

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA



TESIS DOCTORAL

**La PET-TAC en la estadificación ganglionar prequirúrgica y
tras el tratamiento de inducción del carcinoma de pulmón de
células no pequeñas**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Ana Bustos García de Castro

DIRECTORES

José Luis Carreras Delgado
Roberto Carlos Delgado Bolton
Joaquín Ferreirós Domínguez

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Programa de Doctorado en Ciencias Radiológicas

Departamento de Radiología y Medicina Física



**La PET-TAC en la estadificación ganglionar
prequirúrgica y tras el tratamiento de inducción del
carcinoma de pulmón de células no pequeñas**

Memoria presentada para optar al grado de doctor por

Ana Bustos García de Castro

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Programa de Doctorado en Ciencias Radiológicas

Departamento de Radiología y Medicina Física



**La PET-TAC en la estadificación ganglionar
prequirúrgica y tras el tratamiento de inducción del
carcinoma de pulmón de células no pequeñas**

Memoria presentada para optar al grado de doctor por

Ana Bustos García de Castro

Bajo la dirección de los doctores:

José Luis Carreras Delgado

Roberto Carlos Delgado Bolton

Joaquín Ferreirós Domínguez

Madrid, 2015

Agradecimientos

A la **Dra. D^a. Cristina Fernández Pérez**, médico adjunto de la Unidad de Epidemiología Clínica del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Clínico San Carlos, por su colaboración esencial en el análisis estadístico de esta tesis doctoral.

A mis directores de tesis los doctores **D. José Luis Carreras Delgado**, catedrático de Radiología y Medicina Física (Medicina Nuclear) de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y Jefe de Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico San Carlos, **D. Roberto Carlos Delgado Bolton**, Jefe de Departamento de Diagnóstico por Imagen y Medicina Nuclear y profesor colaborador de la Universidad de La Rioja y a **D. Joaquín Ferreirós Domínguez**, Profesor Asociado del departamento de Radiología y Medicina Física de la facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y jefe de sección del servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Clínico San Carlos, por sus constantes enseñanzas, ayuda y estímulo.

A mis compañeros radiólogos de la sección de tórax del servicio de Radiodiagnóstico del hospital Clínico San Carlos, los doctores **Dña. Beatriz Cabeza Martínez** y **D. Íñigo de la Pedraja Gómez-Ceballos** por su paciencia y apoyo incondicional.

A la **Dra. Dña. Marta García García-Esquinas**, radióloga del servicio de Medicina Nuclear del hospital Clínico San Carlos y a los técnicos de ese servicio

que trabajan con el equipo de PET-TAC por aclararme las múltiples dudas que me fueron surgiendo durante la elaboración de esta tesis.

A los **cirujanos torácicos** del Hospital Clínico San Carlos, por su colaboración y apoyo.

A los **patólogos torácicos** y al residente de cuarto año, **Dr. D. Rodrigo Ramírez-Mora**, del hospital Clínico San Carlos, por su gran ayuda con las figuras de esta tesis.

Al **Dr. D. Manuel Moreu Gamazo**, radiólogo de la sección de neurorradiología intervencionista del servicio de Radiodiagnóstico del hospital Clínico San Carlos por su gran ayuda en la elaboración de las tablas de estadística.

A **Dña. Palmira Gutiérrez Domínguez**, auxiliar administrativo del servicio de Radiodiagnóstico del hospital Clínico San Carlos, por su inestimable ayuda en la búsqueda de las historias clínicas de los pacientes objeto de esta tesis.

A mi **familia**, por su inestimable apoyo y a mi **padre**, en particular, por ser el impulsor de esta tesis.

Para Jose,
Guillermo y Carlos

ÍNDICE GENERAL

1	RESUMEN	13
2	ABSTRACT	20
3	INTRODUCCIÓN	27
3.1	Contexto clínico: carcinoma de pulmón.....	27
3.1.1	Definición.....	27
3.1.2	Epidemiología.....	27
3.1.3	Etiopatogenia.....	29
3.1.4	Anatomía patológica.....	30
3.1.5	Estadificación	31
3.1.5.1	Estadificación ganglionar mediastínica en pacientes con CPCNP.....	31
3.1.5.2	Reestadificación ganglionar mediastínica después del tratamiento neoadyuvante o de inducción.43	
3.1.5.3	Estadificación ganglionar quirúrgica-patológica	46
3.1.6	Pronóstico.....	50
3.2	¹⁸ F-FDG PET-TAC	51
4	JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO	59
5	HIPÓTESIS	62
6	OBJETIVOS	64
7	MATERIAL Y MÉTODOS	66
7.1	Selección de pacientes	66
7.2	Definición de las variables.....	68
7.3	Estudio de PET-TAC	71
7.4	Estadificación quirúrgica	74
7.5	Anatomía patológica.....	75
7.6	Análisis estadístico.....	76
8	RESULTADOS	79
8.1	Pacientes	79
8.2	PET-TAC en la estadificación ganglionar (estudio por tumor).....	82
8.3	PET-TAC en la estadificación ganglionar (estudio por estación ganglionar).....	85
8.4	Casos falsos negativos en la ¹⁸ F-FDG PET-TAC en el estudio por tumor	90
8.5	Casos falsos positivos en la ¹⁸ F-FDG PET-TAC en el estudio por tumor	95

9	DISCUSIÓN.....	103
10	CONCLUSIONES.....	115
11	BIBLIOGRAFÍA.....	117
12	ANEXOS.....	133

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 01. Descripción de los pacientes analizados (n=113).....	80
Tabla 02. Características de los tumores (n=120)	81
Tabla 03. Valor de la PET-TAC en la estadificación ganglionar	82
Tabla 04. Valor de la PET-TAC en la estadificación ganglionar según criterio visual (casos dudosos se toman como positivos)	83
Tabla 05. Valor de la PET-TAC en la estadificación ganglionar (> 1 cm o SUVmáx > 2,5).....	83
Tabla 06. Valor de la PET-TAC en la estadificación ganglionar en pacientes sin tratamiento de inducción previo	84
Tabla 07. Índices de validez. Valor de la PET-TAC en la estadificación ganglionar en pacientes sin tratamiento de inducción previo	84
Tabla 08. Diagnóstico por estación ganglionar, eficacia de la¹⁸F-FDG PET-TAC	89
Tabla 09. Casos falsos negativos ganglionares en los 120 tumores.....	90
Tabla 10. Análisis univariable de los factores asociados con las metástasis ganglionares en 84 tumores con PET-TAC negativo y en 36 tumores con PET-TAC positivo	94
Tabla 11. Análisis multivariable de los factores asociados a los FN al compararlos con los VN.....	94
Tabla 12. Casos falsos positivos ganglionares en los 120 tumores.....	96
Tabla 13. Análisis multivariable de los factores asociados con los FP al compararlos con los VN.....	97

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Metabolismo intracelular de la 18F-FDG	53
Figura 2. Equipo de PET-TAC utilizado en este estudio	55
Figura 3. Algoritmo de inclusión/exclusión de pacientes.	67
Figura 4. Varón de 56 años con adenocarcinoma poco diferenciado de pulmón. Caso verdadero positivo.....	86
Figura 5. Varón de 56 años con carcinoma de células pequeñas (en la PAAF diagnóstica la citología fue de probable adenocarcinoma) y tuberculosis en un ganglio hiliar izquierdo.....	87
Figura 6. Varón de 64 años, diabético, con carcinoma epidermoide de pulmón (caso 6 de la Tabla 09, falso negativo).....	92
Figura 7. Varón de 57 años, diabético, con un tumor carcinoide atípico (caso 10 de la Tabla 09, falso negativo)	93
Figura 8. Mujer de 57 años con adenocarcinoma de pulmón poco diferenciado en el LSI tratada con radioquimioterapia de inducción.....	98
Figura 9. Mujer de 58 años de edad con carcinoma epidermoide de pulmón poco diferenciado	100
Figura 10. Varón de 78 años con un adenocarcinoma moderadamente diferenciado de pulmón	101

Abreviaturas y acrónimos

Significación

CPCNP	Carcinoma de pulmón de células no pequeñas
CPCP	Carcinoma de pulmón de células pequeñas
TC	Tomografía Computarizada
¹⁸ F-FDG o FDG	¹⁸ F-Fluor-2-deoxi-D-glucosa
¹⁸ F-FDG PET-TAC/PET-TAC	Técnica multimodalidad: Tomográfica por emisión de positrones-Tomografía Computarizada con ¹⁸ F-FDG
PET	Tomografía por emisión de positrones
SUVmáx	<i>Standardized Uptake Value</i> , valor máximo estandarizado de captación de glucosa
S	Sensibilidad
E	Especificidad
VPP	Valor predictivo positivo
VPN	Valor predictivo negativo
PD	Precisión diagnóstica
CPP/RVP	Cociente de probabilidad positivo o razón de verosimilitud positiva
CPN/RVN	Cociente de probabilidad negativo o razón de verosimilitud negativa
VP	Verdaderos positivos
FP	Falsos positivos
VN	Verdaderos negativos
FN	Falsos negativos
DE	Desviación estándar
RIC	Rango Intercuartil
IC	Intervalo de confianza
OMS	Organización Mundial de la Salud
IASLC	<i>International Association for the Study of Lung Cancer</i> , Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón

ATS	<i>American Thoracic Society</i> , Sociedad Torácica Americana
ERS	<i>European Respiratory Society</i> , Sociedad Europea del Aparato Respiratorio
TNM	<i>Tumor, Lymph Nodes, Metastasis</i> , Tumor, Ganglios linfáticos, Metástasis
UICC	<i>International Union Against Cancer</i> , Unión Internacional Contra el Cáncer
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i> , el Comité Americano sobre el Cáncer
RM	Resonancia magnética
EUS	<i>Endoscopic Ultrasonography</i> , Ultrasonografía/ecografía endoscópica
EBUS	<i>Endobronchial Ultrasonography</i> , Ultrasonografía/ecografía endobronquial
PAAF	Punción aspiración con aguja fina
BAG	Biopsia aguja gruesa
ESTS	<i>European Society Thoracic Surgery</i> , Sociedad Europea de Cirugía Torácica
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i> , Sociedad Europea de Oncología Médica
SEPAR	Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica
ACCP	<i>American College of Chest Physicians</i> , Asociación Americana de Neumólogos
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> , reacción en cadena de la polimerasa, técnica de biología molecular.
¹⁸ F-FDG6P	2-(¹⁸ F)-fluoro-2-deoxi-D-glucosa-6-fosfato
GLUT	Transportadores específicos de membrana
EANM	Asociación Europea de Medicina Nuclear
HE	Hematoxilina-eosina
MBP	<i>mediastinal blood pool</i> , <i>SUV_{máx} en los vasos mediastínicos</i>

RESUMEN (ESPAÑOL E INGLÉS)

1 RESUMEN

Introducción

El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer en el mundo. En el año 2012, se diagnosticaron más de 1,8 millones de nuevos casos y se produjeron 1,6 millones de muertes por esta causa, lo que refleja la alta letalidad de este tumor. El 80%-87% son carcinomas de células no pequeñas (CPCNP), incluyen fundamentalmente los subtipos histológicos de adenocarcinoma, carcinoma epidermoide o de células escamosas y carcinoma de células grandes. El 15-20% restante son carcinomas de células pequeñas (CPCP). La supervivencia media a los 5 años en Europa es del 12-14%.

Es fundamental realizar una estadificación precisa y detallada de la enfermedad para seleccionar el tratamiento más adecuado y poder predecir el pronóstico. En los pacientes con CPCNP que no tienen metástasis a distancia, el factor más importante que influye en la decisión terapéutica es la afectación ganglionar mediastínica, pues nos permite diferenciar pacientes con tumores resecables en estadios iniciales de la enfermedad (estadios I y II), de pacientes con tumores potencialmente resecables en estadio IIIA, del resto de pacientes en estadio III inoperables.

La Tomografía Computarizada (TC) es la técnica de imagen más utilizada en la estadificación del CPCNP. Aporta una excelente información anatómica y morfológica del tumor primario y de la infiltración de las estructuras vecinas, pero tiene una sensibilidad limitada en la estadificación ganglionar pues el único criterio utilizado es el tamaño del ganglio. Su sensibilidad es del 51%-70% y la especificidad del 61%-86%.

La Tomografía por Emisión de Positrones con ^{18}F -FDG proporciona información metabólica adicional lo que hace que tenga mayor sensibilidad y especificidad que la TC en la detección y caracterización de las metástasis ganglionares. Varios trabajos de meta-análisis han descrito una sensibilidad entre el 79% y el 90% y una especificidad entre el 89% y el 91% en distinguir pacientes con afectación ganglionar N0-1 de N2-3.

Desde el año 2001 se utiliza la técnica multimodalidad ^{18}F -FDG PET-TAC en la estadificación del CPCNP, con una sensibilidad del 67%-77,4% y una especificidad del 87%-90% en la detección de metástasis ganglionares.

Justificación del trabajo

La limitada sensibilidad de la ^{18}F -FDG PET-TAC (67%-77,4%), lleva a pensar que no se puede ofrecer la opción de cirugía a pacientes con CPCNP potencialmente operables en base solo a estos resultados.

Desde el año 2009 el hospital Clínico San Carlos dispone de un equipo de PET-TAC en el que se empezaron a realizar estudios de estadificación de pacientes con CPCNP. Esto llevó a plantearme cuál sería el valor de esta nueva técnica y si en nuestro entorno los resultados serían similares a los descritos en la literatura. Siguiendo las observaciones de Schmidt-Hansen et al. en sus conclusiones del meta-análisis publicado en el año 2014, cada centro debería contrastar sus resultados con la prueba oro que es la histología, dada la variabilidad de los resultados, las diferencias de precisión diagnóstica entre los diferentes equipos de PET-TAC, los subtipos histológicos del CPCNP, la dosis de ^{18}F -FDG administrada y el país de origen del estudio,

Objetivo

El objetivo general de este trabajo es valorar la validez en nuestro medio de la ^{18}F -FDG PET-TAC en el diagnóstico y la estadificación ganglionar en pacientes operados de CPCNP que han recibido o no tratamiento de inducción previo a la cirugía, frente al resultado anatomopatológico.

Material y métodos

Este trabajo fue aprobado por la comisión de ética del hospital Clínico San Carlos. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado previo a la realización del estudio de ^{18}F -FDG-PET-TAC.

Selección de pacientes. Se incluyeron de forma retrospectiva 157 pacientes consecutivos diagnosticados de CPCNP y operados en el servicio de Cirugía Torácica del hospital Clínico San Carlos entre el 1 de mayo del 2011 y el 31 de diciembre del 2012. De ellos, 44 se excluyeron por no tener el estudio de PET-TAC realizado en nuestro centro, por claustrofobia o por no haberse realizado una resección ganglionar mediastínica en el momento de la cirugía. Por tanto, 113 pacientes con 120 CPCNP constituyen la base de este trabajo. De los 113 pacientes, veintidós recibieron tratamiento neoadyuvante.

Se analizaron los resultados obtenidos en el estudio de la ^{18}F -FDG PET-TAC prequirúrgica de todos los pacientes comparándolos con los hallazgos patológicos.

Análisis de las variables. En los estudios de ^{18}F -FDG PET-TAC se valoró en cada estación ganglionar: el tamaño del ganglio en la TC, la valoración cualitativa o visual y la semicuantitativa mediante el SUVmáx del ganglio en el estudio de la PET. Se tomó como positivo un SUVmáx mayor de 2,5. En el tumor primario, se

valoró su histología, grado de diferenciación, localización, tamaño y el SUV_{máx} del mismo.

Análisis estadístico. Se evaluó la capacidad de la prueba ¹⁸F-FDG PET-TAC para distinguir pacientes con o sin la alteración de interés mediante el cálculo de los índices de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), precisión diagnóstica, y, sobre todo, mediante los cocientes de probabilidad positiva (CPP) y negativa (CPN) que no dependen de la probabilidad pretest. Se calcularon los intervalos de confianza al 95%. Se ajustaron modelos de regresión logística para evaluar las diferencias entre los observados VP, FN, VN y FP, tras realizar un análisis univariable con el test de la ji cuadrada. Se rechazó la hipótesis nula con $p < 0,05$. El análisis se realizó con el paquete estadístico SPSS ver 15.0.

Resultados

Se analizaron un total de 120 tumores CPCNP (113 pacientes) y 528 estaciones ganglionares. Se encontraron ganglios positivos en el 22,5% de tumores y en el 7,7% de estaciones ganglionares. La edad media de los pacientes era de 66,3 años (DE 9,5), 80 eran hombres (70,8%) y 33 mujeres (29,2%). La mediana del tiempo transcurrido entre la realización de la PET-TAC y la cirugía fue de 58 días (RIC 38-81).

El subtipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma (59,2%), seguido del carcinoma epidermoide (26,7%) y el tumor carcinoide (9,2%). Los tumores pulmonares presentaron un tamaño medio de 2,9 cm (DE 1,9) y un SUV_{máx} de 7,7 (DE 6,1).

La ^{18}F -FDG PET-TAC en la estadificación ganglionar en el estudio por tumor tuvo una S del 53,8% (IC 95% 34,7-73,0), una E del 76,6% (IC 95% 68,0-85,2), un VPP del 38,9% (IC 95% 23,0-54,8), un VPN del 85,7% (IC 95% 78,2-93,2), una precisión diagnóstica del 71,7% (IC 95% 63,6-79,7), un CPP del 2,30 (IC 95% 1,38-3,83) y un CPN del 0,60 (IC 95% 0,38-0,95), con una prevalencia del 21,7%. No hubo diferencias estadísticamente significativas cuando se tomó como criterio positivo el análisis visual del ganglio o conjuntamente un valor del $\text{SUV}_{\text{máx}} > 2,5$ o el diámetro del eje corto del ganglio $> 1\text{cm}$. Tampoco se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon los valores de S, E, VPP, VPN y precisión diagnóstica con los del grupo de 97 tumores que no habían sido tratados con terapia de inducción ($p > 0,05$).

La ^{18}F -FDG PET-TAC en el estudio por estación ganglionar tuvo una S del 34,1% (IC 95% 19,6-48,7), una E del 91,2% (IC 95% 88,7-93,7), un VPP del 24,6% (IC 95% 13,4-35,7), un VPN del 94,3% (IC 95% 92,2-96,4), una precisión diagnóstica del 86,7% (IC 95% 83,8-89,6), un CPP del 3,87 (IC 95% 2,32-6,45) y un CPN del 0,72 (IC 95% 0,57-0,91) con una prevalencia del 7,8%.

Se obtuvieron un 14,2% de falsos negativos. En el 58,3% de estos casos la estadificación ganglionar pasó de N0 a N1 y en el 41,6%, de N0 a N2. El diámetro menor del ganglio metastásico fue $\leq 1\text{ cm}$ en todos los casos falsos negativos. El análisis de regresión logística multivariable mostró que una edad del paciente menor de 65 años ($p= 0,029$) un grado de diferenciación moderado del tumor primario ($p= 0,005$), y un $\text{SUV}_{\text{máx}}$ del tumor primario > 4 ($p=0,027$) eran los factores asociados con los casos falsos negativos cuando se compararon con los verdaderos negativos.

Se encontraron falsos positivos en el 61,1% de los casos. En el 50% de estos tumores la estadificación ganglionar pasó de N1 a N0, y en el 50% restante, de N2 a N0. El diámetro del eje corto del ganglio fue mayor de 1 cm en el 50% de los casos. El análisis multivariable que comparó los FP con los VP, mostró que un tamaño del ganglio mayor de 1 cm era el factor asociado con los casos falsos positivos ($p < 0,001$).

Conclusiones

1. La ^{18}F -FDG PET-TAC es una técnica que tiene una sensibilidad y un VPP limitados, y una especificidad, VPN y precisión diagnóstica elevadas en la detección de metástasis ganglionares en pacientes con CPCNP en nuestro medio.
2. La ^{18}F -FDG PET-TAC utilizada como técnica no invasiva en la estadificación ganglionar de pacientes con CPCNP, mejora la especificidad y el VPN, y puede ayudar al clínico a seleccionar pacientes que pueden beneficiarse de la cirugía, hayan o no recibido tratamiento de inducción previo, y determinar el manejo terapéutico.
3. La tasa de falsos negativos de la ^{18}F -FDG PET-TAC es similar a la descrita previamente y está relacionada con un SUV_{máx} del tumor primario mayor de 4, con un grado moderado de diferenciación tumoral y con una edad del paciente menor de 65 años.
4. En aquellos casos con ganglios negativos en la ^{18}F -FDG PET-TAC, dada su especificidad y VPN elevadas, podría obviarse la estadificación mediastínica invasiva con EBUS/EUS y/o mediastinoscopia, y proceder directamente a la cirugía, teniendo en

cuenta los aspectos descritos en la conclusión 3.

5. La tasa de falsos positivos encontrada ha sido elevada y se relaciona con un tamaño ganglionar mayor de 1 cm.
6. Dada la elevada tasa de falsos positivos en la ^{18}F -FDG PET-TAC, es recomendable que, antes de decidir la indicación de la intervención quirúrgica, se proceda a la biopsia de dichos ganglios para llegar a un diagnóstico de certeza.

2 ABSTRACT

Introduction

Lung cancer is the leading cause of death in the world. In 2012 more than 1.8 million new causes were diagnosed and 1.6 million patients died of this disease, indicating its aggressiveness. The most frequent type is non-small lung cancer (NSCLC), which comprises 80%-87% of lung cancer cases and includes adenocarcinoma, squamous cell carcinoma and large-cell carcinoma subtypes. The remaining 15%-20% correspond to small-cell lung cancer (SCLC). Five-year overall survival in Europe is 12%-14%. Accurate staging is key to be able to take the most appropriate management decisions based on staging and prognosis. In patients with NSCLC without distant metastases, the most important factor when deciding the optimal management approach is the presence or absence of mediastinal lymphadenopathies as it will differentiate initial stages (I, II), locally advanced disease but potentially resectable (IIIA) or inoperable patients (IIIB, IV).

CT is the imaging technique most frequently used for staging NSCLC. It provides excellent anatomic and morphological information of the primary tumour and of the infiltration of the neighboring structures, but it has a limited sensitivity for N staging, as the only criteria is the size of the lymph node. Sensitivity (Se) of CT is 51%-70% and specificity (Sp) 61%-86%.

FDG PET supplies metabolic information which improves its diagnostic performance compared to CT, especially regarding N staging. Several meta-analysis have described Se between 79% and 90% and Sp between 89% and 91% for differentiating N0-1 stages from N2-3 stages.

Since 2001, FDG PET/CT is used for staging NSCLC with a Se of 67%-77.4% and Sp of 87%-90% in the detection of N disease.

Need of this study

The limited Se of FDG PET/CT leads to consider that maybe potentially resectable NSCLC patients should not be sent to surgery based only on the FDG PET/CT results.

In 2009 the Hospital Clínico San Carlos installed a PET/CT scanner and patients began being referred for initial staging of NSCLC. We decided to evaluate the performance of this technique and if our results were comparable to those of the literature. Following the recommendations of a meta-analysis published in 2014, each center should compare their results with the gold standard (pathology) because of the variability of the results due the differences in the diagnostic efficacy of different PET/CT scanners and the subtypes of NSCLC, the dose of FDG administered and the population studied.

Objectives

The aim of this study was to evaluate the diagnostic efficacy of FDG PET/CT for diagnosis and staging in patients with NSCLC, with or without induction therapy, using as gold standard the pathology findings.

Materials and Methods

This study was approved by the ethics committee of the hospital. All patients signed an informed consent before the FDG PET/CT.

Patient selection: We retrospectively included 157 consecutive patients diagnosed with NSCLC and operated in the Thoracic Surgery Department of our hospital between May 2011 and December 2012. We excluded 44 patients

because: (a) the PET/CT had not been performed in our center; (b) they presented claustrophobia; or (c) a mediastinal lymph node resection during the surgery. Thus, 113 patients with NSCLC were the cohort included in this study. Of the 113 patients, 22 patients received induction therapy. We analyzed the results obtained in the FDG PET/CT study performed as a pre-surgical staging technique and compared them with the results of the biopsies obtained during the surgical treatment.

Analysis of the variables: In the FDG PET/CT studies we evaluated each mediastinal lymphatic region: the size of the lymph node on CT and the qualitative and semi quantitative evaluation on PET. In the primary tumour we evaluated the pathology, the grade of differentiation, the localization, the size and SUVmax.

Statistical analysis: We evaluated the performance of FDG PET/CT to distinguish patients with or without the presence of disease using Se, Sp, positive predictive value and negative predictive value, and, especially, the positive and negative likelihood ratios that do not depend on the pretest probability. The 95% confidence intervals were calculated. The models of logistic regression were adjusted to evaluate the differences between the true-positives, true-negatives, false-positives and false-negatives, after performing a univariate analysis with the chi-square test. The null-hypotheses was rejected with $p < 0.05$. The analysis was done with the statistical program SPSS version 15.0.

Results

We analyzed 120 cancers (NSCLC) in 113 patients and 528 lymph node stations. Positive lymph nodes were found in 22.5% of the tumours and in 7.7% of the lymph node stations. The average age of the patients was 66.3 years (standard deviation or SD 9.5), 80 were men (70.8%) and 33 women (29.2%). The median of time between the FDG PET/CT and the surgery was 58 days (range 38-81).

The most frequent pathology was adenocarcinoma (59.2%), followed by squamous cell carcinoma (26.7%) and carcinoid tumours (9.2%). The lung tumours presented an average size of 2.9 cm (SD 1.9) and a SUVmax of 7.7 (SD 6.1).

The diagnostic performance of FDG PET/CT in N staging considering lung tumours (instead of patients) presented a Se of 53.8% (95% CI, 34.7-73.0), a Sp of 76.6% (95% CI, 68.0-85.2), a PPV of 38.9% (95% CI, 23.0-54.8), a NPV of 85.7% (95% CI, 78.2-93.2), an Ac of 71.7% (95% CI, 63.6-79.7), a positive likelihood ratio of 2.3 (95% CI, 1.38-3.83) and a negative likelihood ratio of 0.6 (95% CI, 0.38-0.95), with a prevalence of 21.7%. There were no significant differences when the criteria for positivity was the visual analysis of the lymph node, or a SUVmax >2.5 or the diameter of the short axis >1 cm. There were neither significant differences when we compared the Se, Sp, PPV, NPV and Ac with those in the group of 97 tumours that had not been treated with induction therapy ($p>0.05$).

FDG PET/CT in the N staging presented a Se of 34.1% (95% CI, 19.6-48.7), a Sp of 91.2% (95% CI, 88.7-93.7), a PPV of 24.6% (95% CI, 13.4-35.7), a NPV of 94.3% (95% CI, 92.2-96.4), an Ac of 86.7% (95% CI, 83.8-89.6),

positive LR of 3.87 (95% CI 2.32-6.45) and a negative LR of 0.72 (95% CI, 0.57-0.91) with a prevalence of 7.8%.

We obtained 14.2% of false-negatives. In 58.3% of the cases the N staging changed from N0 to N1 and in 41.6% from N0 to N2. The diameter of the short axis was less or equal to one cm in all cases. The multivariate regression analysis showed that an age less than 65 years old ($p=0.029$), a grade of moderate differentiation of the primary tumour ($p=0.005$) and a SUVmax of the primary tumour >4 ($p=0.027$) were the factors associated with the false-negatives when we compared them with the true-negatives.

