecuada a cada nivel de extensión (181). Sólo un 20% de todos los casos con enfermedad N2 son técnicamente resecables y esta situación se determina prácticamente en el propio acto quirúrgico de una toracotomía (187). Por este hecho tiene especial relevancia la estadificación correcta de dichos pacientes antes de dicho acto, es decir, que la extensión mediastínica sea con un nivel de confianza alto realmente N0, N1 o un N2 con mínima afectación (extensión?).

### **2.1.2.b. Aspectos metodológicos.**

Al profundizar en el estudio de la estadificación mediastínica del CPCNP se advierten precozmente algunos aspectos de índole estrictamente metodológicos que condicionan la comparabilidad total de las diferentes series entre sí. De este modo pueden establecerse grados variables de confrontación en los diferentes resultados de en puntos relativamente concretos, pero difícilmente en la totalidad de los trabajos. Algunos de los aspectos más relevantes que pueden determinar esta comparación pueden ser:

\*. Tipo de selección de pacientes. Si ésta se ha realizado en condiciones de aleatorización o si los procedimientos que se pretenden comparar se han desarrollado simultáneamente en todos los pacientes (como ha sido el caso del presente trabajo).

\*. Modalidad de evaluación de los resultados: con enmascaramiento o no de los mismos en la elaboración de los informes y en el análisis de dichos resultados.

\*. Estándar de referencia. Si se ha empleado la confirmación biopsia de la posible afectación tumoral de cada adenopatía o si se ha recurrido al control evolutivo, en qué circunstancias y de qué modo se ha realizado éste.

\*. Nivel del análisis de resultados: por adenopatía individual concreta, por grupos (o estaciones) ganglionares, por proporción de aciertos / errores en la estadificación desarrollada por cada procedimiento.

\*. Análisis por Intención de tratamiento y su impacto en el mismo, es decir, adecuación o no de la indicación terapéutica previa a la realización de cada procedimiento.

\*. Valor sobre la capacidad de modificar la actitud de presunción para cada paciente individual (nivel de sospecha en el momento de la prescripción de las diferentes exploraciones).

\*. Ubicación de los procedimientos en el algoritmo diagnóstico de cada grupo de trabajo. A nuestro juicio este puede ser uno de los principales factores que condicionan la limitación de estudios toda vez que modifican considerablemente la probabilidad pre-test de cada grupo (y por ende, la prevalencia de la enfermedad en dicho grupo). Si hipotéticamente partimos de que en las diferentes series consultadas los valores de Sensibilidad y Especificidad de los diferentes procedimientos fueran iguales, la prevalencia de enfermedad condicionaría modificaciones en los Valores Predictivos Positivo y Negativo (que como se expone a continuación es una información relevante en nuestro trabajo).

Respecto a las consideraciones realizadas anteriormente, cabe recordar aquí que la metodología seguida en este trabajo puede resumirse como sigue: la FDG-PET se ha incluido en una fase de diagnóstico de extensión no invasiva del CPCNP, es decir, inmediatamente antes de la mediastinoscopia. No se ha realizado aleatorización de pacientes, sino que éstos han sido estudiados mediante ambos procedimientos, el convencional (basado principalmente en la TAC) e incluyendo la FDG-PET. Los resultados de los mismos han sido valorados con enmascaramiento de lo informado por cada uno de ellos aisladamente. La variable resultado ha sido expresada en términos de acierto en la estadificación propuesta por cada exploración respecto a la considerada de certeza fruto del abordaje invasivo del paciente.

### **2.1.2.c. Discusión de los Resultados.**

#### **A) Del Tamaño.**

La estadificación ganglionar por procedimientos no invasivos tradicional se apoya exclusivamente en el empleo de la TAC, estableciendo para cada centro un criterio consensuado entre las diferentes unidades para determinar el carácter de positividad en función de un tamaño determinado que según la literatura está entre (10 y 15 mm). Evidentemente este criterio se reconoce como imperfecto en su propia definición ya que es sabida la afectación ganglionar por debajo de este tamaño y la presencia de ganglios de tamaño superior simplemente reactivos (181). Por otra parte y aunque parezca una perogrullada, la TAC puede tener una validez diagnóstica estimable determinada, siempre y cuando la posible afectación ganglionar esté en el campo de exploración y estudio, comprendida dentro del grosor de corte realizado y este comentario no está exento de implicaciones en cada unidad de diagnóstico por imagen determinada (180, 185, 186).

Probablemente el conocimiento de esta situación animara al desarrollo de las primeras series clínicas en el estudio de la utilidad de la FDG-PET en el CPCNP, en las que los resultados preliminares sugerían tanto una alta Sensibilidad como Especificidad en la estadificación mediastínica. Desgraciadamente estos trabajos no mencionaban explícitamente la extensión de la exploración quirúrgica realizada con la intención de confirmar o descartar la presencia de extensión ganglionar (188-190).

Cuando empleando procedimientos estructurales como la TAC se establece un criterio de aumento de tamaño por encima de los 10 mm se describe un rango de validez diagnóstica que estima una Sensibilidad en torno a 0.6 y una Especificidad: 0.77 (191). En nuestro centro, pese a emplearse un criterio de positividad más restrictivo (diámetro menor mayor de 15 mm) la validez diagnóstica global es relativamente inferior (Sensibilidad: 0.52 y Especificidad: 0.68). Estos resultados pueden contrastarse con los descritos por el grupo de Vansteenkiste (192), que empleando este mismo criterio de tamaño estiman una Sensibilidad del 0.79 y una especificidad del 0.66.

Si se comparan las diferentes series que emplean como análisis la valoración por estaciones ganglionares o ganglios individuales (193) parecen dejar relativamente claro que:

1. El tamaño no es un indicador fiable de afectación: existe una proporción no despreciable de nódulos grandes no afectados y de nódulos pequeños sí afectados.
2. La fuente principal de falsos negativos son nódulos de pequeño tamaño. Lejos de los tan comentados 10 mm, en la experiencia de algunos autores (193) el tamaño umbral en el que comienza su "error diagnóstico" es de 2.5 mm.

El empleo del tamaño como criterio de positividad no está exento de repercusiones en el diseño del posible algoritmo diagnóstico para estos pacientes. Por ejemplo, las lesiones pequeñas que no se valoran en la TAC como positivas, tienen a su vez una mayor probabilidad de no ser positivas en la FDG-PET toda vez que pueden estar por debajo de la resolución espacial habitual de los equipos..., excepto si muestran una alta captación/actividad metabólica. Este último argumento probablemente sea la razón para que cuando se compara un procedimiento funcional como la FDG-PET con exploraciones que dependen del tamaño de la lesión como la TAC o la ECO-Endoscopia, los estudios funcionales ofrezcan una mayor especificidad en el caso de un resultado positivo (194).



Frente a este hecho (y para cada ganglio considerado individualmente) probablemente su falta de resolución espacial explique valores de sensibilidad inferiores, ya que no es capaz de diferenciar la actividad de la masa tumoral de los posibles ganglios de pequeño tamaño ubicados en la proximidad de dicha masa (194).

Estas consideraciones no hacen más que subrayar las limitaciones de utilizar criterios de tamaño para establecer la posible afectación ganglionar. Para los procedimientos funcionales este hecho no es tan determinante (existe una relación de compromiso entre la intensidad de captación y el tamaño anatómico de la lesión), sin embargo no debe de olvidarse que si el tumor primario no tiene una alta tasa de metabolismo de glucosa, su metástasis ganglionar tampoco la presentará (195).

Al igual que lo descrito por la mayoría de los autores (106, 187, 189, 191-194), nuestra serie ha estado condicionada por la escasa resolución espacial del procedimiento. De este modo lesiones ganglionares de pequeño tamaño (< 10mm) o relativamente próximas a la lesión primaria no han sido diagnosticadas (adenopatías falsamente negativas). Esta situación se ha producido en cuatro pacientes. Como se discutirá posteriormente este “error” diagnóstico ha carecido en nuestra serie de repercusión desfavorable sobre la estrategia terapéutica para cada paciente individual.

## **B) De la Variable Referencia.**

En sentido estricto, para realizar un análisis correcto de la posible afectación ganglionar deberían ser extirpados todos los ganglios, con independencia de su tamaño (tanto macroscópico en campo quirúrgico como en la TAC) y de su posible afectación en la FDG-PET, de este modo se maximizaría el deseable principio de independencia. A este respecto es pertinente realizar algunas consideraciones:

a) Criterio de “*accesibilidad*”. Para garantizar el rigor metodológico de cualquier serie, deben de especificarse los criterios de accesibilidad a la posible exploración invasiva del mediastino, es decir, qué grupos ganglionares han podido ser estudiados y de éstos qué proporción de ganglios han podido ser biopsiados. En este sentido hay que resaltar la honestidad descrita en la serie del grupo de Pieterman (106). Estos autores refieren que en su trabajo han podido ser disecados al menos el 97% de los ganglios accesibles desde el propio acto quirúrgico (con independencia de tamaño y positividad en la FDG-PET).

Evidentemente, esta información no es sólo relevante sino imprescindible si se pretende realizar la comparación entre el procedimiento convencional y la posible aportación de la FDG-PET. Desgraciadamente, no todas las series realizan esta aclaración metodológica.

b) El fundamento de la propia FDG-PET condiciona que:

b.1.) Sólo puede hablarse de los ganglios hiper-metabólicos. “*A priori*” los ganglios normo-metabólicos cabría pensar que carecen de interés diagnóstico. Este dato pudiera parecer anodino, pero está estrechamente ligado al criterio de positividad empleado (a partir de cuánto considerar “*hiper*”), que a su vez puede condicionar la proporción de errores diagnósticos. En la práctica clínica habitual de cualquier Médico Nuclear cabe mencionar que la intensidad de captación se “corrige” por la experiencia en base tanto a la intensidad de captación como al “patrón de distribución” de la misma. La evolución de nuestra experiencia es similar a la descrita por Graeter (124c). Inicialmente se consideró como criterio de positividad la existencia de una captación mediastínica de intensidad superior a la actividad vascular de los grandes vasos. Rápidamente, a este criterio se le añadió el carácter focal o no de dicha hipercaptación y la visualización relativamente frecuente de un patrón de enfermedad benigna que es el refuerzo de captación en el hilio y territorio paratraqueal en forma de “Y” invertida (o patrón “Lambda”). Para estos autores (124c) fue relativamente frecuente (29/102) en los pacientes con silicosis, sarcoidosis o tuberculosis, entidades que constituyen a su vez la principal causa de exploraciones falsamente positivas. Si los resultados propuestos por este grupo se razonan en sentido inverso, hablarían de una alta prevalencia de silicosis, antracosis en los estudios considerados Falsos Positivos.

b.2.) En los ganglios positivos, la limitación tecnológica de la FDG-PET en base a su escasa resolución espacial y a la falta de estructuras captantes de referencia, existe una considerable dificultad en determinar la ubicación precisa de cada posible ganglio afecto individualmente. De este modo, la presencia de captaciones focales aumentadas en el mediastino pueden relacionarse exclusivamente con niveles (o estaciones) ganglionares pero no con una actividad ganglionar individual exacta (106).

Nuestra serie no ha estado exenta de estas limitaciones. Por ejemplo, no se ha producido ningún error de estadificación ganglionar cuando la lesión primaria asentaba en el pulmón derecho, en la que los grupos ganglionares que cabe esperar afectados, se encuentran relativamente lejanos a estructuras que pueda inducir un error diagnóstico. No puede decirse lo mismo de las lesiones procedentes del pulmón izquierdo, en los que la presencia de actividad tumoral en los grupos de la ventana aortopulmonar ha sido erróneamente considerada como correspondiente topográficamente al hilio pulmonar izquierdo o incluso con la propia masa tumoral primaria.

Con independencia de todo lo anteriormente expuesto y sin ánimo de menospreciar las consideraciones realizadas y las limitaciones metodológicas ya referidas, hay que subrayar tanto el alto Valor Predictivo Positivo como Negativo de la FDG-PET en la estadificación ganglionar mediastínica. Globalmente nuestras cifras (S: 87%; E: 92%; VPP: 90%; VPN: 90%) no difieren significativamente de las descritas por otros autores (véase Tabla I).

**Tabla I.**

<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>Nº pacientes</b>	<b>Sens PET (%)</b>	<b>Esp PET (%)</b>	<b>Sens TAC (%)</b>	<b>Esp TAC (%)</b>
Patz (196)	1995	42	83	82	43	85
Steinert (189)	1997	47	89	99	57	94
Vansteenkiste (197)	1999	105	89	99	79	54
Pieterman (106)	2000	102	91	86	75	66
Fritscher (194)	2003	33	73	79	57	67
Graeter (124c)	2003	102	94	79		
González (195)	2003	202	64	77		
Viney (198)	2004	91	73	90		

### **C) Del Valor Predictivo Positivo.**

Estos valores no están exentos de repercusiones clínicas inmediatas, toda vez que frente a una exploración positiva para una estación ganglionar dada, se recomienda una actitud más agresiva desde el punto de vista quirúrgico en dicho territorio adenopático. Por el contrario, apoyaría una actitud más conservadora en los grupos ganglionares en los que la FDG-PET no demostró esta actividad. Esta situación viene acentuada por el hecho de que la fuente principal de hallazgos falsamente positivos es la actividad inflamatoria benigna (187, 199). Coincidimos plenamente con las recomendaciones propuestas por Berlangieri (187) en las que en un paciente con una exploración positiva de FDG-PET se explore sistemáticamente su mediastino y no sea inicialmente descartado para una cirugía con intención curativa. Una situación similar a la descrita se ha producido en un paciente de nuestra serie.

