

UNIVERSIDAD DE GRANADA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA Y SUS ESPECIALIDADES



TESIS DOCTORAL

**“INFLUENCIA DE LA 18FDG-PET/TAC EN LA
ESTADIFICACIÓN QUIRÚRGICA MEDIASTÍNICA DEL
CARCINOMA BRONCOGÉNICO”**

Amira Alkourdi Martínez
Granada, Noviembre, 2011

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Amira Alkourdi Martínez
D.L.: GR 1134-2012
ISBN: 978-84-695-1076-6

MANUEL GÓMEZ RÍO, Facultativo Especialista de Área de Medicina Nuclear, ANTONIO RODRÍGUEZ FERNÁNDEZ, Facultativo Especialista de Área de Medicina Nuclear y ANTONIO CUETO LADRÓN DE GUEVARA, Jefe Sección Cirugía Torácica,

CERTIFICAN

Que la licenciada en Medicina y Cirugía D^a. Amira Alkourdi Martínez ha realizado en el Departamento de Cirugía y sus Especialidades y bajo nuestra dirección, el trabajo cuya memoria presenta para optar al grado de Doctor en Medicina, con el título:

“Influencia de la 18FDG-PET/TAC en la estadificación quirúrgica mediastínica del Carcinoma Broncogénico”.

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

Dr. Manuel Gómez Río Dr. Antonio Rodríguez Fernández Dr. Antonio Cueto Ladrón de Guevara



UNIVERSIDAD DE GRANADA

Departamento de Cirugía y sus Especialidades

Servicios de Cirugía Torácica y Medicina Nuclear

A mis padres y hermano

A mi abuela

A ti Juanpa

AGRADECIMIENTOS

Un año malo nunca termina si no es con algo bueno, por ello...

Gracias:

Manolo, por tus buenos días, ánimo, alegría, y por supuesto tu disciplina. Porque cada uno de los minutos que me has brindado, han sido todo sabiduría. Gracias de todo corazón por la ilusión que pones los momentos que hemos compartido juntos.

Rocío por ser mi vital y esencial compañera de este viaje. Tu tenacidad y ejemplo, me han hecho crecer cada minuto. Gracias por ser un referente, y además una amiga.

Antonio, gran profesional, investigador y persona. Porque tus informes son toda una inspiración para los torácicos.

Antonio, gracias por creer en mí. Por empujarme a ser mejor profesional, cirujana y persona. Por ser un gran jefe y mejor amigo.

José Manuel, por acogerme en tu servicio, como una más y darme todo tu cariño y apoyo.

A ti, Juanpa, mi compañero de viaje y recién estrenado esposo, el alma de cada uno de mis proyectos. Gracias por confiar en mí, por darme aliento, cuando más lo necesitaba.

Papá, ejemplo de esfuerzo, serenidad, entrega profesional y familiar. Por que cada uno de mis logros te los debo a tí.

Mami, por tu apoyo, y por las risas y llantos que hemos echado y que echaremos juntas. A mi Emir, rey de mi casa. A mi abuela, que ha vivido en una época que no le correspondía y que ha puesto la ilusión de su vida en mí.

Gracias, gracias y gracias a todos los que me rodeáis, apoyáis y soportáis. En este año, lleno de dificultades. Con este trabajo pongo el broche final de felicidad y superación. Sólo y exclusivamente esto os lo debo a todos vosotros. GRACIAS.

ÍNDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN

- I. CARCINOMA BRONCOGÉNICO**
 - 1. HISTORIA DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO**
 - 2. EPIDEMIOLOGÍA DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO**
 - 2.1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS
 - 2.2 FACTORES DE RIESGO
 - 3. FACTORES PRONÓSTICOS: CARCINOMA BRONCOGÉNICO DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS Y DE CÉLULAS PEQUEÑAS**
 - 4. CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO**
 - 4.1 INTRODUCCIÓN
 - 4.2 CARCINOMA BRONCOGÉNICO NO MICROCÍTICO O DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS
 - 4.3 CARCINOMA BRONCOGÉNICO MICROCÍTICO O DE CÉLULAS PEQUEÑAS.
 - 5. ESTADIFICACIÓN DE CARCINOMA BRONCOGÉNICO**
 - 5.1 INTRODUCCIÓN
 - 5.2 NUEVA CLASIFICACIÓN: TNM 2009
 - 5.3 CLASIFICACIÓN Y TÉRMINOS
 - 5.4 MODIFICACIONES Y ACLARACIONES
 - 6. CLÍNICA EN EL CARCINOMA BRONCOGÉNICO**
 - 6.1. SÍNTOMAS PULMONARES
 - 6.2 SÍNTOMAS EXTRAPULMONARES/TORÁCICOS
 - 6.3 SÍNTOMAS EXTRATORÁCICOS
 - 7. DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN**
 - 7.1 PRUEBAS DE IMAGEN
 - 7.2 CITOLOGÍA DE ESPUTO
 - 7.3 FIBROBRONCOSCOPIA (FBC)
 - 7.4 NUEVAS TÉCNICAS: EBUS Y EUS
 - 7.5 PUNCIÓN TRANSTORÁCICA (PTT)
 - 7.6 PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS
 - 8. TRATAMIENTO DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO**
 - 8.1 TERAPÉUTICA DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO NO MICROCÍTICO: INDICACIONES QUIRÚRGICAS
 - 8.1.1 Estadio I
 - 8.1.2 Estadio II
 - 8.1.3 Enfermedad localmente avanzada. Estadios IIIA y IIIB
 - 8.1.4 Enfermedad diseminada. Estadio IV

8.2 TERAPÉUTICA DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO MICROCÍTICO:
INDICACIONES QUIRÚRGICAS

8.2.1 Introducción

8.2.2 Indicación quirúrgica en el tratamiento del carcinoma
broncogénico microcítico

9. CIRUGÍA: TRATAMIENTO CURATIVO

9.1 OPERABILIDAD: CRITERIOS DE INOPERABILIDAD

9.2 RESECABILIDAD: CRITERIOS DE IRRESECABILIDAD

9.3 TÉCNICAS QUIRÚRGICAS

9.3.1 Lobectomía y segmentectomía

9.3.2 Resección en manguito

9.3.3 Neumonectomía

9.3.4 VATS

9.4 TÉCNICAS QUIRÚRGICAS: ESTADIFICACIÓN

9.4.1 Mediastinoscopia y mediastinotomía

9.4.2 VAMLA y TEMPLA

9.5 COMPLICACIONES DE LA CIRUGÍA: MORBIMORTALIDAD

10. PRONÓSTICO DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO

10.1 FACTORES PRONÓSTICOS

10.2 BIOLOGÍA MOLECULAR EN EL PRONÓSTICO DEL CB

**II. PET/TAC. TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES EN EL
CARCINOMA BRONCOGÉNICO**

1. INTRODUCCIÓN

**2. ASPECTOS FÍSICOS Y TECNOLÓGICOS: PRODUCCIÓN, MARCAJE Y
DETECCIÓN**

2.1 CICLOTRÓN

2.2 MARCAJE Y CONTROL DE CALIDAD: RADIOFARMACIA

2.3 DETECCIÓN: CÁMARA DE POSITRONES

**3. FUNDAMENTOS MOLECULARES DE LA APLICACIÓN DE LOS
RADIOFÁRMACOS: PET/TAC**

4. INTERPRETACIÓN DE LAS IMÁGENES

**5. APLICACIONES CLÍNICAS DE LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE
POSITRONES**

**6. TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES EN CARCINOMA
BRONCOGÉNICO**

**III. PACIENTES N2. IMPORTANCIA DE LA CORRECTA ESTADIFICACIÓN
CON FINES PRONÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS**

COROLARIO E HIPÓTESIS

MATERIALES Y MÉTODOS

1. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

- 1.1 Diseño
- 1.2 Ámbito
 - 1.2.1. Ámbito geográfico
 - 1.2.2. Ámbito temporal
- 1.3. Población en estudio
 - 1.3.1 Criterios de inclusión
 - 1.3.2 Criterios de exclusión
 - 1.3.3 Criterios de retirada
 - 1.3.4 Población accesible
 - 1.3.5 Población diana
- 1.4. Muestreo
- 1.5. Protocolo de estudio
 - 1.5.1 Flujo de pacientes
 - 1.5.2 Protocolo de diagnóstico- estadificación
 - 1.5.3 Estadificación mediastínica
 - 1.5.3.1 18FDG-PET/TAC
 - 1.5.3.2 Cirugía de estadificación mediastínica
 - 1.5.3.3 Análisis anatomopatológico

2. FUENTES DE INFORMACIÓN

- 2.1. Descripción de las Variables
 - 2.1.1 Variables independientes
 - 2.1.2 Variables dependientes
 - 2.1.3 Variables resultado: Criterios de certeza

3. ANÁLISIS DE LOS DATOS

- 3.1 Estadística descriptiva
- 3.2 Análisis de subpoblaciones
- 3.3 Análisis de validez diagnóstica

RESULTADOS

1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

- 1.1 Sexo, edad y manifestaciones clínicas
- 1.2 Localización tumor primario
- 1.3 Variedades histológicas
- 1.4 Tipo de intervención quirúrgica
- 1.5 Demora quirúrgica

2. ANÁLISIS DE LA VALIDEZ DIAGNÓSTICA

- 2.1 Validez diagnóstica por estaciones ganglionares
 - Validez diagnóstica de la PET/TAC por estaciones ganglionares
 - Validez diagnóstica de las maniobras quirúrgicas de estadificación del mediastino por estaciones ganglionares
- 2.2 Validez diagnóstica por pacientes
 - Validez diagnóstica de la PET-TAC por pacientes
 - Validez diagnóstica de las maniobras quirúrgicas de estadificación del mediastino por estaciones ganglionares
- 2.3. Análisis de los casos discrepantes
- 2.4 Análisis de las variables semicuantitativas: SUV máx. y tamaño de la lesión
- 2.5 Análisis de curvas ROC
- 2.6 Subgrupos clínicos

DISCUSIÓN

1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

- 1.1 Sexo, edad y manifestaciones clínicas
- 1.2 Localización tumor primario

2. DEMORA QUIRÚRGICA

3. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

- 3.1 Validez diagnóstica de la PET/TAC
 - De la especificidad:
 - De la sensibilidad
- 3.2 Validez diagnóstica de las maniobras quirúrgicas de exploración del mediastino
 - Fibrobroncoscopia
 - Toracotomía
 - Mediastinoscopia- mediastinotomía

4. IMPACTO CLÍNICO

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE TABLAS

INTRODUCCIÓN		Página
TABLA INT 1	Escala de Karnofsky	15
TABLA INT 2	Clasificación histopatológica del carcinoma broncogénico	22
TABLA INT 3	TNM 2009	31
TABLA INT 4	Modificaciones de la nueva TNM	32
TABLA INT 5	Nuevos estadios TNM 2009	33
TABLA INT 6	Resumen de la eficacia de las pruebas de estadificación	52
TABLA INT 7	Características de los radionúclidos emisores de positrones de uso clínico.	87
TABLA INT 8	Clasificación de radiofármacos utilizados en tomografía de positrones	94
TABLA INT 9	Factores que influyen en la captación celular de ¹⁸ F-FDG	100
RESULTADOS		
TABLA RES 1	Distribución de intervenciones según estaciones	17
TABLA RES 2	Estaciones ganglionares sin confirmación histológica	18
TABLA RES 3	VD de la PET/TAC por adenopatías sin FBC	20
TABLA RES 4	VD de la PET/TAC por adenopatías sin FBC Estimadores e IC	21
TABLA RES 5	VD de la PET/TAC según grupos ganglionares	23
TABLA RES 5	VD de la PET/TAC por adenopatías incluidas FBC	24
TABLA RES 7	VD de la PET/TAC por adenopatías incluidas FBC Estimadores e IC	24
TABLA RES 8	VD de la CIRUGÍA por adenopatías sin FBC	26
TABLA RES 9	VD de la CIRUGÍA por adenopatías sin FBC Estimadores e IC	27
TABLA RES 10	VD de la CIRUGÍA según grupos ganglionares	28
TABLA RES 11	VD de la CIRUGÍA por adenopatías incluidas FBC	29
TABLA RES 12	VD de la CIRUGÍA por adenopatías incluidas FBC Estimadores e IC	29

TABLA RES 13	VD de la PET/TAC por pacientes sin incluir FBC	30
TABLA RES 14	VD de la PET/TAC por pacientes sin incluir FBC Estimadores e IC.	31
TABLA RES 15	VD de la PET/TAC por pacientes incluidos FBC	33
TABLA RES 16	VD de la PET/TAC por pacientes incluidos FBC Estimadores e IC	33
TABLA RES 17	VD de la CIRUGÍA por pacientes sin incluir FBC	35
TABLA RES 18	VD de la CIRUGÍA por pacientes sin incluir FBC Estimadores e IC	35
TABLA RES 19	VD de la CIRUGÍA por pacientes incluidos FBC	36
TABLA RES 20	VD de la CIRUGÍA por pacientes incluidos FBC Estimadores e IC	36
TABLA RES 21	Casos discrepantes por pacientes y estaciones ganglionares	39
DISCUSIÓN		
TABLA DIS 1	Metaanálisis de valides diagnóstica de la PET/TAC en afectación N2	13
TABLA DIS 2	Metaanálisis de valides diagnóstica de la cirugía de estadificación en afectación N2	14

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE FIGURAS

INTRODUCCIÓN		Página
FIGURA INT 1	Aparato de EBUS	48
FIGURA INT 2	Aparato de EUS	49
FIGURA INT 3	Comparación de áreas de trabajo EBUS/EUS	49
FIGURA INT 4	Estaciones ganglionares de ventana aortopulmonar	51
FIGURA INT 5	Posición y técnica quirúrgica de la mediastinoscopia	53
FIGURA INT 6	Clasificación de estaciones ganglionares mediastínicas	53
FIGURA INT 7	Técnica quirúrgica de la mediastinotomía	56
FIGURA INT 8	Ciclotrón	86
FIGURA INT 9	Reacción de Aniquilación	89
FIGURA INT 10	Tomógrafo PET/TAC	91
FIGURA INT 11	Metabolismo de la ¹⁸ FDG	96
FIGURA INT 12	Cálculo del SUV	98
RESULTADOS		
FIGURA RES 1	Lóbulos pulmonares y localización hilar o periférica	8
FIGURA RES 2	Correlación entre tamaño de la lesión y tasa metabólica	42
FIGURA RES 3	Tamaño de la lesión. Análisis mediante curva ROC	43
FIGURA RES 4	Tasa metabólica (SUV _{máx}). Análisis mediante curva ROC. Población	44
FIGURA RES 5	Tamaño y tasa metabólica (SUV _{máx}), Análisis mediante curvas ROC en el subgrupo de pacientes con lesión única	45
DISCUSIÓN		
FIGURA DIS 1	Alternativa en base a nuestra hipótesis de a la secuencia de procedimientos	38
FIGURA DIS 2	Algoritmo "ideal" de secuencia de procedimientos	42
FIGURA DIS 3	Algoritmo propuesto. Vanteenkiste modificado	45

:

ÍNDICE DE GRÁFICOS

ÍNDICE DE GRÁFICOS

RESULTADOS		Página
GRÁFICO RES 1	Distribución por sexos	3
GRÁFICO RES 2	Distribución por edades	3
GRÁFICO RES 3	Clínica	4
GRÁFICO RES 4	Semiología radiológica	5
GRÁFICO RES 5	Estadios tumoral según T	6
GRÁFICO RES 6	Estadios tumoral según TN	7
GRÁFICO RES 7	Localización del tumor primario	7
GRÁFICO RES 8	Localización por lóbulos del tumor primario	8
GRÁFICO RES 9	Distribución central y periférico	9
GRÁFICO RES 10	Tumores de localización central	9
GRÁFICO RES 11	Tumores de localización periférica	10
GRÁFICO RES 12	Variedades histológicas	11
GRÁFICO RES 13	Grados de diferenciación	12
GRÁFICO RES 14	Intervenciones quirúrgicas	13
GRÁFICO RES 15	Demora quirúrgica	13
GRÁFICO RES 16	Número de biopsias por acto quirúrgico	19

INTRODUCCIÓN

I. CARCINOMA BRONCOGÉNICO

1. HISTORIA DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO.

Cuando Dr. When Alton Oschner, en 1919, fue instruido en el carcinoma broncogénico (CB), era obligado el paso por la sala de autopsias para observar dicha patología en los pacientes que fallecían por ella, por la rareza de su presentación. En 1936, el Dr.Oschner trata pacientes de cáncer de pulmón, con un seguimiento máximo de 6 meses. Fue el primero en comprobar el incipiente papel que el tabaco adquiriría como agente etiológico del mismo. Presentando en 1939, su primera serie de casos, junto al Dr. DeBakey, médico alemán que afirmó por primera vez dicha asociación tras su publicación en 1939¹.

El cáncer de pulmón, durante la década de los 30, inició su crecimiento, hasta alcanzar características de epidemia, alcanzando su máximo pico en la década de los 50. Se iniciaron diversos estudios, todos ellos comprobaron la intensa relación con el tabaco, como agente etiológico. Otras causas medioambientales se perfilaron como inductores del CB, pero ninguno demostró un impacto superior al tabaco.

El profundo análisis de los agentes desencadenantes del CB, nos sitúa en la actualidad en la genética como punto de arranque y del desarrollo de esta enfermedad. Abriendo nuevos horizontes de investigación y con nuevas líneas terapéuticas que en un futuro pueden ayudarnos a incidir en la evolución ominosa de esta enfermedad².

2. EPIDEMIOLOGÍA DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO.

El CB continua siendo la principal causa neoplásica del mundo y una de las enfermedades de origen respiratorio que provocan mayor mortalidad. En 2005 fallecieron en España por CB 19115 personas: 16.645 varones y 2470 mujeres³.

El CB es una epidemia mundial que en sus últimos años ha sufrido cambios epidemiológicos, como su distribución por edad y sexo así como en las estirpes histológicas. Si bien, podemos decir, que su presentación

clínica, su diagnóstico, tratamiento y supervivencia global no han sufrido cambios importantes.

2.1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS.

Sexo y edad

El tabaco está establecido como la principal causa del CB en ambos sexos⁴. Las tasas de incidencia, desde que se inició el CB, siempre han sido superiores en el varón que en la mujer. Esta disparidad ha sufrido un cambio en los últimos años, y se han ido igualando, hasta casi alcanzar un cociente de uno en algunos países como Estados Unidos. La incidencia parece ser superior en la mujer dentro de la población no fumadora^{5,6}, pues parece existir una vulnerabilidad al efecto carcinogénico del tabaco en la mujer, aunque se mantiene controversia al respecto^{7,8}.

En referencia a la edad, el CB es un enfermedad de población añosa, y solo un pequeño porcentaje, 0.5% de las muertes de CB ocurren en pacientes menores de 40 años⁹. En cuanto a la edad en el momento diagnóstico, hay una clara tendencia al aumento, y en nuestro país existe cerca de un 50% de casos de CB que se presentan con más de 70 años. La edad media se aproxima a los 70 años en la mayoría de registros^{10,11,12}.

Distribución histológica

El CB se clasifica en dos grandes estirpes tumorales: CB de células pequeñas o microcítico (CBCP) y CB no células pequeñas o no microcítico (CBNCP).

A su vez, este último grupo se subdivide en tres tipos histológicos: carcinoma epidermoide (CE), adenocarcinoma (AC) y carcinoma de células grandes (CCG).

La subdivisión en estos dos grandes grupos se mantuvo y se realizó en base a las grandes diferencias pronósticas y terapéuticas. El CBM supone

el 20% de todos los casos de CB, mientras que el CBNM constituye el grueso, un 80%, de los CB.

La variante adenocarcinoma es la más frecuente dentro de CBNM en la actualidad. Situación que se invirtió en la década de los 80, momento hasta el cual, el CE era el más prevalente⁹. Pese a la estabilización de la incidencia del CB, el porcentaje de AC está aumentando fundamentalmente en mujeres. Inicialmente se pensó que esta estirpe no estaba relacionada directamente con el consumo tabáquico, aunque este supuesto no está totalmente claro.

La incidencia de CBCP ha sufrido un descenso en determinadas áreas, fundamentalmente en EEUU, en relación directa con el abandono del tabaco y de la aplicación de nuevos filtros a los cigarrillos. Esta tendencia no se ha notado aún en España. Algunos autores afirman una relación directa entre el cambio de los compuestos de los cigarrillos y el vuelco en la incidencia histológica del CB¹³.

Estadio de presentación

El CB es una enfermedad silente y asintomática en estadios iniciales, por lo que el mayor número de casos, van a ser detectados cuando la enfermedad está local o distalmente avanzada. El diagnóstico en un estadio inicial sólo se consigue en un 16% de los casos, la presentación en estadios con enfermedad local en un 37% y enfermedad avanzada en un 49% de los enfermos. La distribución es similar en todas las poblaciones. La supervivencia de esta enfermedad a los 5 años es del 49% en casos de CB localizado, 16% para CB regional y 2% para la enfermedad metastásica.

2.2 FACTORES DE RIESGO

El CB es la única enfermedad oncológica que tiene un factor etiológico claro: TABACO. Además del tabaco existen otros agentes, ante los cuales una exposición prolongada ya sea activa o pasiva actúa como factor de riesgo como son los asbestos, la exposición profesional, la radiación o la polución⁹.

Existen otros factores que no dependen de la exposición, como componentes de la dieta que pueden proteger o aumentar el riesgo de CB; y factores genéticos que a pesar de no ser causa directa o demostrada del CB, determinan la aparición, variabilidad y evolución de la enfermedad.

Tabaco.

En 1912, se publicaron las primeras relaciones entre el tabaco y el carcinoma broncogénico. Pero no fue hasta 1950, cuando se publicó un estudio de casos y controles de Pet and Doll, cuando ésta relación quedó demostrada⁹.

Doll et al defienden que lo importante del consumo tabáquico no solo es la cantidad sino la duración del mismo¹⁴. El inicio en una edad temprana, provoca un incremento exponencial del riesgo de sufrir CB, y padecerlo a edades más tempranas.

La prevención en la población más joven, para retrasar el inicio en el hábito tabáquico, puede suponer un gran impacto en la incidencia del CB, ya que acortaría la duración de exposición al mismo.

Existen diferencias, entre el tipo de tabaco fumado. Los cigarrillos contienen más de 4800 componentes identificados. La Agencia Internacional de búsqueda de Cáncer (IARC) clasificó 10 de estos componentes como conocidos carcinogénicos humanos, 9 como probables y 227 como posibles. Los mayores tóxicos son la nicotina, monóxido de carbono, cianida nitrogenada, óxido nítrico, aldehídos volátiles, alcanos y los hidrocarburos

aromáticos. El alquitrán, sustancia residual que se deposita en el filtro, es el mayor carcinogénico del tabaco y la nicotina el mayor tóxico y componente adictivo¹⁵.

Los cigarrillos confieren el mayor riesgo de de todos los tipos de tabaco, doblando el riesgo sobre aquellos fumadores de otro tipo de tabaco¹⁶.

El abandono del tabaco disminuye significativamente el riesgo de padecer CB comparado con aquel que persiste fumando, sin tener en cuenta el tipo de tabaco, la histología del CB o el género. Sin embargo, a pesar de periodos de abstinencia > 40 años, el riesgo de CB en ex fumadores es mayor que en aquellas personas que no ha fumado nunca¹⁵.

3. FACTORES PRONÓSTICOS.

Hasta hoy se han definido múltiples factores implicados en el pronóstico del cáncer broncogénico como son el estadiaje del grado de extensión locorregional y el estado general del paciente, dentro de los más importantes.

El conocimiento del estadio de la enfermedad constituye el factor pronóstico más importante para los CB de células no pequeñas (CBNCP) y uno de los más poderosos para CB de células pequeñas o microcítico (CBCP). Cuánto más temprana es la detección de la enfermedad, y por tanto más precoz el tratamiento, mayor será la posibilidad de supervivencia del paciente. Los pacientes con pequeños tumores (estadio I) presentan las mejores supervivencias. Sin embargo, conforme la extensión de la enfermedad avanza en el momento del diagnóstico, la supervivencia decrece radicalmente.

3.1 CÁNCER PULMONAR DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS O NO MICROCÍTICO

Se ha convertido en práctica habitual dividir las variables que inciden en el pronóstico de las enfermedades malignas dentro de tres grupos, para mejor interpretación de las mismas:

- Factores pronósticos dependientes del tumor.
- Factores pronósticos dependientes del paciente.
- Factores pronósticos dependientes del tratamiento.

- Factores pronósticos dependientes del tumor

El tipo histológico del tumor es un factor bastante consistente respecto al tiempo libre de enfermedad y supervivencia en estadios precoces. En un análisis de Lung Cancer Study Group (LCSG), publicado en 1987, la supervivencia a los 5 años tras cirugía, en pacientes con tumores T1N0 fue de 83% para carcinomas escamosos y 69% para adenocarcinomas; en pacientes con tumores T2N0 estas proporciones fueron de 64 y 57% respectivamente⁴. En otros estudios también se ha visto que las variedades histológicas diferentes al carcinoma escamoso se asocian a una menor supervivencia debidas probablemente a la menor tasa de metástasis a distancia que desarrollan los carcinomas epidermoides. No está claro si esas diferencias se mantienen en estadios más avanzados.

Otros hallazgos histológicos que se han relacionado con aumento en la tasa de metástasis y menor supervivencia han sido la presencia de nódulos satélites dentro del mismo lóbulo, un bajo grado de diferenciación histológica e invasión vascular y linfática⁵.

Sin embargo, el factor pronóstico más importante y mejor estudiado para el CBNCP es el estadio o extensión de la enfermedad definida en la clasificación TNM realizada por The American Joint Committee on Cancer (AJCC), cuyo uso es hoy generalizado.

En 1997, la Asociación Internacional para el estudio del cáncer de pulmón realizó las siguientes recomendaciones para el estadiaje mínimo pretratamiento del CBNCP⁷. Cualquier protocolo de estadiaje debería ser sencillo y aplicable. Debería ser secuencial y lógico, evitando test innecesarios que resulten caros e invasivos. Debería identificar pacientes candidatos a tratamiento con intento curativo, y debería estar basado en la clasificación TNM.

El estadiaje clínico del factor N es esencial. La presencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales influye profundamente en el pronóstico y tratamiento de los pacientes con CBNCP. La presencia de adenopatías N1 conlleva una resección más extensa, con mayor riesgo y con menores perspectivas de supervivencia, pero no contraindica habitualmente la intervención. Los pacientes con estadio II que presentan un solo ganglio N1 o su localización es lobar, muestran mejor evolución que los que albergan múltiples adenopatías o localización hiliar.

La existencia de adenopatías mediastínicas N2 afecta gravemente el pronóstico. Los pacientes con afectación N3 tienen un pronóstico ominoso y son irresecables de entrada.

Es importante resaltar que aunque el estadio es el factor pronóstico más importante en esta enfermedad, dentro del mismo, el factor que domina la elección del tratamiento es el estudio de los ganglios linfáticos, confirmado hasta ahora con cualquier prueba que nos diera un resultado anatomopatológico.

Para establecer el factor M, son muy útiles la historia detallada y el examen físico. La debilidad y la pérdida de peso son síntomas indicativos de enfermedad diseminada, pero con frecuencia la clínica aparece más focalizada como por ejemplo dolor óseo, cefalea o alteraciones bioquímicas que requieren investigación con pruebas específicas. A pesar de que otras localizaciones, que son asentamiento frecuente de metástasis puedan no dar síntomas, como las glándulas suprarrenales o el hígado, no existe indicación aceptada para investigar enfermedad metastásica oculta, incluso

en pacientes con un estadio potencialmente resecable, dado su escasísimo rendimiento¹⁰. La presencia de metástasis a distancia siempre se asocia a enfermedad incurable, con perspectivas de supervivencia corta. Sin embargo, hay localizaciones metastásicas que predicen una evolución peor, tales como las metástasis en huesos o hígado. Las metástasis cerebrales son frecuentes, pero si la lesión es única, su control con radioterapia o cirugía puede suponer una supervivencia más prolongada.

Otros factores pronósticos asociados con el tumor

Marcadores serológicos: se han usado varios marcadores serológicos para detectar pacientes con CBNCP, para identificar aquellos con enfermedad avanzada o para inferir información pronóstica. Los más utilizados han sido el antígeno carcinoembrionario (CEA), CA-125, CA 19.9, etc. De ellos el más estudiado ha sido el CEA, habiéndose encontrado relación entre valores elevados preoperatorios y recaída posterior de la enfermedad ¹¹. Sin embargo, elevaciones del CEA se producen habitualmente en estadios avanzados.

Un incremento en las cifras de LDH predice mal pronóstico, relacionándose con enfermedad avanzada y peor respuesta al tratamiento.

Marcadores moleculares: la posibilidad de determinar alteraciones de oncogenes y genes supresores de tumores, ha permitido la detección de nuevos factores pronósticos¹².

K-ras es el miembro más importante de la familia de oncogenes ras en el CBNCP. Es en el adenocarcinoma donde se observan la mayoría de las mutaciones de este oncogen. Se ha encontrado una clara relación entre la activación de K-ras y riesgo de recaída en adenocarcinomas resecaados. El riesgo relativo de muerte en pacientes con mutaciones de este oncogen es 5,6, comparado con aquellos que no la presentan. A pesar de que la información procede de estudios retrospectivos, hay muy poca controversia acerca de su valor como marcador molecular.

Los protooncogenes C-erbB-1 y C-erbB-2(HER-2/neu) también han sido objeto de estudio. C-erbB-1 codifica un receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFr). Las mutaciones en C-erbB-1 pueden dar lugar a activación de EGFr, con el resultado de crecimiento tumoral descontrolado. Aunque existe alguna relación documentada entre sobreexpresión de EGFr y supervivencia acortada en el CBNCP estadio I, todavía no hay datos suficientes para considerarlo un marcador molecular con significación pronóstica. C-ErbB-2 codifica una tirosina cinasa transmembrana (p185neu), que funciona también como un receptor de factor de crecimiento. La sobreexpresión de p185neu en adenocarcinomas se considera actualmente como un factor pronóstico negativo independiente.

Las mutaciones del gen supresor de tumor p53 son las que con más frecuencia se asocian con cánceres humanos y ocurren en el 50% de CBNCP. Hay una gran controversia sobre su aceptación como FP molecular en esta enfermedad, dada la disparidad de resultados existentes.

El gen supresor de tumor del retinoblastoma (RB) codifica una proteína nuclear que interactúa con la proteína p53. La pérdida de expresión de la proteína de RB, sobre todo si es simultánea a la sobreexpresión de la proteína p53, se considera un factor pronóstico negativo.

La sobreexpresión del protooncogen BCL-2, sorprendentemente parece relacionarse con mejoría en la supervivencia.

Los marcadores de proliferación tumoral estiman la proporción de células tumorales cercanas a la mitosis. Ki-67 es el que más utilidad tiene como factor pronóstico. Esta proteína se utiliza para identificar tumores que se dividen rápidamente. Varias series han asociado altos índices de proliferación usando Ki-67 con una reducción en la supervivencia. Se está investigando actualmente el papel pronóstico de una proteína implicada en la replicación de ADN (PCNA), presente en células en rápida proliferación. A pesar del interés suscitado por otros marcadores como la ploidía, contenido

de ADN celular, índice mitótico o fracción de células en fase S del ciclo celular, hoy ninguno de ellos tiene valor reconocido como factor pronóstico.

La angiogénesis y la degradación de la membrana basal son dos procesos necesarios para que un tumor crezca y se haga invasivo. La neovascularización inducida por el tumor o angiogénesis, se mide identificando el número de microvasos por técnicas como el anticuerpo monoclonal CD34, específico para células endoteliales o la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular, entre otros. Así, los tumores más vascularizados ocasionan una significativa disminución de la supervivencia. Del mismo modo, los tumores que producen mayor cantidad de proteasas que degradan la matriz mucoproteica que rodea el epitelio bronquial normal, son más proclives a la invasión y metastatización. Una mayor expresión de metaloproteinasa, activadores de plasminógeno y catepsina B, se acompaña de acortamiento en la supervivencia¹⁸.

La detección de micrometástasis ocultas, por medio de marcadores biológicos moleculares a nivel de ganglios linfáticos o de médula ósea, se ha mostrado como un factor pronóstico negativo para la supervivencia. Usando técnicas inmunohistológicas o especialmente técnicas de rt-PCR se ha llegado a detectar la presencia de una célula tumoral entre 105 a 108 células normales. El receptor del factor de crecimiento epidérmico y la expresión de p53 han sido los marcadores moleculares utilizados para ello.

- **Factores pronósticos dependientes del paciente**

El factor pronóstico más importante relacionado con el enfermo, es el estado general o performance status (PS). Se han ideado diversas escalas para cuantificar la capacidad funcional de los pacientes, siendo las más utilizadas las de Karnofsky y ECOG (Tabla 1). La información obtenida de ellas se correlaciona directamente con la supervivencia y predice la respuesta al tratamiento. Los pacientes con enfermedad no resecable y un índice de Karnofsky del 70-80% o superior tienen una supervivencia más prolongada que los que presentan un índice más bajo. Además, al menos un estudio ha demostrado que en pacientes con enfermedad en estadio precoz,

un índice de Karnofsky de 70 ó inferior es un fuerte predictor de menor supervivencia. Se ha comprobado que existe una relación directa entre la tolerancia y respuesta al tratamiento en los estadios avanzados y los índices de buen estado general de ambas escalas.

Tabla 4. Estado clínico del paciente. Correlación entre los distintos niveles de las escalas de Zubrod (ECOG)* y de Karnofsky.

ECOG	KARNOFSKY	DEFINICIÓN
0	100	Asintomático
1	80-90	Con síntomas. Ambulatorio
2	60-70	Con síntomas. En cama menos del 50% del día
3	40-50	Con síntomas. En cama más del 50% del día
4	20-30	Postrado en cama

* ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

Tabla INT 1. Escala de Karnofsky.

Se ha investigado el impacto de la pérdida de peso sobre el pronóstico y aunque varios estudios randomizados interpretan la existencia de una pérdida ponderal superior al 5% del peso total, durante los tres meses previos al diagnóstico, como un predictor de mala evolución, no todos los estudios lo confirman.

Varios estudios confieren al sexo valor pronóstico, considerando que incluso cuando esta variable se evalúa en análisis multivariantes, las mujeres presentan mejor evolución que los varones.

Existe una tendencia relativamente generalizada a considerar la edad como un predictor independiente de mal pronóstico, la mayoría de los estudios no corroboran esa idea. Por tanto, en ausencia de otros factores condicionantes de la evolución, no debería utilizarse la edad por sí misma para tomar decisiones terapéuticas.

Por último, la presencia de síntomas al diagnóstico como hemoptisis, dolor o tos, se asocia en algunos estudios a un peor pronóstico que la detección incidental de la enfermedad en una radiografía de tórax, en pacientes con estadio I.

- **Factores pronósticos dependientes del tratamiento**

La cirugía ofrece las mejores posibilidades de supervivencia a los pacientes con estadios precoces. Para pacientes con tumores T1N0M0 y T2N0M0 limitados a un lóbulo, el tratamiento quirúrgico estándar consiste en la realización de una lobectomía anatómica, independientemente del tamaño inicial del tumor. Debido a que muchos pacientes presentan limitaciones funcionales importantes que podrían verse agravadas con tal resección de tejido pulmonar o que más raramente presentan tumores bilaterales sincrónicos, se han ideado diversos tipos de resecciones limitadas, habitualmente consistentes en segmentectomías anatómicas o resecciones en cuña. Estos procedimientos se acompañan de menos tejido funcionante resecado y menos mortalidad operatoria, pero la tasa de recaídas locales es tres veces superior y la mortalidad global aumenta en un 30%. Así, aun cuando suponen una forma de tratamiento aceptada en determinados pacientes, su uso generalizado no está justificado. En pacientes con T1N1M0 y T2N1M0, el tratamiento recomendado es la resección completa con linfadenectomía mediastínica.

La radioterapia postoperatoria ha producido una reducción significativa en la tasa de recaídas locales (no de la supervivencia), en carcinomas epidermoides estadios II y III, manteniendo la calidad de vida de los pacientes durante más tiempo.

Desde que hace algunos años se demostrara que la quimioterapia mejora la supervivencia en el CBNCP avanzado, comparado con los mejores cuidados de soporte, se ha convertido en el tratamiento aceptado para esos enfermos. El único predictor independiente de prolongación de la supervivencia durante los años 80 fue el uso de cisplatino dentro de los esquemas quimioterápicos utilizados. La aparición de nuevos agentes como vinorelbina, paclitaxel, docetaxel o gemcitabina, ha tenido un pequeño pero significativo impacto en la evolución de los pacientes con CBNCP avanzado. En la actualidad están en marcha estudios cooperativos para definir la mejor combinación de los mismos.

3.2 CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULA PEQUEÑA.

El CBCP supone el 20-25% de todos los carcinomas pulmonares. Siguiendo el esquema empleado anteriormente, analizaremos a continuación las distintas variables consideradas factor pronóstico en CBCP.

- Factores pronósticos dependientes del tumor

Existen distintas tasas de respuesta y de supervivencia en función del aspecto histopatológico del CBCP. La clasificación histopatológica del CBCP más aceptada es la actualizada por la OMS en 2004 [OMS]; en ella, las variantes celulares de CBCP descritas en anteriores clasificaciones (carcinoma de células pequeñas tipo "oat cell" e intermedio, carcinoma mixto de células pequeñas y grandes, y carcinoma combinado con componente escamoso y/o glandular) se reconocen como combinaciones incluidas dentro de una única categoría de CBCP, conocida como carcinoma combinado de célula pequeña. Varios estudios han señalado que los pacientes con forma combinada de CBCP presentan una menor supervivencia, disminución de la respuesta a la quimioterapia y peor evolución clínica que los pacientes con CBCP puro¹⁴.

El estadio en el CBCP, es también un factor pronóstico de importancia. El papel fundamental del estadio consiste en establecer la cantidad de tumor presente y su distribución anatómica. Sin embargo, la extensión de tumor detectable, tiene importantes limitaciones para predecir la evolución de esta enfermedad, ya que la extensión no refleja necesariamente su agresividad. Por tanto, el estadio no puede usarse aisladamente para realizar un pronóstico preciso, sin ayuda de otros factores capaces de predecir el comportamiento biológico de las células tumorales. El estadio, además de evaluar la extensión de la enfermedad, trata de identificar un pequeño grupo de pacientes que pueda beneficiarse de la radioterapia y menos frecuentemente de la resección quirúrgica. El estadiaje también determinará el pronóstico para cada grupo. El hecho de que este tipo de tumor se presente en más del 90% de los casos como enfermedad localmente avanzada o como enfermedad metastásica, ha

supuesto que para la mayoría de los pacientes la primera opción terapéutica sea la quimioterapia, no siendo tan útil la clasificación TNM como en el CBNCP.

La presencia de metástasis ganglionares mediastínicas en pacientes con CBCP en estadio de enfermedad limitada supone un factor adverso para la supervivencia, mientras que en la enfermedad extendida el número de metástasis y la localización de éstas, también se relaciona con el pronóstico^{21,22}.

La afectación de la médula ósea en pacientes enfermedad extendida parece que comporta un peor pronóstico, pero si es la única localización metastásica, puede no ser así. La presencia de metástasis cerebrales al diagnóstico, no necesariamente empeora el pronóstico, pero sí cuando ocurre a lo largo de la evolución, con una mediana de supervivencia de tres meses cuando se trata de enfermedad limitada y de mes y medio cuando es enfermedad extendida.

También la afectación hepática se correlaciona con un mal pronóstico, y éste es más grave cuanto mayor es el número de metástasis a este nivel.

Otros factores pronósticos asociados con el tumor

Marcadores serológicos: En el CBCP el marcador más útil es la enolasa neuronal específica (NSE); tiene una sensibilidad del 65-85% y una especificidad del 75-89%. Se correlaciona con la extensión de la enfermedad, la respuesta al tratamiento y la supervivencia suponiendo su aumento un peor pronóstico²³.

El CEA, también se correlaciona con el volumen tumoral y la respuesta a la quimioterapia²⁴.

Un incremento del nivel de LDH en suero, también se correlaciona con la masa tumoral, pronóstico y respuesta terapéutica²³.

Marcadores moleculares: La identificación de alteraciones en distintas familias de oncogenes en pacientes con CBCP ha ayudado a determinar mejor el pronóstico de estos pacientes. Muy frecuente es encontrar anomalías en la familia de oncogenes myc (c-myc, n-myc, l-myc) cuya sobreexpresión se ha asociado a un peor pronóstico y a supervivencia acortada.

Se han identificado mutaciones en el gen supresor de tumor p53 hasta en más del 90% de pacientes con CBCP correlacionándose con menor supervivencia en algunos estudios, aunque queda por determinarse. Un pequeño grupo de pacientes con CBCP desarrolla anticuerpos frente a la proteína p53, pudiendo conducir a una respuesta tumoral inmune y asociarse a una supervivencia más prolongada²⁴.

El desarrollo de quimiorresistencia en el comportamiento biológico del CBCP, es todavía un fenómeno de intriga, y el mecanismo más estudiado al respecto, es la expresión del gen resistente a múltiples drogas (MDR-1), el cual sigue dejando muchas dudas respecto a la predicción de respuesta a la quimioterapia.

Un valor bajo de albúmina sérica puede correlacionarse con un volumen tumoral elevado y en algunos ensayos ha dejado patente su valor pronóstico en pacientes con CBCP.

La presencia de anemia al diagnóstico suele indicar enfermedad avanzada en la mayoría de los casos. Otros datos que frecuentemente se asocian a mal pronóstico son elevación de la fosfatasa alcalina, hiponatremia o hipouricemia.

- **Factores pronósticos dependientes del paciente**

El factor pronóstico de mayor peso en CBCP es el estado general del paciente presentando mejor supervivencia aquellos con un *performance status* (PS) de 0-2 frente a los de mayor PS. El PS es además el factor de riesgo más importante para la mortalidad relacionada con el tratamiento.

En algunos estudios, la pérdida de peso es un factor pronóstico desfavorable independientemente del estadio y PS del paciente²⁵.

La edad avanzada como factor pronóstico ha sido objeto de controversia. Algunos estudios sugieren que la supervivencia es menor en estos pacientes, probablemente en relación a una peor tolerancia y mayor toxicidad derivada de un tratamiento quimioterápico radical²⁶.

En cuanto al sexo, en algunos grandes ensayos cooperativos se detecta una mayor supervivencia en mujeres respecto a los varones, sobre todo si tienen enfermedad limitada. Wolf y col²⁷ en un estudio de 766 pacientes concluye que el sexo tiene un papel predictivo en la supervivencia, siendo favorable para el sexo femenino quizás porque las mujeres muestran mejor tolerancia al tratamiento que los varones, y por razones hormonales.

El CBCP es el tumor que más frecuentemente se asocia a síndromes paraneoplásicos. El síndrome ectópico de Cushing se ha asociado a una menor supervivencia y a frecuentes complicaciones durante el tratamiento con quimioterapia. Otro frecuente síndrome asociado a CBCP es el Síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH), que aunque no se ha demostrado claramente correlación con el estadiaje de la enfermedad y pronóstico, la presencia de hiponatremia debida a la secreción del factor natriurético atrial, constituye un factor pronóstico negativo.

- **Factores pronósticos dependientes del tratamiento**

El CBCP tiene una mayor sensibilidad a la quimioterapia y radioterapia respecto de otros tipos de carcinomas pulmonares. Sin embargo, a pesar de la introducción de nuevos esquemas de tratamientos combinados que han logrado aumentar la supervivencia, el pronóstico

todavía sigue siendo pobre, sobreviviendo a los 5 años desde el momento del diagnóstico, únicamente un 5-10% de los pacientes. Sin tratamiento, la mediana de supervivencia es inferior a 3 meses.

El papel de la cirugía ha sido muy controvertido; la afectación de ganglios regionales y diseminación hematógena precoz al diagnóstico, han contribuido a que menos de un 5% de los pacientes con CBCP sean candidatos de resección quirúrgica. Los resultados obtenidos hasta ahora muestran un escaso beneficio en el control local de la enfermedad, únicamente en pacientes sin ganglios afectados al diagnóstico²⁸.

Una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes con CBCP es la presencia de metástasis cerebrales, por ello pacientes con respuesta completa y algunos con respuesta parcial, son candidatos a recibir irradiación craneal profiláctica (ICP), observándose un incremento en la supervivencia global en un 5,4% a los 3 años²⁹.

4. CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA CARCINOMA BRONCOGÉNICO

4.1 INTRODUCCIÓN

Los primeros intentos de crear un esquema histopatológico, se iniciaron 75 años atrás, y fue realizado por Machesani. Estos esquemas modificados durante años, han sido esbozos hasta llegar a la actual clasificación.

Las categorías actuales son un intento de acercar el diagnóstico histopatológico a un diagnóstico clínico real, clasificando no solo tipos histológicos, sino también orientando el tratamiento, el pronóstico y la evolución de la enfermedad.

CLASIFICACIÓN DE LA OMS / ASOCIACIÓN INTERNACIONAL PARA EL ESTUDIO DEL CÁNCER DE PULMÓN 2004

1. Carcinoma broncogénico no microcítico/ no células pequeñas (CBNM/CBNCP)

Carcinoma de células adenoescamosas

Papilar.
Células claras.
Células pequeñas.
Basaloide.

Carcinoma bronquioloalveolar.

No mucinoso.
Mucinoso.
Mixto.
Sólido.

Adenocarcinoma.

Acinares.
Papilar.

Adenocarcinoma con subtipos mixtos.

Variantes.
Adenocarcinoma fetal bien diferenciado.
Mucinoso (coloide) adenocarcinoma.
Cistoadenocarcinoma mucinoso.
Sello de adenocarcinoma anillo.
Adenocarcinoma de células claras.

Adenoescamoso carcinoma.

Ca. sarcomatoide, o sarcomatoso.
Ca. huso y / o células gigantes.
Ca. Células fusiformes.
Ca. Células gigantes.
Carcinosarcoma.
Blastoma pulmonar.

Carcinoma de células grandes.

Variantes.
Neuroendocrino de célula grande.
Mixto.
Ca. Basaloide
Ca. tipo linfopitelioma.
Ca. de células claras.
Ca. células grandes con fenotipo rabdoide.

Carcinomas de tipo glándula salival.

Carcinoma mucoepidermoide
Ca. Adenoide quístico.

Tumor carcinoide.

Carcinoides típicos.
Carcinoide atípicos.

Carcinoma no clasificado.

2. Carcinoma microcítico o tipo células pequeñas (CBM/CBCP).

Tabla INT 2. Clasificación histopatológica del carcinoma broncogénico.

4.2 CARCINOMA BRONCOGÉNICO NO MICROCÍTICO o NO CÉLULAS PEQUEÑAS (CBNM/NSCLC)

4.2.1 CARCINOMA ESCAMOSO (EPIDERMOIDE).

Características clínicas

El carcinoma epidermoide (CE) ha sido la estirpe de carcinoma broncogénico más frecuente presentada en todas las series pero de un tiempo hacia a esta época, ha sido desbancado por el tipo histológico adenocarcinoma. El CE constituye aproximadamente entre el 20% y el 35% de todos los CB [shields]. Suele originarse en vía aérea central, en zonas de epitelio crónicamente dañado, pasando por las fases de metaplasia, displasia y carcinoma. Suele ser cavitado, de crecimiento y metastatización tardía; y al afectar a la vía aérea central, es frecuente su presentación como neumonía obstructiva e infección respiratoria, no siendo esto un signo patognomónico. El tamaño y la profundidad determinan la agresividad de este tipo de tumores.

Características morfológicas

La presentación macroscópica del CE es una superficie blanquecina, friable e irregular, generalmente cavitada y con necrosis en su interior.

Microscópicamente, los CE bien y moderadamente diferenciados, se caracterizan por la presencia de queratinización y puentes intercelulares, así como alteraciones tanto en la arquitectura como en la maduración. Los CE pobremente diferenciados presentan fundamentalmente células anaplásicas.

4.2.2 ADENOCARCINOMA (AC)

Características clínicas

Los AC constituyen entre el 30 y el 50% del total de CB. La incidencia ha crecido en los últimos años desbancando al CE como tipo histológico más

frecuente. Son de presentación generalmente periférica, pudiendo afectar pleura visceral y por tanto, umbilicarla.

La tasa de crecimiento de AC es intermedia entre el carcinoma epidermoide y el carcinoma de células claras. Tienden a la extensión local y a distancia de forma precoz. El tamaño del tumor, localización del primario y localización más central van determinar la afectación ganglionar.

Características morfológicas

Presentan una lobulación irregular, de aspecto blanquecino o grisáceo, y puntos antracóticos en su interior. La necrosis y zonas hemorrágicas suelen aparecer en tumores de > 5cm.

No suelen afectar a vía aérea, y es característica la presencia de nódulos satélite alrededor de la masa principal.

Los AC bien diferenciados se componen de células epiteliales de tipo cuboidal y columnar, bastante uniforme alrededor del núcleo. Estas células presentan citoplasma vacuolado sobre un estroma fibroso. Los subtipos indiferenciados, presentan células anaplásicas de tamaño y forma variable.

4.2.3 CARCINOMA BRONQUIOLOALVEOLAR (CBA)

Características clínicas

Este tipo histológico esta sometido a mucha controversia, por su comportamiento peculiar y su pronóstico. Está demostrado que el tabaco o la exposición al mismo puede provocar CBA, sin embargo, la población que con mayor frecuencia lo presenta, son pacientes que nunca han fumado y que nunca tuvieron una exposición prolongada al tabaco.

Características histológicas

Existen dos subtipos: mucinoso y no mucinoso. El mucinoso se presenta como una lesión pseudoneumónica o multifocal, mientras que el no mucinoso lo hace como un nódulo solitario. Ambos formados por células cuboidales, el primer grupo con células columnares altas y alguna atipia, mientras el segundo presenta células columnares bajas con gran grado de atipia.

4.2.4 TUMOR CARCINOIDE (TC)

4.2.4.1 Carcinoide típico (TCT)

Características clínicas

El TC es muy similar al los tumores carcinoides intestinales. En su mayoría se localizan centralmente, en un porcentaje pequeño, se presenta en la periferia. Los TCT centrales se relacionan con lesión cartilaginosa de vía aérea, mientras que los periféricos, no están relacionados con la misma.

Los Tumores carcinoides típicos metastatizan en un porcentaje variable, entre 1%-20%, y la recurrencia local está relacionada con la excisión endobronquial. Siendo el tratamiento de elección la cirugía.

Características histológicas

Presentan un crecimiento polipoideo e intraluminal. Suelen rondar un tamaño entre los 2–4 centímetros, con una superficie roja oscura sin evidente necrosis o hemorragia. Los elementos neoplásicos se ordenan en cordones y trabéculas. Su tasa mitótica debe ser inferior a 2 mitosis por 2 mm². Tanto el central como el periférico, presentan gran variedad de patrones de crecimiento. El citoplasma es abundante y muy oncocítico. Los periféricos se caracterizan por poseer células en forma de huso, las cuales no están presentes en los centrales. La actividad mitótica es muy limitada, no presentan necrosis y la expresión de la proteína Retinoblastoma es muy poca, tanto en estroma como en las células.

4.2.4.2 Carcinoide atípico (TCA)

Los criterios que definen TCA son: moderado pleomorfismo nuclear, necrosis espontánea y su tasa mitótica es entre 2-10 mitosis por campo de 2 mm². Los TCA son ligeramente más grandes que los TCT. Las metástasis ganglionares al diagnóstico se presentan en un 30%-50% de los casos, y hasta en un 25% presentan metástasis a distancia³⁰.