We found false-positives in 61.1% of cases. In 50% of tumours the N staging changed from N1 to N0 and in the remaining 50% from N2 to N0. The diameter of the short axis of the lymph node was >1 cm in 50% of cases. The multivariate analysis that compared the true-positives and the false-positives showed that a lymph node with a size >1 cm was associated with the false-positive cases ($p<0.001$).

Conclusions

1. FDG PET/CT is a technique with a limited Se and PPV in the evaluation of N disease in patients with NSCLC, and a good Sp, NPV and Ac in our patient population.
2. The FDG PET/CT, used as a not invasive technique, improves the Sp and the NPV in N disease of patients with NSCLC. It can help to select patients who can benefit from surgery, irrespective of whether they have received induction therapy or not, and to determine the treatment.

3. The false-negative rate was similar to the one described previously in the literature and was related to a SUVmax in the primary tumour higher than 4, a moderate grade of differentiation of the tumour, and an age of the patient equal or less than 65 years old.
4. The false positive rate in our study was high and related to size of lymph nodes >1 cm and with a non adenocarcinoma pathological subtype.
5. N-staging of patients with NSCLC with FDG PET/CT is far from being comparable to the pathological staging. Therefore, it is recommended to biopsy the positive lymph nodes on FDG PET/CT before excluding a patient from surgery.

INTRODUCCIÓN

3 INTRODUCCIÓN

3.1 Contexto clínico: carcinoma de pulmón

3.1.1 Definición

Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2015) (1), el cáncer de pulmón o cáncer broncogénico agrupa una serie de subtipos epiteliales malignos entre los cuales los más frecuentes son el adenocarcinoma, el carcinoma epidermoide o de células escamosas, el carcinoma de células grandes y el carcinoma de células pequeñas (Anexo 1). A su vez estos se clasifican en dos grandes grupos, el carcinoma de células pequeñas (CPCP) y el carcinoma de células no pequeñas (CPCNP) pues tienen un pronóstico y un tratamiento diferentes.

3.1.2 Epidemiología

El cáncer de pulmón es el responsable del 12,8% de todos los tumores a nivel mundial por lo que se puede establecer que en la actualidad es el cáncer más frecuente en la sociedad occidental y es la primera causa de muerte por cáncer en el mundo (2). Ha sobrepasado a la enfermedad cardíaca como causa de mortalidad debida al tabaco (3). En 2012, se diagnosticaron en el mundo más de 1,8 millones de nuevos casos, y se produjeron 1,6 millones de muertes por esta causa (4, 5), lo que refleja la alta letalidad de este tumor. El cáncer de pulmón constituye un verdadero problema de salud pública y su incidencia a nivel mundial continúa, al menos en muchos países, aumentando (6).

En España, en el año 2005 fallecieron por esta causa 19.115 personas: 16.645 hombres y 2.470 mujeres. Aunque en los últimos años se ha producido una tendencia temporal de aumento de las cifras absolutas, el porcentaje de aumento va siendo cada vez menor, (29,4% de aumento en el quinquenio 1980-1985, 5,1% entre 1995-2000) con un ligero repunte (10% en el periodo 2000-2005) relacionado con el rápido aumento de población debido a la inmigración masiva. La tasa de incidencia ajustada a la demografía, muy próxima a la de mortalidad, ha empezado a disminuir, al menos entre los hombres, con lo que se interrumpe la tendencia al aumento iniciada a mediados del siglo XX (7). En el año 2007 en España la incidencia era de 77,4 casos /100.000 habitantes/año en varones y de 8 casos/100.000 habitantes/ año en mujeres. La tasa de mortalidad era del 70,92 en varones y del 6,33 en mujeres (8).

El cáncer de pulmón presenta además un patrón diferente en hombres y en mujeres. En el año 2003 la razón hombre/mujer era de 1,3-4,5 en Europa y de 8,5 en España. Este elevado cociente hombre/mujer aún permanece alto, pero menos que hace años: en el periodo comprendido entre 1988 y 1992, la proporción de hombres que desarrollaron cáncer de pulmón fue 15 veces superior al de las mujeres. Diez años más tarde, la proporción era 10 veces superior. Lo mismo ocurre con la mortalidad; era 12 veces mayor en el varón en el año 1996 y solo 7,5 veces mayor en el año 2006. Este dato refleja el paulatino abandono del hábito tabáquico en los hombres y la progresiva incorporación de las mujeres al mismo en nuestro país.

En cuanto a la edad, la probabilidad de padecer un cáncer de pulmón es muy baja antes de los 40 años en ambos sexos, y sube lentamente hasta

alcanzar un pico en los mayores de 70 años. En España, se constata también este aumento de la edad en el momento del diagnóstico, con más del 50% de los casos de cáncer de pulmón en sujetos mayores de 70 años, lo cual, unido a la morbilidad debida a la edad y al consumo de tabaco, dificulta en muchos pacientes la realización de una resección quirúrgica del tumor y la aplicación de terapias multimodales (7, 8).

3.1.3 Etiopatogenia

El consumo activo de tabaco constituye el agente etiológico más importante en el desarrollo del cáncer de pulmón, existiendo una relación directa con la duración del hábito (mayor cuanto más temprana es la edad de inicio) y la intensidad del consumo, de manera que, en sujetos fumadores de más de un paquete diario, la posibilidad de padecer un cáncer de pulmón puede ser hasta 25 veces superior a la de los no fumadores (11). Por otra parte, se sabe que el abandono del tabaco conlleva una disminución progresiva de dicho riesgo, aunque permanece alto los 10 primeros años tras el cese de este hábito (9). Se ha estimado que el tabaco contribuye a la aparición del 80-90% de los casos de cáncer de pulmón en hombres y del 55%-80% de los casos en las mujeres (10). De todos los subtipos histológicos, el carcinoma de células pequeñas y el carcinoma epidermoide son los que presentan una relación mayor con el hábito tabáquico (11).

En cuanto a los fumadores pasivos, se cree que aproximadamente el 25% de los cánceres de pulmón en personas que no fuman puede deberse a la exposición pasiva al humo del tabaco (12-14). Parecen existir otros factores, incluyendo la susceptibilidad genética, que explicarían que no aparezca un

cáncer de pulmón en todos los fumadores o que se presente en pacientes sin historia de tabaquismo (15).

Aunque la prevalencia de fumadores ha disminuido en toda Europa, sigue fumando el 31% de la población (16).

Otros factores de riesgo que influyen en el desarrollo del cáncer de pulmón, aunque en mucha menor medida, son las exposiciones ocupacionales a diferentes sustancias como metales (arsénico inorgánico, cromo, níquel y berilio), el radón, el asbesto y los hidrocarburos aromáticos policíclicos, que explicarían hasta el 18% de los casos en hombres y menos del 1% en las mujeres (17-20). Otros factores de riesgo reconocidos son las radiaciones ionizantes, la contaminación atmosférica y la menor ingesta de verduras y frutas frescas, lo que probablemente refleja el efecto beneficioso de los agentes antioxidantes contenidos en estos alimentos (9, 21, 22).

3.1.4 Anatomía patológica

El 80%-87% de los cánceres de pulmón son carcinomas de células no pequeñas, incluyen fundamentalmente los subtipos histológicos de adenocarcinoma, carcinoma epidermoide y carcinoma de células grandes. De todos ellos, el subtipo más frecuente en muchos países es el adenocarcinoma (45%). El 15-20% restante son carcinomas de células pequeñas (1). La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha publicado recientemente una nueva edición de la clasificación patológica de los tumores pulmonares (año 2015) (Anexo1) (1) que sustituye a la anterior del año 2004 (23). En el año 2011 la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (*International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC*), la Sociedad Torácica

Americana (American Thoracic Society, ATS) y la Sociedad Europea del Aparato Respiratorio (European Respiratory Society, ERS) publicaron una nueva clasificación patológica del subtipo adenocarcinoma que se ha incorporado a la de la OMS del 2015 (Anexo 2) (24).

3.1.5 Estadificación

3.1.5.1 Estadificación ganglionar mediastínica en pacientes con CPCNP

La estadificación correcta del cáncer de pulmón es crucial para su manejo. La descripción precisa y detallada de la extensión de la enfermedad es importante para seleccionar el tratamiento adecuado y predecir el pronóstico. En los pacientes que no tienen metástasis a distancia, el factor más importante que influye en la decisión del tratamiento es la afectación ganglionar mediastínica pues nos permite distinguir pacientes con tumores resecables en estadios iniciales de la enfermedad (estadios I y II), de pacientes con tumores potencialmente resecables en estadio IIIA, del resto de pacientes en estadio III inoperables (25). Por ello, el propósito de la estadificación ganglionar mediastínica es excluir a los pacientes con CPCNP con infiltración tumoral ganglionar con la mayor certeza posible y la menor morbilidad puesto que no se beneficiarán de una cirugía primaria.

La clasificación anatómica TNM-estadios permite una descripción estandarizada de los tumores pulmonares, la comparación de los resultados entre los distintos estudios clínicos y la agrupación de pacientes en estadios dentro de los cuales el pronóstico y la estrategia terapéutica son similares. Mediante esta clasificación se describe la extensión de la enfermedad en términos de tamaño, localización y extensión del tumor primario (componente T),

la presencia y localización de las adenopatías (componente N) y la presencia o ausencia de metástasis a distancia (componente M) (26). La 5ª edición de esta clasificación TNM (1997) estaba basada en un número pequeño de pacientes, la mayoría pertenecían a una sola institución y contenían sólo casos tratados quirúrgicamente sin validación interna ni externa. La 6ª edición (2002) no introdujo grandes cambios. Para actualizar y mejorar la 6ª edición, la IASLC, de acuerdo con la Unión Internacional Contra el Cáncer (*International Union Against Cancer*, UICC) y el Comité Americano sobre el Cáncer (*American Joint Committee on Cancer*, AJCC) creó un Comité Internacional de Estadificación que recogió retrospectivamente los datos de 100.869 pacientes; fueron diagnosticados entre 1990 y 2000 y seguidos clínicamente al menos durante 5 años, procedían de 45 fuentes distintas (registros, ensayos clínicos, series quirúrgicas y hospitalarias) de 20 países diferentes. Como resultado, se publicó en el año 2009 la séptima y última edición de la clasificación TNM. En esta última edición se recomienda la estadificación TNM tanto para el CPCNP y tumores carcinoides como para el CPCP (27-29) (Anexo 3).

En la séptima edición de la clasificación TNM no se realizaron cambios relativos al componente N porque, aunque se confirmó la disminución de la supervivencia a medida que aumentaba la afectación ganglionar, estos hallazgos no pudieron ser validados por áreas geográficas ni por el componente T. Por tanto, permanece la división en los cuatro tipos existentes previamente: no hay metástasis ganglionares (N0), metástasis ganglionares hiliares homolaterales (N1), metástasis ganglionares mediastínicas homolaterales (N3) y metástasis ganglionares mediastínicas contralaterales y/o supraclaviculares (N3).

La IASLC propuso un nuevo mapa ganglionar (27, 30), consensuado internacionalmente y de forma multidisciplinar. Este mapa mantiene las 14 estaciones ganglionares previamente descritas, pero agrupa las estaciones anatómicamente próximas entre sí en siete zonas ganglionares pues se encontraron diferencias significativas en la supervivencia a los 5 años en tres grandes grupos de enfermos: a) con afectación de una sola zona N1 patológica (48%); b) de múltiples zonas N1 patológicas (35%) o una sola N2 patológica (34%), y c) de múltiples zonas N2 patológicas (20%) (31) (32).

En este mapa ganglionar, todas las estaciones están definidas por límites anatómicos precisos, fáciles de reconocer por las técnicas de imagen y por la inspección durante las exploraciones invasivas o la toracotomía (Anexos 4 y 5). Los nuevos cambios propuestos en este mapa ganglionar son:

- El desplazamiento de la línea media del mediastino superior desde la línea media anatómica traqueal al borde paratraqueal izquierdo. Esto afecta exclusivamente a las estaciones paratraqueales superiores e inferiores derechas e izquierdas (2R, 4R, 2L y 4L). Esta modificación implica que los ganglios afectados que estén a la izquierda de la línea media anatómica, pero a la derecha de la nueva línea paratraqueal izquierda, serán N2 para los tumores del pulmón derecho, pero N3 para los del pulmón izquierdo.
- La ampliación de la estación ganglionar subcarinal. Ahora incluye todos los ganglios desde la bifurcación traqueal hasta el borde superior del bronquio lobar inferior izquierdo y el borde inferior del bronquio intermediario. Si están afectados por tumor, estos ganglios se clasifican como N2.

- La incorporación de unos límites precisos para la estación ganglionar número 10, la hiliar.
- La creación de una zona ganglionar supraclavicular que incluye los ganglios supraclaviculares, los cervicales bajos (caudales al borde inferior del cartílago cricoides) y los de la fosa supraesternal. Si estos ganglios están invadidos por tumor, se clasifican como N3, independientemente del lado del tumor.

Hay diversas técnicas disponibles que permiten llegar al diagnóstico de la afectación ganglionar mediastínica: técnicas de imagen como la tomografía Computarizada, La Tomografía por emisión de positrones-TC (PET-TAC) o la Resonancia magnética (RM); Técnicas endoscópicas guiadas por ultrasonidos como la EUS (endoesofágica) y la EBUS (endobronquial) y técnicas quirúrgicas como la mediastinoscopia o la videotoracosopia.

Técnicas de imagen

Tomografía Computarizada

La radiografía de tórax habitualmente es la primera prueba de imagen que permite sospechar la existencia de un cáncer de pulmón y su posible extensión a la pleura, al mediastino o a la pared torácica. Puede ser decisiva para establecer el grado de extensión y simplificar notablemente el proceso de estadificación, sobre todo en pacientes que no se pueden operar.

La TC es la siguiente prueba de imagen que se realiza en el proceso de estadificación del cáncer de pulmón. Aporta una excelente información anatómica y morfológica del tumor primario y de la infiltración de las estructuras

vecinas, pero tiene una sensibilidad limitada en la estadificación ganglionar. El único criterio válido es el tamaño ganglionar. En general, se ha aceptado como límite superior de la normalidad 1 cm de diámetro en el eje corto del ganglio medido en el plano axial (33). La sensibilidad de la TC para detectar adenopatías mediastínicas oscila entre el 51% y el 70%, la especificidad entre el 61% y el 86%, el VPP es del 56% y el VPN es del 83% (34, 35). Alrededor del 40% de los ganglios mediastínicos sugerentes de malignidad son benignos, y el 20% de los aparentemente benignos finalmente no lo son. Incluso entre pacientes con estadio clínico IA y TC negativa, el 5-15% mostrarán afectación ganglionar en el examen patológico (36). Estas limitaciones en el rendimiento diagnóstico de la técnica obligan a confirmar los hallazgos de la TC mediante otras pruebas más fiables. La TC, sin embargo, ayuda a seleccionar el procedimiento más apropiado para la toma de biopsias.

Tomografía por emisión de positrones-Tomografía computarizada (PET-TAC)

La Tomografía por Emisión de Positrones (siglas en inglés, PET) con Fluoro-2-deoxi-D-glucosa (^{18}F -FDG) proporciona información metabólica adicional lo que le hace tener una mayor sensibilidad y especificidad que la TC en la detección y caracterización de las metástasis ganglionares (37), aunque tiene una tasa de falsos positivos no despreciable y la información anatómica que aporta es limitada (extensión y límites del tumor primario). El valor de la ^{18}F -FDG PET en la estadificación ganglionar depende del tamaño ganglionar, así, en pacientes con ganglios que miden entre 10 y 15 mm en la TC, y sin captación patológica en la ^{18}F -FDG PET, la probabilidad posttest de encontrar metástasis ganglionares N2 es del 5%; si el ganglio mide más de 16 mm en la TC y no

presenta captación en la ^{18}F -FDG PET, la probabilidad posttest es del 21% (38). Varios estudios de meta-análisis han descrito una sensibilidad para la ^{18}F -FDG PET que oscila entre el 79% y el 90% y una especificidad entre el 89% y el 91%, un VPP del 90%, un VPN del 93% y una precisión diagnóstica del 93% en distinguir pacientes con afectación ganglionar N0-1 de N2-3 (35, 39-42).

Desde el año 2001 la utilización de la técnica multimodalidad ^{18}F -FDG PET-TAC ha sustituido el uso de la PET en la estadificación del CPCNP (43). Se ha descrito que el valor diagnóstico de la ^{18}F -FDG PET-TAC en la estadificación preoperatoria del CPCNP es superior al de la TC (35, 44-50). Varios estudios han demostrado que la adición de la ^{18}F -FDG PET-TAC al protocolo de estadificación prequirúrgica convencional aporta mayor sensibilidad y precisión diagnóstica en la estadificación de pacientes con CPCNP y reduce el número de toracotomías innecesarias (debido a que se trataba de lesiones pulmonares benignas, en estadios IIIA (N2), estadios IIIB o IV probados anatopatológicamente, tumores T3 o T4 inoperables o enfermedad recurrente o muerte por cualquier causa en el primer año tras la cirugía) (51, 52). Por tanto, la técnica multimodalidad ^{18}F -FDG PET-TAC mejora la resolución espacial de la PET y es más precisa que la TC o la PET en la estadificación del CPCNP. Asimismo, la ^{18}F -FDG PET-TAC es útil en la elección del procedimiento diagnóstico invasivo más conveniente, del tratamiento más adecuado así como en descartar la afectación metastásica a distancia (53-56). Fischer et al. (47) sugieren que la ^{18}F -FDG PET-TAC debería realizarse en todos los pacientes con CPCNP candidatos a la cirugía. Su implementación reduce la tasa de toracotomías fútiles (57). Antoch et al. (58) y Lardinois et al. (49) también han descrito que la realización de una ^{18}F -FDG PET-TAC en la estadificación de

pacientes con CPCNP aumenta de forma significativa el número de pacientes correctamente estadificados y esto repercute de manera favorable en el tratamiento. Asimismo, Cerfolio et al. (59) han publicado que la ^{18}F -FDG PET-TAC predice mejor que la PET los estadios I y II además de los componentes T y N en pacientes con CPCNP.

Numerosos trabajos han puesto de manifiesto el papel de la ^{18}F -FDG PET-TAC en la detección de metástasis ganglionares en el CPCNP (51, 60-66) y su relación coste-efectividad ha sido validada (67-69). Asimismo, se han publicado recientemente varios meta-análisis relacionados con este tema, entre ellos uno del año 2011 por Lv et al. en el que se revisaron 14 estudios con un total de 2.550 pacientes (70), obteniendo una sensibilidad global del 76% (IC 95%, 65-84) y una especificidad del 88% (IC 95%, 82-92) para la ^{18}F -FDG PET-TAC en la detección de metástasis ganglionares. Schmidt-Hansen et al. (71) publicaron otro meta-análisis en el año 2014, incluyeron 45 estudios encontrando una sensibilidad y especificidad globales del 77,4% (IC 95%, 65,3-86,1) y del 90,1% (IC 95%, 85,3-93,5), respectivamente. Los autores de éste meta-análisis concluyen que dada la variabilidad de los resultados y las diferencias de precisión diagnóstica entre los diferentes equipos de PET-TAC, los subtipos histológicos del CPCNP, la dosis de ^{18}F -FDG administrada y el país de origen del estudio, cada centro debería contrastar sus resultados con la prueba oro que es la histología. Pak et al. en un meta-análisis del año 2015 (72) analizan 28 estudios con un total de 3.255 pacientes y 11.887 ganglios linfáticos, obteniendo una sensibilidad global del 67% (IC 95%, 54-79) y una especificidad del 87% (IC 95%, 82-91).

Resonancia Magnética

A pesar de las muchas ventajas de la técnica RM que incluyen su excelente resolución de contraste y la ausencia de exposición a las radiaciones ionizantes, se ha utilizado poco en la evaluación de las enfermedades pulmonares debido a la escasa señal que proporciona la baja densidad protónica del pulmón, a los artefactos de susceptibilidad magnética debidos a las múltiples interfases aire/tejido y a los artefactos producidos por los movimientos respiratorios y cardiacos. Estas limitaciones han sido parcialmente resueltas con los recientes avances técnicos que permiten la realización de estudios más rápidos. Asimismo, nuevos métodos que hacen posible el movimiento de la mesa y de la antena del equipo permiten realizar un estudio RM de cuerpo entero para la estadificación del cáncer de pulmón (73-75). Se han publicado varios trabajos relacionados con la precisión diagnóstica de la RM en la estadificación de pacientes con CPCNP utilizando diferentes secuencias entre ellas la secuencia STIR (siglas en inglés de *Short- τ inversión-recovery*) o la RM-difusión (76-78). Wu LM et al. en un meta-análisis del año 2012 (79) comparan la precisión diagnóstica de la ^{18}F -FDG PET-TAC y de la RM-difusión en la estadificación ganglionar mediastínica de pacientes con CPCNP y obtienen una mayor especificidad con la RM-difusión, 95% (IC 95%, 85-98) que con la ^{18}F -FDG PET-TAC, 89% (IC 95%, 85-91; P = 0.02).

Los nuevos equipos multimodalidad PET-RM integran la información molecular de la técnica PET y la información anatómica y funcional de la RM (80, 81). Existen muy pocos estudios preliminares que comparen la PET-RM y la PET-TAC en la estadificación ganglionar del CPCNP (75, 82-86) y todavía es pronto para determinar la precisión diagnóstica de la PET-RM.

Técnicas endoscópicas

La exploración endoscópica, tanto digestiva como respiratoria, permite obtener una muestra citohistológica de los ganglios mediastínicos y/o hiliares a partir de la punción-aspiración con aguja fina (PAAF). La punción transbronquial puede realizarse de dos formas: a ciegas o bien ecodirigida en tiempo real, la ecoendoscopia transbronquial (*endobronchial ultrasonography*, EBUS). Con la EBUS-PAAF se pueden alcanzar las estaciones mediastínicas altas (2R, 2L, 3p, 4R y 4L), la subcarinal (7) y las hiliares (10 y 11).

La PAAF mediante ecoendoscopia transesofágica (*endoscopy ultrasonography*, EUS) se realiza con control ecográfico en tiempo real y permite alcanzar la estación paratraqueal izquierda baja (4L) y todas las mediastínicas bajas (7, 8 y 9). A veces, se puede llegar a la estación subaórtica (5). La EUS-PAAF permite, además, detectar metástasis por debajo del diafragma (glándula suprarrenal izquierda, ganglios del tronco celíaco y en el hígado) (87), así como valorar la presencia de invasión mediastínica por parte del tumor primario (T4) con una sensibilidad y especificidad del 98% (88).

La EBUS-PAAF y la EUS-PAAF de adenopatías mediastínicas son procedimientos seguros que pueden realizarse en pacientes ambulatorios con anestesia local y sedación moderada (89, 90).

La Sociedad Europea de Cirugía Torácica (*European Society Thoracic Surgery*, ESTS) (89) recomienda explorar y puncionar los ganglios sospechosos en la PET-TAC, empezando la toma de biopsias por el nivel N3, seguido del N2 antes de finalizar con el nivel N1; tomar muestra de ganglios con un eje corto mayor de 5 mm; realizar tres aspiraciones por estación ganglionar, y explorar y puncionar sistemáticamente las estaciones ganglionares paratraqueal derecha

baja (4R) e izquierda baja (4L) y la subcarinal (7). Cuando sea necesario con vistas al tratamiento, se recomienda, además, la toma de biopsias de las estaciones hiliares (10R y 10L). Se debería considerar un resultado negativo en la ecoendoscopia cuando no se evidencie malignidad después de 3 aspiraciones por estación ganglionar, en al menos 3 estaciones por paciente, y con la presencia de linfocitos en el examen citohistológico. Asimismo, si la muestra está contaminada, es necrótica, insuficiente o hemática, debería considerarse como indeterminada, y la negatividad para células malignas habría de confirmarse mediante técnicas quirúrgicas (90).

En varios estudios de meta-análisis (91-95) que utilizan la EUS-PAAF, la EBUS-PAAF o ambas técnicas combinadas en la estadificación ganglionar del CPCNP se describe una sensibilidad global del 83%-94%.

Técnicas quirúrgicas

La mediastinoscopia cervical se realiza a través de una incisión supraesternal con anestesia general y puede llevarse a cabo en pacientes ambulatorios. Permite al cirujano acceder a los ganglios del mediastino superior paratraqueales derechos e izquierdos altos y bajos y subcarinales anteriores para puncionarlos o extirparlos. Durante muchos años fue la técnica estándar en la estadificación ganglionar mediastínica invasiva de pacientes operables con carcinoma de pulmón. Desde la década de los 90 se utilizan las técnicas de vídeo aplicadas al procedimiento, la videomediastinoscopia, que mejora la visualización y la enseñanza del procedimiento (96, 97).

La videotoracoscopia permite una exploración completa de la cavidad pleural y del mediastino del mismo lado, si no hay adherencias pleurales que lo impidan. En condiciones ideales, permite el acceso a las estaciones ganglionares paratraqueales, subcarinal, paraesofágicas, del ligamento pulmonar inferior e hiliares, así como a las estaciones subaórtica (5) y paraaórtica (6) cuando se realiza videotoracoscopia izquierda. Una técnica alternativa que permite acceder a estos dos últimos territorios ganglionares es la mediastinotomía anterior izquierda.

Con la videotoracoscopia no se puede descartar la afectación ganglionar N3, salvo que se exploren ambos hemitórax. Es útil en el estudio de los derrames pleurales acompañantes, para confirmar o descartar la afectación pleural, y en el diagnóstico de nódulos pulmonares, si su localización periférica permite extirparlos (89, 90).

La ESTS, la Sociedad Europea de Oncología Médica (*European Society for Medical Oncology*, ESMO), la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), y la Asociación Americana de Neumólogos (*American College of Chest Physicians*, ACCP) proponen el siguiente algoritmo para la estadificación mediastínica primaria en pacientes con CPCNP (89, 90, 98, 99):

- Realizar una TC de tórax y abdomen superior con contraste intravenoso a todo paciente con sospecha o diagnóstico de cáncer de pulmón que pueda ser susceptible de tratamiento. En pacientes con estadio clínico IA-III A potencialmente candidatos a un tratamiento radical, está indicada la realización de una PET-TAC para la evaluación del mediastino y la detección de posibles metástasis extratorácicas.

- Se puede operar al paciente directamente cuando no haya ganglios mediastínicos sospechosos de afectación tumoral en la TC o en la PET-TAC, el tumor primario no supere los 3 cm de diámetro (estadio IA) y esté localizado en el tercio externo del pulmón.
- En pacientes con afectación ganglionar mediastínica en los métodos de imagen, la ACCP distingue entre pacientes con adenopatías claramente definidas y medibles de aquellos con una infiltración extensa y difusa del mediastino (*bulky*) (99). En este último caso, no es necesaria la confirmación histológica de la infiltración mediastínica. Cuando haya adenopatías definidas y medibles en la TC o ganglios con captación patológica en la PET, es necesaria la confirmación histológica. Las pruebas ecoendoscópicas (EBUS/EUS) con PAAF, si están disponibles, serían la primera opción puesto que son muy poco invasivas y tienen una alta sensibilidad en descartar enfermedad ganglionar mediastínica. Si son negativas, y la sospecha de afectación tumoral es alta, se debería realizar una mediastinoscopia. En pacientes con tumores en el Lóbulo superior izquierdo y ganglios en la ventana aorto-pulmonar (estación 5) y/o paraaórticos (estación 6) aumentados de tamaño en la TC o con captación en la PET, la estadificación quirúrgica se puede realizar con videotoracoscopia izquierda o con una mediastinotomía anterior, si va a cambiar el tratamiento del paciente.
- La estadificación invasiva del mediastino mediante EBUS/EUS está indicada si se cumple al menos uno de los siguientes criterios:
 - Tumor central,
 - Sospecha de afectación ganglionar N1, y/o

- Tumor primario mayor de 3 cm de diámetro (fundamentalmente si es un adenocarcinoma con alta captación de ^{18}F -FDG). Aunque la alta captación del tumor primario es un indicador de afectación ganglionar N2, todavía no se ha determinado el valor umbral del SUV por encima del cual sea necesaria la estadificación ganglionar mediastínica. Si las técnicas de ecoendoscopia (EBUS y/o EUS) realizadas con el protocolo previamente descrito son negativas, el paciente puede ser operado.