Todo lo anteriormente expuesto subraya en cierto modo la necesidad de modificar ligeramente los planteamientos convencionales respecto a estos pacientes. Si bien una exploración diagnóstica debe concebirse en el contexto de una metodología que es capaz de aumentar el nivel de certeza, en esta situación clínica podría interpretarse como el procedimiento para disminuir el nivel de incertidumbre. Este segundo enfoque es especialmente interesante ya que exige el ejercicio de establecer “*a priori*” el nivel de duda. Si bien el profesional sanitario está habituado a trabajar en este contexto de un modo casi “intuitivo”, a nuestro juicio en esta patología debe de realizarlo de un modo sistemático. En este sentido coincidimos con Fritscher (194) en la necesidad de que cuando se interpreta una exploración de FDG-PET con la finalidad de diagnosticar la posible afectación ganglionar mediastínica, es importante considerar el entorno epidemiológico de cada paciente y la probabilidad de que existan lesiones benignas que han demostrado tener una captación aumentada de FDG: tuberculosis, silicosis, histoplasmosis, infecciones micóticas... (200, 201).

La mayoría de las entidades clínicas descritas como posible origen de Falsos Positivos (200, 201) tienen un entorno epidemiológico de riesgo relativamente claras y unos abordajes diagnósticos poco agresivos que si bien aisladamente carecen de la especificidad deseada, interpretados junto a los resultados de las pruebas de imagen ganan en esta especificidad. Por ejemplo, en nuestro entorno sanitario, parece poco probable pensar en la Borreliosis de la Enf. De Lyme como un posible origen de un Falso Positivo.

Sin embargo un refuerzo mediastínico en patrón “Lambda” sin focalidad aparente deba de interpretarse de un modo diferente si se tiene o no conocimiento de un entorno epidemiológico sugerente de exposición a M. Tuberculosis con confirmación bioquímica de dicha exposición. Introducir este esfuerzo dentro de la práctica clínica diaria cobra especial magnitud cuando la toma de decisiones derivada implica un procedimiento diagnóstico o terapéutico invasivo para el paciente. La finalidad no es la de correr o asumir riesgos innecesarios sino la de minimizar los niveles de incertidumbre.

En determinados pacientes seleccionados cabría plantearse una actitud conservadora con un control evolutivo estrecho del paciente basada en las posibles modificaciones tanto clínicas como de imagen. A nuestro juicio en esta vigilancia evolutiva deben de incluirse los procedimientos funcionales en primer lugar, principalmente en base al elevado Valor Predictivo Positivo de la FDG-PET (en nuestra serie 0.9 pese a una prevalencia de enfermedad positiva < 50%) frente a la TAC (VPP: 0.53) que a nuestro juicio se muestra como manifiestamente insuficiente.

#### **D) Del Valor Predictivo Negativo.**

En igual dirección pero en sentido contrario cabe realizar la misma reflexión referente al Valor Predictivo Negativo. Las cifras estimadas para este supuesto (relativamente altas, en nuestra serie del 0.9), sugieren la pertinencia de realizar directamente una toracotomía sin necesidad de un abordaje invasivo del mediastino previamente para corroborar la estadificación ganglionar propuesta por la FDG-PET (187).

Pese a que nuestras cifras de validez diagnóstica global no difieren llamativamente de las descritas por otros autores, nuestra impresión es que el Valor Predictivo Negativo es algo inferior a lo comentado por otros grupos. A nuestro juicio el origen de dicha diferencia pudiera asentar en una proporción relativamente elevada de exploraciones consideradas como Falsos Negativos (4/70 pacientes) debidas a la presencia de actividad tumoral en ganglios de pequeño tamaño (2/4) o ubicados en la proximidad de la masa tumoral primaria (2/4).

### **E) De FDG-PET vs TAC.**

Tras todo lo expuesto es relativamente evidente que los términos en los que puede establecerse la discusión entre la TAC y la FDG-PET no pueden ser los mismos en la estadificación "T" que respecto a la estadificación "N". La estimación de validez diagnóstica de la TAC en este contexto se ha establecido como claramente insuficiente. De algún modo esta información era ya conocida entre los diferentes especialistas, fundamentalmente en base a la confrontación de los resultados ofrecidos por la TAC y el fruto de procedimientos agresivos de diagnóstico, principalmente la mediastinoscopia (189). Sin embargo su empleo ha seguido consagrado por el uso habitual, aún a sabiendas de sus limitaciones. Podría interpretarse como el "valor del tuerto en el reino de los ciegos".

No hay que olvidar que una proporción no despreciable de pacientes comparte factores de riesgo (tabaco) para el CPCNP y para la EPOC, manifestándose ambas con un cortejo de signos radiológicos comunes que dificultan un diagnóstico diferencial de calidad. Por el contrario el diagnóstico de la FDG-PET no se basa en modificaciones estructurales que pueden compartir entornos epidemiológicos comunes, sino en cambios funcionales individuales para una población celular determinada.

Pese a todo lo escrito, la TC sigue constituyendo el procedimiento estándar para evaluar como primera opción N. Aunque su valor predominante es indicativo topográfico, sigue sin estar aceptado que esta valoración es insatisfactoria y que su validez diagnóstica es insuficiente para reemplazar la necesidad de una estadificación invasiva mediante mediastinoscopia. Probablemente este reemplazamiento haya estado subyacente a las primeras series en las que se estudió la utilización de la FDG-PET en la estadificación N y en la comparación entre ambos procedimientos (193). Una muestra de esta situación procede por ejemplo del análisis de la revisión realizada por Silvestri en el 2003 (89) como propuesta de "Guidelines" de uso clínico en el "Noninvasive staging of NSCLC", puede leerse con claridad en el resumen del artículo que la validez diagnóstica de la TAC en la diferenciación de benignidad o malignidad y en la estadificación linfática mediastínica es "unacceptably low". Sin embargo en las recomendaciones incluidas en el texto no existe modificación práctica en el uso habitual de la exploración y es clasificada en términos similares a la FDG-PET ("Level of evidence, fair; Bedit, substancial; grade of evidence, B") (89).

A nuestro juicio, plantearse ambos procedimientos en términos de reemplazamiento no es adecuado. En nuestra opinión ambas exploraciones solo pueden contemplarse como complementarias. Bien es cierto que es necesario replantearse la ubicación de cada una de ellas en el algoritmo diagnóstico. Probablemente la respuesta a esta cuestión deba de realizarse en cada centro localmente. Cada entorno sanitario posee unas peculiaridades que condicionan de facto la “*praxis medica*” rutinaria. Aunque parezca obvio nos permitimos señalar que el valor (en términos de cantidad y calidad) de la información que aporte la FDG-PET en este contexto clínico dependerá del entorno epidemiológico (probabilidad pre-test), de la validez diagnóstica del procedimiento en ese medio... y de la información (en términos de calidad y cantidad) que suponga la TAC. Cuanto mejor sea el procedimiento convencional empleado (calidad de la instrumentación, calidad de los profesionales detrás de ella, nivel de las pruebas diagnósticas empleadas...) menos importancia tendrá la información ofrecida por la PET. Por el contrario, cuanto menos información aporte la TAC más capacidad de aportarla puede tener la FDG-PET.

Coincidimos plenamente en este sentido con Vansteenkiste y la valoración al respecto que realiza en su revisión (193). Este autor subraya la necesidad de contemplar como complementarios ambos procedimientos y que la información procedente de cualquiera de ellos debe de ser “corregida” por la prevalencia de enfermedad que se espera en una población dada.

Es importante recordar que ambos procedimientos se conciben en el algoritmo diagnóstico de los procedimientos no invasivos para estadificación del CPCNP, habitualmente justo antes de la mediastinoscopia o de una toracotomía exploradora. Esta ubicación invita a realizar algunas reflexiones específicas sobre la posible aportación de la FDG-PET respecto a la mediastinoscopia.

En un futuro ya muy próximo, esta problemática podrá quedar zanjada con la incorporación de los nuevos equipos híbridos PET-TAC a la práctica clínica diaria. Estos equipos ofrecen, en una sola exploración, toda la información estructural y funcional necesaria para una mayor exactitud en la estadificación mediastínica y lo que es más importante, una gran precisión anatómica de las posibles lesiones ganglionares, que harán mucho más fácil la labor del cirujano.

## **F) De la Mediastinoscopia.**

Fuera de la toracotomía, se considera a la mediastinoscopia como el estándar de referencia para la estadificación mediastínica (95). Sin embargo es importante recordar algunos aspectos técnicos de este procedimiento.

En primer lugar es relevante señalar que la mediastinoscopia es una herramienta de indiscutible utilidad para la exploración de las estaciones ganglionares accesibles, es decir, existen estaciones ganglionares no accesibles. De facto existe una imposibilidad técnica para llegar a todos los grupos ganglionares mediante una única vía de entrada al mediastino, así como la existencia de ciertas regiones de especial dificultad técnica, especialmente la ventana aorto-pulmonar (70, 92).

Por otro lado, existe la posibilidad de un error en la toma de muestras en los grupos ganglionares viables. Habitualmente la toma de muestra se realiza bajo control visual de diferentes estaciones ganglionares. Aunque es difícilmente estimable en términos de validez diagnóstica (70, 181), hay una probabilidad de que dicha toma de muestra se realice de un lugar no adecuado (cambios inespecíficos, antracosis...) para diagnosticar la enfermedad. De especial repercusión es la posibilidad de la existencia de mediastinoscopias falsamente negativas, situación descrita por algunos autores (124c).

Como procedimiento invasivo que es, la mediastinoscopia puede tener hasta un 0.5% de complicaciones: hemorragia, mediastinitis, neumotórax, parálisis de las cuerdas vocales (92, 96, 124c)

Pese a las mencionadas limitaciones, se considera que la mediastinoscopia (en unas manos expertas), puede ofrecer en la estadificación ganglionar una sensibilidad en torno al 0.9% con una especificidad próxima a 1.0 (124c). Sus características de referente y de procedimiento invasivo obligan a que habitualmente, cualquier abordaje diagnóstico alternativo sea comparado forzosamente con la mediastinoscopia, tanto en lo concerniente a su validez diagnóstica como su carácter de no invasividad (181). En el caso concreto de la FDG-PET esta situación se ve complicada ya que tal y como recientemente ha señalado (181), es importante subrayar que la FDG-PET ofrece una sensibilidad en torno al 0.91 (en nuestra serie 0.87 [0.69-0.96]), que a su vez es semejante a la aceptada en términos generales para la mediastinoscopia, sin ninguno de los inconvenientes descritos para ella, es decir: posibilidad de explorar en un solo acto todos los grupos ganglionares (incluyendo los no accesibles a la mediastinoscopia) y procedimiento no invasivo de exploración (193).



Al igual que se especificó anteriormente para la TAC, la comparabilidad de los diferentes estudios realizados que contrastan la TAC o la FDG-PET con la mediastinoscopia está limitada incluso por el hecho de que en algunos centros la mediastinoscopia no se realiza de modo sistemático en pacientes clasificados en estadio I o II por la clínica y radiología (198).

Tal y como ha subrayado Gonzalez-Stawinski (195) una situación que complica aún más la comparabilidad entre estudios es la ausencia en dichas publicaciones de información relevante en este tema. Por ejemplo, un considerable déficit en la literatura revisada es que no todos los estudios dejan claro cuáles son los criterios para realizar la mediastinoscopia (a qué pacientes se consideran candidatos), o la estadificación "T" de los pacientes incluidos (195, 202).

Otro ejemplo de esta falta de información es si se especifican o no cuáles de las estaciones mediastínicas se han incluido en la mediastinoscopia. Por "defecto" se consideran como exploración habitual los grupos 1, 2, 4 y 7 de la clasificación de Mountain-Dresler (203). Estas estaciones suelen suponer el estándar de la mediastinoscopia y constituyen la base tanto para el diagnóstico de extensión mediastínica como para el análisis de validez diagnóstica. Del mismo modo también es importante conocer si las estaciones que no pueden alcanzarse con la mediastinoscopia son o no exploradas en la toracotomía, especialmente relevante cuando la FDG-PET sugiere que hay actividad tumoral en dicha estación. Algunos autores (124c) subrayan que el muestreo ganglionar puede ser insuficiente si la proporción de biopsias de probables ganglios negativos no es la adecuada. Para estos autores un nivel mínimo aceptable para considerar como válido este muestreo estaría por término medio por encima de las 4 estaciones ganglionares por paciente. Otros grupos (204) sugieren un rango más concreto, con un número medio de estaciones ganglionares revisadas en el acto quirúrgico razonable de  $4.6 \pm 1.8$ .

La semejanza de la validez diagnóstica estimada para la mediastinoscopia y para la FDG-PET implica que para interpretar correctamente las exploraciones que pueden ser FP respecto a la mediastinoscopia hay que considerar la posibilidad tanto de un error en la FDG-PET como un error en la mediastinoscopia. Para algunos autores (195) la única posibilidad de salir de dudas es el control evolutivo.

Otro factor que hay que considerar es si el análisis de validez diagnóstica se ha realizado por paciente, por estación ganglionar o por adenopatía individual. Evidentemente la validez diagnóstica es muy diferente cuando se estima por pacientes y proporción de estadificaciones correctas (198) que cuando se estima por estaciones ganglionares o ganglios individuales explorados (124c).