4.3 CARCINOMA BRONCOGÉNICO MICROCÍTICO o DE CÉLULAS PEQUEÑAS (CBM/CBCP)

Características clínicas

Los CBM constituyen el 20% del total de CB y pertenecen a la familia de los tumores neuroendocrinos³¹. Los CBM son los más agresivos y producen lesiones altamente malignas. Un porcentaje muy pequeño de los pacientes con esta variante son operables.

El 80% son de crecimiento central, y el resto periférico. La afectación mediastínica es muy frecuente y temprana. Presentan necrosis y cavitación interior, pero la afectación del parénquima distal, ocurre con menor frecuencia que en los CE.

Características morfológicas

Existen tres tipos de CBM:

- *Puros.*

Se caracterizan por agrupaciones celulares, de forma redondeada u oval, con núcleo redondo y pequeño y gran nucleolo. El citoplasma es escaso, y las células están sostenidas por un estroma vascular y fibroso.

- *Mixtos de células pequeñas y grandes.*

Combinaciones de células puramente pequeñas, otras de forma poligonal o fusiforme y células grandes, organizadas en un soporte trabecular. Es frecuente que presenten alguna mitosis.

- *Mixtos de células pequeñas, AD y CE.*

En este tipo se mezclan las tres células características de las tres estirpes tumorales.

5. NUEVA ESTADIFICACIÓN DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO: TNM 2009

5.1 INTRODUCCIÓN

El sistema TNM es uno de los sistemas de estadificación para el cáncer más comúnmente utilizado. Este sistema ha sido aceptado por la International Union Against Cancer (UICC) y el American Joint Committee on Cancer (AJCC). La mayoría de las instituciones clínicas usan el sistema de clasificación TNM. PDQ®, el banco de datos global sobre cáncer del Instituto Nacional del Cáncer, también usa el sistema TNM.

La TNM analiza parámetros de la enfermedad dividiéndolos en tres:

- T: Tumor primario.
- N: Ganglios regionales.
- M: Metástasis.

5.2 NUEVA CLASIFICACIÓN

En 2009 se introdujeron modificaciones en la Clasificación Internacional de la TNM para estadificación del CB con respecto la previa en 1997, en base a un estudio realizado por la Asociación Internacional de Estudio de CB en una población de 100.869 casos y tomando como punto de corte la supervivencia de los pacientes a los cinco años³²⁻⁷⁹.

Los cambios recomendados para esta nueva edición de la clasificación del cáncer de pulmón se basaron, por tanto, en diferencias de

supervivencia, y se sometieron a un proceso de validación tanto interna como externa.

Para el estudio del tamaño tumoral se utilizó la población de pacientes con tumores T1 y T2N0M0 patológicos, completamente resecaos y que no hubieran recibido tratamiento de inducción.

En la población de pacientes con tumores T1N0M0 patológicos, el estadístico mayor se situó en los 2 cm. En la población de pacientes con tumores T2N0M0 patológicos, los 2 estadísticos mayores se situaron en 7 y 5 cm.

Por tanto se hicieron tres puntos de corte en cuanto al tamaño tumoral, que diferencian dos estadios (T1 y T2) con supervivencias que empeoraban, conforme aumenta al tamaño tumoral y por tanto, el estadio.

5.3 CLASIFICACIÓN Y TÉRMINOS:

T: Tumor Primario N: Adenopatías Regionales M: Metástasis.

1. T TUMOR PRIMARIO

1.1 TX Tumor primario: No puede ser evaluado, o tumor probado por la presencia de células malignas en el esputo o en el aspirado bronquial pero no visible por imagen o por broncoscopia.

1.2 T0 No evidencia de tumor primario

1.3 Tis Carcinoma *in situ*

1.4 T1 Tumor < 3 cm en su diámetro mayor, rodeado por pulmón o pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobar (p.ej.: no en el bronquio principal):

- T1a Tumor < 2 cm en su diámetro mayor.
- T1b Tumor >2 cm pero < 3 cm en su diámetro mayor.

1.5 T2 Tumor >3 cm pero < 7 cm o tumor con cualquiera de los siguientes datos:

- Afectación del bronquio principal > 2 cm distal a la carina
- Invasión de la pleura visceral
- Asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende hasta la zona hilar pero no afecta al pulmón entero

- T2a Tumor > 3 cm pero < 5 cm en su diámetro mayor
- T2b Tumor > 5 cm pero < 7 cm en su diámetro mayor

1.6 T3 Tumor > 7 cm o que invade directamente cualquiera de las siguientes estructuras:

- pared torácica (incluyendo tumor del *sulcus*)
- diafragma
- nervio frénico
- pleura mediastínica
- pericardio parietal
- tumor en el bronquio principal < 2 cm distal a la carina (*pero sin afectación de la carina*)
- atelectasia o neumonitis obstructiva asociada del pulmón entero; o uno nódulo o varios nódulo tumorales separados del tumor primario pero situados en el mismo lóbulo.

1.7 T4 Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de lo siguiente: mediastino, corazón, grandes vasos, traquea, nervio recurrente, esófago, cuerpo vertebral, carina; o presencia de uno o varios nódulos tumorales separados del primario y situados en un diferente lóbulo del mismo campo pulmonar (antes M1).

2. N ADENOPATÍAS REGIONALES

2.1 NX No puede evaluarse.

2.2 N0 Ausencia de metástasis ganglionares regionales.

2.3 N1 Metástasis en adenopatías homolaterales intrapulmonares, peribronquiales y/o hiliares, incluyendo afectación por extensión directa.

2.4 N2 Metástasis en adenopatías homolaterales mediastínicas y/o subcarínicas.

2.5 N3 Metástasis en adenopatías contralaterales hiliares o mediastínicas, o escalénicas homo- o contralaterales o supraclaviculares homo- o contralaterales.

3. M METÁSTASIS

3.1 MX No puede evaluarse

3.2 M0 No metástasis a distancia

3.3 M1 Metástasis a distancia:

- M1a Nódulo/s tumoral contralateral o tumor con nódulos pleurales o derrame pleural o pericárdico maligno
- M1b Metástasis a distancia

Tx	Citología + solamente
T1	≤3 cm
T1a	≤ 2 cm
T1b	> 2 y < 3 cm
T2	Bronquio ppal >2 cm carina, pleura visceral y atelectasia parcial
T2a	>3 y < 5 cm
T2b	> 5 y <7 cm
T3	> 7cm, pared torácica, diafragma, pleural mediastínica, bronquio ppal >2cm carina, atelectasia completa o nódulos mismo lóbulo
T4	Mediastino, corazón, grandes vasos, carina, traque esófago, vértebra u otros nódulos en lóbulos diferente ipsilateral
N1	Peribronquial o hiliar ipsilateral
N2	Mediastínico o subcarínico ipsilateral
N3	Mediastínico o hiliar contralateral, escalénicas o supraclavicular
M	Metástasis a distancia
M1a	Nódulo/s contralateral/es, pleurales, derrame pleural o pericárdico
M1b	Metástasis a distancia

Tabla INT 3.TNM 2009.

Por tanto los cambios que sufre la clasificación:

- Los T2bN0M0 pasan del estadio IB al IIA.
- Los T2aN1M0, del estadio IIB al IIA.
- Los T4N0-N1M0, del estadio IIIB al IIIA

Modificaciones de la actual TNM 2009 respecto a la TNM anterior:

TAMAÑO	PREVIA (1997)	ACTUAL (2009)
≤ 2 cm	T1	T1a
> 2 pero ≤ 3cm	T1	T1b
> 3 pero ≤ 5 cm	T2	T2a
> 5 pero ≤ 7cm	T2	T2b
>7 cm	T2	T3
Invasión pleural visceral	T2	T2a o T2b según tamaño
Nódulo en mismo lóbulo	T4	T3
Nódulo en otro lóbulo	M1	T4
Mtx pulmón contralateral	M1	M1a
Diseminación pleural o pericárdica	T4	M1a
Mtxs a distancia	M1	M1b

Tabla INT 4. Modificaciones nueva TNM 2009.

Los estadios quedarían así según la TNM 2009 para CB:

	CARCINOMA OCULTO	T N M
	Estadio 0	Tis N0 M0
CIRUGÍA CON INTENCIÓN CURATIVA	Estadio IA	T1a,b N0 M0
	Estadio IB	T2a N0 M0
	Estadio IIA	T1a,1b,2a N1 M0 T2b N0 M0
	Estadio IIB	T2b N1 M0 T3a N0 M0
DECISIÓN INDIVIDUALIZADA	Estadio IIIA	T1,2 N2 M0
		T3 N1 M0
		T4 N0,1 M0
		T3 N2 M0
TRATAMIENTO ONCOLÓGICO	Estadio IIIB	T4 N2 M0 Cualquier T N3 M0
	Estadio IV	Cualquier T cualquier N M1

Tabla INT 5. Nuevos estadios para TNM 2009.

5.4 MODIFICACIONES Y ACLARACIONES

Como reglas generales aplicables a cualquier tipo de tumor podríamos definir:

1- Diagnóstico. Todos los casos deben ser confirmados microscópicamente. Cualquier caso sin confirmación debe ser recogido de forma separada.

2- Clasificación clínica: Clasificación pre-tratamiento y se designa como TNM o TNMc. Se basa en toda la evidencia adquirida antes del tratamiento que puede incluir examen físico, imágenes, endoscopia, biopsias, exploración quirúrgica, etc.

3- Clasificación patológica (clasificación histopatológica postquirúrgica) se designa como TNMp. La evaluación patológica de las metástasis a distancia (Mp) se basa en el examen microscópico.

4- MXx. La categoría MX es inapropiada en el examen clínico de metástasis.

5- Depósitos satélites. Los depósitos tumorales (satélites) macro o microscópicos en el área de drenaje linfático de un carcinoma primario sin evidencia histológica de ganglio residual en el nódulo pueden representar una extensión discontinua del tumor, una invasión venosa con extensión extravascular o un ganglio totalmente reemplazado por tumor. Si el patólogo considera que el nódulo es un ganglio totalmente reemplazado por tumor debe registrarse como un ganglio positivo y cada uno de estos nódulos debe registrarse separadamente como un ganglio linfático en la clasificación final Np.

Aclaraciones en cuanto a Clasificación T

1- La invasión de pleura visceral se define como una invasión por fuera de la capa elástica incluyendo invasión de la superficie de la pleura visceral. Se recomienda el uso de técnicas de tinción para fibras elásticas cuando este signo no esta claro en la histología rutinaria.

2. Un tumor con invasión directa de un lóbulo adyacente atravesando la cisura o por extensión directa en un punto donde la cisura es deficiente debe clasificarse como T2a, a menos que otros criterios asignen una categoría T más alta.

3. La invasión del nervio frénico se clasifica como T3.

4. La parálisis de cuerda vocal por afectación de la rama recurrente del nervio vago, la obstrucción de la vena cava superior o la compresión de la traquea o del esófago pueden estar relacionados con una extensión directa del tumor primario o por una afectación ganglionar. Si está asociado con una extensión directa del tumor primario se clasifica como T4. Si el tumor primario es periférico, la parálisis de cuerda vocal usualmente está relacionada con la presencia de enfermedad ganglionar mediastínica y debe clasificarse de esa forma.

5. Los grandes vasos que figuran en T4 son: aorta, vena cava superior, vena cava inferior, tronco de la arteria pulmonar, porciones intrapericárdicas de la arteria pulmonar derecha e izquierda, porciones intrapericárdicas de las venas pulmonares superior e inferior derechas e izquierdas. La invasión de las ramas más distales no se clasifica como T4.

6. La nomenclatura de tumor de Pancoast está relacionada con un complejo de síntomas o síndrome causados por un tumor localizado en el sulcus superior del pulmón que afecta a las ramas inferiores del plexo braquial y en algunos casos al ganglio estrellado o cervicotorácico.

Algunos tumores del sulcus superior se localizan más anteriormente y causan pocos síntomas neurológicos, pero pueden afectar a los vasos subclavios. La extensión de esta enfermedad varía en estos tumores y deben ser clasificados dependiendo de las reglas ya establecidas. Si existe evidencia de invasión del cuerpo vertebral o del canal espinal, si los vasos subclavios están involucrados o hay una afectación inequívoca de las ramas superiores del plexo braquial se clasifica como T4; en caso contrario, sería un T3.

7. La extensión directa al pericardio parietal es clasificada como T3 y si fuera al pericardio visceral, T4.

8. Un tumor extendiéndose a la costilla se clasifica como T3.

9. La clasificación de los otros nódulos tumorales adicionales en CB depende de su apariencia histológica:

9.1. En muchas situaciones esos nódulos adicionales son metastásicos con histología idéntica a la del tumor primario. Si están limitados al lóbulo del tumor primario la clasificación es T3; cuando es ipsilateral en otro lóbulo, es T4, y si es contralateral, es M1a.

9.2. Los tumores múltiples pueden considerarse como sincrónicos primarios si son de diferente tipo histológico. Los tumores múltiples de similar histología solamente pueden considerarse tumores primarios sincrónicos si la opinión del patólogo está basada en la existencia de diferencias en la morfología, en la inmunohistoquímica o en estudios moleculares, o, en el caso de carcinomas escamosos, si están asociados con carcinoma *in situ*. Tales casos no deben tener evidencia de metástasis ganglionares mediastínicas o de metástasis ganglionares con una vía común de drenaje. Estas circunstancias se encuentran más frecuentemente cuando se trata de carcinomas bronquioloalveolares o adenocarcinomas de subtipo mixto con un componente bronquioloalveolar. Los tumores múltiples primarios sincrónicos deben de estadificarse de forma separada. La categoría T

más alta y la multiplicidad o el número de tumores deben registrarse con fórmulas ya reglamentadas.

10. La invasión de la grasa mediastínica se clasifica como T4. Sin embargo, si tal invasión está claramente limitada a la grasa del hilio, es apropiado clasificar esa situación como T2a ó T2b, dependiendo del tamaño, a no ser que otros signos dicten una categoría T más alta.

Aclaraciones en cuánto a la clasificación N

1. Los ganglios regionales son los intratorácicos, escalénicos y supraclaviculares.

2. La Asociación Internacional para Estudio de Cáncer de Pulmón ha efectuado definiciones de las áreas ganglionares regionales. Se recomienda su utilización para describir la afectación Nc y Np de los cánceres de pulmón.

3. La extensión directa del tumor primario dentro de los ganglios se clasifica como metástasis ganglionar.

Aclaraciones en cuanto a la clasificación M

1. Los focos tumorales en la pleura visceral o parietal ipsilateral que son discontinuos con el tumor original se clasifican como M1a.

2. Los nódulos o el derrame pleural o pericárdico son clasificados M1a.

3. La existencia de tumores discontinuos por fuera de la pleura parietal en la pared torácica o en el diafragma son clasificados como M1b.

4. En casos clasificados como M1b debido a metástasis a distancia es importante documentar todos los sitios con ese tipo de afectación.

Para concluir, apuntar que la séptima edición de la clasificación TNM del CB es la primera basada en datos realmente internacionales de pacientes tratados de muy diversa manera.

Otorga más importancia de la que hasta ahora tenía al tamaño tumoral; reconcilia la clasificación de los tumores con nódulos adicionales con su pronóstico real; y adapta la clasificación de la diseminación pleural a su pronóstico y a la práctica clínica habitual.

La reubicación de algunos TNM en estadios diferentes de los que hasta ahora ocupaban hará plantear nuevos ensayos clínicos sobre tratamiento adyuvante y, hasta que haya nuevas evidencias, obligará a ejercitar el juicio clínico a la hora de indicar este tratamiento en pacientes con tumores para los que, hasta el momento, no había indicación.

6. CLÍNICA EN EL CARCINOMA BRONCOGÉNICO

La sintomatología del CB es muy variada y en muchas ocasiones nada específica. En estadios tempranos, la enfermedad puede ser asintomática, no presentando ningún indicio hasta estadios más avanzados.

Las herramientas diagnósticas son múltiples y variadas, y en los últimos años han evolucionado, para dar un diagnóstico más correcto.

6.1. SÍNTOMAS PULMONARES

Tos

Es el síntoma más frecuente, se presenta en un 75% de los pacientes, aunque es el más inespecífico, debido a que también suele estar presente en fumadores. La tos puede indicar una localización central del tumor.

Disnea

Se presenta entre un 50–60% de los pacientes. Puede estar debida a obstrucción del árbol bronquial principal porque el tumor esté central, frecuente en CE; o por compresión extrínseca de vía aérea principal tanto por gran el tamaño de la masa, como por las adenopatías, como ocurre con el CBM. La disnea también puede ser debida, a derrame pleural o pericárdico maligno, o por obstrucción de vena cava superior (VCS).

Estridor

Junto a la disnea se presenta cuando existe compresión bronquial por el tumor o por afectación ganglionar.

Hemoptisis

Se presenta entre el 25%-40% de los pacientes, y es más frecuente su aparición en tumores centrales. Suelen ser autolimitadas, y en contadas ocasiones puede ser indicación quirúrgica de resección.

Síntomas pseudoneumónicos

Los tumores centrales o aquellos que asientan sobre la luz bronquial pueden producir obstrucción de la luz con la consiguiente sobreinfección, y síntomas acompañantes, como son la fiebre, expectoración, dolor pleurítico.

6.2 SÍNTOMAS EXTRAPULMONARES/TORÁVICOS

Son indicadores de invasión directa por el tumor o por afectación ganglionar.

Afectación de la pared

Ocurre en la mitad de los casos. Los tumores periféricos pueden contactar con la pleura parietal, provocando dolor. Un paso más en esta

afectación sería la invasión costal tras haber sobrepasado la pleura, pudiendo afectar a nervios intercostales, incluso en su raíz, a la altura de la articulación costovertebral²².

Tumor de Pancoast

Una forma especial de afectación de pared son los tumores del sulcus superior, también llamados tumores de Pancoast. Son aquellos que afectan al vértice pulmonar posterior, invadiendo últimas raíces cervicales del plexo braquial y las dos primeras torácicas. Esto puede provocar además de dolor, cambios en la temperatura de la zona así como atrofia de las raíces afectadas.

En su mayoría, son de difícil diagnóstico y tratamiento por su localización.

Síndrome de Horner

Se produce con la invasión de a cadena simpática y el ganglio estrellado, y que se manifiestan con ptosis, miosis, enoftalmos y anhidrosis facial ipsilateral²².

Afectación frénica

La sintomatología va a estar en relación con la estructura invadida. La afectación del nervio frénico, puede provocar tanto dolor referido a las raíces en las que se origina C3-C5, como parálisis diafragmática o hipo. La radiografía presenta un hemidiafragma elevado, y en la radiografía en inspiración-espriación se evidencia la falta de movilidad del mismo.

Afectación del nervio recurrente

La afectación del nervio recurrente, más frecuente en tumores izquierdos, se presenta entre 2%-18%, provoca disfonía o disfunción de vía aérea, con aspiraciones repetidas.

Obstrucción de vena cava superior (VCS)

Se presenta entre 46%-75 % de los casos. La invasión en el lado derecho, puede afectar VCS, provocando el Síndrome de VCS, con plétora facial, edema miembros superiores, circulación colateral y edema en esclavina. Suele ser más frecuente en CBM o grandes afectaciones mediastínicas.

Afectación pleural

Aparece entre un 8%-15%, provocando dolor por invasión de pleura visceral en tumores periféricos, o derrame y la consecuente disnea en aquellas afectaciones pleurales extensas, considerándose derrame maligno²².

Afectación esofágica

La invasión o compresión esofágica, ya sea directa por el tumor o por afectación mediastínica, puede provocar disfagia y alteración para la deglución.

6.3 SÍNTOMAS EXTRATORÁCICOS

6.3.1 SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS

Constituyen un conjunto de síntomas que están en relación con el tumor primario y sus metástasis por intermediarios hormonales. El mecanismo por el que se produce no está totalmente definido, y ocurre en un 10% de los pacientes con CB. [Manual Neumosur] Puede ser la primera manifestación de la enfermedad o el primer signo de recurrencia tras tratamiento.

Los síndromes paraneoplásicos son secundarios a la producción de sustancias biológicamente activas por el propio tumor o como respuesta orgánica al mismo.

El CBM los presenta con mayor frecuencia, sobretodo en relación con síndromes neurológicos auto- inmune paraneoplásicos.

Es importante no confundir estos síndromes con enfermedad metastásica en algunos casos, puede conllevar un tratamiento paliativo inadecuado.

a. Síndrome paraneoplásico endocrino

Hipercalcemia

La hipercalcemia puede estar en relación con metástasis óseas, así como también puede estar producida por un péptido similar a la PTH, más frecuente en CE. Los síntomas incluyen náuseas, vómitos, dolor abdominal estreñimiento, poliuria, sed, deshidratación y confusión e irritabilidad.

Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)

Ocurre en un 46% de los pacientes con CBM, siendo menos frecuente en CBNM. Los síntomas incluyen todos los de la hiponatremia: anorexia, náuseas, vómitos, confusión, letargia y convulsiones. Este cuadro clínico hay que distinguirlo de la secreción de péptido natriurético atrial (ANP), para ello, habrá que hacer una determinación en suero. El tratamiento para SIADH en CBM es la quimioterapia.

Síndrome de Cushing

La ACTH es la hormona más frecuentemente secretada de forma ectópica en el CB. Las determinaciones elevadas se pueden encontrar en un 50% de los pacientes con p, pero es raro que se produzca un síndrome de Cushing, que aparece en 1-5% de los casos y siempre asociado a CBM. Los síntomas son astenia, atrofia muscular, somnolencia, confusión, edema, alcalosis hipocaliémica e hiperglucemia.

b. Osteoartropatía hipertrófica y acropaquias

Estas alteraciones están más frecuentemente ligadas a al CE y AC. Tienen como mediadores factores vasculares, hormonales y neurológicos.

Las acropaquias son más frecuentes que la osteopatía, y se presentan en un 29% de los pacientes, siendo más común en mujeres.

La osteoartropatía consiste en la neoformación a nivel perióstico, localizado en huesos largos de miembros inferiores. Se presenta en un 5% de los pacientes con NCBM.

c. Síndromes neurológicos

Los síndromes neurológicos son poco conocidos y con mayor frecuencia están asociados a CBM. Se presentan alrededor de 5% de los pacientes, y ceden con el tratamiento quimioterápico. Entre ellos se encuentra el síndrome miasténico de Eaton- Lambert, la neuropatía periférica, la degeneración cortical cerebelar.

6.3.2 HUESO

El 25 % de de los pacientes con CB desarrollan metástasis óseas. De ellas, un 55% ocurren en el esqueleto axial, provocándoles gran dolor e impotencial funcional²³.

6.3.3 SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Las metástasis en sistema nervioso central se presentan en un 10% de los pacientes al diagnóstico. Aunque estas metástasis son normalmente asintomáticas, pueden provocar sintomatología neurológica de hipertensión intracraneal tal como la cefalea, vómitos, disminución del nivel de conciencia.

6.3.4 HÍGADO Y GLÁNDULA ADRENAL

Las metástasis hepáticas son asintomáticas y no provocan alteraciones en los parámetros hepáticos. Suelen ser detectadas en sucesivas revisiones mediante TAC. Su presencia determina un pronóstico pobre.

Las metástasis adrenales son a veces diagnosticadas por técnicas de imagen, y generalmente son asintomáticas. Rara vez provocan un síndrome de Conn o de Addison, aún cuando existen metástasis bilaterales.

6.3.5 PIEL Y TEJIDOS BLANDOS

La afectación de piel y tejidos blandos se presenta en estadios finales de la enfermedad, en un 8% de los pacientes con CB. Estas lesiones suelen ser subcutáneas e indoloras. En algunas ocasiones pueden ulcerar la piel, requiriendo la excisión para evitar sobreinfecciones.

7. DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

7.1 PRUEBAS DE IMAGEN

La prueba de imagen por excelencia es la radiografía de tórax, siendo ésta la más extendida y sencilla de realizar ante la sospecha de CB. En los últimos años, las pruebas por imagen han sido una de las áreas más desarrolladas, adaptando las nuevas tecnologías al servicio de un diagnóstico, así como de una estadificación más exactas.

7.1.1 RADIOGRAFÍA SIMPLE

La radiografía simple es una prueba primordial en el estudio inicial del CB. Prueba sencilla, indolora y de bajo coste, que ayuda a la orientación diagnóstica ante una sintomatología inespecífica.

La radiografía no solo puede confirmarnos la sospecha de masa pulmonar, sino que puede orientarnos hacia el tipo de CB y su estadio, según forma, localización, cavitación y la existencia de otros nódulos.

7.1.2 TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTERIZADA

La Tomografía Axial Computerizada (TAC) ha sido una de las grandes aportaciones al CB. El detalle en los cortes, da una gran cantidad de información, no solo diagnóstica sino también de utilidad para las indicaciones terapéuticas, como pronósticas. La TAC puede detectar nódulos de milímetros de diámetro que pueden pasar desapercibidos mediante radiografía, así como orientar la estadificación mediastínica.

Además la TAC orienta sobre la invasión local de estructuras como la pared torácica, mediastino o columna vertebral, e incluso nódulos subpleurales y derrames que no son valorados por la radiografía²⁴. La utilización, por tanto, de la TAC no es sólo diagnóstica sino que nos va a orientar sobre la estadificación del CB, para posteriormente si se requiere, realizar otro tipo de pruebas, ya sean de imagen o de otro tipo, dirigidos al diagnóstico o estadificación.

7.1.3 TOMOGRAFÍA AXIAL POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET/TAC)

La utilización de la PET o PET/TAC nos ayuda a no sólo la orientación diagnóstica del CB, sino que nos va indicar la posible enfermedad local, la invasión regional y la enfermedad a distancia, mediante una técnica nada cruenta. Por lo que todos los protocolos diagnósticos y de estadificación incluyen esta prueba en el algoritmo a seguir ante la sospecha de esta enfermedad³³.

Véase capítulo II.

7.2 CITOLOGÍA ESPUTO

La citología de esputo es la primera prueba para la confirmación histológica ante un CB, por su sencillez e inocuidad. Puede llegar a ser muy rentable en el diagnóstico. Su precisión depende de varios factores, entre ellos una buena recogida de material anatomopatológico y tener al menos tres muestras por paciente. Es una prueba más rentable en tumores centrales, de gran tamaño y que cursan con hemoptisis²⁵.

Su especificidad y sensibilidad ronda el 90% y el 87 % respectivamente^{27,28,34}, realizada en condiciones ideales, por lo que una lesión pequeña y periférica, no puede ser valorada como negativa.

7.3 FIBROBRONCOSCOPIA (FBC)

7.3.1 FBC CLÁSICA

La FBC flexible es indispensable en el diagnóstico del CB. La toma de muestras se realiza mediante cuatro formas de recogida: el cepillado, el lavado broquioalveolar, la biopsia directa y la biopsia transbronquial.

La FBC, al igual que la citología es más rentable para lesiones centrales y de gran tamaño, que para lesiones más periféricas y menores de 2cm. Para lesiones endoluminales con visión directa endoscópica y con realización de cepillado o biopsia directa, la sensibilidad y la especificidad ronda el 80 % y el 100% respectivamente. La rentabilidad de esta técnica, es muy variable según las series y la sensibilidad recorre márgenes amplios, desde un 34% para lesiones < 2cm y periféricas, hasta el 63% para lesiones de > 2cm de diámetro, aunque distintos estudios recogen la variabilidad entre centros³⁵.

En lesiones periféricas, la negatividad de la prueba, obliga a recurrir a otros métodos diagnósticos, para la confirmación.

7.4 NUEVAS TÉCNICAS: EBUS Y EUS.

Las técnicas mínimamente invasivas, están en alza en los últimos tiempos, no solo en pacientes estables y clínicamente accesibles, sino sobretodo, dirigidos a la valoración, diagnóstico y estadificación de aquellos pacientes con enfermedad avanzada en los que una intervención invasiva supera los riesgos por encima de los beneficios.

La punción aspirativa transbronquial es una técnica broncoscópica que permite obtener muestras citológicas e histológicas de lesiones adyacentes al árbol traqueobronquial. Existe, no obstante, una gran variabilidad en su rendimiento, con sensibilidades que oscilan entre el 37 y el 72%, y una especificidad cercana al 100%^{26,27}.

La variabilidad en la sensibilidad de la punción se debe en buena parte a que la punción aspirativa se lleva a cabo a ciegas, sólo con las imágenes de la TAC para decidir el punto de punción. En este sentido, la ultrasonografía endobronquial es una nueva técnica que combina la visualización endoscópica con la ultrasonografía de alta frecuencia. Esto permite obtener de forma simultánea una imagen ecográfica de la pared bronquial, con sus diferentes capas, y también del mediastino y estructuras adyacentes al bronquio. Todo ello facilita, por ejemplo, la localización de las adenopatías que deben puncionarse mediante punción aspirativa. La sensibilidad de la punción guiada con EBUS oscila entre el 67 y el 85%, con una precisión diagnóstica del 86 al 89%^{28,34,36-42}.

Además, esta técnica nos permite puncionar estaciones ganglionares del mediastino posterior que quedan fuera del alcance de las técnicas como la mediastinoscopia, o mediastinotomía⁴³⁻⁴⁵.

7.4.1 EBUS (Endobronquial ultrasound)

Para mejorar el rendimiento de la FBC, han aparecido técnicas endoscópicas guiadas por ultrasonidos, que permite la visualización de la pared traqueobronquial y estructuras adyacentes⁴⁶.

El EBUS (Figura aparato de EBUS) presenta una serie de ventajas sobre la FBC, ya que permite la mejor evaluación del grado de invasión de la pared bronquial, determina el grado de afectación de las estructuras adyacentes, como son la aorta, cava y esófago. Así como aumentamos la rentabilidad en la estadificación mediastínica, ya que permite una punción transbronquial ecodirigida por los ultrasonidos.

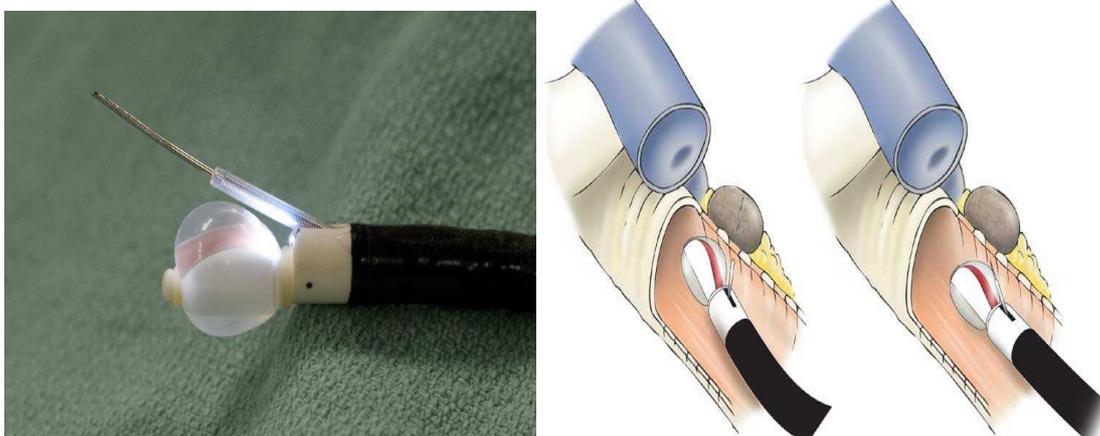


Figura INT 1. Aparato de EBUS.

Todas estas características permiten ahorrarnos hasta el 50% de las exploraciones invasivas del mediastino, con la consecuente disminución de la morbilidad asociada.

Pero estas maniobras también presentan una serie de desventajas, como son el alto coste económico, la necesidad de superar una curva de aprendizaje amplia y superior a otras técnicas y que en determinadas situaciones puede requerir que el paciente se someta a anestesia general para la exploración de espolones bronquiales y regiones paratraqueales.

7.4.2 EUS (Endoscopyl ultrasound)

Esta técnica (Figura EUS e imagen ecográfica) presenta unas ventajas y limitaciones similares al EBUS, aunque permite abarcar un área más amplia de mediastino (Figura. Comparación de áreas de trabajo), alcanzando así un mayor número de zonas ganglionares

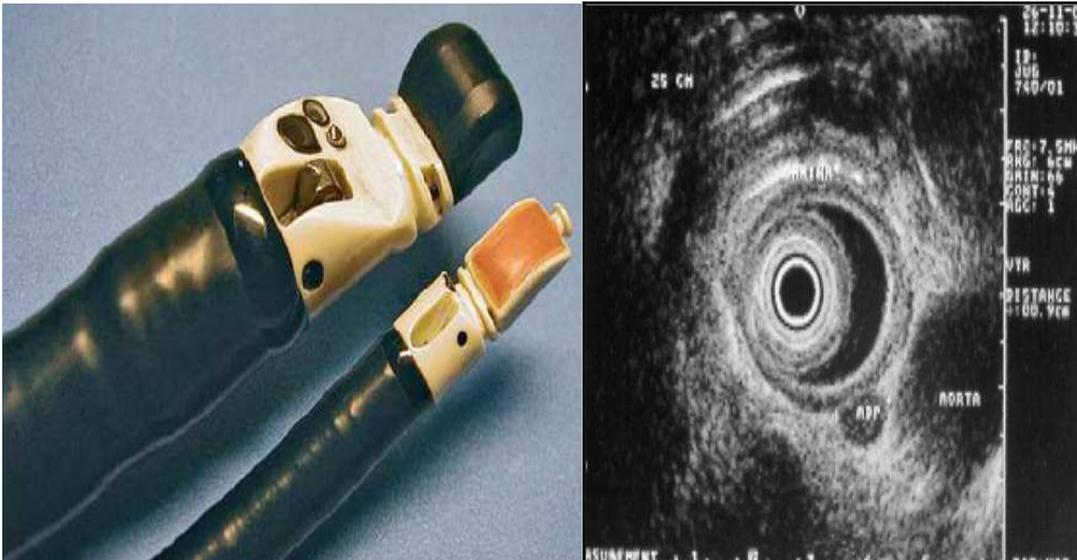


Figura INT 2. EUS e imagen ecográfica.

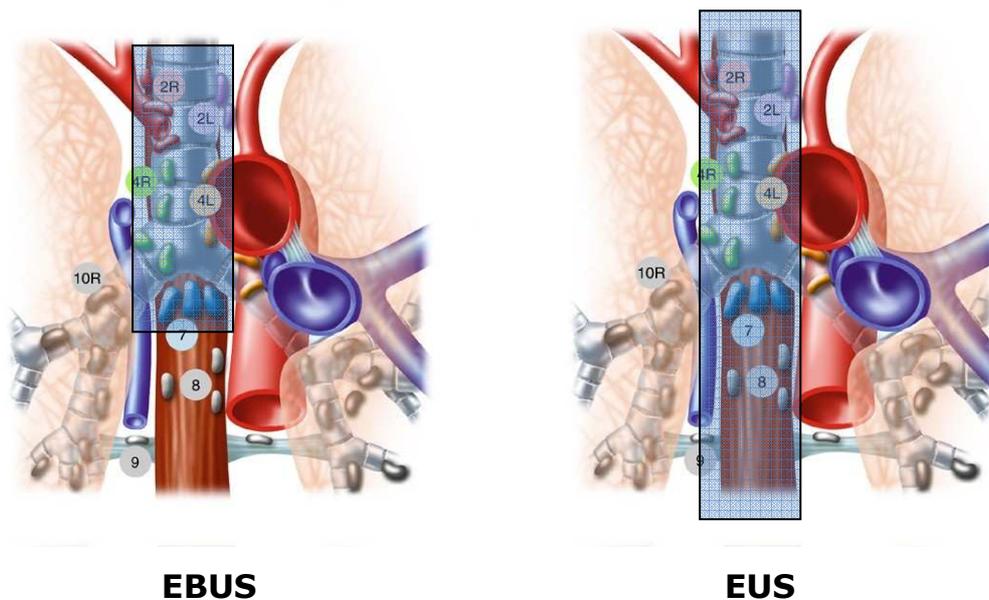


Figura INT 3. Comparación de áreas de trabajo

7.5 PUNCIÓN TRANSTORÁCICA (PTT)

La punción transtorácica se puede realizar guiada mediante TAC o fluoroscopia, siendo la primera técnica la que da mayor precisión, con una sensibilidad del 92%, frente al 88% de la fluoroscopia⁴⁷. La TAC además permite la punción de zonas no necróticas⁴⁸.

El tipo de aguja es también importante, ya que las agujas de corte, frente a las finas, tienen mayor rentabilidad en las lesiones no malignas.

Los pacientes que presentan una lesión periférica en estadios precoces y son potencialmente operables, no se benefician de esta técnica, además de no estar indicada. Su indicación quedaría reservada a aquellos pacientes inoperables, irresecables, o que van a recibir terapia de forma preoperatorio.

Las complicaciones principales de esta técnica son el neumotórax, hemotórax y la hemoptisis. Siendo en su mayoría episodios autolimitados que no requieren intervención.

7.6 PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS

Los procedimientos quirúrgicos, tienen fundamentalmente dos papeles en CB, a parte del terapéutico, un papel, diagnóstico en aquellos casos en los que éste no se ha conseguido por otros métodos, y en los que se requiere de una confirmación histológica para el tratamiento, ya sea quirúrgico u oncológico, y otro papel primordial, en la estadificación.

La cirugía con fin diagnóstico va a depender del tamaño, localización y de la estadificación clínica, se proponen varias vías de abordaje, considerando siempre, el estado clínico del paciente y sus perspectivas de vida.

La estadificación está cambiando su indicación en los últimos años. Con la aparición de nuevas técnicas de imagen, la maniobras clásicas de

estadificación, se están reservando para la reevaluación post neoadyuvancia, dándole mayor fiabilidad a exploraciones como la Tomografía por Emisión de Positrones/Tomografía Axial Computerizada (PET/TAC).

7.6.1 MEDIASTINOSCOPIA

7.6.1.1 indicaciones

Es el método más usado. Su técnica puede ser realizada con mediastinoscopio clásico o con videomediastinoscopio. La técnica de ambas puede ser clásica o ampliada al espacio prevascular (G-6)⁴⁹. Fig.4

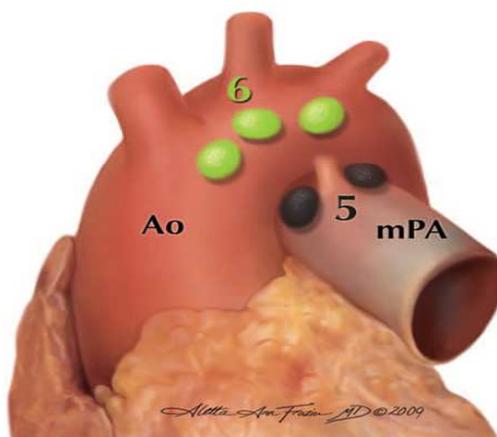


Figura INT 4. Estaciones ganglionares ventana aortopulmonar.

Son diversas sus indicaciones según el grupo quirúrgico, variando entre la indicación sistemática en todo caso de CB, sólo en casos de sospecha radiológica de extensión mediastínica por imágenes de tomografía axial computerizada, TAC (la más frecuente), y últimamente sólo en casos de tomografía por emisión de positrones (PET) con captaciones hipermetabólicas en el mediastino. Sólo se señalan en la literatura como aceptables para indicación de terapéutica quirúrgica los casos poco frecuentes de estirpe epidermoide y con afectación histológica intracapsular de ganglios paratraqueales bajos⁵⁰.

Una situación especial es el caso de la reestadificación mediante mediastinoscopia. Técnica con un mayor riesgo debido a la fibrosis y lecho cicatricial de la intervención previa. La terapéutica neoadyuvante en el CB, especialmente en casos de estadio IIIA por N2, ha motivado que se plantee la repetición de una mediastinoscopia en un paciente al que ya se le practicó una antes del tratamiento oncológico, con la indicación pronóstica de la reestadificación y mejor decisión sobre una posible terapéutica quirúrgica. Varios trabajos exponen la utilidad de esta técnica como primer factor pronóstico del resultado final de la cirugía neoadyuvante⁵¹, con una sensibilidad del 87%, especificidad del 100% y seguridad del 93%, tal y como muestra la *Tabla 6 INT*⁵².

TÉCNICA	Sensibilidad	Especificidad	VPN (%)	VPP (%)
TAC	57	82	83	56
PET	84	89	93	79
PTB	76	96	71	100
EUS-PAAF	88	91	77	98
Mediastinosc.	81	100	91	100

Tabla INT 6. Resumen de la eficacia de las pruebas de estadificación.

7.6.1.2 Técnica quirúrgica

Esta técnica fue descrita por primera vez, por Carlens en 1959 (*Figura INT 5*)⁵⁰. Consiste en una incisión cervical baja, disección a través de línea media hasta llegar a la fascia pretraqueal, que es avascular. Una vez, situados en la región pretraqueal dentro del espacio avascular se introduce el mediastinoscopio o videomediastinoscopio disecando a través del canal de trabajo iluminado, mediante el disector/aspirador distinguiendo todas las estructuras, en busca del complejo adenopático problema o la estación ganglionar a explorar.

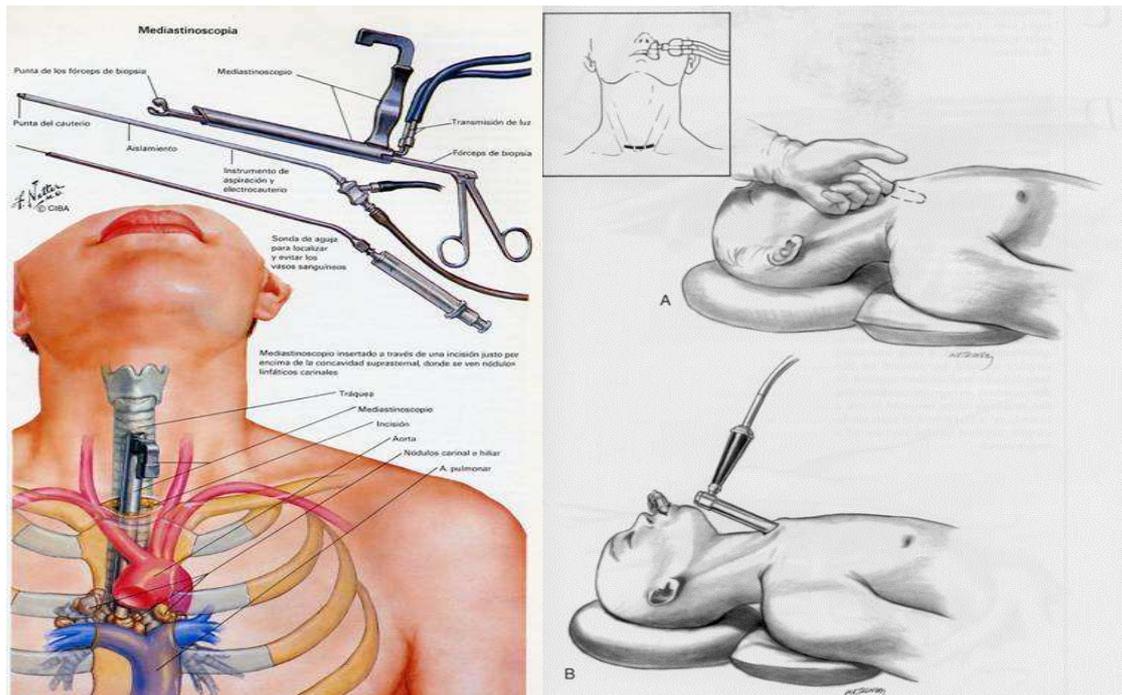


Figura INT 5. Posición y técnica quirúrgica mediastinoscopia.

Mediante mediastinoscopia, se pueden acceder para biopsia las estaciones ganglionares 2R-L, 4R-L, y 7. Fig.5

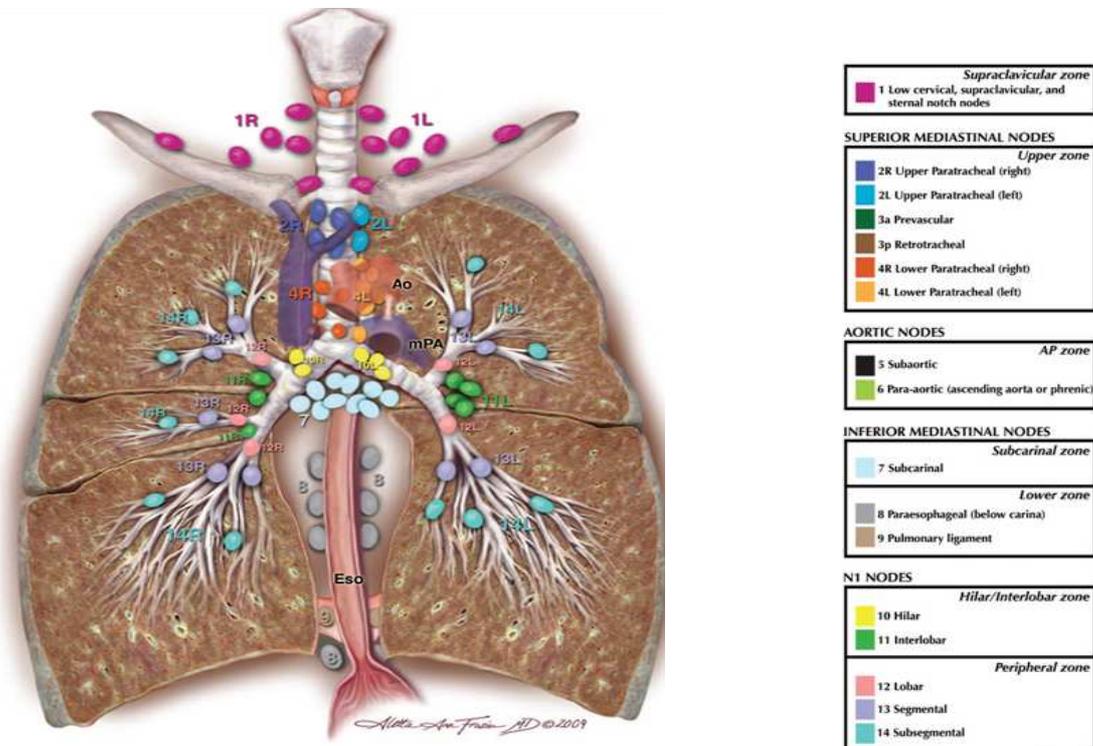


Figura INT 6. Estaciones ganglionares mediastínicas.

7.6.1.3 Complicaciones

Técnica especialmente compleja y específica de la cirugía torácica, tiene una morbilidad que según series ronda del 0,6%⁵³ al 4%⁵⁴ y una mortalidad 0,05%⁵⁵.

Las complicaciones perioperatorias ocurren hasta en el 2%, destacando las lesiones vasculares, el neumotórax y la perforación traqueobronquial. Estos accidentes se encuentran favorecidos en los casos de la infiltración neoplásica extensa. La biopsia ganglionar es la causa más frecuente del sangrado, que suele ser leve y cede espontáneamente o mediante la aplicación de agentes hemostáticos como Surgicel. Si la hemorragia proviene de la vena ácigos, vasos mamarios, arteria pulmonar, arterias bronquiales o vena cava superior, precisa tratamiento quirúrgico urgente. Entre el 0,01 y 0,6% de las mediastinoscopias requieren una reintervención urgente por sangrado.

La perforación traqueobronquial es infrecuente y su tratamiento suele ser la sutura de la lesión traqueal. La exploración de las regiones 2L y 4L puede originar una lesión del nervio recurrente laríngeo izquierdo⁵². Una complicación más rara es el implante neoplásico en la herida operatoria.

7.6.1.4 Situación actual

La rentabilidad de la mediastinoscopia varía según la indicación. Utilizada de una forma sistemática, la rentabilidad oscila entre el 23% y 36%⁴². Se suele encontrar una sensibilidad superior al 80%, especificidad del 100%, valor predictivo positivo (VPP) del 100%, VPN superior al 90% y una exactitud diagnóstica superior al 90%³⁷. Si se hace sólo en casos de sospecha radiológica de extensión mediastínica la rentabilidad es superior al 50%³⁶. Un resultado positivo de la mediastinoscopia se suele considerar una contraindicación de terapéutica quirúrgica, indicándose terapéutica neoadyuvante. Conlleva peor pronóstico que si el hallazgo se hace en la toracotomía en casos de mediastinoscopia negativa³⁸.

La disponibilidad de la PET está haciendo desaparecer la indicación de mediastinoscopia sistemática al haber demostrado una sensibilidad del 85% y especificidad del 90%, y con un valor predictivo negativo (VPN) superior al 90%³⁶.

Otras series, como Billé et al. concluyen que el PET/TAC tiene una muy buena especificidad, pero una sensibilidad baja rondando el 54,2%, lo que obliga a la reflexión de mantener como *gold estándar* la mediastinoscopia en la estadificación mediastínica⁵⁶.

7.6.2 MEDIASTINOTOMÍA

7.6.2.1 Indicaciones

La mediastinotomía suele indicarse para los casos no abordables por mediastinoscopia⁵³. Su indicación más frecuente es la exploración de los espacios mediastínicos G5 y G6. En el lado derecho, puede indicarse si la mediastinoscopia tiene un riesgo mayor (síndrome de vena cava, traqueostoma) y en casos de sospecha por imágenes de TAC o PET con extensión mediastínica abordable⁵⁴.

7.6.2.2 Técnica quirúrgica

Procedimiento de Chamberlain (Figura técnica quirúrgica mediastinotomía) que data de 1966, inicialmente descrita para la valoración de la reseccabilidad de la lobectomía superior izquierda.

La técnica se inicia con una incisión en piel, a nivel de la lesión, localizada por TAC, o generalmente a nivel del ángulo de Louis, sobre 2º cartílago costal. Existen dos formas de acceder al espacio pleural, un disecando cartílago, abriendo una incisión en el mismo, conservando pericondrio, o a través del espacio intercostal, conservando paquete intercostal. En ambas, se debe tener un especial cuidado con el recorrido mamario. Una vez dentro del espacio pleural mediastínico, o sin llegar hasta él, se puede biopsiar la masa, adenopatía o valorar la reseccabilidad de tumores en lóbulo superior izquierdo⁵⁵.

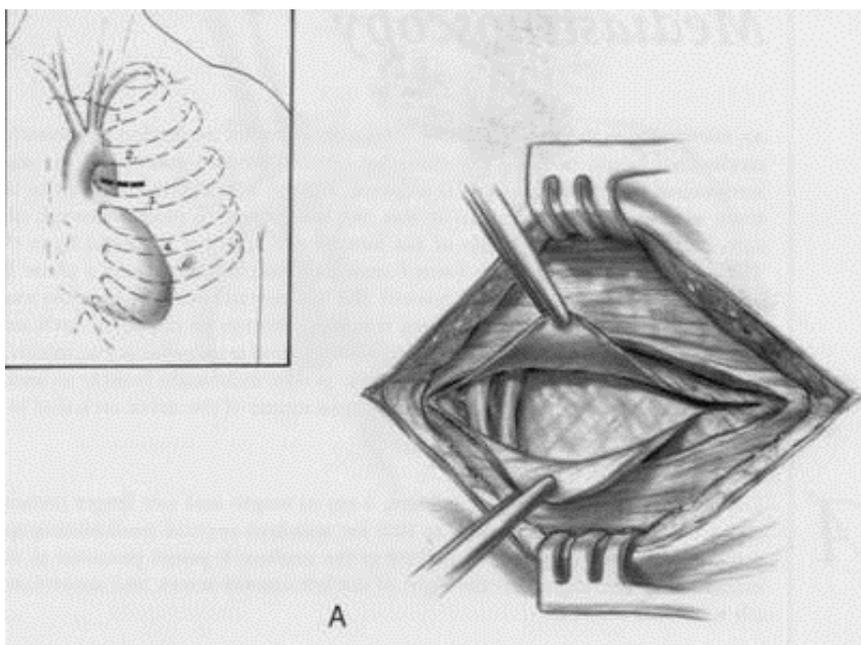


Figura INT 7. Técnica quirúrgica mediastinotomía.