3.1.5.2 Reestadificación ganglionar mediastínica después del tratamiento neoadyuvante o de inducción.

Los pacientes con CPCNP localmente avanzado son los que se encuentran en el estadio III según la séptima edición de la clasificación TNM. El estadio III representa un grupo heterogéneo de pacientes pues comprende tanto aquellos en estadio T4 con infiltración local de órganos mediastínicos vitales, como los pacientes con afectación ganglionar mediastínica regional (N2 o N3). Es necesario, por tanto, distinguir dos subgrupos de pacientes (estadios IIIA y IIIB), pues el pronóstico, el tratamiento y la tasa de curaciones varían ampliamente de uno a otro. Los pacientes en estadio clínico IIIA (N2) potencialmente resecables pueden seguir varias pautas de tratamiento: quimioterapia de inducción seguida de cirugía, radioquimioterapia de inducción seguida de cirugía, o radioquimioterapia definitiva (25). Se beneficiarán de una resección quirúrgica posterior, siempre que el tratamiento de inducción consiga una remisión completa histológica de las adenopatías mediastínicas o un descenso del estadio clínico (98). De ahí la importancia de evaluar de forma

precisa la respuesta ganglionar al tratamiento de inducción. Los pacientes en estadio clínico IIIA (N2) irresecables y en estadio IIIB se tratan normalmente con radioquimioterapia concurrente, si esta no se puede administrar, se dará en pauta secuencial, quimioterapia de inducción seguida de radioterapia definitiva (25).

Las mismas técnicas que se utilizan en la estadificación inicial pueden utilizarse en la reestadificación de este grupo de pacientes con CPCNP localmente avanzado potencialmente resecables. Algunos estudios han valorado la sensibilidad, la especificidad y la precisión diagnóstica de la TC en la reestadificación mediastínica tras el tratamiento de inducción obteniendo unos valores del 41%-59%, 75%-62% y 58%-60%, respectivamente. La PET-TAC ha demostrado tener una mayor precisión diagnóstica en la evaluación de la respuesta al tratamiento que la TC, aunque el rendimiento diagnóstico es sustancialmente menor que en la estadificación inicial con un 20% de falsos negativos y un 25% de falsos positivos (100). La desaparición de la captación en los estudios de PET tras la terapia de inducción, ha demostrado ser un buen indicador pronóstico. El estudio PET-TAC puede realizarse a las 2-3 semanas de la quimioterapia y a las 4 semanas de terminar la radioterapia (25, 101-105).

Una revisión sistemática de la literatura inglesa publicada en el año 2010 describe la precisión diagnóstica de las pruebas de imagen utilizadas en la reestadificación de pacientes con CPCNP en el estadio clínico IIIA (N2) después del tratamiento de inducción. Los autores concluyen que, aunque estas técnicas se utilizan con frecuencia para seleccionar o excluir pacientes de cara a la cirugía, los datos muestran que son poco fiables. En particular, la reestadificación mediastínica con la TC, la PET, o la re-mediastinoscopia, con una alta tasa de

falsos negativos, entre el 20 y el 30% (106).

En el momento actual, ni la TC, la PET o la PET-TAC presentan un rendimiento diagnóstico suficiente para permitir la toma de decisiones terapéuticas basadas en sus resultados y se recomienda la realización de una prueba invasiva que proporcione información citohistológica, como las basadas en la punción/biopsia con aguja, la mediastinoscopia primaria o la toracoscopia (107).

La EBUS-PAAF tiene una sensibilidad del 76% y una especificidad del 100% en la valoración de la respuesta a la quimioterapia de inducción. Stigt et al. (108) en un grupo de 26 pacientes a los que se les aplica quimioterapia de inducción y se les realiza posteriormente una EUS, obtuvieron un VPN del 91,6%. Hasta la fecha, no existen estudios de reestadificación endoscópica combinada con EBUS y EUS.

La remediastinoscopia es técnicamente posible después del tratamiento de inducción, sin embargo, no es un procedimiento muy extendido debido a la presencia de fibrosis y adherencias mediastínicas que hacen que la técnica tenga menor sensibilidad que la mediastinoscopia primaria (100, 109, 110). Por tanto, la mediastinoscopia primaria parece ser la técnica más fiable para reestadificar el mediastino con una tasa de falsos negativos del 9% (107).

Una pauta a seguir para la estadificación ganglionar mediastínica, aunque no tiene una validación prospectiva, sería utilizar las técnicas de ecoendoscopia en la estadificación inicial y dejar la mediastinoscopia primaria para la reestadificación tras el tratamiento de inducción (89).

3.1.5.3 Estadificación ganglionar quirúrgica-patológica

Estadificación quirúrgica. Una correcta estadificación ganglionar intraoperatoria se considera un elemento clave de una cirugía completa y un requerimiento esencial en el control de calidad de la cirugía. Las técnicas utilizadas van desde la simple inspección visual del mediastino no operado hasta la resección ganglionar extendida bilateral. La extensión de la evaluación ganglionar dependerá de las implicaciones pronósticas, de la posible inclusión en tratamientos complementarios, incluso, de la posibilidad de recidiva local de la enfermedad. El balance entre el riesgo de una exploración exhaustiva y extensa, con la morbilidad que conlleva, y una correcta clasificación de la afectación ganglionar debe guiar la toma de decisiones.

Generalmente se acepta la extirpación ganglionar de las estaciones 2R, 4R, 7, 10R y 11R en los tumores derechos y de las estaciones 5, 6, 7, 10L y 11L en los tumores del lado izquierdo. Los ganglios de la estación 9 deberían también evaluarse en los tumores de los lóbulos inferiores. Los hiliares de las estaciones más periféricas de la 12 a la 14 son analizados, generalmente, por el patólogo en la pieza quirúrgica pero pueden extirparse separadamente cuando se realizan resecciones sublobares (segmentectomías o resecciones en cuña) (111).

Hay evidencia científica de que los pacientes con afectación de múltiples estaciones o múltiples ganglios o con extensión extracapsular del tumor tienen peor pronóstico (111).

La IASLC define como resección tumoral completa (112) la que cumple los siguientes criterios:

- a) Márgenes de resección libres demostrados microscópicamente. Estos márgenes deben incluir los muñones de arterias, venas y bronquios, los

tejidos blandos peribronquiales y cualquier margen periférico cercano al tumor o al resto del tejido reseado.

- b) Disección ganglionar sistemática en su forma más amplia, es decir, la resección de todo el tejido mediastínico que contiene ganglios linfáticos, incluyendo las adenopatías entre los límites anatómicos (111); o bien, la disección ganglionar sistemática lóbulo-específica, es decir, la resección sistemática de todo el tejido mediastínico, incluyendo las adenopatías, dependiendo del lóbulo donde se localice el tumor. Este tipo de disección selectiva es aplicable a carcinomas escamosos en estadio T1. Las áreas a explorar según el lóbulo afectado, son: a) lóbulo superior derecho y lóbulo medio: estaciones 2R, 4R y 7; b) lóbulo inferior derecho: estaciones 4R, 7, 8 y 9; c) lóbulo superior izquierdo: estaciones 5, 6 y 7; y d) lóbulo inferior izquierdo: estaciones 7, 8 y 9. Las muestras deben incluir, al menos, seis ganglios, tres de las estaciones hiliares y/o intrapulmonares y tres de las mediastínicas, una de las cuales debe ser la subcarinal.
- c) No debe haber extensión extracapsular del tumor en los ganglios reseados de manera aislada o en los localizados en el margen del tumor primario pulmonar.
- d) El ganglio mediastínico extirpado más alto debe ser negativo.

Los ganglios deben etiquetarse y ser analizados histológicamente de forma separada por estaciones ganglionares según el mapa ganglionar propuesto por la IASLC (27). Asimismo, se deben extirpar e identificar los ganglios hilares y los intrapulmonares. Después de la terapia de inducción se aconseja seguir las mismas recomendaciones, aunque la resección quirúrgica

es técnicamente más complicada. En pacientes de alto riesgo a quienes se les realiza una resección en cuña mediante videotoracoscopia la resección ganglionar puede ser muy limitada.

Tipos de cirugía. La resección quirúrgica con una finalidad curativa va a depender de una serie de criterios ligados a la extensión anatómica de la enfermedad y al estado físico del paciente.

Los criterios de reseccabilidad aceptados en la actualidad incluyen los estadios IA, IB, IIA y IIB, es decir, los tumores pequeños sin afectación ganglionar o con afectación ganglionar hiliar exclusivamente, y el estadio IIIA por extensión local T3 con ganglios hilares positivos. La no indicación inicial de la cirugía en otros estadios IIIA con afectación ganglionar mediastínica (N2) no reside en la imposibilidad técnica, sino en la demostración de que estos pacientes van a tener una mayor supervivencia si se someten, tras el diagnóstico y la estadificación, a un tratamiento quimioterápico de inducción y luego a una cirugía radical (25). Los estadios IIIB y IV se consideran inicialmente irresecables.

Una vez comprobada la operabilidad del paciente, la extensión local es la que va a dictar el procedimiento a seguir. La neumonectomía está indicada en las lesiones del bronquio principal o de los segmentos proximales de los bronquios lobares izquierdos, del bronquio lobar superior derecho o del bronquio intermediario, es decir, en todas las neoplasias que asientan en el eje bronquial principal, o que le afectan por contigüidad.

La lobectomía está indicada cuando la neoplasia se limita a un lóbulo y no existe afectación ganglionar. Se trata generalmente de carcinomas periféricos, alejados de los bronquios principales, es decir, en los estadios T1 y T2 (113). Si existiese infiltración ganglionar hiliar es poco probable que una

lobectomía fuese curativa. En el estadio I el abordaje mediante cirugía mínimamente invasiva (videotoracoscopia) es tan recomendable como la toracotomía estándar (114).

En determinados pacientes con una función pulmonar en el límite que no soportan una resección mayor, con estadios IA o IB y lesiones periféricas, se puede plantear la realización de una extirpación menor a la lobectomía, se trata de la segmentectomía anatómica o una resección en cuña (113). Las resecciones menores a la lobectomía se acompañan de un mayor porcentaje de recidivas locales (115).

La estadificación patológica. La presencia de metástasis ganglionares es uno de los factores pronósticos más importantes en el CPCNP. Entre el 30%-40% de los pacientes sin afectación ganglionar aparente en el momento de la cirugía presentan recidiva tumoral y fallecen por este motivo. Esta infraestadificación probablemente resulte de la existencia de células tumorales ocultas imposibles de detectar por los métodos de imagen o histopatológicos actuales.

Se acepta el término de micrometástasis como un foco de células tumorales entre 0,2 y 2 mm de diámetro, siendo habitualmente solo detectable mediante técnicas de inmunohistoquímica u otras moleculares. Se ha descrito que la presencia de micrometástasis se asocia de forma evidente a un menor periodo libre de enfermedad y a una peor supervivencia global (90).

En la práctica clínica no existe un consenso a seguir acerca de cómo evaluar histopatológicamente los ganglios extirpados. La Sociedad Europea de Cirugía Torácica (ESTS) (111) establece las siguientes recomendaciones:

- Todos los ganglios extirpados tanto los intrapulmonares, los hiliares como los mediastínicos deben examinarse macroscópicamente. Si hay tumor, se aconseja realizar la tinción del corte más afectado con hematoxilina-eosina (HE) para demostrar la infiltración tumoral y si hay o no afectación extracapsular.
- Si el análisis macroscópico no muestra tumor, se recomienda realizar en el ganglio varios cortes de 2 mm de grosor en el plano longitudinal y examinar cada bloque de forma separada.
- La detección de micrometástasis ganglionares puede realizarse, mediante el estudio inmunohistoquímico o mediante la técnica PCR (del inglés, *polymerase-chain Reaction*).
- En el informe del patólogo debería constar el número de ganglios extirpados y analizados, el número total de ganglios afectados en cada estación ganglionar y el estado de la cápsula ganglionar.

3.1.6 Pronóstico

El pronóstico del cáncer de pulmón es malo, con una supervivencia media relativa a los 5 años en Europa del 12%. Los países centroeuropeos presentan una ligera mayor supervivencia global que el resto, de alrededor del 14% (116). Este mal pronóstico se debe a que aproximadamente el 60-70% de los pacientes con CPCP tienen enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico, y entre los pacientes con CPCNP, se diagnostican en estadios iniciales (estadios I y II) aproximadamente el 25%-30% de ellos; en el estadio IIIA, el 20%-30 %, en el estadio IIIB el 10-15% y en el estadio IV el 40-50% (113, 117-119).

El pronóstico está directamente relacionado con la estadificación tumoral a la hora del diagnóstico. La supervivencia es peor a medida que el estadio es más avanzado. Así, la supervivencia a los 5 años para el estadio patológico IA es del 73%, para el IB del 58%, para el IIA del 46%, para el IIB del 36%, para el IIIA del 24%, para el IIIB del 9% y para el estadio IV del 2-3% (90).

3.2 ¹⁸F-FDG PET-TAC

La PET con ¹⁸F-FDG es una técnica de imagen tomográfica no invasiva que permite conocer la distribución espacial de un análogo de la glucosa, la ¹⁸F-Fluor-2-deoxi-D-glucosa o FDG, marcada con un isótopo radiactivo o radionúclido, el flúor-18 o ¹⁸F (un emisor de positrones) mediante un tomógrafo PET, que detecta los fotones que se originan como consecuencia de la aniquilación de los positrones del ¹⁸F. De esta forma, es posible obtener imágenes de cuerpo completo que muestran con elevado contraste —respecto al fondo o captación normal— los tejidos que presentan un metabolismo acelerado de la glucosa, independientemente del tipo de tejido, órgano o estructura que se encuentre afectada. Por tanto, la información suministrada por la ¹⁸F-FDG PET es metabólica o funcional, evidenciando alteraciones moleculares incluso antes de que estas hayan producido ninguna alteración estructural detectable mediante otros procedimientos de imagen.

Las aplicaciones clínicas de la PET se han producido en los últimos 20 años, aunque los fundamentos físicos y técnicos comenzaron a desarrollarse en la década de los 50. La primera indicación aprobada del uso de la PET en la estadificación clínica de pacientes con CPCNP fue en la década de los noventa (48).

El isótopo radioactivo más frecuentemente utilizado es el flúor 18 o ^{18}F debido a su relativo largo semiperiodo, de casi 110 minutos, permitiendo su transporte a instalaciones lejanas al ciclotrón, que es el lugar donde se produce, y a su pequeña energía fotónica, de 511Kev, lo que hace más fácil su uso y proporciona una mayor resolución espacial. La glucosa es el agente biológico más utilizado. Se marca con el ^{18}F en su carbono 2, obteniendo la ^{18}F -2-deoxi-D-glucosa, comúnmente llamada ^{18}F -FDG. En el laboratorio de radioquímica es donde se lleva a cabo el proceso de síntesis y marcaje de las diversas moléculas con los productos obtenidos en el ciclotrón. El proceso de síntesis y marcaje ha de ser lo más rápido y automatizado posible para reducir el tiempo de exposición del personal a la radiación. Una vez administrado el radiofármaco a los pacientes, la distribución de la molécula marcada en el organismo se detecta mediante la cámara de positrones.

El valor de la ^{18}F -FDG se basa en la importancia del metabolismo de la glucosa en el funcionamiento normal de las células y en su utilidad como indicador de enfermedad. Entre otras funciones, el metabolismo de la glucosa es esencial para el buen funcionamiento celular cerebral, aportando más del 95% del trifosfato de adenosina (siglas en inglés, ATP), es un protector del tejido isquémico en el que se encuentra en mayor concentración, y está incrementado de 19 a 25 veces en el tejido tumoral maligno, con respecto a los tejidos sanos (39).

Tras su administración por vía endovenosa, la ^{18}F -FDG pasa al sistema circulatorio y penetra en las células tumorales utilizando los transportadores sodio-glucosa a través de un gradiente de concentración y los transportadores específicos de membrana (GLUT). Una vez en el interior de la célula, las enzimas

hexoquinasas la fosforilan y la convierten en FDG-6-P. A partir de ahí, la FDG-6-P no sigue las vías metabólicas de glucólisis o síntesis de glucógeno de la glucosa y queda atrapada en la célula. Asimismo, el incremento de los transportadores de membrana y de las hexoquinasas, así como la escasa concentración de la enzima glucosa-6-fosfatasa en las células tumorales, provoca una intensa retención metabólica de la FDG-6-P en el interior de las células neoplásicas, produciéndose un alto contraste entre el tumor y el tejido sano circundante (Figura 1).

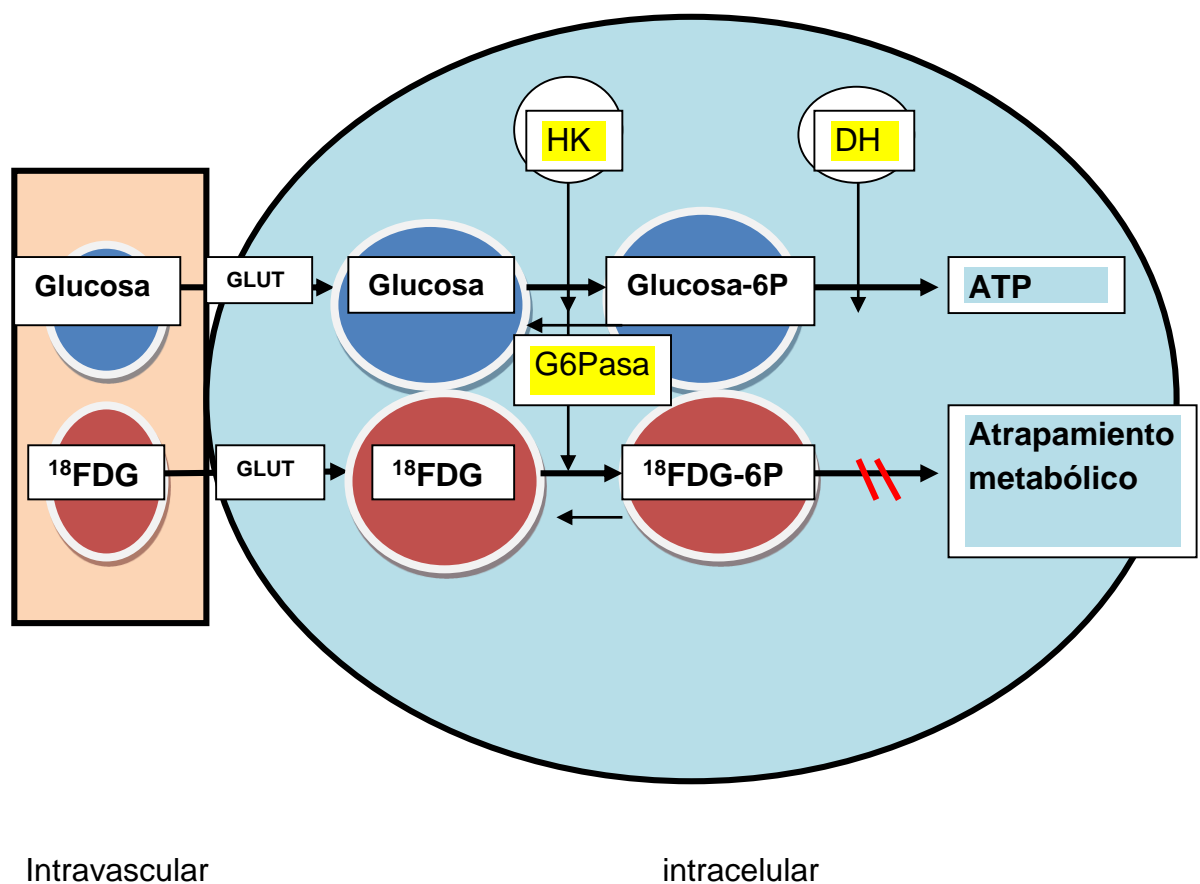


Figura 1. Metabolismo intracelular de la ^{18}F -FDG. HK: hexoquinasa; G6Pasa: glucosa-6-fosfatasa; DH: deshidrogenasa; ^{18}F FDG6P: 2- ^{18}F -fluoro-2-deoxi-D-glucosa-6-fosfato. GLUT: transportadores específicos de membrana

La ^{18}F -FDG no es un trazador específico tumoral. Diferentes procesos que aumentan el metabolismo de la glucosa muestran hipercaptación del trazador, como son los procesos inflamatorios, hiperplásicos e infecciosos debido al acúmulo del radiofármaco en los macrófagos y en el tejido de granulación (120).

Los equipos donde se han integrado las dos técnicas o multimodalidad PET-TAC permiten una buena correlación entre la información metabólica o funcional aportada por la PET y la información anatómica o morfológica aportada por la TC. Desde el primer equipo de PET-TAC, diseñado por el grupo de investigadores dirigidos por el Prof. Townsend en la universidad de Pittsburgh en 1998, la técnica se ha popularizado rápidamente en todo el mundo. Los equipos PET-TAC combinan en una única exploración un estudio anatómico y uno metabólico, prácticamente en idénticas condiciones, ya que la adquisición del uno se hace inmediatamente después de la adquisición del otro. Por tanto, la fusión es óptima, siendo la información de ambas técnicas complementaria, al permitir la correcta localización de las lesiones hipermetabólicas y aumentar la especificidad de la exploración con las características morfológicas de las lesiones (121, 122).

El equipo PET-TAC es un sistema integrado que contiene un equipo de detección PET, del tipo multianillo multicristal, y un tubo de rayos X, con detectores configurados para la adquisición helicoidal. Ambos sistemas están en línea, registrándose primero la adquisición de la transmisión (TC) e inmediatamente después la adquisición de la emisión (PET), sin necesidad de movilizar al paciente (Figura 2).



Figura 2. Equipo de PET-TAC utilizado en este estudio que integra los componentes PET y TC y la camilla móvil (A); Paneles de control, marcadores de láser y sistema de intercomunicación (B) y sistema de control de adquisición de datos y reconstrucción de imágenes (C).

Hay varios factores que pueden degradar la calidad de la imagen PET, los más importantes son la absorción y la dispersión de los fotones. La atenuación se refiere a la disminución de la intensidad de señal de los fotones a medida que pasan a través de la materia, ya sea por absorción o por dispersión. Los efectos de la atenuación dependen de la energía del fotón y del número atómico del material a través del cual viajan los fotones, es decir, cuanto más denso sea el tejido y mayor espesor atraviesen los fotones, más se atenúan. Si la materia a través de la cual un fotón está viajando lo detiene completamente, se denomina absorción (efecto fotoeléctrico). Dispersión se refiere a la alteración en la dirección de la trayectoria de un fotón debido a su interacción con los tejidos a lo largo de su recorrido (efecto Compton). Estos efectos están relacionados, y ambos dan lugar a errores de reconstrucción de imágenes produciendo

artefactos que pueden afectar negativamente a la precisión diagnóstica del estudio PET.

La corrección de la atenuación es una técnica en la que se utilizan métodos cuantitativos para compensar parcialmente la atenuación de los fotones, y mejorar la calidad de la imagen. En los primeros equipos PET en los que se corrige la atenuación, se utiliza una fuente radiactiva externa de Germanio-68 (^{68}Ge), para crear un “mapa de la atenuación del paciente”. De esta manera, el ordenador del sistema PET obtiene datos acerca de los efectos de atenuación del cuerpo de cada paciente. En los equipos de PET-TAC actuales, en lugar de utilizar una fuente ^{68}Ge para crear una imagen de transmisión, se utilizan los datos del estudio de TC. La corrección de la atenuación mediante la TC es más rápida suponiendo un ahorro de tiempo del 25-35% aproximadamente y esto se traduce en una mejor tolerancia del paciente y en un mejor rendimiento del equipo (123, 124).

En estos equipos multimodalidad se obtienen generalmente dos estudios de TC, uno de baja dosis, el de transmisión que permite la reducción de los artefactos por corrección de la atenuación y otro diagnóstico con contraste intravenoso.

Uno de los aspectos más importantes de la PET con ^{18}F -FDG es que permite la realización de una cuantificación de la actividad metabólica de los tejidos. La evaluación del metabolismo de la ^{18}F -FDG en las imágenes de PET se realiza habitualmente de forma visual (cualitativa) y semicuantitativa (33). La valoración visual es la más usada en la práctica clínica, se estima la distribución fisiológica de la ^{18}F -FDG y las posibles variantes de la normalidad. Se considera como lesión patológica a todo aumento de la captación de ^{18}F -FDG en relación

a una estructura de referencia como el mediastino, el hígado y/o región homóloga contralateral, que no se corresponda con una captación fisiológica del radiotrazador.

El análisis semicuantitativo está basado en índices que relacionan la actividad de la lesión con la dosis inyectada y el peso o la superficie corporal del paciente. El índice más usado es el SUV (del inglés, *Standardized Uptake Value*). El SUV fue descrito por Haberkorn et al. (125) y se define por el cociente entre la concentración de ^{18}F -FDG en el tumor y la dosis inyectada dividido por el peso corporal. Típicamente se utiliza el valor SUV máximo. Un SUV máximo mayor de 2,5 se considera generalmente sospechoso de malignidad, no obstante, el SUV depende de múltiples factores, por lo que su reproducibilidad varía si se utilizan equipos de diferentes casas comerciales, se varían los tiempos de adquisición del estudio, los algoritmos de reconstrucción, el mapa de atenuación, o el tamaño de las regiones de interés. A pesar de ello, la variabilidad del método es pequeña ya que se han observado variaciones menores del 15% en estudios repetidos (126).

Los falsos negativos en los estudios de ^{18}F -FDG PET-TAC son debidos fundamentalmente a la limitada resolución espacial de la PET cuando se estudian lesiones menores de 1 cm de diámetro y a tumores de bajo grado de malignidad que presentan una baja o nula captación, como el adenocarcinoma bien diferenciado, el carcinoma mucoepidermoide, los tumores mucinosos o el tumor carcinoide. También se deben a lesiones que quedan ocultas o se toman como artefactos cuando están cerca de un objeto metálico. En pacientes con hiperglucemia, los niveles altos de glucosa compiten con la captación de la ^{18}F -FDG (120, 122, 127).

JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

4 JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

En los últimos 10 años se han publicado, como se ha visto, numerosos trabajos en la literatura inglesa relacionados con el valor diagnóstico de la ^{18}F -FDG PET-TAC en la estadificación ganglionar mediastínica en pacientes con CPCNP. Más recientemente, en los últimos 5 años, varios estudios de meta-análisis incluyendo un gran número de pacientes (70-72) describen la sensibilidad y especificidad de la técnica. Los valores obtenidos, sobre todo la limitada sensibilidad de la ^{18}F -FDG PET-TAC (67%-77,4%), llevan a pensar que no se puede ofrecer la opción de cirugía a pacientes con CPCNP potencialmente operables en base solo a estos resultados. Por el contrario, los resultados de la ^{18}F -FDG PET-TAC sí servirían para elegir entre las diferentes técnicas diagnósticas mínimamente invasivas (EBUS o EUS) o las quirúrgicas como la mediastinoscopia o toracoscopia para llegar a un diagnóstico citohistológico. Estas recomendaciones se recogen en las últimas guías de práctica clínica (89, 99, 128)

Desde el año 2009 el hospital Clínico San Carlos dispone de un equipo de PET-TAC en el que se empezaron a realizar estudios de estadificación de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas potencialmente operables. Esto llevó a plantearme cuál sería el valor de esta nueva técnica y si en nuestro entorno los resultados serían similares a los descritos en la literatura. Siguiendo las observaciones de Schmidt-Hansen et al. (71) en sus conclusiones del meta-análisis publicado en el año 2014, cada centro debería contrastar sus resultados con la prueba oro que es la histología, dada la variabilidad de los

resultados y las diferencias de precisión diagnóstica entre los diferentes equipos de PET-TAC, los subtipos histológicos del CPCNP, la dosis de ^{18}F -FDG administrada y el país de origen del estudio.

HIPÓTESIS

5 HIPÓTESIS

La hipótesis de este trabajo es que la técnica ^{18}F -FDG PET-TAC, realizada de forma prequirúrgica en pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas mejora la estadificación ganglionar en nuestro medio.

OBJETIVOS

6 OBJETIVOS

El objetivo general de este trabajo es valorar la validez en nuestro entorno, de la ^{18}F -FDG PET-TAC en el diagnóstico y la estadificación ganglionar en pacientes operados de carcinoma de pulmón de células no pequeñas que han recibido o no tratamiento de inducción previo a la cirugía, frente al resultado anatomopatológico.

Los objetivos específicos son:

- Valorar si la ^{18}F -FDG PET-TAC en nuestro entorno tiene una precisión diagnóstica suficiente como para ser utilizada de forma rutinaria en los pacientes a los que se les va a intervenir quirúrgicamente hayan o no recibido terapia previa de inducción.
- Relacionar los resultados de la ^{18}F -FDG PET-TAC con los obtenidos tras la cirugía en el estudio histológico de las adenopatías mediastínicas e hiliares en estos pacientes.
- Valorar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y precisión diagnóstica de la prueba en la estadificación ganglionar de los pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas.

MATERIAL Y MÉTODOS

7 MATERIAL Y MÉTODOS

Este trabajo fue aprobado por la comisión de ética del hospital Clínico San Carlos siguiéndose los dictámenes de la Declaración de Helsinki, 7ª revisión de octubre del 2013 en Fortaleza (Brasil). Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado previo a la realización del estudio de ^{18}F -FDG PET-TAC.

Se diseñó un estudio descriptivo de serie de casos retrospectivo con evaluación transversal independiente de los métodos estudiados.

7.1 Selección de pacientes

Se incluyeron de forma retrospectiva 157 pacientes consecutivos diagnosticados de CPCNP y operados en el servicio de cirugía torácica del hospital Clínico San Carlos (centro de referencia también para los hospitales de Móstoles y Alcorcón de la Comunidad de Madrid) entre el 1 de mayo del 2011 y el 31 de diciembre del 2012.

Criterios de inclusión:

- Tener un estudio de ^{18}F -FDG PET-TAC de cuerpo realizado en el Hospital Clínico San Carlos antes de la cirugía.
- Confirmación histológica del CPCNP primario y de los ganglios mediastínicos e hiliares

Criterios de exclusión:

- Pacientes con un estudio de ^{18}F -FDG PET-TAC prequirúrgico realizado fuera del hospital Clínico San Carlos.
- Claustrofobia.

- No haberse realizado una resección ganglionar mediastínica durante la cirugía.

De los 157 pacientes, 39 pacientes no tenían un estudio de ^{18}F -FDG-PET-TAC prequirúrgico en este hospital, a 4 pacientes no se les realizó linfadenectomía mediastínica durante la cirugía (a todos ellos se les practicó una segmentectomía por tener una función pulmonar limitada, un paciente tenía una neumonectomía previa contralateral) y a un paciente con claustrofobia no se le realizó la ^{18}F -FDG PET-TAC. Por tanto, 44 pacientes fueron excluidos de este estudio (Figura 3).

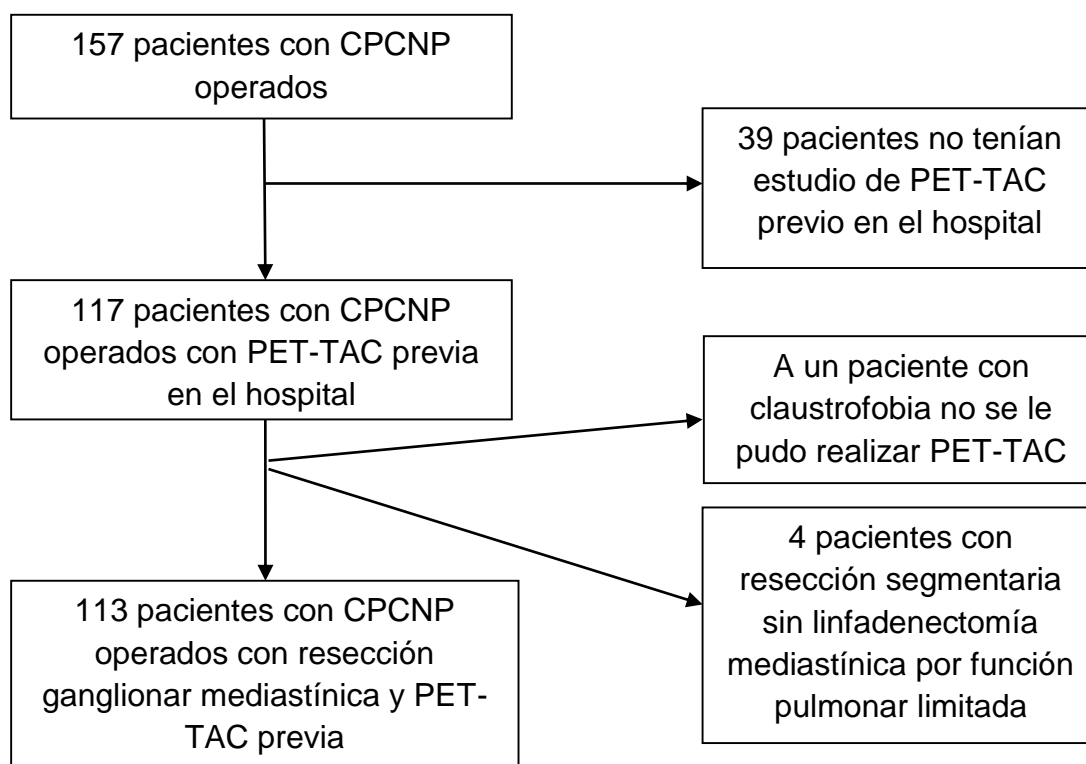


Figura 3. Algoritmo de inclusión/exclusión de pacientes.

El grupo de pacientes que constituye este trabajo es de 113 con 120 CPCNP; seis pacientes tenían más de un tumor primario: cinco tenían dos tumores y un paciente tenía tres tumores primarios.

De los 113 pacientes, veintidós recibieron tratamiento neoadyuvante o de inducción previo a la cirugía. Los 22 pacientes recibieron quimioterapia y a cuatro de ellos se les administró, además, radioterapia.

Se analizaron los resultados obtenidos en la ^{18}F -FDG PET-TAC prequirúrgica comparándolos con los hallazgos patológicos. En los pacientes sometidos a tratamiento de inducción que disponían de dos estudios de PET-TAC, antes y después de la terapia, se consideró el resultado de la ^{18}F -FDG PET-TAC postratamiento pues era el más cercano a la cirugía.

7.2 Definición de las variables

Se revisaron las historias clínicas de cada paciente buscando los siguientes parámetros: edad, sexo, antecedentes de tabaquismo, tumor maligno previo conocido, clínica al diagnóstico, prueba diagnóstica inicial (citología de esputo, citología del broncoaspirado, del lavado broncoalveolar, o de la biopsia bronquial, EUS, o PAAF/BAG guiada por TC de la lesión pulmonar), estudios de ^{18}F -FDG PET-TAC, si había tratamiento de inducción previo a la cirugía (quimioterapia, radioterapia o ambas), prueba invasiva realizada para la confirmación de la positividad ganglionar en el estudio de la ^{18}F -FDG-PET-TAC, tipo de cirugía realizada y los resultados patológicos posteriores a la cirugía.

En los estudios de ^{18}F -FDG PET-TAC previos a la cirugía se valoró:

a) Para cada estación ganglionar definida en la referencia bibliográfica (27)

(Anexos 4 y 5):

- El diámetro máximo en el eje corto del ganglio mediastínico o hilar en el estudio de TC (33). Los ganglios linfáticos calcificados fueron considerados benignos.

- Valoración cualitativa o visual del ganglio linfático en el estudio de PET como positiva, negativa o dudosa de malignidad. Se estimó la distribución fisiológica de la ^{18}F -FDG y las posibles variantes de la normalidad. Se consideró una captación positiva del ganglio al aumento de la captación de la ^{18}F -FDG en relación a una estructura de referencia como el mediastino o el hígado. Para el análisis estadístico la valoración dudosa se tomó como negativa.
- Valoración semicuantitativa mediante la medición del SUVmáx del ganglio patológico en el estudio de cuerpo con la atenuación corregida, para ello se dibujó manualmente una región circular de interés (del inglés, ROI) alrededor del ganglio. A continuación, el equipo mediante un *software* específico lo calculó siguiendo la fórmula:

$$\text{SUVmáx} = \frac{\frac{C(\mu\text{Ci/ml})}{\text{ID}(\mu\text{Ci})}}{W \text{ (Kg)}}$$

Donde C = actividad en un pixel dentro de la región tisular de interés; ID = es la dosis inyectada, y W = es el peso del paciente en Kilogramos.

La captación ganglionar con un valor de SUVmáx mayor de 2,5 se interpretó como positiva para malignidad (129, 130).

Los hallazgos en la ^{18}F -FDG PET-TAC se compararon con los resultados histopatológicos en todos los casos.

b) Para el tumor pulmonar primario:

- Localización del tumor: en uno de los tres lóbulos del pulmón derecho (superior, medio o inferior) o en uno de los dos del pulmón izquierdo (superior o inferior). Cuando el tumor ocupaba solo la región hiliar se localizó en el hilio derecho o en el izquierdo.
- Tamaño del tumor: diámetro máximo en cm.
- Valoración cualitativa o visual del tumor primario como positiva, negativa o dudosa de malignidad, de la misma forma que se hizo con los ganglios linfáticos.
- Valor del SUV_{máx} en el tumor primario: valor numérico con un decimal. Se halló de la misma manera que para los ganglios linfáticos.

c) Se valoró cualquier captación patológica extratorácica en el estudio de PET-TAC y se descartó la posibilidad de que fuera una lesión metastásica o un segundo tumor primario mediante punción-aspiración/biopsia percutánea, EUS, ecografía y/o TC de control o cirugía.

d) Valoración del componente N en cada tumor realizándose la estadificación clínica prequirúrgica según los hallazgos de la ¹⁸F-FDG PET-TAC y comparándola con la estadificación ganglionar patológica obtenida tras la cirugía. Se siguió la clasificación TNM (7ª edición 2009) (28) (Anexo 3). La afectación hiliar N1 se determinó cuando había ganglios positivos en la ¹⁸F-FDG PET-TAC en la región hiliar; la afectación mediastínica N2 cuando se encontraron ganglios mediastínicos con captación patológica homolaterales con o sin afectación hiliar.

7.3 Estudio de PET-TAC

Los estudios de ^{18}F -FDG PET-TAC se realizaron con un equipo Siemens Biograph TruePoint (Siemens Medical Solutions, Erlanger, Germany) con una resolución espacial teórica de 3-4 mm y con una TC de 6 filas de detectores.

Se siguió el procedimiento recomendado por la Sociedad Europea de Medicina Nuclear (*European Association of Nuclear Medicine*, EANM) (131).

Preparación previa al estudio

- Los pacientes mantuvieron un ayuno de al menos 6 horas, aconsejándoseles ingerir agua para favorecer la hidratación, y evitaron realizar ejercicio físico intenso en las 24 horas previas a la realización de la prueba con el fin de que el tejido muscular no recurriera a la glucosa como fuente de energía, lo cual podría disminuir la capacidad diagnóstica de la técnica.
- Se verificó que los pacientes tuvieran unos valores de glucosa en sangre dentro de los límites normales (80–120 mg/dl) antes de la administración de la ^{18}F -FDG. A pacientes diabéticos con cifras de glucosa superiores a 200 mg/dl, se les administró insulina subcutánea y se esperó al menos dos horas antes de administrar la ^{18}F -FDG.

La dosis de ^{18}F -FDG normalmente administrada fue de 370 MBq (para un paciente de alrededor de unos 70 Kg de peso), lo que supone aproximadamente una dosis de 5 MBq/Kg de peso. Para administrar esta dosis se canalizó una vena periférica del brazo, realizándose lavados con suero fisiológico antes y después de la inyección del radiotrazador. Después de la inyección de la ^{18}F -FDG, los pacientes permanecieron en reposo unos 60 minutos en una sala

acondicionada para ello, sin estímulos auditivos ni visuales con el objeto de conseguir una correcta distribución del radiofármaco.

Adquisición del estudio

En primer lugar, se realizó un topograma o radiografía localizadora con el paciente en decúbito supino con los brazos por encima de la cabeza en la camilla del equipo. Basándose en el topograma, el operador define la extensión cráneo-caudal del estudio PET-TAC en función de la patología del paciente.

A continuación, se realizó un estudio de TC de tórax en inspiración con un espesor de corte de 2,5 mm; 60 mAs y 110 KV, con un tiempo de rotación del *gantry* de 0,6 s y un *pitch* de 1,2.

Posteriormente, se realizó otro estudio de TC con contraste iodado intravenoso desde la base del cráneo a la raíz del muslo en sentido cráneo-caudal (TC de cuerpo). Únicamente se realizó el estudio sin contraste en el caso de que los pacientes tuvieran una TC previa con contraste intravenoso reciente (un mes), antes de la realización de la PET-TAC. Se le indicó al paciente que mantuviera una respiración continua y superficial durante la adquisición del estudio para conseguir un registro lo más afín posible al de las imágenes de la PET. La TC se realizó con 95 mAs y 120 Kv, con un espesor de corte de 5 mm y una rotación del tubo de 0,6 segundos y un *pitch* de 6. Las imágenes se adquirieron utilizando una matriz de 512 X 512 pixel, un tamaño del pixel de 1 mm y un campo de exploración (del inglés, FOV) de 50 cm. Se inyectaron 130 ml de contraste iodado no iónico intravenoso, Iohexol (Omnipaque®) de 300mg/ml con un inyector automático (modelo XD 5500; Ulrich Medical Systems, Ulm, Germany) a una velocidad de 2,5 ml/s y con un retraso de 50 s.

Se administró 25 ml de suero salino a la misma velocidad antes y después de la inyección del contraste.

Este estudio es el que se utiliza para realizar la corrección de la atenuación y se llama estudio de transmisión y debe tener siempre, al menos, la misma longitud que el estudio de PET. Las características técnicas de esta exploración son peculiares y limitan su calidad pues el campo de exploración o el movimiento de la mesa tienen que ser constantes en todo el estudio sin poder hacer paradas entre diferentes regiones anatómicas. La duración total de este estudio de TC es inferior al minuto reduciéndose considerablemente el tiempo dedicado a la corrección de la atenuación.

Una vez finalizado el estudio de TC, la camilla se desplaza para situar al paciente en el campo de visión del tomógrafo PET. Las imágenes de la PET (estudio de emisión) se adquirieron en la misma localización que las imágenes de la TC. Se le indicó al paciente que mantuviera una respiración continua y superficial durante la adquisición. El tiempo de adquisición fue de 3 min por *bed* (posición de la camilla), cada *bed* equivale a unos 13,5 cm de longitud en el eje cráneo-caudal. El tiempo de adquisición empleado en realizar el estudio PET fue de unos 15 minutos y la duración total del estudio de PET-TAC fue de unos 20-25 minutos.

Recomendaciones para después del procedimiento

Después de la realización del estudio de ^{18}F -FDG PET-TAC los pacientes evitaron, durante al menos 6 horas, el contacto con mujeres embarazadas y niños menores de 12 años.

Reconstrucción e interpretación de las imágenes

La reconstrucción de las imágenes se realizó mediante un algoritmo iterativo. Los estudios de ^{18}F -FDG PET-TAC se analizaron e informaron de forma conjunta por un radiólogo y un médico nuclear con 5-10 años de experiencia, de forma prospectiva y por consenso. Los datos originados por la TC y la PET por separado fueron fusionados en la estación de trabajo mediante el sistema operativo *Syngo™ software system (Siemens Medical Imaging, Forchheim, Bavaria, Germany)*. En todos los estudios, estuvieron disponibles las reconstrucciones en los tres planos del espacio y en modo cine en tres dimensiones las imágenes de la PET con corrección de la atenuación, las imágenes de la TC y la fusión PET-TAC. Las regiones de interés (ROI) se colocaron manualmente sobre todos los tumores pulmonares y sobre los ganglios afectados y se registraron los valores máximos estandarizados de captación de glucosa (SUVmáx).

7.4 Estadificación quirúrgica

Todas las intervenciones quirúrgicas se realizaron por el equipo de cirujanos torácicos del hospital Clínico San Carlos. Las resecciones pulmonares fueron: 73 lobectomías, 35 segmentectomías, 5 lobectomías más segmentectomías, 4 neumonectomías, y 3 bilobectomías en un total de 120 tumores. Se practicó además en cada caso una disección ganglionar sistemática del mediastino y del hilio. Las estaciones ganglionares que se reseccionaron, siempre que fue posible, en los tumores derechos fueron las 2R, 4R, 7, 8, 9R, 10R, y 11R y en los tumores del lado izquierdo las 5, 6, 7, 8, 9L, 10L y 11L.

Los ganglios linfáticos mediastínicos e hiliares extirpados se etiquetaron y se enviaron al servicio de anatomía patológica de forma separada por estaciones ganglionares según el mapa ganglionar propuesto por la IASLC (27). Asimismo, Los ganglios linfáticos intrapulmonares de las estaciones 12, 13 y 14 se extirparon con la pieza quirúrgica siempre que fue posible. En los pacientes que habían sido tratados con terapia de inducción se siguió el mismo procedimiento.

A siete de los 113 pacientes se les realizó una exploración endoscópica transesofágica (EUS) y a 13 pacientes se les realizó una mediastinoscopia, ambas técnicas para valorar los hallazgos positivos en el estudio de la ^{18}F -FDG PET-TAC. Un paciente se trató con terapia de inducción ante la detección de metástasis ganglionares N2 en la EUS.

En la época en que se recogen los datos de este estudio no estaba disponible la técnica EBUS en el hospital. El manejo de cada paciente se decidió tras su presentación en una sesión clínica multidisciplinar de tórax a la que asistieron los profesionales relacionados con la patología torácica: los cirujanos torácicos, oncólogos clínicos y radioterapeutas de tórax, neumólogos, patólogos, radiólogos y médicos nucleares torácicos.

7.5 Anatomía patológica

Todos los tumores resecaados fueron examinados por patólogos con amplia experiencia en pulmón, del servicio de Anatomía Patológica del hospital Clínico San Carlos, sin conocer los resultados de los estudios de la ^{18}F -FDG-PET-TAC. El estudio histológico se realizó utilizando la técnica estándar de tinción con HE y se emplearon técnicas de inmunohistoquímica cuando el

patólogo lo creyó necesario. Se informó separadamente del número de ganglios en cada estación estudiada (27) así como del número de ellos con afectación tumoral. De la misma forma, se descartó la presencia de inflamación o infección en ellos.

Para la clasificación histológica del tumor pulmonar primario se siguió la clasificación de la OMS (años 2004 y 2015) (1, 23) y la clasificación de los adenocarcinomas (año 2011) (24). Se valoró asimismo el grado de diferenciación celular del tumor primario (poco, moderado o bien diferenciado).

7.6 Análisis estadístico

La información fue archivada en una base de datos prospectiva. El análisis del tumor (T), de los ganglios linfáticos (N) y de la existencia de metástasis (M), se realizó como análisis de pacientes. Además, se realizó un análisis de los ganglios linfáticos en cada estación ganglionar valorando el tamaño y un valor del SUV_{máx} mayor o menor de 2,5, así como el análisis cualitativo o visual del ganglio. Las variables cualitativas se describen con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas en media y desviación estándar (DE) o en mediana y rango intercuartil (RIC), en caso de asimetría. Se determinaron la sensibilidad, la especificidad, el VPP, el VPN y la precisión diagnóstica de la PET-TAC por tumor y por estación ganglionar.

El tamaño muestral se justifica para una sensibilidad del 89% y una especificidad del 95% con un nivel de confianza del 95% y una precisión del 10%.

Se analizaron los datos obtenidos de forma sistemática para valorar estadísticamente la aportación de la ¹⁸F-FDG-PET-TAC en este grupo de pacientes y poder aceptar o rechazar la hipótesis planteada en este proyecto de

tesis. Siguiendo los criterios de la medicina basada en la evidencia, pudimos evaluar la capacidad de la prueba para distinguir pacientes con o sin alteración de interés mediante la sensibilidad, la especificidad, y, sobre todo, mediante los cocientes de probabilidad o razones de verosimilitud positiva (CPP) y negativa (CPN) que no dependen de la probabilidad pretest. Se calcularon los intervalos de confianza al 95%. Se ajustaron modelos de regresión logística para evaluar las diferencias entre los observados VP, FN, VN y FP, tras realizar un análisis univariable con el test de la ji cuadrada. Se rechazó la hipótesis nula con $p < 0,05$. El análisis se realizó con el paquete estadístico SPSS ver 15.0.

RESULTADOS

8 RESULTADOS

8.1 Pacientes

Un total de 113 pacientes (120 tumores pulmonares) con el diagnóstico patológico de CPCNP fueron incluidos en este estudio. Se revisaron y analizaron un total de 528 estaciones ganglionares en estos 120 tumores. Se encontraron ganglios mediastínicos y/o hiliares positivos para malignidad en 27/120 tumores (22,5%) y en 41/528 estaciones ganglionares (7,7%). A todos los pacientes se les realizó una PET-TAC de estadificación antes de la cirugía. Las características clínicas de los 113 pacientes se resumen en la Tabla 01.

La edad media de los pacientes fue de 66,3 años (DE 9,5), 80 eran hombres (70,8%) y 33 mujeres (29,2%). El 90,3% fumaban o habían fumado previamente y el 67,3% estaban asintomáticos en el momento del diagnóstico. 22 pacientes (19,5%) habían recibido tratamiento de inducción previo a la cirugía.

La mediana del tiempo transcurrido entre la realización de la PET-TAC y la cirugía fue de 58 días (RIC 38-81). En los 22 pacientes que recibieron tratamiento de inducción, la mediana del tiempo transcurrido entre la finalización del mismo y la realización de la 18F-FDG PET-TAC fue de 14 días (RIC 9-23).

En los 120 carcinomas de pulmón, el subtipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma 71/120 (59,2%), seguido del carcinoma epidermoide 32/120 (26,7%), el tumor carcinoide 11/120 (9,2%), el carcinoma neuroendocrino de células grandes 2/120 (1,7%), el carcinoma de células pequeñas 1/120 (0,8%) (cuya PAAF diagnóstica había sido de adenocarcinoma), el carcinoma adenoescamoso 1/120 (0,8%), el carcinoma sarcomatoide 1/120 (0,8%) y por último un CPCNP sin otra especificación 1/120 (0,8%).

Los tumores pulmonares presentaron un tamaño medio de 2,9 cm (DE 1,9) y un SUV máximo de 7,7 (DE 6,1).

Tabla 01. Descripción de los pacientes analizados (n=113)

Variables	nº de casos	%	
Edad (años)*	66,3	9,5	
Sexo			
	Hombre	80	70,8
	Mujer	33	29,2
Fumador			
	Si	102	90,3
	No	11	9,7
Clínica			
	asintomáticos	76	67,3
	infección respiratoria	10	8,8
Tiempo PET-TAC y cirugía**(días)	59	38-82	
Quimio/radioterapia previa	22	19,5	
	Tiempo quimioterapia y PET-TAC		

* Datos expresados en media y desviación estándar

** Datos expresados en mediana y rango intercuartil

Los estadios clínicos TNM determinados por la PET-TAC en los 120 tumores fueron: estadio I en 64 tumores, estadio II en 24, estadio IIIA en 17, estadio IIIB en 5 tumores, dos de ellos por afectación T4N2 y los otros tres por afectación N3 (en estos tres últimos casos se descartó la afectación ganglionar mediante mediastinoscopia) y estadio IV en 5 tumores (sospecha de afectación adrenal en dos casos, hepática en un caso, ósea en un caso y pulmonar bilateral en otro caso, en ninguno de ellos se confirmó la afectación metastásica). En dos casos no se pudo realizar una estadificación clínica porque no se detectó tumor en la PET-TAC debido a una respuesta completa tras la terapia de inducción. En otros tres casos no se pudo realizar adecuadamente la estadificación clínica por presentar una captación patológica hilar y mediastínica bilateral muy

inespecífica, a uno de ellos se le realizó una mediastinoscopia que fue negativa, y ninguno de los tres pacientes tuvo adenopatías positivas en el estudio patológico. La Tabla 02 muestra las características de los tumores pulmonares (n=120).

Tabla 02. Características de los tumores (n=120)

Variables		nº de casos	%
Estadios patológicos	T1	59	49,1
	T2	45	37,5
	T3	15	12,5
	T4	1	0,8
Estadios PET-TAC	I	64	55,7
	II	24	20,9
	IIIA	17	14,8
	IIIB	5	4,3
	IV	5	4,3
Localización	LSD	39	32,5
	LID	24	20
	LM	7	5,8
	LSI	31	25,8
	LII	16	13,3
	Hiliares	3	2,5
Tipo de cirugía	Segmentectomías	35	29,2
	lobectomías	73	60,8
	bilobectomías	3	2,5
	lobectomía mas segmentectomía	5	4,2
	neumonectomías	4	3,3
Histología	adenocarcinoma	71	59,2
	carcinoma de células escamosas	32	26,7
	tumor carcinoide	11	9,2
	otros	6	4,9
SUV máx tumoral*		7,7	6,1
Tamaño tumoral (cm) en estudio de 18F-PET-TAC*		2,9	1,9

*Datos expresados en media y desviación estándar

8.2 PET-TAC en la estadificación ganglionar (estudio por tumor)

Tomando como criterio positivo en la ^{18}F -FDG PET-TAC un SUVmáx mayor de 2,5, esta técnica identificó correctamente el estadio ganglionar en 86/120 tumores (71,6%), sobreestimó 22 tumores (falsos positivos, 22/36 (61,1%)) y subestimó 12 tumores (falsos negativos, 12/84 (14,2 %)).