Del mismo modo el propio diseño del estudio puede condicionar resultados “discretamente discordantes”. En ocasiones este diseño responde exclusivamente a un criterio de disponibilidad y hábito convencional en cada entorno particular, existen equipos con una mayor tendencia “intervencionista”, frente a grupos más “conservadores”. Si acaso un ejemplo que acrisola esta situación puede ser la serie de González (195). Este grupo de trabajo estima unos valores de validez diagnóstica relativamente baja respecto a la mediastinoscopia, con una sensibilidad del 0.64 y una especificidad del 0.77. Sin embargo los criterios para considerar positiva una FDG-PET son relativamente laxos, considerando un ganglio positivo cualquier actividad aumentada sobre la actividad de fondo mediastínica (de este modo se condiciona una considerable falta de especificidad para la FDG-PET) e incluyendo una alta proporción de pacientes no oncológicos. Evidentemente los resultados de su trabajo apoyan la (ya tradicional tendencia de este grupo) conclusión de no sustituir la mediastinoscopia en ningún paciente.

Diferimos en la opinión de estos autores (195) en que el diseño más adecuado para el estudio de la validez diagnóstica de la FDG-PET en la estadificación mediastínica es una serie prospectiva. A nuestro juicio el ideal parte por supuesto (si las condiciones asistenciales lo permiten) de una aleatorización realizada en términos similares a la desarrollada por Viney (198). Sin embargo llama la atención la considerable diferencia que hay entre dos series relativamente similares, la descrita por Viney (198) y Van Tinteren (204) que aleatorizan el procedimiento convencional y el convencional+PET, con unas variables resultado similares: número de toracotomías evitadas. Al primer grupo (198) la proporción de toracotomías evitadas en su serie (26%) no es suficiente respecto al segundo grupo (204) (con una proporción del 41% de pacientes que sufrieron una toracotomía innecesaria en el brazo sin la PET) que sí la consideran suficiente. La diferencia más importante entre ambas series radica en la proporción de lesiones benignas de ambas poblaciones y la proporción de lesiones en fases más precoces de la enfermedad (menor estadificación): en el grupo de Viney hasta un 92% de los sujetos estarían en estadios I-II, mientras que en la serie de Van Tinteren hasta un 64% se encuentra en una estadificación III o mayor.

Existe otra diferencia adicional de fundamento metodológico, aunque ambas series se estudian bajo el prisma de la intención de tratamiento (en este caso la complementaria, es decir, la intención de ahorrarse el tratamiento), el grupo de Viney (australiano) parte de intentar evitar la necesidad de mediastinoscopia (procedimiento que no realizan habitualmente y por ende pretenden justificar su no realización).

De este modo los pacientes aparecen superseleccionados por procedimientos complementarios (RM cerebral y suprarrenal...) en lo que cabría llamarse su "protocolo de estadificación convencional", lo que condiciona que sus pacientes candidatos a toracotomía pertenezcan principalmente a los estadios I-II. Por el contrario el multicéntrico holandés del grupo de Van Tinteren tiene un "protocolo convencional" más similar al nuestro en cuyo punto final se encuentra habitualmente la mediastinoscopia. Es decir, aunque la variable final en ambos trabajos sea la proporción de toracotomías evitadas, los resultados del trabajo de Viney deberían "corregirse" por el número de mediastinoscopias no realizadas y el de otros procedimientos diagnósticos complementarios empleados. Cuando se trata de expresar la posible repercusión asistencial de sus resultados, ambos autores reconocen que el diseño de sus estudios no permiten "*sensu strictu*" realizar un análisis de costes.

Todo lo antedicho no ha hecho más que cuestionar cuál debe ser la ubicación más adecuada de la mediastinoscopia en los centros en los que se disponen de equipo PET. Para Graeter (124c) el alto Valor Predictivo Negativo de la FDG-PET descarta la pertinencia de una mediastinoscopia en los pacientes con CBPCNP con FDG-PET negativa para extensión ganglionar. Sin embargo en los casos de FDG-PET positiva recomiendan la verificación histológica debido al riesgo de exploraciones falsamente positivas. Estos autores no hacen más que heredar una secuencia de razonamiento expuesta por grupos de trabajo previos (cabe señalar las series relativamente clásicas de Vansteenkiste [205, 206], Pieterman [106] y Tinteren [204]). Nuestra opinión es favorable a dicha aseveración con la salvedad de que debe de realizarse con ciertas reservas en el caso de tumores centrales y afectación N1 centro-hiliar dada la posibilidad de que la propia masa tumoral englobe la afectación ganglionar (de cualquier modo no contraindicaría la indicación quirúrgica) y en el caso de carcinoma bronco-alveolar, ya que puede mostrar una baja intensidad de captación.

No todos los grupos comparte este punto de vista (no necesidad de mediastinoscopia), de hecho Gonzalez-Stawinski (195) sugiere que la mediastinoscopia no debe de evitarse en ninguna situación. Como se comentó con anterioridad, las cifras de validez diagnóstica para la FDG-PET en su serie son excesivamente bajas, y a nuestro juicio proceden del empleo de unos criterios relativamente insuficientes (por lo inespecíficos) de interpretación de la FDG-PET (195).

Donde parece no existir tanta controversia es en la pertinencia de realizar una mediastinoscopia de confirmación en el caso de una FDG-PET positiva, en primer lugar para tener un mapa linfático adecuado antes del tratamiento de inducción y en segundo lugar para intentar evitar que paciente N0 o N1 sea tratado quirúrgicamente debido a un FP de la PET (89). Como se mencionó anteriormente, las lesiones que suponen estudios falsos positivos muestran una alta prevalencia de tuberculosis, silicosis o antracosis. En estos pacientes puede ser de utilidad realizar una confirmación histológica por biopsia, por ejemplo mediante una biopsia dirigida por ultrasonidos (124c). Antes de tomar una actitud intervencionista, nuestra experiencia invita a interpretar las lesiones positivas a nivel mediastínico no desde el punto de vista de la desconfianza (posibilidad de tratarse de falsos positivos), sino desde la integración con el contexto epidemiológico del paciente y los resultados de otros procedimientos diagnósticos.

Probablemente la falta de difusión en la disponibilidad de los equipos de FDG-PET haya condicionado que la comunidad profesional no se haya pronunciado de un modo definitivo respecto a la mencionada ubicación de la FDG-PET en el algoritmo de diagnóstico y estadificación del CPCNP (89). A modo de resumen de todo lo expuesto nos permitimos subrayar lo que podríamos denominar “tendencias de consenso”, toda vez que en el momento actual existe suficiente evidencia como para que un correcto abordaje clínico y de investigación sobre la estadificación del CPCNP, parta de una secuencia de razonamiento en base a (88, 91, 92, 191, 192, 204):

1. Es legítimo plantearse el empleo de la FDG-PET siempre que la pregunta clínica precise la categorización N0/N1 frente a N2/N3, ya que son los estadios con mayor repercusión sobre el tratamiento.

2. La comparación de procedimientos debe realizarse exclusivamente entre la FDG-PET y la mediastinoscopia. Para la mayoría de los autores carece de sentido contrastarla con la TAC (181).

3. La mediastinoscopia sólo puede confirmarse con la exploración ganglionar mediastínica en la toracotomía, con especificación explícita tanto de las estaciones y adenopatías exploradas como de las que no lo han sido.

### **G) Del SUV.**

La experiencia acumulada en nuestro trabajo apoya los comentarios realizados por el grupo de Graeter (124c) acerca del empleo del SUV. En nuestra opinión la estimación del SUV no modifica sustancialmente las cifras de validez diagnóstica ofrecidas por el análisis visual. Coincidimos con estos autores en que probablemente la cifra de 2.5 propuesta en la serie clásica de Duhaylongsod (124b) carezca de estricta validez no tanto en base a su principio de determinación (de algún modo consiste en una estimación cuantitativa de la actividad metabólica tisular), sino al comportamiento metabólico de los colectivos celulares responsables de los errores diagnósticos (principalmente falsos positivos). Este hecho se concreta en que exista una relativa amplia dispersión de valores de SUV con exploraciones falsamente positivas que ofrecen cifras que oscilan desde 0.95 hasta 9.2. Estos autores mencionan como valor medio para un ganglio no afecto el de  $2.84 \pm 1.9$  (124c).

Nos permitimos de algún modo, emparejar nuestros resultados al grupo de Gonzalez (195), nuestro interés en ello es doble. De un lado hay que mencionar que este grupo trabaja con un equipo tecnológico y metodología muy similar a la empleada en este trabajo. En segundo lugar la evolución histórica de este grupo (salvando las diferencias obvias) ha sido muy similar a la nuestra. Los trabajos iniciales de este grupo (Lowe 207) y sus series recientes ya proponen las limitaciones de la aportación del SUV. Su apreciación intuitiva es corroborada en su trabajo de 1994 mediante el abordaje metodológico pertinente.

Al igual que este grupo, inicialmente consideramos muy importante la oportunidad de obtener un estimador objetivo de actividad metabólica, que pudiera hacer independiente nuestra toma de decisiones diagnósticas de la posible "intuición" generada por la experiencia. La dispersión de cifras en el SUV nos invitó a colocar análisis subjetivo y objetivo en igual rango de importancia. En nuestra labor clínica habitual, comprobamos rutinariamente el valor de ambos planteamientos de un modo complementario, nunca excluyente.

Es decir, una lesión compatible por su focalidad, ubicación, aspecto iconográfico, relación con el fondo tisular circundante... de tratarse de una adenopatía afecta, puede ser considerada como tal pese a tener un SUV relativamente bajo.

### **2.1.3. Validez Diagnóstica en la Estadificación “M”.**

#### **2.1.3.a. Introducción.**

Muchos de los aspectos (metodológicos y de investigación) referidos anteriormente, son de aplicación inmediata en este apartado, por esta razón serán mencionados aquí de un modo más somero de lo que se desarrollaron anteriormente.

Obligadamente el primero de estos comentarios debe hacer mención a la variabilidad en la práctica clínica habitual que condiciona considerablemente lo diferente que puede llegar a ser el “protocolo de estadificación de enfermedad sistémica” entre dos centros clínicos.

#### **2.1.3.b. Estadificación de enfermedad sistémica.**

La mayoría de los grupos de trabajo (89) coinciden en que la primera (en el tiempo) y principal herramienta diagnóstica en el estudio de estadificación debe de ser la anamnesis en sí misma, que parta de una exhaustiva historia y exploración clínica dirigida hacia los órganos y aparatos en los que el CPCNP suele diseminarse. Este procedimiento continúa siendo en la actualidad el mejor predictor de enfermedad sistémica (89). Este hecho es relevante, toda vez que de algún modo selecciona los pacientes que pueden ser estudiados mediante técnicas relativamente más sofisticadas (y por tanto modifica la probabilidad pre-test de cualquier procedimiento diagnóstico).

Existen diversos trabajos que abordan directa o indirectamente el problema que aquí se discute. Como se ha especificado el diseño de este trabajo no permite establecer de modo absoluto e infalible la validez diagnóstica de la FDG-PET en la estadificación de la enfermedad a distancia, pese a ello, los resultados obtenidos en nuestra serie nos invitan a discutir algunos aspectos que nos parecen de relevancia clínica (que no metodológica o estadística).

Probablemente nuestros resultados puedan compararse globalmente a los descritos por otros autores en el de diagnóstico de enfermedad metastásica desconocida por los medios de diagnóstico convencionales en pacientes subsidiarios de tratamiento quirúrgico.

En estos trabajos se comunican proporciones de lesiones metastásicas no sospechadas que van desde el 8% (204) hasta el 26% (208). Probablemente este intervalo proceda (entre otras razones) de la estadificación inicial de los pacientes, es decir, mayor proporción de enfermedad metastásica en estadios más avanzados de la enfermedad.

De entre los diferentes trabajos consultados, nos permitimos señalar (por su similitud con la nuestra en cuanto a los criterios de selección de pacientes) a la del grupo de Veselle (184) que describe hasta un 16.9% de pacientes con metástasis a distancia no conocidas y a la del grupo de Pantel (209) que citan hasta un 20% de pacientes con recaída precoz por metástasis a distancia no conocidas tras un tratamiento radical de una enfermedad aparentemente localizada.

Hay que mencionar también que las series clínicas iniciales que describen el empleo de la FDG-PET en este contexto mostraban una proporción de errores relativamente superior a la que se citan en los trabajos recientes (210). Probablemente este hecho proceda de obtener una experiencia creciente en la diferenciación entre variantes de la normalidad, acúmulos fisiológicos de trazador o artefactos que pueden condicionar dichos errores diagnósticos (200, 201, 210). En nuestra serie, no hemos encontrado ningún error de este tipo, es decir, las lesiones que la FDG-PET determinó como asiento metastático correspondieron finalmente a actividad tumoral en dicha localización. Una aclaración que hay que realizar en este punto es la pertinencia o no (desde el punto de vista ético) de realizar una biopsia para corroborar la presencia de una metástasis a distancia. Si la confirmación se realiza mediante un procedimiento complementario de diagnóstico, el error del mismo será arrastrado en la valoración de la lesión determinada por la FDG-PET. Coincidimos con Van Tinteren (204) en que un abordaje complementario de confirmación diagnóstica puede ser el emplear el control evolutivo del paciente, tanto clínica como iconográficamente.