7.6.3 TORACOSCOPIA/VIDEOTORACOSCOPIA

7.6.3.1 Indicaciones

Se indica para localizaciones mediastínicas no accesibles con la mediastinoscopia y/o mediastinotomía (adenopatías G-7 y G-8). También en la sospecha de extensión pleural y/o pericárdica. Varios grupos quirúrgicos la usan sistemáticamente como exploración previa a la resección, explorando espacio pleural, mediastino e hilio, y en numerosos casos continuando con la resección pulmonar sin toracotomía clásica.

Aquellos pacientes en estadio clínico IV con derrame pleural de presunto origen maligno, se puede realizar la toracoscopia clásica, no sólo con intención diagnóstica, sino también con la intención de realizar una pleurodesis para mejorar la calidad de vida del paciente, siempre que sus expectativas de vida sean mayores de tres meses.

En determinados pacientes, con afectación ganglionar mediastínica, en estaciones no accesibles por mediastinoscopia se puede obtener el diagnóstico de extensión mediastínica por videotoracoscopia.

7.6.4 TORACOTOMÍA

Está indicada en aquellos pacientes que no tienen diagnóstico y que no tienen lesiones accesibles por otras vías de abordaje. Tras la confirmación intraoperatoria de la malignidad de la lesión, y la valoración de la operabilidad y reseccabilidad, se puede proceder en el mismo acto quirúrgico a la resección oncológica y con intención curativa.

Las últimas tendencias, pretenden evitar el llegar a esta herramienta quirúrgica, debido al amplio abanico diagnóstico que se encuentra a nuestra disposición, evitando utilizar técnicas agresivas para el diagnóstico, utilizándolo sólo en aquellos casos, con intención curativa. (Ver anexo II. 5)

8. TRATAMIENTO DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO

Sólo el 35% de los pacientes son candidatos a cirugía tras su diagnóstico. La primera cirugía data del siglo XIX, pero la primera neumonectomía realizada con éxito, fue realizada por Graham y Singer, en 1933⁵⁷. La lobectomía no se realizó como cirugía estándar, sustituyendo a la neumonectomía, hasta el descubrimiento del drenaje pleural conectado a sello de agua. La primera realizada con éxito, fue llevada a cabo, por Brunn, en 1929.

El desarrollo de las suturadoras mecánicas y el material reabsorbible, facilitaron las resecciones pulmonares y disminuyeron la morbilidad postoperatoria.

Los avances en las técnicas de imagen, como la TAC de alta resolución y la tomografía por emisión de positrones (PET), nos permiten una evaluación global del paciente, creando una indicación quirúrgica más correcta, y por tanto, sometiendo a cirugía a aquellos pacientes potencialmente resecables y curables.

8.1 INDICACIONES QUIRÚRGICAS DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO NO MICORCÍTICO (CBNM)

8.1.1 ESTADIO I

En el estadio IA (T1a,bN0M0) y el estadio IB (T2aN0M0) la cirugía es el tratamiento de elección. La supervivencia de los pacientes operados está en torno al 65% a los 5 años⁵⁸⁻⁶⁰. Por el contrario, los pacientes que por diversos motivos no son operados tienen una menor expectativa de vida, en ellos la radioterapia sería el tratamiento alternativo siempre que sea posible.

La lobectomía es el procedimiento más utilizado en el tratamiento quirúrgico del CBNM en estadio I. La neumonectomía está indicada en los tumores en que una exéresis más económica no garantiza la resección

completa, sobre todo los de localización central o en los que hay invasión de varios segmentos de distintos lóbulos, sometiendo por tanto al paciente a una mayor morbilidad perioperatoria.

La indicación de una cirugía de mayor o menor resección pulmonar, va a ir determinada, por los márgenes de seguridad que tengamos. Por tanto, tendremos que valorar la situación, y realizar una resección más o menos económica.

Los principios de la cirugía oncológica requieren no sólo la exéresis con unos límites de resección libres de tumor, sino también una linfadenectomía reglada, lo que nos permite evaluar el pronóstico del paciente y la necesidad o no de tratamiento adyuvante a la cirugía. Parece universalmente aceptado que la resección pulmonar, junto con la linfadenectomía o la disección ganglionar, es el tratamiento de elección en el CBNM en estadio I^{61,62}.

La quimioterapia (QT) postoperatoria, ha mejorado la supervivencia en torno a un 5% a los 5 años, en aquellos que la recibieron, frente a los que sólo recibieron cirugía⁶³. La administración de radioterapia postoperatoria no ha mostrado ningún beneficio, e incluso se ha comprobado una peor supervivencia en los pacientes que la recibieron.

8.1.2 ESTADIO II

El estadio II comprende un grupo muy heterogéneo de pacientes, pero con un elemento común: la cirugía continúa siendo el tratamiento de elección.

El estadio IIA (T1a,1b,2a N1 M0,T2b N0 M0) es el menos frecuente (aproximadamente el 5% de las series quirúrgicas) y la supervivencia a los 5 años varía, según las series consultadas, entre el 40 y el 57,5%⁶⁴.

La invasión de los ganglios del hilio pulmonar (estación 10) o interlobar (estación 11) determinan un peor pronóstico que la invasión

ganglionar lobar (estación 12, 13 y 14)⁶⁴. La invasión de más de un ganglio linfático o la estirpe no epidermoide se han considerado como factores de peor pronóstico en estos pacientes⁶⁴.

Los tumores estadio IIB conforman el grupo T3N0M0 y T2N1M0 con un pronóstico similar entre ellos, y significativamente distinto al III. La clasificación T3 incluye distintas situaciones clínicas, ya que agrupa tumores localizados exclusivamente en el pulmón, como es el caso de la invasión del bronquio principal a menos de 2 cm de la carina, con tumores que invaden estructuras anatómicas extrapulmonares tan diversas como la pleura mediastínica o el tumor de sulcus superior.

La invasión de la pared torácica unifica a los pacientes con situaciones pronósticas diferentes. Está aceptado que la invasión exclusiva de la pleura parietal determina un pronóstico significativamente mejor que la afección del plano osteomuscular^{65,66}. El factor pronóstico más importante es la resección completa del tumor. Es obvio que cuando hay invasión del plano osteomuscular debe realizarse la exéresis pulmonar y el área parietal afectada en bloque. Sin embargo, si la invasión se limita exclusivamente a la pleura parietal, hay una cierta controversia respecto a la estrategia que debe seguirse. Determinados autores son partidarios de la resección por vía extrapleural, siempre y cuando la liberación sea fácil. Por el contrario, otros aconsejan la resección en bloque, incluido el plano osteomuscular, ya que la vía extrapleural no garantizaría que la cirugía sea completa⁶⁷.

Hasta ahora, el tratamiento de los tumores del sulcus superior había sido la combinación de radioterapia seguida de la resección quirúrgica. La revisión de varias series muestra una supervivencia del 30% a los 5 años, si bien incluyen los tumores clasificados con mayor extensión a estructuras vecinas, así como N1 y N2. Existen nuevos estudios que determinan la mejora de esta supervivencia cuando se aplica quimioterapia de inducción⁶⁸.

Por tanto, en los tumores de sulcus la cirugía es el tratamiento de elección, y no existe evidencia de que la radioterapia postoperatoria tenga ningún beneficio en estos pacientes, y aunque disminuye la recidiva local,

empeora la supervivencia, en aquellos pacientes en los que la cirugía había sido completa⁶⁹.

La quimioterapia adyuvante o neoadyuvante no están consideradas como pautas terapéuticas estándares.

8.1.2.1 RECOMENDACIONES SEGÚN NORMATIVA SEPAR: ESTADIO I Y II

1. La cirugía es el tratamiento de elección en el CBNM en estadios I y II clínicos (nivel de evidencia 3 y grado de recomendación B).
2. Cuando un paciente en estadio I o II clínico no puede o no quiere ser operado, el tratamiento de elección es la radioterapia, siempre y cuando su estado funcional respiratorio lo permita (nivel de evidencia 3 y grado de recomendación B).
3. La lobectomía debe ser la exéresis de elección. La neumonectomía debe realizarse siempre y cuando una resección más económica no garantice que sea completa (nivel de evidencia 3 y grado de recomendación B).
4. La lobectomía ampliada mediante angio y/o broncoplastia exige el estudio histológico intraoperatorio de los bordes de sección (nivel de evidencia 4 y grado de recomendación C).
5. Las resecciones infralobares sólo deben realizarse en pacientes con tumores de localización periférica y mala reserva funcional (nivel de evidencia 3 y grado de recomendación B).
6. Recomendamos la linfadenectomía ganglionar sistemática como técnica complementaria a la resección pulmonar, para una correcta estadificación y por el impacto que pueda tener sobre la supervivencia.

7. En los casos diagnosticados como tumor del sulcus superior, o Pancoast, se recomienda la aplicación de quimiorradioterapia seguida de la resección quirúrgica (nivel de evidencia 2 y grado de recomendación B).

8.1.3 ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA. ESTADIOS IIIA Y IIIB

El estadio III designa la enfermedad localmente avanzada sin salirse del tórax o sus inmediaciones. Incluye la extensión tanto a las adenopatías mediastínicas y/o supraclaviculares como a las estructuras intratorácicas parietales, pleurales o mediastínicas⁶¹.

La incidencia de estadio III en el conjunto de CB en el momento del diagnóstico (estadificación clínica) ronda el 30% del total, de los cuales un tercio serían IIIA y dos tercios, IIIB.

Aunque en todas las grandes series hay casos sometidos a terapéutica quirúrgica, tanto de estadio IIIA como IIIB⁵⁸⁻⁶⁰ la mayoría de los casos en estos estadios presentan una indicación de terapéutica no quirúrgica con quimioterapia y radioterapia asociadas, preferiblemente de forma concurrente en pacientes con circunstancias pronósticas favorables.

8.1.3.1 TERAPÉUTICA DEL ESTADIO IIIA

Para los casos T3-N1, con afectación de la pared torácica, la pleura mediastínica, el pericardio, el diafragma o el bronquio principal a menos de 2cm de la carina, con extensión a los ganglios hiliares, que suponen el 14% del total de IIIAp, la terapéutica recomendada es la quirúrgica, igual que para los T3-N0, estadio IIB, aunque sus cifras de supervivencia a los 5 años sean significativamente distintas: el 25% (IIIA) frente al 38%(IIB)⁵⁹.

La mayoría de los casos IIIAp (86%) se corresponde con la presencia de N2. Dentro de este grupo se ha señalado la heterogeneidad tanto en la presentación clínica como en la terapéutica y el pronóstico⁷⁰, lo que ha llevado a la distinción entre diferentes subgrupos de N2:

- Estadio IIIA-1. Hallazgo incidental de metástasis ganglionar en el estudio anatomopatológico final de la muestra de ganglios mediastínicos resecados.
- Estadio IIIA-2. Metástasis en una sola estación ganglionar mediastínica reconocida en el estudio perioperatorio y sin afección capsular.
- Estadio IIIA-3. Metástasis ganglionar en una o varias estaciones mediastínicas reconocidas antes de la toracotomía, por biopsia cruenta o por PET.
- Estadio IIIA-4. Amplia afección ganglionar mediastínica o multiestación.

En los casos de estadio IIIA-1 y IIIA-2 se recomienda una terapéutica quirúrgica, que incluye la resección pulmonar y de los grupos ganglionares mediastínicos ipsilaterales. Se refieren supervivencias a los 5 años entre el 23% y el 30% para estos dos estadios, respectivamente⁷¹. El pronóstico es mejor si sólo está afectada una estación ganglionar frente al un empeoramiento pronóstico, si existen varias estaciones ganglionares afectas.

La evidencia de una correcta estadificación con sus consecuencias pronósticas y terapéuticas recomienda la exéresis de todas las adenopatías accesibles ipsilaterales. Algunos estudios muestran un ligero beneficio de supervivencia en los casos de resección en bloque de todas las estaciones mediastínicas homolaterales⁷².

En cuanto a la indicación de terapéutica adyuvante, hay estudios que demuestran una menor incidencia de recidiva local añadiendo radioterapia a la cirugía, pero sin aumentar la supervivencia. Otros estudios más recientes muestran que empeora la supervivencia y aumenta la morbilidad, por lo que no se recomienda la aplicación de radioterapia adyuvante.

La administración de quimioterapia adyuvante no encuentra diferencias significativas en la supervivencia. Pero es discutible su aplicación, ya que la individualización de los casos, determina situaciones en las que la aplicación tanto, de quimioterapia como de radioterapia puede mejorar la supervivencia del paciente.

En los casos de estadio IIIA-3 se recomienda confirmar por biopsia la positividad del estudio PET; en cualquier caso de biopsia pretoracotomía positiva, la terapéutica más recomendable es la neoadyuvante y posterior reevaluación quirúrgica de la cirugía de rescate.

En los casos IIIA-4, se recomienda seguir una terapéutica de quimioterapia y radioterapia asociadas, en su caso, después de cerrar la toracotomía sin resección pulmonar. En algunos casos de muy buena respuesta se puede considerar la cirugía de rescate.

La radioterapia ha sido el tratamiento clásico empleado en estos casos durante décadas, con unas cifras de supervivencia a los 5 años entre el 5% y el 10% tras administrar 60-70 Gy en 6-7 semanas. La asociación de quimioterapia y radioterapia ha demostrado mejores índices de supervivencia y, hoy día, es más recomendable que la radioterapia sola⁷³.

Existen diferencias en la supervivencia en cuanto a la forma de administración de la quimioterapia y radioterapia; existiendo una mejora de la supervivencia cuando la quimioterapia y radioterapia se administran de manera concurrente, pero con un aumento de la morbilidad.

8.1.3.2 TERAPÉUTICA DEL ESTADIO IIIB

Sus cifras globales de supervivencia a los 5 años oscilan entre el 3% y el 7% y sus opciones terapéuticas son variadas: se recomienda la cirugía sola en algunos casos, escasos y muy seleccionados, de T4 N0-1; la quimioterapia y la radioterapia asociadas para la mayoría de los casos, seguida de cirugía de rescate en algunos de ellos seleccionados tras una muy buena respuesta, y la quimioterapia más pleurodesis para los casos de derrame pleural y/o pericárdico maligno⁷⁴.

Los casos T4 N0-1 en los que puede estar indicada la terapéutica quirúrgica son los siguientes:

1. Afección de la carina traqueal: técnica compleja y con una elevada morbimortalidad perioperatoria. El factor pronóstico más importante es la afección ganglionar, y se han registrado supervivencias a los 5 años del 51% en los casos N0 y del 42% para el total, incluida la mortalidad operatoria⁷⁵.
2. Afección parcial de la aurícula izquierda, con una mortalidad operatoria del 8% y una supervivencia media a los 5 años del 8%⁷⁶.
3. Otros casos con menor experiencia contrastada debido al limitado número de casos y su alta morbimortalidad: la resección de la vena cava superior, la resección del cuerpo vertebral, resección del esófago y resección de la arteria pulmonar principal⁷⁶.

La opción de quimioterapia y radioterapia neoadyuvante en pacientes T4, ha mejorado la supervivencia a los 5 años en un 20% [RENDINA], resultados mejorados, sobre el tratamiento con quimioterapia y radioterapia sin cirugía, con una supervivencia del 9% - 14%⁷⁷.

8.1.3.3 RECOMENDACIONES SEGÚN NORMATIVA SEPAR: ESTADIO III

1. La gran mayoría de los casos con estadio III, tanto IIIA como IIIB, serán subsidiarios de tratamiento con quimioterapia y radioterapia asociadas, preferiblemente de forma concurrente en los pacientes con circunstancias pronósticas favorables (nivel de evidencia 2 y grado de recomendación B).
2. Hay algunas situaciones en las que la terapéutica recomendada es la quirúrgica.

Éstas son:

- Los casos T3-N1, con afección de la pared torácica, la pleura mediastínica, el pericardio, el diafragma o el bronquio principal a menos de 2 cm de la carina con extensión a los ganglios hiliares (nivel de evidencia 2 y grado de recomendación B).
 - Los casos N2 no diagnosticados en los estudios pretoracotomía, siempre y cuando sólo afecten a una estación ganglionar y respeten la cápsula, subgrupos de estadio IIIA-1 y IIIA-2 (nivel de evidencia 3 y grado de recomendación C).
3. En algunos casos T4 N0-1, se puede valorar la resección quirúrgica, preferiblemente en centros altamente especializados. Es fundamental descartar los casos N2 y la afección de otras estructuras extrapulmonares vecinas distintas de la que es objeto de resección. La resección de la carina traqueal y de la pared de la aurícula izquierda son las técnicas más validadas (nivel de evidencia 3 y grado de recomendación C).
4. En los casos de carcinoma broncogénico con nódulo satélite en el mismo lóbulo, la lobectomía es el tratamiento de elección, siempre y cuando el tumor principal sea resecable y no haya adenopatías hiliares ni mediastínicas afectadas (nivel de evidencia 2 y grado de recomendación B).
5. La terapéutica neoadyuvante, o de inducción y posterior reevaluación quirúrgica, se debe plantear en los casos N2, subgrupo de estadio IIIA-3 (nivel de evidencia 2 y grado de recomendación B)⁷⁸.
6. En los casos de resección quirúrgica incompleta o afección ganglionar residual, se recomienda la radioterapia adyuvante (nivel de evidencia 3 y grado de recomendación B).
7. En los casos de tumor del sulcus superior irresecable, se recomienda la quimioterapia y la radioterapia asociadas (nivel de evidencia 3 y grado de recomendación C).

8.1.4 ENFERMEDAD DISEMINADA. ESTADIO IV

La poliquimioterapia (PQT) es la terapia de elección en pacientes en estadio IV, no sólo por el aumento de la supervivencia, sino por la mejora en la calidad de vida.

8.1.4.1 INDICACIONES QUIRÚRGICAS EN CBNM EN ESTADIO IV

La terapéutica quirúrgica con intención curativa no se contempla.

Únicamente en los casos de un CBNM, localmente poco extendido y técnicamente resecable, con una sola metástasis en un solo órgano, también resecable, en los que se puede considerar la opción terapéutica quirúrgica de ambos focos patológicos, dentro de un programa multidisciplinario en el que la quimioterapia y/o la radioterapia adyuvantes son imprescindibles, y donde la terapéutica quirúrgica de ambas localizaciones comporta un beneficio.

8.2 TERAPÉUTICA DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO MICROCÍTICO O DE CÉLULAS PEQUEÑAS

8.2.1 INTRODUCCIÓN

El carcinoma broncogénico microcítico o de célula pequeña (CBCP) representa entre un 15 y un 25% de todos los CB y es prácticamente exclusivo de fumadores. Aunque considerado muy sensible a la quimioterapia y la radioterapia, en general recidiva antes de 2 años a pesar del tratamiento, y tiene una supervivencia del 3-8% a los 5 años.

La clasificación más frecuentemente utilizada es la descrita por el VALCSG (Veterans Administration Lung Cancer Study Group) en 2 estadios, enfermedad limitada (EL) y enfermedad extendida (EE).

La EL se trata de la lesión circunscrita a un hemitórax, e incluye los ganglios mediastínicos ipsilaterales y contralaterales, y la fosa

supraclavicular ipsilateral, abarcables en un portal de RT. Todo tumor que supere estos límites se considera como EE.

8.2.2 INDICACIÓN QUIRÚRGICA EN EL TRATAMIENTO CBCP

8.2.2.1 NÓDULO PULMONAR SOLITARIO

Es una de las indicaciones del CBCP, pero nunca como tratamiento único⁸⁰.

En relación con el nódulo pulmonar solitario (NPS), definido como una lesión única menor de 3 cm de diámetro. Los resultados de su resección en estadio I, ofrece una cifra de supervivencia a los 5 años entre el 40 y el 53%⁸¹. Sin poder demostrar que exista una mejoría en los resultados con la aplicación de la quimioterapia adyuvante, pero dada la naturaleza sistémica de esta patología la mayoría de los autores recomiendan la administración de un régimen de quimioterapia estándar, y la radioterapia cerebral profiláctica como tratamiento potencialmente curativo.

ENFERMEDAD LIMITADA

La resección seguida de quimioterapia adyuvante presenta una supervivencia aproximada del 5% a los 5 años, mientras que en estadio II se describe una supervivencia del 27-42% a los 5 años⁸².

La cirugía nunca debe ser planteada en la EL en estadios III-A y III-B, o en la EE, que suponen la mayoría de los casos.

9. CIRUGÍA: TRATAMIENTO CURATIVO

9.1 OPERABILIDAD

La operabilidad se define como la capacidad del paciente para tolerar una cirugía de resección pulmonar sin excesivo riesgo para su vida ni de secuela invalidante⁷⁹.

Dada la frecuente asociación entre CB, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad cardíaca isquémica y enfermedad vascular arterial periférica, y el progresivo incremento en la edad de los pacientes con diagnóstico de CB, que aumenta la probabilidad de comorbilidad, la evaluación integral del paciente debe ser exhausta y detallada. Requiriendo en algunos casos, un estudio complementario más profundo⁸³⁻⁸⁴.

CRITERIOS DE INOPERABILIDAD

1. Edad > 80 años (no de forma aislada)
2. Estado clínico igual o < 50% del grado de actividad de la escala de Karnofsky, no reversible
3. Enfermedad asociada severa e incontrolable (enfermedad mental, detección de enfermedad extratorácica)
4. Rechazo del paciente a la terapia (cirugía, sola o combinada).
5. Pulmonares
 - Capacidad Vital (CV) < del 45% irreversible, salvo la presencia de atelectasia completa de un pulmón.
 - Volumen Espiratorio Forzado (FEV1) preoperatorio postbroncodilatador < 1 litro irreversible y al 30% del valor teórico, salvo la presencia de atelectasia completa de un pulmón.
 - Difusión alveolar preoperatoria real < 40%, salvo la presencia de atelectasia completa de un pulmón.
 - PaCO₂ > a 45 mmHg irreversible.

6. Cardíacos

- Infarto miocárdico en las 6 semanas previas, aunque algunos pacientes tras demorar la cirugía durante ese periodo o tratamiento con revascularización coronaria podrían ser considerados operables.

- Arritmia ventricular o insuficiencia cardiaca congestiva incontrolable o intratable.

9.2 RESECABILIDAD

La resecabilidad se define como la cualidad que expresa la posibilidad, evaluada en el estudio pre-toracotomía, de que el tejido tumoral puede ser extirpado en su totalidad, y con la obtención de un beneficio pronóstico demostrado o muy probable.

En esta fase se identifican diferentes componentes de decisión para el estudio de la resecabilidad. Se determina mediante imágenes la situación de la enfermedad tumoral y su relación con estructuras vecinas, para poder determinar con el mayor grado de exactitud, el tipo de resección a realizar y la posibilidad de realizarla.

CRITERIOS DE IRRESECABILIDAD

1. CB microcítico con extensión anatómica > Estadio I o con tamaño tumoral > 7 cm o de localización medial.
2. Derrame pleural tumoral.
3. Afectación del nervio recurrente secundaria al CB o invasión traqueal extensa.
4. Invasión extensa de pared torácica, de carina traqueal o de los 2 cm proximales del bronquio principal, cuando, tras su análisis con el equipo quirúrgico, se considera irresecable.
5. Invasión del cuerpo vertebral, del *foramen neural* o de los vasos subclavios.
6. Síndrome de vena cava superior o síndrome de Horner.

7. Metástasis a distancia. La única excepción cuando ésta sea única y se localice en el sistema nervioso central, suprarrenal, bajo ciertas condiciones, o cuando se detecta otro nódulo pulmonar.

9.3 TÉCNICA QUIRÚRGICA: TRATAMIENTO CURATIVO

Los principios de una correcta cirugía curativa son⁸⁵:

- Resección completa del tumor y su drenaje linfático mediante resecciones anatómicas como la lobectomía, la resección en maguito, bilobectomía o neumonectomía.
- Manipular cuidadosamente el tumor durante la cirugía, sin romperlo, y evitando esparcir su contenido en el campo quirúrgico. Realizar un esfuerzo por conseguir resecciones en bloque, en lugar de resecciones discontinuas.
- Realizar análisis en cortes congelados en el margen bronquial si existe sospecha de infiltración. Realizar una resección masiva, siempre que sea posible, si se encuentra un margen de resección positivo. El cirujano tiene que desempeñar un papel activo en la orientación diagnóstica al patólogo.
- Evaluación de todas las estaciones ganglionares mediastínicas accesibles y linfadenectomía de las mismas.

9.3.1 LOBECTOMÍA Y SEGMENTECTOMÍA

Las técnicas de resección que actualmente se consideran curativas, son la lobectomía, la resección en maguito, la bilobectomía y la neumonectomía. Las segmentectomías se van a reservar para aquellos pacientes en los que su evaluación preoperatoria determina unos criterios de operabilidad limitada para resecciones mayores, sobretudo si son de avanzada edad.

La lobectomía, ha demostrado tener una tasa de recurrencia menor que las segmentectomías, por lo que se considera la resección ideal⁸⁶.

La lobectomía está indicada en tumores confinados a un solo lóbulo, ya sea central o periférico.

Técnica quirúrgica.

Colocación del paciente

El paciente se coloca en decúbito lateral, del lado contralateral a la lesión, con el miembro inferior que se sitúa debajo flexionado y el de arriba en extensión. El miembro superior que se sitúa abajo quedará con el hombro flexionado a 90° y el codo en extensión, mientras el superior, se retirará del campo, con la intención de exponer la parrilla costal y desplazar la escápula hacia arriba, dejando accesible el espacio intercostal de abordaje.

Abordaje

Existen múltiples abordajes, pero la toracotomía posterolateral es el acceso estándar por excelencia, en caso, de resección mayor.

Se accede a la cavidad torácica mediante una primera incisión con forma de "S" itálica que va desde la región paravertebral hasta línea axilar posterior/media. Una vez alcanzado en plano costal, se procede al contaje de costillas, para poder acceder al espacio pleural a través del 5º espacio intercostal, entre el borde inferior de la 5ª costilla y el borde superior de la 6ª.

Técnica de resección

Comenzaremos por valorar la lesión e identificar una a una las principales estructuras. La disección de grandes vasos comienza con el paso de la vena del lóbulo correspondiente, posteriormente la arteria y en último lugar, el bronquio. Este orden, puede ser alterado, bien por dificultades

anatómicas, o por la misma lesión dificulte el acceso. Una vez disecados todas las estructuras, se procede a su corte, generalmente, mediante endosuturadoras mecánicas, y se obtiene la pieza⁵⁵.

Tras la retirada de la pieza, se accede a las estaciones ganglionares ipsilaterales, explorándolas y vaciándolas exhaustivamente.

9.3.2 RESECCIÓN EN MANGUITO

En ocasiones, durante la valoración preoperatoria del paciente, se objetiva la presencia de un tumor endobronquial que no permite la realización de una lobectomía con garantía de que la exéresis sea completa. Igualmente, durante la intervención quirúrgica se puede comprobar la invasión macroscópica o microscópica de la línea de sección del bronquio o de la arteria lobar. En estas situaciones, las técnicas angiobroncoplásticas pueden obviar la necesidad de una neumonectomía, con lo que la morbimortalidad asociada con esta última técnica disminuye considerablemente⁸⁷. Sin embargo, es necesario valorar con rigor la decisión de realizar una angiobroncoplastia, por las posibilidades de recidiva local que conlleva.

9.3.3. NEUMONECTOMÍA

La neumonectomía está indicada en aquellos pacientes en los que el tumor es muy central, invadiendo raíz de arteria pulmonar o carina divisoria del pulmón, no permitiendo la resección lobar. La decisión de realizar un neumonectomía, requiere un cuidadoso estudio preoperatorio, ya que requiere de un margen importante en las pruebas funcionales. La morbimortalidad se dispara en este tipo de resecciones por lo que hay que ser muy exigente con la selección de los pacientes en los que se indique.

Técnica quirúrgica

La posición y abordaje son los mismos que para la lobectomía.

Técnica de resección

La resección una vez valorada la resecabilidad de la lesión, pasa por identificar las estructuras principales. En esta resección, se pasará en primer lugar la arteria principal, si es posible, mediante "vassel loop" doble, para tener un margen de seguridad en caso de accidente. Posteriormente, se pasarán el resto de estructuras⁵⁵.

Hemos de tener en cuenta, que las indicaciones de neumonectomía suelen ser pacientes límite, en los que la enfermedad tumoral provoca una reacción inflamatoria en los tejidos circundantes, que obliga a dar ciertos pasos de seguridad.

Una vez pasadas todas las estructuras, se procede a su corte mediante endosuturadoras mecánicas (vena, arteria y bronquio), siempre que sea posible. En algunos casos, los márgenes de resecabilidad, nos obligan a realizar la sutura del muñón bronquial a mano. Debe ser una sutura atraumática, a ser posible sobre tejido sano, pues, una de las complicaciones más temidas por su alta morbimortalidad, en las neumonectomías es la fístula del muñón bronquial⁵⁵.

9.3.3 RESECCIÓN VATS (VIDEO ASSISTED THORACOSCOPIC)

La utilización de la cirugía torácica videoasistida en el tratamiento del CBNM ha sido un aspecto sometido a debate. Ciertamente, estaría reservada a tumores de pequeño diámetro y de localización periférica, en estadio I clínico. Uno de los puntos críticos es la limitación que puede plantear esta técnica a la hora de realizar una disección ganglionar sistemática. Este problema parece superado en la actualidad, y algunos estudios recientes⁸⁸ han comprobado la seguridad de la linfadenectomía mediastínica por vía endoscópica con resultados equiparables a la cirugía convencional.

La aplicación de técnicas no invasivas, actualmente al alza, ha disminuido sustancialmente las complicaciones postoperatorias derivadas de los grandes tiempos quirúrgicos, así como la estancia media hospitalaria, encontrándose la VATS con una estancia media de 2,4 días mientras que la toracotomía obliga en la mayoría de los casos, a que el paciente permanezca en torno a los 7 días de media⁸⁸.

9.4 TÉCNICA QUIRÚRGICA: ESTADIFICACIÓN.

Los pulmones se subdividen en tres áreas principales de drenaje linfático: superior, medio e inferior, sin correspondencia con los lóbulos pulmonares. En el pulmón derecho, el área superior drena directamente dentro de los nódulos broncopulmonares superiores y paratraqueales (2 y 4 R). La zona media drena en la bifurcación paratraqueal y el grupo central de los nódulos linfáticos broncopulmonares (2R, 4R Y 7). La zona inferior drena los nódulos broncopulmonares y de la bifurcación inferior, y en la cadena mediastinal posterior (7). El conducto linfático derecho es, por lo tanto, el sistema de drenaje principal del pulmón derecho. En el pulmón izquierdo, el área superior izquierda drena en el grupo prevascular (5 y 6) de los nódulos mediastinales anteriores y de los nódulos paratraqueales izquierdos (2 y 4 L). La zona media drena a través de los nódulos broncopulmonares de la bifurcación y también directamente a través del grupo paratraqueal (2L, 4L y 7). La zona inferior drena en los nódulos broncopulmonares de la bifurcación e inferiores y en el grupo mediastinal posterior (7, 8 Y 9). El pulmón izquierdo, por lo tanto, drena la linfa de la zona superior y parte de la zona media hacia los nódulos paratraqueales izquierdos y en el conducto torácico. El resto del drenaje linfático del pulmón izquierdo termina en el conducto linfático derecho.

El drenaje tanto venoso como linfático de los lóbulos pulmonares anatómicos van a determinar la afectación y localización de las adenopatías afectas y su situación. Por ello, todos los tumores o lesiones sospechas, deben obligar a la inspección del espacio mediastínico, por las consecuencias estadificativas que conllevan y por tanto, pronósticas.

9.4.1 MEDIASTINOSCOPIA Y MEDIASTINOTOMÍA

Durante la primera mitad del siglo XX se hicieron los primeros intentos de desarrollar un sistema de clasificación de la extensión anatómica del cáncer.

Entre 1943 y 1952 el profesor Pierre Denoix presentó la primera clasificación TNM⁸⁹. El TNM del carcinoma de pulmón se presentó en 1966 y en 1968 se publicó el primer compendio de clasificación TNM para tumores malignos.

En 1973 los doctores Mountain, Carr y Anderson unificaron la estadificación del carcinoma broncogénico derivado de un estudio de 2155 casos de cáncer de pulmón⁹⁰.

En 1997 se desarrolló la quinta edición del TNM a partir de un análisis de 5319 pacientes diagnosticados de carcinoma broncogénico y tratados en el MD Anderson Center y por el North American Lung Cancer Study Group⁹¹.

Ese mismo año Mountain y Dresler¹²⁰ recomendaron la unificación de dos sistemas de clasificación de los ganglios regionales: el sistema de Naruke⁶⁰ y el sistema de la American Thoracic Society.

En el año 2000 se decidió realizar una base de datos a nivel mundial con un seguimiento inicialmente a 5 años, posteriormente se decidió ampliar a 7 años. La sexta edición se publicó en el 2002 sin añadir cambios a la quinta edición y en espera de los resultados del estudio en curso.

En abril de 2005 se detuvo la recolección de datos con 100.000 casos recogidos. Tras la exclusión de algunos pacientes con información incompleta finalmente se analizaron 81,495 casos. La séptima edición se publicó en 2009.

El desarrollo de la exploración del mediastino se inició en 1932 cuando Rouviere publicó el trabajo: "Anatomía de los linfáticos del hombre". Desde entonces y hasta 1959 en que Carlens⁵⁰ introduce la

mediastinoscopia se desarrollan varios métodos de exploración del mediastino.

En 1959 Carlens diseña y publica un método quirúrgico de fácil acceso al mediastino a través de una incisión transversal supraesternal que permite la exploración de la región mediastínica⁵⁰.

Con la introducción de la mediastinoscopia pronóstica y a medida que las técnicas quirúrgicas de resección del carcinoma broncogénico fueron desarrollándose, se hizo más patente que en los casos en los que la toracotomía demostraba infiltración de ganglios mediastínicos no se podía realizar resección completa o ensombrecía el pronóstico.

La mediastinoscopia de Carlens⁵⁰ pretendía evitar toracotomías innecesarias utilizando un método de evaluación más sencillo en la estadificación mediastínica.

La *mediastinoscopia* es el método más usado quirúrgicamente para la evaluación del mediastino. Su técnica puede ser realizada con mediastinoscopio clásico o con videomediastinoscopio. La técnica de ambas puede ser clásica (*según técnica de Carlens*) o ampliada al espacio prevascular G-6 (*según técnica de Ginsberg*). Las indicaciones son diversas según el grupo quirúrgico, variando entre la indicación sistemática en todos los casos de CB, sólo en casos de sospecha radiológica de extensión mediastínica por imágenes de TAC (la más frecuente), y últimamente sólo en casos de tomografía por emisión de positrones (PET) con captaciones hipermetabólicas en el mediastino. La disponibilidad de PET está haciendo desaparecer la indicación de mediastinoscopia sistemática al haber demostrado una sensibilidad del 85% y especificidad del 90%, y un valor predictivo negativo (VPN) superior al 90%. La rentabilidad de la mediastinoscopia varía según la indicación. Utilizada de una forma sistemática, la rentabilidad oscila entre el 23% y 36%. Se suele encontrar una sensibilidad superior al 80%, especificidad del 100%, valor predictivo positivo (VPP) del 100%, VPN superior al 90% y una exactitud diagnóstica superior al 90%. Si se hace sólo en casos de sospecha radiológica de

extensión mediastínica la rentabilidad es superior al 50%. Un resultado positivo de la mediastinoscopia se suele considerar una contraindicación para la cirugía, indicándose tratamiento neoadyuvante. Conlleva un peor pronóstico que si el hallazgo se hace en la toracotomía en casos de mediastinoscopia negativa. Sólo se señalan en la literatura como aceptables para indicación de tratamiento quirúrgico los casos poco frecuentes de estirpe epidermoide y con afectación histológica intracapsular de ganglios paratraqueales bajos⁹².

Mediastinoscopia repetida o remediastinoscopia: La amplia y progresiva difusión de la terapia neoadyuvante en el carcinoma broncogénico, especialmente en casos de estadio IIIA por N2, ha motivado que se plantee la repetición de una mediastinoscopia en un paciente al que ya se le practicó una antes del tratamiento oncológico, con la indicación pronóstica de la reestadificación y mejor decisión sobre una posible cirugía de rescate. Esta técnica es más difícil y peligrosa que la primera mediastinoscopia, dado que se actúa sobre un lecho cicatricial de la intervención previa, debiéndose realizar una técnica quirúrgica más minuciosa. Existen trabajos que defienden la utilidad de la remediastinoscopia, como técnica a realizar tras terapia neoadyuvante, para la reestadificación del mediastino, debido a su alto valor pronóstico, con una sensibilidad del 87% y una especificidad del 100%⁴⁴.

La mediastinotomía paraesternal suele indicarse en aquellos casos no abordables por mediastinoscopia o como complemento de la misma. Su indicación más frecuente es la exploración de los espacios mediastínicos G5 y G6. En el lado derecho, puede indicarse si la mediastinoscopia tiene un riesgo mayor (síndrome de vena cava, traqueostoma). No suele indicarse como exploración sistemática, sino en casos de sospecha por imágenes de TAC o PET con extensión mediastínica.

Existen dos tipos de mediastinotomías según el abordaje del espacio pleural:

- Mediastinotomía de *Stemmer*: sin entrar en espacio pleural
- Mediastinotomía de *Chamberlain*: con entrada en espacio pleural.

La toracoscopia, generalmente con la técnica videoasistida, se indica para localizaciones mediastínicas no accesibles con la mediastinoscopia y/o mediastinotomía (adenopatías G-7 y G-8)¹³. También en la sospecha de extensión pleural y/o pericárdica. Varios grupos quirúrgicos la usan sistemáticamente como exploración previa a la resección, explorando espacio pleural, mediastino e hilio, y en numerosos casos continuando con la resección pulmonar sin toracotomía clásica. Por último, podemos tener casos en los que se encuentran adenopatías mediastínicas infiltradas en *la toracotomía*, bien falsos negativos de una exploración quirúrgica mediastínica previa, o bien en casos en que no se efectuó ninguna técnica de exploración quirúrgica del mediastino.

9.4.2 VAMLA Y TEMPLA (VIDEO-ASSISTED MEDIASTINOSCOPIC LYMPHADENECTOMY Y TRANSCERVICAL EXTENDED MEDIASTINAL LYMPHADENECTOMY)

Ambas maniobras son utilizadas para la linfadenectomía completa del mediastino superior. Como característica principal tienen la capacidad de ampliar la exploración quirúrgica del mediastino, con una evidente reducción de los falsos negativos debidos a micrometástasis.

VAMLA(video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy)

Se realiza mediante videomediastinoscopia con el instrumento de dos palas y un apoyo autoestático central⁹³. Permite una amplia disección bimanual y extraen un número medio de ganglios que van según las series entre 8,6⁹⁴ a 20,7⁹⁵. El tiempo medio de intervención es de unos 54 minutos y la tasa de complicaciones es de un 5,3%.

TEMLA(transcervical extended mediastinal lymphadenectomy)

La técnica de TEMPLA consiste en una incisión más amplia cervical que va desde los 5 a los 8cm y que permite el acceso a las estaciones 1, 2R, 2L, 3A, 4R, 4L, 5, 6, 7, 8. El número medio de ganglios obtenidos puede llegar a rondar los 43. Los tiempos quirúrgicos son algo más amplios, de unos 161

minutos y la amplia exposición del mediastino conlleva una tasa de complicaciones del 11,3%.

9.5 COMPLICACIONES DE LA CIRUGÍA: MORBIMORTALIDAD

La morbilidad y mortalidad son variables según las series descritas. La mayoría coinciden actualmente en una mortalidad 0%. Las morbilidades se dividen en dos grupos : mayores y menores. Las mayores son aquellas que conllevan un alto riesgo de mortalidad como son el sangrado y la laceración traqueal y suelen registrarse en <0,3%. Las morbilidades menores son aquellas que no comprometen la vida y se resuelven o desaparecen con la recuperación tras la intervención: neumotórax, infección de la herida y parálisis recurrencial, suponiendo éstas últimas <2%.

10. PRONÓSTICO DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO

10.1 FACTORES PRONÓSTICOS

El pronóstico de los enfermos afectados de CB es sombrío, sólo sobreviven el 10-15% a los 5 años del diagnóstico, habiendo mejorado en las últimas décadas, únicamente y de manera discreta, en los CB microcíticos⁹⁶.

El factor pronóstico más importante a tener en cuenta es la clasificación TNM/estadios, centrada en los parámetros anatómicos fundamentales del CB y modificada periódicamente según parámetros estadísticos⁷⁹. Esta clasificación, tiene en cuenta distintos aspectos de la enfermedad tumoral valorando el tamaño, la invasión regional y la enfermedad a distancia, con un empeoramiento progresivo a mayor extensión tumoral.

Los pacientes de CB microcítico con enfermedad extendida tienen también una supervivencia significativamente peor que quienes se presentan con una menor extensión tumoral: al año del diagnóstico viven el 16% y 48%, respectivamente⁹⁷.

Existen otros factores pronósticos conocidos, que determinan distintas supervivencias en pacientes con el mismo estadio tumoral, a parte de los anatómicos. Los considerados más importantes y que condicionan peor supervivencia son la mala capacidad física (valores altos en la escala ECOG/OMS o bajos en el índice de Karnofsky), pérdida de peso, duplicación tumoral acelerada, micrometástasis en ganglios o médula ósea, elevado número o densidad de microvasos en el tumor, mutaciones de oncogenes (K-ras, etc.), elevación de calcio, LDH o algunos marcadores tumorales, etc⁹⁸.

10.2 BIOLOGÍA MOLECULAR EN EL PRONÓSTICO DEL CB

Durante la última década, se han intentado desarrollar técnicas y sistemas para la detección del CB en estadios más precoces y poder determinar un nivel pronóstico personalizado al paciente, sin resultados fructíferos o actualmente aplicables. Pero una importante área está basada en la biología molecular como área de conocimiento determinante para la supervivencia, pronóstico y fines terapéuticos donde se abre un nuevo horizonte.

Existen una serie de mutaciones y determinantes genéticos, últimamente descubiertos que se están perfilando como nuevos factores pronósticos.

Las mutaciones de K-ras, detectables en el 30-50% de los adenocarcinomas, se han asociado a un peor pronóstico en múltiples estudios retrospectivos. Y en estudios prospectivos, demuestra una mejora de la supervivencia en aquellos que no presentan la mutación.

Las mutaciones de p53 también se han asociado con peor supervivencia en CBNM. La localización y tipo de mutación de p53 parece tener una particular relevancia en cuanto al pronóstico; así las mutaciones en pacientes con estadio I que afectan a la estructura de p53 parecen tener un marcado efecto en el descenso de la supervivencia, lo que no ocurre con

otras mutaciones sin sentido. El efecto pronóstico negativo de la mutación de p53 afecta tanto a adenocarcinomas como a carcinomas epidermoides.

Las alteraciones epigenéticas que conducen al silenciamiento de algunos genes parecen tener asimismo impacto en el pronóstico.

En este sentido, la demostración de la importancia de moléculas concretas en la determinación de fenotipos particulares y en el pronóstico, tanto en modelos preclínicos como clínicos, no ha trascendido al manejo clínico de los pacientes con CBNM. La mayoría de estas alteraciones moleculares representan los efectos de la transformación neoplásica y no la causa, y muchas quizás tengan poca relevancia en la determinación fenotípica.

Los *microarrays* o *biochips* de ADN u oligonucleótidos constituyen una nueva herramienta que permite mediante ensayos de hibridación el análisis simultáneo y comparado del nivel de expresión de miles de genes en diversos especímenes biológicos⁹⁹. Utilizando esta tecnología, varios grupos han sido capaces de identificar perfiles de expresión génica involucrando de 22 a 50 genes con marcada capacidad predictiva de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en pacientes con CBNM sometidos a resecciones quirúrgicas con intención curativa.

**II. 18-FDG-PET/TAC
TOMOGRFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES**

1. INTRODUCCIÓN

La primera cámara de positrones se desarrolla en 1961, pero éste método diagnóstico no comienza a tener utilidad práctica hasta que Ter-Pogossian describe los algoritmos de reconstrucción de imágenes en los años setenta.

Louis Sokoloff, un bioquímico estadounidense, está considerado como el «padre» de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) porque fue el primero en demostrar la posibilidad de obtener imágenes del metabolismo de la glucosa en un cerebro de ratón utilizando autorradiografía con ^{14}C desoxiglucosa. La primera exploración en el hombre data de 1978. Sin embargo, la aceptación de la PET por su seguridad, eficacia, y coste-efectividad en el campo de la oncología, tanto por la comunidad científica como por las agencias de evaluación de las tecnologías sanitarias, es relativamente reciente. Su aplicación en la práctica clínica a finales de la década de los 80, y en España en el año 95, ha supuesto un gran avance dentro del campo del diagnóstico por la imagen, en especial en el ámbito oncológico.

La PET es un procedimiento no invasivo que detecta y cuantifica la actividad metabólica de los diferentes fenómenos fisiológicos o patológicos, dando una información funcional in vivo de dichos procesos, unas veces complementaria y otras adicional, a las técnicas de imagen estructurales.

2. ASPECTOS FÍSICOS Y TECNOLÓGICOS: PRODUCCIÓN, MARCAJE Y DETECCIÓN

Los tres pasos fundamentales para la realización de un estudio PET son¹⁰⁰:

- Producción del radionúclido emisor de positrones, generalmente en un ciclotrón.
- Marcaje del radionúclido en un laboratorio de radioquímica y radiofarmacia próximo al ciclotrón.
- Detección la distribución espacial del radionúclido marcado, lo que se conseguirá mediante el tomógrafo de emisión de positrones.

2.1 CICLOTRÓN

El ciclotrón es un acelerador de partículas cargadas, bien de signo positivo (protones o deuterones) o negativo. Estas partículas son aceleradas por un campo magnético oscilatorio, hasta que alcanzan suficiente energía cinética, para producir reacciones nucleares al chocar contra un material llamado "blanco ó diana". Estas reacciones nucleares dan lugar a la formación de isótopos radioactivos ó radionúclidos.



Figura INT 8. Ciclotrón.

El ciclotrón (*FIG INT 8*) debe de localizarse en un búnker, con muros de suficiente espesor, para impedir la salida de la radiación. Existen sistemas de autoblindaje que permiten reducir el espesor de dichos muros y por tanto simplificar la construcción de la instalación.

El material blanco ó diana puede variar en función del radionúclido que se quiera obtener, siendo intercambiables. Su estado físico puede ser sólido, líquido ó gaseoso.

Los ciclotrones pueden ser de alta o baja energía. Los de baja energía (10-18MeV) permiten la producción de los cuatro radionúclidos más utilizados en PET: oxígeno-15 (^{15}O), carbono-11 (^{11}C), nitrógeno-13 (^{13}N) y el flúor-18 (^{18}F). (*TABLA 7 INT*).

Estos radionúclidos son emisores de positrones y tienen un período de semidesintegración ultracorto, generalmente del orden de minutos, y al igual que sus análogos naturales son elementos muy frecuentes en las moléculas orgánicas por lo que pueden sustituirlos (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O) o ser fácilmente intercambiados (átomos de hidrógeno por ^{18}F) sin que se modifique el comportamiento metabólico de las mismas. La capacidad potencialmente ilimitada de producir un radiofármaco a partir de cualquier substrato metabólico, proporciona a la PET inmensas posibilidades en el campo del diagnóstico.

ISOTOPO	$T_{1/2}$ (MIN)	POSITRONES			FOTONES			
		Nº	%	$E_{\beta+}$ (KeV)	Nº	%	$E_{\beta+}$ (KeV)	Alcance (mm)
^{11}C	20.4	1	99.7	960	2	193.46	511	4.1
^{13}N	9.9	1	99.8	1198	2	199.61	511	5.4
^{15}O	2.0	1	99.9	1732	2	199.80	511	8.2
^{18}F	109.6	1	96.7	634	2	193.46	511	2.4

Tabla INT 7. Características de los radionúclidos emisores de positrones de uso clínico.

2.2 MARCAJE Y CONTROL DE CALIDAD: RADIOFARMACIA

En el laboratorio de radioquímica es donde se lleva a cabo el proceso de síntesis y marcaje de las diversas moléculas orgánicas e inorgánicas, por lo que su proximidad al ciclotrón es crucial dado el corto semiperíodo físico de los elementos.

El proceso de síntesis y marcaje ha de ser lo más rápido y automatizado, existiendo módulos de síntesis totalmente automáticos que reducen la exposición del personal a la radiación.

Además de este proceso, en el laboratorio se realiza un exhaustivo control de la pureza radionucleídica y radioquímica (esterilidad, ausencia de pirógenos, etc.) de estas moléculas antes de ser administradas.

2.3 DETECCIÓN: CÁMARA DE POSITRONES

El tomógrafo PET registra la radiación procedente de la reacción de aniquilación que se ocasiona dentro del paciente. Tras la inyección por vía intravenosa del radiotrazador los positrones emitidos por los radionúclidos son atraídos, después de un corto recorrido no mayor de 3mm, por su antipartícula, el electrón, y ambos se destruyen. En cada aniquilación de estos positrones con los electrones se generan dos fotones gamma de alta energía (511 Kev) de la misma dirección pero de sentidos opuestos que impresionan con los cristales detectores de la cámara PET generando la imagen por coincidencia de la distribución corporal del radiofármaco administrado a ese paciente.

El hecho de que los fotones de aniquilación se emitan simultáneamente, en la misma dirección, pero en sentidos opuestos, es la base fundamental para la detección y localización del emisor de positrones. Es lo que se denomina, detección por coincidencia.

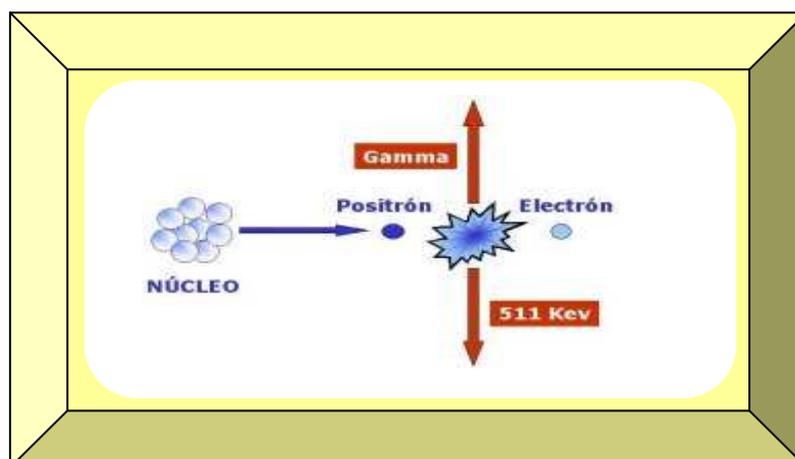


Figura INT 9. Reacción de Aniquilación.

Las cámaras PET más utilizadas actualmente constan de varios anillos adyacentes con numerosos detectores de centelleo. Los cristales más utilizados son el germanato de bismuto (BGO), ortosilicato de gadolinio activado con cerio (GSO), yoduro de sodio (INa) enriquecido con talio (TI), ortosilicato de lutecio (LSO), fluoruro de bario (F_2Ba) y fluoruro de cesio (FCs). En un determinado anillo la colimación es electrónica, admitiendo mediante un sistema de coincidencia solo aquellos eventos que lleguen simultáneamente a dos cristales opuestos. Estos cristales llevan acoplados fotomultiplicadores para la conversión del estímulo luminoso en impulso eléctrico y su amplificación.