Por tumor pulmonar la ^{18}F -FDG PET-TAC mostró tener una sensibilidad del 53,8% (IC 95%, 34,7-73,0), una especificidad del 76,6% (IC 95%, 68,0-85,2), un VPP del 38,9% (IC 95%, 23,0-54,8), un VPN del 85,7% (IC 95%, 78,2-93,2), una precisión diagnóstica del 71,7% (IC 95%, 63,6-79,7), un CPP del 2,30 (IC 95%, 1,38-3,83) y un CPN del 0,60 (IC 95%, 0,38-0,95), con una prevalencia del 21,7% en la detección de metástasis ganglionares, en pacientes con CPCNP (Tabla 03).

Tabla 03. Valor de la PET-TAC en la estadificación ganglionar

	Por tumor			Por estación ganglionar		
	AP+	AP-	Total	AP+	AP-	Total
PET-TAC + (SUVmáx > 2,5)	14 (VP)	22 (FP)	36	14 (VP)	43 (FP)	57
PET-TAC - (SUVmáx ≤ 2,5)	12 (FN)	72 (VN)	84	27 (FN)	444 (VN)	471
Total	26	94	120	41	487	528

AP: anatomía patológica; VP: verdaderos positivos; FP: falsos positivos; FN: falsos negativos; VN: verdaderos negativos

Se realizó un análisis de sensibilidad para evaluar si tomando como criterio positivo en la ^{18}F -FDG PET-TAC el análisis visual de los ganglios mediastínicos (Tabla 04) o conjuntamente un valor del SUVmáx mayor de 2,5 o

el diámetro del eje corto del ganglio mayor de 1 cm (Tabla 05) se modificaban los resultados previamente obtenidos con la valoración semicuantitativa de un SUV_{máx} > de 2,5. Se obtuvieron unos valores similares.

Tabla 04. Valor de la PET-TAC en la estadificación ganglionar según criterio visual (casos dudosos se toman como positivos)

Por tumor			
	AP+	AP-	total
PET-TAC +	12	23	35
PET-TAC -	14	71	85
Total	26	94	120

AP: anatomía patológica

Tabla 05. Valor de la PET-TAC en la estadificación ganglionar (> 1 cm o SUV_{máx} > 2,5)

Por tumor			
	AP+	AP-	total
PET-TAC +	14	25	39
PET-TAC -	12	69	81
Total	26	94	120

AP: anatomía patológica

Asimismo, se halló la sensibilidad, especificidad, el VPP, el VPN y la precisión diagnóstica de la ¹⁸F-FDG PET-TAC en la estadificación ganglionar en el grupo de 97 tumores que no habían sido tratados con quimioterapia de inducción previa a la cirugía y no se detectaron cambios estadísticamente significativos cuando se compararon con el grupo total de 120 tumores (p > de 0,05) (Tablas 6 y 7).

Tabla 06. Valor de la PET-TAC en la estadificación ganglionar en pacientes sin tratamiento de inducción previo

Por tumor			
	AP+	AP-	total
PET-TAC + (SUVmáx > 2,5)	9 (VP)	19 (FP)	28
PET-TAC - (SUVmáx ≤ 2,5)	9 (FN)	60 (VN)	69
Total	18	79	97

AP: anatomía patológica; VP: verdaderos positivos; FP: falsos positivos;
FN: falsos negativos; VN: verdaderos negativos

Tabla 07. Índices de validez. Valor de la PET-TAC en la estadificación ganglionar en pacientes sin tratamiento de inducción previo

Índices	IC 95%		
Sensibilidad	50,0%	26,9%	73,1%
Especificidad	75,9%	66,5%	85,4%
Valor predictivo positivo	32,1%	14,8%	49,4%
Valor predictivo negativo	87,0%	79,0%	94,9%
Proporción de falsos positivos	24,1%	14,6%	33,5%
Proporción de falsos negativos	50,0%	26,9%	73,1%
Precisión	71,1%	62,1%	80,2%
Índice J de Youden	0,3		
CPP	2,08	1,13	3,81
CPN	0,66	0,40	1,09
Probabilidad pre-prueba (Prevalencia)	18,6%		

8.3 PET-TAC en la estadificación ganglionar (estudio por estación ganglionar)

Se evaluaron un total de 528 estaciones ganglionares: una en el mediastino superior (estación ganglionar 1), 61 paratraqueales altas (estación 2), 12 prevasculares y retrotraqueales (estación 3), 75 paratraqueales bajas (estación 4), 36 subaórticas (estación 5, aórtico-pulmonar), 35 paraaórticas (estación 6), 102 subcarinales (estación 7), 40 paraesofágicas (estación 8), 53 del ligamento pulmonar (estación 9) y 113 hiliares, interlobares y lobares (estaciones 10, 11 y 12). De las 528 estaciones, 113 eran N1, y 415 eran N2.

La PET-TAC identificó metástasis correctamente en 14/41 estaciones ganglionares (34,1%) (Figuras 4 y 5) y descartó afectación tumoral ganglionar en 444/487 (91,1%) (Tabla 08). La PET-TAC identificó correctamente la afectación ganglionar en 458/528 estaciones (86,7%), sobrestimó 43/57 estaciones ganglionares (falsos positivos, 75,4%) y subestimó 27/471 estaciones ganglionares (falsos negativos, 5,7%) (Tabla 03).

Por estación ganglionar la sensibilidad de la ¹⁸F-FDG PET-TAC fue del 34,1% (IC 95%, 19,6-48,7), la especificidad del 91,2% (IC 95%, 88,7-93,7), el VPP del 24,6% (IC 95%, 13,4-35,7), el VPN del 94,3% (IC 95%, 92,2-96,4), la precisión diagnóstica del 86,7% (IC 95%, 83,8-89,6), el CPP del 3,87 (IC 95%, 2,32-6,45) y el CPN del 0,72 (IC 95%, 0,57-0,91) con una prevalencia del 7,8% (Tabla 03).

Para la afectación ganglionar N2 la especificidad y el VPN fueron del 93,5% y 96,1%, respectivamente y para la afectación ganglionar N1 del 81,1% y 85,9%, respectivamente.

La estación ganglionar que con mayor frecuencia presentaba afectación patológica metastásica fue la hilar con 23/41 (56%) seguida de la subcarinal con 6/41 (14,6%) y de la paratraqueal baja 4/41 (9,7%). Los datos muestran que la sensibilidad mayor de la ^{18}F -FDG PET-TAC se encontró en la estación hilar (47,8 %) seguida de la subcarinal (33,3%) (Tabla 08). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes estaciones ganglionares.

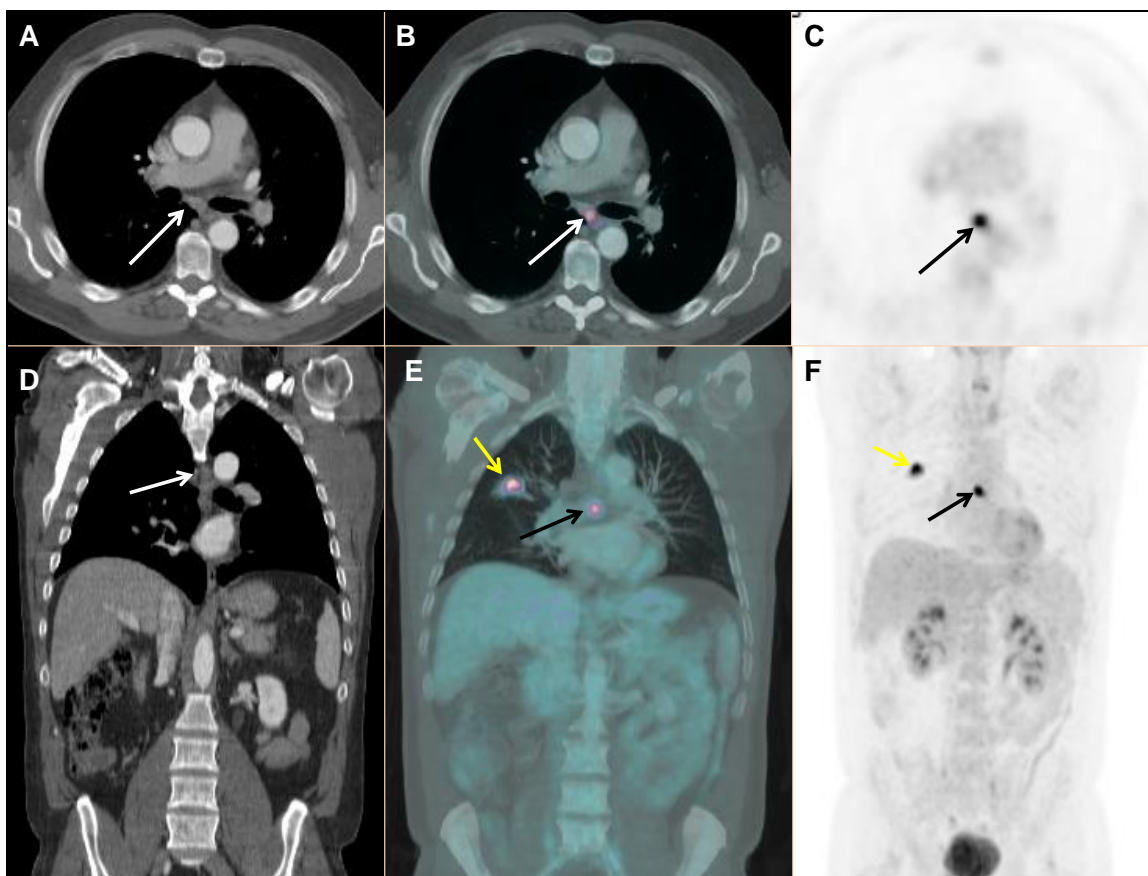


Figura 4. Varón de 56 años con adenocarcinoma poco diferenciado de pulmón. Caso verdadero positivo. PET-TAC de estadificación: imágenes A, B y C, en el plano axial donde se visualiza una adenopatía subcarinal menor de 1 cm que capta en la PET con $\text{SUV}_{\text{máx}}$ 12,1 (flechas); imágenes D, E y F, en el plano coronal que muestran el tumor primario en el LSD (flechas amarillas) y la adenopatía subcarinal (flechas blancas y negras). En la anatomía patológica se encontró infiltración metastásica en el ganglio subcarinal.

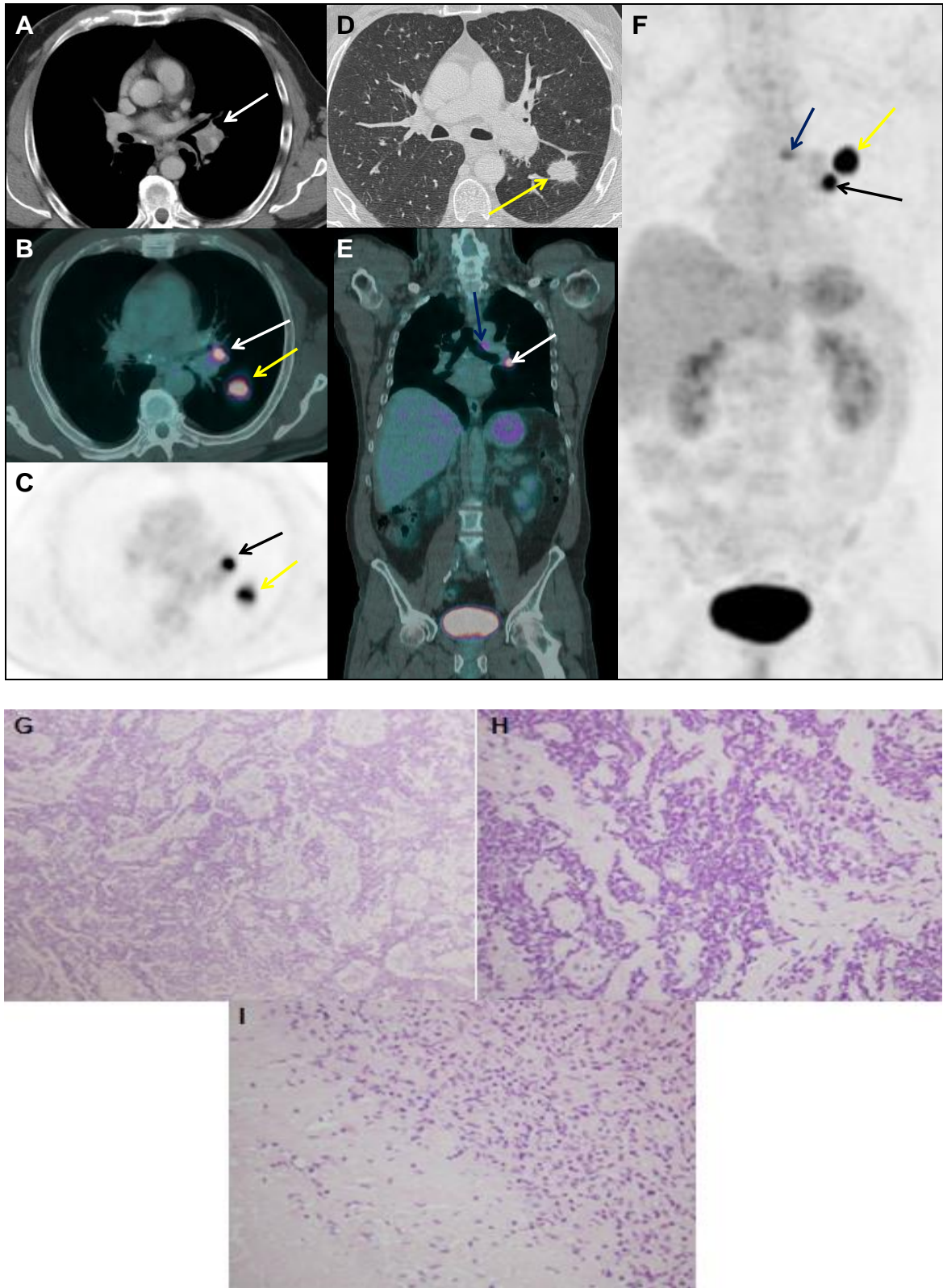


Figura 5. Varón de 56 años con carcinoma de células pequeñas (en la PAAF diagnóstica la citología fue de probable adenocarcinoma) y tuberculosis en un ganglio hiliar izquierdo. Caso verdadero positivo. PET-TAC de estadificación. Figuras A, B, C y D en el plano axial donde se muestran la adenopatía hiliar izquierda (10L) mayor de 1 cm y con un SUVmáx de 16,3 (flechas blancas y negra), y el tumor primario en el LII con SUVmáx de 21,5 (flechas amarillas). Imágenes E y F en el plano coronal

donde se visualiza la captación del tumor primario, de la adenopatía hiliar izquierda y de una adenopatía en la ventana aorto-pulmonar, menor de 1 cm, con un SUVmáx de 9,3 que no presentaba infiltración tumoral (flechas azules). Histología ganglionar hiliar izquierda con tinción de HE donde se observa que la arquitectura ganglionar está borrada por una proliferación de células pequeñas que forman trabéculas y cordones (imagen G); las células tumorales no muestran nucléolos, y los núcleos se amoldan unos a otros (imagen H); se ve un granuloma tuberculoso de gran tamaño con necrosis abundante (imagen I).

Tabla 08. Diagnóstico por estación ganglionar, eficacia de la18F-FDG PET-TAC

Estación ganglionar	Número ganglios	Ganglios + en AP	VP	VN	FP	FN	S % (IC 95%)	E % (IC 95%)	VPP % (IC 95%)	VPN % (IC 95%)	PD % (IC 95%)	CPP % (IC 95%)	CPN (IC 95%)
1	1	0	0	1	0	0	--		--		100,0		
2	61	2	0	58	1	2	0,0	98,3 (95-100)	0,0	96,7 (92,1-100)	95,1		
3	12	1	0	11	0	1	--		--		91,7		
4	75	4	1	63	8	3	25,0 (0-67,4)	87,7 (81,4-96,1)	11,1 (0-31,6)	95,5 (90,4-100)	85,3		
5	36	1	0	29	6	1	--	82,9 (70,4-95,3)	--	96,7 (90,2-103,1)	80,6		
6	35	3	0	31	1	3	--	96,9 (90,8-102,9)	--	91,2 (81,6-100,7)	88,6		
7	102	6	2	87	9	4	33,3 (0-71,1)	90,6 (84,8-96,5)	18,2 (0-41,0)	95,6 (91,4-99,8)	87,3		
8	40	0	0	39	1	0	--	97,5 (92,7-102,3)	--	100 (100-100)	97,5		
9	53	1	0	52	0	1	--	100 (100-100)	--	98,1 (94,5-101,8)	98,1		
N2	415	18	3	371	26	15	16,7 (0,0-33,9)	93,5 (91,0-95,9)	10,3 (0,0-21,4)	96,1 (94,2-98,0)	90,1	2,54 (0,85-7,63)	0,89 (0,71-1,12)
10-12	113	23	11	73	17	12	47,8 (27,4-68,2)	81,1 (73,0-89,2)	39,3 (21,2-57,4)	85,9 (78,5-93,3)	74,3		
N1	113	23	11	73	17	12	47,8 (27,4-68,2)	81,1 (73,0-89,2)	39,3 (21,2-57,4)	85,9 (78,5-93,3)	74,3		
Total	528	41	14	444	43	27	34,1 (19,6-48,7)	91,2 (88,7-93,7)	24,6 (13,4-35,7)	94,3-(92,2-96,4)	86,7	3,87 (2,32-6,45)	0,72 (0,57-0,91)

AP: anatomía patológica; VP: verdadero positivo; VN: verdadero negativo; FP: falso positivo; FN: falso negativo; S: sensibilidad;

E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; PD: precisión diagnóstica; IC: intervalo de confianza; CPP: cociente de probabilidad positivo;

CPN: cociente de probabilidad negativo

8.4 Casos falsos negativos en la ¹⁸F-FDG PET-TAC en el estudio por tumor

Se obtuvieron un 14,2% de falsos negativos (12/84) en el estudio por tumor. En 7/12 casos (58,3%) estaban afectadas dos estaciones ganglionares y en 5/12 (41,6%), solo una. En todos los tumores se encontró afectación ganglionar hilar N1 (en tres casos solo se encontraron ganglios patológicos intrapulmonares (estación 12) que se resecaron con la pieza quirúrgica), y en cinco, además, afectación N2. En 7/12 tumores (58,3%) la estadificación ganglionar pasó de N0 a N1 y en 5/12 (41,6%) de N0 a N2. El diámetro menor del ganglio metastásico fue menor o igual a 1 cm en todos los casos (Figura 6). Seis tumores fueron adenocarcinomas moderadamente diferenciados y uno un tumor carcinoide atípico (Figura 7). Cinco pacientes eran diabéticos, aunque tuvieron niveles de glucosa en sangre normales antes del estudio de PET-TAC; en dos pacientes el motivo de consulta fue por una infección respiratoria. Las variables clínicas y patológicas de los casos falsos negativos se muestran en la Tabla 09.

Tabla 09. Casos falsos negativos ganglionares en los 120 tumores

Casos	Enfermedad concurrente	Histología	Tamaño tumoral (cm)	SUV máx tumor	SUV máx ganglio	Tamaño ganglio (cm)	Estación patológica TNM 2009
1	-----	Adenocarcinoma	4	11,4	< 2,5	≤1	6 y 12L
2	EPOC y quimio inducción	Carcinoma epidermoide	2,5	6,7	< 2,5	≤1	11L y 12L
3	Infec. respiratoria, diabético	Adenocarcinoma	2	4,5	< 2,5	≤1	2R y 11R
4	-----	Adenocarcinoma	2,6	4,8	< 2,5	≤1	11R y 12R
5	Infec. Respiratoria y quimio induc.	Adenocarcinoma	5,7	9,5	< 2,5	≤1	12L
6	EPOC y diabetes mellitus	Carcinoma epidermoide	5,2	10,6	< 2,5	≤1	12R
7	-----	Adenocarcinoma	2,6	3,1	< 2,5	≤1	5 y 12L
8	Diabético	Carcinoma epidermoide	5	15	< 2,5	≤1	12L
9	Diabético	Adenocarcinoma	3,7	12,3	< 2,5	≤1	6 y 11L
10	Diabético	Carcinoide atípico	1,8	11,2	< 2,5	≤1	2R y 12R
11	Ca. de recto	Carcinoma epidermoide	1,4	14,5	< 2,5	≤1	10R
12	EPOC y LES	Carcinoma epidermoide	2,8	10,4	< 2,5	≤1	10R

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; LLC: leucemia linfática crónica; LES: lupus eritematoso sistémico; Ca: carcinoma

Se analizaron las causas de los casos falsos negativos en la PET-TAC y su asociación con la edad (menor o mayor de 65 años), la existencia o no de una enfermedad tuberculosa previa, infección intercurrente o diabetes, la localización del tumor primario, el tipo histológico, el grado de diferenciación celular (bien, moderado o poco), el tamaño del tumor primario ($>$ o \leq 3 cm), el SUVmáx del tumor primario ($>$ o \leq 4), y el tamaño del ganglio $>$ o \leq 1 cm (Tabla 10). El análisis de regresión logística multivariable mostró que el grado de diferenciación moderado del tumor primario ($p= 0.005$), una edad del paciente menor o igual a 65 años ($p= 0,029$) y un SUVmáx del tumor primario >4 ($p=0,027$) eran los factores asociados con los casos falsos negativos cuando se compararon con los verdaderos negativos (Tabla 11).

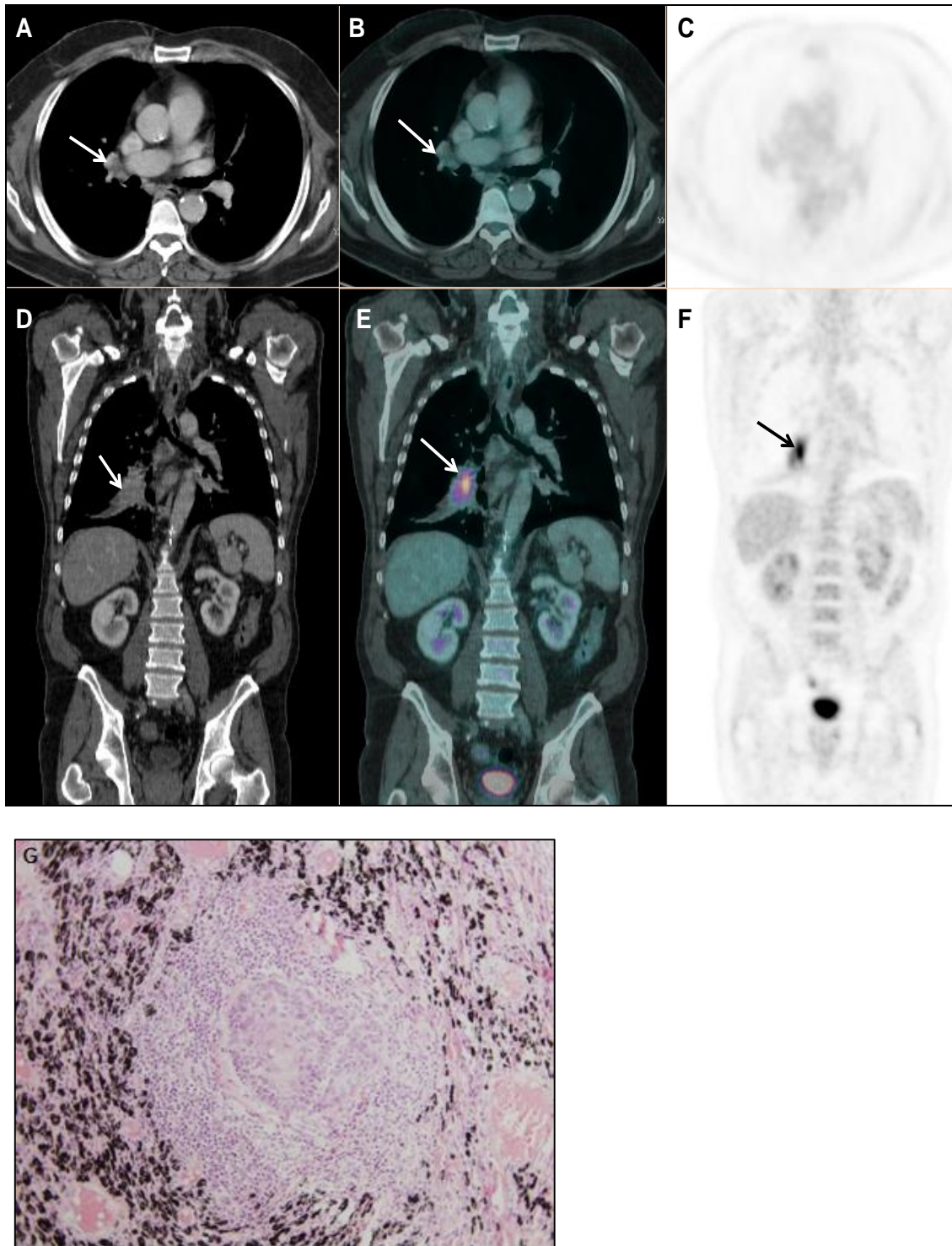


Figura 6. Varón de 64 años, diabético, con carcinoma epidermoide de pulmón (caso 6 de la Tabla 09, falso negativo). PET-TAC de estadificación. Imágenes A y D, cortes axial y coronal de TC, donde se observa un ganglio hiliar derecho ≤ 1 cm (flechas blancas); imágenes B y E de la fusión PET-TAC; imágenes C y F de la PET que muestran la captación del tumor primario en el LID (flecha negra) y la ausencia de captación del ganglio hiliar derecho; Imagen G, histología del ganglio, tinción con HE 20X, que muestra la afectación metastásica por carcinoma epidermoide.