En nuestro grupo de estudio un total de 24 pacientes mostraron enfermedad metastásica no sospechada clínicamente (24/108; 22%). Algunas situaciones clínicas en las que se ha descrito una posible aportación de la FDG-PET en la estadificación "M" se exponen a continuación siguiendo la exposición clásica TNM (104):

**A) Multinodularidad.**

Consideración de M1 por la presencia de multinodularidad en un lóbulo diferente a la lesión primaria. En nuestra serie hasta 7 pacientes (7/24) la FDG-PET evidenció la presencia de actividad tumoral en lóbulos pulmonares diferentes a la ubicación de la lesión primaria en estudio.

En esta situación puede ser crítico no confundir una multinodularidad que puede asentar en la proximidad del mediastino con una actividad ganglionar mediastínica. En este sentido pueden ser de inestimable ayuda los procedimientos de fusión (106).

Otra dificultad que puede presentar la FDG-PET en la estadificación "M" es la presencia de actividad fisiológica aumentada a nivel de:

**B) Cerebro.**

En nuestra serie dos pacientes (2/108; 2/24) que han mostrado actividad tumoral no sospechada a nivel intracerebral. Hay que incidir en la dificultad de este diagnóstico, toda vez que la corteza cerebral es un área de alta tasa de captación, lo cual disminuye la relación "señal/fondo" que permita con claridad diferenciar a un tejido cerebral normocaptante (es decir, hipercaptante "per se") de un asiento tumoral con una tasa de metabolismo de glucosa superior al mismo.

**C) Abdomen y Retroperitoneo.**

La vía habitual de eliminación fisiológica de la  $^{18}\text{F}$ -FDG es la vía urinaria, lo cual puede suponer una fuente de artefactos en la interpretación de las imágenes (200, 201), sobre todo a nivel retroperitoneal, donde el peristaltismo ureteral puede retener orina y crear confusión con posibles ganglios paraaóxicos. Por el contrario es importante recordar que con la excepción de las metástasis a nivel suprarrenal, las metástasis abdomino-peritoneales son relativamente poco frecuentes.

**D) Hígado.**

En nuestra serie se han diagnosticado la presencia de metástasis hepáticas desconocidas en 6/108; 6/24.



### **E) Hueso.**

Forzosamente la capacidad diagnóstica de la FDG-PET debe de realizarse con la Gammagrafía Ósea convencional con  $^{99m}\text{Tc}$ . Para algunos autores (106) la FDG-PET es superior a la Gammagrafía Ósea en el diagnóstico de enfermedad metastásica (211, 212).

Pese a que este aspecto no ha sido un objetivo preciso de nuestra investigación, en nuestra población de estudio un total de 15 pacientes (15/108; 15/24 que fueron M1) presentaron afectación ósea metastásica.

Existen algunas series que comparan específicamente ambos procedimientos. Cabe resaltar las realizadas por Bury (211) y el grupo de Hsia (213). Pese a que realizan abordajes metodológicos discretamente diferentes, ambos grupos de trabajo exponen resultados similares: ambos procedimientos poseen una Sensibilidad que pudiera considerarse como similar (en torno al 96%), aunque la validez diagnóstica global de la FDG-PET es superior, fundamentalmente a expensas de incrementar la especificidad.

A nuestro juicio hay que considerar dos aspectos importantes al contrastar la Gammagrafía Ósea con la FDG-PET.

En primer lugar hay que incidir en que la FDG-PET (al menos en nuestra experiencia), tiene una especial importancia en la estadificación "N" del paciente, pero el procedimiento ofrece de modo simultáneo a través de un rastreo corporal total la posibilidad de una estadificación "M". Por el contrario (y con la excepción de los centros en los que se realice de modo rutinario), habitualmente la Gammagrafía Ósea se solicita a demanda en un paciente con una anamnesis sugerente de afectación neoplásica, principalmente dolor osteo-articular focal. Es decir, la clínica es relativamente inespecífica. Además, en el rango de edad de esta población (55-65 años, ver apartado 1.2 de los Resultados) se suelen presentar alteraciones osteo-articulares propias de cuadros degenerativos intercurrentes, lo cual aumenta la inespecificidad de los posibles hallazgos en la Gammagrafía Ósea.

En segundo lugar es importante señalar que esta capacidad de detectar diseminación a distancia está muy relacionada con el estadio tumoral en estudio (que a su vez condiciona la prevalencia de enfermedad metastásica en la población que se investiga). Por ejemplo, la serie de Hsia (213) incluye pacientes en estadio IV de la enfermedad. En nuestro trabajo la estadificación previa de los pacientes era inicialmente inferior, toda vez que (al menos teóricamente) todos los casos eran potencialmente resecables "*a priori*".

## **F) Glándulas Suprarrenales.**

Unas consideraciones bastante diferentes cabe realizar respecto a la capacidad de diagnóstico tumoral en las glándulas suprarrenales. En nuestra serie de estudio se ha detectado la presencia de la misma en 4 pacientes (4/108; 4/24).

En la opinión de algunos autores (214, 215) la FDG-PET es claramente superior a la TAC en el diagnóstico de metástasis suprarrenales. Tal vez la opinión más fundamentada proceda de Erasmus (215) que ha valorado específicamente la validez diagnóstica de la FDG-PET en la diferenciación de masas suprarrenales benignas o malignas en pacientes diagnosticados de CBPCNP. Este grupo refiere una sensibilidad del 100% y una especificidad del 80%. Es importante recordar que estas cifras deben de interpretarse con cautela, toda vez que ya se conoce la existencia radiológica de esta masa suprarrenal.

### **2.1.3.c. Consideraciones generales.**

Si nos centramos exclusivamente en el grupo de pacientes en condiciones similares al nuestro (en general enfermedad en estadios I o II, subsidiarios de tratamiento quirúrgico), y acaso siendo en exceso conservadores, cabría considerar como una estimación adecuada de la proporción de lesiones metastásicas no sospechadas una cifra superior al 10%. En nuestra serie en concreto ha sido del 22.2% (24/108).

A nuestro juicio estas cifras merecen una reflexión especial. Acaso el mejor punto de partida los suponga la excelente revisión sobre la estadificación no invasiva del CPCNP realizada por Silvestri (89), principalmente por la amplia difusión y repercusión de la misma y por el fundamento de consenso que acrisola.

Coincidimos con la opinión de este autor en que frente a un paciente clínicamente asintomático la realización de estudios de imagen de mayor especificidad (TAC craneal, gammagrafía ósea, TAC abdominal...) puede ser innecesaria. Si por el contrario existe una sospecha clínica de la enfermedad diseminada, el mejor procedimiento diagnóstico complementario debería estar dirigido al órgano asiento de la metástasis.

Llama la atención en el trabajo de este autor, que aunque reconoce el potencial diagnóstico de la FDG-PET en estos pacientes (principalmente en base a su capacidad de realizar un rastreo corporal completo en un solo procedimiento diagnóstico) no incluye en sus recomendaciones finales ningún comentario acerca de la FDG-PET. Preferimos pensar en que el origen de dicha omisión estriba en la ausencia (por el momento) de amplias series diseñadas selectivamente en el estudio de la validez diagnóstica de la FDG-PET en la estadificación M, y que la información procede principalmente de la descripción de hallazgos referentes a “M” en estudios diseñados con otra finalidad de análisis. Disentimos discretamente en su recomendación número 8, que nos permitimos transcribir literalmente:

*“(...) Los pacientes en estadios I o II de Ca. de pulmón y una evaluación clínica normal no precisan de ningún procedimiento diagnóstico adicional para la detección de enfermedad extratorácica (89)”.*

En nuestra serie aproximadamente un 20% de los pacientes han mostrado diseminación a distancia desconocida (y por ende, clínicamente asintomática). Los propios autores de esta revisión reconocen como válida una estimación del 20% (intervalo razonable entre 10-20%) para la detección de metástasis no detectadas por los procedimientos convencionales, es decir, no sólo clínicamente asintomáticas, sino negativas a otros procedimientos diagnósticos (como se expuso anteriormente, principalmente la TAC).

Si admitimos como presupuestos de partida que nos estamos refiriendo exclusivamente a estadios I y II (potencialmente resecables) y que la proporción de diseminación metastásica (no resecabilidad) puede acontecer en 1 de cada 5 pacientes electos para resección, consideramos que, cuando menos, debe de cuestionarse si este 20% es una cifra admisible, tolerable, pertinente... Cada grupo de profesionales debe de utilizar el adjetivo que considere oportuno, pero sabiendo que debe usarse como adjetivo, nunca como epíteto, nunca baladí.

## 2.2. NATURALEZA DE LA LESION PRIMARIA.

Como se expuso en la introducción de esta discusión, algunos aspectos del diagnóstico del CPCNP precisan de abordajes de metodología de investigación ligeramente diferentes de los planteados en este trabajo. Este es uno de dichos aspectos. No sería ni correcto ni razonable establecer una comparación entre la FDG-PET y la TAC en el establecimiento de la naturaleza de la lesión primaria en base a una metodología que parte de lesiones ya establecidas como probablemente malignas por la TAC (sesgo de selección por resultado de prueba previa), sin aleatorización, y sin partir del paso inmediatamente anterior (probablemente cuando sólo existe la sospecha frente a un nódulo pulmonar solitario). Del mismo modo tampoco sería ni correcto ni razonable despreciar la información recogida sobre este tema, exclusivamente porque no procede del rigor metodológico preciso.

Sin entrar en la discusión de qué pueden aportar cualquiera de los dos procedimientos en el diagnóstico de un nódulo pulmonar solitario (sigue creciendo la evidencia científica de la superioridad de la FDG-PET respecto a la TAC a este respecto (106), en nuestra serie ha habido una proporción no despreciable de pacientes candidatos a una intervención quirúrgica de envergadura y fuertes repercusiones sobre su vida futura considerados como cánceres de pulmón que han correspondido a lesiones benignas, en concreto 14 pacientes (14/108; 13%) afectados de tuberculosis, hamartomas condroides y granulomas no caseosos. Estas exploraciones podrían considerarse como falsos positivos para la TAC y verdaderos positivos para la FDG-PET. Frente a ello todas las exploraciones consideradas como positivos para la FDG-PET fueron confirmadas como asientos tumorales, es decir, verdaderos positivos para tumor.

Nuestras cifras no difieren de un modo llamativo de las descritas por otros grupos de trabajo y en nuestra opinión es razonable estimar una proporción de lesiones benignas consideradas como potencialmente oncológicas que se sitúa entre el 10-15% (106).

Con independencia de las repercusiones asistenciales directas que serán tratadas en el epígrafe siguiente, es posible realizar algunas reflexiones al respecto.

Cuando se habla de la TAC en general, se incluyen de modo indiscriminado a un grupo relativamente amplio y heterogéneo de procedimientos que depende fundamentalmente de la generación tecnológica del equipo y del nivel de especialización de los profesionales a su cargo. De este modo no parece legítimo comparar resultados procedentes de equipos de primera o segunda generación de TAC con los ofrecidos por los sistemas helicoidales. Del mismo modo hay que incluir un factor de “corrección” que obligatoriamente hace mención a la prevalencia de lesiones torácicas no malignas que pueden tener un patrón radiológico similar a un CPCNP (por ende se sobreentiende la falta de especificidad de la TAC para dichas entidades).

Por el propio principio de empleo en que se fundamenta la FDG-PET (tasa de metabolismo glucídico de una población celular), es imposible establecer la etiología precisa de una alteración estructural dada. Sin embargo si la pregunta subyacente es la probabilidad de que una lesión intratorácica con una alta tasa metabólica sea un tumor, la respuesta es considerablemente diferente. Aunque relativamente conservadoras, si aceptamos unas cifras de Sensibilidad del 0.95 y una Especificidad de 0.8 (181), parece evidente que la FDG-PET puede ser de utilidad en establecer la naturaleza tumoral o no de una lesión, especialmente cuando se compara con el procedimiento convencional basado en la TAC (Sensibilidad: 0.98, Especificidad: 0.58, probablemente con un intervalo de confianza desconocida, pero inferior al tradicional lanzamiento de moneda) (181).

En el contexto en el que este trabajo se desarrolla la pregunta podría formularse en unos términos discretamente diferentes que no parten tanto de si se trata de un tumor o no, sino de si es recomendable intervenir o adoptar una postura conservadora, es decir, una pregunta a “sí” o “no”. En nuestra opinión la respuesta es relativamente clara: la FDG-PET es claramente superior a la TAC en la capacidad de asesorar esta cuestión. Pese a la debilidad metodológica en la que basamos nuestro comentario, parece que de algún modo lo único que hace es sumarse a la opinión creciente de la colectividad clínica (193).

### 2.3. MODIFICACIÓN EN LA ESTADIFICACIÓN.

Como se viene apuntando en esta discusión y se ha visto en los resultados, el hecho de añadir un estudio de FDG-PET a los métodos de estadificación convencionales ha supuesto un cambio importante tanto en la estadificación "M" (con un 22,2% de lesiones metastásicas no conocidas), como en la mediastínica, la cual, como se verá en el apartado siguiente supuso un replanteamiento en la actitud terapéutica.