La tecnología PET/TAC (Tomografía por emisión de positrones - Tomografía axial computarizada) consta de un tomógrafo multimodalidad que combina dos técnicas diferentes de imagen, PET y TAC, en un único dispositivo. El primer prototipo PET/TAC se desarrolló en la Universidad de Pittsburgh, en mayo de 1998, y durante los primeros tres años se utilizó con fines de investigación en pacientes con diferentes tipos de tumores. El primer PET/TAC se comercializó a principios del 2001. La principal motivación para el desarrollo de estos equipos, fue la de obtener una imagen clínica tanto de PET como de TAC, alineadas con precisión, en un mismo tomógrafo. Pero, además, en un estudio PET/TAC los datos de la TAC se emplean para corregir la atenuación fotónica, la dispersión de la

radiación y los errores por volumen parcial de la imagen PET. De esta manera se consiguió, además, una reducción del tiempo dedicado al estudio de transmisión, desde 20-30 minutos con una fuente de ^{68}Ge a menos de un minuto en un equipo TAC.

Entre las ventajas de disponer de un equipo multimodalidad PET/TAC y no realizar la fusión de imágenes a partir de programas de correregistro específico, es que con este último pueden surgir diversos problemas:

- Recuperación de las imágenes de los archivos.
- Diferentes equipos con perfiles de camilla distintos, por lo que la posición de los órganos puede variar.
- Intervalo de tiempo transcurrido entre ambas exploraciones.
- Algoritmos de correregistro.
- Incomodidad para el paciente.

Por el contrario, la TAC constituye una técnica de imagen estructural con una alta resolución espacial, que permite un reconocimiento anatómico casi exacto y que cuando se administra contraste intravascular ofrece información sobre el flujo vascular y sobre la permeabilidad tisular.

Por otra parte, las imágenes TAC presentan serias limitaciones en determinadas circunstancias, como en la diferenciación entre tejido tumoral o fibrótico consecuencia de tratamientos quirúrgicos y/o radioterápicos recibidos previamente, en la caracterización de adenopatías tumorales que no hayan sufrido cambios de tamaño, o en la valoración de metástasis hepáticas isodensas. El combinar ambas técnicas en un sistema integrado de PET y TAC, que correregistra de forma simultánea ambos tipos de imágenes anatómicas y funcionales, permite suplir las carencias de una con los beneficios de la otra.

Los datos disponibles en la actualidad indican que la PET/TAC es más sensible y específica que cada uno de sus componentes por separado incluso cuando las imágenes son evaluadas conjuntamente¹⁰¹. En los últimos 10 años muchos grupos de trabajo han demostrado la mayor

sensibilidad de la PET frente a la TAC, datos que se recogen en una exhaustiva revisión realizada por Gambhir¹⁰².

En cuanto a la PET/TAC, probablemente el efecto adicional más importante sea el aumento de la especificidad, considerando que el aumento es mutuo ya que la PET también contribuye a la definición de lesiones inespecíficas desde el punto de vista radiológico como pueden ser los ganglios linfáticos de tamaño no claramente patológico (1-2 cm). En un reciente estudio se afirma que en aproximadamente dos tercios de los pacientes con lesiones en la PET los datos de la TAC son necesarios para mejorar la especificidad de los hallazgos¹⁰³.

En términos económicos parece que es una tecnología costo-efectiva, pues disminuye el número de pruebas diagnósticas complementarias, reduciendo los casos de biopsias a ciegas y la corrección de atenuación de la PET se lleva a cabo de forma más breve acortando el tiempo de cada estudio en aproximadamente 25 minutos de exploración (un 25-30% menos que con la corrección por transmisión) lo que permite aumentar el número de exploraciones diarias. Es decir, con un tomógrafo multimodalidad PET/TAC en una jornada de 8 horas se podrían examinar de 16 a 20 pacientes, casi el doble que con la PET sola¹⁰⁴.



Figura INT 10. Tomógrafo PET/TAC.

En la actualidad, la técnica PET está disponible prácticamente en todas las comunidades autónomas, y se espera que en dos años se duplique el número de centros que dispongan de esta tecnología. Del total de los 45 equipos PET operativos distribuidos por España, actualmente, 24 son equipos multimodalidad PET/TAC (53,3%).

3. FUNDAMENTOS MOLECULARES DE LA APLICACIÓN DE LOS RADIOFÁRMACOS PET.

La PET se basa en la utilización de radiofármacos marcados con isótopos emisores de positrones que permitan visualizar *in vivo* diversos procesos fisiológicos o fisiopatológicos¹⁰⁵⁻¹⁰⁶.

El número de radiofármacos PET empleados hasta la fecha es muy elevado; no obstante, la mayor parte de ellos se han utilizado en estudios de investigación y a excepción de unos pocos (¹⁸FDG, la ¹⁸FDOPA, la ¹¹C-metionina, el ¹⁵O-agua, y el ¹³N-amoníaco), no han logrado introducirse en la práctica clínica habitual, si bien muchos de ellos presentan unas características inmejorables para el estudio de múltiples patologías.

Los radiofármacos PET pueden clasificarse en tres grandes grupos (TABLA INT 8):

1. Sustratos de vías metabólicas
1.1 Glicolisis
1.1.1 ¹⁸F-FDG
1.2 β-oxidación
1.2.1 ¹¹C-Palmitato
1.2.2 ¹¹C-acetato
1.2.3 ¹⁸FTHA(ácido fluoro-6-tio-heptadecanoico)
1.3 Síntesis de DNA
1.3.1 ¹¹C-Tminida
1.3.2 ¹⁸F-Timidina
1.4 Síntesis de Proteínas
1.4.1 ¹¹C-metionina
1.4.2 ¹⁸F-tirosina
2. Ligandos que interactúan selectivamente en procesos de neurotransmisión
2.1 Sobre receptores dopaminérgicos D2
2.1.1 ¹¹C-raclopride
2.1.2 ¹¹C-N-metil-epiperona
2.2 Sobre receptores muscarínicos
2.2.1 ¹¹C-metilquinuclidinil benzilato (MQNB)
2.3 Sobre receptores alfa y beta adrenérgicos
2.3.1 ¹⁸F-Fluorometaraminol
2.3.2 ¹¹C-hidroxiefedrina
2.3.3 ¹⁸F-fluorodopamina
3. Radiofármacos para la medida del flujosanguíneo regional
3.1. Difusibles
3.1.1. H₂¹⁵O
3.2 Extraíbles
3.2.1 ⁸²Rubidio
3.2.2 ¹³N-amoníaco

Tabla INT 8. Clasificación de radiofármacos utilizados en tomografía de positrones.

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

- 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 poderlo detectar durante el tiempo que dura la exploración.
- Metabolización escasa (o nula) para facilitar el modelado matemático.

3.1 ¹⁸F-FDG

El radiofármaco más utilizado en PET para las aplicaciones oncológicas es un análogo de la glucosa, en la que se ha sustituido el grupo hidroxilo del Carbono 2 por un átomo de ¹⁸F, denominado 2-[¹⁸F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa (¹⁸F-FDG). El enorme incremento en la utilización clínica de la ¹⁸F-FDG se debe, en parte, a su elevada aplicabilidad para el estudio de un gran número de tumores y a su mayor disponibilidad, ya que su período de semidesintegración (110 minutos) permite su transporte a instalaciones alejadas del lugar de su producción (ciclotrón), mientras que esto no es posible con otros radiofármacos de uso clínico.

Tras su administración por vía intravenosa, la ¹⁸F-FDG se distribuye por el sistema circulatorio y se incorpora a las células tumorales por los mismos mecanismos de transporte que la glucosa no marcada, mediante los transportadores sodio-glucosa a través de un gradiente de concentración y por los transportadores específicos de membrana o GLUT, que permiten el paso de glucosa mediante transferencia pasiva y difusión facilitada.

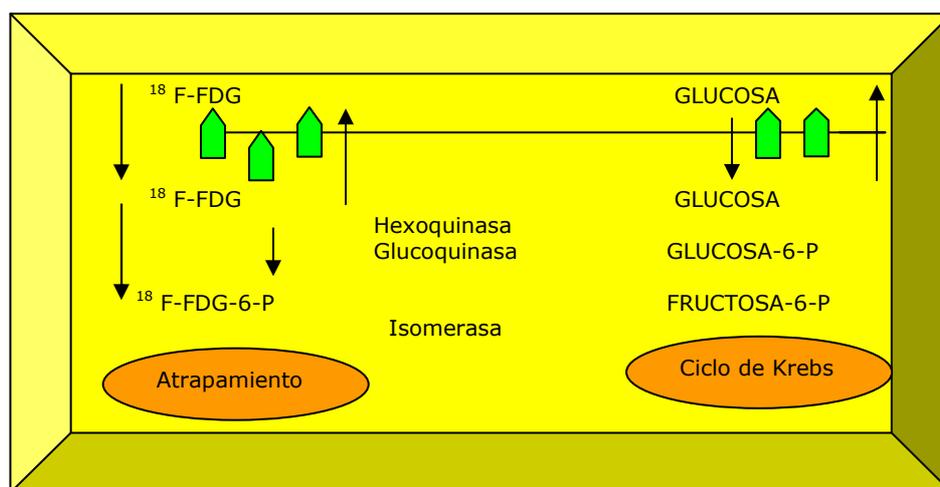


Figura INT 11. Metabolismo de la ^{18}F -FDG.

En el interior de la célula, mediante la acción de la hexoquinasa, la ^{18}F -FDG se fosforila a ^{18}F -FDG-6-fosfato, que a diferencia de su análogo no marcado, no puede ser metabolizada por las vías de la glicólisis o de la síntesis de glucógeno. Además, la enzima que cataliza el paso inverso a la hexoquinasa, la glucosa-6-fosfatasa, se encuentra en muy baja concentración en la mayoría de los tejidos, en especial en los neoplásicos¹⁰⁷.

Por estas razones, se puede afirmar que la ^{18}F -FDG sufre un «atrapamiento metabólico en la célula» y éste es el fundamento que posibilita su detección.

Por tanto, la ^{18}F -FDG es un marcador del metabolismo glicídico celular y no de proliferación celular. La concentración de ^{18}F -FDG en la célula tumoral es un reflejo del aumento de su metabolismo glicídico para poder mantener una elevada tasa de crecimiento y/o proliferación¹⁰⁸.

Por otra parte, las células tumorales presentan, respecto a las células normales, una elevada tasa de glicólisis debido a tres factores:

1. Un incremento en el número de transportadores de membrana para la glucosa¹⁰⁹⁻¹¹⁰, los denominados GLUT-1 a GLUT-9, originado por un incremento de la expresión de sus genes.

2. El aumento de la actividad de varias enzimas de la vía glicolítica¹¹¹ entre ellas, la hexokinasa, fosfofructokinasa y la piruvato deshidrogenasa, tanto por modificaciones alostéricas como por un incremento de la expresión de sus genes.

3. La degradación de la glucosa en las células tumorales tiene lugar mediante una vía anaeróbica, en la que el rendimiento energético es de únicamente 2 moléculas de ATP por molécula de glucosa, mientras que mediante la oxidación aeróbica de la glucosa a CO₂ y H₂O se obtienen 38 ATP. El motivo de que la célula tumoral utilice preferentemente el metabolismo anaeróbico (a pesar de su menor rendimiento energético) se debe fundamentalmente a la velocidad con que se obtiene la energía en uno y otro caso, siendo ésta casi 100 veces mayor en la fermentación que en el catabolismo oxidativo. De este modo, y siempre que el aporte del sustrato energético sea suficiente, una célula tumoral en crecimiento compensa el menor rendimiento energético del proceso anaeróbico con su mayor velocidad, de tal modo que el consumo de glucosa es muy elevado.

4. INTERPRETACIÓN DE LAS IMÁGENES

La evaluación del metabolismo de la ¹⁸F-FDG en las imágenes PET se realiza, habitualmente, de forma visual y semicuantitativa.

El análisis visual de las imágenes estáticas adquiridas después de alcanzarse el *plateau* (45–60 minutos), es la más usada en la práctica clínica, identificándose los tumores normalmente como áreas de acumulación aumentada de ¹⁸F-FDG. La interpretación de estudios ¹⁸F-FDG-PET debe realizarse siempre de forma visual. La obtención de algún índice semicuantitativo (SUV o standardized uptake value) o cuantitativo (DUR o differential uptake rate, DAR o differential absorption rate...) permite complementar la información diagnóstica y facilita la comparación de los estudios evolutivos.

El análisis semicuantitativo de las anteriores imágenes es la forma más usada y está basado en índices que relacionan la actividad de la lesión

con la dosis inyectada y el peso corporal, o con la actividad en otra zona de referencia.

Entre los índices que relacionan la actividad lesional con la dosis inyectada y el peso corporal, el más usado es el SUV (*Standardized Uptake Value*). El SUV fue descrito por Haberkorn^{108,109}, y se define por el cociente entre la concentración de ¹⁸F-FDG en el tumor en mCi/g y la dosis inyectada en mCi dividida por el peso corporal en gramos (*FIGURA 12 INT*). Es simple, pero dependiente del peso corporal¹¹², y puede estar sobreestimado en obesos¹¹³. No toma en cuenta el dinamismo de la captación, ni el tiempo postinyección, ni la proporción entre formas libres y fosforiladas de ¹⁸F-FDG. A pesar de ello, la variabilidad del método es pequeña, ya que se han observado variaciones menores del 15% en estudios repetidos¹¹³. Kim et al.¹¹⁴ proponen calcular el SUV a partir de la superficie corporal en vez de a partir del peso.

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

Figura INT 12. Cálculo del SUV.

El cálculo del SUV está influenciado por multitud de factores. Así, la distribución de la ¹⁸F-FDG a lo largo del organismo no es homogénea, encontrándose una mayor captación en tejido muscular que en tejido graso. Debido a ello, se han realizado modificaciones para el cálculo del SUV que tengan en cuenta estas variaciones, corrigiendo los valores por la superficie corporal o la masa muscular¹¹⁵. Otros factores a considerar son: el momento en el que se adquiere el estudio, los niveles de glucosa endógenos, el tamaño de la lesión y el tamaño y la ubicación de la región de interés (ROI) sobre el foco.

Este parámetro es útil para evaluar la respuesta terapéutica en un paciente individual ya que podemos asumir que el error cometido (antes y después), si mantenemos constantes los parámetros de la exploración, está afectado por los mismos factores. Sin embargo, la distinción entre

benignidad y malignidad mediante la utilización del SUV (valor de corte de 2,5) u otros índices que relacionan la captación tumoral con la de áreas indemnes, para algunos autores no es satisfactoria¹¹⁶ ni aporta información adicional a la obtenida mediante el análisis visual¹¹⁷ por lo que, para realizar con más precisión este diagnóstico diferencial, pueden ser necesarias la cuantificación absoluta o la utilización de otros radiofármacos.

La captación de ¹⁸F-FDG varía mucho según la histología de cada tumor, sin embargo, una captación elevada se asocia, generalmente, a una mayor expresión de GLUT-1, a una mayor actividad de las hexoquinasas y a la existencia de un gran número de células viables, factores propios de un alto grado histológico.

No todos los focos que muestran hipercaptación ¹⁸F-FDG son de origen canceroso ya que dicha hipercaptación no es específica de los tejidos tumorales. Cualquier proceso inflamatorio o infeccioso puede ser visualizado, probablemente con relación al acúmulo del trazador en los macrófagos y en el tejido de granulación¹¹⁸, como por ejemplo la sarcoidosis¹¹⁹ o los abscesos¹²⁰.

Por otro lado, podemos encontrar lesiones tumorales que no capten ¹⁸F-FDG. Dentro de las causas de la no visualización de las lesiones malignas, se ha descrito la existencia de niveles elevados de glucosa endógena, que compite con la ¹⁸F-FDG en su incorporación celular, el pequeño tamaño (inferior a límite de resolución de los sistemas detectores), la composición (mucinoso, necrótico, quístico), las características celulares de tumor (muy diferenciados, bajo grado, crecimiento lento) y la localización (periférica por el efecto parcial de volumen, cortical de actividad similar a la sustancia gris cerebral normal). En la *TABLA 9 INT* se muestran los principales factores que determinan la captación celular de ¹⁸F-FDG.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA CAPTACIÓN CELULAR DE ^{18}F -FDG	
FACTORES HISTOLÓGICOS	FACTORES EXTRÍNSECOS
Tejido de granulación peritumoral	Hiper glucemia
Masa de células viables	Tamaño de la lesión
Grado de diferenciación	Localización
Origen histológico	Efecto parcial de volumen
Forma de crecimiento	Tratamientos oncológicos
Grado de hipoxia	

Tabla INT 9. Factores que influyen en la captación celular de ^{18}F -FDG.

5. APLICACIONES CLÍNICAS DE LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES.

Las principales aplicaciones clínicas de la PET con ^{18}F -FDG se encuentran dentro del campo de la cardiología, neurología y, sobre todo, de la oncología, que es donde la PET con ^{18}F -FDG ha demostrado su mayor utilidad hasta el momento. Dentro de la oncología, la ^{18}F -FDG-PET ha demostrado su utilidad en una serie de situaciones generales que exponemos a continuación¹²¹.

Diagnóstico Diferencial Benignidad–Malignidad

La determinación de la benignidad o malignidad de una lesión tumoral es muy importante, ya que condiciona la actitud diagnóstica y terapéutica. Las técnicas de imagen convencional (radiología convencional, TAC, RM, ultrasonidos) aportan información estructural y morfológica que limita la capacidad para diferenciar lesiones benignas de malignas. La información metabólica y funcional de la ^{18}F -FDG-PET permite su diferenciación con una sensibilidad y especificidad muy altas.

Estadificación

La capacidad de la ^{18}F -FDG-PET para detectar lesiones malignas en cualquier tejido, órgano, o localización, unido a que es un estudio de cuerpo completo, hace que esta técnica sea de gran utilidad, obteniendo una

estadificación precisa en un solo estudio de cuerpo completo de forma no invasiva y en un tiempo reducido.

Localización del Lugar Óptimo para Biopsia

Las lesiones tumorales, tanto primarias como secundarias, no son biológicamente homogéneas, ya que puede haber zonas de mayor densidad y vitalidad celular, y otras zonas de necrosis, quísticas, o de crecimiento limitado. La ^{18}F -FDG-PET podría ayudar a definir el lugar idóneo para la toma de biopsia.

Predicción del Grado de Malignidad y Pronóstico

El grado de malignidad de los tumores en ocasiones es un dato que determina el tratamiento a aplicar y aporta información pronóstica. Se ha observado que la captación de ^{18}F -FDG está en relación con el grado de malignidad, por lo que la información suministrada por la ^{18}F -FDG-PET podría permitir modular el tratamiento y conocer el pronóstico.

Evaluación de la Respuesta al Tratamiento

Los tratamientos habitualmente empleados en oncología son la cirugía, radioterapia y quimioterapia. Las técnicas de imagen morfológicas (TAC, RM...), pueden tardar meses en demostrar variaciones en el tamaño de los tumores. En cambio, la información funcional y metabólica suministrada por la ^{18}F -FDG-PET puede indicar la respuesta metabólica del tumor a la terapia precozmente, prediciendo la eficacia o ineficacia del mismo y la necesidad o no de optar por otra alternativa terapéutica.

Estudio de la Naturaleza de una Masa Residual

La ^{18}F -FDG-PET puede detectar tumor viable, metabólicamente activo, y ser de gran utilidad clínica frente a las técnicas de imagen morfológicas que en ocasiones no pueden diferenciar la fibrosis de la existencia de tumor residual.

Diferenciación de Recurrencia y Necrosis

Al igual que en el apartado anterior de valoración de masa residual, la ^{18}F -FDG-PET aporta información funcional y metabólica que es muy útil en la diferenciación de tumor recurrente de tejido fibrótico, situación que las técnicas morfológicas encuentran insalvable.

Detección de recurrencia

La sospecha de recurrencia se fundamenta habitualmente en hallazgos clínicos, bioquímicos, o en una elevación de marcadores tumorales; ante esta situación, es esencial confirmar la recurrencia y detectar dónde se localiza. Esto no es fácil y puede requerir numerosas exploraciones; la ^{18}F -FDG-PET puede aportar esta información de forma rápida y precisa.

Planificación y delimitación de los volúmenes de irradiación

La nueva incorporación de los equipos multimodalidad PET/TAC pueden delimitar de manera más exacta los campos de irradiación al área metabólicamente activa, disminuyendo el volumen a irradiar y los efectos nocivos sobre áreas sanas.

6. TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES EN CARCINOMA BRONCOGÉNICO

El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer en el varón y el segundo cáncer en frecuencia de forma global en países occidentales. El Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas (CPCNP) comprende la mayoría de los casos de carcinoma broncogénico. En esta entidad, la existencia de afectación ganglionar mediastínica es crítica para plantear una estrategia terapéutica en pacientes que no presentan metástasis a distancia. La resección quirúrgica está indicada en pacientes con enfermedad únicamente intrapulmonar o con extensión hiliar, frente a la afectación mediastínica contralateral (N3) en la que se acepta el criterio de inoperabilidad. Entre ambos estadios, los pacientes con afectación mediastínica ipsilateral (N2) pueden ser tratados con terapia combinada, local y sistémica, con la intención de un posible rescate quirúrgico. Por todo ello, determinar de manera precisa dicha afectación ganglionar mediastínica es fundamental para seleccionar a pacientes con cáncer de pulmón potencialmente resecable candidatos a quimiorradioterapia neoadyuvante.

La Tomografía Computerizada (TAC) es la prueba no invasiva más utilizada en la evaluación de las características (T) del tumor primario (tamaño, localización, extensión...) sin embargo, existe cierto consenso en la literatura científica (tanto en forma de revisiones sistemáticas como meta-análisis) acerca de sus limitaciones en la estadificación ganglionar mediastínica (N)^{22,48}. La TAC utiliza de modo general el criterio morfológico de un tamaño superior a 1 cm para diferenciar entre afectación ganglionar mediastínica maligna (>1cm) y benigna (<1cm). Con este criterio, se estima una tasa de falsos positivos del 10-40%; siendo aún mayor para lesiones T3 centrales, adenocarcinoma central y lesiones del lóbulo superior izquierdo. En este mismo sentido, su tasa de falsos negativos es superior al 10¹²³.

En los últimos años, la Tomografía por Emisión de Positrones con ¹⁸F-fluoro-2-deoxi-glucosa (FDG) combinada con la Tomografía Computerizada (PET/TAC) ha demostrado reiteradamente ser superior a la TAC en la

estadificación ganglionar mediastínica, con una sensibilidad del 60-85%, una especificidad del 84-94%, un valor predictivo negativo del 85-99% y un valor predictivo positivo del 49-60%^{122,123}. Frente a una exploración negativa (dado su alto valor predictivo negativo), se asume por consenso la fiabilidad diagnóstica de ausencia de enfermedad, sin embargo, ante una exploración positiva se sigue recomendando la confirmación histopatológica mediante pruebas invasivas (mediastinoscopia o toracotomía) de los hallazgos anormales evidenciados en los estudios de imagen, ya sea TAC, PET/TAC o en ambos.

En el caso de los pacientes con CPCNP en estadio IIIA (por N2), candidatos a terapia neoadyuvante, es necesaria la re-estadificación ganglionar mediastínica para determinar su posible reseccabilidad. Esta re-estadificación suele realizarse mediante la TAC o la PET/TAC. En este punto, la dificultad estriba en la confirmación de los posibles hallazgos en cualquiera de los procedimientos, ya que la realización de una segunda mediastinoscopia es técnicamente dificultosa y además muestra un bajo rendimiento diagnóstico, muy inferior a la realizada al diagnóstico inicial. La pregunta que surge en la mayoría de los equipos multidisciplinares implicados en esta patología es la fiabilidad que puede tener la estadificación ganglionar pre-tratamiento mediante PET/TAC, contemplando la posibilidad de reservar la realización de la mediastinoscopia de confirmación para la valoración post-terapéutica.

El objetivo de este trabajo es analizar la precisión del estudio PET/TAC en la estadificación ganglionar mediastínica preoperatoria en pacientes con CPCNP en estadio IIIA (por N2), potencialmente reseccables en función de la respuesta al tratamiento.

**III. PACIENTES N2.
IMPORTANCIA DE LA CORRECTA ESTADIFICACION CON FINES
PRONOSTICOS Y TERAPÉUTICOS.**

1. INTRODUCCIÓN

La práctica clínica y quirúrgica van hacia caminos cada vez menos invasivos, y a una supraselección de las indicaciones con el objetivo de someter solamente a aquellos pacientes que realmente lo necesitan a cirugía mayor, o en los que verdaderamente puede ser una terapéutica curativa.

Muchos especialistas estamos involucrados en esta enfermedad en nuestra práctica clínica diaria y nos lleva a formularnos una serie de cuestiones actualmente sin respuesta o sin un consenso franco entre los diferentes grupos de trabajo.

2. LOS PACIENTES N2

Actualmente las líneas de tratamiento para los pacientes con afectación N2, así como sus resultados sobre la supervivencia parecen estar claras. Por el contrario no se ha conseguido mejorar el pronóstico significativamente.

La decisión de clasificar a un paciente como N2 es muy discutida y determina un cambio radical en cuanto al tratamiento a aplicar. Por tanto un error a este nivel, puede someter a un paciente a una cirugía con alta morbilidad y un duro periodo post quirúrgico o negar un tratamiento potencialmente curativo a aquellos pacientes mal clasificados como N2. De las consecuencias de estas decisiones, emana el trabajo realizado. En general, estos pacientes son estudiados exhaustivamente acorde tanto a las guías de procedimientos de las sociedades nacionales (SEPAR)⁵³ o internacionales (ESTS)¹²⁴ y que tras estos protocolos debieran quedar bien definidos y clasificados. Sin embargo la discusión de cada caso en particular no es nada excepcional en los comités clínicos que abordan esta patología.

Las preguntas de algún modo se repiten:

¿Hasta qué punto puede confiarse en los procedimientos de estadificación cruentos o incruentos?

¿Son pacientes realmente bien estadificados?

¿Son todos los casos N2 igualmente definidos bajo los mismos criterios?, ¿son tratados de igual forma?

¿Son necesarios procedimientos diagnósticos invasivos?

¿La utilización de nuevas tecnologías de diagnóstico por imagen para la estadificación de estos pacientes es correcta y fiable?

2. TOMOGRAFÍA AXIAL POR EMISIÓN DE POSITRONES: PAPEL DE LA PET/TAC EN PACIENTES CON CARCINOMA BRONCOGÉNICO Y POSIBLE AFECTACIÓN N2

En la actualidad es indiscutible que la aparición de la PET y posteriormente de la PET/TAC ha modificado considerablemente el protocolo de diagnóstico y estadificación del CB, a su vez con repercusiones inmediatas sobre el pronóstico de estos pacientes¹²⁵⁻¹³⁸.

Prácticamente desde el inicio de su incorporación mostró su utilidad en determinar la malignidad de posibles lesiones ocupantes de espacio pulmonares, ayudar a establecer si su origen pudiera ser primario o metastático. Del mismo modo aportó información sobre tasa de actividad metabólica y posibles repercusiones de la misma. Todo ello ha determinado que en la actualidad la estadificación del CB no deba plantearse sin la realización de una PET y de ser posible una PET/TAC¹²⁴. En este sentido una aportación de repercusiones incuestionables ha sido su capacidad para detectar enfermedad a distancia no sospechada por los procedimientos de estadificación convencionales.

En este contexto, la invasión locorregional con afectación ganglionar es la situación más comprometida, no solo por la importancia de estadificar correctamente, sino porque todos los tratamientos se hacen radicalmente distintos en esta situación. Es la barrera entre la cirugía y los demás tratamientos oncológicos. Es el límite entre una supervivencia aceptable, dentro de la gravedad de esta enfermedad o una supervivencia ominosa en el peor de los casos. Por tanto, esta situación, entendemos que hay que delimitarla con gran precisión dentro de los medios que tenemos, pero haciendo un uso correcto y lo más exacto posible, por la trascendencia que deriva de esta decisión.

La cirugía, no sólo del tumor primario, sino también de estadificación ha estado muy influida por esta nueva técnica. Se han modificado las indicaciones, ya que la demostración de una situación de N2 evidente ha dado paso a los tratamientos oncológicos, evitando someter a los pacientes

a cirugía tan agresiva como es la resección pulmonar. Así pues, la cirugía de estadificación está cambiando, en una nueva a tendencia a disminuir la agresión diagnóstica al mínimo.

La pregunta de qué puede esperarse de la PET/TAC en la estadificación ganglionar se plantea en la actualidad en la mayoría de los colectivos vinculados con el diagnóstico y tratamiento del CB¹³², sin embargo en nuestro entorno adquiere especial magnitud cada vez que se formula en el contexto "N2". Para cada paciente individual expuesto en sesión clínica multidisciplinar, no es en absoluto excepcional una discusión acalorada sobre el proceder más adecuado. En estas discusiones siempre se repiten implícita o explícitamente las mismas preguntas subyacentes: ¿es la PET/TAC suficientemente para un estadificación mediastínica?; ¿es la cirugía del mediastino la forma correcta de evaluar el estado de afectación ganglionar?, o ¿deberíamos reservar las invasiones quirúrgicas mediastínicas a situaciones de reestadificación, o asignarle ese papel a esta nueva técnica?

Las respuestas a cada una de estas preguntas no están ajenas de repercusiones asistenciales inmediatas y son el germen de este trabajo.

COROLARIO E HIPÓTESIS

COROLARIO E HIPÓTESIS

De todo lo anteriormente expuesto, se desprende que en el carcinoma broncopulmonar existe un relativo consenso en el planteamiento diagnóstico y terapéutico tanto en las fases precoces como avanzadas de la enfermedad. Sin embargo existe una marcada controversia sobre el proceder más adecuado en las fases intermedias, especialmente en los estadios no resecables por su estadificación inicial, pero que pudieran serlo fruto de la respuesta al tratamiento neoadyuvante, específicamente en los pacientes en estadio IIIA (N2).

Esta controversia se acentúa dada la ausencia de un método de estadificación infalible, y además, por la disponibilidad de métodos incruentos como la PET-TAC frente a procedimientos invasivos, como la propia exploración quirúrgica del mediastino. Si bien la mayoría de los grupos de trabajo e investigación coinciden en la elevada precisión diagnóstica de la exploración quirúrgica del mediastino, adolece de marcadas limitaciones (principalmente de factibilidad) para su uso repetido post-tratamiento neoadyuvante.

En base a la propia experiencia preliminar del grupo de investigación en nuestro entorno sanitario y a la reciente información aparecida en la literatura médica afín, la hipótesis de este trabajo es que la PET-TAC puede concebirse como herramienta diagnóstica única en la correcta estadificación de pacientes con diagnóstico radiológico de CB en estadio IIIA (N2). En este marco, el presente trabajo de investigación se cuestiona si puede confiarse en la PET-TAC como único procedimiento de estadificación, posponiendo la exploración quirúrgica a etapas posteriores del proceso asistencial, en este caso valoración de respuesta al tratamiento y confirmar la posibilidad de una posible cirugía de rescate con intención curativa.

En el marco de esta hipótesis, es decir en pacientes diagnosticados de carcinoma broncopulmonar y con estadificación radiológica E-III (N2), y en el intento de conocer el nivel de precisión diagnóstica de la PET-TAC en la misma, el presente trabajo se plantea los siguientes objetivos:

1. Estimar la validez diagnóstica de la PET-TAC en la estadificación de los pacientes antes mencionados.

1.1. Acorde al correcto diagnóstico por estación ganglionar.

1.2. Acorde al correcto diagnóstico por paciente.

1.3. Identificación de los posibles errores diagnósticos, interpretación de los mismos y análisis de las repercusiones clínicas.

2. Estimar la precisión diagnóstica de la exploración quirúrgica del mediastino mediante mediastinoscopia / mediastinotomía en este grupo de pacientes.

2.1. Acorde al correcto diagnóstico por estación ganglionar.

2.2. Acorde al correcto diagnóstico por paciente.

2.3. Identificación de los posibles errores diagnósticos, interpretación de los mismos y análisis de las repercusiones clínicas.

3. En función de la consecución de los objetivos 1) y 2) y si los resultados lo permiten, proponer un algoritmo tanto para el diagnóstico y estadificación de estos pacientes como para la correcta indicación de su abordaje terapéutico.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

1.1 DISEÑO

El presente trabajo se concibe como un estudio observacional prospectivo de una serie de casos, correspondientes a pacientes con alta sospecha radiológica o diagnóstico confirmado, de carcinoma broncogénico con probable afectación mediastínica.

1.2 ÁMBITO

Ámbito geográfico:

El ámbito geográfico en el que se ha desarrollado este trabajo viene determinado por la población adscrita al Servicio de Cirugía Torácica del "Hospital Universitario Virgen de las Nieves" (HUVN). En este Servicio se atienden a los pacientes de dicho Hospital, a los derivados desde el "Hospital Universitario San Cecilio", a los derivados de los hospitales de Motril y Baza de la provincia de Granada, y a los derivados de los hospitales Torrecárdenas de Almería capital, y los hospitales de El Ejido y Huércal Overa; todos ellos de la provincia de Almería. Recientemente se han sumado los procedentes de los CHARE de Guadix (Granada) y El Toyo (Almería). También atendemos a los procedentes de la zona básica de Salud de Alcalá la Real (Jaén). El ámbito geográfico corresponde por tanto a las provincias completas de Granada y Almería, y área sur de Jaén.

Ámbito temporal:

El periodo de reclutamiento abarca el intervalo de tiempo comprendido desde la inclusión del primer paciente con sospecha de carcinoma broncogénico y su entrada en el circuito del protocolo

diagnóstico y estadificación mediastínica, hasta la obtención de la confirmación diagnóstica (por cualquiera de los procedimientos que se expondrán) del último paciente estudiado.

Este periodo fue del 17/11/2006 hasta el 31/12/2010.

1.3 POBLACIÓN EN ESTUDIO

Constituida por los pacientes con alta sospecha radiológica o diagnóstico establecido de cáncer broncogénico (CB) en estudio por posible afectación metastásica ganglionar mediastínica homolateral y/o subcarínica (estadio N2).

1.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con alta sospecha radiológica o diagnóstico histopatológico de CB y posible afectación mediastínica, con indicación de procedimiento invasivo o quirúrgico para la filiación de metástasis ganglionares.
- Pacientes a los cuales se les ha realizado PET/TAC para el diagnóstico/ estadificación.
- Edad mayor de 18 años.
- Otorgar su consentimiento informado.

1.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con CB y afectación mediastínica que hubieran recibido previamente tratamiento neoadyuvante.
- Pacientes con afectación metastásica a distancia, evidenciada en procedimientos de diagnóstico por la imagen.
- Pacientes con CB sometidos a reestadificación.
- Coexistencia de tumor de otro origen.
- Embarazo.

1.3.3. CRITERIOS DE RETIRADA

A pesar de cumplir con los criterios de inclusión, los pacientes pudieron retirarse en las siguientes circunstancias:

- Retirada del consentimiento en cualquier momento del estudio.
- Cualquier circunstancia que a criterio del médico responsable del tratamiento del paciente o del investigador principal, justificase su retirada.

1.3.4. POBLACIÓN ACCESIBLE

Pacientes con alta sospecha radiológica o diagnóstico de carcinoma broncogénico, con probable afectación mediastínica, de nuestra área sanitaria, de la cual es referencia el servicio de Cirugía Torácica del Hospital Universitario "Virgen de las Nieves".

1.3.5. POBLACIÓN DIANA

La población diana la constituyen aquellos pacientes con alta sospecha radiológica o diagnóstico de CB con probable afectación mediastínica candidatos a un procedimiento quirúrgico o invasivo para confirmación de la misma.

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.

El muestreo llevado a cabo ha sido de tipo secuencial sin aleatorización.

Se incluyeron consecutivamente en la serie de casos a todos los sujetos de la población accesible que cumplieron los criterios de inclusión y expresaron formalmente su consentimiento.

1.5 PROTOCOLO DE ESTUDIO

1.5.1 FLUJO DE PACIENTES

El flujo asistencial de los pacientes incluidos en el estudio se ha realizado en el marco del Proceso Asistencial Integrado denominado "Cáncer de Pulmón"¹⁵⁰ en el que participan los siguientes servicios de nuestro hospital:

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

Pese a que los pacientes pueden acudir directamente desde su médico de Atención Primaria, lo habitual es que el paciente sea derivado desde Asistencia Primaria a la consulta de Neumología del HUVN o de cualquiera de los Hospitales y CHARE de los que somos Unidad de Referencia y posteriormente desde ésta, a la consulta de Cirugía Torácica.

1.5.2 PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

El protocolo de diagnóstico-estadificación convencional incluye:

- Historia clínica y exploración física (auscultación respiratoria).
- Pruebas de imagen:
 - Radiografía de tórax.
 - Tomografía Axial Computerizada (TAC).
- Fibrobroncoscopia con lavado bronquioloalveolar y biopsia.
- Estudio de extensión:
 - Tomografía por Emisión de Positrones/Tomografía Axial Computerizada (PET-TAC).
 - Resonancia Magnética Nuclear.

1.5.3 ESTADIFICACIÓN MEDIASTÍNICA

1.5.3.1 Tomografía por Emisión de Positrones-Tomografía Computerizada (^{18}F -FDG-PET/TAC)

A todos los pacientes se les realizó un estudio ^{18}F -FDG-PET/TAC para completar la estadificación de la enfermedad local y determinar la posibilidad de afectación metastásica a distancia.

La preparación para la exploración consistió en ayuno de seis horas y evitar el ejercicio físico en las horas previas a la realización de la misma. El estudio se realizó tras la determinación de la glucemia. En los casos en los que fue necesario se intentó la normalización de la misma mediante hiper-hidratación hasta conseguir unos niveles de glucosa inferiores a 150mg/ml.

El estudio ^{18}F -FDG-PET/TAC se adquirió en un equipo multimodalidad PET/TAC (Siemens Biograph 16, Knoxville, Tennessee). La dosis de ^{18}F -FDG se estimó en función del peso corporal (oscilando entre 370 y 444 MBq) y se administró por vía intravenosa, tras canalización de una vía periférica, para evitar la extravasación de la dosis y permitir la hidratación del paciente mediante infusión de unos 250cc de suero salino.

La obtención de imágenes comenzó a los 50-60 minutos después de la inyección, tiempo necesario para una correcta metabolización de la FDG y captación por parte de las células tumorales.

A todos los pacientes del estudio se les realizó una exploración corporal que abarcó desde el cráneo hasta el tercio superior del muslo adquiriendo el estudio durante tres minutos por paso de camilla. La reconstrucción de los datos obtenidos se realizó siguiendo algoritmos de reconstrucción iterativa, concretamente la técnica *Ordered Subset Expectation Maximization (OSEM)* utilizando para ello 2 iteraciones y 8 subsets.

Para una adecuada interpretación de los estudios cada exploración fue evaluada de forma visual, incluyendo las imágenes de emisión sin corrección de atenuación, y semicuantitativamente.

Para determinar el nivel ganglionar mediastínico afectado se ha utilizado la clasificación de Mountain and Dresler⁵⁸ (*Figura INT 5*), considerándose como patológico cualquier foco con captación superior a la actividad del fondo vascular mediastínico.

Cualquier lesión hipermetabólica detectada en el resto del organismo fue considerada *a priori* como probable lesión tumoral

maligna, prestando especial atención a aquellos órganos donde son más habituales las metástasis de carcinoma broncogénico.

El grado de captación de la zona problema se determinó mediante el cálculo del índice SUV (*Standardized uptake Value* o valor de captación estandarizado) de la región de interés (ROI) en relación a la dosis inyectada y al peso del paciente. Se calculó el SUV máximo tanto del tumor primario como de la posible afectación adenopática, empleando para ello una región de interés en forma de elipsoide de tamaño y localización ajustada al área de incremento de captación.

Las exploraciones fueron analizadas por dos expertos en Medicina Nuclear emitiendo en condiciones de enmascaramiento su juicio clínico en términos de estadificación. En los casos de discrepancia se realizó un informe único por consenso.

1.5.3.2 Cirugía de estadificación mediastínica

Mediastinoscopia

Aquellos pacientes con tumor primario sospechoso de CB y captaciones mediastínicas en estaciones ganglionares paratraqueales altas, bajas y subcarínicas (grupos 2R, 2L, 4R, 4L y 7) de posible origen metastásico fueron sometidos a mediastinoscopia según técnica de Carlens⁵⁰.

Tras un ayuno de 12 horas y bajo anestesia general, el paciente es posicionado en decúbito supino y se procede a su intubación orotraqueal mediante tubo simple anillado.

Se coloca al paciente en hiperextensión cervical para ampliar la zona de abordaje quirúrgico, con los miembros superiores situados en paralelo al eje corporal.

Se crea campo estéril con exposición cervical a la altura de *yugulum* esternal. Se inicia cervicotomía inferior mediante incisión con bisturí frío del nº 15, con hemostasia y ligadura de vasos colaterales adyacentes. Atravesando planos musculares cervicales y pretiroideos, se conserva el tiroides intacto así como su irrigación principal. Buscando línea media, determinada por la visión directa y palpación de anillos traqueales, se accede a fascia pretraqueal que es disecada, atravesándose hasta llegar al plano avascular pretraqueal.

Mediante la separación, con instrumental quirúrgico de los planos cutáneos y musculares se procede a la introducción del videomediastinoscopio, que conectado a una fuente de luz y un cable de fibra óptica permite la visión directa del mediastino y sus estructuras a través de una pantalla de televisión.

Mediante el uso del disector aspirador, se disecan las distintas estructuras de fuera a dentro, hasta pasar la arteria innominada por su borde inferior, encontrándonos en territorio 2 R y L. Prosiguiendo la disección roma, se accede a la región de los grupos ganglionares paratraqueales bajos o también denominados 4 R y L. Si descendemos, como hasta ahora, paralelos a la traquea, llegamos hasta carina traqueal, alcanzando región subcarinal o estación 7.

Según la estación objeto de estudio, se dirige la mediastinoscopia, intentando hacer una disección reglada de todas las estaciones ganglionares que esta técnica quirúrgica permite explorar como son paratraqueales y subcarínicos (grupos 2, 4 y 7).

Se debe hacer especial mención a aquellas exploraciones del lado izquierdo, ya que deben realizarse con mayor atención a las estructuras anatómicas debido a la cercana localización del nervio recurrente laríngeo, susceptible de ser lesionado, especialmente en el intento de acceder al grupo 4L.

Mediastinotomía anterior.

La mediastinotomía está indicada como vía de acceso cuando se pretende acceder a las estaciones ganglionares de las regiones ventana aortopulmonar o subaórtica y paraórtica (5 y 6 según la clasificación de Dressler y Mountain) por lo que siempre se realizará desde el lado izquierdo. Existen dos técnicas de abordaje una a través de cartílago costal (McNeil y Chamberlain) y otras a través de 3º espacio intercostal (Stemmer)^{53,54}.

Se realiza una incisión en piel mediante bisturí frío, sobre 2º cartílago costal a nivel del ángulo de Louis o sobre 3ª, a elección según la localización de los ganglios afectos en la PET/TAC. Tras la disección del tejido celular subcutáneo y los músculos pectorales, sin cortar fibras sólo mediante disección, se accede al tercer cartílago costal. La técnica más utilizada es la entrada en mediastino a través de la disección y resección del pericondrio del cartílago costal mediante una incisión en H con bisturí eléctrico.

Tras despegar el cartílago de pericondrio, es luxado de la articulación esternal y seccionado de la porción ósea del arco costal, obteniéndose un espacio libre para abordar la pleura parietal y separándola por disección roma, acceder a región ganglionar prevascular y ventana aortopulmonar. Si se abriese la pleura parietal, se debe drenar la cavidad pleural, mediante la inserción de un drenaje torácico.

Ambas maniobras quirúrgicas se realizan de modo reglado, y en el desarrollo de las mismas se le solicita al cirujano torácico la valoración subjetiva de posible infiltración tumoral de la estación ganglionar a la que accede. Es decir, si en base a su experiencia (tamaño, aspecto macroscópico, palpación...) el grupo ganglionar biopsiado o extirpado es de naturaleza neoplásica.

1.5.3.3 Análisis anatomopatológico

El material histológico obtenido mediante el abordaje quirúrgico del mediastino, bien sea biopsia ganglionar (única o múltiple) o adenopatías completas de las distintas zonas exploradas, se envía para estudio como muestra intraoperatoria. Los resultados de la misma suponen la primera fuente de información para la toma de decisiones en campo quirúrgico. El resto de las muestras obtenidas se incluyen en formol para su estudio definitivo en diferido.

2. FUENTES DE INFORMACIÓN

Toda la información utilizada y analizada en el presente estudio ha sido obtenida de la Historia Clínica del paciente, disponible en la "Estación Clínica", del Hospital Universitario "Virgen de las Nieves". Este sustrato es una plataforma digital desarrollada en la red del hospital y a disposición de los facultativos de las distintas especialidades para la elaboración y consulta de informes médico.

Cuando ha sido necesario se han revisado además las historias clínicas físicas de cada paciente, consultadas en el Archivo de dicho Hospital. De este modo se ha podido obtener información de interés acerca de los antecedentes, procesos diagnósticos y terapéuticos que en ocasiones no ha estado disponibles en la base de datos informatizada.

2.1 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

2.1.1 VARIABLES INDEPENDIENTES:

- Datos sociodemográficas: Edad y Sexo
- Datos de la enfermedad primaria
 - Ubicación del tumor primario.
 - Diagnóstico anatomopatológico inicial.
 - Estadificación por TAC (TxNx)
 - Estadificación por PET/TAC inicial.
 - Extensión local y a distancia de la enfermedad.
 - Demora quirúrgica (intervalo desde la realización de la PET/TAC hasta la intervención quirúrgica)
 - Resultados histopatológicos de la cirugía de estadificación del mediastino.
 - Estadificación histológica definitiva

2.1.2 VARIABLES DEPENDIENTES:

- Estadificación mediastínica mediante PET/TAC.
- Estadificación mediastínica mediante técnicas quirúrgicas (mediastinoscopia/mediastinotomía)

2.1.3 VARIABLE RESULTADO: CRITERIO DE CERTEZA

- Estudio anatomopatológico mediante la determinación de afectación metastásica mediastínica en los niveles ganglionares estudiado.

3. ANÁLISIS DE LOS DATOS

3.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Para la exposición del comportamiento y distribución de las diferentes variables se ha procedido acorde a la naturaleza de las mismas. En las variables cuantitativas se ha realizado el formato de media \pm desviación típica y para las variables cualitativas las proporciones de población.

3.2. ANÁLISIS DE SUBPOBLACIONES

En función de los resultados preliminares, cuando se ha considerado pertinente se han realizado las comparaciones adecuadas (test de comparación de medias o proporciones) entre las subpoblaciones potenciales de estudio.

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 estadificación (PET/TAC y cirugía de estadificación del mediastino) con el Criterio de Certeza. En los pacientes en los que se han empleado varios procedimientos en orden creciente de invasividad (por ejemplo una mediastinoscopia que posteriormente se ha seguido de toracotomía en una segunda intervención), se ha utilizado el resultado consensuado de la exploración con mayor nivel de confianza sobre la zona problema.

Ambos métodos han sido analizados desde dos abordajes complementarios:

a) Análisis por paciente:

Para cada paciente individual se considera un acierto de cualquiera de los procedimientos la correcta estadificación del paciente acorde al grado de extensión de su enfermedad. Un error diagnóstico correspondería con la existencia de una discrepancia entre dichos resultados con repercusiones inmediatas sobre la toma de decisión clínica.

b) Análisis por grupo ganglionar:

Para cada paciente se considera como unidad de análisis la estación ganglionar, valorando de modo individualizado cada una de las estaciones ganglionares de las que se precisa y obtiene información (tanto por las técnicas de imagen como histológicamente). Para este análisis se ha empleado el resultado adscrito a cada estación ganglionar definida, con independencia de que la muestra de dicha estación procediera de la(s) toma(s) de biopsia(s) o de la exéresis completa de la adenopatía o estación ganglionar, acorde al procedimiento que en cada caso concreto considerase pertinente el cirujano torácico que desarrolla el procedimiento.

Para cualquiera de ambos abordajes se han calculado los parámetros de validez diagnóstica habituales (Sensibilidad [S], Especificidad [E], Valor Predictivo Positivo [VPP], Valor Predictivo Negativo [VPN] y exactitud global), utilizando como prueba referencia el resultado del análisis histológico.

Para el análisis de posible capacidad predictiva de las variables cuantitativas (SUVmáx) se ha procedido mediante el modelo de Curvas ROC.

RESULTADOS

1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

1.1 SEXO, EDAD Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

Nuestra población está constituida por 61 varones (91,04%) y 6 mujeres (8,96%), que hacen un total de 67 pacientes (*Gráfico 1 RES*).

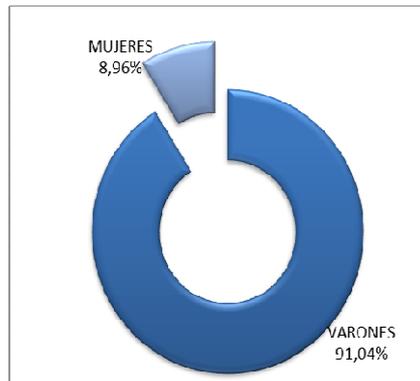


Gráfico RES 1. Distribución por sexos.

La edad media de la población de estudio fue de 63 años (media de 62.66 con una desviación típica de 9.88), con un intervalo de edad comprendido entre los 44 y los 79 años (*Gráfico 2 RES*).

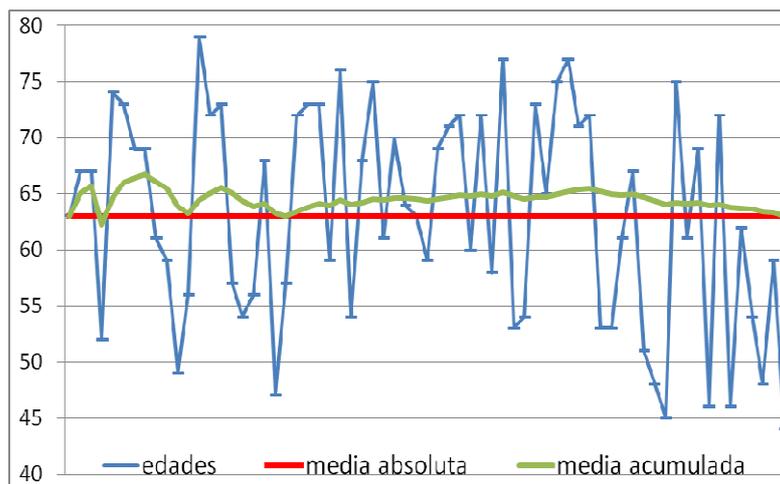


Gráfico RES 2. Distribución por edades.

Un total de 44 pacientes (62%) eran fumadores activos en el momento de la inclusión en el estudio, con un índice medio de 41,02 paquetes/año [intervalo 15-76].

Sólo 2 pacientes refirieron exposición profesional a otros factores de riesgo potenciales. Uno de ellos había trabajado en la minería del carbón y el segundo en la industria de materiales de aislamiento. En ningún paciente se constató en la historia clínica la exposición a radón.

El motivo de consulta más frecuente de estos pacientes fue la combinación de tos y disnea (12 pacientes; 17,9%) y la de tos y esputo hemoptoico (8 pacientes; 11,9%). Considerados individualmente los síntomas que constituyeron el motivo de consulta fueron (*Gráfico 3 RES. Distribución de la clínica*):

- Tos: 26
- Esputo Hemoptoico: 8
- Disnea: 15
- Dolor torácico: 13
- Fiebre: 2
- Hallazgo casual: 4

En un total de 28 pacientes, se constató la existencia de un síndrome constitucional.