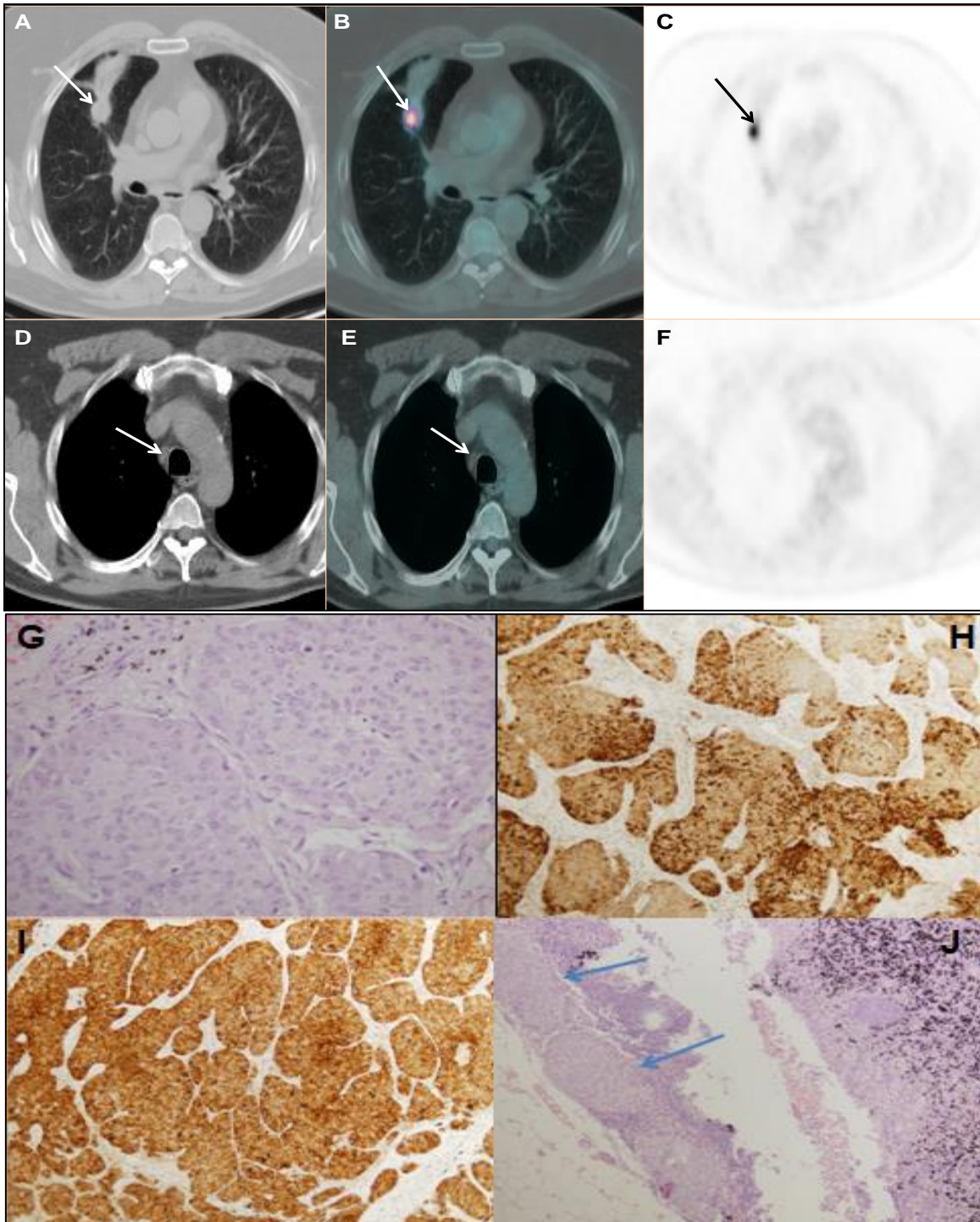


Figura 7. Varón de 57 años, diabético, con un tumor carcinoide atípico (caso 10 de la Tabla 09, falso negativo). Estudio de PET-TAC de estadificación. Imágenes A, B y C en el plano axial del tumor primario en LM que muestran la captación de FDG del tumor (flechas) y la ausencia de captación en la atelectasia distal al mismo. Imagen D, TC en el plano axial donde se observa un ganglio paratraqueal derecho bajo menor de 1 cm de diámetro en el eje corto (flecha), sin captación en el estudio de la PET ni en la fusión (imágenes F y E, respectivamente). Imágenes G, H e I de la anatomía patológica del tumor primario con tinción de HE, cromogranina y sinaptofisina, respectivamente;

histología del ganglio con tinción de HE 10X (imagen J) donde se ven nidos de células metastásicas del tumor carcinoide (flechas).

Tabla 10. Análisis univariable de los factores asociados con las metástasis ganglionares en 84 tumores con PET-TAC negativo y en 36 tumores con PET-TAC positivo

Variable	Grupo de FN (n=12)	Grupo de VN (72)	Grupo de FP (n= 22)	Grupo de VP (14)	p
Edad					
≤ 65 años	9 (75,0 %)	26 (39,4 %)	9 (42,9 %)	7 (50,0 %)	0,146
> 65 años	3 (25,0 %)	40 (60,6 %)	12 (57,1 %)	7 (50,0%)	
Infección respiratoria, tuberculosis previa, o diabetes					
si	5 (41,7%)	23 (31,9%)	8 (36,4 %)	7 (50,0 %)	0,599
no	7 (58,3%)	49 (68,1%)	14 (63,6 %)	7 (50,0 %)	
Distribución lobar					
Lóbulos superiores o LM	9 (75 %)	49 (68,1 %)	12 (54,5 %)	7 (50,0%)	0,363
lóbulos inferiores	3 (25 %)	23 (31,9 %)	10 (45,5 %)	7 (50,0%)	
Tipo histológico					
Adenocarcinoma y tumor carcinoide	7 (58,3 %)	54 (75,0 %)	11 (50,0 %)	10 (71,4 %)	0,138
Resto	5 (41,7 %)	18 (25,0 %)	11 (50,0 %)	4 (28,6 %)	
Grado de diferenciación*					
bien		14 (25,9 %)	2 (10,5 %)	0 (0,0%)	0,047
moderado	9 (100 %)	28 (51,9 %)	11 (57,9 %)	9 (75,0 %)	
poco		12 (22,2 %)	6 (31,6 %)	3 (25 %)	
Tamaño del tumor primario					
≤ 3 cm	6 (50,0 %)	50 (69,4 %)	12 (54,5 %)	10 (71,4 %)	0,373
> 3 cm	6 (50,0 %)	22 (30,6 %)	10 (45,5 %)	4 (28,6 %)	
SUVmáx del tumor					
≤ 4,0	1 (8,3 %)	35 (48,6 %)	7 (31,8 %)	3 (21,4 %)	0,020
> 4,0	11 (91,7 %)	37 (51,4 %)	15 (68,2 %)	11 (78,6 %)	
Tamaño del ganglio					
≤ 1 cm	11 (91,7 %)	69 (95,8 %)	11 (50,0 %)	9 (64,3 %)	<0,001
> 1 cm	1 (8,3 %)	3 (4,2 %)	11 (50,0 %)	5 (35,7 %)	

*Solo se obtuvo en 94 tumores

FN: falsos negativos; VN: verdaderos negativos; FP: falsos positivos; VP: verdaderos positivos; LM: lóbulo medio

Tabla 11. Análisis multivariable de los factores asociados a los FN al compararlos con los VN

Variable	Odds ratio	intervalo de confianza	p
SUVmáx del tumor			0,027
≤ 4,0	0,09	0,01-0,78	
>4,0	1		
Grado de diferenciación			0,005
bien			
moderado	Indeterminado	----	
poco			
Edad			0,029
≤ 65 años	1		
> 65 años	0,20	0,05-0,85	

8.5 Casos falsos positivos en la ^{18}F -FDG PET-TAC en el estudio por tumor

Se encontraron falsos positivos en el 61,1% de tumores (22/36). En 7/22 casos (31,8%) había más de un territorio ganglionar afectado. En 11/22 tumores la estadificación ganglionar pasó de N1 a N0, y en los otros 11/22 de N2 a N0. El diámetro del eje corto del ganglio fue mayor de 1 cm en el 50% de los casos (11/22) y el SUV_{máx} de los ganglios era ≤ 3 en 9/22 casos. Dos pacientes consultaron en el momento del diagnóstico por una infección respiratoria y a cuatro se les había administrado tratamiento de inducción previo con quimioterapia y a uno de ellos, además, con radioterapia (figura 8). En dos casos (nº 10 y 15 de la Tabla 12) se encontraron en el estudio patológico nódulos sílico-antracóticos en un ganglio hiliar, 10R, y en varios mediastínicos e hiliares derechos, respectivamente (Figura 9). En otro caso (nº 11 de la Tabla 12), se cultivaron bacterias piógenas (*Haemophilus influenzae* y *Pasteurella multocida*) en el lavado broncoalveolar de la fibrobronccoscopia diagnóstica. En el caso nº 12 de la tabla 12 se encontró en los ganglios resecaados una reacción granulomatosa de tipo sarcoideo (Figura 10). La histología fue de carcinoma de células escamosas en 11 casos (Tabla 12).

Se analizaron las causas de los casos falsos positivos en la PET-TAC y su asociación con las mismas variables que en el caso de los falsos negativos. (Tabla 10). En el análisis de regresión logística multivariable, al comparar los FP con los VP, los datos mostraron relación con un tamaño ganglionar mayor de 1 cm ($p < 0,001$) y con tipos histológicos distintos al adenocarcinoma o al tumor carcinoide ($p = 0,049$) (Tabla 13).

Tabla 12. Casos falsos positivos ganglionares en los 120 tumores

Casos	Distribución Lobar	Enfermedad concurrente	Histología	Tamaño tumoral (cm)	SUV máx tumor	Tamaño ganglionar (cm)	SUV máx ganglio	Estación patológica (TNM 2009)
1	LSD	EPOC	Adenocarcinoma	1,1	2,3	>1	2,9	10R
2	LID	EPOC y diabetes	Carcinoma escamoso	4,2	16,7	>1	3,1	10R
3	LID	EPOC	Carcinoide típico	2,8	3,3	>1	2,7	10R
						≤1	2,8	7
4	LSD	Ca. recto y diabetes	Adenocarcinoma	2,5	17,3	>1	3,1	10R
5	LSI	Quimioterapia inducción	Carcinoma escamoso	1,2	2,7	>1	4,5	10L
6	LSI	Ca. Próstata	Carcinoma escamoso	1,6	9,8	≤1	2,6	2R
						≤1	2,6	4R
						≤1	2,6	5
						>1	3,1	7
						≤1	2,6	8
7	LID		Adenocarcinoma	6,6	20,5	≤1	3,3	7
						>1	4,2	10R
8	LID	Ca. recto	Carcinoma escamoso	1,9	8,2	≤1	4,8	10R
9	LII	Ca. escamoso pulmón	Adenocarcinoma	1,3	3,6	≤1	4,1	10L
10	LSD	Quimioterapia inducción	Adenocarcinoma	4,5	6,6	>1	3,4	10R
11	LSI	Ca de mama	Adenocarcinoma	3,4	2,9	≤1	2,7	6
12	LSD		Adenocarcinoma	4	17	≤1	3,5	10R
13	LII	Ca. próstata, diabetes	Carcinoma escamoso	2,8	21,9	≤1	2,8	4R
						>1	2,9	10L
14	LSD	Ca. próstata, diabetes	Carcinoma escamoso	1,3	6,6	≤1	2,8	4R
15	LID	Ca. mama	Carcinoma escamoso	2	6,7	≤1	3,5	4R
						≤1	4,8	7
						≤1	5,6	10R
16	LII	EPOC e infec. respiratoria	Adenocarcinoma	3,7	22	≤1	3,3	10L
17	LID	EPOC	Carcinoma escamoso	4	10,3	>1	2,7	4R
						≤1	3	7
18	LSD	Pancreatitis crónica	Carcinoma escamoso	2,1	10,9	≤1	2,7	10R
19	LSI	Diabetes	Adenocarcinoma	5,4	7,5	≤1	3,3	10L
20	LSI	EPOC y diabetes	Carcinoma escamoso	0,6	2,8	≤1	3,4	4R
						≤1	3,8	5
21	LII	Diabetes, IR, quimio inducción	Carcinoma escamoso	4,3	3,1	>1	3	7
22	LSI	Quimio y radio inducción	Adenocarcinoma	8,6	7,8	≤1	4,5	7

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; Ca: carcinoma; IR: infección respiratoria; LSD: lóbulo superior derecho, LID: lóbulo inferior derecho; LM: lóbulo medio; LSI: lóbulo superior izquierdo; LII: lóbulo inferior izquierdo

Tabla 13. Análisis multivariable de los factores asociados con los FP al compararlos con los VN

Variable	Odds ratio	Intervalo de confianza	p
Tipo histológico			
Adenocarcinoma y tumor carcinoide	0,31	0,10-0,99	0,049
Resto	1		
Tamaño del ganglio			
≤ 1 cm	1		
> 1 cm	23,80	5,42-104,45	<0,001

En 6 de los 113 pacientes se encontraron captaciones patológicas sospechosas de un segundo tumor primario: en 5 pacientes se diagnosticaron un carcinoma renal primario, un adenocarcinoma de colon transverso, un carcinoma urotelial de vejiga, un nódulo adenomatoide con cambios oncocíticos en el tiroides, 2 adenomas túbulo-vellosos de colon con displasia de bajo grado y un adenoma tubular de colon con displasia de bajo grado; el quinto paciente tenía una captación patológica esofágica que no se confirmó tras la gastroscopia.

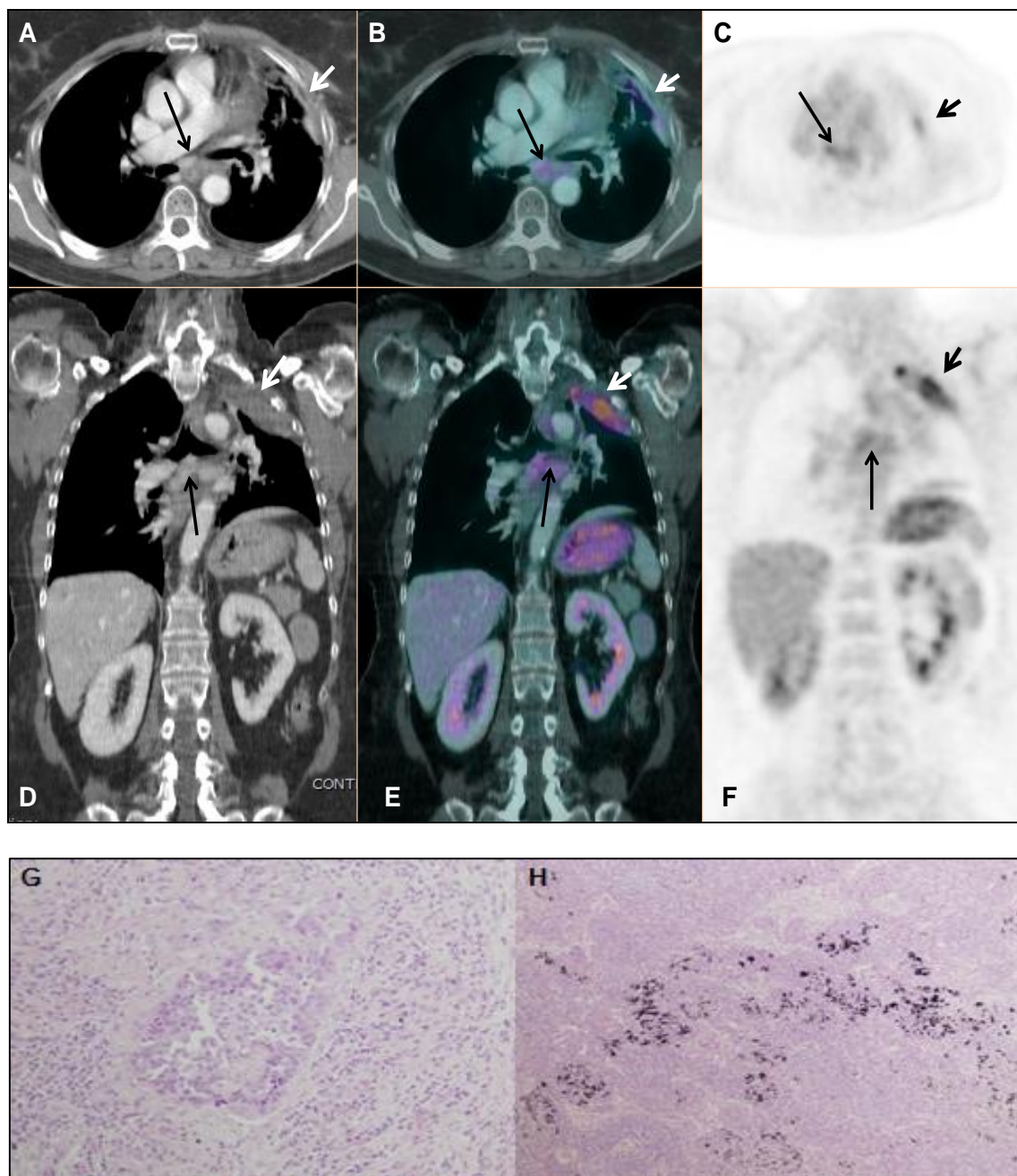


Figura 8. Mujer de 57 años con adenocarcinoma de pulmón poco diferenciado en el LSI tratada con radioquimioterapia de inducción (caso 22 de la Tabla 12, caso falso positivo). Estudio de PET-TAC de reestadificación: imágenes A y D en el plano axial y coronal de la TC, donde se observan un ganglio subcarinal, estación 7, menor de 1 cm de diámetro en el eje corto (flechas negras) y el tumor primario en el LSI/cambios de radioterapia (puntas de flecha blancas); imágenes B y E de la fusión PET-TAC; imágenes C y F de la PET, que muestran la captación de ^{18}F -FDG de la adenopatía subcarinal con SUVmáx de 4,5 (flechas negras) y la captación del tumor primario con SUVmáx de 7,8 (puntas de flecha negras). Se realizó EUS con PAAF del ganglio subcarinal no encontrándose tumor. En la histología el tumor presentó un grado IIb de respuesta al tratamiento (< 10% de tumor viable); en la imagen G, tinción con HE, 20X, se ve un nido de células tumorales en el seno de una reacción inflamatoria con fibrosis. Las células tumorales presentan escasa diferenciación. En la imagen H, ganglio subcarinal, no se ve afectación metastásica, apreciándose antracosis difusa.

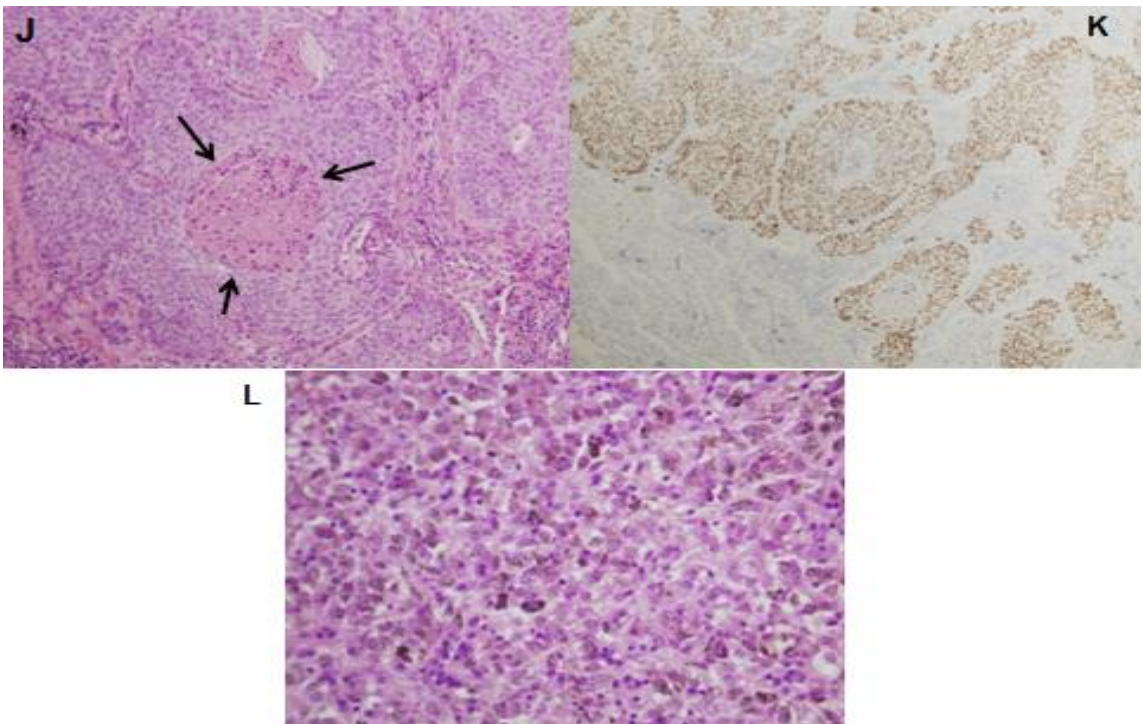
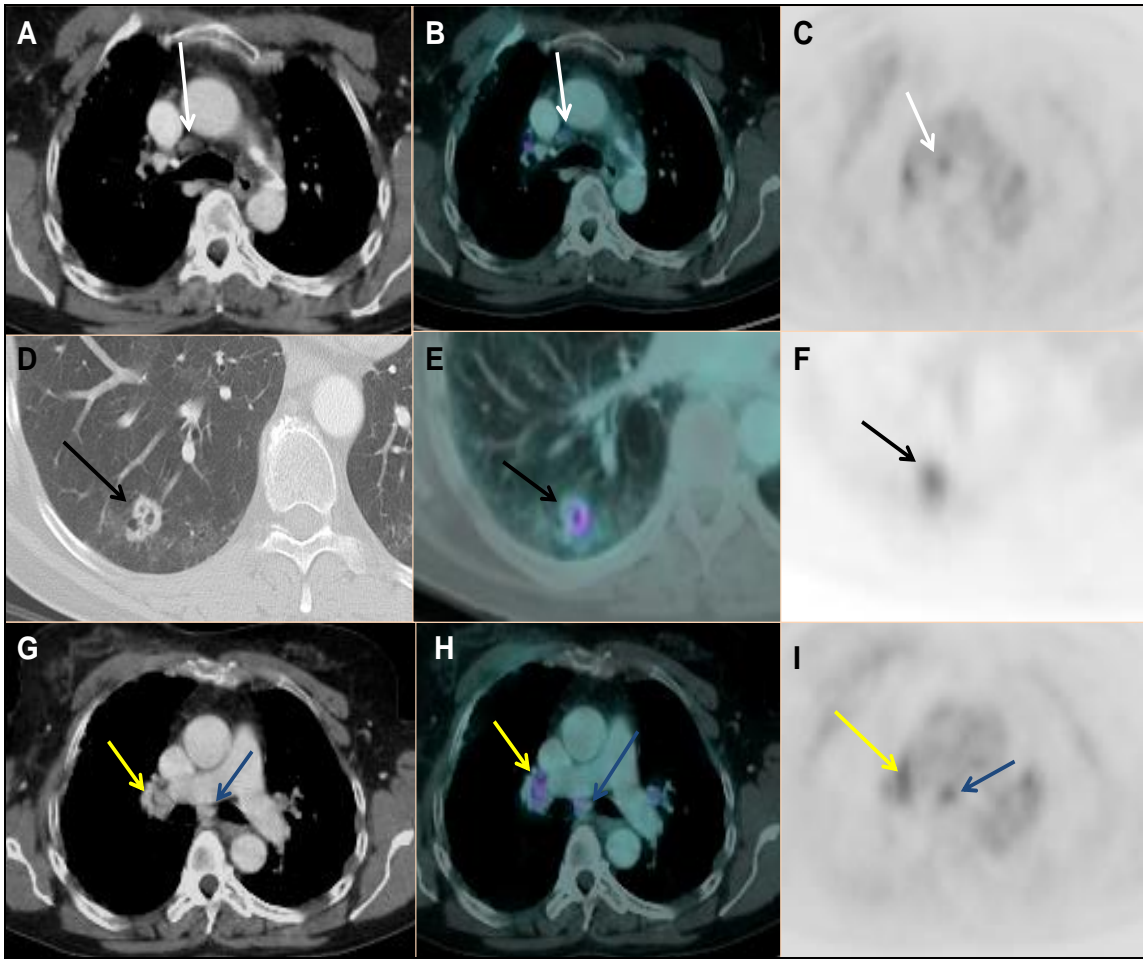


Figura 9. Mujer de 58 años de edad con carcinoma epidermoide de pulmón poco diferenciado (caso 15 de la Tabla 12, falso positivo). PET-TAC de estadificación. Imágenes A, D y G, de la TC en el plano axial que muestran un ganglio menor de 1 cm, paratraqueal derecho bajo (4R) (flechas blancas), el tumor primario en el LID (flechas negras) y los ganglios hiliar derecho (flechas amarillas) y subcarinal (flechas azules); imágenes B, E y H, de fusión PET-TAC; imágenes C, F e I, de la PET donde se visualiza el ganglio 4R con SUVmáx de 3,5 (flecha blanca), el tumor primario de 2 cm de diámetro con un SUVmáx de 6,7, y los ganglios hilar derecho y subcarinal, con SUVmáx de 5,6 y 4,8, (flechas amarilla y azul). Se realizó un EUS con PAAF de la adenopatía subcarinal y fue negativo de malignidad por lo que se decidió cirugía. En la histología del tumor primario se visualiza un nido tumoral con necrosis central (flechas) en la tinción de HE (imagen J); los núcleos tumorales se tiñen con la técnica P63 (imagen K); tinción de HE del ganglio subcarinal donde se observan histiocitos cargados de pigmento antracótico entremezclados con linfocitos. No había infiltración metastásica.

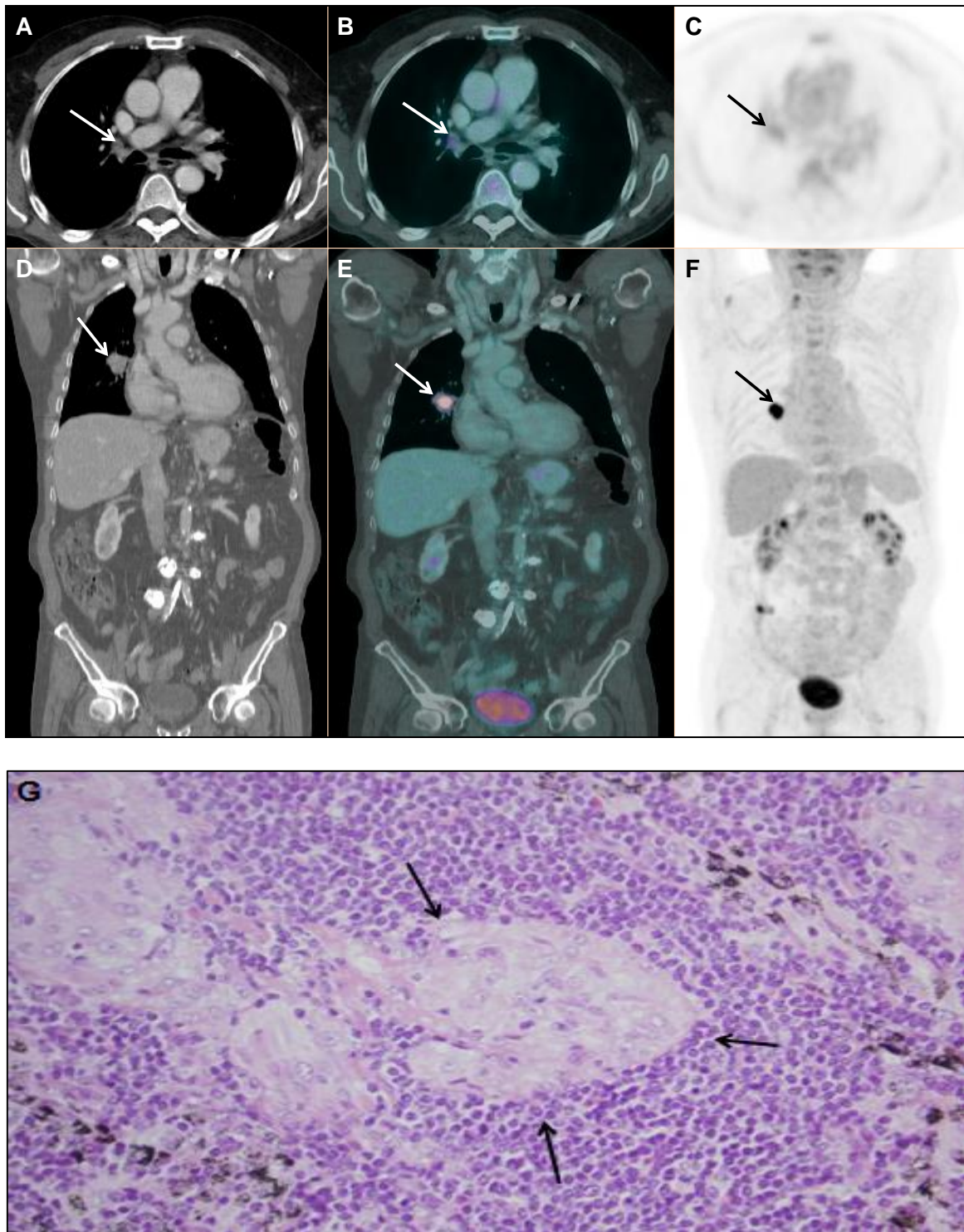


Figura 10. Varón de 78 años con un adenocarcinoma moderadamente diferenciado de pulmón (caso 12 de la Tabla 12, falso positivo). Estudio de PET-TAC de estadificación: imágenes A, B y C en axial del ganglio hiliar derecho menor de 1 cm, con captación en el estudio de PET (SUVmáx de 3,5) y en la fusión PET-TAC (flechas); imágenes D, E y F, en el plano coronal del tumor primario central, que presenta captación de FDG (SUVmáx 17). En la anatomía patológica del ganglio con tinción de HE 40X (imagen G), no se encontró afectación metastásica, pero se visualizaron varios granulomas sarcoideos con histiocitos epitelioides entremezclados con linfocitos (flechas). No se observó necrosis.