Pese a que la TAC sigue siendo el primer eslabón en el abordaje de la estadificación mediastínica (193), están claras sus limitaciones para este cometido, de tal forma que no puede llegar a sustituir a los métodos invasivos como es el caso de la mediastinoscopia. En nuestra serie (ver apartado 4.4. de los Resultados), los pacientes que fueron mal estudiados (sin tener en cuenta a los 24 que quedaron descartados para la intervención quirúrgica por presentar metástasis a distancia), llegaron hasta 31: 16 pacientes sobreestadificados y 15 infraestadificados. No se apreció ninguna tendencia en cuanto a qué resultó más frecuente, si que la TAC sobreestadificara o si por el contrario infraestadificara a los pacientes. Lo que sí parece claro es que los criterios estructurales para la consideración tumoral de un ganglio mediastínico en gran número de casos no son válidos, pasando desapercibidos ganglios metastásicos y catalogando como tumorales simples ganglios inflamatorios-reactivos. Estos resultados hubieran significado que hasta 12 pacientes, (aquellos que la TAC estadificó erróneamente como IIIA ó IIIB) podrían haberse quedado sin un correcto tratamiento quirúrgico con intención curativa. En el lado opuesto, otros 12 pacientes fueron definitivamente estadificados como IIIA ó IIIB, mientras que la TAC lo clasificó con inferiores a IIIA, con lo que hubieran ido a la mesa de operaciones innecesariamente, con la consiguiente morbimortalidad.

En lo referente a la PET, los datos de estadificación son bien distintos, y nos volvemos a referir a las cifras del apartado 4.4. de los Resultados.

Como se ha venido exponiendo en esta Discusión, la estadificación mediastínica presenta una validez diagnóstica superior a los procedimientos convencionales no invasivos. Sin embargo aisladamente esta información carece de sentido si no se interpreta en el contexto del impacto de la misma sobre la estadificación del paciente y la toma de decisiones terapéuticas. Algunos trabajos de investigación han explorado selectivamente estos aspectos, los cuales quedan resumidos en la Tabla II.

**Tabla II.**

<b>Autor</b>	<b>N</b>	<b>Cambio de estadio (%)</b>	<b>Impacto sobre el manejo (%)</b>
<b>Bury (216)</b>	109	34 (20 infra- y 14 sobre-est.)	25
<b>Pieterman (106)</b>	102	62 (20 infra- y 42 sobre-est.)	NC
<b>Saunders (105)</b>	97	27	37
<b>Lewis (217)</b>	34	NC	41

Pese a no ser completamente comparables se han descrito cambios en la estadificación inicial entre el 27 y el 62% de los pacientes. La mayor parte de los pacientes suele ser ascendida de estadio respecto a la convencional toda vez que se detectan nuevas lesiones no esperadas.

Metodológicamente no se pueden comprobar con la toracotomía ni los pacientes que no se intervienen (IIIA o IIIB) ni los pacientes en I ó II que no se operan porque no se cumplen los criterios de reseccabilidad. Metodológicamente puede que sea impreciso, pero no es moralmente admisible. Aunque imperfecto, en estos pacientes el estándar de referencia puede y debe ser la propia evolución clínica (Mac Manus, ASCO.03; sU referencia 23 de oro..)(230).

La FDG-PET cometió errores en la estadificación en 9 pacientes, de los cuales en 4 pacientes se sobreestimó el estadio y en 5 se infraestimó. Sin embargo, la repercusión en la terapéutica no fue tan importante como en el caso de la TAC. De este modo, en los casos en los que la PET clasificó a los pacientes en un estadio superior al definitivo, tan solo un paciente pudo dejar de beneficiarse de una posible intervención quirúrgica con fines curativos, ya que la PET lo clasificó como IIIB y finalmente fue IIIA (el finalmente no se operó debido a la localización de las adenopatías mediastínicas). El falso positivo se debió a una adenopatía inflamatoria. Por el contrario, los otros 3 pacientes, los errores de la PET no hubieran tenido repercusiones terapéuticas puesto que no contraindicaban la cirugía.

En cuanto a los 5 pacientes en los que la PET los infraestadió, en 4 casos los ganglios metastásicos se encontraban junto al tumor, unos cerca de la ventana aortopulmonar y otros junto al hilio pulmonar, por lo que en estos casos es prácticamente imposible su discriminación. No obstante, estas localizaciones en las que la PET tiene grandes dificultades diagnósticas, rara vez tiene repercusiones terapéuticas puesto que a pesar de no diagnosticar la adenopatía la intervención quirúrgica suele llevarse a cabo en cualquier caso. Finalmente, otro de los casos de error de la PET se debió a la extensión del propio tumor primario, el cual invadía estructuras vasculares (era un T4), por lo que pasó de ser un IB según la PET a un IIIB tras la intervención quirúrgica.

#### **2.4. MODIFICACION EN LA ACTITUD TERAPEUTICA.**

Partiendo de nuestra propia experiencia podemos resumir que la totalidad de nuestra población de estudio hubiera sido candidata a una intervención quirúrgica en base a los resultados ofrecidos por los procedimientos convencionales de diagnóstico y estadificación. La incorporación de la FDG-PET en este algoritmo modificó esta actitud en una proporción no despreciable de pacientes que puede resumirse como sigue:

1. En un 22% (24/108) del grupo total se diagnosticó la presencia de metástasis a distancia. La corroboración de las mismas desestimó la toracotomía toda vez que no se hubiera satisfecho la intención curativa deseada, pasando a recibir un tratamiento quimioterápico.

2. En 14 pacientes (13% del total y 16.6% de los intervenidos) se diagnosticó la naturaleza benigna de las lesiones radiológicas. Dichos pacientes hubiesen podido evitarse la realización de una toracotomía exploradora y podrían haber sido controlados evolutivamente mediante técnicas no invasivas.

3. En los pacientes con enfermedad tumoral la FDG-PET estadificó a 5 pacientes en un estadio IIIB, de los que cuatro de ellos finalmente lo fueron (4/70: 5,7%; 4/108: 3.7%).

Del grupo total de pacientes candidatos a intervención un 38.9% hubiera podido evitarse una intervención de la magnitud de una toracotomía sin efecto favorable aparente, empleando exclusivamente la FDG-PET.



Junto a esto la FDG-PET hubiera podido ayudar a una más adecuada planificación quirúrgica evitando la disección ganglionar mediastínica en los 12 pacientes (12/70: 17%; 12/108: 11%) con adenopatías positivas en la TAC y normometabólicas en la FDG-PET y en los 10 pacientes (10/70: 14%; 10/108: 9%) con TAC negativo en el mediastino con adenopatías hipermetabólicas.

Si cupiera la recopilación de estos pacientes bajo el epígrafe barroco de “situaciones clínicas optimizadas terapéuticamente”, la estimación alcanzaría una proporción del 58.9% de nuestra población total.

La actitud general del grupo de trabajo fue la de vencer el escepticismo con el que inicialmente se había enfrentado a los resultados propuestos por otros grupos de investigación. Desafortunadamente, nuestras cifras se asemejaban considerablemente a las propuestas por otros autores (216, 217), que mencionaban una proporción de cambios en la actitud terapéutica de hasta un 40% de los pacientes, o hasta de un 67% (208) cuando se trataba de indicar una estrategia terapéutica más adecuada.

Algunos grupos han analizado estos datos desde una perspectiva algo diferente, en concreto desde el punto de vista del facultativo que realiza la petición de la exploración, por denominarlo de algún modo: desde el punto de vista de las expectativas pre-test del especialista (218). Habitualmente el motivo más importante por el que el neumólogo solicita una FDG-PET es la estadificación de un tumor ya conocido (61%), seguido del diagnóstico de una lesión en estudio de filiación (20%) y la de la monitorización terapéutica (6%). Según estos autores, la PET ha modificado la decisión respecto al estadio clínico hasta en un 44% de todos los pacientes: por sobre-estadificación en un 29% y por infra-estadificación en un 15%. A su vez, la PET modificó la modalidad de tratamiento (quirúrgico a médico, quirúrgico a RT, médico a no tratamiento) hasta el 39% de los pacientes y dentro de la propia modalidad de tratamiento (cambio en la planificación quirúrgica, radioterapéutica o médica) en el 15% de los pacientes.

Pese a que no hay muchos trabajos enfocados específicamente a estos aspectos, los resultados ofrecidos por el grupo de Seltzer (218) no difieren sustancialmente de los descritos en el trabajo de Talbot (219) (conceptualmente similar) ni de los nuestros propios.

La similitud de lo expuesto en diferentes series (con planteamientos relativamente desiguales y diseños metodológicos distintos), nos obliga a excusar la redundancia de finalizar la discusión de este epígrafe insistiendo en que una proporción próxima al 50% de pacientes que pudieran beneficiarse en términos de adecuación entre situación clínica y pauta terapéutica (incluyendo evitarse una intervención quirúrgica mutilante) por el simple hecho de realizarse una exploración de FDG-PET, no nos parece en absoluto despreciable.

**COROLARIO.**

Sin el ánimo de entrar en cuestionar los intereses particulares de cada grupo de investigación (en ocasiones excesivamente evidentes (198)), compartimos la opinión de Fritscher (194) en que lejos de proponer el abordaje individual de cada procedimiento en términos de “mejor/peor” se procede al análisis de combinación de procedimientos en aras de obtener una información de calidad y relevancia clínica. La ventaja fundamental de dicha combinación radica en que ofrece una información valiosa previa a cualquier planteamiento invasivo, bien de diagnóstico (mediastinoscopia, toracoscopia, punción dirigida por TAC o por ECO) o de tratamiento (toracotomía) (194).

Pese a existir Guías de Práctica Clínica de difusión internacional (220-222), la práctica clínica rutinaria continúa siendo considerablemente variable (223-226), aún conociendo que algunas series contemplan la posibilidad de que el abordaje convencional haya sido inútil hasta en un 50% de los pacientes con CPCNP presumiblemente resecable (226-228). Como ya se ha mencionado en otros epígrafes de esta discusión, esta variabilidad en la práctica clínica diaria tiene repercusiones inmediatas de tipo científico:

.. Procedimientos complementarios empleados rutinariamente en la estadificación TNM. Modifican la prevalencia pre-test de la enfermedad. Proporción de pacientes M1, proporción de pacientes en Estadio I-II o III-IV.

.. Necesidad de contemplar como complementarios ambos procedimientos: cuanto mejor sea el convencional (calidad de instrumentación, calidad de los profesionales, nivel de las pruebas diagnósticas empleadas...) menos aportación o de menor relevancia será la información ofrecida por la PET y viceversa. Esto a su vez hay que corregirlo por la prevalencia de enfermedad que se espera (193).

Coincidimos con Van Tinteren et al. (204) en que esta información debe de considerarse en el contexto de:

.. La cifra de validez diagnóstica en sí misma es anodina ya que lo realmente importante es el impacto clínico. Es decir, operar cuando hay que operar y evitarlo, con independencia de los errores diagnósticos precisos. Por ejemplo, un resultado FP de la PET puede no afectar significativamente al resultado final del proceso (se operaría) pero confirmar este estado de FP conllevaría un coste adicional de tiempo y recursos considerable, superior a considerar al paciente como verdadero positivo.

.. Evidentemente la toma de decisiones no se toma exclusivamente en base a un procedimiento diagnóstico único, e incluso el planteamiento “*a priorístico*” que un cirujano torácico se hace antes del quirófano varía en el propio acto quirúrgico.

La variabilidad de la práctica clínica diaria ha sido puesta en evidencia tanto por autores concretos como por actitudes generales de la propia comunidad profesional afín. En un intento de sintetizar la literatura de relevancia existente se han realizado diversas revisiones tanto en forma de meta-análisis (Dwamena (191)) como de revisión sistemática de la literatura en base a criterios estrictos de selección afines a la meta-análisis (Tolosa (92), Mac Manus (229)). Pese a las limitaciones metodológicas de cada abordaje, los trabajos mencionados parecen coincidir en:

1. En la estadificación ganglionar mediastínica la PET ofrece mayor validez diagnóstica que la TAC.

2. En la detección de enfermedad metastásica, la propia exploración clínica presenta un alto valor predictivo negativo (>90%), por lo que en ausencia de sintomatología precisa no parece indispensable el estudio sistemático mediante procedimientos complementarios para diagnosticar/descartar dichas metástasis. Esta aseveración debe corregirse por:

- 2.a. La prevalencia de la enfermedad metastásica en base a la propia estadificación T y N, de modo que si el especialista se enfrenta a un paciente con una alta sospecha de tener metástasis necesita un procedimiento con mucha sensibilidad. Por el contrario si el paciente se encuentra en fases muy precoces de la enfermedad es necesario un procedimiento con una alta especificidad para descartar la presencia de extensión de la enfermedad (92).

- 2.b. La capacidad que la propia FDG-PET posee de realizar en un solo acto diagnóstico la estadificación N y M con un elevado nivel de confianza (92).

Si la consecuencia deseable de cualquier labor de investigación contempla la posibilidad de obtener respuestas a preguntas concretas, para el grupo de trabajo en cuyo seno se ha desarrollado el presente, es igual de importante la capacidad de sembrar dudas. Si bien parte del fruto de nuestra tarea se ha expuesto con anterioridad en la forma consensuada de resultados y discusión de los mismos, nos parece importante incluir también otro aspecto que emana del mismo: cómo ha crecido nuestra incertidumbre, qué nos preguntamos ahora, en qué dirección orientar nuestra labor respecto al punto en el que nos encontramos. Sólo hay dos direcciones: hacia delante y... hacia atrás.

*Hacia delante:*

Si partimos de una situación, que confiamos que se convierta en un consenso entre profesionales en un futuro no lejano, en la que pueden considerarse como consolidadas las aportaciones de la FDG-PET en el CPCNP en los términos de (193):

1. Posibilidad de rastreo corporal total en una sola exploración.
2. Capacidad de diferenciar lesión benigna de maligna.
3. Estadificación intratorácica: T y N.
4. Estadificación extratorácica: M.