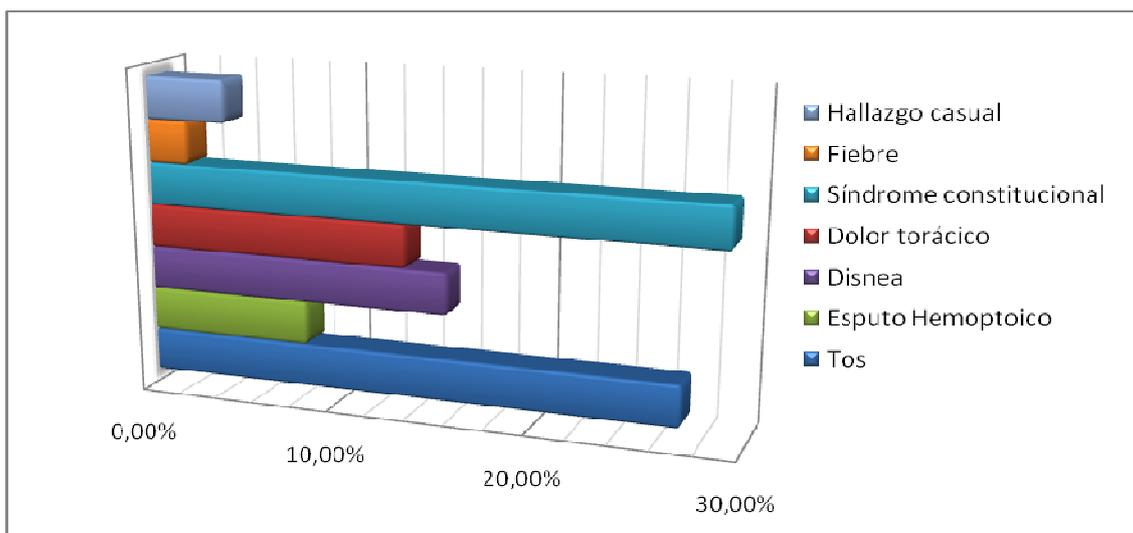


Gráfico RES 3. Distribución de la clínica.

Acorde a los criterios de inclusión, la totalidad de nuestros pacientes mostraron hallazgos radiológicos altamente compatibles con la existencia de CB, así como de su extensión ganglionar mediastínica, con estadificación radiológica "N2".

La lesión primaria se manifestó en forma aumento de densidad, con morfología nodular (<3 cm) en 7 pacientes, de los cuales todos estaban localizados en LSD excepto uno localizado en LM. Encontramos dos nódulos subpleurales situados en LM y LII. La mayoría (58 pacientes 86,57%) presentaban una lesión radiológica en forma de masa (lesión >3cm) distribuidos por campos y lóbulos pulmonares como sigue: 38 lesiones derechas, 18 masas izquierdas y 2 en lóbulo superior derecho de ubicación inmediatamente paratraqueal.

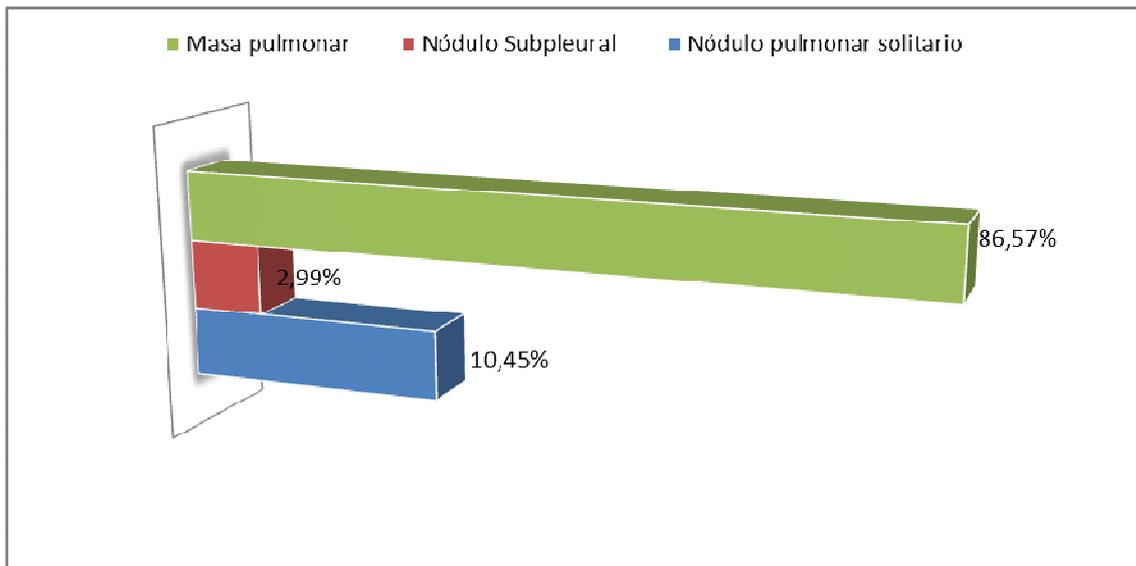


Gráfico RES 4. Semiología radiológica.

El criterio radiológico de afectación ganglionar ha estado determinado por el tamaño de la lesión (>10 mm de diámetro menor), ubicándose topográficamente acorde a las estaciones ganglionares propuestas por Mountain-Dresler¹²⁰. Dado que un objetivo de este trabajo es el análisis de la extensión ganglionar en estos pacientes, los resultados fruto del mismo se exponen de manera específica en el epígrafe 2 de esta sección de Resultados.

Los pacientes que fueron clasificados clínicamente mediante TAC+C como N2: 3 pacientes con estadio cT1N2; 28 pacientes con estadio cT2N2; 18 pacientes cT3N2; 9 pacientes con estadio cT4N2. Los hallazgos de la PET/TAC fueron concordantes con el análisis histológico final en 60 pacientes (58 positivos y dos VN). Existieron discordancias en 7 pacientes que no mostraron afectación ganglionar mediastínica tras cirugía del mediastino, que presentaron finalmente los siguientes estadios: 2 pacientes con estadio cT1N0; 3 pacientes con estadio cT2N0, 2 pacientes con estadio cT3N0; y otros dos pacientes con estadio cT4N0. Pacientes que han discrepado en los resultados y por tanto serán analizados en el apartado 2 de resultados, como se muestra en la *gráfica 5 y 6*.

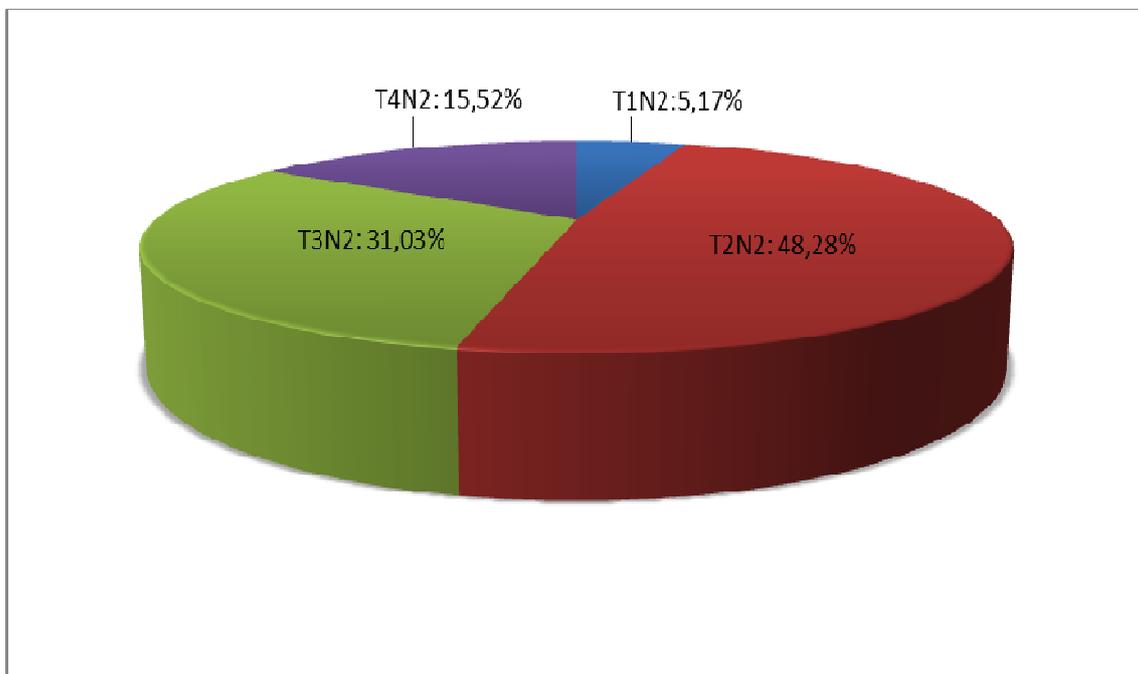


Gráfico RES 5. Estadio tumoral según T.

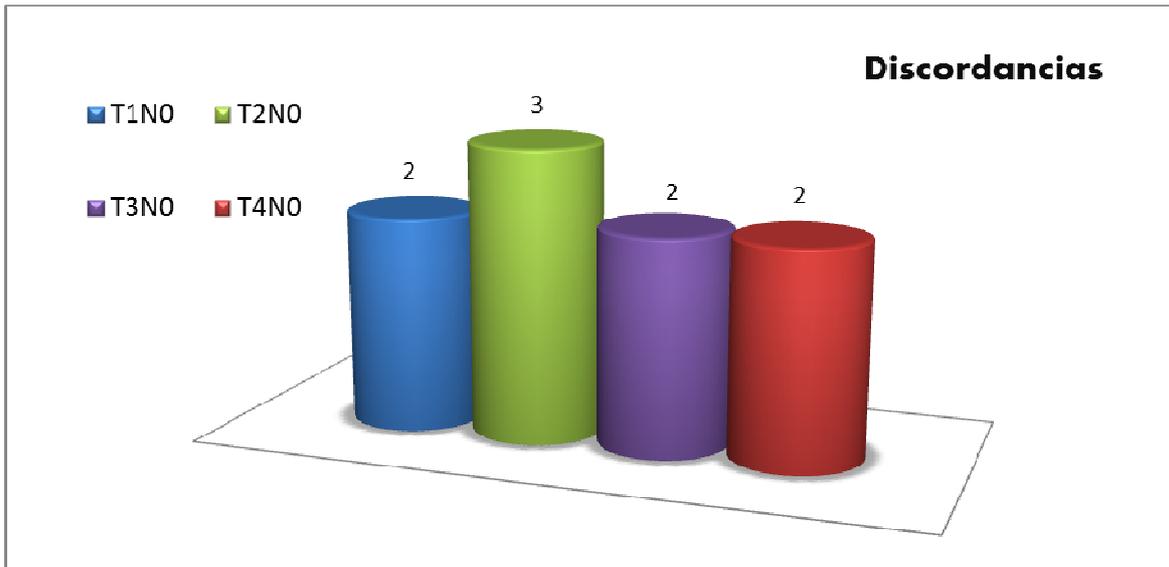


Gráfico RES 6. Estadio tumoral TN.

1.2 LOCALIZACIÓN DEL TUMOR PRIMARIO

Los tumores primarios de Carcinoma Broncogénico (CB) se localizaron en 46 casos (68.66%) en el campo pulmonar derecho, en 19 casos en el campo izquierdo (28.36%) y 2 pulmonares derechos inmediatamente paratraqueales (Gráfico 7 RES).

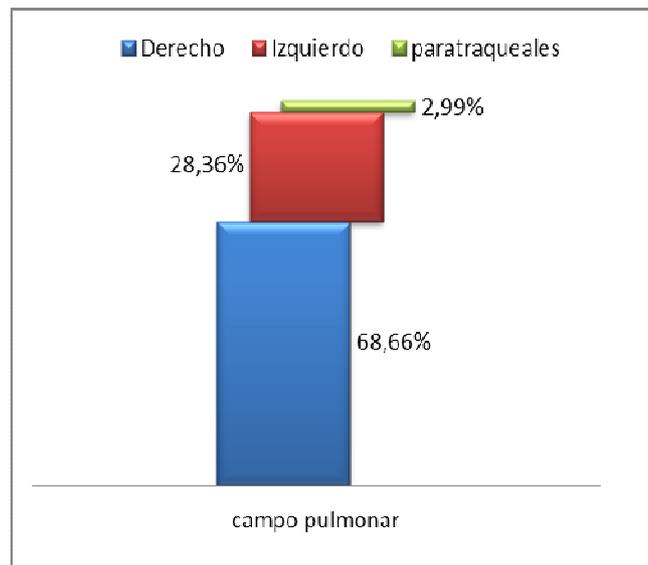


Gráfico RES 7. Distribución localización del tumor primario.

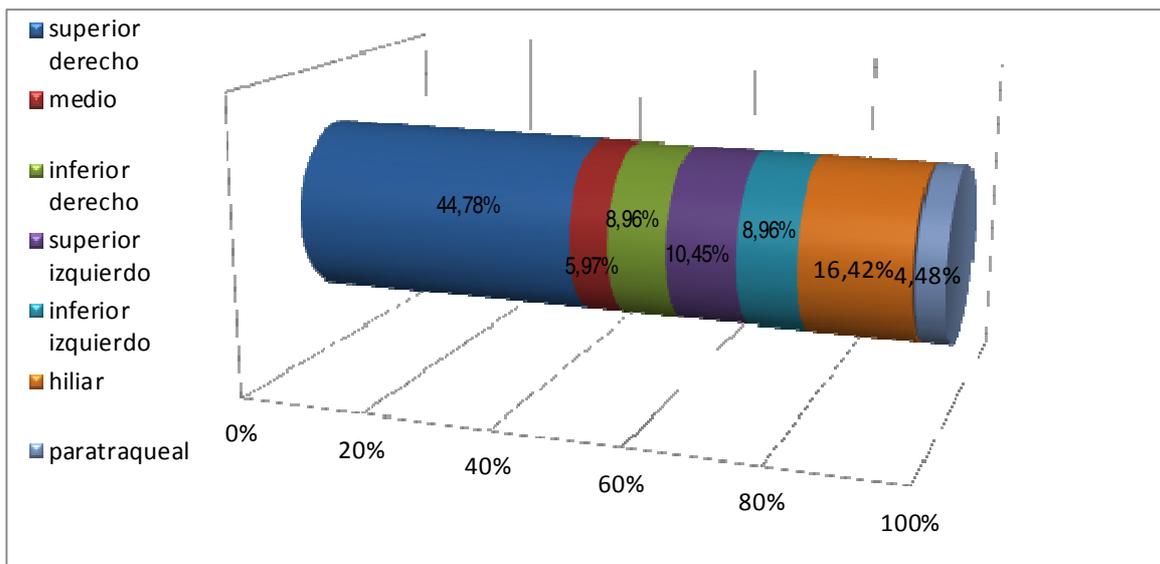


Gráfico RES 8. Localización por lóbulos del tumor primario.

La localización más frecuente fue la de lóbulo superior derecho (LSD) con 32 presentaciones (45.07%). En lóbulo medio (LM) se localizaron 4 casos; 6 casos en lóbulo inferior derecho (LID); 7 en lóbulo superior izquierdo (LSI) y 6 en lóbulo inferior izquierdo (LII). La ubicación cercana a la región hiliar, tanto derecha como izquierda, se presentó en 13 pacientes y paratraqueal en 3.

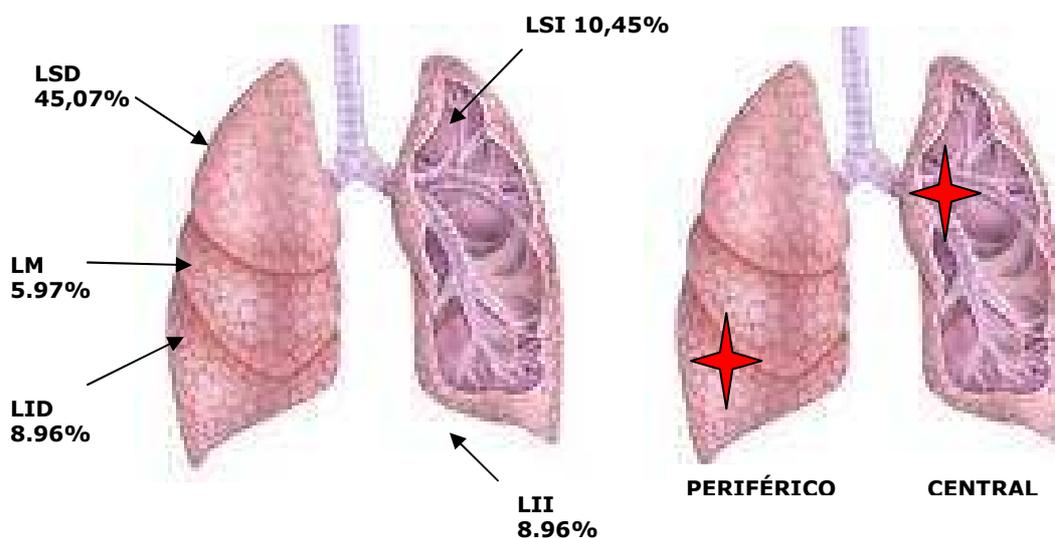


Figura RES 1. Lóbulos pulmonares y localización central o periférica.

Los tumores aparecieron con una situación periférica en 54 de los casos (79.10%) y 13 fueron centrales (19.40%).

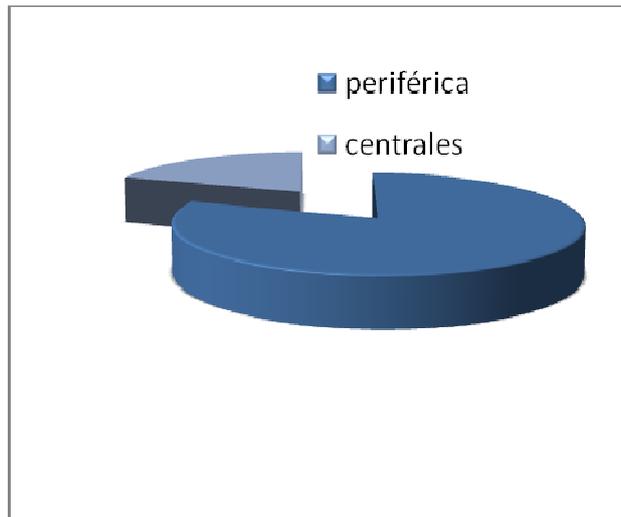


Gráfico RES 9. Distribución local o periférica.

La distribución histológica de los tumores centrales fue:

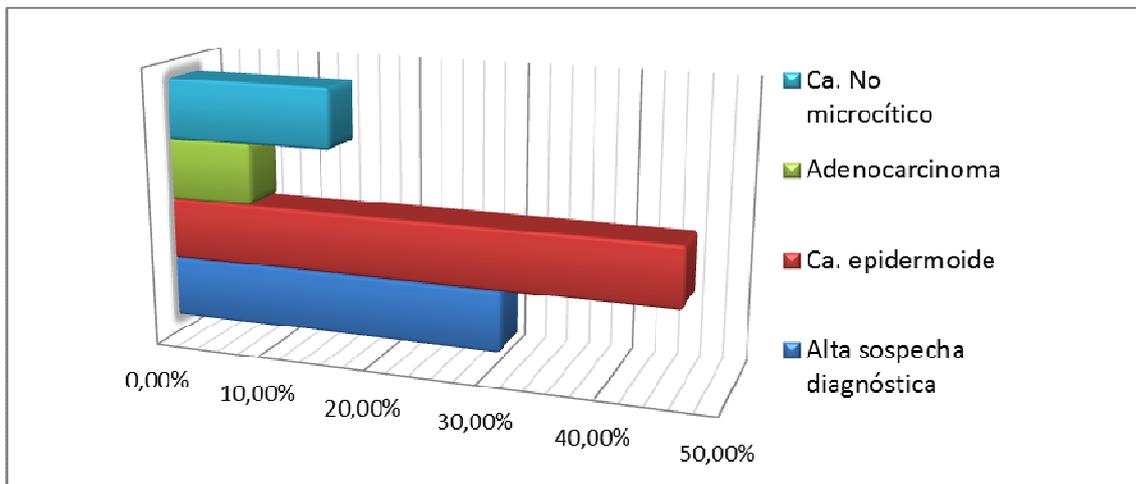


Gráfico RES 10. Tumores de localización central.

La distribución de los periféricos fue:

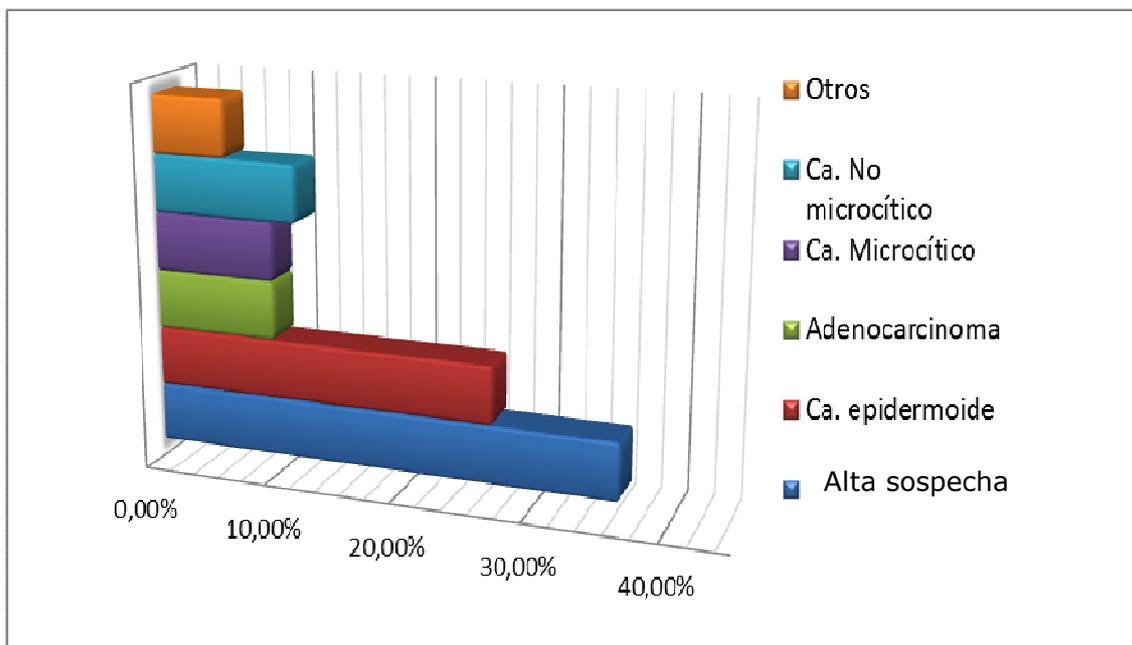


Gráfico RES 11. Tumores de localización periférica.

1.3 VARIEDADES HISTOLÓGICAS

Las variedades anatomopatológicas del CB recogidas en nuestros pacientes son adenocarcinoma, carcinoma epidermoide, carcinoma no microcítico (aquellos en los que la indiferenciación sólo permitió la diferenciación entre carcinoma de células pequeñas y de no células pequeñas), carcinoma microcítico y otras estirpes histológicas.

En 23 casos existía una alta sospecha de CB en base a los factores de riesgo, clínica y hallazgos radiológicos. Del mismo modo, las imágenes radiológicas sugerían la existencia de extensión mediastínica (N2), razón por la cual se estableció la pertinencia de estadificación mediastínica aunque se carecía de la confirmación histológica previa de CB. En todos estos pacientes se confirmó posteriormente la presencia de CB mediante los procedimientos de estadificación quirúrgica del mediastino.

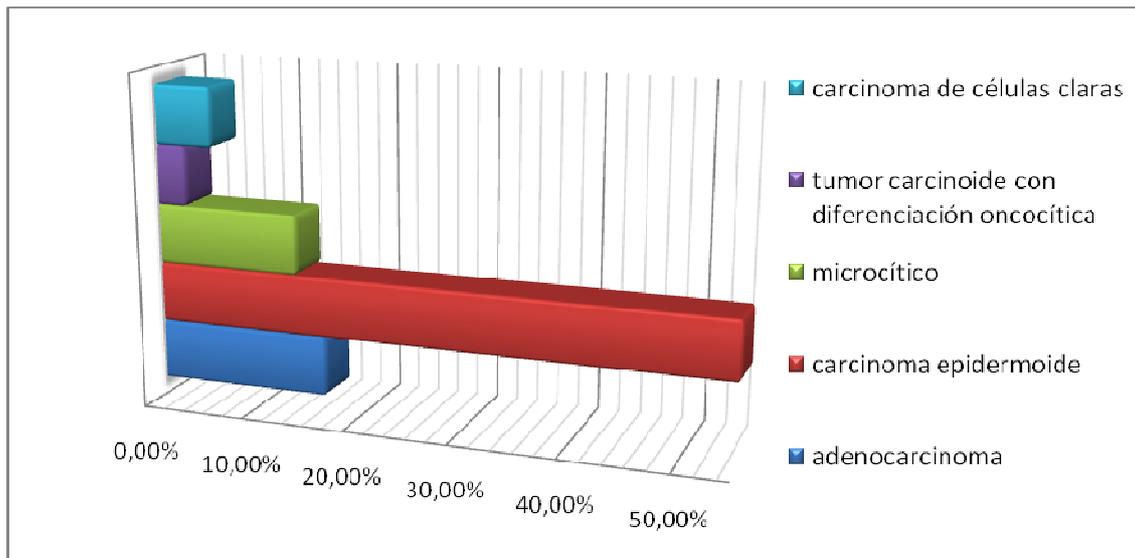


Gráfico RES 12. Variedades histológicas.

El adenocarcinoma se apreció en 6 de los casos (13.64%), 22 fueron carcinomas epidermoides (50%), 5 pacientes eran carcinomas microcíticos (11.36%). En dos pacientes se diagnosticó un carcinoma de células claras y en otro paciente un tumor carcinoide con diferenciación oncocítica. En 8 casos se estableció la naturaleza no microcítica del tumor, sin poderse llegar a establecer la estirpe definitiva (18.18%).

El grado de diferenciación tumoral se pudo determinar en 31 de los pacientes (46.26%). Tres casos fueron definidos como indiferenciados, 22 casos eran pobremente diferenciados, 4 casos moderadamente y 2 bien diferenciados.

En los casos restantes (53.73%) no se pudo obtener la información del grado de diferenciación tumoral, bien porque dicho dato estaba ausente en el informe histopatológico disponible (10; 15%), o (tal como se ha expuesto anteriormente) debido a que no se obtuvo confirmación histopatológica definitiva de la lesión (23; 34%).

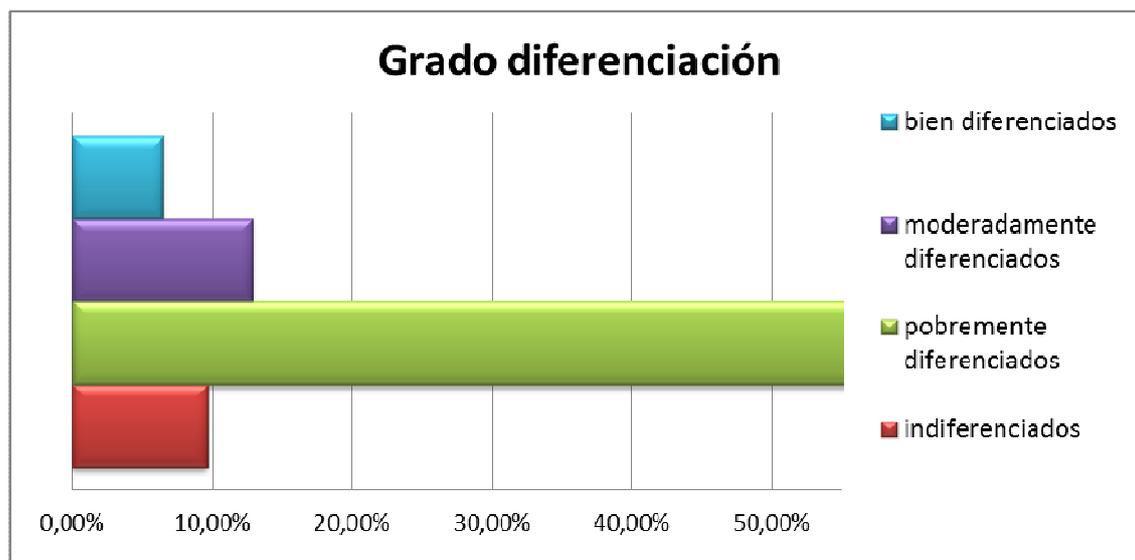


Gráfico RES 13. Grado de diferenciación.

1.4 TIPO DE INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA

Para el establecimiento definitivo de la posible extensión "N" se procedió mediante técnicas quirúrgicas en orden creciente de agresividad.

En 17 pacientes el diagnóstico de extensión se estableció mediante fibrobroncoscopia (FBC) con punción transbronquial (FBC+TBNA), 14 de ellos como única maniobra diagnóstica (20.90%). Junto a estos pacientes en los que la FBC fue la primera y única prueba invasiva, hubo otros 3 en los que se empleó la FBC como segunda opción tras una intervención quirúrgica (mediastinoscopia) con resultado negativo (1 FBC y 2 casos de EBUS) (véase a continuación).

La mediastinoscopia cervical (técnica de Carlens)/ mediastinotomía anterior (técnica de Chamberlain) se practicó a 53 pacientes (53/67; 79.10%).

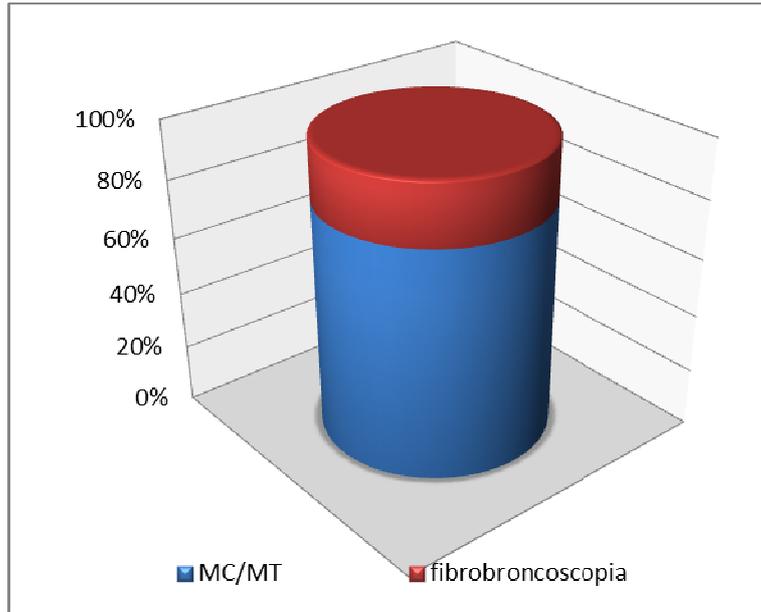


Gráfico RES 14. Intervenciones quirúrgicas.

1.5 DEMORA QUIRÚRGICA

El intervalo de tiempo entre la estadificación establecida por la PET-TAC y la realización del procedimiento invasivo ha tenido un promedio de 55 días (33,32 días de desviación estándar); con un mínimo de 5 y un máximo de 159 días. Con una distribución que se expone en el *Gráfico 15 RES*.

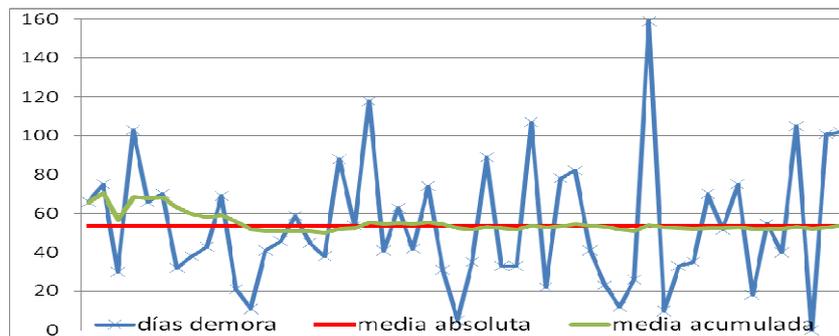


Gráfico RES 15. Demora quirúrgica.

2. ANÁLISIS DE LA VALIDEZ DIAGNÓSTICA

Tal y como se expuso en la sección de Material y Métodos, para el análisis por estaciones ganglionares el criterio de certeza diagnóstica lo ha constituido el resultado anatomopatológico del tejido obtenido mediante la exploración invasiva del mediastino, y la correcta estadificación en el análisis por paciente.

Fibrobroncoscopia.

En 14 pacientes la estadificación realizada por las pruebas de imagen (TAC+C como criterio de inclusión) y de la PET-TAC determinaron la existencia de afectación ganglionar accesible mediante fibrobroncoscopia (FBC), (protrusión sobre la luz endobronquial). En estos pacientes el procedimiento invasivo en el que se basó la confirmación de extensión fue por tanto la biopsia obtenida mediante fibrobroncoscopia. En todos estos pacientes se confirmaron los resultados de la PET-TAC como verdaderamente positivos, es decir la estación diagnosticada como tumoral por la PET-TAC y biopsiada mediante FBC correspondían a actividad tumoral, estadificándose correctamente a dichos pacientes.

Mediastinoscopia / Mediastinotomía.

En 53 pacientes (79%) la confirmación histológica de extensión ganglionar se exploró mediante Mediastinoscopia (MDC) o Mediastinotomía (MDT). Tras la realización de la misma se corroboró histológicamente la presencia o ausencia de afectación tumoral en 44 pacientes (44/53; 83%).

En 9 casos no se confirmó la sospecha de afectación mediastínica pre-existente. Si bien estos pacientes se expondrán con detalle posteriormente, cabe indicar aquí que 6 de ellos correspondieron con exploraciones consideradas falsamente positivas para la PET-TAC. En dos casos la exploración con TAC+C estableció una afectación ganglionar que finalmente no se confirmó ni por la PET-TAC ni por los resultados histológicos de la mediastinoscopia (exploraciones consideradas

verdaderamente negativas). En el paciente restante existieron discrepancias entre el hallazgo metabólico, el aspecto macroscópico de la lesión (por ambos procedimientos considerados como tumorales) pero con un resultado de biopsia negativo. Esta lesión fue confirmada como tumoral dos meses después mediante una segunda fibrobroncoscopia. Es decir pudiera cuestionarse la posibilidad de un "falso negativo" de la histopatología.

Los procedimientos de estadificación quirúrgica se realizaron de modo reglado en dieciocho pacientes, siendo dirigidos en el resto (35 pacientes). De las maniobras regladas, se obtuvo información de 47 estaciones ganglionares.

Segunda intervención: Toracotomía.

Un total de 13 pacientes precisaron de un segundo abordaje invasivo:

a) En el caso antes mencionado, la sospecha de actividad tumoral establecida por la radiología, la PET-TAC y el aspecto macroscópico de la lesión se confirmó mediante una segunda fibrobroncoscopia.

b) Dos pacientes fueron estudiados por EBUS tras la realización de mediastinoscopia o mediastinotomía. En uno de ellos, la cirugía de estadificación que abordó la estación 5 (ventana aortopulmonar) resultó ser negativa a pesar de la positividad que la PET-TAC había informado. En aras de evitar comorbilidad y posible lesión recurrencial mediante el abordaje por mediastinoscopia de la otra adenopatía positiva (adenopatía 4L), se optó por abordar mediante EBUS dando resultado positivo. El segundo caso sometido a EBUS, fue un paciente con una mediastinoscopia negativa en paratraqueales izquierdos (2 y 4L), y que para evitar remediastinoscopia se le sometió a EBUS con resultado óptimo. Presentando así cero comorbilidad y preservando la funcionalidad del nervio recurrencial.

c) Diez pacientes fueron abordados mediante toracotomía terapéutica-exploradora. En 6 pacientes se realizó una resección lobectomía/neumectomía con intención terapéutica, al comprobar la negatividad de la extensión mediastínica. En los restantes 4 casos se

procedió con la finalidad de confirmación diagnóstica dada la constatación de irresecabilidad observada en el propio campo quirúrgico o por la presencia de extensión tumoral a mediastino, contraindicándose por tanto la resección mayor del tumor primario.

2.1 VALIDEZ DIAGNÓSTICA POR ESTACIONES GANGLIONARES

Tal y como se expuso en el apartado de Material y Métodos (MyM. 3.3) se considera como unidad de análisis la estación ganglionar de la que se posee información, con independencia de que el resultado histológico definitivo proceda de una muestra obtenida mediante biopsia o exéresis completa de la adenopatía o la estación ganglionar presuntamente afecta.

En base a los datos procedentes tanto de la PET-TAC como de la estadificación quirúrgica del mediastino, se ha recogido información de un total de 123 estaciones ganglionares. Sin embargo, la totalidad de las mismas no ha podido ser utilizada para el análisis de validez diagnóstica por grupos adenopáticos, debido a la dificultad instrumental de obtener la confirmación histológica necesaria. Así, en un total de 10 (8.13%) de las estaciones estudiadas la PET-TAC mencionó la existencia de actividad tumoral, sin embargo debido a su situación topográfica (estación mediastínica superior 1) y por su inaccesibilidad a las técnicas de exploración invasiva propuestas, no se posee información histopatológica de las mismas. Estas 10 estaciones correspondían en dos casos a pacientes explorados mediante FBC y en ocho a pacientes explorados con MDC-MDT (véase *Tabla RES 1*).

	SI AP	NO AP	TOTAL
FBC	21	2	23
QGCA	92 (77/92)	8 (15/92)	100
TOTAL	113	10	123

Tabla RES 1. Distribución de intervenciones según estaciones.

Adicionalmente la PET-TAC ofreció información de grupos ganglionares, en los que durante el transcurso de la mediastinoscopia o mediastinotomía se desestimó el acceso a la totalidad de ellas en base al escaso incremento en la información obtenible con un aumento significativo de la morbi-mortalidad del proceso. Esta situación acaeció en 12 pacientes y afectó a un total de 15 estaciones ganglionares (16 en el caso del análisis de validez para la mediastinoscopia/mediastinotomía). Una descripción de las mismas puede obtenerse de la tabla (véase *tabla RES 2*).

Estaciones ganglionares con información PET/TAC sin confirmación histológica		
Pacientes*	Estaciones ganglionares	Resultado / Actitud
3XXXX3	4L	Negativa en MC
	8	Positiva en linfadenectomía reglada toracotomía
	7	Desestimada
4XXXX3	4L	N2 por FBC biopsió 4L
	2R	Negativa en MC
	7	Desestimada
6XXXX0	4L	N2 por biopsia con EBUS
	5	Negativo en MT
7XXXX1	2R	Biopsia y VP para la PET en grupos 2R y 4R.
	4R	
	7	Desestimada
	8	Desestimada
1XXXXX1	5	Desestimada
	4R	VP de la PET, más accesible
1XXXXX6	2R	VP de la PET, más accesible
	5	Desestimada más accesible paratraqueales
	7	Desestimada más accesible paratraqueales
1XXXXX8	3	Desestimada
	5	VP de la PET
	8	Negativa
1XXXXX9	2R	VP de la PET
	4R	Desestimada
	7	Desestimada
1XXXXX5	2R	Negativa
	4R	VP de la PET
	7	Desestimada
1XXXXX8	2R	No valorada
	4R	Negativa
	7	Negativa
1XXXXX8	4L	Desestimada
	4R	Desestimada
	7	VP de la PET
1XXXXX2	7	Sin información en la MC, se confirmó en toracotomía

Tabla RES 2. Estaciones ganglionares sin confirmación histológica.

*Número encriptado de la historia clínica del paciente

Igualmente, el desarrollo de la técnica de exploratoria reglada de la mediastinoscopia y mediastinotomía ha realizado la exploración de grupos adenopáticos de los que no se poseía sospecha previa de afectación tumoral, es decir, pudieran considerarse como exploración falsamente negativas para la PET-TAC. Esta situación se ha producido en 10 estaciones (10/123 8.13%), pertenecientes a 7 pacientes. Si bien el análisis por estaciones ganglionares debe considerar estos resultados como FN para la PET-TAC, no modificó la consideración en el análisis por pacientes ya que la PET-TAC estableció correctamente la estadificación N2, en base a otras estaciones ganglionares afectas.

En 14 casos de los 67 pacientes totales recogidos (20.89%) la exploración fue realizada mediante FBC+TBNA, recogándose mediante biopsia un total de 23 muestras, con un promedio de 2 estaciones en cada acto (véase *tabla RES 1*).

Las 92 estaciones restantes analizadas, (descartando las adenopatías N1 y las biopsiadas mediante FBC) fueron abordadas mediante cirugía mediastínica. Si se desglosan estos resultados por acto quirúrgico, se realizaron 32 actos quirúrgicos con biopsia de una estación, 11 de dos estaciones, 10 con resultado de biopsia de 3 estaciones y 2 con biopsia de hasta 4 estaciones ganglionares (*gráfico RES 16*).

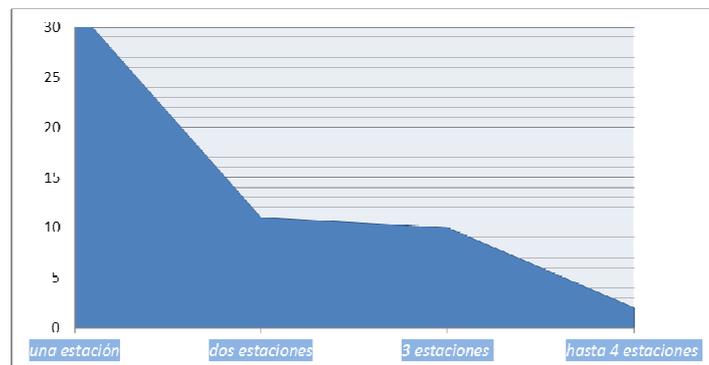


Gráfico RES 16. Número de biopsias por acto quirúrgico.

2.1.1 VALIDEZ DIAGNÓSTICA (VD) DE LA PET-TAC POR ESTACIONES GANGLIONARES

Para facilitar la comparabilidad de los resultados obtenidos, se ha realizado un doble análisis, en primer lugar incluyendo exclusivamente los pacientes estudiados mediante exploración quirúrgica del mediastino y posteriormente incluyendo también la información procedente de los pacientes estudiados mediante FBC, quedando por tanto un total de 92 estaciones potenciales para el análisis, de las que finalmente se ha obtenido información histológica en 77.

Acorde a esto, la PET-TAC muestra una sensibilidad del 82,5%, una especificidad del 50% y una exactitud global del 74% (estimadores e intervalos de confianza en las *Tablas RES 3 y 4*).

HISTOLOGÍA				
		POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
PET-TAC	POSITIVO	47 (61,04%)	10 (12,99%)	57
	NEGATIVO	10 (12,99%)	10 (12,99%)	20
TOTAL		57	20	77

Tabla RES 3. Resultados de la PET-TAC en el análisis por estaciones ganglionares sin incluir los pacientes estudiados mediante FBC.

VALIDEZ DIAGNÓSTICA ESTACIONES GANGLIONARES		
ANÁLISIS POR PET-TAC		
		IC 95%
SENSIBILIDAD	82,5%	70,6 a 90,2%
ESPECIFICIDAD	50,0%	29,9 a 70,1%
VPP	82,5%	70,6 a 90,2%
VPN	50,0%	29,9 a 70,1%
EXACTITUD	74,0%	63,3 a 82,5%
ODDS RATIO DIAGNÓSTICA	4,70	1,55 a 14,28
Prob. PREPRUEBA	74,0%	---

Tabla RES 4. VD de la PET-TAC en el análisis por estaciones ganglionares sin incluir los pacientes estudiados mediante FBC. Estimadores e Intervalos de confianza (IC 95%).

El abordaje reglado del mediastino evidenció la presencia de actividad tumoral en 10 grupos adenopáticos de los que se carecía información previa (tres grupos 8, cuatro grupos 7, un grupo 5, un grupo 4L y un grupo 2R), considerándose por tanto exploraciones falsamente negativas para la PET-TAC.

Un total de 10 estaciones pueden considerarse como verdaderos negativos de la PET-TAC. En 6 casos correspondían con estaciones aumentadas de tamaño en la TAC+C sin incremento metabólico significativo. En dos ocasiones la realización reglada de la mediastinoscopia biopsió una estación 2L en el trayecto de un grupo 4L informado como positivo; una situación similar se produjo en otro paciente en el que se biopsió un grupo 2R en la exploración de un 4R positivo. En el cuarto caso la pieza quirúrgica procedió de una linfadenectomía (con extracción de G8) realizada en una toracotomía exploradora.

De las exploraciones sin información relevante de la PET-TAC (negativas por tanto), tres estaciones correspondieron a los grupos 2R, dos

estaciones 4R, una 2L, una 5, dos estaciones 7 y una estación 8. En todas ellas la PET-TAC se informó como negativa, y la histología final así lo confirmó. En dos casos, estas estaciones se alojaban en pacientes que finalmente fueron considerados como N0 en base tanto a la exploración PET-TAC (verdaderos negativos) como por la confirmación histológica de las mismas.

En los ocho restantes se estableció enfermedad mediastínica N2, en seis casos por positividad de estaciones situadas en la vecindad de la adenopatía negativa y en los últimos dos casos por estaciones afectadas más alejadas.

Los falsos positivos lo componen un grupo de 10 estaciones ganglionares, seis de ellas situadas en 4R, una en 2R, una en 7 y dos en 4L. Las adenopatías tenían un SUV máx que comprendía en el menor de los casos a 1.8 y en el mayor a 9.11, con un SUV máx medio de 6.87.

Cuatro de ellas eran adenopatías únicas por lo que el paciente fue estatificado finalmente como N0, sometiéndose a cirugía posterior de resección mayor. Dos de las adenopatías negativas (4R y 7) pertenecía al mismo paciente, en el cual, existía otra adenopatía 2R que no fue valorada por lo que el paciente también se catalogó de N0. En los otros cuatro ganglios, uno de los pacientes fue diagnosticado como N2 por una adenopatía vecina, y los otros tres, por adenopatías de estaciones más alejadas.

Diez estaciones fueron negativas para la PET-TAC y en la cirugía ya sea por infiltración macroscópica, por exploración reglada o toracotomía posterior se halló invasión tumoral. Estas adenopatías constituyen los falsos negativos de la PET-TAC hasta un total de 10: cuatro en el grupo 7, tres en el grupo 8, una 4L, una G5 y una 2R. La estación 2R mostró afectación positiva en la vecindad 4R. Las adenopatías de las estaciones 8 y 5 fueron comprobadas en su totalidad por exéresis reglada en la linfadenectomía mediante toracotomía en un segundo acto. Una del grupo 7 fue mediante una posterior toracotomía y las otras tres durante la exploración reglada del mediastino mediante mediastinoscopia.

El resto de las estaciones exploradas (47) fueron consideradas como verdaderos positivos para la PET-TAC. Véase distribución de la VD por adenopatías *tabla RES 5*.

VALIDEZ DIAGNÓSTICA PET-TAC POR ESTACIONES										
ESTACIONES	2R	4R	3	5	7	8	2L	4L	TOTAL	%
VP	5	22	0	5	10	0	0	5	47	51.08
VN	3	2	0	1	2	1	1	0	10	10.87
FP	1	6	0	0	1	0	0	2	10	10.87
FN	1	0	0	1	4	3	0	1	10	10.87
NO VAL.	1	2	1	3	6	1	0	1	15	16.30
TOTAL	11	32	1	10	23	5	1	9	92	100
S	96.4		n.a.	83.3	71.4	n.a.	83.3		82.5	
E	41.7		n.a.	100	66.7	n.a.	33.3		50	
Exactitud	80		n.a.	85.7	70.6	n.a.	66.7		74	

Tabla RES 5. Resultados de la PET-TAC según estaciones ganglionares.

Si en la estimación de validez se incluyen los pacientes estudiados mediante fibrobroncoscopia (un total de 23 estaciones de las que sólo se ha podido obtener información histológica de 21), se produce un incremento sensible de la sensibilidad (corresponden exclusivamente con exploraciones verdaderamente positivas). Véanse estimadores e intervalos de confianza en las *Tablas RES 6 y 7*.

HISTOLOGÍA				
		POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
PET-TAC	POSITIVO	68 (69,39%)	10 (10,20%)	78
	NEGATIVO	10 (10,20%)	10 (10,20%)	20
TOTAL		78	20	98

Tabla RES 6. Resultados de la PET-TAC en el análisis por estaciones ganglionares con inclusión de los pacientes estudiados mediante FBC.

VALIDEZ DIAGNÓSTICA ESTACIONES GANGLIONARES		
ANÁLISIS POR PET-TAC Y FBC		
		IC 95%
SENSIBILIDAD	87,2%	78,0 a 92,9%
ESPECIFICIDAD	50,0%	29,9 a 70,1%
VPP	87,25	78,0 a 92,9%
VPN	50,0%	29,9 a 70,1%
EXACTITUD	79,6%	70,6 a 86,4%
ODDS RATIO DIAGNÓSTICA	6,80	2,26 a 20,42
Prob. PREPRUEBA	79,6%	---

Tabla RES 7. VD de la PET-TAC en el análisis por estaciones ganglionares con inclusión de los pacientes estudiados mediante FBC. Estimadores e Intervalos de confianza (IC 95%).

2.1.2 VALIDEZ DIAGNÓSTICA DE LAS MANIOBRAS QUIRÚRGICAS DE ESTADIFICACIÓN DEL MEDIASTINO POR ESTACIONES GANGLIONARES

Para el análisis de validez diagnóstica de la exploración quirúrgica del mediastino se han dispuesto de un total de 76 estaciones ganglionares (véase *tabla RES 8*).

Al igual que para el análisis de la PET-TAC se ha excluido inicialmente la información procedente los pacientes explorados mediante fibrobroncoscopia.

Acorde a lo expuesto, un total de 18 estaciones obtenidas fueron clasificadas como casos verdaderamente negativos para la cirugía mediastínica. En diez de ellos, la PET-TAC no mencionó la sospecha de actividad tumoral. Las otras 8 muestras restantes, (cinco 4R, dos 4L y una subcarínica) correspondieron con los casos que se han definido como "resultados discrepantes", y que posteriormente fueron sometidos a una segunda intervención confirmándose la negatividad final en cuatro de ellos (cinco estaciones). En las otras tres estaciones negativas, se determinó que el paciente era N2 por otras estaciones.

Dos estaciones ganglionares se han considerado como falsamente positivas para la cirugía mediastínica. Correspondían con una adenopatía 2R y una 4R aumentadas de tamaño, que a juicio del explorador en base a su aspecto macroscópico fueron consideradas como infiltradas tumoralmente y por tanto biopsiadas. En ambos casos la PET-TAC no mencionó la existencia de un incremento de metabolismo significativo y se corroboró la inexistencia de dicha afectación con posterioridad en cirugía abierta.

Los falsos negativos de la cirugía mediastínica son un total de 5: dos estaciones 4R, dos 4L y una 5. En estos casos la PET-TAC informó de la posible afectación tumoral, no corroborándose la misma tras mediastinoscopia/mediastinotomía y confirmándose dicha afectación mediante una cirugía de abordaje más amplio.

Las 51 estaciones ganglionares restantes fueron consideradas como verdaderos positivos para exploración quirúrgica del mediastino.