Nos sentimos animados a incluirnos entre los grupos (106, 193) que proponen la instauración de estudios de seguimiento de larga duración. Estos estudios a gran escala sólo pueden ser multicéntricos, preferiblemente aleatorizados y deben intentar responder a las preguntas: ¿su empleo disminuye el número de procedimientos invasivos?, ¿tiene alguna repercusión con la supervivencia? o si ¿reducen el empleo de recursos en la comunidad?

*Hacia atrás:*

Si las aportaciones de la FDG-PET son claras en la evaluación "M", "N", parece legítimo preguntarse: ¿tal es la aportación de la TAC en la valoración "T" cómo para ralentizar la incorporación de la FDG-PET al uso clínico habitual y que su empleo deba continuar tutelado?, ¿existen argumentos científicos sostenibles que apoyen esta actitud?, ¿cabe pensar en la existencia de otros aspectos "confundentes" al amparo de la disponibilidad?



## **CONCLUSIONES**





El análisis de los resultados del presente estudio y su comparación con los datos publicados al respecto en la literatura científica permiten, a nuestro juicio, formular las siguientes conclusiones:

1. Los valores de Validez Diagnóstica de la TAC en la estadificación mediastínica del CPCNP, utilizando la Anatomía Patológica como estándar de referencia, fueron de Sensibilidad: 52%, Especificidad: 64%, Valor Predictivo Positivo: 53%, Valor Predictivo Negativo: 63%; con una Validez Diagnóstica Global del 59%.

2. Los valores de Validez Diagnóstica de la FDG-PET en la estadificación mediastínica del CPCNP, utilizando la Anatomía Patológica como estándar de referencia, fueron de Sensibilidad: 87%, Especificidad: 92%, Valor Predictivo Positivo: 90%, Valor Predictivo Negativo: 90%; con una Validez Diagnóstica Global del 90%.

3. La comparación de ambos procedimientos en términos de Validez Diagnóstica, muestra que la FDG-PET es una técnica muy superior a la TAC en la estadificación mediastínica del CPCNP.

4. La TAC estadificó correctamente un 56% de los pacientes y la FDG-PET estadificó correctamente un 87% de los pacientes intervenidos.

5. En el grupo total estudiado y respecto al procedimiento de diagnóstico y estadificación convencional, la FDG-PET indujo cambios en la estadificación con repercusión terapéutica, según se expone:

5.1. La FDG-PET modificó la estadificación inicial en un 38.9% de los pacientes, ascendiendo su grado en un 25.9% y descendéndolo en un 13%, es decir:

5.2. La FDG-PET pudo evitar un 38.9 % de toracotomías innecesarias con el correspondiente impacto clínico y económico que ello supone.



## **BIBLIOGRAFÍA**



1. Rosen G. A history of public health. Baltimore, MD: The Johns Hopkins University Press, 1993.
2. US Department of Health and Human Services (US-DHHS). Reducing the health consequences of smoking: 25 years of progress; a report of the Surgeon General. Washington, DC: US Government Printing Office, 1989.
3. Wingo PA, Ries LA, Giovino GA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1996, with a special section on lung cancer and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:675-690.
4. American Cancer Society. Cancer facts and figures, 1999. Atlanta, GA: American Cancer Society, 1999.
5. Jemal A, Chu KC, Tarone RE. Recent trends in lung cancer mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:277-283.
6. Ries LAG, Miller BA, Hankey BF, et al. Cancer statistics review, 1973-1988. Bethesda, MD: US Government Printing Office, 1991.
7. Coleman MP, Esteve J, Damiecki P, et al. Trends in cancer incidence and mortality. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1993.
8. Parkin DM, Pisani P, Lopez AD, et al. At least one in seven cases of cancer is caused by smoking: global estimates for 1995. *Int J Cancer* 1994; 59:494-504.
9. Stocks P, Campbell JM. Lung cancer death rates among non-smokers and pipe and cigarette smokers: an evaluation in relation to air pollution by benzo[a]pyrene and other substances. *BMJ* 1955; 2:923-929.
10. Mason TJ, Mckay FWUS. Cancer mortality by county: 1950-1969. US Department of Health, Education and Welfare Publication No. 74-615. Washington, DC: US Government Printing Office, 1973.
11. Peto R, Lopez AD, Boreham J, et al. Mortality from smoking in developed countries 1950-2000: indirect estimates from national vital statistics. Oxford, UK: Oxford University Press, 1994.
12. Zaridze D, Peto R. tobacco: a major international health hazard. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1986.
13. National Institutes of Health (NIH), National Cancer Institute Smoking. Tobacco control monograph9: cigars; health effects and trends. NIH Publication No. 98-4302. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, 1998.
14. Boffetta P, Pershagen G, Jockel KH, et al. Cigar and pipe smoking and lung cancer risk: a multicenter study from Europe. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:697-701.

15. Doll R, Peto R. Cigarette smoking and bronchial carcinoma: dose and time relationships among regular smokers and lifelong non-smokers. *J Epidemiol Community Health* 1978; 32:303-313.
16. Peto R. Influence of dose and duration of smoking on lung cancer rates. In: Zaridze D, Peto R, eds. *Tobacco: a major international health hazard; proceedings of an international meeting Moscow, URRS, June 4-6, 1985*. International Agency for Research on Cancer Science Publication No. 74, 23-33. Agency for Research on Cancer, 1986.
17. US Department of Health and Human Services (US-DHHS). *The health benefits of smoking cessation: a report of the Surgeon General*. USDHHS Publication No. 90-8416. Washington, DC: US Government Printing Office, 1990.
18. Bross IDJ, Gibson R. Risk of lung cancer in smokers who switch to filter cigarettes. *Am J Public Health* 1968; 58:1396-1403.
19. Sidney S, Tekawa IS, Friedman GD. A prospective study of cigarette tar yield and lung cancer. *Cancer Causes control* 1993; 4:3-10.
20. Hirayama T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan. *BMJ* 1981; 282:183-185.
21. Trichopoulos D, Kalandidi A, Sparros L, et al. Lung cancer and passive smoking. *Int J Cancer* 1981; 27:1-4.
22. National Research Council (NRC), Committee on Passive Smoking. *Environmental tobacco smoke: measuring exposures and assessing health effects*. Washington, DC; National Academy Press, 1986.
23. National Research Council (NRC), Committee on Health Risk of Exposure to Radon, Board on Radiation Effects Research. *Health effects of exposure to radon (BEIR VI)*. Washington, DC: National Academy Press, 1998.
24. Churg A. Lung cancer cell type and occupational exposure. In: Samet JM, ed. *Epidemiology of lung cancer*. New York, NY: Marcel Dekker, 1994; 413-436.
25. Wu-Williams AH, Samet JM. Lung cancer and cigarette smoking. In: Samet JM, ed. *Epidemiology of lung cancer*. New York, NY: Marcel Dekker, 1994; 71-108.
26. Wynder EL, Covery LS. Epidemiology pattern in lung cancer by histologic type. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23:1491-1496.
27. Wynder EL, Muscat JE. The changing epidemiology of smoking and lung cancer histology. *Environ Health Perspect* 1995; 103 (suppl):143-148.
28. Travis WD, Travis LB, Devesa SS. Lung cancer. *Cancer* 1995; 75(suppl):191-202.
29. Thum MJ, Lally CA, Flannery JT, et al. Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:1580-1586.

30. National Cancer Institute (NCI). The FTC cigarette test method for determining tar, nicotine, and carbon monoxide yields of US cigarettes. Monograph 7. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 1996.
31. Hoffmann D, Hoffmann I. Then changing cigarette, 1950-1995. *J Toxicol Environ Health* 1997; 50: 307-364.
32. Hecht SS. Tobacco smoke carcinogenesis and lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1194-1210.
33. Cade JE, Margetts BM. Relationship between diet and smoking: Is the diet of smokers different?. *J Epidemiol Community Health* 1001; 45:270-272.
34. Axelson G, Liljeqvist T, Anderson L, et al. Dietary factors and lung cancer among men in west Sweden. *Int J Epidemiol* 1996; 25:32-39.
35. Fonthan ET, Pickle LW, Haenszel W, et al. Dietary vitamins A, and C, and lung cancer risk in Louisiana. *Cancer* 1988; 62:2267-2273.
36. Gao CM, Tajima K, Duroishi T, et al. Protective effects of raw vegetables and fruit against lung cancer among smokers and exsmokers: a case-control study in the Tokai area of Japan. *Jpn J Cancer Res* 1993; 84:594-600.
37. Mayne ST, Janerich DT, Greenwald P, et al. Dietary beta-carotene and lung cancer risk in US nonsmokers. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:33-38.
38. Harris RWC, Key TJA, Silcocks PB, et al. A case-control study of dietary carotene in men with lung cancer and in men with other epithelial cancers. *Nutr Cancer* 1991; 15:63-68.
39. Hu J, Johnson KC, Mao Y, et al. A case-control study of diet and lung cancer in northeast China. *Int J Cancer* 1997; 71:924-931.
40. Kalandidi A, Katsouyanni K, Vorpoulou N, et al. Passive smoking and diet in the etiology of lung cancer among non-smokers. *Cancer Causes Control* 1990; 1:15-21.
41. Koo LC. Dietary habits and lung cancer risk among Chinese females in Hong Kong who never smoked. *Nutr Cancer* 1988; 11:155-172.
42. Agudo A, Esteve MG, Pallares C, et al. Vegetable and fruit intake and lung cancer in women in Barcelona, Spain. *Eur J Cancer* 1997; 33:1256-1261.
43. Alavanja MC, Brown CC, Swanson C, et al. Saturated fat intake and lung cancer risk among non-smoking women in Missouri. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:1906-1916.
44. Brennan P, Fortes C, Butler J, et al. A multicenter case-control study of diet and lung cancer among non-smokers. *Cancer Causes Control* 2000; 11:49-58.
45. Candelora EC, Stockwell HG, Armstrong AW, et al. Dietary intake and risk of lung cancer in women who never smoked. *Nutr Cancer* 1992; 17:263-270.

46. Dorgan JF, Ziegler RG, Schoenberg JB, et al. Race and sex differences in associations of vegetables, fruits, and carotenoids with lung cancer risk in New Jersey (United States). *Cancer Causes Control* 1993; 4:273-281.
47. Forman MR, Yao SX, Graubard BI, et al. The effect of dietary intake of fruits and vegetables on the odds ratio of lung cancer among Yunnan tin miners. *Int J Epidemiol* 1992; 21:437-441.
48. Jain M, Burch JD, Howe GR, et al. Dietary factors and risk of lung cancer: results from a case-control study, Toronto, 1981-1985. *Int J Cancer* 1990; 45:187-193.
49. Swanson CA, Mao BL, Li JY, et al. Dietary determinants of lung-cancer risk: results from a case-control study in Yunnan Province, China. *Int J Cancer* 1992; 50:876-880.
50. Wu-Williams AH, Dai XD, blot W, et al. Lung Cancer among women in northeast China. *Br J Cancer* 1990; 62:982-987.
51. Ziegler RG, Mason TJ, Stemhagen A, et al. Carotenoid intake, vegetables, and the risk of lung cancer among white men in New Jersey. *Am J Epidemiol* 1986; 123:1080-1093.
52. Bjelke E. Dietary vitamin A and human lung cancer. *Int J Cancer* 1975; 15:561-565.
53. Gregor A, Lee PN, Roe FJC, et al. Comparison of dietary histories in lung cancer cases and control with special reference to Vitamin A. *Nutr Cancer* 1980; 2:93-97.
54. Coates RJ, Weiss NS, Daling JR, et al. Serum levels of selenium and retinol and the subsequent risk of cancer. *Am J Epidemiol* 1988; 128:515-523.
55. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66:1191-1308.
56. Damber LA, Larson LG. Occupation and male lung cancer: a case-control study in northern Sweden. *Br J Ind Med* 1987; 44:446-453.
57. Vineis P, Thomas T, Hayes RB, et al. Proportion of lung cancers in males, due to occupation, in different areas of the USA. *Int J Cancer* 1988; 42:651-856.
58. Doll R. Mortality from lung cancer in asbestos workers. *Br J Ind Med* 1955; 12:81-86.
59. Selikoff IJ. Latency of asbestos disease among insulation workers in the United States and Canada. *Cancer* 1980; 46:2736-2740.
60. Churg A, Stevens B. Enhanced retention of asbestos fibers in the airways of human smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1049-1413.



61. Boice JD Jr. Studies of atomic bomb survivors: understanding radiation effects. JAMA 1990; 264:622-623.
62. Lubin JH, boice JD JR, Edling C, et al. Lung cancer in radon-exposed miners and estimation of risk from indoor exposure. J Natl Cancer Inst 1995; 87:817-827.
63. Howe GR. Lung cancer mortality between 1950 and 1987 after exposure to fractionated moderate-dose-rate ionizing radiation in the Canadian Fluoroscopy Cohort Study and a comparison with mortality in Atomic Bomb survivors Study. Radiat Res 1995; 142:295-304.
64. Friberg L, Cerdelof R. Late effects of air pollution with special reference to lung cancer. Environ Health Perspect 1978; 22:45-66.
65. Pope CA, III, Thum MJ, Namboodiri MM, et al. particulate air pollution as a predictor of mortality in a prospective study of U.S. adults. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151:669-674.
66. Gao YT, Blot WJ, Zheng W, et al. Lung cancer among Chinese women. Int J Cancer 1987; 40:604-609.
67. McDuffie HH. Clustering of cancer in families of patients with primary lung cancer. J Clin Epidemiol 1991; 44:69-76.
68. Ratnasinghe D, Yao SX, Tangrea JA, et al. Polymorphism of the DNA repair gene ZRCC1 and lung cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001; 10:119-123.
69. Kreyberg, L., Liebow, A.A., Uehlinger, E.A. Clasificación Histológica Internacional de Tumores No 1. Organización Mundial de la Salud. 1981. ISBN: 92 4 376101 3.
70. Sekido Y, Fong KM, Minna JD. Cancer of the Lung. *In*: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds). Cancer: Principles and Practice of Oncology. (6th Edition). Philadelphia, PA: J.B. Lippincott Williams & Wilkins; 2001:917-983.
71. Vincent RG, Pickren JW, Lane WW, et al. The changing histopathology of lung cancer. Cancer 1977; 39:1647-1655.
72. Foster BB, Muller NL, Millar RR, et al. Neuroendocrine carcinomas of the lung: clinical, radiologic and pathologic correlation. Radiology 1989; 170:441-445.
73. Johnson WW. The malignant pleural effusion: a review of cytopathologic diagnoses of 584 specimens for 472 consecutive patients. Cancer 1985; 56:905-909.
74. Prakash UBS, Reinman HM. Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for evaluation of pleural effusion: analysis of 414 cases. Mayo Clin Proc 1985; 60:158-164.