HISTOLOGÍA				
		POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
EXPLORACIÓN QUIRÚRGICA	POSITIVO	51 (67,10%)	2 (2,63%)	56
	NEGATIVO	5 (6,58%)	18 (23,68%)	23
TOTAL		53	20	76

Tabla RES 8. Resultados de la exploración quirúrgica del mediastino en el análisis por estaciones ganglionares sin incluir los pacientes estudiados mediante FBC

VALIDEZ DIAGNÓSTICA ESTACIONES GANGLIONARES		
ANÁLISIS POR CIRUGÍA		
		IC 95%
SENSIBILIDAD	91,1%	80.7 a 96.1%
ESPECIFICIDAD	90,0%	69.9 a 97.2%
VPP	96,2%	87.2 a 99.0%
VPN	78,3%	58.1 a 90.3%
EXACTITUD	90,8%	82.2 a 95.5%
ODDS RATIO DIAGNÓSTICA	91,8	16.35 a 515.56
Prob. PREPRUEBA	73.7%	---

Tabla RES 9. Validez diagnóstica de la exploración quirúrgica del mediastino en el análisis por estaciones ganglionares sin incluir los pacientes estudiados mediante FBC. Estimadores e Intervalos de Confianza (IC 95%).

De acuerdo con estos valores, los estimadores de validez diagnóstica para la mediastinoscopia/mediastinotomía ofrecen una sensibilidad del 91.1%, una especificidad del 90.0% y una exactitud global del 90.8% (estimadores y sus intervalos en las tablas RES 8 y 9).

La distribución de la validez diagnóstica por grupos ganglionares sigue de la siguiente forma (*tabla RES 10*):

VALIDEZ DIAGNÓSTICA CIRUGÍA POR ESTACIONES										
ESTACIONES	2R	4R	3	5	7	8	2L	4L	TOTAL	%
VP	6	20	0	5	13	3	0	4	51	55,43
VN	3	7	0	1	3	1	1	2	18	19,56
FP	1	1	0	0	0	0	0	0	2	2,17
FN	0	2	0	1	0	0	0	2	5	5,43
No valorada	1	2	1	3	7	1	0	1	16	17,39
TOTAL	11	32	1	10	23	5	1	9	92	100
Sensibilidad	92,9		n.a.	83,3	100	100	66,7		91,1	
Especificidad	83,3		n.a.	100	100	100	100		90	
Exactitud	90		n.a.	85,7	100	100	77,8		90,8	

Tabla RES 10. VD de la CIRUGÍA según grupos ganglionares.

Operando de un modo similar a como se procedió anteriormente, la inclusión de los pacientes estudiados mediante fibrobroncoscopia indujo un incremento en la sensibilidad de estos estimadores (estimadores y sus intervalos en las *tablas 11 y 12*).

HISTOLOGÍA				
		POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
EXPLORACIÓN QUIRÚRGICA	POSITIVO	72 (74,23%)	2 (2,06%)	75
	NEGATIVO	5 (5,15%)	18 (18,56%)	23
TOTAL		77	20	97

Tabla RES 11. Resultados de la exploración quirúrgica del mediastino en el análisis por estaciones ganglionares con inclusión de los pacientes estudiados mediante FBC.

VALIDEZ DIAGNÓSTICA ESTACIONES GANGLIONARES		
ANÁLISIS POR CIRUGÍA Y FBC		
		IC 95%
SENSIBILIDAD	93,5%	85,7 a 97,2%
ESPECIFICIDAD	90,0%	69,9 a 97,2%
VPP	97,3%	90,7 a 99,3%
VPN	78,3%	58,1 a 90,3%
EXACTITUD	92,8%	85,8 a 96,5%
ODDS RATIO DIAGNÓSTICA	129,6	23,22 a 723,23
Prob. PREPRUEBA	79,4%	---

Tabla RES 12. Validez diagnóstica de la exploración quirúrgica del mediastino en el análisis por estaciones ganglionares con inclusión de los pacientes estudiados mediante FBC. Estimadores e Intervalos de Confianza (IC 95%).

2.2 VALIDEZ DIAGNÓSTICA POR PACIENTES

2.2.1 VALIDEZ DIAGNÓSTICA DE LA PET-TAC POR PACIENTES

El análisis inicial de nuestros datos excluyendo a los pacientes estudiados exclusivamente mediante FBC ofrece los parámetros de validez diagnóstica que se exponen en la *tabla RES 13 y 14*.

VALIDEZ DIAGNÓSTICA POR PACIENTES				
				HISTOLOGÍA
		POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
PET-TAC	POSITIVO	42 (79.25%)	7 (13.21%)	49
	NEGATIVO	1 (1.89%)	3 (5.66%)	4
TOTAL		43	10	53

Tabla RES 13. Resultados de la PET-TAC en el análisis por paciente sin incluir el subgrupo estudiado mediante FBC.

VALIDEZ DIAGNÓSTICA POR PACIENTES		
ANÁLISIS POR PET-TAC		
		IC 95%
SENSIBILIDAD	97,7%	87,9 a 99,6%
ESPECIFICIDAD	30,0%	10,8 a 60,3%
VPP	85,7%	73,3 a 92,9%
VPN	75,0%	30,1 a 95,4%
EXACTITUD	84,9%	0,4 a 12,1%
ODDS RATIO DIAGNÓSTICA	18,0	1,63 a 198,52
Prob. PREPRUEBA	81,1%	---

Tabla RES 14. Validez diagnóstica de la PET-TAC en el análisis por paciente sin incluir el subgrupo estudiado mediante FBC. Estimadores e Intervalos de Confianza (IC 95%).

Si se replica el análisis para la totalidad de nuestra población de estudio, las estimaciones de validez diagnóstica para la PET-TAC ofrecen una sensibilidad del 98,2%, una especificidad del 30%, con una exactitud global del 88,1% (estimadores e intervalos de confianza en las *Tablas RES 15 y 16*).

En siete pacientes del total de nuestro grupo de estudio los resultados ofrecidos por la PET-TAC pueden considerarse como discrepantes o en su caso como errores diagnósticos. Dada las repercusiones que dichos hallazgos pueden tener sobre el trabajo realizado nos permitimos su descripción con cierto detalle.

En un paciente se informó de la existencia de una adenopatía paratraqueal derecha baja (grupo 4R) de dudoso valor patológico en el estudio PET-TAC. Esta duda estaba determinada por la baja tasa de actividad metabólica que presentaba esta lesión (SUV máx: 2,17) y por la

visualización en su seno de un centro graso en las imágenes morfológicas. Si bien la lesión pudiera considerarse como "captante", ambas características indujeron a pensar en un posible origen no neoplásico. A efectos de análisis, toda vez que los resultados de la PET-TAC indujeron el abordaje quirúrgico de dicha estación ganglionar, se ha considerado como una exploración falsamente positiva.

En tres pacientes los resultados ofrecidos por la PET-TAC pudieron considerarse como "falsamente positivos". En los tres casos las lesiones identificadas por la PET-TAC correspondían con captaciones focales hipermetabólicas en los grupos 2R (en un paciente), 4R (en dos pacientes), 4L (en un paciente) y 7 (en un paciente). El SUV máx de dichas lesiones fue: 1.45 (2R), 1.91 (4R), 4.82 (4L) y 2.38 (7), que estaban incluidas en grupos ganglionares biopsiados mediante mediastinoscopia/mediastinotomía. Los resultados histológicos de los mismos describieron la ausencia de actividad tumoral. Una segunda re-evaluación histológica de las muestras a la luz de las discrepancias confirmó la ausencia de actividad tumoral, y del mismo modo tampoco se describió ningún componente inflamatorio sobreañadido relevante.

En los otros tres pacientes restantes la exploración de PET-TAC también mostró lesiones con alta tasa metabólica en los grupos 4R y 5 (SUV máx: 4.08, 2.55 y 10.6 respectivamente), con confirmación de la exéresis de los grupos ganglionares en los que se ubicaban. El resultado histológico de la pieza resecada fue el de antracosis con componente inflamatorio granulomatoso activo en los tres casos.

El único paciente considerado como FN de la cirugía, fue aquél que resultó negativo en la cirugía presentado una afectación N2 clara por técnicas de imagen. El paciente a pesar de una histología negativa fue clasificado oncológicamente como N2 y se trató como tal.

HISTOLOGÍA				
		POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
PET-TAC	POSITIVO	56 (83.58%)	7 (10.45%)	63
	NEGATIVO	1 (1.49%)	3 (4.48%)	4
TOTAL		57	10	67

Tabla RES 15. Resultados de la PET-TAC en el análisis por paciente con inclusión del subgrupo estudiado mediante FBC.

VALIDEZ DIAGNÓSTICA POR PACIENTES		
ANÁLISIS POR PET-TAC		
		IC 95%
SENSIBILIDAD	98,2%	90,7 a 99,7%
ESPECIFICIDAD	30,0%	10,8 a 60,3%
FP	88,9%	78,8 a 94,5%
FN	75,0%	30,1 a 95,4%
EXACTITUD	88,1%	78,2 a 93,8%
ODDS RATIO DIAGNÓSTICA	24,00	2,19 a 263,43
Prob. PREPRUEBA	85,1%	---

Tabla RES 16. Validez diagnóstica de la PET-TAC en el análisis por paciente sin incluir el subgrupo estudiado mediante FBC. Estimadores e Intervalos de Confianza (IC 95%).

2.2.2 VALIDEZ DIAGNÓSTICA DE LAS MANIOBRAS QUIRÚRGICAS DE ESTADIFICACIÓN DEL MEDIASTINO POR PACIENTES

Obrando del mismo modo que para la PET-TAC, se realizaron las estimaciones de validez diagnóstica por paciente para la estadificación quirúrgica mediante mediastinoscopia y/o mediastinotomía, en un primer lugar excluyendo y posteriormente incluyendo los pacientes explorados mediante FBC.

En sentido estricto (véase anteriormente) la valoración macroscópica del cirujano estimó como afecta una estación ganglionar cuya biopsia resultó ser negativa para la presencia de actividad tumoral (resultado falsamente positivo), si bien cabe la posibilidad de que realmente fuera un verdadero positivo en base a los resultados de la segunda fibrobroncoscopia de confirmación. Los estimadores de validez ofrecen una sensibilidad del 88,6%, una especificidad del 88,9%, con una validez global del 86,8% (estimadores e intervalos de confianza en las *Tablas RES 17 y 18*).

En seis casos la mediastinoscopia no evidenció actividad tumoral confirmándose la existencia de la misma en un segundo procedimiento exploratorio (como se mencionó anteriormente, en 4 casos mediante toracotomía, en 2 mediante FBC-EBUS).

Estos pacientes fueron positivos posteriormente con una demora quirúrgica que oscilaba la mínima de 41 y la máxima 118. En todos los casos se confirmó la posible afectación ganglionar que la PET/TAC indicaba, excepto en uno de los casos que se aceptó su positividad por su evolución clínica. Tras la cirugía de estadificación negativa, se determinó la positividad mediante EBUS y toracotomía, comprobándose en estos últimos su irresecabilidad.

VALIDEZ DIAGNÓSTICA POR PACIENTES				
HISTOLOGÍA				
		POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
EXPLORACIÓN QUIRÚRGICA	POSITIVO	38 (71,7%)	1 (1,88%)	39
	NEGATIVO	6 (11,32%)	8 (15,10%)	14
TOTAL		44	9	53

Tabla RES 17. Resultados de la exploración quirúrgica del mediastino en el análisis por paciente sin incluir el subgrupo estudiado mediante FBC.

VALIDEZ DIAGNÓSTICA POR PACIENTES		
ANÁLISIS DE CIRUGÍA		
		IC 95%
SENSIBILIDAD	86,4%	73,3 a 3,6%
ESPECIFICIDAD	88,9%	56,5 a 98,0%
VPP	97,4%	86,8 a 99,5%
VPN	57,1%	32,6 a 78,6%
EXACTITUD	86,8%	75,2 a 93,5%
ODDS RATIO DIAGNÓSTICA	50,67	5,34 a 480,78
Prob. PREPRUEBA	83,0%	---

Tabla RES 18. Validez diagnóstica de la exploración quirúrgica del mediastino en el análisis por paciente sin incluir el subgrupo estudiado mediante FBC. Estimadores e Intervalos de Confianza (IC 95%).

Si en este análisis se incluyen además los pacientes estudiados exclusivamente mediante fibrobroncoscopia (14 pacientes considerados como verdaderos positivos) se obtiene un incremento relativo de la exactitud diagnóstica global de ambos procedimientos (estimadores e intervalos de confianza en las *Tablas RES 19 y 20*).

VALIDEZ DIAGNÓSTICA POR PACIENTES				
<i>HISTOLOGÍA</i>				
		POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
EXPLORACIÓN QUIRÚRGICA Y FBC	POSITIVO	52 (77,6%)	1 (1,49%)	53
	NEGATIVO	6 (8,95%)	8 (11,94%)	14
TOTAL		58	9	67

Tabla RES 19. Resultados de la exploración quirúrgica del mediastino en el análisis por paciente con inclusión d el subgrupo estudiado mediante FBC.

ANÁLISIS POR CIRUGÍA Y FBC		
		IC 95%
SENSIBILIDAD	89,7%	79,2 a 95,2%
ESPECIFICIDAD	88,9%	56,5 a 98,0%
VPP	98,1%	90,1 a 99,7%
VPN	57,1%	32,6 a 78,6%
EXACTITUD	89,6%	80,0 a 94,8 %
ODDS RATIO DIAGNÓSTICA	69,33	7,35 a 653,34
Prob. PREPRUEBA	86,6%	---

Tabla RES 20. Validez diagnóstica de la exploración quirúrgica del mediastino en el análisis por paciente con inclusión del subgrupo estudiado mediante FBC. Estimadores e Intervalos de Confianza (IC 95%).

2.3. ANÁLISIS DE CASOS DISCREPANTES

Al igual que en el análisis de validez diagnóstica por pacientes, las discrepancias o errores de cualquiera de los dos procedimientos poseen relevancia sobre los objetivos propuestos en este trabajo. Tal y como entonces se procedió, se realiza a continuación el análisis de dichas discrepancias, que han correspondido con las siguientes situaciones:

1. Grupos ganglionares en la que la PET-TAC diagnosticó la existencia de actividad tumoral, con un resultado histológico final de ausencia de la misma, es decir, estaciones falsamente positivas para la PET-TAC (véase *tabla RES 3*).

2. En un paciente la PET-TAC determinó la existencia de una afectación ganglionar en el grupo G5 (SUV máx: 10,6; 1,4 cm). La valoración macroscópica de la lesión en el momento de la cirugía no hizo pensar la positividad de la misma. La adenopatía obtenida fue informada como ganglio de la ventana aortopulmonar, con ausencia de infiltración neoplásica y presencia de histiocitosis sinusal con antracosis.

El paciente rechazó la intervención quirúrgica y la evolución clínica e iconográfica del paciente, en un control evolutivo realizado dos meses después, evidenció la progresión de la enfermedad a nivel del mediastino, corroborándose la estadificación N2 establecida por los procedimientos de imagen. El paciente fue clasificado y tratado como un estadio IIIB.

Es decir, en base al resultado histológico la lesión pudiera considerarse como falso positivo de la PET-TAC, sin embargo la evolución de la lesión sugiere que correspondía con un verdadero positivo de la PET-TAC y un falso negativo de la histología y de la cirugía.

3. Existe un tercer subgrupo de estaciones discrepantes que corresponden a estaciones sobre las que no se poseía información previa de la PET-TAC (es decir, pudieran considerarse como negativas), en las que tras su exéresis en la exploración quirúrgica reglada se determinó la presencia de infiltración tumoral, y por lo tanto estaciones falsamente negativas para la PET-TAC.

Como se comentará posteriormente estos hallazgos (apartado DIS 3.1) condicionan los parámetros de validez diagnóstica estimados por estaciones ganglionares, sin embargo no modificaron el resultado en lo referente al análisis por pacientes ya que éstos fueron correctamente estatificados como N2 en base a la afectación de otras estaciones ganglionares.

A modo de resumen, en la *tabla RES 21*, se exponen tanto por pacientes como por estaciones ganglionares, las discrepancias antes referidas, así como la posible interpretación de las mismas.

Paciente	Grupo	RESULTADO FINAL	PET/TAC	QCA	TIPO HISTOLÓGICO	RESUMEN HC
3XXXX3*	4L	NEGATIVO	FP	VN	Epidermoide Periférico	La PET-TAC identificó únicamente una adenopatía en 4L, se realiza por ello mediastinoscopia que resulta negativa. Cuando el paciente es sometido a toracotomía se confirma afectación mediastínica en nivel 8. La mediastinoscopia (PET dirigida) pudo errar en el nivel ganglionar examinado.
	8	POSITIVO	FN	VP		
3XXXX8	7	POSITIVO	FN	VP	CPNCP Periférico	Tumor muy indiferenciado en LSD (paratraqueal). En toracotomía existe infiltración en grupos 7,5,8 y 4L adyacentes a tumor. Sin información en PET-TAC (FN).
	5	POSITIVO	FN	VP		
	8	POSITIVO	FN	VP		
	4L	POSITIVO	FN	VP		
3XXXX9	7	POSITIVO	FN	VP	Adenocarcinoma Central	Demora quirúrgica de 103 d (entre PET-TAC (-) para afectación mediastínica y toracotomía) ¿Progresión de la enfermedad.
4XXXX3	4L	POSITIVO	VP	FN	Microcítico Central	En PET-TAC afectación de 2R (x2) y 4L altamente sugerentes de malignidad por su tamaño (1.11, 1.6, 2.6 cm) y metabolismo (SUV: 9.11, 10.8; 4,13). Resultado de MDC negativo para todas ellas. En FBC posterior se biopsia 4L que resultó positiva para malignidad. Probables FN de MDC. Duda razonable de si las otras adenopatías paratraqueales derechas estaban afectadas o no.
	2R	NEGATIVO	FP	FP		
5XXXX1	7	POSITIVO	FN	VP	Epidermoide Central	FN de PET-TAC. Demora quirúrgica, en este caso de 43 días.
6XXXX0	4L	POSITIVO	VP	FN	Adenocarcinoma Periférico	El resultado del PET-TAC no fue confirmado por mediastinoscopia que informó de resultado negativo para afectación tumoral en adenopatía 4L. Finalmente, este hallazgo se confirma mediante la realización de EBUS.
8XXXX2*	4R	NEGATIVO	FP	VN	CPNM Periférico	PET-TAC informó probable afectación mediastínica por la existencia de una adenopatía 4R (pese a tamaño no significativo: 0.90cm) con alta tasa metabólica (SUV:2,86). Ni MDC ni toracotomía posterior (cirugía con intención radical) corroboraron dicha afectación. Tampoco la evolución clínica de este paciente ha confirmado dicha posibilidad. En la actualidad libre de enfermedad.
9XXXX2*	5	POSITIVO	VP	FN	Adenocarcinoma Periférico	El estudio PET-TAC informó de probable afectación mediastínica en nivel 5 por aumento de tasa metabólica (SUV: 10.63) y tamaño (1.4 cm). Pese al resultado negativo de la mediastinoscopia realizada, se asume en comité de expertos que el paciente es N2. Su evolución clínica se ajusta a esta asunción.
1XXXXX1	4R	POSITIVO	VP	FN	Epidermoide Periférico	El estudio PET-TAC describe dos adenopatías: 4R (SUV: 3,23; 0,5 cm) y 7 (SUV: 5; 0,6 cm). La MDC fue negativa 4R, se desestima acceder a 7. La toracotomía posterior confirma la positividad de los hallazgos descritos en el estudio PET/TAC.
1XXXXX8	4R	NEGATIVO	VP	FN	Epidermoide Central	El estudio PET-TAC informa de adenopatía 4R sugerente de malignidad, hallazgo no confirmado

						en mediastinoscopia pero sí en la toracotomía posterior.
1XXXXX4*	4R	NEGATIVO	FP	VN	CPNM Periférico	PET-TAC informó de probable afectación mediastínica por adenopatía 4R (SUV: 4.08; 0.90cm). Ni MDTM ni la toracotomía realizadas ratificaron dicha afectación. Paciente libre de enfermedad en el momento actual.
1XXXXX2	7	POSITIVO	FN	VP	Epidermoide Central	FN de PET-TAC. Demora quirúrgica: 33 d.
1XXXXX9	2R	POSITIVO	FN	VP	Adenocarcinoma Periférico	La PET-TAC no menciona 2R. Se biopsia reglada con resultado positivo. Pudiendo pertenecer a 4R (VP).
	4R	POSITIVO	VP	VP		
1XXXXX2	4R	NEGATIVO	FP	FP	Epidermoide Central	PET-TAC informa de adenopatía 4R sugerente de malignidad (SUV:1,75; 1,4 cm). Hallazgo no confirmado en MDC ni en la toracotomía posterior.
1XXXXX6	4L	NEGATIVO	FP	VN	Microcítico Periférico	PET-TAC informa de adenopatía 4L sugerente de malignidad (SUV:5.09; 2 cm). Hallazgo no confirmado en MDC ni en toracotomía posterior.
	8	POSITIVO	FN	VP		FN de PET-TAC. Demora quirúrgica: 89 días.
1XXXXX8	4R	NEGATIVO	FP	VN	Epidermoide Periférico	PET-TAC informa de adenopatías 4R y 7 sugerentes de malignidad (SUV: 1.91; 1,10 y SUV: 2,38; 1,10cm). No fueron confirmados en MDC ni en toracotomía posteriores.
	7	NEGATIVO	FP	VN		
1XXXXX5*	4R	NEGATIVO	FP	VN	Epidermoide Periférico	PET-TAC informa de adenopatía 4R sugerente de malignidad (SUV:3.17; 0.9 cm). Hallazgo no confirmado en MDC ni en la toracotomía posterior.
1XXXXX0*	4R	NEGATIVO	FP	VN	Epidermoide Periférico	PET-TAC informa de adenopatía 4R sugerente de malignidad (SUV:2.55; 0.8 cm). Hallazgo no confirmado en MDC ni en la toracotomía posterior.

Tabla 21 RES. Casos discrepantes por pacientes y estaciones ganglionares.

*: Estación ganglionar considerada FP, que coincide con un paciente considerado como FP.

VP: verdadero positivo.

VN: verdadero negativo.

FP: falso positivo.

FN: falso negativo.

3. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES SEMICUANTITATIVAS: SUV máx Y TAMAÑO DE LA LESIÓN.

Acorde a su naturaleza las variables semicuantitativas (SUV máx y tamaño de la adenopatía) han sido susceptibles de un tratamiento analítico específico. De este modo se ha observado que las adenopatías en las que se comprobó histológicamente la existencia de actividad tumoral, mostraron un tamaño medio significativamente superior ($p < 0.01$) a las estaciones consideradas como negativas para dicha afectación (1.56 ± 1.28 frente a 0.50 ± 0.35).

Cuando la totalidad de las adenopatías de las que se dispone información se subdivide en base al tamaño ganglionar ($>$ o $<$ de 10mm), no se ha observado una proporción diferente de aciertos o errores entre ambos subgrupos.

Del mismo modo, las adenopatías tumorales evidenciaron un aumento significativo de su actividad metabólica respecto a las adenopatías negativas. El SUV máximo medio de las estaciones infiltradas fue de 7.25 (± 6.8) frente a 1.8 (± 0.97) ($p < 0.01$).

El análisis de correlación entre ambas variables mostró un índice de correlación de Pearson de 0.661 ($p < 0.001$).

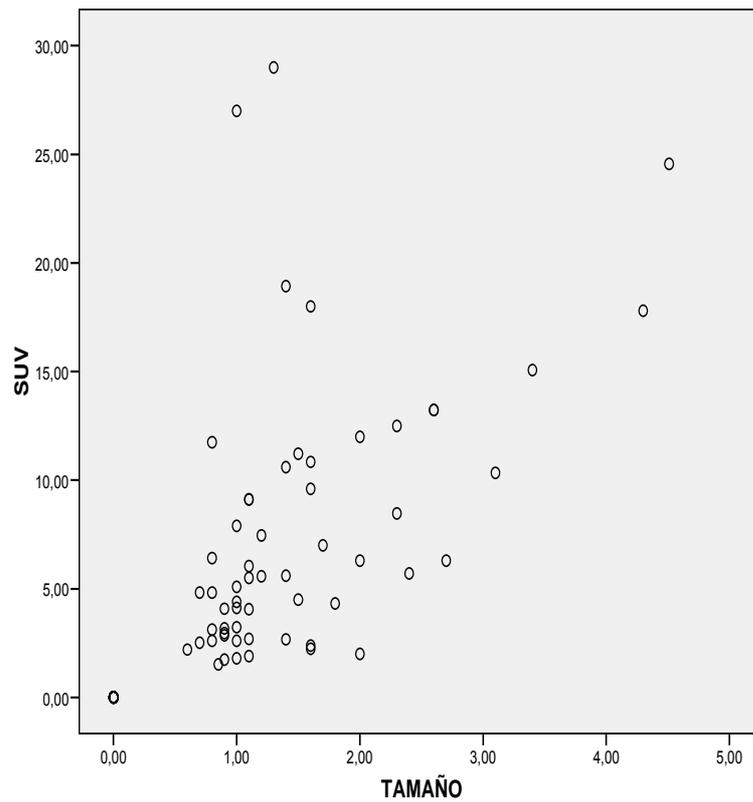


Figura RES 2. Correlación entre tamaño de la lesión y tasa metabólica (SUVmáx).

Estos resultados se modifican discretamente con la eliminación de los valores extremos de ambas variables, ofreciendo un índice de correlación de Pearson de 0.731 ($p < 0.001$).

3.1 ANALISIS DE CURVAS ROC

Si en el grupo de estaciones de las que se dispone de la información completa se analiza el tamaño de las lesiones acorde al modelo de curvas ROC, se obtiene un área bajo la curva de 0,716, con un valor de corte de 1,05 que ofrece una sensibilidad del 52,5% y una especificidad del 82,6% (figura RES 3).

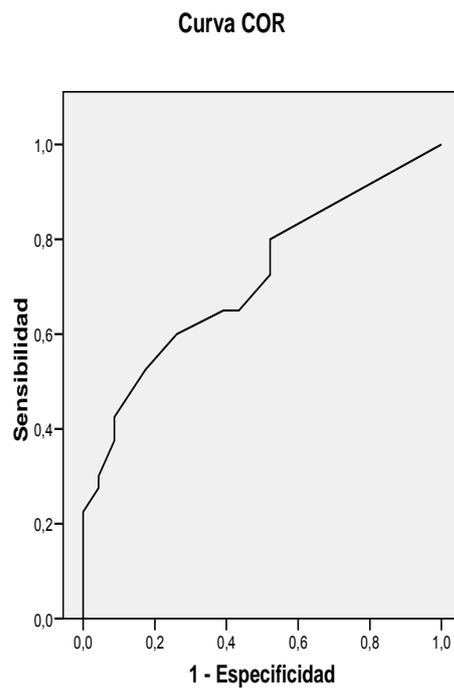
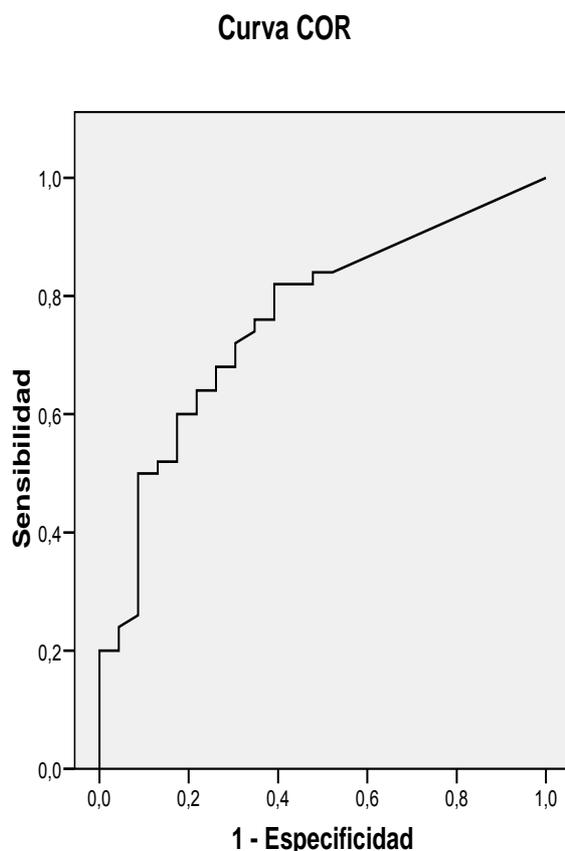


Figura RES 3. Tamaño de la lesión. Análisis mediante curva ROC.

Si este análisis mediante el modelo de curvas ROC se reproduce para los valores del SUV máximo, la curva obtenida ofrece un área bajo la curva de 0.79, con un valor de corte de SUV máx: 1.95 (Sensibilidad: 83.6% y Especificidad: 60.9%).



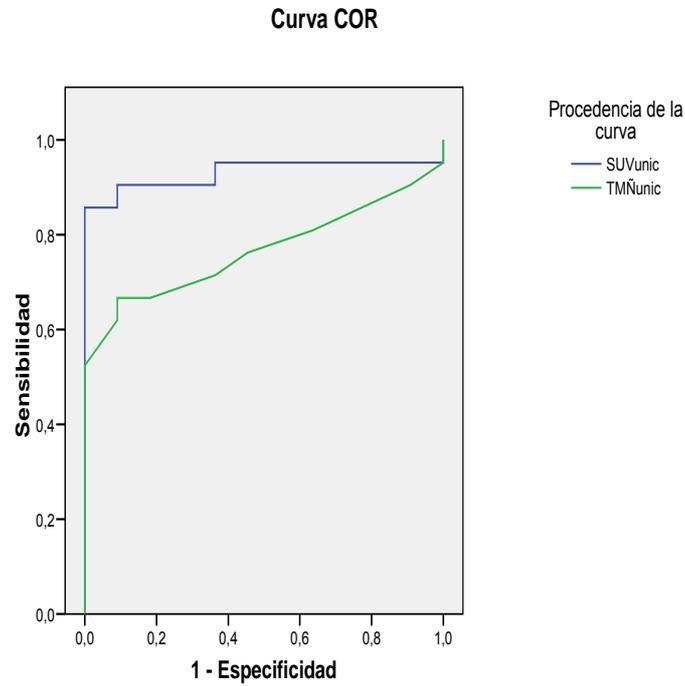
Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Figura RES 4. Tasa metabólica (SUVmáx). Análisis mediante curva ROC. Población.

Como se expondrá a continuación, del análisis de nuestros resultados se ha identificado un subgrupo de pacientes de especial interés, constituido por 24 casos en los que existían hallazgos exclusivamente en una estación ganglionar. Si se realiza el análisis antes descrito en este subgrupo de pacientes se obtienen unos resultados discretamente diferentes. El tamaño de las adenopatías infiltradas tumoralmente es significativamente superior al de las adenopatías benignas: $1,8 \pm 1,05$ frente a $1,07 \pm 0,21$ ($p=0,01$). Este hallazgo también se observa para la tasa metabólica de las estaciones infiltradas (SUV máx $8,08 \pm 5,27$) respecto a las no infiltradas (SUV máx: $2,87 \pm 0,62$) ($p=0,03$).

Del mismo modo el análisis de ambas variables mediante el modelo de curvas ROC (*figura RES 5*) muestra para el tamaño un área bajo la curva de 0,77, con un valor de corte de 1,55 (sensibilidad: 69%; especificidad:

100%), y para el SUV máx un área de 0,93 con un valor de corte de 4,1 (sensibilidad: 81%; especificidad: 100%).



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Figura RES 5. Tamaño y tasa metabólica (SUVmáx), Análisis mediante curvas ROC en el subgrupo de pacientes con lesión única.

4. SUBGRUPOS CLÍNICOS

Cuando se analizan de modo global nuestros resultados (con especial atención a los errores de estadificación o a las discrepancias entre procedimientos) en función de la situación clínica de los pacientes y de las posibles actitudes terapéuticas se pueden establecer tres subgrupos relativamente diferentes:

a) En primer lugar existe un subgrupo de pacientes que pueden considerarse bajo el epígrafe de extensión mediastínica masiva.

Siete pacientes de nuestro grupo de estudio han mostrado esta forma de presentación, no registrándose ningún error diagnóstico de la PET-TAC en él.

b) Pacientes con hallazgos en varias estaciones ganglionares:

Esta situación clínica ha sido presentada por un total de 22 pacientes. En este subgrupo se albergan la proporción principal de los errores diagnósticos de la PET-TAC, tanto en el sentido de exploraciones falsamente positivas como negativas (véase tabla RES 21).

Cabe mencionar entre éstos al paciente 3XXXXX8, que correspondió con un tumor paratraqueal muy indiferenciado con extensión ganglionar en grupos 7, 5, 8 y 4L sin información previa en la PET-TAC (falsamente negativa tanto para el paciente como para las cuatro estaciones ganglionares implicadas). Dado que en este paciente la demora quirúrgica fue exclusivamente de 30 días, la interpretación más probable de este error pudiera ser la proximidad de las estaciones a la masa principal.

c) Pacientes con hallazgos en una única estación ganglionar.

En esta situación clínica se encuentran 24 pacientes de nuestra población de estudio. Un paciente de este grupo mostró ser falsamente negativo, justificándose dicho error en una posible elevada demora quirúrgica (103 días). Igualmente, en este subgrupo se encuentran cuatro pacientes considerados falsamente positivos. En todos ellos la estación

problema fue el grupo 4R y correspondían con lesiones subcentimétricas con un SUV máx leve-moderado (SUV máx/tamaño: 2,86/ 0,9; 4,08/0,9; 3,17/0,9; 2,6/0,8).

El resto de los pacientes se han considerado verdaderos positivos. Las estaciones ganglionares implicadas mostraban un franco incremento de tasa metabólica (promedio de SUV máx: $7,17 \pm 3,61$ [1,74-11,75]) y de tamaño (diámetro $1,42 \text{ cm} \pm 0,78$ [0,7-3,10]).

Si esta información se aúna con la procedente del análisis semicuantitativo permite establecer a su vez dos subgrupos diferentes:

Por un lado estarían las adenopatías con un aumento moderado o sin un aumento franco de tamaño y con tasas metabólicas relativamente leve-moderadas. En este subgrupo se acumulan la mayor parte de los errores diagnósticos de los pacientes con estaciones únicas.

Por otro lado estarían las adenopatías con una alta tasa metabólica (SUV máx > 4,1), a su vez aumentadas de tamaño (>15,5 mm) en la que es poco probable la existencia de un falso positivo.

DISCUSIÓN

1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

1.1 EDAD, SEXO, FACTORES ETIOLÓGICOS Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En términos generales nuestra población ha demostrado ser semejante a las descritas por otros autores en el contexto del CB. En la mayoría de ellas se refiere una mayor proporción de pacientes del sexo masculino y una media de edad en torno a los 55 años¹³⁹.

Al igual que en otros trabajos, en la población general de nuestra área sanitaria se ha observado un incremento en el porcentaje de mujeres afectas de CB¹⁴⁰, sin embargo, esta tendencia epidemiológica no se ha corroborado en nuestra serie, en la que existe una clara predominancia del sexo masculino (superior al 90%). Coincidimos con Gazdar y Thomas^{6,7}, en que una probable explicación a esta discrepancia asiente en razones de índole sociocultural debido a una tardía incorporación de la mujer al hábito tabáquico en nuestro entorno^{6,7,140}.

Del mismo modo, la edad de nuestro grupo es ligeramente superior a la descrita. Una posible interpretación a este hecho puede ser la hiperselección de los pacientes, que contempla el diagnóstico inicial del CB en una fase relativamente avanzada de su proceso (pacientes en estadio IIB y afectación N2)¹³⁹.

Un dato que desafortunadamente sigue siendo constante es la existencia de una exposición activa al tabaco como factor común en todos los pacientes registrados. No sorprende por tanto esta coincidencia con las series generales de carcinoma broncogénico, confirmando este hábito como factor etiológico principal¹³⁹. Pese a que existe una literatura creciente^{23b} de la importancia de la exposición al radón como factor de riesgo para la aparición del cáncer broncopulmonar, en ningún paciente de nuestra serie existía información específica al respecto en su historia clínica.

Al igual que en la mayoría de las series, la manifestación clínica de inicio en nuestra población ha sido de predominio respiratorio y de índole inespecífica: disnea, tos, esputo hemoptoico, síndrome constitucional...¹⁴⁰, y en una pequeña proporción el diagnóstico se ha realizado en el estudio de otros procesos en pacientes asintomáticos^{22,25}.

1.2 LOCALIZACIÓN TUMORAL

Nuestra serie también confirma al pulmón derecho como la localización más frecuente, y dentro de él, también coincidimos en la repetida presentación, al igual que el resto de series, del lóbulo superior derecho^{141,142,143}. Este hallazgo ya ha sido clásicamente recogido en la mayoría de las guías epidemiológicas sobre carcinoma broncogénico¹⁹, pudiendo atribuirlo a la situación anatómica y características del árbol bronquial.

Con independencia del predominio hemilateral de las lesiones, en nuestra población de estudio la mayor parte de las mismas han asentado en territorios relativamente periféricos. Coincidimos con la interpretación realizada por Martín Nicolás¹⁴⁴, en que esta localización cursa larvadamente de modo asintomático o con una clínica inespecífica, permitiendo de este modo un periodo de crecimiento tumoral relativamente largo, previo a la posibilidad de diagnóstico. A su vez, esta progresión relativamente avanzada de la enfermedad tendría mayor probabilidad tanto de extensión mediastínica como de indiferenciación tumoral²⁰⁰. Nuestra serie corrobora estos hallazgos. Hasta en un 79% de nuestros pacientes mostraron una localización periférica, que clínicamente fue anodina o inespecífica en el 30% de ellos, y a su vez indiferenciado²⁰⁰.

A este menester, cabe mencionar cierta discrepancia con la literatura disponible. La mayoría de los grupos mencionan la preferencia de la variante adenocarcinoma del CB por asentar en campos periféricos^{9,10}, sin embargo, la variante histopatológica más frecuente de nuestro trabajo en dicha localización (y en general), ha sido el carcinoma epidermoide. Carecemos de una interpretación definitiva de este hallazgo.

En nuestra serie no se aprecia la tendencia general de un incremento en la variante adenocarcinoma respecto a la variante epidermoide mencionada por otros grupos¹⁴⁵, aunque esta tendencia sí se ha constatado en la población general de nuestro entorno¹⁴⁶.

Pese al marcado sesgo inducido por los criterios de selección (hallazgos radiológicos) la proporción de carcinoma microcítico de nuestra serie (7.46%) es similar a la de la población general de nuestro medio, a su vez similar a la descrita por el sistema de recogida de datos de la SEER americana (*Survival Epidemiology End Results*)¹⁴⁷. Sí es cierto, que este valor es inferior (cercano a la mitad), de lo recogido en algunos trabajos^{31-31b}.

Recientes estudios dirigen la atención de los diferentes grupos de investigación hacia el grado de diferenciación tumoral como posible variable con interés pronóstico, con impacto directo sobre la supervivencia, o como modulador de la propia actitud terapéutica¹⁴⁸. En nuestra población de estudio no ha sido posible obtener esta información en una proporción considerable de pacientes (53.73%), sin conocer la razón última de esta ausencia de datos, aunque posiblemente asiente en la variabilidad en la cantidad de muestra tisular recogida. De los pacientes en los que se había registrado dicha información existe una gran proporción de formas muy indiferenciadas, en general muy superior a la descrita en otras series¹²⁷. No parece razonable asumir que los pacientes en los que dicha información está ausente correspondían a formas menos indiferenciadas de la enfermedad.

Radiológicamente nuestra población no ha diferido de lo ya conocido^{22,33}. En la mayoría de nuestros pacientes el hallazgo radiológico fue una masa o un nódulo pulmonar espiculado. Estos hallazgos no sorprenden en base a lo antedicho, es decir, lesiones periféricas, clínicamente inespecíficas lo que permite un relativo avance de la enfermedad, con extensión adenopática. Toda vez que el criterio de inclusión "*princeps*" de este trabajo ha sido la estadificación radiológica del paciente (estadio N2), carece de sentido profundizar en estos aspectos.

2. DEMORA QUIRÚRGICA

Aparentemente el tiempo de demora quirúrgica de nuestro grupo de estudio pudiera parecer relativamente elevado (55 días), razón por la cual nos permitimos analizar este resultado con cierto detenimiento. Aunque este tiempo no discrepa de modo relevante con lo descrito por otros grupos¹⁴⁹, e incluso tampoco lo hace con las recomendaciones y guías al uso^{149,150,151}, en nuestro medio ha encendido algunas señales de alarma.

Bajo el epígrafe de tiempo de demora quirúrgica se aloja la sumatoria de todos los pasos intermedios desde el diagnóstico de CB hasta la cirugía de estadificación: curso administrativo en pacientes derivados, citación para procedimientos diagnósticos complementarios, disponibilidad de quirófano... En el intento de unificar este periodo, nuestro equipo de investigación eligió la realización de la PET-TAC como momento inicial del mismo. La dilación de este intervalo en algunos pacientes de nuestro grupo de estudio se ha planteado como una posible interpretación de las "discrepancias" observadas entre los procedimientos empleados. Es decir, la existencia de lesiones no descritas por la TAC o por la PET-TAC que se hacen evidentes en la exploración quirúrgica del mediastino. Esto es, se magnifica el efecto de las posibles exploraciones "falsamente negativas", cuando probablemente el sustrato de esta discordancia sea la progresión de la propia enfermedad. Evidentemente esta interpretación no puede ser más que una conjetura, y de algún modo se realiza en una dirección contraria a la propuesta por González Aragoneses en su trabajo²⁰¹, en la que este intervalo de tiempo (en su serie el último punto de análisis es >60 días, con 34 pacientes por encima de los 154 días) no induce un claro efecto al menos sobre la supervivencia de la enfermedad. Desafortunadamente la comparabilidad con nuestra serie está considerablemente limitada, ya que de esta serie es excluyen los pacientes en estadios III-IV de la enfermedad.

Acaso en otras entidades oncológicas, o en otros estadios del propio CB, las reflexiones que aquí se hacen pudieran realizarse en otros términos, pero la impresión del grupo investigador es que este tiempo es relativamente elevado en el estadio de la enfermedad que nos atañe, pudiendo repercutir de modo directo no sólo en la validez de los

procedimientos diagnósticos, sino también en el impacto terapéutico sobre el paciente. Pese a que el diseño de nuestro estudio no nos permite alcanzar ninguna conclusión definitiva a este respecto, en el sentir del grupo de investigación es, cuando menos, loable cualquier esfuerzo en minimizar este intervalo^{151,152}.

3. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Cuando este trabajo se concibió (y tal y como se ha expuesto anteriormente) su objetivo era obtener información acerca de la validez de la PET-TAC en la correcta estadificación de pacientes N2. Esta información a su vez podría aportar luz indirecta acerca de la confianza en la misma como procedimiento de estadificación único y plantear la pertinencia o no de considerar la exploración quirúrgica del mediastino en fases más avanzadas del proceso asistencial (en concreto como herramienta para la valoración de la respuesta al tratamiento quimioterápico), asentando sobre dicha exploración quirúrgica la toma de decisiones acerca de la posibilidad de realizar una cirugía de rescate con intención curativa.

Bajo este entorno se planteó el diseño metodológico más adecuado y se procedió a su puesta en marcha. Al igual que en otras situaciones médicas, la implantación de un esfuerzo multidisciplinar de abordar de modo sistemático un aspecto nosológico concreto, ha modificado sin posibilidad de "marcha atrás" no sólo el protocolo asistencial, sino también el protocolo de investigación propuesto inicialmente: los resultados ofrecidos por un procedimiento (la PET-TAC) inferían de modo directo sobre el otro (la exploración quirúrgica del mediastino).

Este hecho ha inducido en nuestra serie dos sesgos importantes:

- a) De una parte se ha roto el principio de independencia necesario para la comparación de procedimientos diagnósticos.

La metodología propuesta inicialmente en este trabajo partía de la realización de una exploración quirúrgica del mediastino de modo reglado, sin embargo el desarrollo de este trabajo ha acabado sentando el empleo de la PET-TAC como herramienta para realizar un abordaje dirigido a las lesiones de alta sospecha de infiltración tumoral, especialmente en pacientes de riesgo quirúrgico.

b) Por otro lado, se ha incluido un marcado sesgo de verificación, no tanto sobre las lesiones potencialmente "positivas" para infiltración tumoral, sino sobre las estaciones ganglionares "negativas". Este sesgo ha tenido repercusiones inmediatas sobre los estimadores dependientes de la "ausencia de enfermedad", especialmente sobre la especificidad y principalmente de la PET-TAC.

Una razón para ello puede ser estrictamente de índole moral, y parte de cuestionar la pertinencia o no de un abordaje invasivo de una estación en la que no existe sospecha alguna de infiltración tumoral, con el consiguiente incremento en la morbi- mortalidad que este acto conlleva. Una discusión más amplia de los aspectos que aquí se mencionan puede consultarse en el apartado pertinente de esta discusión.

Con independencia de su exposición explícita o no, este sesgo no es infrecuente en el contexto clínico que nos atañe y se puede constatar en publicaciones de prestigio irrefutable como el propio Chest¹²⁸ en el que la comparación de la PET-TAC respecto a la EBUS se realiza considerando como criterio de inclusión los resultados de la propia PET-TAC (evidentemente, los resultados obtenidos por la EBUS superan a la PET-TAC).

Sin ánimo de justificar las severas limitaciones metodológicas de nuestro trabajo, las mismas proceden de la praxis clínica diaria y de algún modo suponen el reflejo del quehacer cotidiano, con sus ventajas e inconvenientes. Si bien desde el punto de vista puramente "metodológico" ambos sesgos no invalidarían de modo categórico nuestros resultados, sí invitan a su empleo e interpretación con prudencia. Junto a este hecho, la opinión del grupo de investigación es que pese a los sesgos mencionados y a las limitaciones expuestas (y que se discutirán detenidamente en cada apartado), en el transcurso de este trabajo se ha obtenido una información de calidad que a nuestro juicio posee inmediatas repercusiones clínicas. Esta información procede no tanto de los "aciertos" de los procedimientos que se analizan (confirmar la extensión tumoral sospechada) sino de las propias "discrepancias" o "errores" de uno y otro: la imagen funcional con PET-TAC y la exploración quirúrgica del mediastino.

Obligatoriamente, otra apreciación de índole metodológica debe de hacerse referente a la alta prevalencia de enfermedad estimada en nuestra serie (76,3 en el análisis por paciente y 79,6% en el análisis por estación ganglionar). Evidentemente esta alta prevalencia viene determinada por los propios criterios de inclusión de la población de estudio: existe una alta sospecha (o confirmación) de enfermedad tumoral y existe un diagnóstico radiológico de la posible afectación ganglionar. Cuando se trata de interpretar los resultados obtenidos, evidentemente los estimadores de enfermedad "positiva" (sensibilidad y valor predictivo positivo) suelen ser, en general, mejores y con intervalos de confianza más estrechos. No puede decirse lo mismo de los estimadores de ausencia de enfermedad. De algún modo, estas consideraciones (alta prevalencia de enfermedad, sesgos metodológicos, y análisis de las discrepancias) constituyen el hilo conductor de la discusión que se desarrolla a partir de aquí. A excepción de lo que se mencione en cada apartado específicamente, los comentarios (y cifras) que se exponen hacen referencia a la discusión de nuestros resultados en el análisis por paciente.

3.1 VALIDEZ DIAGNÓSTICA DE LA PET/TAC

Cuando se investiga desde el punto de vista bibliométrico la validez diagnóstica de la PET en la estadificación del CB se observa la existencia de una profusa literatura médica afín¹⁶⁰⁻¹⁶² literatura que asienta las bases de la sustancial mejora que la incorporación de la FDG-PET aporta sobre el protocolo de estadificación convencional basado en la TAC, tanto en forma de metanálisis^{163,164,165} como de revisión crítica¹⁶⁶. En los últimos cinco años esta literatura se ha ido focalizando entre otros aspectos en la utilidad del procedimiento en la estadificación mediastínica, especialmente con el empleo de los equipos multimodalidad PET-TAC^{132,167}. Un reciente metanálisis en este sentido¹³² puede servir de punto de partida para contrastar nuestros resultados con los expuestos por otros autores, la *tabla DIS 1* puede servir de hilo conductor en la presente discusión.

La mayoría de las series de revisión exponen unos rangos de estimadores relativamente amplios y se constata una relativa heterogeneidad amplia entre estudios ($I^2 > 50\%$ en todos los estimadores)¹³². En estos intervalos, por tanto, no sorprende que nuestros resultados no sean excesivamente discrepantes, con la salvedad de una especificidad inferior a la reportada. De este modo, este metanálisis en la evaluación por paciente estima una sensibilidad agregada de 76%, y una especificidad de 88% y una Odds Ratio diagnóstica de 22 con unos resultados similares en la valoración por estación ganglionar (*Tabla DIS 1*). De algún modo estos resultados no sorprenden y a su vez se asemejan a los descritos por otros artículos de revisión¹⁶⁸.

AUTORES	Diseño	Clasificación	Pacientes N2 Estaciones ganglionares	No. N2	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	Precisión (%)
2011 SIT (125)	Retrospectivo 1,2,3 SUV máx. 2.5	Pacientes	107	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a
		estaciones	249	157	52	86	45.5	88.7	79.6
2010 TASCI (126)	Retrospectivo 1,2,4 SUV máx. 2.5	Pacientes	127	127	88.8	81.6	44.4	97.8	82.6
		Estaciones	826	606	94.7	75	69.2	96	82.3
2009 BILLÉ (127)	Retrospectivo 1,2 visual	Pacientes	159	30	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a
		Estaciones	1001	696	47.8	98.6	71	96.4	95.3
2009 HWANGBO (128)	Prospectivo 1,2 SUV máx. 2.5	Pacientes	117	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a
		Estaciones	99	99	70	59.8	37.5	85.2	62.4
2009 SANLI (129)	Prospectivo 1,2,4 SUV máx. 2.5	Pacientes	78	78	81.8	89.5	56.3	96.8	88.5
		Estaciones	397	265	34.6	88.8	64.2	70.1	69
2009 PERIGAUD (130)	Prospectivo 1 SUV máx. 3	Pacientes	51	51	40	85	40	85.4	76.5
		Estaciones	146	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a
2008 MELEK (131)	Prospectivo 1,2,3 SUV máx 2.5	Pacientes	170	47	74	73	55	87	74
		Estaciones	687	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a
2008 YANG (132)	Retrospectivo 1 SUV máx.2.5	Pacientes	122	29	72	89	62.1	92.5	85.2
		Estaciones	639						
2007 AL SARRAF (133)	Retrospectivo 1,2,3 SUV máx.2.5	Pacientes	206	61 N2-3	47.5	97.7	70.6	94.1	92.4
		Estaciones	1145						
2007 LEE (134)	Prospectivo 1,2,3 Visual	Pacientes	126	22 N2-3	86	81	56	95	82
		Estaciones	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a
2007 BRYANT (135)	Prospectivo 1,2,4 SUV máx.2.5	Pacientes	397	143	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a
		Estaciones	1252	154	91.6	85.5	79.9	94.2	87.9
2007 YI (136)	Retrospectivo 2,3 SUV máx.2.5	Pacientes	143	34	56	100	100	88	90
		Estaciones	453	50	44	99	85	93	93
2006 CERFOLIO (137)	Prospectivo 1,2,3,5 SUV máx.2.5	Pacientes	383	184	76	64	47	86	67
		Estaciones	234	234	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a
2006 KIM (138)	Prospectivo 1,2 Visual	Pacientes	150	34	47	100	100	87	88
		Estaciones	568	55	42	100	100	94	94
Presente serie	Prospectivo 1,2,3,4,5 1.92	Pacientes	67	67	97.7	30	85.7	75	84.9
		Estaciones	77	68	82.5	50	82.5	50	74.0

Tabla DIS 1. Metaanálisis validez diagnóstica de la PET/TAC en afectación N2.

AUTORES	GRUPOS	Pacientes N2 - Estaciones ganglionares N2	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	Precisión (%)
2003 KIMURA (153)	Pacientes	125	85	100	100	61.9	94.4
	Estaciones	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a
2003 LARDINOIS (154)	Pacientes	181	87	100	-	-	-
	Estaciones	59	56	73	-	-	47
2003 VENNISAC (155)	Pacientes	55/154	80.9	100	100	59.3	85
	Estaciones	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a
2003 CHOI (156)	Pacientes	291	44	100	-	-	-
	Estaciones	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a
2002 GÜRSES (157)	Pacientes	67	40	100	-	92.4	-
	Estaciones	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a
1999 HAMMOUD (158)	Pacientes	442/1745	85	100	-	-	-
	Estaciones	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a
1999 EBNER (159)	Pacientes	42/116	76.7	100	100	87	83.3
	Estaciones	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a
2011 Presente serie	Pacientes	53	86,4	88,9	97,4	57,1	86,8
	Estaciones	76	91,1	90	96,2	78,3	90,8

Tabla DIS 2. Metaanálisis validez diagnóstica de la cirugía de estadificación en afectación N2.

Pese a que la mayoría de los autores mencionan de forma específica la importancia de la correcta estadificación ganglionar en pacientes en estadio III y en pacientes con extensión N2, existen relativamente pocos trabajos específicos en este sentido. Dicha información debe de obtenerse de modo indirecto de lo contenido en trabajos relativamente amplios^{127,169} (véanse las *tablas DIS 1 y 2*). Este hecho invita a la cautela al comparar nuestros resultados con los descritos por otros grupos, pese a ello consideramos que ciertos aspectos merecen una atención especial.

De modo global, los parámetros de validez diagnóstica de la PET-TAC de nuestro trabajo pudieran encuadrarse en las cifras referidas por la mayoría de los autores (Tabla DIS 1). Para la estadificación mediastínica de nuestra población, la PET-TAC ha mostrado unos valores de exactitud diagnóstica aceptable (84,9%), una sensibilidad más que óptima (97,7%), frente a una especificidad marcadamente insuficiente, tanto en el análisis por paciente (30.0%), como por estaciones ganglionares (50%), evidentemente determinada por una elevada proporción de exploraciones falsamente negativas de entre las exploraciones negativas. Aunque estas

cifras de relativa baja especificidad han sido propuestas aisladamente para la PET-TAC en situaciones clínicas afines (estadificación inicial del CB en fases potencialmente resecable)¹²⁸, no coinciden con la mayor parte de lo publicado^{132,172}.

Las repercusiones asistenciales de la validez diagnóstica de la PET-TAC en nuestra serie pueden abordarse desde dos puntos de análisis diferente, en primer lugar en lo referente a la sensibilidad de la técnica (y por ende de la proporción de falsos negativos), y en segundo lugar en lo relacionado con la especificidad y la proporción de falsos positivos. Acorde a estos aspectos se desarrolla el resto de esta discusión.

De la sensibilidad...

En términos generales nuestra serie viene a corroborar lo descrito por otros autores con la salvedad de la escasa especificidad mencionada. Aparentemente una sensibilidad del 97,7% pudiera considerarse como razonablemente adecuada, sin embargo ha existido una proporción no despreciable de exploraciones falsamente negativas que merecen ser analizadas con cierto detenimiento. En nuestra opinión una posible interpretación para las mismas pudiera asentar en:

a) Tamaño de la lesión

Es sabido que las lesiones de pequeño tamaño (se acepta de modo genérico un límite de 10 mm) pueden estar por debajo del límite de resolución espacial de la PET, especialmente en lesiones sin una alta tasa metabólica¹⁷⁰. En nuestra serie, 18 grupos ganglionares han mostrado lesiones inferiores al centímetro, induciendo un error diagnóstico (falsos negativos) en 5 de las mismas. Aunque está claro que es una fuente potencial de error, algunos autores consideran que no produce un impacto clínico significativo, ya que se ha descrito un mejor pronóstico en este tipo de pacientes¹³⁸.

Una consideración en un sentido diferente puede hacerse en el caso de adenopatías negativas en la PET-TAC, pero aumentadas de tamaño en la TAC. Algunos grupos de investigación han mencionado la dificultad de determinar una carga tumoral baja en adenopatías aumentadas de tamaño, razón por la cual aumenta la posibilidad de falsos negativos de la PET^{133,137}. Este hecho se acentúa en los casos en los que en vez de realizarse la exéresis completa del grupo adenopático se realiza una biopsia exclusivamente, con la posibilidad de obtener la muestra tisular sólo de la porción capsular y con escasa representatividad de la posible infiltración ganglionar⁶¹. La información de mayor relevancia en este sentido puede obtenerse del "aplastante" (n= 1145 ganglios) trabajo del grupo de Al-Sarraf¹³³.

La metodología empleada en nuestro trabajo (y comparativamente el escaso tamaño muestral) no permiten alcanzar ninguna conclusión en este sentido. De algún modo, nuestra serie refrenda la ya conocida relativa baja especificidad del aumento de tamaño ganglionar en la TAC como criterio de afectación¹⁷¹. No han sido excepcionales la presencia de adenopatías aumentadas de tamaño sin enfermedad tumoral y viceversa, es decir, adenopatías inferiores al centímetro con infiltración (véase tabla RES 21). Del mismo modo, en nuestro trabajo no se ha observado una proporción, diferente de "errores" en base al tamaño de la lesión radiológica, aunque como se discutirá posteriormente, sí lo es de la proporción de aciertos. Pese a ello, y en base al análisis por grupos ganglionares, se corrobora un tamaño promedio significativamente mayor entre las estaciones afectas (1.56 cm) respecto a las no afectas (0.5 cm).

b) Topografía de la afectación adenopática

Adenopatías en la proximidad de una lesión central con morfología de masa.

Si bien con los equipos convencionales de PET esta situación era relativamente frecuente, no ha desaparecido de modo completo con los equipos multimodalidad PET-TAC, especialmente en el caso de las lesiones centrales^{133,172}. Esta dificultad para establecer la posible afectación ganglionar adyacente a una masa hipermetabólica voluminosa ha acaecido en siete pacientes de nuestra serie. De ellos, esta situación no ha supuesto ningún error diagnóstico, en los que la PET-TAC identificó correctamente la extensión adenopática independiente de la extensión masiva del mediastino del propio tumor.

De cualquier modo coincidimos con las recomendaciones del *American College of Chest Physicians*¹⁷³ en que una invasión mediastínica masiva no precisa mayor confirmación diagnóstica y deber ser considerada como afectación tumoral (pese a la dificultad de establecer si realmente se trata de un tumor central T4 o de un N2). Con independencia de esta recomendación, en nuestra serie, todos los pacientes en esta situación clínica disponen de comprobación histológica.

c) Sesgos metodológicos

Tal y como se ha mencionado con anterioridad, nuestro trabajo presenta dos sesgos importantes (a su vez relacionados entre sí): falta del principio de independencia y sesgo de verificación.

El propio diseño del estudio no está orientado hacia la comprobación de ausencia de enfermedad, difícil además en una población con tan alta prevalencia de la misma, sino al correcto diagnóstico de la existencia de la misma. Este hecho a su vez ha orientado la propia práctica clínica. Como se comentó anteriormente, y pese al esfuerzo inicial realizado, el desarrollo de este trabajo ha ido vulnerando el principio de independencia de modo "creciente". En el tema que nos atañe es dificultoso sobremanera mantener el principio de independencia en términos de enmascaramiento. Es obvia la facilidad para que el médico nuclear desconozca el resultado de la mediastinoscopia, pero no lo es tanto en sentido inverso. De entrada tanto la TAC+C como la PET-TAC determinan el abordaje invasivo adecuado (si mediastinoscopia o mediastinotomía). Por ejemplo, tumores de hemitórax izquierdo, con extensión única a ventana aortopulmonar (situación encontrada en 3 de nuestros pacientes), indicaría la pertinencia de una mediastinotomía anterior izquierda, induciendo la falta de verificación (en este caso de ausencia tumoral en las estaciones 2, 4, 7). Evidentemente, este razonamiento puede realizarse en modo complementario para las estaciones analizadas mediante mediastinoscopia respecto a las estaciones 5 y 6.

Si bien este sesgo ha sido descrito por otros autores como "potencial" en sus resultados¹³², en nuestro caso consideramos que es una realidad con repercusiones inmediatas en los ofrecidos por nuestro trabajo.

Además de lo expuesto "inter-exploraciones", el principio de independencia se ha roto también "intra-exploración" en el caso de la mediastinoscopia. De modo inicial (y siempre que ha sido técnicamente posible) se ha intentado realizar de modo reglado, consiguiéndose en el 27% de las mediastinoscopias y obteniéndose una valiosa información respecto a los posibles falsos negativos. Sin embargo, el desarrollo del

trabajo ha inducido que la corroboración de hallazgos en estaciones dirigidas por la PET-TAC en grupos accesibles (por ejemplo 2R o 4R) desestimara la no extensión en el acto hasta estaciones de mayor morbimortalidad (grupos 7 o 4L por ejemplo). De hecho, la mayor proporción de estaciones de las que se carece del resultado histológico pese a existir información iconográfica sobre ellas, asienta en estas estaciones de "riesgo" (*Tabla RES 21*).

Evidentemente, detrás de este comentario se alberga la pregunta de hasta qué punto es legítimo incrementar la morbimortalidad de un proceso con una finalidad estrictamente de investigación, aún más para corroborar ausencia tumoral. Una situación de esta índole animó por ejemplo al grupo de Fisher en 2009¹⁶⁷ a abandonar el estudio aleatorizado que comparaba el protocolo convencional de estadificación (basado exclusivamente en la TAC) con otro en el que se incluía la PET-TAC. Una situación similar se observa cuando se analiza la validez diagnóstica de la EBUS realizada de forma reglada "a ciegas" con el incremento de la misma cuando se realiza de forma dirigida por los resultados de la PET-TAC (excelente consideraciones a este respecto en el metanálisis desarrollado por Detterbek^{173,174}). Queda lejos de este trabajo profundizar en este tema, pero es evidente que nuestro caso no es un problema aislado en esta patología. Aunque no se exponga de modo explícito estos sesgos, tanto de verificación como de falta de independencia, son relativamente frecuentes en los trabajos que, como el nuestro, intentan comparar la PET-TAC con la mediastinoscopia¹⁷³ o con la EBUS¹⁷⁵.

Por todo lo antedicho, no parece adecuado comparar la tasa de "aciertos" o "errores" por estaciones, dado que, evidentemente, existe una mayor información de ambas en los grupos mayoritariamente explorados frente a los no explorados. Por ejemplo, para la estación 4R existe información de 32 grupos estudiados, frente a 9 en su homónima contralateral, de mayor dificultad técnica. Del mismo modo, esta comparación parte de que la PET-TAC es igual de válida en cualquiera de las estaciones ganglionares, sin embargo (y aunque no se ha encontrado información a este respecto en la bibliografía consultada), en la experiencia

del grupo investigador, en ocasiones la valoración del grupo G5 es de mayor dificultad debido a la existencia de actividad vascular relevante (dependiente de la arteria pulmonar y de los vasos hiliares), siendo también difícil de identificar en la TAC sin contraste de la PET-TAC.

Evidentemente, este sesgo de verificación de estaciones negativas hace que la estimación de la especificidad se realice de modo subóptimo, ya que inducen un numerador (verdaderos negativos) escueto sobre el que ganan repercusión la proporción de errores (falsos positivos). Una posible solución hubiera sido considerar la información "faltante" como ausencia de enfermedad, es decir, las estaciones en las que no se sospechaba infiltración (ni por la TAC+C, la PET-TAC ni por la valoración visual del cirujano torácico) y que en el control evolutivo del paciente no manifestaron dicha infiltración, considerarlas como "verdaderamente negativas" para la enfermedad. Si bien este planteamiento ha sido el elegido por otros autores¹²⁹, a nuestro entender no es correcto. De este modo se ha optado por incluir la información recogida con veracidad y asumir las limitaciones analíticas y de validez externa que ello condiciona.

Algunos autores han descrito una relación entre el tipo de error y la estirpe tumoral primaria, siendo más probable la posibilidad de exploraciones falsamente negativas en el adenocarcinoma y la de falsamente positivas en la variante epidermoide^{129,176}. En nuestra serie no se ha apreciado esta asociación (véase *tabla RES 21*), si bien en un paciente con una forma muy indiferenciada de CB de células no pequeñas (no pudo conocerse su estirpe histológica definitiva) la PET-TAC mostró ser falsamente negativa para cuatro estaciones ganglionares afectas, de pequeño tamaño y en la proximidad de la masa primaria. A juicio del equipo investigador una probable interpretación de este error asienta tanto en la proximidad tumor/adenopatías como en una demora quirúrgica de 33 días en una variante altamente indiferenciada. Como se ha mencionado anteriormente, con independencia de este hallazgo, no ha podido establecerse una asociación entre estirpe tumoral y tasa de errores de la PET-TAC.

d) Demora quirúrgica

Como ya se ha mencionado anteriormente, a nuestro juicio, el tiempo de demora quirúrgica de nuestro grupo de estudio es relativamente largo y este hecho puede haber condicionado la progresión del proceso oncológico, de modo tal, que en las fases iniciales del estudio la PET-TAC fuera realmente negativa y que la propia progresión de la enfermedad haya condicionado la infiltración de estaciones adenopáticas no sospechadas en dicha fase. Probablemente esta demora no sea la única interpretación posible, pero podría considerarse como un componente de la misma, y a nuestro juicio este componente ha podido estar presente hasta en 18 pacientes de nuestra serie.

En la mayoría de los artículos consultados no se especifica este intervalo, sin embargo, consideramos que la problemática de nuestra serie probablemente no sea excepcional, de este modo algunos autores proponen la exclusión de los casos en los que la demora entre procedimientos es superior a las 4 semanas, especialmente con fines de comparación de procedimientos¹⁶⁹.

De la especificidad...

Aparentemente, la baja especificidad obtenida debiera contradecir la recomendación general de aceptar sin necesidad de comprobación invasiva un resultado negativo de la PET-TAC en base a su alta (en nuestro caso escasa) especificidad y a su alto valor predictivo negativo (en nuestro caso discreto: 75%, pero con un amplio intervalo de confianza). En nuestra opinión nuestro trabajo no permite alcanzar ninguna conclusión en este sentido debido a severos problemas metodológicos (introducidos anteriormente). A nuestro juicio, de igual (o mayor) interés que el análisis de las exploraciones "falsamente negativas", lo es el de las "falsamente positivas". En nuestra población completa (incluyendo los pacientes estudiados por FBC), esta situación se ha producido en prácticamente el 13% de las estaciones estudiadas, correspondientes a su vez al 13% de los pacientes. De estas cifras también se deduce que en algunos casos el "error detectado" en una estación ganglionar determinada, no ha inducido un error en la estadificación del paciente, mientras que en otros, este falso positivo en un nivel ganglionar dado, ha condicionado que también el paciente fuera considerado como falsamente positivo (pacientes marcados con un asterisco en la *Tabla RES 21* de la sección de Resultados).

Cuando se analizan individualmente las estaciones implicadas, se observa que, de modo global, la tasa metabólica no es significativamente diferente de la del resto de la población de estudio, y que, pese a un rango relativamente amplio de SUV ([1,8-9,11]; promedio 6,87), la mayor parte de los grupos considerados como falsamente positivos pudieran considerarse en el análisis visual como positivos. Es decir, la intensidad de captación no parece ser (al menos aisladamente) una buena herramienta para discriminar la posible infiltración tumoral. Por ejemplo, frente a una adenopatía con un SUV máx de 9, ningún médico nuclear podría descartar infiltración tumoral. Este hecho queda refrendado no sólo en la valoración descriptiva de los hallazgos (*Tabla RES 21*) sino como se comentará posteriormente en el análisis de curvas ROC.

La valoración de las estaciones “falsamente positivas” adquiere su magnitud cuando se realiza en el análisis por paciente. Como se desprende de nuestros resultados, parece relativamente evidente que existe un subgrupo de estaciones falsamente positivas en las que puede interpretarse su origen y, tal y como expone la literatura al respecto¹⁴³, la causa principal es un metabolismo aumentado dependiente de la existencia de actividad inflamatoria de origen reactivo. Sin embargo (y no nos parece desdeñable) existe un subgrupo (3 de 7 pacientes), en los que no se ha podido conocer el origen final de este incremento metabólico. Desde el punto de vista histológico, las estaciones mencionadas no mostraron unos hallazgos que sugieran ni la existencia de infiltración tumoral ni de actividad inflamatoria franca. Una fuente de error potencial es la posibilidad de que los grupos explorados quirúrgicamente no correspondan con los señalados por la PET-TAC, pero a nuestro juicio este hecho es poco probable, toda vez que las estaciones implicadas correspondían con grupos 2R, 4R, 4L y 7, en su mayoría fácilmente identificables en el campo quirúrgico. A diferencia de otros autores (e incluso en otras series de nuestro grupo de investigación)¹⁷⁷, otro dato relevante a este respecto, es la ausencia de otros procesos inflamatorios de tipo granulomatoso que hayan inducido falsamente exploraciones positivas para infiltración tumoral. Como se comentará al realizar la valoración del impacto clínico de nuestros resultados, la ausencia de “indicadores” de riesgo de exploraciones falsamente positivas sugiere un abordaje específico para nuestra población de estudio.

En el intento de minimizar la probabilidad de una exploración falsamente positiva, algunos autores han aportado propuestas sobre el protocolo convencional que pueden ser de utilidad.

La primera modificación parte de que se conoce una tasa de aclaramiento diferencial de la FDG entre las lesiones benignas (en la que este aclaramiento se produciría de modo más rápido) respecto a las tumorales (en las que continuaría la incorporación de trazador)¹³². Este hecho ha llevado a proponer una doble adquisición (precoz y a las 2 horas de la inyección del trazador) para estimar la tasa de aclaramiento del radiofármaco. El trabajo más significativo en este sentido es el desarrollado

por el grupo de Li¹³⁴ en el que compara el método convencional con un segundo método en el que integra el aspecto radiológico de las lesiones (centro graso, microcalcificaciones) y la tasa de aclaramiento (> 50%). Pese a que en su grupo completo de estudio no consiguen un impacto relevante sobre la exactitud diagnóstica, mediante esta propuesta el número de falsos positivos desciende de 22 a 7 (de 8,3% a 2,6%). Nuestro grupo de trabajo no realiza sistemáticamente doble adquisición, pero de haber adoptado el criterio radiológico consensuado con el aspecto morfológico de la lesión, uno de nuestros pacientes no hubiese sido clasificado como falsamente positivo (adenopatía con centro graso).

Otra aportación en este sentido ha sido valorar la intensidad de captación de la adenopatía problema mediante el SUV_{máx}. Con independencia de que el valor absoluto de SUV_{máx} tiene validez para cada servicio de Medicina Nuclear y debe ser comparado con cautela, no existe un valor único recomendado. La mayor parte de los trabajos adoptan un valor de 2,5 (véase *tabla DIS 1*). Algunos autores han propuesto el valor de 5,3¹³⁴ como prácticamente infalible.

Nuestro trabajo no permite ninguna conclusión definitiva en este sentido, en nuestra opinión, debido a la alta prevalencia de enfermedad (79,6% de las estaciones estudiadas). Este hecho determina una considerable falta de información (ya mencionada) para el análisis de ausencia de enfermedad. El valor obtenido mediante nuestro análisis de curvas ROC en la población completa (SUV_{máx}: 1,95) es a nuestro juicio relativamente espurio e incluso en nuestra experiencia nos parece relativamente bajo^{132,134}. Como se discutirá posteriormente una aproximación más realista puede obtenerse de la estimación del valor de corte para el SUV máx de la subpoblación con hallazgos únicos.

Por todo lo anterior, nuestra impresión es que la estimación de la especificidad en nuestra serie esta considerablemente sesgada, y del mismo modo, su validez externa está seriamente comprometida, aún más, para extraer ninguna conclusión categórica a este respecto. Probablemente una aproximación más realista de esta especificidad se encuentre entre el valor

que aquí se expone (30%) y el estimado por nuestro propio grupo en las fases preliminares de nuestro trabajo (100%)¹⁷⁸. Y consideramos como válidas las ofrecidas por las diferentes revisiones sobre el tema^{132,172}, en torno al 85%.

3.2 VALIDEZ DIAGNÓSTICA DE LA EXPLORACIÓN QUIRÚRGICA DEL MEDIASTINO

En términos generales, en nuestra población de estudio la exploración quirúrgica del mediastino ha mostrado unos elevados valores de validez diagnóstica, tanto de forma global (exactitud del 92.8%) como de los parámetros individuales (>90%). Estas cifras no se modifican de modo relevante cuando el análisis se realiza incluyendo o excluyendo a los pacientes estudiados mediante fibrobroncoscopia. Los estimadores obtenidos tampoco difieren de modo significativo de lo descrito por otros autores¹⁷³. Existe un relativo consenso en la alta capacidad de obtener una correcta estadificación de la extensión ganglionar de la enfermedad primaria basada en su empleo, que de algún modo consolidan su carácter de "gold estándar" propuesto en todas las publicaciones^{128,144,178,179}. Nuestra serie, por tanto, no hace más que ahondar en esta dirección, sin embargo y en base tanto al curso de nuestro trabajo como de los resultados obtenidos, consideramos de importancia realizar algunas consideraciones que pueden ser de interés.

FIBROBRONCOSCOPIA

En las fases iniciales del estudio, estaba contemplada exclusivamente la comparación de los resultados de la PET-TAC respecto a los ofrecidos por la mediastinoscopia o mediastinotomía. No obstante, durante el transcurso del mismo se ha identificado un subgrupo de pacientes que podrían beneficiarse de un abordaje de menor agresividad, dirigido en base a los resultados de los procedimientos de imagen. Este subgrupo lo conforman pacientes que presentan lesiones de gran tamaño, generalmente de localización paratraqueal o hilar, con frecuente protusión en la luz bronquial o traqueal. La indicación de dicha técnica por tanto ha mejorado la rentabilidad diagnóstica de las técnicas de imagen aisladas, sin suponer para el paciente un incremento considerable (sobre el propio estadio de la enfermedad) de morbilidad, así como ha supuesto la elusión de las complicaciones inherentes a la cirugía, que se sumarían a la propia comorbilidad operatoria.

En sentido estricto (y contemplando exclusivamente criterios metodológicos) estos pacientes no son comparables con el resto de la serie. En primer lugar, suponen un procedimiento claramente dirigido por los resultados de las técnicas de imagen, de modo que acentúan lo ya expuesto en lo referente a la falta de verificación posible de las estaciones negativas. Como contrapartida a este sesgo, se incrementa la probabilidad de obtener exploraciones falsamente positivas, que (como se discutirá posteriormente) son las que realmente determinan las conclusiones del presente trabajo.

En segundo lugar, la decisión de su empleo está basada no sólo en una disminución de la morbimortalidad, sino que también selecciona a pacientes relativamente "típicos", o con una incertidumbre diagnóstica muy baja (lesiones de mayor tamaño, mayor tasa metabólica, ubicación topográfica coincidente con lo esperado en base a la localización del primario, accesibilidad técnica, etc.). Es decir, es un subgrupo en el que es más difícil "equivocarse".

Por todo lo anterior, desde el punto de vista formal, parece poco apropiado un análisis comparativo de la validez diagnóstica en el contexto que nos atañe (sólo aciertos en exploraciones positivas), sin embargo, de algún modo apoyan las cifras de "100%" que algunos trabajos recientes proponen, especialmente cuando la lesión ganglionar asienta en el grupo 4R, y el acto se realiza bajo control ecográfico (EBUS) ¹⁸⁰. Esta aportación, en términos de una FBC clásica o guiada por ultrasonidos "dirigida" por los resultados de la PET-CT, se incluye incluso en las recientes recomendaciones de la Sociedad de Cirugía Cardiotorácica Inglesa¹⁸¹.

Con independencia de que nuestro trabajo no permite alcanzar conclusiones definitivas, parece pertinente recordar la relativa alta variabilidad que existe en su empleo clínico, siendo un procedimiento fuertemente dependiente del operador. De este modo se han descrito una estimación de validez en el diagnóstico de afectación ganglionar que oscila desde el 20 al 100% según los grupos¹⁸². Coincidimos con los propuestos por otros^{175,176,178,183}, en que cualquier recomendación de su empleo de

forma genérica obliga a la adecuación local de cualquier protocolo propuesto.

Evidentemente, su implantación está condicionada por la disponibilidad del equipo pertinente y de un personal convenientemente adiestrado. Sin embargo, intuitivamente consideramos que el abordaje invasivo del mediastino mediante FBC clásica o guiada por ultrasonidos dirigido por PET-TAC se extenderá progresivamente, por esta razón, no es extraña su inclusión junto a procedimientos clásicamente consolidados (como la propia mediastinoscopia) en revisiones o guías clínicas más recientes^{172,181,184,186,186b}.

Aunque la adición de este subgrupo de pacientes no ha supuesto un impacto considerable en los estimadores de validez diagnóstica de nuestra población global, su incorporación a la serie estudiada sí ha tenido inmediatas repercusiones de índole asistencial y que serán discutidas posteriormente.

TORACOTOMÍA

Al igual que en la mayoría de los trabajos consultados¹⁵³⁻¹⁶², una proporción de nuestra población ha precisado la realización de una toracotomía como segunda intervención invasiva, en concreto en diez pacientes. En seis de ellos se confirmó la ausencia de extensión ganglionar y se procedió a un acto quirúrgico con intención diagnóstico/terapéutica y en los cuatro restantes se confirmó la irresecabilidad por extensión mediastínica.

Evidentemente, en este subgrupo de pacientes, la información histológica obtenida de la intervención ha constituido la prueba de referencia para la comparación de procedimientos, confirmando la existencia de actividad ganglionar ya sospechada por PET-TAC (correspondiente a 4 exploraciones falsamente negativas para la mediastinoscopia), o por el contrario estableciendo el carácter de falsos positivos de la PET-TAC al no encontrarse enfermedad tumoral en las estaciones determinadas por la misma.

La necesidad de recurrir a una toracotomía exploratoria no es excepcional en la mayoría de las series consultadas y en la opinión de algunos autores se realiza entre el 3% y 6% de los pacientes en estadificación^{125,169}. En nuestro caso una proporción del 5,26% no difiere significativamente de lo referido en estos trabajos.

MEDIASTINOSCOPIA/MEDIASTINOTOMÍA

Antes de analizar en sentido estricto los aspectos relacionados con la validez diagnóstica de la exploración quirúrgica del mediastino de nuestra población, hay que hacer mención a una proporción no despreciable de "datos faltantes" (*Tabla RES 2*). A efectos de análisis se han considerado exclusivamente las estaciones ganglionares de las que se poseía información por los procedimientos de imagen (TAC+C y principalmente PET-TAC), o de las que se han extirpado en la realización reglada de la exploración quirúrgica. Al igual que se comentó anteriormente, la falta de independencia entre procedimientos no sólo ha inducido un sesgo de verificación de ausencia de enfermedad, sino también de la presencia de la misma (estaciones informadas como probablemente infiltradas sin confirmación histológica).

Esta falta de verificación viene determinada por el carácter invasivo del procedimiento en sí mismo y la referida transición de un procedimiento reglado a uno dirigido. Evitando la reiteración acerca de la falta del principio de independencia, o de lo inapropiado de realizar la biopsia sistemática de la totalidad de estaciones ganglionares no afectas, cabe mencionar que en la práctica habitual un cirujano torácico intenta la biopsia de las estaciones ganglionares en cualquiera de los supuestos siguientes:

1. Por lo conocido en el acervo clínico referente a la probabilidad de extensión linfática en base a la ubicación de la lesión primaria.
2. Sospecha de afectación tumoral por cualquiera de los procedimientos de imagen previamente empleados.
3. Aspecto macroscópico de la adenopatía en el propio campo quirúrgico.
4. Biopsia de las estaciones acorde al protocolo reglado de procedimiento.

Evidentemente, estas situaciones no sólo no son excluyentes entre sí, sino que en la práctica clínica habitual son complementarias, y por supuesto han condicionado los resultados obtenidos en el presente trabajo, razón por la cual merecen una atención especial.

1. Sospecha de diseminación en base al tumor primario

Sin la intención de profundizar en aspectos excesivamente particulares, la presencia de un tumor en el lóbulo superior derecho (ubicación más frecuente en la mayoría de las series, y también en la nuestra) o en el lóbulo medio, obliga de modo casi automático a investigar en los grupos paratraqueales derechos y subcarínico (2R, 4R y 7). Los tumores inferiores derechos orientan la atención hacia el grupo paratraqueal derecho inferior (4R), subcarinal (7), paraesofágicos y ligamento aortopulmonar (8 y 9 respectivamente); en el lado izquierdo, los lóbulos superiores drenan a la red linfática con desembocadura en las estaciones paratraqueales izquierdas (2L y 4L) subcarinal (7), ventana aortopulmonar (5) y mediastínicas anteriores (6), y los inferiores a estas mismas regiones además de región paraesofágica y ligamento pulmonar (8 y 9) exceptuando 4L. Existe suficiente información que hace de este hecho una constante que se proyecta de forma inmediata en el propio acto exploratorio, incluso en ausencia de ninguna información complementaria procedente de los procedimientos de imagen^{61,144}. Igual que este "reflejo condicionado" se establece en sentido positivo (buscar en la ubicación más probable de encontrar), también se establece en sentido negativo (posibilidad de obviar las estaciones menos probables).

Evidentemente, la vía más adecuada para vencer este planteamiento subjetivo es la realización reglada de la propia mediastinoscopia, preferiblemente acorde a las directrices que emanan de los grupos de expertos. Un ejemplo de ello pueden ser las propias recomendaciones elaboradas por el Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (GCCB-S) y la *European Society Thoracic Surgery (ESTS)*^{61,182}. Este grupo propone que para determinar un estadio N0 (y sentar las bases de la resección curativa) se precisa la disección y biopsia de al menos 6 estaciones ganglionares con resultado negativo. Para cualquier localización, es obligatorio el estudio anatomopatológico de todas las estaciones N1 (lobares, interlobares e hiliares) junto a las específicas de cada localización. De este modo, para tumores del pulmón derecho deberán abordarse ganglios de las estaciones

paratraqueal derecha superior, la paratraqueal derecha inferior y la subcarínica. Para tumores del pulmón izquierdo se extirparán necesariamente ganglios en la estación subcarínica. En tumores del lóbulo superior izquierdo se extirparán necesariamente, además, ganglios de las estaciones subaórtica y mediastínica anterior. Para tumores de los lóbulos inferiores se extirparán, además, ganglios de las estaciones ganglionares paraesofágicas y del ligamento pulmonar^{61,144}.

Si bien estas recomendaciones están fuertemente asentadas en una profusa documentación¹⁸⁹ y constituyen lo deseable en todo momento, la tendencia actual es la de su realización de modo reglado cuando la situación clínica del paciente lo permite, o parcialmente dirigido por las técnicas de imagen¹⁷².

2. Sospecha de afectación tumoral por cualquiera de los procedimientos de imagen previamente empleados

Durante los años 80 y principios de los 90 se desarrolló una profusa labor de investigación que estableció la validez diagnóstica de la TAC±C en la correcta estadificación ganglionar del CB¹⁹⁰. Todos estos trabajos consolidaron su papel como excelente herramienta diagnóstica y supusieron el "protocolo estándar" frente al que cualquier otro procedimiento debería confrontarse. De dichas series también se obtuvo una importante información acerca de las limitaciones de la técnica basadas exclusivamente en el tamaño de la adenopatía. De este modo, se acepta una sensibilidad agregada del 51% [47-54%]_{IC95%} y una especificidad agregada del 85% [84-88%]_{IC95%}¹⁸⁴. Estos valores a su vez se ven severamente modificados cuando el tamaño umbral de la posible afectación tumoral se establece en 10 mm (el de mayor aceptación clínica) o en 15 mm.

En la actualidad ya nadie cuestiona la importancia de la incorporación de la PET y a ser posible la PET-TAC en este contexto clínico¹⁶⁶. Pese a ello (y a nuestro juicio interpretando ambas pruebas de un modo complementario), algo que sí logró sembrar el empleo de la TAC±C fue el concepto de "adenopatía diana" o "adenopatía blanco"¹⁷². Tanto la TAC-C en

base al tamaño de la lesión o la PET-TAC en función de su tasa de metabolismo glucídico no hacen más que definir la estación ganglionar sobre la que hay que incidir con la máxima atención, dado que será la que con mayor probabilidad nos aporte información de relevancia para la correcta estadificación (y por ende tratamiento) del paciente.

Este concepto ha mejorado sustancialmente el control clínico de estos pacientes, de hecho, por ejemplo, la incorporación de la información de la PET-TAC en la estadificación del CB mediante EBUS incrementa significativamente tanto la sensibilidad como la especificidad de esta técnica^{183,185,186,186b}. Algo similar también ha ocurrido con la exploración quirúrgica del mediastino^{186,186b,187}. Es decir, junto a la exploración reglada del mediastino se aborda de modo dirigido la estación diana. Como contrapartida la comparabilidad de cualquier procedimiento se ve severamente comprometida, como es lo acontecido en este trabajo.

3. Aspecto macroscópico de la adenopatía en el propio campo quirúrgico

Con independencia del grado de destreza quirúrgica indispensable para la realización de una mediastinoscopia o una mediastinotomía, existe el nivel de experiencia del cirujano que la desarrolla: aspecto macroscópico, tamaño, relación con estructuras vecinas... son variables que inducen al cirujano en el propio acto a considerar como tumoral o no una estación ganglionar determinada. Desde los trabajos relativamente clásicos de Gaer et al¹⁹⁵. en los años 90 hasta el recientemente publicado por el grupo de Suemitsu¹⁸⁸, es innegable la utilidad de dicha experiencia, si bien son conocidas sus limitaciones, especialmente en la variante adenocarcinoma¹⁸⁸.

Nuestra investigación no ha estado diseñada en esta dirección y no permite alcanzar ninguna conclusión a este respecto, sin embargo, en nuestro grupo de estudio se establece proceder a la disección de aquellas estaciones ganglionares indicadas como posiblemente patológicas por pruebas de imagen comprobando la positividad o negatividad de las mismas.

Evidentemente estos resultados relativamente bondadosos están relacionados con la realización de un procedimiento dirigido, no sólo por la exploración reglada del mediastino.

4. Biopsia de las estaciones acorde al protocolo reglado de procedimiento

En la actualidad, la totalidad de los grupos de trabajo e investigación en este área (y el nuestro comparte esta opinión) consideran la mediastinoscopia/mediastinotomía como el procedimiento de referencia para el diagnóstico de diseminación tumoral mediastínica del CB. Con independencia de ello, la mayoría de los trabajos coinciden en enfatizar el impacto que la PET-TAC ha inducido en este campo y sugieren en sus Guías de Práctica Clínica¹²⁴ realizar un protocolo de modo reglado y sistemático en la medida en que lo permita el campo quirúrgico, a su vez adaptando la cirugía a las características y patología del paciente^{52,53,61}. Esto ha condicionado que en la labor clínica diaria se actúe acorde a un procedimiento "mixto" en el que gana peso la información ofrecida por los procedimientos de imagen. Un ejemplo de esta situación puede obtenerse de la reciente y excelente revisión realizada sobre el tema por el grupo de Vansteenkiste, Doooms y De Leyn (a su vez pioneros en mucho de lo que aquí se discute)^{172,191,192}. Para estos autores es incuestionable el valor del abordaje quirúrgico del mediastino, sin embargo aúnan en sus recomendaciones aspectos clínicos muy concretos que sugieren orientar inter- e intraexploración el modo de abordaje más adecuado: *"The mediastinotomy procedure is more demanding and has a higher morbidity than the cervical approach. When a cervical mediastinoscopy is negative, this procedure may be indicated in cases of high suspicion of involvement of LN level 5 or 6 (e.g. in the case of enlarged or FDG-avid LNs in that area)... Moreover, the techniques are often complementary, and not competitive, which allows suspicious LNs in all locations to be reached, and avoids more invasive tests in patients with important co-morbidity"*¹⁷².

En nuestra serie el abordaje reglado ha constituido la principal fuente de información de exploraciones falsamente negativas de la PET-TAC. Es

decir, la biopsia o exéresis reglada de grupos ganglionares de los que no se poseía información previa (y por tanto consideradas como negativos) ha evidenciado una proporción de casos en los que finalmente se constató infiltración tumoral. A su vez, este hecho determina que los resultados posibles de la mediastinoscopia no puedan ser considerados a efectos de análisis bajo el epígrafe de "falsos negativos".

Con independencia de todo lo antedicho, la exploración quirúrgica del mediastino tampoco es un procedimiento diagnóstico perfecto. Se asume una sensibilidad y validez diagnóstica global del $\approx 80\%$, con una tasa del 10% de FN (debidos a estaciones inaccesibles principalmente y al rigor del procedimiento) con un VPN del 89% ¹⁷³. De modo general, las sensibilidades descritas son relativamente altas (100% y tasa de FP del 0%), pero cabe mencionar que, en sentido estricto, estas estimaciones suelen estar sesgadas, ya que excepcionalmente el paciente es posteriormente intervenido (por ejemplo mediante toracotomía) para poder confirmar estos resultados. Pese a este sesgo, sí parece razonable admitir unos valores elevados de validez para detección de enfermedad positiva, con independencia de que el acto se realice de forma reglada o dirigida¹⁷³.

En términos generales, nuestros resultados no difieren de los descritos por otros autores (*tabla DIS 2*), con una relativamente alta sensibilidad (97,4%) y una especificidad algo más baja en el análisis por paciente (57,1%) que mejora considerablemente en el análisis por estaciones (90%). Tal y como se ha mencionado anteriormente, para cotejar nuestros resultados respecto a los descritos debe procederse con cautela, ya que en primer lugar nuestra serie muestra una muy elevada prevalencia de enfermedad ganglionar, y en segundo lugar el procedimiento se ha realizado de una forma "mixta" (reglada y dirigida). Un hecho que complica además esta comparación es la escasez de información específica referente a la estadificación N2, debiéndose obtener la misma dentro del subgrupo general de pacientes que estos autores describen y no siempre ha sido posible obtener los datos que nos permitieran reconstruir para N2 las tablas 2x2 necesarias.

En una primera comparación respecto a lo descrito por estos autores llamaría la atención una sensibilidad relativamente superior y una especificidad relativamente inferior. A nuestro juicio una interpretación de este resultado asienta en el propio diseño de nuestro trabajo (orientado a establecer la confianza en el diagnóstico positivo de enfermedad). Los selectivos criterios de inclusión (que a su vez condicionan una muy elevada prevalencia de enfermedad tumoral) de algún modo “fortalecen” la estimación de los parámetros de presencia de enfermedad y “penalizan” los complementarios. Consideramos que no ha lugar volver a incidir sobre los aspectos metodológicos que determinan estos resultados.

De los 67 pacientes recogidos, en 53 se realizó cirugía mediastínica para estadificación, obteniéndose una sensibilidad del 88,6%, una especificidad del 88,9%, con una validez global del 86,8%, obteniendo VPN del 57.1% (probablemente determinado por la alta prevalencia de enfermedad en nuestra serie). Billé et al.¹²⁷ reportan una sensibilidad y especificidad del 57.7% y 98.5% respectivamente, para su análisis por estaciones ganglionares, sensibilidad significativamente menor a la nuestra. La serie recogida por Toloza et al.¹⁹³ la conforma una serie de pacientes en los que la mediastinoscopia cervical tienen una sensibilidad del 81% con un VPN del 91%, mientras Kudzal lo compara con su estudio con sensibilidad del 37.5% y VPN del 66.7%. Su explicación para estas cifras es que el estudio compara la mediastinoscopia cervical con TEMLA, técnica de exploración del mediastino extendida, por lo que la sensibilidad y especificidad, ascienden para Kudzal al 100%¹⁹⁴.

4. IMPACTO CLÍNICO

El problema clínico al que se enfrenta nuestro quehacer diario no es tanto dilucidar cuál es el procedimiento diagnóstico que con mayor validez estadifica correctamente al paciente como N2, que evidentemente es la exploración quirúrgica del mediastino (con independencia de que ésta se haga reglada o dirigida por imagen), sino cuál es el método más adecuado para la evaluación de la respuesta al tratamiento con la intención de realizar una cirugía de rescate terapéutico.

En su momento, nuestro grupo de investigación realizó una revisión exhaustiva sobre este tema¹⁹⁵ y coincidió con la corriente de opinión¹⁹¹ que cuestionaba el valor de la PET-TAC como única herramienta en este contexto. Este hecho está condicionado por la existencia de discrepancias entre la tasa metabólica post-tratamiento (en algunos casos elevada) en pacientes respondedores desde el punto de vista histológico. La interpretación de dicho metabolismo aumentado se piensa que obedece a una actividad inflamatoria de reparación tisular no oncológica¹⁹⁶. Probablemente prolongando el intervalo desde el final de la neoadyuvancia y la PET-TAC de control se consiguiera una información más fiable, pero se demoraría en exceso la toma de decisiones quirúrgicas. De este modo vuelve a ser precisa la valoración quirúrgica del mediastino para establecer el modo más adecuado de proceder. Acorde a la información recogida, la secuencia deseable sería la representada en el siguiente algoritmo¹⁹²:

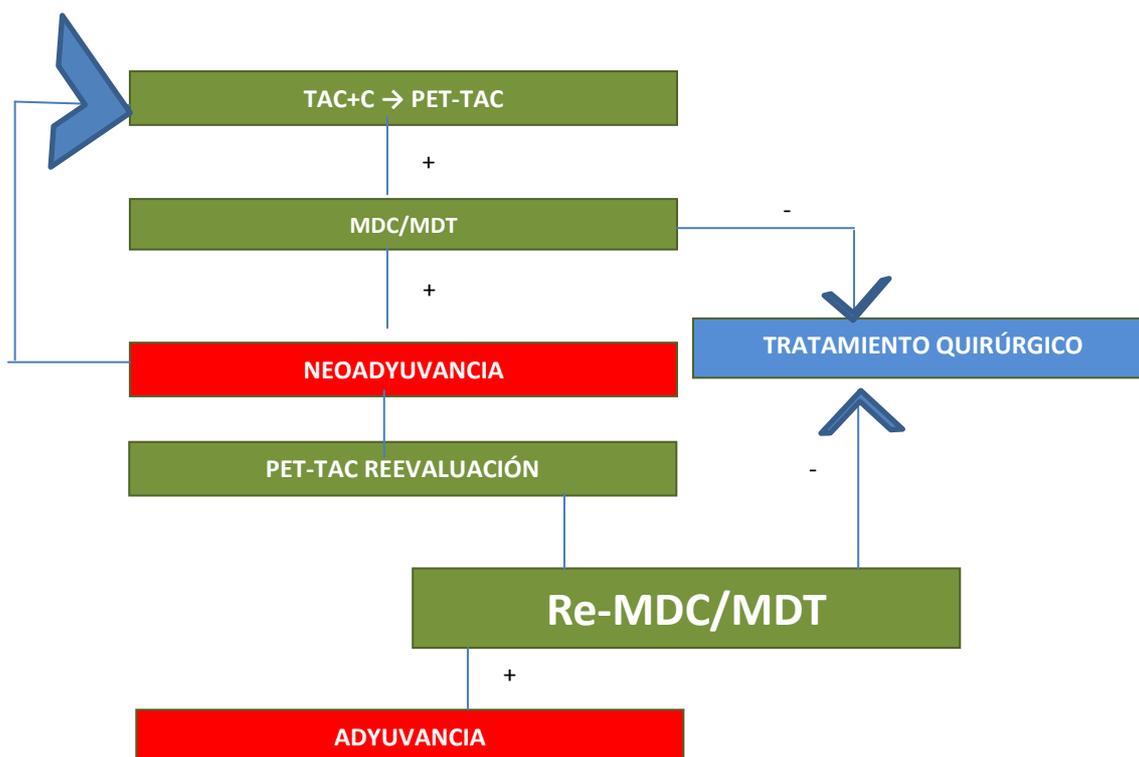


Figura DIS 1. Algoritmo "ideal" de secuencia de procedimientos.

Ni nuestro grupo (ni ningún otro en la actualidad)^{132,166,167} cuestiona la importancia de la PET-TAC en la estadificación del paciente con carcinoma broncogénico, ni la utilidad de la mediastinoscopia como técnica para comprobación de la misma. Sin embargo, este algoritmo aparentemente ideal, incluye la realización de una re-mediastinoscopia del paciente. Si bien existen grupos de trabajo que abogan por tal procedimiento^{153-159,192}, la mayoría de los autores coinciden en que la realización de una re-mediastinoscopia no es un procedimiento en absoluto baladí. En primer lugar es técnicamente de mayor riesgo y dificultad (fibrosis postquirúrgica), condicionando incluso que no sea practicable en una proporción considerable de pacientes (hasta en el 40% en algunas series)^{170,198}. En segundo lugar, la validez diagnóstica de una segunda mediastinoscopia es netamente inferior a una realizada en un territorio quirúrgico "naive"¹⁹². Existe otro factor añadido y es lo adecuado de realizar mediastinoscopia post-tratamiento ya que no es excepcional que las adenopatías presenten, como efecto de la lisis celular, necrosis y fibrosis que limiten obtener una muestra correcta mediante procedimientos menos invasivos¹⁷⁹.

Por todo ello, nuestro grupo se planteó la posibilidad de confiar en los resultados ofrecidos por la PET-TAC como técnica de estadificación pre-terapéutica y poder relegar el empleo de la exploración quirúrgica del mediastino como herramienta para la valoración de la respuesta terapéutica. Aportar información a este menester ha sido la intención del presente trabajo.

Si nuestros resultados se abordan de una manera resumida y acaso "simplista", cabría pensar que la precisión diagnóstica global de la PET-TAC (88,1%) y de la exploración quirúrgica del mediastino (89,6%) son similares y evidentemente sería un error. A nuestro juicio también lo sería invalidarlos por los marcados sesgos que ya se han comentado anteriormente. Si en algo es unánime el grupo de investigación después de estos años, es que se ha aprendido más de los errores que de los aciertos, y a su vez esta experiencia es la que ha determinado con mayor relevancia el impacto clínico de nuestro trabajo, y es a partir de ellos desde donde se realiza nuestra propuesta clínica.

La repercusión de una exploración de PET-TAC **falsamente negativa** asienta en una infraestadificación del paciente, de este modo pudiera considerarse al paciente como N0-1 indicándose la pertinencia de un abordaje quirúrgico con intención curativa cuando el paciente no se beneficiaría de ella. El impacto clínico de este error tiene por tanto dos vertientes, de un lado pronóstico y por otro la utilidad y comorbilidad del acto quirúrgico.

Para algunos autores cuando el origen del falso negativo es una lesión de pequeño tamaño, parece existir mejor pronóstico que cuando la infiltración tumoral induce un marcado aumento de tamaño ganglionar (específicamente >15 mm)¹³³. Por esta razón, las guías de práctica clínica que emanan de de las sociedades Americanas y Europeas de Cirugía Torácica¹²⁴ proponen la confirmación de negatividad en ganglios aumentados de tamaño en la TAC+C, ya que a mayor volumen existe una mayor dificultad de determinar una carga tumoral baja, incrementándose la posibilidad de una exploración falsamente negativa¹³³. Nuestro grupo de

estudio no puede ofrecer una conclusión definitiva en este sentido, ya que a nuestro juicio una proporción de exploraciones falsamente negativas mostraban un intervalo diagnóstico-quirúrgico muy superior al deseado.

Por otro lado, está relativamente consensuado que un paciente con un estadio N2 no se beneficiará de la cirugía al menos en términos de curación si no es tras el empleo de un tratamiento de inducción¹⁹¹. Es decir, la evolución clínica del paciente será diferente a lo esperado en un paciente en un estadio inferior. El descubrimiento de una extensión N2 en el propio acto quirúrgico no es un hallazgo inusual, incluso tras la realización de una mediastinoscopia/mediastinotomía reglada¹⁴⁴. En este sentido el tratamiento correcto consensuado (quimioterapia neoadyuvante seguida de una posible cirugía de rescate) se vería modificado por una cirugía inicial seguida de una quimioterapia de adyuvancia. Habitualmente el acto quirúrgico de una toracotomía comienza con la realización de una vídeotoracoscopia, y si el resultado de cualquiera de las muestras es compatible con actividad tumoral se desestima la intervención quirúrgica, es decir, el riesgo sobreañadido inducido por el error diagnóstico vendría condicionado por la morbimortalidad de la toracotomía, no de la exploración quirúrgica del mediastino, que se realizaría de todos modos¹⁹⁷.

No puede decirse lo mismo de las **exploraciones falsamente positivas**. En este caso el paciente es sobrestadificado por la PET-TAC y por tanto al paciente puede privársele de una cirugía con intención curativa, derivándose a tratamiento quimioterápico. En este sentido, cabe hacer algunas consideraciones.

1. En nuestra serie, la tasa de exploraciones falsamente positivas es relativamente baja comparada con otros grupos de investigación. Por ejemplo, el reciente trabajo del Gunluoglu et al.¹⁶⁹ informa de una tasa de falsos positivos del 46% de sus pacientes (prácticamente 1 de cada dos). Pese a que su trabajo no es completamente comparable al nuestro (equipo PET dedicado exclusivamente y pacientes en estadios potencialmente resecables), esta proporción es relativamente discordante con nuestra propia experiencia en una población similar¹⁶⁹. Los autores no hacen

ninguna aclaración del posible origen de dichos hallazgos no tumorales, ni de la prevalencia poblacional estimada de otras posibles enfermedades inflamatorias granulomatosas como factor de influencia. Otros autores¹³², sí consideran esta situación a la hora de interpretar tanto la propia exploración de PET-TAC en cada paciente, como al analizar los datos de su grupo de estudio de modo global, de manera que sugieren la posible estratificación de los pacientes acorde a esta probabilidad pre-test de una exploración falsamente positiva.

2. Con independencia de la proporción de exploraciones falsamente positivas, nuestros resultados ponen en evidencia una realidad que no debe despreciarse: existe una proporción (3 de 7) casos en los que histológicamente no existe ningún sustrato que justifique la elevación de la tasa metabólica, tanto en el estudio histológico intraoperatorio, ni en el definitivo, ni en una segunda evaluación. Pese a que esta ausencia de explicación no sea algo muy frecuente, habitualmente sólo se describe de modo excepcional en las diferentes series¹⁹⁸. Pese a que carece por completo de rigor, no es ilegítimo cuestionarse la existencia de "*falsos negativos*" del análisis histopatológico.

3. Las repercusiones clínicas de un falso positivo evidentemente asientan en el retraso inducido por dicho error en la instauración de un tratamiento quirúrgico adecuado. Este retraso sería como mínimo de dos meses aproximadamente, que es el tiempo en el que cabe la valoración precoz de respuesta al tratamiento neoadyuvante. La problemática subyacente es la probabilidad de que el paciente progrese pese a dicho tratamiento.

Desafortunadamente, por el momento no existen indicadores pronósticos fiables que permitan predecir qué paciente individual va a tener una respuesta favorable, una no modificación o una progresión de la enfermedad. Por otro lado, la estimación de la tasa de progresión con las nuevas pautas de tratamiento no está completamente establecida¹³⁸, pero para el tema que nos ocupa pudiera considerarse en torno al 25% de los pacientes tratados¹⁹⁹.