75. Harris RJ, Kavuru MA, Mehta AC, et al. The impact of thoracoscopy on the management of pleural disease. *Chest* 1995; 107:845-852.
76. Utz JP, Patel AM, Edell ES. The role of transcarinal needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1993; 104:1012-1016.
77. Schreiber G, McCrory DC. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer. *Chest* 2003; 123:115S-128S.
78. Rivera M P, Detterbeck F and Mehta A C. Diagnosis of lung cancer. The guidelines. *Chest* 2003; 123:129S-136S.
79. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, et al. Initial Evaluation of the Patient with Lung Cancer. *Chest* 2003; 123:97S-104S.
80. Colice GL. Detecting lung cancer as a cause of hemoptysis in patients with a normal chest radiograph. *Chest* 1997; 111:877-884.
81. Minna JD. Neoplasm of the Lung. In: Anthony S. Fauci, et al (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine* (14th Edition). Philadelphia, PA: McGraw-Hill; 1998.
82. Van der Wall H, Clarke S. In: Ell PJ, Gambhir SS (eds). *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment* (Third Edition). Philadelphia. Churchill Livingstone; 2004:641-655.
83. Gould MK, Maclean CC, Kushner WG, et al. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA* 2001; 285:914-924.
84. Yellin A, Rosen A, Reichert N, et al. Superior vena cava syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:1114-1118.
85. Merchut MP. Brain metastases from undiagnosed systemic neoplasm. *Arch Intern Med* 1989; 149:1076-1080.
86. Grippi MA. Clinical aspects of lung cancer. *Semin Roentgenol* 1990; 25:12-24.
87. Mountain CF. A new international system for staging lung cancer. *Chest* 1986; 89(suppl):225s-233s.
88. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111:1710-1717.
89. Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, et al. The Noninvasive Staging of Non-small Cell Lung Cancer. The Guidelines. *Chest* 2003; 123:147S-156S.
90. Jolly PC, Hutchinson CH, Detterbeck F, et al. Routine computed tomography scans, selective mediastinoscopy and other factors in evaluation of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc surg* 1991; 102:266-270.

91. American Thoracic Society/European Respiratory Society. Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:320-332.
92. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Invasive Staging of Non-Small Cell Lung Cancer. A Review of the Current Evidence. *Chest* 2003; 123:157S-166S.
93. Payne PY, Bronskill MJ, Henkelman RM, et al. Mediastinal lymph node metastases from bronchogenic carcinoma: detection with MR imaging and CT. *Radiology* 1987; 162:651.
94. Batra P, Brown K, Collins JD, et al. Evaluation of intrathoracic extent of lung cancer by plain chest radiography, computed tomography and magnetic resonance imaging. *Am Rev Respir Dis* 1988; 147:175.
95. Luke WP, Pearson FG, Todd TRJ, et al. Prospective evaluation of mediastinoscopy for assessment of carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc surg* 1986; 91:53.
96. Kiser AC, Detterbeck FC. General aspect of surgical treatment. In: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, et al, eds. *Diagnosis and treatment of lung cancer: an evidence-based guide for the practicing clinician*. Philadelphia, PA: W.B: Saunders, 2001: 133-147.
97. Freixinet Gilart J, Garcia PG, de Castro FR, et al. Extended cervical mediastinoscopy in the staging of bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:1641-1643.
98. Ginsberg RJ, Rice TW, Goldberg M, et al. Extended cervical mediastinoscopy: a single staging procedure for bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. *Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94:673-678.
99. Detterbeck FC, DeCamp MM Jr, Kohman LJ, et al. Invasive Staging: The guidelines. *Chest* 2003; 123:167S-175.
100. Landreneau RJ, Hazelrigg SR, Mack MJ, et al. Thoracoscopy mediastinal lymph node sampling; useful for mediastinal lymph node stations inaccessible by cervical mediastinoscopy. *Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106:554-558.
101. Detterbeck FC, Jones DR, Parker LA Jr. Intrathoracic staging. In: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, et al, eds. *Diagnosis and treatment of lung cancer: an evidence-based guide for the practicing clinician*. Philadelphia, PA: W.B: Saunders, 2001: 73-93.
102. Vansteenkiste J, Lacquet LM, Demedts M, et al. Transcarinal needle aspiration biopsy in the staging of lung cancer. *Eur Respir J* 1994; 7:265-268.

103. Wallace MB, Silvestri GA, Sahai AV, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspirations for staging patients with carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2001; 72:1861-1867.
104. Debois JM. In: Debois JM (eds). *TxNxM1. The Anatomy and Clinics of Metastatic Cancer*. Boston. Kluwer Academic Publishers. 2002: 269-365.
105. Saunders CAB, Dussek JE, O'Doherty MJ, et al. Evaluation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose whole body positron emission tomography imaging in the staging of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1999; 67:790-797.
106. Pieterman RM, van Putten JWG, Meuzelaar JJ, et al. Preoperative Staging of Non-Small-Cell Lung Cancer with Positron-Emission Tomography. *N Engl J Med* 2000; 343:254-261.
107. Loken MK.: *A History of Clinical Nuclear Medicine*. En: Eds. Freeman, LM; Weissman, MS. *Nucl Med Ann* 1985. New York, Raven Press, 1985.
108. Carreras JL. 1992. ¿Año de la PET? Editorial. *Rev Clínica Española* 1992; 190:385-387.
109. Wagner HN. Disease and dissonance (1994 Annual Meeting Highlights). *J Nucl Med* 1994; 35:13N-26N.
110. Wagner HN. Molecular Medicine: From Science to Service. *J Nucl Med* 1991; 32:11N-23N.
111. Royal HD. Clinical applications of positron emission tomography in cancer: the good, the bad and the ugly (editorial). *J Nucl Med* 1992; 33:330-332.
112. Phelps M, Hoffman E, Mullani N, et al. Design considerations for a positron emission transaxial tomography (PET III). *IEEE TRans Biomed Eng* 1976; 516-522.
113. Ruiz JA, Carreras JL. Bases de la Tomografía por Emisión de Positrones. En: Carreras JL, Lapeña L, Asensio C (eds). *PET en Oncología*. Madrid. Nova sidonia Oncología-Hematología, 2002; 7-31.
114. Chatziioannou A, Cherry S, Shao Y. Performance evaluation of micro PET: a high-resolution lutetium oxyorthosilicate PET scanner for animal imaging. *J Nucl Med* 1999; 40:1164-1175.
115. Melcher C. Scintillation crystals for PET. *J Nucl Med* 2000; 41:1052-1055.
116. Newiger H, Hämisch Y, Oehr P, et al. Physical Principles. In: Ruhlmann J, Oehr P, Biersack H-J (Eds.). *PET in Oncology. Basis en Clinical Applications*. Berlin. Springer 1999; 3-34.

117. Bailey DL, Kart JS, Surti S. Physics and Instrumentation in PET. In: Valk PE, Bailey DL, Townsend DW, Maisey MN. Positron Emisión Tomography. Basic Science and Clinical Practice. London. Springer 2003; 41-67.
118. Oehr P. Metabolism and Transport of Glucose and FDG. In: Ruhlmann J, Oehr P, Biersack H-J (Eds.). PET in Oncology. Basis en Clinical Applications. Berlin. Springer 1999; 44-57.
119. Carreras JL. La Tomografía por Emisión de Positrones en Oncología. Discurso para la recepción pública de Académico Electo. Instituto de España. Real Academia Nacional de Medicina. Madrid 1995.
120. Knuuti MJ, Nuutila P, Ruotsalainen, et al. Euglycemic hyperinsulinemic clamp and oral glucose load in stimulating myocardial glucose utilization during positron emission tomography. J Nucl Med 1992; 33:1255-1262.
121. Coleman RE. Single Photon Emission Computed Tomography and Positron Emission Tomography in Cancer Imaging. Cancer 1991; 67:1261-1270.
122. Haberkorn U, Strauss LG, Knopp MV, et al. PET studies of FDG metabolism in patients with recurrent colorectal tumors receiving radiotherapy. J Nucl Med 1991; 32:1485-1490.
123. Zhuang HM, Cortés-Blanco A, Pourdehnad M, et al. Do high glucose levels have differential effect on FDG uptake in inflammatory and malignant disorders? Nucl Med Commun 2001; 21:1123-1128.
124. Kubota K, Itoh M, Ozaki K, et al. Advantage of delayed whole-body FDG-PET imaging tumour detection. Eur J Nucl Med 2001; 28:696-703.
- 124b. Duhaylongsod FG, Lowe VJ, Patz E, et al. Detection of primary and recurrent lung cancer by means of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET). J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 110:130-140.
- 124c. Graeter TP, Hellwig D, Hoffmann K, et al. Mediastinal Lymph node staging in suspected lung cancer: comparison of positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose and mediastinoscopy. Ann Thorac surg 2003; 75:231-236.
125. Hustinx R, Smith RJ, Bernard F, et al. Dual time point 18fluorine fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a potencial method to differentiate malignancy from inflammation and normal tissue in the head and neck. Eur J Nucl Med 1999; 26:1345-1348.
126. Abdel-Dayem HM, Scott A, Macapinlac H, et al. Tracer Imaging in lung cancer. Eur J Nucl Med 1994; 21:57-81.

127. Kimm EE, Chung SK, Hayne TP, et al. Differentiation of residual or recurrent tumors from post-treatment changes with F-18 FDG PET. *Radiographics* 1992; 12:269-279.
128. Graziano SL. Non-small cell lung cancer: clinical value of new biological predictors. *Lung Cancer* 1997; 17:S37.
129. Gall MH, Eagan RT, Feld R, et al. Prognostic factors in patients with resected staged I non-small cell lung cancer. A report from the Lung Cancer Study Group. *Cancer* 1984; 54:1802.
130. Mehdi SA, Tatum AH, Newman NB, et al. Prognostic markers in resected stage I and II non-small-cell lung cancer: an analysis of 260 patients with 5 years follow-up. *Clin Lung Cancer* 1999; 1(1):59.
131. Yu C, Shun C, Yang P, et al. Sialomucin expression is associated with erb-2 oncoprotein overexpression, early recurrence, and cancer death in non-small cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1419.
132. Pastorino U, Andreola S, Tagliabue E, et al. Immunocytochemical markers in stage I lung cancer: relevance to prognosis. *J Clin Oncol* 1997; 15:2858.
133. Paesmans M, Sculier JP, Libert P, et al. Prognostic factors for survival in advanced non-small cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1052 patient. *J Clin Oncol* 1995; 13:1221.
134. Albain KS, Crowley JJ, Leblanc M, et al. Survival determinants in extensive-stage non-small lung cancer. The Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991; 9:1618.
135. Cortese D, Pairolero P, Bergstahl E, et al. Roentgenographically occult lung cancer: a ten-year experience. *J Thorac Cardiovasc surg* 1983; 86:373-380.
136. Okunaka T, Kato H, Konaka C, et al. Photodynamic therapy for multiple primary bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1991; 68:253-258.
137. Lam S. Photodynamic therapy of lung cancer. *Semin Oncol* 1994, 21:15-19.
138. Mathur PN, Edell E, Sutedja T, et al. Treatment of early stage non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123:176S-180S.
139. Marsiglia H, Baldeyrou P, Lartigau E, et al. High-dose-rate brachytherapy as sole modality for early-stage endobronchial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47:665-672.

140. Van Boxem T, Venmans B, Schramel F, et al. Radiographically occult lung cancer treated with fiberoptic bronchoscopic electrocautery: a pilot study of a simple and inexpensive technique. *Eur Respir J* 1998; 11:169-172.
141. Deygas N, Froudarakis M, Ozenne G, et al. Cryotherapy in early superficial bronchogenic carcinoma. *Chest* 2001; 120: 26-31.
142. Cavaliere S, Foccoli P, Toninelli C, et al. Nd-YAG laser therapy in lung cancer: an 11-year experience with 2253 applications in 1585 patients. *J Bronchology* 1994; 1:105-111.
143. Smythe WR. Treatment of Stage I non-small cell lung carcinoma. *Chest* 2003; 123:181S-187S.
144. Niiranen A, Niitamokorhonen S, Kouri M, et al. Adjuvant chemotherapy after radical surgery for non-small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol* 1992; 10:1927-1932.
145. Bush DA, Slater JD, Bonnet R, et al. Proton-beam radiotherapy for early-stage lung cancer. *Chest* 1999; 116:1313-1319.
146. Jensik RJ, Faber LP, Kittle CF. Segmental resection for bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1979; 28:475-483.
147. Warren WH, Faber LP. Segmentectomy vs lobectomy in patients with stage I pulmonary carcinoma. *Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107:1087-1094.
148. Martini N, Bains MS, Burt ME, et al. Incidence of local recurrence in second primary tumors in resected staged I lung cancer. *Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 89:836-841.
149. Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stages II and IIIa non-small cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:358-365.
150. Izbicki JR, Thetter O, Habekost M, et al. Radical systematic mediastinal lymphadenectomy in non-small cell lung cancer: a randomized controlled trial. *Br J Surg* 1994; 81:229-235.
151. Little AG, DeHoyos A, Kirgan DM, et al. Intraoperative lymphatic mapping for non-small cell lung cancer: the sentinel node technique. *Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 117:220-234.
152. Liptay MJ, Marters GA, Winchester DJ, et al. Intraoperative radioisotope sentinel lymph node mapping in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:384-389.
153. Gaissert HA, Mathisen DL, Moncure AC, et al. Survival and function after sleeve lobectomy for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111:948-953.

154. Yoshino I, Yokoyama H, Yano T, et al. Comparison of the surgical results of lobectomy with bronchoplasty and pneumectomy for lung cancer. *J Surg Oncol* 1997; 64:32-35.
155. Okado M, Yamagashi H, Satake S, et al. Survival related to lymph node involvement in lung cancer after sleeve lobectomy compared with pneumectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119:814-819.
156. Scott WJ, Howington J, Movsas B. Treatment of stage II non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123:188S-201S.
157. Stewart LA. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using update data on individual patients from 52 randomized clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995; 311:899-909.
158. Pisters K, Ginsberg R, Giroux D, et al. Induction chemotherapy before surgery for early-stage lung cancer: a novel approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119:429-439.
159. Siegenthaler M, Pisters K, Merriman K, et al. Preoperative chemotherapy for lung cancer does not increase surgical morbidity. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:1105-1112.
160. Ratto GB, Piacenza G, Frola C, et al. Chest wall involvement by lung cancer: computed tomographic detection and results of operation. *Ann Thorac Surg* 1991; 51:182-188.
161. Piehler JM, Pairolero PC, Weiland LH, et al. Bronchogenic carcinoma with chest invasion: factors affecting survival following *en bloc* resection. *Ann Thorac Surg* 1982; 34:648-691.
162. Darteville P, Khalife J, Chapelier A, et al. Tracheal sleeve pneumectomy for bronchogenic carcinoma: report of 55 cases. *Ann Thorac Surg* 1988; 46:68-72.
163. Staples CA, Muller NL, Miller R, et al. Mediastinal nodes in bronchogenic carcinoma: a comparison between CT and mediastinoscopy. *Radiology* 1988; 167:367-372.
164. Goldstraw P, Mannam GC, Kaplan DK, et al. Surgical management of non-small cell lung cancer with ipsilateral mediastinal node metastases (N2 disease). *Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107:19-27.
165. Robinson LA, Wagner H Jr, Ruckdeschel JC. Treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123:202S-220S.



166. Niiranen A, Niitamo-Korhonen S, Kouri M, et al. Adjuvant chemotherapy alter radical surgery for non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10:1927-1032.
167. Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II and IIIA non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2000; 343:1217-1222.
168. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1999; 26:7-14
169. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, 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; 330:153-158.
170. Roth JA, Fossella F, Komaki R, et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:673-680.
171. Roth JA, Atkinson EN, Fossella F, et al. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery. *Lung Cancer* 1998; 21:1-6.
172. Depierre A, Milleron B, Moro-Sililot D, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II and IIIA non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:247-253.
173. Margaritora S, Cesario A, Galetta D, et al. Ten year experience with induction therapy in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): in clinical re-staging predictive of pathologic staging? *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19:894-898.
174. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, et al. Potential use of FDG-PET scan after induction chemotherapy in surgically staged IIIA-N2 non-small cell lung cancer: a prospective pilot study. The Leuven Lung Cancer Group. *Ann Oncol* 1998; 9:1193-1198.
175. Sause WT, Scott C, Taylor S, et al. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-09, and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588. Preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:198-205.
176. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, et al. Improved survival in stage III non-small cell lung cancer: a seven-year follow-up of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:1210-1215.

177. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, et al. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily carboplatin/etoposide for stage III non-small cell lung cancer: a randomized study. *J clin Oncol* 1996; 14:1065-1070.
178. British Thoracic Society, of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party. Guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax* 2001; 56:89-108.
179. Jett JR, Scott WJ, Rivera MP, et al. Guidelines on treatment of stage IIIB non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123:221S-225S.
180. Mc Loud TC, Bourgouin PM, Greenberg RW. Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph-node mapping and sampling. *Radiology* 1992; 182:319-323.
181. Rohren EM, Lowe VJ. Update in PET imaging of non-small cell lung cancer. *Sem Nucl Med* 2004; 2:134-153.
182. Erasmus JJ, McAdams HP, Rossi SE, et al. FDG PET of pleural effusions in patients with non-small cell lung cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175:245-249.
183. Gupta NC, Rogers JS, Graeger GM, et al. Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in patients with lung cancer and suspected malignant pleural effusion. *Chest* 2002; 122:1918-1924.
184. Vessells H, Pugsley JM, Vallieres E, et al. The impact of fluorodeoxyglucose F-18 positron-emission tomography on surgical staging of non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124:511-519.
185. Dilemans B, Deneffe G, Verschakelen M, et al. Value of computed tomography and mediastinoscopy in preoperative evaluation of mediastinal nodes in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac surg* 1994; 9:37-42.
186. Gross B, Glazer G, Orringer M, et al. Bronchogenic carcinoma metastatic to normal sized lymph nodes: frequency and significance. *Radiology* 1988; 166:71-74.
187. Berlangieri SU, Scott AM. Metabolic staging of lung cancer. *N Eng J Med* 2000; 343:290-292.
188. Chin R JR, Ward R, Keyes JW, et al. Mediastinal staging of non-small-cell lung cancer with positron emission tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:2090-2096.
189. Steinert HC, Hauser M, Allemann F, et al. Non-small cell lung cancer: nodal staging with FDG PET versus CT with correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 1997; 202:441-446.

190. Valk PE, Pounds TR, Hopkins DM, et al. Staging non-small cell lung cancer by whole-body positron emission tomography imaging. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:1573-1581.
191. Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, et al. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s. Meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology* 1999; 213:530-536.
192. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ, et al. Prognostic importance of the standardized uptake value on 18F-fluoro-2-deoxy-glucose-positron emission tomography scan in non-small cell lung cancer: an analysis of 125 cases. *J Clin Oncol* 1999; 17:3201-3206.
193. Vansteenkiste JF, Sigrid G, Stroobants SG. An overview of the sensitivity and specificity of PET in staging the mediastinum and distant disease in lung cancer. In: Michela C. Perry (eds). *American Society of Clinical Oncology (ASCO). 39<sup>th</sup> Annual Meeting. Chicago IL. Alexandria. VA. 2003; 797-807.*
194. Fritscher-Ravens A, Bohuslavizki KH, Brandt L, et al. Mediastinal lymph node involvement in potentially respectable lung cancer. Comparison of CT, positron emission tomography and endoscopy ultrasonography with and without fine-needle aspiration. *Chest* 2002; 123:442-451.
195. Gonzalez-Stawinski GV, Lemaire A, Merchant F, et al. A comparative analysis of positron emission tomography and mediastinoscopy in staging non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126:1900-1905.
196. Patz EJ, Lowe VJ, Goodman PC, et al. Thoracic nodal staging with PET imaging with 18FDG in patients with bronchogenic carcinoma. *Chest* 1995; 108:1617-1621.
197. Vansteenkiste JF, Mortelmans LA. FDG-PET in the locoregional lymph node staging of non-small cell lung cancer group experience. *Clin Pos Imaging* 1999; 2:223-231.
198. Viney RC, Boyer MJ, King MT, et al. Randomized controlled trial of the role of positron emission tomography in the management of stage I and II non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:2357-2362.
199. Higashi K, Matsunari I, Ueda Y, et al. Value of whole-body FDG-PET in management of lung cancer. *Ann Nucl Med* 2003; 17:1-14.
200. Shreve PD, Anzai Y, Wahl RL. Pitfalls in Oncologic Diagnosis with FDG PET Imaging: Physiologic and Benign Variants. *Radiographics*. 1999; 19:61-77.
201. Engel H, Steinert H, Buck A, et al. Whole-body PET: physiological and artifactual fluorodeoxyglucose accumulations. *J Nucl Med* 1996; 37:441-446.

202. Kernstine KH, McLaughlin KA, Menda Y, et al. Can FDG-PET reduce the need for mediastinoscopy in potentially resectable nonsmall cell lung cancer? *Ann Thorac surg* 2002; 73:394-402.
203. Mountain and Dresler. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 1997; 111:1718-1723.
204. Van Tinteren H, Hoekstra OS, Smith EF, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 359:1388-1392.
205. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ, et al. FDG-PET scan in potentially operable non-small cell lung cancer: do anatomometabolic PET-CT fusion images improve the localisation of regional lymph node metastases? *Eur J Nucl Med* 1998; 25:1495-1501.
206. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, et al. Lymph node staging in non-small cell lung cancer with FDG-PET scan: a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. *J Clin Oncol* 1998; 16:2142-2149.
207. Lowe VJ, Hoffman JM, DeLong DM, et al. Semiquantitative and visual analysis of FDG-PET images in pulmonary abnormalities. *J Nucl Med* 1994; 35:1771-1776.
208. Kalff V, Hicks RJ, MacManus MP, et al. Clinical impact of (18)F fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with non-small-cell lung cancer: a prospective study. *J Clin Oncol* 2001; 19:111-118.
209. Pantel K, Izbicki J, Passlick B, et al. Frequency and prognostic significance of isolated tumour cells in bone marrow of patients with non-small cell lung cancer without overt metastases. *Lancet* 1996; 347:649-653.
210. Cook GJ, Maisey MN, Fogelman I. Normal variants, artefacts and interpretive pitfalls in PET imaging with 18-fluoro-2-deoxyglucose and carbon-11 methionine. *Eur J Nucl Med* 1999; 26:1363-1378.
211. Bury T, Barreto A, Daenen F, et al. Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med* 1998; 25:1244-1247.
212. Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, et al. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology* 1999; 212:803-809.
213. Hsia TC, Shen YY, Yen RF, et al. Comparing whole body 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methylene diphosphate bone scan to detect bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Neoplasma* 2002; 49:267-271.

214. Boland GW, Goldberg MA, Lee MJ, et al. Indeterminate adrenal mass in patients with cancer: evaluation at PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 1995; 194:131-134.
215. Erasmus JJ, Patz EJ, MacAdams HP, et al. Evaluation of adrenal masses in patients with bronchogenic carcinoma using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *AJR A J Roentgenol* 1997; 168:1357-1360.
216. Bury T, Dowlati A, Paulus P, et al. Whole-body 18FDG positron emission tomography in the staging of non-small cell lung cancer. *Eur Respir J* 1997; 10:2529-2534.
217. Lewis P, Griffin S, Marsden P, et al. Whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in preoperative evaluation of lung cancer. *Lancet* 1994; 344:1265-1266.
218. Seltzer MA, Yap CS, Silverman DH, et al. The impact of PET on the management of lung cancer: The referring physician's perspective. *J Nucl Med* 2002; 43:752-762.
219. Talbot JN, Rain JD, Meignan M, et al. Impact of [18F]-FDG-PET on medical decision making in oncology: evaluation by the referring physicians during the opening year. *Bull Cancer* 2002; 89:313-321.
220. Goldstraw P, Rocmans P, Ball D, et al. Pretreatment minimal staging for non-small cell lung cancer: an update consensus report. *Lung Cancer* 1994; 11(suppl 3):S1-S4.
221. National Comprehensive Cancer Network. Non-small-cell lung cancer practice guidelines. *Oncology* 1996; 10(suppl):81-111.
222. Anon. Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:320-322.
223. Guyatt GH, Cook DJ, Griffith LE, et al. Surgeons' assessment of symptoms suggesting extrathoracic metastases in patients with lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:309-315.
224. Webb WR, Golden JA. Imaging strategies in the staging of lung cancer. *Clin Chest Med* 1991; 12:133-150.
225. Fergusson RJ, Gregor A, Dodds R, et al. Management of lung cancer in South East Scotland. *Thorax* 1995; 51:569-574.
226. Herder GJM, Colder CD, van Manson I, et al. Staging non-small cell lung cancer patients in two Dutch hospitals. *Eur Respir J* 1999; 14:446.
227. Goldstraw P. The practice of cardiothoracic surgeons in the perioperative staging of non-small cell lung cancer. *Thorax* 1992; 47:1-2.

228. The Candian Lung Oncology Group. Investigation for mediastinal disease in patients with apparently operable lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:1382-1389.
229. Mac Manus MP. The role of positron emission tomography in the prognosis and in restaging of non-small-cell lung cancer. In: Michela C. Perry (eds). *American Society of Clinical Oncology (ASCO). 39<sup>th</sup> Annual Meeting.* Chicago IL. Alexandria. VA. 2003; 790-796.
230. Mac Manus MP, Hicks RJ, Ball DL, et al. F-18 fluorodexyglucose positron emission tomography staging in radical radiotherapy candidates with non-small cell lung carcinoma: Powerful correlation with survival and high impact on treatment. *Cancer* 2001; 92:886-895.