La hipótesis inicial de nuestro grupo de estudio es la posibilidad de aceptar la estadificación mediastínica propuesta por la PET-TAC y si fruto de su resultado se indica un tratamiento neoadyuvante, reservar la exploración quirúrgica del mediastino para valorar la respuesta al mismo. Es decir, una propuesta de la secuencia de procedimientos pudiera ser:

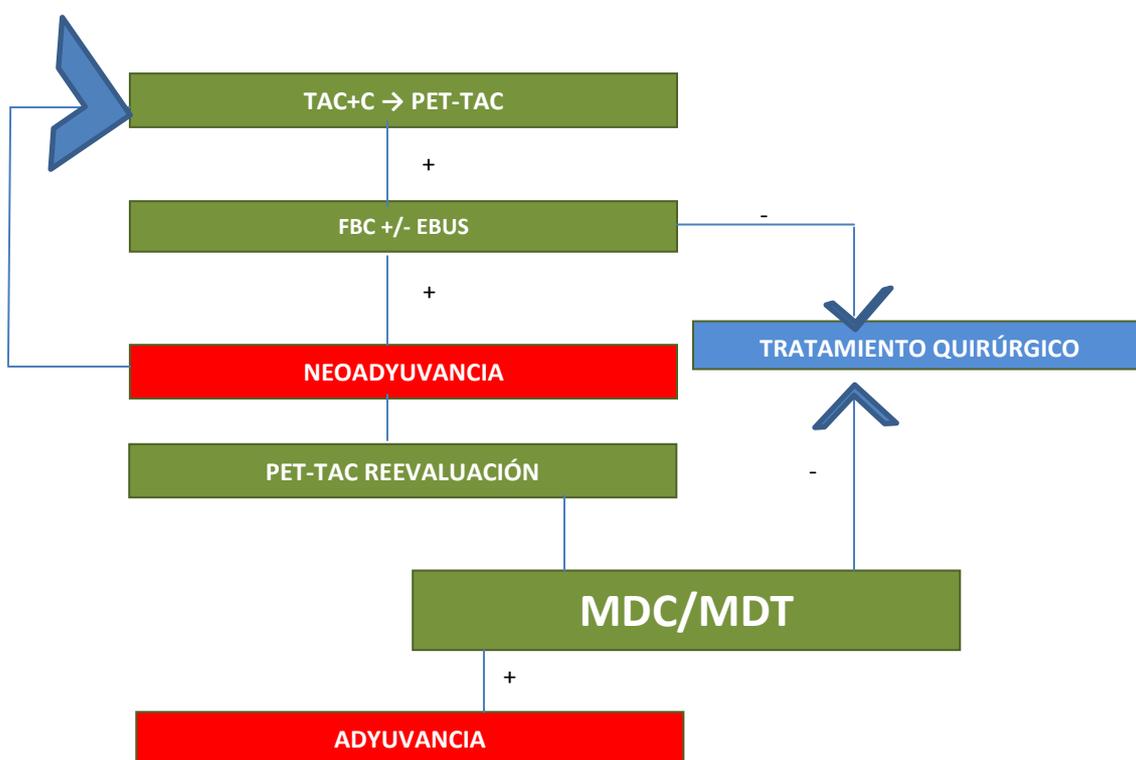


Figura DIS 2. Alternativa en base a nuestra hipótesis de a la secuencia de procedimientos.

Con independencia de la proporción de aciertos diagnósticos de la PET-TAC (es decir pacientes correctamente estadificados y tratados, teóricamente similar al estimador de exactitud diagnóstica: 84.9%) la factibilidad de la secuencia propuesta radica en la proporción de errores y en la repercusión de los mismos. De este modo no parece adecuado el planteamiento de este algoritmo para la totalidad de la población en esta situación clínica.

Basándonos en los resultados ofrecidos en nuestro grupo y lo consultado en la bibliografía afín, parece razonable el esfuerzo de estratificar a los pacientes acorde a un "riesgo de enfermedad tumoral", y que el procedimiento invasivo de confirmación sea el acorde a dicha calificación. Si nuestra población de estudio se concibe de modo global es posible reconocer tres escenarios clínicos diferentes:

a) Extensión mediastínica masiva

Con independencia de que esta entidad pueda ser potencialmente una fuente de error en la estadificación (dificultad para diferenciar masa tumoral y posible infiltración ganglionar), en nuestro grupo no lo ha sido. De cualquier modo y como se ha comentado anteriormente, coincidimos con la mayoría de los grupos en que sobre dicho hallazgo no se precisa corroboración histológica.

b) Lesiones múltiples

En este subgrupo de pacientes se acumula la proporción principal de errores de la PET-TAC y por tanto se hace precisa la confirmación histológica de los hallazgos de la misma. Una alternativa al empleo en primera instancia de la exploración quirúrgica del mediastino puede ser el establecimiento de una "jerarquía" de las estaciones tanto en base a la probabilidad de infiltración tumoral, tamaño de la lesión así como a la accesibilidad por procedimientos menos cruentos como puede ser la propia fibrobroncoscopia, preferiblemente dirigida por ultrasonidos (EBUS). En dicho acto debe de procederse de modo reglado en tanto la accesibilidad de las estaciones y la situación clínica del paciente lo permitan.

Frente a la obtención de un resultado positivo que confirmara N2, no se precisaría de ningún otro procedimiento de estadificación y el paciente sería subsidiario de tratamiento neoadyuvante.

Frente a un resultado negativo (constituyendo por tanto un falso positivo de la PET-TAC) cabría plantearse la pertinencia de asumir dicho

error como falso positivo y obrar acorde a un paciente N0, u optar por una exploración quirúrgica del mediastino de confirmación.

c) Lesión única

Como se expuso en el apartado de resultados, parece existir una tipología diferencial entre los hallazgos verdaderamente positivos (aumento de tamaño y tasa metabólica) y los errores diagnósticos: todos ellas de pequeño tamaño y con intensidades de captación metabólica leves moderadas (SUVmáx/tamaño: 2,86/ 0.9; 4,08/0,9; 3,17/0,9; 2,6/0,8).

Un planteamiento que se desprende de lo anterior es la posibilidad de evitar un abordaje invasivo del mediastino en pacientes muy seleccionados que cumplan unos estrictos requisitos. Este subgrupo lo conformarían pacientes con lesiones únicas, aumentadas de tamaño y con una alta tasa metabólica. En estos pacientes, evidentemente la repercusión de un error diagnóstico asienta en la posibilidad de que dicho hallazgo sea un falso positivo. Por esta razón parece indispensable en primer lugar minimizar la probabilidad del mismo:

1º) Descartar pacientes con factores de riesgo de exploraciones falsamente positivas ya conocidos¹⁹⁸: Historia o enfermedad actual de tipo granulomatoso: tuberculosis, sarcoidosis, artritis reumatoide... descartadas no sólo por la anamnesis y exploración física del paciente sino también por los procedimientos serológicos pertinentes.

2º) Patrón radiológico de la lesión tumoral en la que debe prestarse especial atención al diagnóstico negativo de la posibilidad de una actividad infecciosa bronconeumónica sobreañadida: atelectasia post-lesional, broncograma aéreo.

3º) Patrón radiológico de la adenopatía:

Ausencia de hallazgos sugerentes de lesión benigna como la presencia de un centro graso, morfología fusiforme o microcalcificaciones.

Tamaño de la lesión. Con independencia de las limitaciones ya referidas, el criterio del tamaño de la lesión en nuestro entorno sigue suponiendo una información importante para la toma de decisiones. Nuestros resultados sugieren que una lesión >1,55 cm, tiene una alta probabilidad de ser tumoral.

4º) Patrón metabólico de la adenopatía:

En nuestra experiencia, las estaciones infiltradas tumoralmente muestran un claro incremento de tasa metabólica. En este sentido, la estimación del SUV_{máx} ha mostrado aportar una información complementaria de utilidad. La dificultad es establecer un valor de corte adecuado. En base a nuestra experiencia el valor de 2,5 utilizado por la mayoría de los grupos de investigación es insuficiente, del mismo modo un valor de 5,3¹²⁵⁻¹³⁸ puede resultar excesivo. La estimación de nuestro análisis (en el subgrupo de pacientes con un único hallazgo), de un valor de corte de 4,1 (S: 81% E: 100%) puede ser una aproximación realista a este valor de corte.

En el quehacer clínico habitual nuestro grupo de trabajo adopta el algoritmo diagnóstico propuesto por Vantenkiste¹⁷². Acorde a todo lo aquí referido una posible adaptación del mismo pudiera ser la que se propone en la figura DIS 1. La modificación principal que se plantea asienta en la posibilidad de evitar una confirmación histopatológica de los hallazgos de la PET-TAC a un grupo estrictamente seleccionado de pacientes: baja probabilidad clínica de exploración falsamente positiva, baja probabilidad radiológica y baja probabilidad metabólica¹⁶⁷.

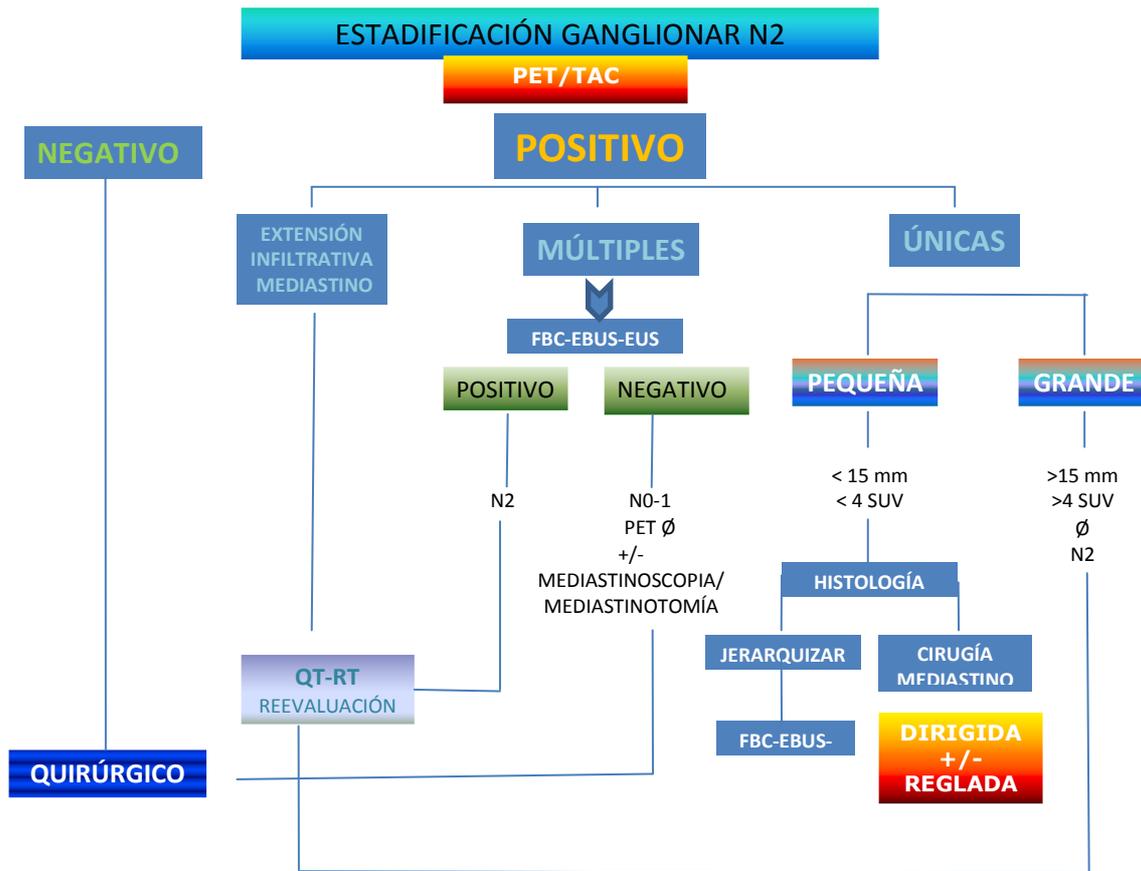


Figura DIS 3. Algoritmo propuesto (Vanteenkiste modificado).

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

El desarrollo de este trabajo sobre pacientes diagnosticados de carcinoma broncopulmonar con estadificación radiológica E-III (N2), el análisis de sus resultados y su comparación con los datos publicados al respecto en la literatura científica, permiten a nuestro juicio formular las siguientes conclusiones:

1. El empleo de la PET-TAC en la estadificación de la población estudiada ofrece una exactitud diagnóstica global del 88,1% (sensibilidad: 97,7%; especificidad: 30%; OR: 18), al realizar el análisis de los datos por paciente.
2. La estimación de validez diagnóstica según las estaciones ganglionares potencialmente afectas muestra una exactitud global del 79,6% (sensibilidad: 87,2%; especificidad: 50%; OR: 4,70).
3. En este mismo grupo de pacientes, la exploración quirúrgica del mediastino ha mostrado una exactitud diagnóstica global del 89,6% (sensibilidad: 89,7%; especificidad: 88,9%; OR: 69,33), considerando el análisis por paciente.
4. La replicación de este análisis de la exploración quirúrgica del mediastino por estaciones ganglionares muestra una exactitud del 92,8% (sensibilidad: 93,5%; especificidad: 90%; OR: 129,6).
5. Existe un subgrupo de pacientes en los que la PET-TAC no muestra errores diagnósticos (exactitud 100%) que corresponde con los casos de afectación de un único ganglio mediastínico mayor de 15,5 mm de diámetro menor, una tasa de metabolismo glucídico elevado (SUVmáx: >4,1) y ausencia de factores clínicos que pudieran inducir resultados falsamente positivos.
6. La validez diagnóstica de la PET-TAC estimada en nuestra población, concebida globalmente, no apoya su empleo como procedimiento único para

la estadificación de dichos pacientes y sugiere la pertinencia de la confirmación de sus resultados mediante un abordaje invasivo del mediastino.

7. En el subgrupo de pacientes con afectación adenopática única mayor de 15,5 mm, alta tasa metabólica ($SUV_{máx} > 4.1$) y sin factores clínicos que condicionen una exploración falsamente positiva, la PET-TAC puede plantearse potencialmente como único procedimiento de estadificación mediastínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Patterson G, Cooper J, Deslauriers J, Lerut A, Luketich J et al. Pearson's thoracic and esophageal surgery. 3ª ed. Elsevier, 2008. 699-750.
2. Murray MJ, Shilo BZ, Shil C, et al. Three different human tumor cell lines contain different oncogenes. *Cell* 1981;25:355-361.
3. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte en España 2005. Madrid, 2008.
4. Belinsky SA. Silence of genes by promoter hypermethylation: key every in rodent and human lung cancer. *Carcinogenesis* 2005; 26:1481-1487.
5. Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers. A review. *J Clin Oncol* 2007;25:561-70.
6. Gazdar AF, Thun MJ. Lung cancer, smoke exposure, and sex. *J Clin Oncol* 2007;25:469-71.
7. Thomas L, Doyle A, Edelman J. Lung cancer in women. Emerging differences in epidemiology, biology and therapy. *Chest* 2005;128:370-81.
8. ELCAP investigators. Women's susceptibility to tobacco carcinogens and survival after diagnosis of lung cancer. *JAMA* 2006;296:180-4.
9. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003;123:21S-49S.
10. Grupo de estudio del carcinoma broncopulmonar de la SOCALPAR. Incidencia del carcinoma broncopulmonar en Castilla-León durante el año 1997. Estudio multicéntrico de la Sociedad Castellano-Leonesa de Patología Respiratoria (SOCALPAR). *Arch Bronconeumol* 2000;36:313-8.
11. Miravet L, Pelaéz S, Paradis A, Amal M, Cabades F. Estudio epidemiológico del cáncer pulmonar en el norte de la provincia de Castellón. *Arch Bronconeumol* 2001;37:298-301.
12. Sánchez de Cos Escuín J, Disdier Vicente C, Corral Peñafiel J, Riesco Miranda JA, Sojo González MA, Masa Jiménez JF. Supervivencia global a largo plazo en el cáncer de pulmón. Análisis de una serie de 610 pacientes no seleccionados. *Arch Bronconeumol* 2004;40:268-74.
13. OMS. Cáncer. Nota descriptiva Nº 297. Feb 2011. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/index.html>

14. 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.
15. Saracci R, Bofeta P. Interactions of tobacco smoking and the other causes of lung cancer. New York, NY: Marcel Dekker, 1994; 465-493.
16. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 Years' observations on male British doctors. *BMJ* 1976; 2:1525-1536.
17. Wynder EL, Kabat GC. The effect of low-yield cigarette smoking on lung cancer risk. *Cancer* 1988; 62:1223-1230.
18. Estrada Trigueros G, Comeche L, López Encuentra A, Montoso Zulueta J, González Garrido F, Colina F. Carcinoma broncogénico 2000-2001. Características y supervivencia global *Arch Bronconeumol* 2007;43:594-8.
19. Sánchez de Cos Escuín J, Miravet L, Abal J, Núñez A, Muñoz FJ, García L. El cáncer de pulmón en España. Epidemiología, supervivencia y tratamiento actuales. *Arch Bronconeumol* 2009; 45:341-348.
20. US Department of Health and Human Services (US- DHHS). The health benefits of smoking cessation: a report of the Surgeon General. Washington DC: US Government Printing Office, 1990.
21. Shields T, Locicero J, Reed C, Fénix R. *General Thoracic Surgery*. 7ª ed. LWW, 2005. 1375-1380.
22. Beckies Ma, Spiro SG, Coice GL, et al. Initial evaluation of the patient with lung cancer. *Chest* 2003; 123:97S-104S.
23. Quaedvlieg PF, Visser O, Lamers CB, et al. Epidemiology and survival in patients with carcinoid disease in the Netherlands: An epidemiological study with 2391 patients. *Ann Oncol* 2001; 12:1295-1300.
- 23b. Leuraud K, Schnelzer M, Tomasek L, Hunter N, Timarche M, Grosche B, Kreuzer M, Laurier D. Radon, smoking and lung cancer risk: results of a joint analysis of three European case-control studies among uranium miners. *Radiat Res* 2011;176:375-87.
24. Sekido Y, Fang KM, Minna JD. Cancer of the lung. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer: Principles and practice of Oncology*. (6th Edition). Philadelphia, PA: JB. Lippincott Williams & Wilkins; 2001:917- 983.

25. Schreiber G, McCrory DC. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: Summary of published evidence. *Chest* 2003; 123:115S-128S
26. Jay SJ, Wehr K, Nicholson DP, et al. Diagnostic sensitivity and specificity of pulmonary cytology: Comparison of techniques used in conjunction with flexible fiberoptic bronchoscopy. *Acta Cytol* 1980; 24:304-312.
27. Bocking A, Biesterfeld S, Chatelain R, et al. Diagnosis of bronchial carcinoma on sections of parafin-embedded sputum: Sensitivity and specificity of an alternative to routine cytology. *Acta Cytol* 1992; 36:37-47.
28. Liang XM. Accuracy of cytologic diagnosis and cytotyping of sputum in primary lung cancer: Analysis of 161 cases. *J Surg Oncol* 1989; 40:107-111.
29. Sánchez-Font A, Curull V, Vollmer I, Pijuan A, Gayete A, Gea J. Utilidad de la punción aspirativa transbronquial guiada con ultrasonografía endobronquial (EBUS) radial para el diagnóstico de adenopatías mediastínicas. *Arch Bronconeumol* 2009;45:212-7.
30. Mezzetti M, Raveglia F, Panigalli T, et al. Assessment of outcomes in typical and atypical carcinoids according to latest WHO classification. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:1838-1842.
31. Azzopardi JG. Oat cell carcinoma of the bronchus. *J Pathol Bacteriol* 1959; 78:513-519.
- 31b. Singh N. Classification of Large Cell Neuroendocrine Carcinoma: At the Cross Roads of Small and Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 201;6:1298-9.
32. Kligerman S, Abbott G. A Radiology review of the New TNM Classifications for Lung Cancer. *AJR* 2010;194: 562- 573.
33. Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA. Invasive mediastinal staging of lung cancer. ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:202s-220s.
34. Pilotti S, Rilke F, Gribaudo G, et al. Sputum cytology for the diagnosis of carcinoma of the lung. *Acta Cytol* 1982; 26:649-654.

35. Herth FJ, Eberhardt R, Becker HD, Ernst A. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial lung biopsy in fluoroscopically invisible solitary nodules: a prospective trial. *Chest* 2006;129:147-50.
36. Wang KP, Brower R, Haponik EF, Siegelman S. Flexible transbronchial needle aspiration for staging of bronchogenic carcinoma. *Chest*. 1983;84:571-6.
37. Disdier C, Rodríguez de Castro F. Punción transbronquial aspirativa. *Arch Bronconeumol* 2000;36:580-93
38. Shannon JJ, Bude RO, Orens JB, Becker FS, Whyte RI, Rubin JM, et al. Endobronchial ultrasound-guided needle aspiration of mediastinal adeno- pathy. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1424-30.
39. Herth FJ, Lunn W, Eberhardt R, Becker HD, Ernst A. Transbronchial vs transesophageal ultrasound-guided aspiration of enlarged mediastinal lymph nodes. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1164-7.
40. Herth FJ, Becker HD, Ernst A. Conventional vs endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a randomized trial. *Chest* 2004;125:322-5.
41. Herth FJ, Becker HD, Ernst A. Ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: an experience in 242 patients. *Chest* 2003;123:604-7.
42. Gasparini S, Zuccatosta L, DeNictolis M. Transbronchial needle aspiration of mediastinal lesions. *Monaldi Arch Chest Dis* 2000;55:29-32.
43. Pearson FG, Delarue NC, Ilves R, Todd TR, Cooper JD. Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;83:1-11.
44. Rami-Porta R, Mateu-Navarro M, Serra-Mitjans M, Hernandez-Rodriguez H. Remediastinoscopy: comments and updated results. *Lung Cancer* 2003;42:363-4.
45. De Waele M, Hendriks J, Lauwers P, Ortmanns P, Vanroelen W, Morel AM et al. Nodal status at repeat mediastinoscopy determines survival in non-small cell lung cancer with mediastinal nodal involvement, treated by induction therapy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:240-3.

46. El-Bayoumi E, Silvestri GA. Bronchoscopy for the diagnosis and staging of lung cancer. *Semin Respir Care Med* 2008;29:261-70.
47. Savage C, Morrison RJ, Zwischenberger JB: Bronchoscopic diagnosis and staging of lung cancer. *Chest Surg Clin North Am* 2001; 11:701-721.
48. Pinstein ML, Scott RL, Salazar J: Avoidance of negative percutaneous lung biopsy using contrast-enhanced CT. *AJR Am J Roentgenol* 1983;140:265-267.
49. Gómez de Terreros Caro FJ, Gómez-Estern Aguilar C, Disdier Vicente C. Actualización en el nódulo pulmonar solitario. *Neumosur* 2007;19:207-217.
50. Carlens EJ. Mediastinoscopy: A method for inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum. *Dis Chest* 1959;36:343-352.
51. Hammoud ZT, Anderson RC, Meyers BF, et al. The current role of mediastinoscopy in the evaluation of thoracic disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118:894-899.
52. Martín de Nicolás Serrahima J, García Barajas S, Marrón Fernández C, Díaz-Hellin Gude V, Larrú Cabrero E, Oteo Lozano M, et al. Complicaciones técnicas de la exploración quirúrgica del mediastino en la estadificación del cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol* 1999;35:390-4.
53. Toledo J, Diaz Hellin V, Marron MC, Martin de Nicolas JL. Mediastinoscopia. Mediastinotomía. En: *Manual de Neumología y Cirugía Torácica SEPAR*. Editores Medicos S.A.: Madrid; 1998.251-63.
54. Mcneil Tm, Chamberlain JM. Diagnostic anterior mediastinotomy. *Ann Thorac Surg* 1966;2:532-9.
55. Landreneau K, Hazelrigg SR, Mack MJ Fitzgibbon LD, Dowling RD, Acuff TE et al. Thoracoscopic mediastinal lymph node sampling: Useful for mediastinal node stations inaccessible by cervical mediastinoscopy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:554-8.
56. Kaiser L, Jamieson G. *Operative Thoracic Surgery*. 5ª ed. Hodder Arnold, 2006.93-98.
57. Graham EA, Singer JJ. Successful removal of the entire lung for carcinoma of the bronchus. *JAMA* 1933; 101:1371.

58. Mountain CF. Revision in the international staging system for lung cancer. *Chest*. 1997;111:1710-7.
59. Padilla J, Peñalver J, Calvo V, García Zarza A, Pastor J, Blasco E, et al. Carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas. El nuevo estadio I. *Arch Bronconeumol* 2000;36:68-72.
60. Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, Asamura H. Prognosis and survival after resection for bronchogenic carcinoma based on the 1997 TNM staging classification: the Japanese experience. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1759-64.
61. Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (GCCB-S). Estadificación ganglionar intraoperatoria en la cirugía del carcinoma broncogénico. Documento de consenso. *Arch Bronconeumol* 2001;37:495-503.
62. Smythe WR. Treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Chest*. 2003;123:181S-7S.
63. Sedrakyan A, Van Der Meulen J, O'Byrne K, Prendiville J, Hill J, Treasure T. Postoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:414-9.
64. Calvo Medina V, Padilla Alarcón J, París Romeu F, Blasco Armengod E, Pastor Guillem J, García Zarza A. Supervivencia posquirúrgica en el estadio II del carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas. *Arch Bronconeumol* 2001;37:19-26
65. Downey RJ, Martini N, Rusch VW. Extent of chest wall invasion and survival in patients with lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1999;68:188-93.
66. Chapelier A, Fadel E, Macchiarini P, Lenot B, Le Roy Ladurie F, Cerrina J, et al. Factors affecting long-term survival after en-bloc resection of lung cancer invading the chest wall. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18:513-8.
67. Burkhart HM, Allen MS, Nichols FC, Deschamps C, Miller DL, Trastek VF, et al. Results of en bloc resection for bronchogenic carcinoma with chest wall invasion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:670-5.
68. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, Crowley J, Hazuka M, Johnson D, et al. Induction chemoradioation and surgical resection for non-small cell

- lung carcinomas of the superior sulcus: initial results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup trial 0160). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:472-83.
69. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet* 1998;352:257-63.
70. Robinson LA, Wagner J, Ruckdeschel JC. Treatment of stage IIIA non small cell lung cancer. *Chest* 2003;123:202S-20S.
71. Martini N, Flehinger BJ. The role of surgery in N2 lung cancer. *Surg Clin North Am* 1987;67:1037-49.
72. 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;70:358-65.
73. Prichard RS, Anthony SP. Chemotherapy plus radiotherapy compared to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable non small cell lung cancer: a metaanalysis. *Ann Intern Med* 1996;125:723-9.
74. Jett JR, Scott WJ, Rivera MP, Sause WT. Guidelines on treatment of stage IIIB non small cell lung cancer. *Chest* 2003;123:221S-25S.
75. Mitchell JD, Mathisen DJ, Wright CD, et al. Resection for bronchogenic carcinoma involving the carina: Long term results and effect of nodal status on outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:465-71.
76. Detterbeck FC, Jones DR, Kernstine KH, Naunheim KS. Special Treatment Issues. *Chest* 2003;123:244S-58S.
77. Cueto Ladrón de Guevara A. Enfermedad localmente avanzada. Estadios IIIA y IIIB. En: Carrillo Arias F, Cueto Ladrón de Guevara A, Díaz Jiménez JP, González del Río J, Padilla Alarcón J y Sánchez de Cos Escuín J. (eds): Normativa sobre terapéutica del carcinoma broncogénico. Normativas y recomendaciones de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Barcelona: DOYMA, 2005; pp 14-20. De libre acceso en: http://www.separ.es/publicaciones/normativa/normativa_038.html

78. Rendina EA, Venuta F, De Giacomo T, et al. Induction chemotherapy for T4 centrally located non-small cell lung cancer. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:225-33.
79. COLECTIVO: Grupo Cooperativo Médico Quirúrgico de Carcinoma Broncogénico del Hospital 12 de Octubre. *Carcinoma Broncogénico*. Madrid, 2010. De libre consulta: http://www.mbeneumologia.org/mbe/actividadCientifica/sh tml/pdf/PAUTACB2010_COMPLETA.pdf.
80. Mountain CF. Clinical biology of small cell carcinoma: Relationship to surgical therapy. *Semin Oncol* 1978;5:272.
81. Shepherd FA. Role of surgery in the management of small cell lung cancer. En: Aisner J, Arriagada R, Green MR, et al, editors. *Comprehensive textbook of thoracic oncology*. Baltimore: Williams Wilkins 1996:439-55.
82. Inoue M, Miyoshi S, Yasumitsu T, et al. Surgical results for small cell lung cancer based on the new TNM staging system. *Thoracic Surgery Study Group of Osaka University, Osaka, Japan* [in process citation]. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1615.
83. Duque JL, Ramos G, Castrodeza J, Cerezal J, Castanedo M, Yuste MG, et al. Early complications in surgical treatment of lung cancer: a prospective, multicenter study. *Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica*. *Ann Thorac Surg* 1997;63:944-50.
84. López Pujol J, Álvarez Kindelán A, Algar Algar J, Cerezo Madueño F, López Rivero L, Salvatierra Velázquez A. Morbimortalidad perioperatoria de la neumonectomía. Análisis de los factores de riesgo. *Arch Bronconeumol* 2000;36:251-6.
85. Patterson G, Cooper J, Deslauriers J, Lerut A, Luketich J et al. *Pearson's thoracic and esophageal surgery*. 3ª ed. Elsevier, 2008. 765-780.
86. Ginsberg RJ, et al. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. *Lung Cancer Study Group*. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:615.

-
-
87. Suen HC, et al. Favorable results after sleeve lobectomy or bronchoplasty for bronchial malignancies. *Ann Thorac Surg* 1999; 67:1557.
 88. Jiménez Merchán R, Congregado Loscertales M, Gallardo G, Treviño A, Ayarra J, Loscertales J. Videotoracosopia exploradora y videopericardioscopia en la estadificación definitiva y valoración de la resecabilidad del cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol* 2009;45:435-41.
 89. Denoix PF. The TNM staging system. *Bull Inst Nat Hyg (Paris)* 1952;7:743.
 90. Mountain CF, Carr DT, Anderson WAD. A system for the clinical staging of lung cancer. *Am J Roentgen Radium Ther Nucl Med* 1974;120:130.
 86. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest* 1986; 89:225S-33S.
 92. Patterson G, Cooper J, Deslauriers J, Lerut A, Luketich J et al. *Pearson's thoracic and esophageal surgery*. 3ª ed. Elsevier, 2008. 566-582.
 93. Witte B, Hürtgen M. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA). *J Thorac Oncol*. 2007;2:367-9.
 94. Martin Hürtgen, Godehard Friedel, Heikki Toomes, Peter Fritz: Radical video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA) – technique and first results *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:348-351.
 95. Leschber G, Holinka G, Linder A. Videoassisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA) a method for systematic mediastinal lymphonode dissection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;41:192-195.
 96. SEPAR. Manual de medicina respiratoria <http://www.separ.es/publicaciones/manuales.aspx>
 97. Janssen-Heijnen MLG, Coebergh JWW. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. *Lung Cancer* 2003; 41:245-258.
 98. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer. A decade of progress. *Chest* 2002; 122:1037-1057.
 99. Maldonado F, Jett JR. Advances in the diagnosis of lung cancer: contribution of molecular biology to bronchoscopic diagnosis. *Curr Opin Pulm Med* 2010;16:315-20. Review

100. Ruiz Guijarro JA, Carreras Delgado JL. Bases de la tomografía por emisión de positrones. In: Carreras JL, Lapeña L, Asensio C, editores. PET en Oncología. First ed. Madrid: Nova Sidonia; 2002. p.7-31
101. Townsend DW, Cherry SR. Combining anatomy and function: the path to true image fusion. *Eur Radiol* 2011;11:1968-74.
102. Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DH, Coleman RE, Phelps ME. A tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med* 2001;42:1S-93S.
103. Reinartz P, Wieres FJ, Schneider W, Schur A, Buell U. Side-by-side reading of PET and CT scans in oncology: which patients might profit from integrated PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:1456-61.
104. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AEST) Instituto de Salud Carlos III – Ministerio de Sanidad y Consumo. Rodríguez Garrido M, Asensio del Barrio C. "PET-TAC: Indicaciones, revisión sistemática y meta-análisis". Madrid: AEST- Instituto de Salud Carlos III, Junio 2004.
105. Phelps ME. Positron emission tomography provides molecular imaging of biological processes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000 Aug 1;97:9226-33.
106. Phelps ME. PET: the merging of biology and imaging into molecular imaging. *J Nucl Med* 2000;41:661-81.
107. Webber G, Cantero A. Glucose - 6 phosphatase activity in normal precancerous and neoplastic tissues. *Cancer Res* 1955;15:105-8.
108. Haberkorn U, Ziegler SI, Oberdorfer F, Trojan H, Haag D, Peschke P, Berger MR, Altmann A, van Kaick G. FDG uptake, tumor proliferation and expression of glycolysis associated genes in animal tumor models. *Nucl Med Biol* 1994 Aug;21:827-34.
109. Zierler K. Whole body glucose metabolism. *Am J Physiol* 1999;276:409-26.
110. Aloj L, Caracó C, Jagoda E, Eckelman WC, Neumann RD. Glut-1 and hexokinase expression: relationship with 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake in A431 and T47D cells in culture. *Cancer Res* 1999 15;59:4709-14.

111. Smith TA. FDG uptake, tumour characteristics and response to therapy: a review. *Nucl Med Commun* 1998;19:97-105.
112. Zasadny KR, Quint LE, Wahl RL. Precision of repeated quantitative FDG-PET scans in patients with untreated lung cancer. *J Nucl Med* 1994;35:75.
113. Kenneth RZ, Richard LW. Standardized uptake values of normal tissues at PET with 2-(fluorine-18)-fluoro-2doxy-D-glucose: variations with body weight and method for correction. *Radiology* 1993;189:847-850.
114. Kim CK, Gupta NC, Chandramouli B, Alavi A. Standardized uptake values of FDG: body surface area correction is preferable too body weight correction. *J Nucl Med* 1994;35:164-7.
115. Kim CK, Gupta NC. Dependency of standardized uptake values of fluorine-18 fluorodeoxyglucose on body size: comparison of body surface area correction and lean body mass correction. *Nucl Med Commun* 1996;17:890-4.
116. Keyes JW. SUV: Standard uptake or silly useless value? *J Nucl Med* 1995;36:1836-9.
117. Schmidt KC, Lucignani G, Sokoloff L. Fluorine-18-fluoro-deoxyglucose utilization: a re-examination. *J Nucl Med* 1996;37:349-9.
118. Kubota K, Yamada S, Kubota R, Ishiwata K, Tamahashi N, Ido T. Intratumoral distribution of 18F-fluoro-deoxy-glucose in vivo : high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by microautoradiography. *J Nucl Med* 1992;33:1972-80.
119. Lewis PJ, Salama A. Uptake of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in Sarcoidosis. *J Nucl Med* 1994;35:1647-9.
120. Sasaki M, Ichiya Y, Kuwabara Y, Otsuka M, Tahara T, Fukumura T et al. Ringlike uptake of 18FDG in brain abscess: a PET study. *J Comput Assist Tomogr* 1990;14:486-7.
121. Abdel-Dayem HM, Scott A, Macapinlac H, Larson S. Tracer imaging in lung cancer. *Eur J Nucl Med* 1994;21: 57-81.
122. Li XD, Yin JL, Liu WK, Ouyang X, Zhou Z, Qiao GB, Zhang JR et al. Value of positron emission tomography-computed tomography in the diagnosis of mediastinal lymph node metastasis of non-small cell lung cancer. *Chinese* 2010;30:506-8.

123. Itano H, Hirokawa Y, Takauchi K. Clinical utility of three-dimensional integrated ¹⁸F - fluorodeoxyglucose positron - emission tomography/computed tomography virtual mediastinoscopy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;10:981-5.
124. Lim E, Baldwin D, Beckles M, Duffy J, et al. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax* 2010;65:iii1-iii27.
125. Sit A, Sihoe A, Suen WS and Cheng LC. Positron-Emission Tomography for Lung Cancer in a Tuberculosis-Endemic region. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2010;18:33-38.
126. Tascı E, Tezel A, Orki A, Akın O, Falay O, Kutlu CA. The role of integrated positron emission tomography and computed tomography in the assessment of nodal spread in cases with non-small cell lung cancer. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 2010;10:200–203.
127. Bille A, Pelosi E, Skanjeti A, Errico AL, Borasio P, Mancini M y Ardisson F. Preoperative intrathoracic lymph node staging in patients with non-small-cell lung cancer: accuracy of integrated positron emission tomography and computed tomography. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2009;36:440-445.
128. Hwangbo B, Kim S, Lee HS, Soo M. et al. Application of endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration following integrated PET/CT in mediastinal staging of potentially operable non-small cell lung cancer. *Chest* 2009;135:1280-1287.
129. Sanli M, Isik AF, Zincirkeser S, Elbek O, Mete A, Tuncozgun B and Elbeyli L. Reliability of positron emission tomography–computed tomography in identification of mediastinal lymph node status in patients with non–small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:1200-5.
130. Perigaud C, Bridji B, Roussel JC, Sagan C, Mugniot A, Duveau D, Baron O, Despins P. Prospective preoperative mediastinal lymph node staging by integrated positron emission tomography—computerised tomography in patients with non-small-cell lung cancer. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2009;36: 731-736.

131. Melek H, Gunluoglu MZ, Demir A, Akin H, Olcmen A. Role of positron emission tomography in mediastinal lymphatic staging of non small cell cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:294-299
132. Yang W, Fu W, Yu F, Yuan S, Zhanga B, Li D, Xing L, Zhao D, Mu D, Sun X, Fang Y, Huang Y. Value of PET/CT versus enhanced CT for locoregional lymph nodes in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2008;61:35-43.
133. Al-Sarraf N, Gately K, Lucey J, Wilson L, McGovern E, Young V. Lymph node staging by means of positron emission tomography is less accurate in non-small cell lung cancer patients with enlarged lymph nodes: Analysis of 1145 lymph nodes. *Lung Cancer* 2007;60: 62-68.
134. Li XD, Yin JL, Liu WK, Ouyang X, Zhou Z, Qiao GB, Zhang JR. Value of positron emission tomography-computed tomography in the diagnosis of mediastinal lymph node metastasis of non-small cell lung cancer. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2010;30:506-8.
135. Bryant AS, Cerfolio RJ, Klemm KM, Ojha B. Maximum Standard Uptake Value of Mediastinal Lymph Nodes on Integrated FDG-PET-CT Predicts Pathology in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg* 2006;82:417-23.
136. Yi C, Lee KS, Kim SS, Chung MJ et al. Detection of mediastinal nodal metastasis in non-small cell lung cancer. *AJR* 2007;188:318-325.
137. Cerfolio RJ, Bryant AS, Ojha B and Eloubeydi M. Improving the inaccuracies of Clinical Staging of Patients with NSCLC: A Prospective Trial. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1207-14.
138. Kim YK, Yu JM, Liu NB, et al. Mediastinal nodal statging of non-smal cell lung cáncer using integrated 18F-FDG PET in tuberculosis-endemic country:diagnostic efficacy in 674 patients. *Cancer* 2007;109:1068-1077.
139. Padilla J. et al. Carcinoma brocogénico no anaplásico de células pequeñas en estadio I y diámetro máximo de 3 cm. Factores pronósticos. *Arch Bronconeumol* 2004;40:110-3.
140. Parente Lamelas I, Abal Arca J, García García MJ, García Pazos JM, Acuña Fernández A y Marcos Velázquez P. Cáncer de pulmón en mujeres, comparativo con hombres: análisis de los casos

- diagnosticados en el Complejo Hospitalario de Ourense entre 1999 y 2006. Arch Bronconeumol 2011;47:61-65.
141. Maghfoor I, Perry M, Smith NB. Chair lung cancer, non small cell. Oncology 2004;14:10-8.
 142. Kane, Madeleine A. and Paul A. Bunn. Biology of lung cancer. Informa Health Care 1998;503.
 143. Terasaki H. Lung adenocarcinoma with mixed bronchioloalveolar and invasive components: clinicopathological features, subclassification by extent of invasive foci, and immunohistochemical characterization. Am J Surg Pathol 2003; 27:937-951.
 144. Martín de Nicolás JL et al. Valor pronóstico de la intensidad de la captación de 18FDG en la lesión pulmonar y de la extensión de captación mediastínica en Cáncer de Pulmón. Libreconsulta en: <http://www.mbeneumologia.org/mbe/actividadCientifica/shtml/pdf/JLMNPP.pdf>.
 145. Vincent RO, Pickren JW, Lane WW, et al. The changing histopathology of lung cancer. Cancer 1977;39:1647-1655.
 146. Ruiz Zafra J, Alkourdi Martínez A, Bayarri Lara C, et al. Evolución en el tiempo de la frecuencia de carcinoma broncogénico resecaado en la mujer. Abstract. SEPAR 2011. Oviedo.
 147. SEER National Cancer Institute. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, 2001. Available at: <http://seer.cancer.gov/>.
 148. Fesinmeyer MD, Goulart B, Blough DK, Buchwald D, Ramsey SD. Lung cancer histology, stage, treatment, and survival in American Indians and Alaska Natives and whites. Cancer 2010;116:4810-6.
 149. González JM, de Castro FJ, Barrueco M, Cordovilla R, Fernández JL, Gómez FP, Moreno de Vega B et al. Valor pronóstico de la intensidad de la captación de 18FDG en la lesión pulmonar y de la extensión de captación mediastínica en Cáncer de Pulmón. Arch Bronconeumol 2003;39:437-41.
 150. Colectivo. . Proceso Asistencial Integrado: Cáncer de Pulmón. Junta de Andalucía. Consejería de Salud. 1ª Edición 2006. www.csalud.junta-andalucia.es/pai/cancer_pulmon.

151. Abal Arca J, Blanco Ramos MA, Marcos Velázquez M, Fírvida Pérez JL, López Vázquez MD, et al. Cáncer de pulmón en la provincia de Ourense: epidemiología, demoras y supervivencia. *Pneuma* 2007; 8: 15 – 24
152. Montero C, Rosales M, Otero I, Blanco M, Rodríguez G, Peterga S, et al. Cáncer de pulmón en el Área Sanitaria de A Coruña: incidencia, abordaje clínico y supervivencia. *Arch Bronconeumol* 2003;39:209 – 216.
153. Kimura et al. Indications for mediastinoscopy in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1734–9.
154. Lardinois D, Schallberger A, Botticher D, Ris HB. Postinduction videomediastinoscopy is accurate and safe as videomediastinoscopy inpatients without pretreatment for potentially operable non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1102– 6.
155. Vennisac N, Alifano M, Mouroux J. Video-assisted mediastinoscopy: experience from 240 consecutive cases. *Ann Thorac Surg* 2003;76:208-212.
156. Choi YS, Shim YM, Kim J y Kim K. Mediastinoscopy in patients with clinical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2003;75:364–6.
157. Gürses A, Turna A, Bedirhan MA, Özalp T, Kocatürk C, Demir A, Özcan M, Ürer N. The value of mediastinoscopy in preoperative evaluation of mediastinal involvement in Non-Small-Cell lung cancer patients with clinical NO disease. *Thorac cardiovasc Surg* 2002;50: 174-177.
158. Hammoud ZT, Anderson RC, Meyers BF, Guthrie TJ et al. The current role of mediastinoscopy evaluation of thoracic disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:894-899.
159. Ebner H, Marra A, Butturini E, et al. Clinical value of cervical mediastinoscopy in the staging of bronchial carcinoma. *Ann Ital Chir* 1999;70:873-879.
160. Alongi F, Ragusa P, Montemaggi P, Bona CM. Combining independent studies of diagnostic fluorodeoxyglucose positron-emission tomography and computed tomography in mediastinal lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Tumori* 2006;92:327-33.

161. Langen AJ, Raijmakers P, Riphagen I, Paul MA, Hoekstra OS. The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:26-9.
162. Birim Van O, Kappetein AP, Stijnen T, Bogers AJ. Meta-analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2005;79:375-82.
163. Antoch G, Stattaus J, Nemat AT, Marnitz S, Beyer T, Kuehl H, et al. Non-small cell lung cancer: dual modality PET/CT in preoperative staging. *Radiology* 2003;229:526—33.
164. Scott WJ, Gobar LS, Terry JD, Dewan NA, Sunderland JJ. Mediastinal lymph node staging of non-small-cell lung cancer: a prospective comparison of computed tomography and positron emission tomography. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:642.
165. Glazer GM, Orringer MB, Gross BH, Quint LE. The mediastinum in non-small cell lung cancer: CT-surgical correlation. *Am J Roentgenol* 1984;42:1101-5.
166. Levine M y Julian J. PET-CT imaging non small cell lung cancer. *Clinical Oncology* 2009;6:619.
167. Fischer BM, Mortensen J, Hansen H, Vilmann P, Larsen SS, Loft A, Bertelsen AK, Ravn J, Clementsen P, Høegholm A, Larsen KR, Dirksen A, Skov BG, Krasnik M, Højgaard L, Lassen U. Multimodality approach to mediastinal staging in non-small cell lung cancer. Faults and benefits of PET-CT: a randomised trial. *Thorax* 2011 Apr;66:294-300.
168. Schimmer C, Neukam K y Elert O. Staging of non small cell lung cancer: clinical value of positron of tomography and mediastinoscopy. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2006;5:418-423.
169. Gunluoglu MZ, Melek H, Medetoglu B, Demir A, Kara HV y Dincer SI. The validity of preoperative lymph node staging guidelines of European Society of Thoracic Surgeons in non-small lung cancer patients. *European Journal of Cardio-thoracic surg* 2011; 40:287-290.
170. Huang W, Zhou T, Ma L, Sun H, Gong H, Wang J, Yu J, Li B. Standard uptake value and metabolic tumor volume of (18)F-FDG PET/CT predict short-term outcome early in the course of chemoradiotherapy

- in advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011.
171. Gupta s, Badwe RA. Positron emission tomography: is it a better way to detect metastases?. *Natl Med J India*. 2004;17:323-5.
 172. Vanteenkiste J, Doods C y De Leyn P. Early stage non-small cell lung cáncer: challenges in staging and adjuvant treatment:evidence-based staging. *Annals of Oncology* 2010; 21:189-195.
 173. Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J y Sivistri GA. Invasive mediastinal staging of lung cancer. *ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. *CHEST* 2007;132: 202S-220.
 174. Bain, C, Feskanich, D, Speizer, F, et al Lung cancer rates in men and women with comparable histories of smoking. *J Natl Cancer Inst* 2004;96,826-834.
 175. Stig JA, Oostdijk H, Timmer PR, Shanin GM, Boers J and Groen JM. Comparison of EUS-guided fine needle aspiration and integrated Pet-CT in restaging after treatment for locally advanced non-small lung cancer. *Lung Cancer* 2009; 66:198-204.
 176. Kanzaki R, Higashiyama M, Fujiwara A, et al. Occult mediastinal lymph node metastasis in NSCLC patients diagnosed as clinical N0-1 by preoperative integrated FDG-PET/CT and CT: risk factors, pattern and histopatological study. *Lung Cancer* 2011;71:333-337.
 177. Sánchez R, Rodríguez A, Gómez M, Alkourdi A, Castellón VE, Ramos C, Sánchez Palencia A, Delgado JR y Llamas JM. Utilidad de la PET/TAC en la estadificación mediastínica de células no pequeñas en estadio II (N2). *Rev Esp Med Nucl* 2011;30: 211-216.
 178. Shrager JB Mediastinoscopy: still the gold standard. *Ann Thorac Surg*. 2010 Jun;89:S2084-9.
 179. Medford A. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Pol Arch Med Wewn*. 2010;120:459-467.
 180. Ye T, Hu M, Yu JM, Liu NB, et al. Significance of dual-time-point 18F-FDG PET imaging in evaluation of hilar and mediastinal lymph node metastasis in non-small-cell lung cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2008;30:306-309.
 181. Lim E, Baldwin D, Beckles M. et al. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax* 2010;65:ii1-ii27.

182. Lardinois D, Weder W, Hany TF, et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003;348:2500-7.
183. Micames CG, McCrory DC, Pavey DA, Jowell PS, Gress FG. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for non-small cell lung cancer staging: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2007;131:539-48.
184. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, et al. American College of Chest Physicians. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132:178S-201S.
185. Gu P, Zhao YZ, Jiang LY, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2009;45:1389-96.
186. Adams K, Shah P, Edmonds L, et al. Test performance of endobronchial ultrasound and transbronchial needle aspiration biopsy for mediastinal staging in patients with lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2009;64:757-62.
- 186b. Herth FJ, Eberhardt R, Krasnic M et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically and PET normal mediastinum in patients with lung cancer. *Chest* 2008;133:887-891.
187. Wei-An Song, Nai-Kang Zhou, Wei Wang, Xiang-Yang Chu, Chao-Yang Liang, Xiao-Dong Tian et al. Survival Benefit of Neoadjuvant Chemotherapy in Non-small Cell Lung Cancer An Updated Meta-Analysis of 13 Randomized Control Trials. *Journal of Thoracic Oncology* 2010;10.
188. Suemitsu R, Maruyama R, Nishiyama K, Okamoto T, Wataya H, Seto T, Ichinose Y. Pulmonary typical carcinoid tumor and liver metastasis with hypermetabolism on 18-fluorodeoxyglucose PET: a case report. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2008;14:109-11.
189. Higashi, K. et al. "18F-FDG uptake as a biologic prognostic factor for recurrence in patients with surgically resected non-small cell lung cancer." *J Nucl Med* 2002; 43:39-45.

190. Dwamena B, Sonnad S, Angobaldo J, Wahl R. Metastases from Non-Small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s-Meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology* 1999; 213:530-536.
191. Doms C, Verbeken E, Stroobants S, Nackaerts K, De Leyn P, Vansteenkiste J. Prognostic stratification of stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer after induction chemotherapy: a model based on the combination of morphometric-pathologic response in mediastinal nodes and primary tumor response on serial 18-fluoro-2-deoxy-glucose positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2008;26:1128-34.
192. De Leyn P, Vansteenkiste J, Cuypers P, Deneffe G, Van Raemdonck D, Coosemans D, Verschakelen J, Lerut T. Role of cervical mediastinoscopy in staging of non-small cell lung cancer without enlarged mediastinal lymph nodes on CT scan. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 1997;12:706-712.
193. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003;123:137S-146S.
194. Kudzal J, Zielinski M, Papla B, Urbanik A, Wojteczowski W et al. The transcervical extended mediastinal lymphadenectomy versus cervical mediastinoscopy in non-small cell lung cancer staging. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:88-94.
195. Rebollo-Aguirre AC, Ramos-Font C, Villegas Portero R, Cook GJ, Llamas Elvira JM, Romero Tabares A. Is FDG-PET suitable for evaluating neoadjuvant therapy in non-small cell lung cancer? Evidence with systematic review of the literature. *J Surg Oncol* 2010;101:486-94.
196. Gupta T, Jain S, Agarwal JP, Rangarajan V, Purandare N, Ghosh-Laskar S, Dinshaw KA. Diagnostic performance of response assessment FDG-PET/CT in patients with head and neck squamous cell carcinoma treated with high-precision definitive (chemo)radiation. *Radiother Oncol* 2010;97:194-9.
197. Carbone DP, Felip E. Adjuvant Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer: Future Treatment Prospects and Paradigms. *Clin Lung Cancer* 2011.

198. Takamochi K, Yoshida J, Murakami K, Niho S, Ishii G, Nishimura M, Nishiwaki Y, Suzuki K, Nagai K. Pitfalls in lymph node staging with positron emission tomography in non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 2005;47:235-42.
199. Calman L, Beaver K, Hind D, Lorigan P, Roberts C, Lloyd-Jones M. Survival Benefits from Follow-Up of Patients with Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Thorac Oncol* 2011.
- 200 Witt C. European respiratory society/american thoracic society/international association for the study of lung cancer international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma: state of the art. *J Thorac Oncol* 2011;6:1451.
201. G. Aragonese F, Moreno N, Leon P, Fontan EG, et al. The Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (GCCB-S). Influence of delays on survival in the surgical treatment of bronchogenic carcinoma. *Lung Cancer* 2002;36:59-63.