DISCUSIÓN

9 DISCUSIÓN

La estadificación TNM en el momento del diagnóstico en pacientes con CPCNP es el factor que tiene un mayor impacto en el pronóstico (132), y la afectación ganglionar intratorácica es el determinante más importante en la estadificación del tumor, pues permite seleccionar a los pacientes que se van a beneficiar de la cirugía e influye en el manejo terapéutico. A pesar de los avances y constante investigación oncológica, la cirugía con intención curativa sigue siendo el tratamiento fundamental del CPCNP (113). Actualmente, el tratamiento quirúrgico está indicado en los pacientes con enfermedad limitada al mediastino homolateral a la lesión primaria, por lo tanto, una estadificación preoperatoria que determine con precisión la extensión de la enfermedad, constituye el criterio más importante para la elección del tratamiento adecuado

La TC es la técnica de imagen que se utiliza con mayor frecuencia en la estadificación no invasiva en pacientes con CPCNP. El criterio que comúnmente se utiliza para definir un ganglio como tumoral es el tamaño, de este modo, los ganglios mayores de 1 cm en su eje corto se clasifican como metastásicos. Sin embargo, ganglios más pequeños pueden ser malignos, lo que explicaría la limitada sensibilidad de la técnica (51%-70%) (34, 35), y ganglios mayores de 1 cm pueden ser benignos dando lugar a falsos positivos. Un gran número de revisiones y meta-análisis en la literatura han mostrado el valor de la TC en la estadificación ganglionar del CPCNP (36, 37, 61, 62, 133).

Las guías de práctica clínica nacionales e internacionales (89, 90, 98, 99) desaconsejan la utilización de la TC como prueba única pues la consideran insuficiente para una correcta valoración mediastínica. No obstante, la TC se

sigue utilizando de forma rutinaria en la estadificación inicial en los pacientes con CPCNP o sospecha de CPCP en nuestro medio.

Desde finales de los años noventa, la ^{18}F -FDG PET se ha venido utilizando como técnica no invasiva en la estadificación mediastínica de los pacientes con CPCNP susceptibles de tratamiento quirúrgico. Esta técnica puede detectar afectación tumoral en ganglios de tamaño normal, habiéndose descrito una mayor sensibilidad y especificidad que con la TC (34, 37, 39, 49, 58, 62, 134-136).

Más recientemente, la técnica multimodalidad ^{18}F -FDG PET-TAC se ha convertido en un procedimiento no invasivo de rutina, y ha sustituido a la PET en la estadificación de pacientes con CPCNP con estadios clínicos IA-IIIa potencialmente operables, con una mayor precisión diagnóstica que la TC o la PET por separado (40, 49-51, 59, 61, 63, 64, 70, 137-142). La sensibilidad de la ^{18}F -FDG PET-TAC en la estadificación ganglionar de pacientes con CPCNP descrita en la literatura oscila entre el 57,7% y el 84% y la especificidad entre el 87% y el 90,1%, lo que sugiere que es una técnica específica pero con una sensibilidad limitada en la estadificación ganglionar (50, 70, 72, 138, 140, 143, 144). Por tanto, hemos realizado este estudio para comprobar si estos valores son los que obtendríamos en nuestro entorno.

En nuestra serie de casos hemos obtenido una baja sensibilidad, del 54%, en el estudio por tumor. Algunos autores como Xu et al. (145), Lee et al. (146) y Li et al. (147) obtienen, como nosotros, una baja sensibilidad (51,5%, 46,9% y 44%, respectivamente). Creemos que la sensibilidad limitada de sus estudios se debe al número de micrometástasis encontradas en los ganglios de pequeño tamaño. Los tres estudios, como el nuestro, incluyen solo pacientes operados de

CPCNP donde se analizan los ganglios extirpados tras la cirugía, y se comparan con la estadificación clínica mediante PET-TAC.

Se ha descrito en la literatura que la sensibilidad de la ^{18}F -FDG PET-TAC es menor en las regiones donde la tuberculosis es endémica (72, 148), debido a que captaciones de ^{18}F -FDG bilaterales y simétricas en los ganglios mediastínicos e hiliares, con o sin calcificaciones asociadas, son mucho más frecuentes en estas regiones, y los ganglios metastásicos pueden pasar desapercibidos entre la inflamación y la infección. Por tanto, una inflamación granulomatosa crónica puede ser una de las principales razones para la baja sensibilidad de la ^{18}F -FDG PET-TAC en la detección de metástasis ganglionares. España está considerada como un país de baja incidencia de la tuberculosis con menos de 20 casos/100.000 habitantes. En el año 2012 la tasa de tuberculosis fue de 13 casos/100.000, muy similar a la tasa media de la Unión Europea (13,5 casos/100.000 h) (149). En nuestra serie, 6 de los 113 pacientes habían tenido una tuberculosis previa y solo en un paciente sin antecedentes conocidos se encontraron adenopatías hiliares tuberculosas y metastásicas en el estudio histológico; la PET-TAC previa a la cirugía había sido positiva en la región hilar.

Se ha publicado previamente que en pacientes con CPCNP con afectación ganglionar N2 tratados con quimioterapia o radioquimioterapia de inducción seguida de cirugía disminuía el estadio patológico y mejoraba la supervivencia a largo plazo (25, 150, 151). Asimismo, se ha descrito en la literatura que la validez de la ^{18}F -FDG PET-TAC de reestadificación ganglionar en estos pacientes disminuía al compararla con la de estadificación inicial, con una mayor tasa de falsos negativos y falsos positivos (101-108). En nuestra serie de casos, se han incluido 22 pacientes previamente tratados con quimioterapia

o radioquimioterapia neoadyuvante; esto podría justificar la menor sensibilidad encontrada en nuestro estudio. No obstante, se calcularon los valores de la sensibilidad, la especificidad, el VPP, el VPN y la precisión diagnóstica de la ^{18}F -FDG PET-TAC en la estadificación ganglionar en el grupo de pacientes que no habían sido tratados previamente con terapia de inducción y no se hallaron diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon con los valores en el grupo total de pacientes (120 tumores) ($p > 0,05$).

La especificidad y el valor predictivo negativo en nuestro estudio por tumor (76,6% y el 84,5%, respectivamente) y por estación ganglionar (91,2% y 94,3%, respectivamente) coinciden con los publicados en la literatura.

La prevalencia de la afectación ganglionar en nuestro trabajo fue del 22% en el estudio por tumor y del 7% por estación ganglionar. Esta baja prevalencia se debe a que todos los pacientes de nuestra serie habían sido operados de CPCNP por lo que había un alto porcentaje de estadios precoces, estadios I y II (73,3%), donde no había adenopatías (estadio I) o solo hiliares (estadio II).

La incidencia de metástasis ocultas ganglionares en pacientes con CPCNP que no muestran captación en el estudio de ^{18}F -FDG PET-TAC oscila entre el 7 y el 16% (45, 152, 153). Incluso en pacientes con CPCNP en estadio clínico I, la tasa de falsos negativos es del 6-7% (66, 153). En nuestra serie, la tasa de falsos negativos fue del 14,1%. Los falsos negativos en la PET-TAC están relacionados, fundamentalmente, con el pequeño tamaño de los ganglios linfáticos, todos nuestros casos falsos negativos fueron en ganglios menores o iguales a 1 cm de diámetro del eje corto. Las micrometástasis ganglionares no se detectan habitualmente con las pruebas de imagen actuales y son una de las causas conocidas de resultados falsos negativos en la ^{18}F -FDG PET-TAC (154-

156). Esto es así por la resolución espacial limitada de los equipos de PET-TAC, que actualmente es de 5-7 mm, por lo que es difícil detectar lesiones menores de este tamaño (66). En el 58,3% de los falsos negativos de nuestra serie, la estadificación ganglionar pasó de N0 a N1 y en el 41,6%, de N0 a N2, es decir, se hubiera podido evitar la cirugía en el 41,6% de casos falsos negativos si se hubiera hecho una estadificación correcta con la ^{18}F -FDG PET-TAC, puesto que los pacientes con afectación ganglionar solo hilar (N1) también eran candidatos a la cirugía. Por otro lado, actualmente se desconoce la verdadera importancia clínica de subestimar pacientes con afectación ganglionar oculta N2 antes de la cirugía. No se ha demostrado que la terapia neoadyuvante en lugar de la cirugía seguida de quimioterapia adyuvante, en este grupo de pacientes, mejore la supervivencia (126).

Cuanto más diferenciado o cuanto más lento es el ritmo de crecimiento celular en un tumor, menor actividad glucídica presenta y, por tanto, mayor es la posibilidad de falsos negativos en la imagen de PET. El rendimiento diagnóstico de la ^{18}F -FDG PET-TAC puede ser bajo en tumores pulmonares como los carcinoides o los adenocarcinomas bien diferenciados de pulmón (122, 153, 157, 158). Pattenden et al. describen una baja sensibilidad, del 33% (IC 95%, 4%-78%) y una alta especificidad, del 94% (IC 95%, 89%-97%) de la ^{18}F -FDG PET-TAC en la estadificación ganglionar de 207 pacientes con tumores carcinoides de pulmón; los autores concluyen que no se puede descartar la afectación ganglionar metastásica con un estudio de PET-TAC negativo. En nuestra serie de casos hay un 9,2% de tumores carcinoides. Entre los falsos negativos (12 casos) había un tumor carcinoide atípico y 6 adenocarcinomas moderadamente diferenciados.

Varios factores se asocian a un mayor riesgo de metástasis ganglionares ocultas, como son la localización central del tumor primario (65, 153, 158, 159), el mayor tamaño del mismo (mayor de 3 cm para algunos autores) (153, 158-161), tumores poco diferenciados (162), el subtipo histológico de adenocarcinoma (153, 157, 158, 161), y un mayor SUV_{máx} del tumor primario (mayor de 4 para algunos autores) (153, 159, 162-166). En el análisis multivariable realizado, encontramos relación entre los casos falsos negativos y un SUV_{máx} del tumor primario mayor de 4, un grado de diferenciación tumoral moderado y una edad del paciente menor o igual a 65 años, al compararlos con los casos verdaderos negativos. En cuanto al grado de diferenciación celular del tumor primario, se ha descrito un mayor potencial metastásico de las células tumorales a medida que el grado de diferenciación tumoral es menor, con una mayor incidencia de afectación ganglionar (167). Asimismo, los tumores poco diferenciados presentan mayor captación de glucosa, con SUV_{máx} mayores que los tumores bien o moderadamente diferenciados (168). Esta podría haber sido una de las causas de la ausencia de captación ganglionar y de los resultados falsos negativos encontrados en nuestra serie. Por otro lado, se ha descrito ampliamente en la literatura una clara relación entre un valor del SUV_{máx} del tumor primario elevado y la incidencia de metástasis ocultas en los ganglios mediastínicos (153, 159, 162-166). En nuestro estudio, en todos excepto en un caso, el SUV_{máx} del tumor primario era mayor de 4. El manejo de estos pacientes viene recogido en las guías de práctica clínica, que aconsejan realizar una estadificación invasiva del mediastino con EBUS y/o EUS cuando el tumor primario sea mayor de 3 cm de diámetro, fundamentalmente si es un adenocarcinoma con alta captación de ¹⁸F-FDG. Lo que todavía no se ha

determinado es el valor umbral del SUV por encima del cual es necesaria esta estadificación ganglionar invasiva (89, 90, 98, 99).

No existe un criterio universalmente aceptado para clasificar a un ganglio mediastínico o hilar como “positivo” en el estudio de ^{18}F -FDG PET-TAC. El criterio varía de unas series a otras, el más frecuentemente utilizado es el visual o cualitativo comparando la captación en el ganglio linfático con la captación considerada como fondo en el mediastino, dibujando un área de interés en el interior de la aorta, sin incluir las paredes del vaso (en inglés, *mediastinal blood pool*, *MBP*, suele tener un SUV_{máx} en torno a 1,6). Se han publicado varios criterios semicuantitativos como son: un SUV_{máx} mayor de 2,5 (129, 130), un cociente mayor o igual a 0,56 entre el SUV_{máx} del ganglio y el SUV_{máx} del tumor primario (169), un cociente mayor de 1,5 entre el SUV_{máx} del ganglio y el SUV_{medio} del hígado (140), y por último, la comparación entre el SUV_{máx} del ganglio con el SUV_{máx} de la sangre (*MBP*) (38). De todos ellos, el SUV_{máx} del ganglio mayor de 2,5 es el criterio tradicionalmente más utilizado en el diagnóstico de la afectación ganglionar metastásica en pacientes con cáncer de pulmón (129, 140, 170), e implica una alta especificidad y VPN en pacientes con un estudio de PET-TAC negativo en el mediastino (pudiéndose evitar la estadificación invasiva), pero conlleva un aumento de los falsos positivos por cambios inflamatorios en los ganglios, con un bajo VPP. Por tanto, se requiere la confirmación histológica de los casos falsos positivos. Algunos autores obtienen una mejor precisión diagnóstica con valores del SUV_{máx} del ganglio por encima de 4,4 o 5,3 (126, 171), sin embargo, esto conlleva una mayor tasa de falsos negativos y por tanto, de toracotomías fútiles.

Puede que la medición de la captación de ^{18}F -FDG del ganglio mediante el SUV_{máx} no sea un parámetro muy fiable para juzgar la positividad de este, particularmente en el tórax, donde los ganglios están expuestos crónicamente a toxinas y a patógenos medioambientales. Además, también hay razones técnicas que afectan al cálculo del SUV_{máx} como son el modo de adquisición del estudio y el procesado de las imágenes (156, 172). De cualquier forma, no se han demostrado en la literatura diferencias estadísticamente significativas en el diagnóstico de la afectación ganglionar entre la utilización del criterio objetivo semicuantitativo y el criterio cualitativo o visual (72).

En este trabajo se ha tomado como ganglio patológico aquel que tiene un SUV mayor de 2,5 y se han comparado los valores de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y precisión diagnóstica con los obtenidos tras una valoración visual del ganglio y tras una valoración conjunta de un SUV_{máx} mayor de 2,5 o un tamaño ganglionar mayor de 1 cm, para ver si había diferencias estadísticamente significativas y no se han encontrado.

Los falsos positivos en la ^{18}F -FDG PET-TAC se han descrito en relación con antracosis, inflamación, hiperplasia, infección intercurrente, captaciones fisiológicas o artefactos (138, 143, 146, 173). En pacientes con CPCNP, se ha descrito un aumento de la tasa de falsos positivos en los ganglios hiliares y mediastínicos, por un aumento de la actividad metabólica en infecciones agudas intercurrentes como neumonías o abscesos de pulmón, en enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis, la silicosis, la infección por el virus VIH, las infecciones por hongos como la histoplasmosis o bacterianas como la tuberculosis; en la artritis reumatoide (incluso sin actividad), en las bronquiectasias, en la neumonitis post-obstructiva y en neumonías intersticiales

(44, 60, 174-176). La interpretación de los estudios de PET en estos pacientes debe realizarse con precaución (177).

En nuestra serie de tumores, hemos encontrado una tasa de falsos positivos del 61,1%, al igual que Moloney et al. (178). En el 50% de los FP la estadificación ganglionar pasó de N1 a N0, y en el otro 50%, de N2 a N0, lo que significa que en el 50% de nuestros casos falsos positivos se hubiera podido evitar la toracotomía si se hubiera procedido previamente a una estadificación patológica de los ganglios positivos en la PET-TAC mediante EBUS, EUS o mediastinoscopia.

En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se ha descrito un aumento del tamaño de los ganglios mediastínicos e hiliares en la TC (179) pero hasta la fecha, no hemos encontrado ningún estudio que relacione el aumento del tamaño ganglionar con un aumento de la actividad metabólica en la ^{18}F -FDG PET-TAC. La bronconeumopatía crónica es muy frecuente en pacientes con CPNCP, en nuestra serie, 6/22 casos falsos positivos estaban diagnosticados previamente de EPOC. He aquí un campo abierto para posteriores investigaciones.

Nambu et al. (180) encuentran que la probabilidad de metástasis ganglionares aumenta a medida que el SUV_{máx} del tumor primario es mayor y que no hay afectación tumoral ganglionar cuando el SUV_{máx} del tumor es menor de 2,5. Su et al. también coinciden con ellos y creen que se deberían excluir los falsos positivos ganglionares cuando la captación de ^{18}F -FDG del ganglio sea positiva y el SUV_{máx} del tumor primario sea igual o menor de 2,5. Tamura et al. (181) observan que los pacientes con un SUV_{máx} ganglionar mayor que el del tumor primario, presentan mayor probabilidad de tener falsos positivos. En

nuestra serie de 22 casos falsos positivos, solo uno tenía un SUVmáx del tumor primario menor de 2,5 y un SUVmáx del ganglio mayor de 2,5 (caso 1 de la Tabla 12), por lo que se debería haber catalogado como negativo, según las recomendaciones de estos autores.

En el análisis de regresión logística multivariable realizado, al comparar los FP con los VP, se encontró que un tamaño del ganglio mayor de 1 cm se asociaba a un mayor riesgo de FP ($p < 0,001$). Estos resultados coinciden con los publicados (145) donde se describe que un tamaño ganglionar grande es el factor fundamental que se relaciona con los falsos positivos. Creemos que esto puede deberse a que estos ganglios se encuentran afectados por procesos inflamatorios o infecciosos intercurrentes; dos pacientes consultaron por infección respiratoria, en otro se aislaron bacterias piógenas en el lavado broncoalveolar en el momento del diagnóstico, a cuatro pacientes se les había administrado terapia de inducción previa, en dos casos se encontraron en el estudio anatomopatológico ganglionar nódulos sílico-antracóticos, y, por último, en otro caso, se encontró una reacción granulomatosa de tipo sarcoideo en los ganglios resecados.

Dado el número de falsos positivos encontrados en nuestra serie, consideramos que en la estadificación mediastínica del CPCNP, para tener un diagnóstico de certeza, es necesaria la comprobación anatomopatológica prequirúrgica de los ganglios positivos en la PET-TAC, utilizando las diferentes técnicas disponibles, como la EBUS-PAAF, la EUS-PAAF, la mediastinoscopia o la toracoscopia, empezando siempre por la técnica menos invasiva.

Hay algunas limitaciones en nuestro estudio. En primer lugar, solo se han incluido pacientes que han sido operados de CPCNP, y la mayoría de estos se

encontraban en estadios precoces de la enfermedad (un 73,3% en estadios I y II), donde no había adenopatías o solo hiliares. Esto puede implicar una infravaloración de la sensibilidad y de la precisión diagnóstica de la ^{18}F -FDG PET-TAC en detectar metástasis ganglionares. Por tanto, los resultados de este estudio no pueden ser extrapolados al grupo general de pacientes con carcinoma de pulmón. En segundo lugar, es un estudio retrospectivo, donde puede haber errores de selección de pacientes, aunque ambas técnicas la PET-TAC y la anatomía patológica, han sido valoradas de forma independiente. En tercer lugar, el tiempo medio transcurrido entre la realización de la PET-TAC y la cirugía fue mayor de un mes, por lo que podrían haber cambiado las características clínicas y radiológicas de la enfermedad.

Nuestros resultados son válidos para el equipo de PET-TAC utilizado y los métodos de evaluación empleados, pero podrían variar si se utilizan diferentes equipos y algoritmos de reconstrucción.

No se han realizado curvas ROC (del inglés, Receiver Operating Characteristic) que hubieran optimizado la precisión diagnóstica de la ^{18}F -FDG PET-TAC, al ser un estudio retrospectivo donde solo se obtuvo el valor numérico del SUV_{máx} en los ganglios que mostraban captación o visualmente eran sospechosos de afectación metastásica. Estas curvas ROC muestran el valor del SUV_{máx} que maximiza la sensibilidad, la especificidad y, en consecuencia, la precisión diagnóstica.

Para futuras investigaciones que corroboren nuestros resultados, se podrían realizar nuevos estudios con un diseño prospectivo y un tamaño muestral mayor, donde la representación ganglionar metastásica por tumor y por estación ganglionar fuera más amplia.

CONCLUSIONES

10 CONCLUSIONES

1. La ^{18}F -FDG PET-TAC es una técnica que tiene una sensibilidad y un VPP limitados, y una especificidad, VPN y precisión diagnóstica altas en la detección de metástasis ganglionares en pacientes con CPCNP en nuestro medio.
2. La ^{18}F -FDG PET-TAC utilizada como técnica no invasiva en la estadificación ganglionar de pacientes con CPCNP, mejora la especificidad y el VPN, y puede ayudar al clínico a seleccionar pacientes que pueden beneficiarse de la cirugía, hayan o no recibido tratamiento de inducción previo, y determinar el manejo terapéutico.
3. La tasa de falsos negativos de la ^{18}F -FDG PET-TAC es similar a la descrita previamente y es mayor en aquellos casos que presentan un SUV_{máx} del tumor primario mayor de 4, un grado moderado de diferenciación tumoral y una edad menor de 65 años.
4. En aquellos casos con ganglios negativos en la ^{18}F -FDG PET-TAC, dada su especificidad y VPN elevados, podría obviarse la estadificación mediastínica invasiva con EBUS, EUS y/o mediastinoscopia y proceder directamente a la cirugía, teniendo en cuenta los aspectos descritos en la conclusión 3.
5. La tasa de falsos positivos encontrada ha sido elevada y es mayor cuando el tamaño ganglionar es mayor de 1 cm.
6. Dada la elevada tasa de falsos positivos en la ^{18}F -FDG PET-TAC, es recomendable que, antes de decidir la indicación de la intervención quirúrgica, se proceda a la biopsia de los ganglios positivos con EBUS, EUS y/o mediastinoscopia para llegar a un diagnóstico de certeza.

BIBLIOGRAFÍA

11 BIBLIOGRAFÍA

1. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JH, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2015;10:1243-60.
2. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer.* 1999;80:827-41.
3. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62:10-29.
4. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013;63:11-30.
5. OMS. Cáncer de pulmón 2015. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>.
6. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol.* 2005;16:481-8.
7. Cayuela A, Rodriguez-Dominguez S, Lopez-Campos JL, Vigil E, Otero R. [Lung cancer mortality trends in Spain between 1980 and 2005]. *Arch Bronconeumol.* 2008;44:70-4.
8. Escuin JS. [Lung cancer in Spain. Current epidemiology, survival, and treatment]. *Arch Bronconeumol.* 2009;45:341-8.
9. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest.* 2003;123:21S-49S.
10. Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ.* 2000;321:323-9.
11. Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer.* 2001;31:139-48.
12. Carrion Valero F, Hernandez Hernandez JR. Passive smoking in adults. *Arch Bronconeumol.* 2002;38:137-46.
13. Zhong L, Goldberg MS, Parent ME, Hanley JA. Exposure to environmental tobacco smoke and the risk of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer.* 2000;27:3-18.
14. Vineis P, Airoldi L, Veglia F, Olgiati L, Pastorelli R, Autrup H, et al. Environmental tobacco smoke and risk of respiratory cancer and chronic obstructive pulmonary disease in former smokers and never smokers in the EPIC prospective study. *BMJ.* 2005;330:277.
15. Schwartz AG. Genetic predisposition to lung cancer. *Chest.* 2004;125:86S-9S.
16. Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. *Lung Cancer.* 2003;41:245-58.

17. Siemiatycki J, Richardson L, Straif K, Latreille B, Lakhani R, Campbell S, et al. Listing occupational carcinogens. *Environ Health Perspect.* 2004;112:1447-59.
18. Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ.* 2005;330:223.
19. Badorrey MI, Monso E, Teixido A, Pifarre R, Rosell A, Llatjos M. Frequency and risk of bronchopulmonary neoplasia related to asbestos. *Med Clin (Barc).* 2001;117:1-6.
20. Armstrong B, Hutchinson E, Unwin J, Fletcher T. Lung cancer risk after exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: a review and meta-analysis. *Environ Health Perspect.* 2004;112:970-8.
21. Miller AB, Altenburg HP, Bueno-de-Mesquita B, Boshuizen HC, Agudo A, Berrino F, et al. Fruits and vegetables and lung cancer: Findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer.* 2004;108:269-76.
22. Donaldson MS. Nutrition and cancer: a review of the evidence for an anti-cancer diet. *Nutr J.* 2004;3:19.
23. Beasley MB, Brambilla E, Travis WD. The 2004 World Health Organization classification of lung tumors. *Semin Roentgenol.* 2005;40:90-7.
24. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2011;6:244-85.
25. Eberhardt WE, De Ruyscher D, Weder W, Le Pechoux C, De Leyn P, Hoffmann H, et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2015;26:1573-88.
26. Goldstraw P. The 7th Edition of TNM in Lung Cancer: what now? *J Thorac Oncol.* 2009;4:671-3.
27. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P, et al. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2009;4:568-77.
28. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:1471-4.
29. (NCCN) NCcN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: non-small cell lung cancer, V4 2014 [cited 2015 6 oct]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.

30. El-Sherief AH, Lau CT, Wu CC, Drake RL, Abbott GF, Rice TW. International association for the study of lung cancer (IASLC) lymph node map: radiologic review with CT illustration. *Radiographics*. 2014;34:1680-91.
31. Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, Goldstraw P, Im JG, Tsuboi M, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007;2:603-12.
32. Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;15:4-9.
33. Glazer GM, Gross BH, Quint LE, Francis IR, Bookstein FL, Orringer MB. Normal mediastinal lymph nodes: number and size according to American Thoracic Society mapping. *AJR Am J Roentgenol*. 1985;144:261-5.
34. Steinert HC, Hauser M, Allemann F, Engel H, Berthold T, von Schulthess GK, et al. Non-small cell lung cancer: nodal staging with FDG PET versus CT with correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology*. 1997;202:441-6.
35. Gupta NC, Graeber GM, Rogers JS, 2nd, Bishop HA. Comparative efficacy of positron emission tomography with FDG and computed tomographic scanning in preoperative staging of non-small cell lung cancer. *Ann Surg*. 1999;229:286-91.
36. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132:178S-201S.
37. Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, Wahl RL. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s--meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology*. 1999;213:530-6.
38. Gupta NC, Graeber GM, Bishop HA. Comparative efficacy of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in evaluation of small (<1 cm), intermediate (1 to 3 cm), and large (>3 cm) lymph node lesions. *Chest*. 2000;117:773-8.
39. Gupta NC, Tamim WJ, Graeber GG, Bishop HA, Hobbs GR. Mediastinal lymph node sampling following positron emission tomography with fluorodeoxyglucose imaging in lung cancer staging. *Chest*. 2001;120:521-7.
40. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, Mooyaart EL, Vaalburg W, Koeter GH, et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *N Engl J Med*. 2000;343:254-61.
41. Cerfolio RJ, Ojha B, Bryant AS, Bass CS, Bartalucci AA, Mountz JM. The role of FDG-PET scan in staging patients with nonsmall cell carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:861-6.
42. Roberts PF, Follette DM, von Haag D, Park JA, Valk PE, Pounds TR, et al. Factors associated with false-positive staging of lung cancer by positron emission tomography. *Ann Thorac Surg*. 2000;70:1154-9; discussion 9-60.

43. Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R, et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med.* 2000;41:1369-79.
44. Konishi J, Yamazaki K, Tsukamoto E, Tamaki N, Onodera Y, Otake T, et al. Mediastinal lymph node staging by FDG-PET in patients with non-small cell lung cancer: analysis of false-positive FDG-PET findings. *Respiration.* 2003;70:500-6.
45. Cerfolio RJ, Bryant AS, Ohja B, Bartolucci AA. The maximum standardized uptake values on positron emission tomography of a non-small cell lung cancer predict stage, recurrence, and survival. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130:151-9.
46. Sanli M, Isik AF, Zincirkeser S, Elbek O, Mete A, Tuncozgun B, et al. 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.
47. Fischer BM, Mortensen J, Hansen H, Vilmann P, Larsen SS, Loft A, et al. Multimodality approach to mediastinal staging in non-small cell lung cancer. Faults and benefits of PET-CT: a randomised trial. *Thorax.* 2011;66:294-300.
48. McCann J. New techniques catch lung cancers earlier. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89:1838-9.
49. Lardinois D, Weder W, Hany TF, Kamel EM, Korom S, Seifert B, 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.
50. Shim SS, Lee KS, Kim BT, Chung MJ, Lee EJ, Han J, et al. Non-small cell lung cancer: prospective comparison of integrated FDG PET/CT and CT alone for preoperative staging. *Radiology.* 2005;236:1011-9.
51. Fischer B, Lassen U, Mortensen J, Larsen S, Loft A, Bertelsen A, et al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *N Engl J Med.* 2009;361:32-9.
52. Maziak DE, Darling GE, Incullet RI, Gulenchyn KY, Driedger AA, Ung YC, et al. Positron emission tomography in staging early lung cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;151:221-8, W-48.
53. Usmanij EA, de Geus-Oei LF, Bussink J, Oyen WJ. Update on F-18-fluoro-deoxy-glucose-PET/computed tomography in nonsmall cell lung cancer. *Curr Opin Pulm Med.* 2015;21:314-21.
54. Brocken P, van der Heijden HF, Dekhuijzen PN, Peters-Bax L, de Geus-Oei LF. High performance of F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and contrast-enhanced CT in a rapid outpatient diagnostic program for patients with suspected lung cancer. *Respiration.* 2014;87:32-7.
55. Gayed I, Vu T, Johnson M, Macapinlac H, Podoloff D. Comparison of bone and 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography in the evaluation of bony metastases in lung cancer. *Mol Imaging Biol.* 2003;5:26-31.

56. Qu X, Huang X, Yan W, Wu L, Dai K. A meta-analysis of (1)(8)FDG-PET-CT, (1)(8)FDG-PET, MRI and bone scintigraphy for diagnosis of bone metastases in patients with lung cancer. *Eur J Radiol.* 2012;81:1007-15.
57. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, van den Bergh JH, Schreurs AJ, Stallaert RA, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet.* 2002;359:1388-93.
58. 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.
59. Cerfolio RJ, Ojha B, Bryant AS, Raghuvver V, Mountz JM, Bartolucci AA. The accuracy of integrated PET-CT compared with dedicated PET alone for the staging of patients with nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2004;78:1017-23; discussion -23.
60. Birim 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.
61. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest.* 2003;123:137S-46S.
62. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, Maclean CC, Demas AN, Shigemitsu H, et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2003;139:879-92.
63. Yang W, Fu Z, Yu J, Yuan S, Zhang B, Li D, et al. Value of PET/CT versus enhanced CT for locoregional lymph nodes in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2008;61:35-43.
64. Kubota K, Murakami K, Inoue T, Itoh H, Saga T, Shiomi S, et al. Additional value of FDG-PET to contrast enhanced-computed tomography (CT) for the diagnosis of mediastinal lymph node metastasis in non-small cell lung cancer: a Japanese multicenter clinical study. *Ann Nucl Med.* 2011;25:777-86.
65. Gomez-Caro A, Boada M, Cabanas M, Sanchez M, Arguis P, Lomena F, et al. False-negative rate after positron emission tomography/computer tomography scan for mediastinal staging in cl stage non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;42:93-100; discussion
66. Wang J, Welch K, Wang L, Kong FM. Negative predictive value of positron emission tomography and computed tomography for stage T1-2N0 non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Clin Lung Cancer.* 2012;13:81-9.
67. Schreyogg J, Weller J, Stargardt T, Herrmann K, Bluemel C, Dechow T, et al. Cost-effectiveness of hybrid PET/CT for staging of non-small cell lung cancer. *J Nucl Med.* 2010;51:1668-75.

68. Han Y, Xiao H, Zhou Z, Yuan M, Zeng Y, Wu H, et al. Cost-effectiveness analysis of strategies introducing integrated (1)(8)F-FDG PET/CT into the mediastinal lymph node staging of non-small-cell lung cancer. *Nucl Med Commun*. 2015;36:234-41.
69. Gomez Leon N, Escalona S, Bandres B, Belda C, Callejo D, Blasco JA. (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography accuracy in the staging of non-small cell lung cancer: review and cost-effectiveness. *Radiol Res Pract*. 2014;2014:135934.
70. Lv YL, Yuan DM, Wang K, Miao XH, Qian Q, Wei SZ, et al. Diagnostic performance of integrated positron emission tomography/computed tomography for mediastinal lymph node staging in non-small cell lung cancer: a bivariate systematic review and meta-analysis. *J Thorac Oncol*. 2011;6:1350-8.
71. Schmidt-Hansen M, Baldwin DR, Hasler E, Zamora J, Abaira V, Roque IFM. PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;11:CD009519.
72. Pak K, Park S, Cheon GJ, Kang KW, Kim IJ, Lee DS, et al. Update on nodal staging in non-small cell lung cancer with integrated positron emission tomography/computed tomography: a meta-analysis. *Ann Nucl Med*. 2015.
73. Ohno Y, Koyama H, Onishi Y, Takenaka D, Nogami M, Yoshikawa T, et al. Non-small cell lung cancer: whole-body MR examination for M-stage assessment--utility for whole-body diffusion-weighted imaging compared with integrated FDG PET/CT. *Radiology*. 2008;248:643-54.
74. Yi CA, Shin KM, Lee KS, Kim BT, Kim H, Kwon OJ, et al. Non-small cell lung cancer staging: efficacy comparison of integrated PET/CT versus 3.0-T whole-body MR imaging. *Radiology*. 2008;248:632-42.
75. Yi CA, Lee KS, Lee HY, Kim S, Kwon OJ, Kim H, et al. Coregistered whole body magnetic resonance imaging-positron emission tomography (MRI-PET) versus PET-computed tomography plus brain MRI in staging resectable lung cancer: comparisons of clinical effectiveness in a randomized trial. *Cancer*. 2013;119:1784-91.
76. Kim HS, Lee KS, Ohno Y, van Beek EJ, Biederer J. PET/CT versus MRI for diagnosis, staging, and follow-up of lung cancer. *J Magn Reson Imaging*. 2015;42:247-60.
77. Harders SW, Balyasnikowa S, Fischer BM. Functional imaging in lung cancer. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2014;34:340-55.
78. Morikawa M, Demura Y, Ishizaki T, Ameshima S, Miyamori I, Sasaki M, et al. The effectiveness of 18F-FDG PET/CT combined with STIR MRI for diagnosing nodal involvement in the thorax. *J Nucl Med*. 2009;50:81-7.
79. Wu LM, Xu JR, Gu HY, Hua J, Chen J, Zhang W, et al. Preoperative mediastinal and hilar nodal staging with diffusion-weighted magnetic resonance imaging and fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with non-small-cell lung cancer: which is better? *J Surg Res*. 2012;178:304-14.

80. Zaidi H, Montandon ML, Alavi A. The clinical role of fusion imaging using PET, CT, and MR imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2010;18:133-49.
81. Yoon SH, Goo JM, Lee SM, Park CM, Seo HJ, Cheon GJ. Positron emission tomography/magnetic resonance imaging evaluation of lung cancer: current status and future prospects. *J Thorac Imaging*. 2014;29:4-16.
82. Schwenzer NF, Schraml C, Muller M, Brendle C, Sauter A, Spengler W, et al. Pulmonary lesion assessment: comparison of whole-body hybrid MR/PET and PET/CT imaging--pilot study. *Radiology*. 2012;264:551-8.
83. Heusch P, Buchbender C, Kohler J, Nensa F, Gauler T, Gomez B, et al. Thoracic staging in lung cancer: prospective comparison of 18F-FDG PET/MR imaging and 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med*. 2014;55:373-8.
84. Fraioli F, Screatton NJ, Janes SM, Win T, Menezes L, Kayani I, et al. Non-small-cell lung cancer resectability: diagnostic value of PET/MR. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:49-55.
85. Schmidt H, Brendle C, Schraml C, Martirosian P, Bezrukov I, Hetzel J, et al. Correlation of simultaneously acquired diffusion-weighted imaging and 2-deoxy-[18F] fluoro-2-D-glucose positron emission tomography of pulmonary lesions in a dedicated whole-body magnetic resonance/positron emission tomography system. *Invest Radiol*. 2013;48:247-55.
86. Kohan AA, Kolthammer JA, Vercher-Conejero JL, Rubbert C, Partovi S, Jones R, et al. N staging of lung cancer patients with PET/MRI using a three-segment model attenuation correction algorithm: initial experience. *Eur Radiol*. 2013;23:3161-9.
87. Singh P, Camazine B, Jadhav Y, Gupta R, Mukhopadhyay P, Khan A, et al. Endoscopic ultrasound as a first test for diagnosis and staging of lung cancer: a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:345-54.
88. Varadarajulu S, Schmulewitz N, Wildi SM, Roberts S, Ravenel J, Reed CE, et al. Accuracy of EUS in staging of T4 lung cancer. *Gastrointest Endosc*. 2004;59:345-8.
89. De Leyn P, Doooms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;45:787-98.
90. Sanchez de Cos J, Hernandez JH, Lopez MF, Sanchez SP, Gratacos AR, Porta RR, et al. SEPAR guidelines for lung cancer staging. *Arch Bronconeumol*. 2011;47:454-65.
91. 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.
92. Gu P, Zhao YZ, Jiang LY, Zhang W, Xin Y, Han BH. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2009;45:1389-96.

93. Adams K, Shah PL, Edmonds L, Lim E. 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.
94. Chandra S, Nehra M, Agarwal D, Mohan A. Diagnostic accuracy of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle biopsy in mediastinal lymphadenopathy: a systematic review and meta-analysis. *Respir Care*. 2012;57:384-91.
95. Zhang R, Ying K, Shi L, Zhang L, Zhou L. Combined endobronchial and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for mediastinal lymph node staging of lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2013;49:1860-7.
96. Martin-Ucar AE, Chetty GK, Vaughan R, Waller DA. A prospective audit evaluating the role of video-assisted cervical mediastinoscopy (VAM) as a training tool. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004;26:393-5.
97. Rami-Porta R, Call S. Invasive staging of mediastinal lymph nodes: mediastinoscopy and re-mediastinoscopy. *Thorac Surg Clin*. 2012;22:177-89.
98. Vansteenkiste J, De Ruyscher D, Eberhardt WE, Lim E, Senan S, Felip E, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi89-98.
99. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143:e211S-50S.
100. De Leyn P, Stroobants S, De Wever W, Lerut T, Coosemans W, Decker G, et al. Prospective comparative study of integrated positron emission tomography-computed tomography scan compared with re-mediastinoscopy in the assessment of residual mediastinal lymph node disease after induction chemotherapy for mediastinoscopy-proven stage IIIA-N2 Non-small-cell lung cancer: a Leuven Lung Cancer Group Study. *J Clin Oncol*. 2006;24:3333-9.
101. Yamamoto Y, Nishiyama Y, Monden T, Sasakawa Y, Ohkawa M, Gotoh M, et al. Correlation of FDG-PET findings with histopathology in the assessment of response to induction chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33:140-7.
102. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Verbeken EK. Potential use of FDG-PET scan after induction chemotherapy in surgically staged IIIa-N2 non-small-cell lung cancer: a prospective pilot study. The Leuven Lung Cancer Group. *Ann Oncol*. 1998;9:1193-8.
103. Cerfolio RJ, Bryant AS, Ojha B. Restaging patients with N2 (stage IIIa) non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: a prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131:1229-35.
104. Cerfolio RJ, Bryant AS, Winokur TS, Ohja B, Bartolucci AA. Repeat FDG-PET after neoadjuvant therapy is a predictor of pathologic response in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:1903-9; discussion 9.

105. Poettgen C, Theegarten D, Eberhardt W, Levegruen S, Gauler T, Krbek T, et al. Correlation of PET/CT findings and histopathology after neoadjuvant therapy in non-small cell lung cancer. *Oncology*. 2007;73:316-23.
106. de Cabanyes Candela S, Detterbeck FC. A systematic review of restaging after induction therapy for stage IIIa lung cancer: prediction of pathologic stage. *J Thorac Oncol*. 2010;5:389-98.
107. Stamatis G. Staging of lung cancer: the role of noninvasive, minimally invasive and invasive techniques. *Eur Respir J*. 2015.
108. Stigt JA, Oostdijk AH, Timmer PR, Shahin GM, Boers JE, Groen HJ. Comparison of EUS-guided fine needle aspiration and integrated PET-CT in restaging after treatment for locally advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2009;66:198-204.
109. Stamatis G, Fechner S, Hillejan L, Hinterthaler M, Krbek T. Repeat mediastinoscopy as a restaging procedure. *Pneumologie*. 2005;59:862-6.
110. Pauwels M, Van Schil P, De Backer W, Van den Brande F, Eyskens E. Repeat mediastinoscopy in the staging of lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1998;14:271-3.
111. Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P, Porta RR, Waller D, Passlick B, et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;30:787-92.
112. Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P, International Association for the Study of Lung Cancer Staging C. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer*. 2005;49:25-33.
113. Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, Movsas B, Pisters K, American College of Chest P. Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132:234S-42S.
114. McKenna RJ, Jr., Houck W, Fuller CB. Video-assisted thoracic surgery lobectomy: experience with 1,100 cases. *Ann Thorac Surg*. 2006;81:421-5; discussion 5-6.
115. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg*. 1995;60:615-22; discussion 22-3.
116. Verdecchia A, Santaquilani M, Sant M. Survival for cancer patients in Europe. *Ann Ist Super Sanita*. 2009;45:315-24.
117. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H, Jr., Stevens CW, American College of Chest P. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132:243S-65S.
118. Jett JR, Schild SE, Keith RL, Kesler KA, American College of Chest P. Treatment of non-small cell lung cancer, stage IIIB: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132:266S-76S.

119. Socinski MA, Crowell R, Hensing TE, Langer CJ, Lilenbaum R, Sandler AB, et al. Treatment of non-small cell lung cancer, stage IV: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132:277S-89S.
120. Truong MT, Viswanathan C, Carter BW, Mawlawi O, Marom EM. PET/CT in the thorax: pitfalls. *Radiol Clin North Am*. 2014;52:17-25.
121. Garcia Garzon JR, Rodriguez A, Cabrera A. [Positron emission tomography/computed tomography with 18F-FDG. PET Working Group. Procedures Committee of the Spanish Society of Nuclear Medicine]. *Rev Esp Med Nucl*. 2009;28:85-9.
122. Maldonado A. [Oncologic PET-CT: the importance of a multidisciplinary team]. *Radiologia*. 2009;51:6-14; quiz 118.
123. Flechsig P, Mehndiratta A, Haberkorn U, Kratochwil C, Giesel FL. PET/MRI and PET/CT in Lung Lesions and Thoracic Malignancies. *Semin Nucl Med*. 2015;45:268-81.
124. Martí-Climent JM PE, García-Velloso MJ. Equipos híbridos en Medicina Nuclear. *Rev Fis Med*. 2009;10:11-26.
125. Haberkorn U, Strauss LG, Dimitrakopoulou A, Engenhart R, Oberdorfer F, Ostertag H, et al. PET studies of fluorodeoxyglucose metabolism in patients with recurrent colorectal tumors receiving radiotherapy. *J Nucl Med*. 1991;32:1485-90.
126. 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;82:417-22; discussion 22-3.
127. Coronado Poggio M, Couto Caro RM, Rodado Marina S, Martín Curto LM. [18F-FDG PET/CT semiology]. *Rev Esp Med Nucl*. 2008;27:284-304; quiz 5-6.
128. (NICE) NifHaCE. The diagnosis and treatment of lung cancer (update) 2011. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg121/resources/nice-updates-guidance-on-the-diagnosis-and-treatment-of-lung-cancer>.
129. Hellwig D, Graeter TP, Ukena D, Groeschel A, Sybrecht GW, Schaefers HJ, et al. 18F-FDG PET for mediastinal staging of lung cancer: which SUV threshold makes sense? *J Nucl Med*. 2007;48:1761-6.
130. Okereke IC, Gangadharan SP, Kent MS, Nicotera SP, Shen C, DeCamp MM. Standard uptake value predicts survival in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2009;88:911-5; discussion 5-6.
131. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:328-54.
132. Ettinger DS, Akerley W, Bepler G, Blum MG, Chang A, Cheney RT, et al. Non-small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8:740-801.

133. Seely JM, Mayo JR, Miller RR, Muller NL. T1 lung cancer: prevalence of mediastinal nodal metastases and diagnostic accuracy of CT. *Radiology*. 1993;186:129-32.
134. Verhagen AF, Bootsma GP, Tjan-Heijnen VC, van der Wilt GJ, Cox AL, Brouwer MH, et al. FDG-PET in staging lung cancer: how does it change the algorithm? *Lung Cancer*. 2004;44:175-81.
135. Wahl RL, Quint LE, Greenough RL, Meyer CR, White RI, Orringer MB. Staging of mediastinal non-small cell lung cancer with FDG PET, CT, and fusion images: preliminary prospective evaluation. *Radiology*. 1994;191:371-7.
136. Hellwig D, Ukena D, Paulsen F, Bamberg M, Kirsch CM. [Meta-analysis of the efficacy of positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose in lung tumors. Basis for discussion of the German Consensus Conference on PET in Oncology 2000]. *Pneumologie*. 2001;55:367-77.
137. Subedi N, Scarsbrook A, Darby M, Korde K, Mc Shane P, Muers MF. The clinical impact of integrated FDG PET-CT on management decisions in patients with lung cancer. *Lung Cancer*. 2009;64:301-7.
138. Liu BJ, Dong JC, Xu CQ, Zuo CT, Le JJ, Guan YH, et al. Accuracy of 18F-FDG PET/CT for lymph node staging in non-small-cell lung cancers. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122:1749-54.
139. Aquino SL, Asmuth JC, Alpert NM, Halpern EF, Fischman AJ. Improved radiologic staging of lung cancer with 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography and computed tomography registration. *J Comput Assist Tomogr*. 2003;27:479-84.
140. Tournoy KG, Maddens S, Gosselin R, Van Maele G, van Meerbeeck JP, Kelles A. Integrated FDG-PET/CT does not make invasive staging of the intrathoracic lymph nodes in non-small cell lung cancer redundant: a prospective study. *Thorax*. 2007;62:696-701.
141. Darling GE, Maziak DE, Inculet RI, Gulenchyn KY, Driedger AA, Ung YC, et al. Positron emission tomography-computed tomography compared with invasive mediastinal staging in non-small cell lung cancer: results of mediastinal staging in the early lung positron emission tomography trial. *J Thorac Oncol*. 2011;6:1367-72.
142. Ceylan N, Dogan S, Kocacelebi K, Savas R, Cakan A, Cagirci U. Contrast enhanced CT versus integrated PET-CT in pre-operative nodal staging of non-small cell lung cancer. *Diagn Interv Radiol*. 2012;18:435-40.
143. Bille A, Pelosi E, Skanjeti A, Arena V, Errico L, Borasio P, et al. Preoperative intrathoracic lymph node staging in patients with non-small-cell lung cancer: accuracy of integrated positron emission tomography and computed tomography. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;36:440-5.
144. Schmidt-Hansen M, Baldwin DR, Zamora J. FDG-PET/CT imaging for mediastinal staging in patients with potentially resectable non-small cell lung cancer. *JAMA*. 2015;313:1465-6.

145. Xu N, Wang M, Zhu Z, Zhang Y, Jiao Y, Fang W. Integrated positron emission tomography and computed tomography in preoperative lymph node staging of non-small cell lung cancer. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127:607-13.
146. Lee AY, Choi SJ, Jung KP, Park JS, Lee SM, Bae SK. Characteristics of Metastatic Mediastinal Lymph Nodes of Non-Small Cell Lung Cancer on Preoperative F-18 FDG PET/CT. *Nucl Med Mol Imaging*. 2014;48:41-6.
147. Li X, Zhang H, Xing L, Ma H, Xie P, Zhang L, et al. Mediastinal lymph nodes staging by 18F-FDG PET/CT for early stage non-small cell lung cancer: a multicenter study. *Radiother Oncol*. 2012;102:246-50.
148. Liao CY, Chen JH, Liang JA, Yeh JJ, Kao CH. Meta-analysis study of lymph node staging by 18 F-FDG PET/CT scan in non-small cell lung cancer: comparison of TB and non-TB endemic regions. *Eur J Radiol*. 2012;81:3518-23.
149. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España. Año 2013.
150. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, Maestre J, Padille J, Canto A, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1994;330:153-8.
151. Bueno R, Richards WG, Swanson SJ, Jaklitsch MT, Lukanich JM, Mentzer SJ, et al. Nodal stage after induction therapy for stage IIIA lung cancer determines patient survival. *Ann Thorac Surg*. 2000;70:1826-31.
152. Al-Sarraf N, Aziz R, Gately K, Lucey J, Wilson L, McGovern E, et al. Pattern and predictors of occult mediastinal lymph node involvement in non-small cell lung cancer patients with negative mediastinal uptake on positron emission tomography. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33:104-9.
153. Lee PC, Port JL, Korst RJ, Liss Y, Meherally DN, Altorki NK. Risk factors for occult mediastinal metastases in clinical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2007;84:177-81.
154. de 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.
155. Ose N, Sawabata N, Minami M, Inoue M, Shintani Y, Kadota Y, et al. Lymph node metastasis diagnosis using positron emission tomography with 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose as a tracer and computed tomography in surgical cases of non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;42:89-92.
156. Soret M, Bacharach SL, Buvat I. Partial-volume effect in PET tumor imaging. *J Nucl Med*. 2007;48:932-45.

157. Herth FJ, Annema JT, Eberhardt R, Yasufuku K, Ernst A, Krasnik M, et al. Endobronchial ultrasound with transbronchial needle aspiration for restaging the mediastinum in lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:3346-50.
158. Gomez-Caro A, Garcia S, Reguart N, Arguis P, Sanchez M, Gimferrer JM, et al. Incidence of occult mediastinal node involvement in cN0 non-small-cell lung cancer patients after negative uptake of positron emission tomography/computer tomography scan. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;37:1168-74.
159. Park HK, Jeon K, Koh WJ, Suh GY, Kim H, Kwon OJ, et al. Occult nodal metastasis in patients with non-small cell lung cancer at clinical stage IA by PET/CT. *Respirology*. 2010;15:1179-84.
160. Veeramachaneni NK, Battafarano RJ, Meyers BF, Zoole JB, Patterson GA. Risk factors for occult nodal metastasis in clinical T1N0 lung cancer: a negative impact on survival. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33:466-9.
161. Kanzaki R, Higashiyama M, Fujiwara A, Tokunaga T, Maeda J, Okami J, 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 histopathological study. *Lung Cancer*. 2011;71:333-7.
162. Su M, Li Y, Li F, Li L, Tian R. Risk factors for N2 metastasis in patients with non-small-cell lung cancer: multivariate analyses of 18F-FDG PET/CT data. *Nucl Med Commun*. 2014;35:916-21.
163. Cerfolio RJ, Bryant AS, Ojha B, Eloubeidi M. Improving the inaccuracies of clinical staging of patients with NSCLC: a prospective trial. *Ann Thorac Surg*. 2005;80:1207-13; discussion 13-4.
164. Maeda R, Isowa N, Onuma H, Miura H, Harada T, Touge H, et al. The maximum standardized 18F-fluorodeoxyglucose uptake on positron emission tomography predicts lymph node metastasis and invasiveness in clinical stage IA non-small cell lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009;9:79-82.
165. Miyasaka Y, Suzuki K, Takamochi K, Matsunaga T, Oh S. The maximum standardized uptake value of fluorodeoxyglucose positron emission tomography of the primary tumour is a good predictor of pathological nodal involvement in clinical N0 non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;44:83-7.
166. Li S, Zheng Q, Ma Y, Wang Y, Feng Y, Zhao B, et al. Implications of false negative and false positive diagnosis in lymph node staging of NSCLC by means of (1)(8)F-FDG PET/CT. *PLoS One*. 2013;8:e78552.
167. Teng Y, Xie X, Walker S, White DT, Mumm JS, Cowell JK. Evaluating human cancer cell metastasis in zebrafish. *BMC Cancer*. 2013;13:453.
168. Al-Sarraf N, Gately K, Lucey J, Aziz R, Doddakula K, Wilson L, et al. Clinical implication and prognostic significance of standardised uptake value of primary non-small cell lung cancer

- on positron emission tomography: analysis of 176 cases. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34:892-7.
169. Cerfolio RJ, Bryant AS. Ratio of the maximum standardized uptake value on FDG-PET of the mediastinal (N2) lymph nodes to the primary tumor may be a universal predictor of nodal malignancy in patients with nonsmall-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:1826-9; discussion 9-30.
170. Kumar A, Dutta R, Kannan U, Kumar R, Khilnani GC, Gupta SD. Evaluation of mediastinal lymph nodes using F-FDG PET-CT scan and its histopathologic correlation. *Ann Thorac Med.* 2011;6:11-6.
171. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Bogaert J, Maes A, et al. Lymph node staging in non-small-cell lung cancer with FDG-PET scan: a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. *J Clin Oncol.* 1998;16:2142-9.
172. Nguyen P, Bhatt M, Bashirzadeh F, Hundloe J, Ware R, Fielding D, et al. Comparison of objective criteria and expert visual interpretation to classify benign and malignant hilar and mediastinal nodes on 18-F FDG PET/CT. *Respirology.* 2015;20:129-37.
173. Lin WY, Hsu WH, Lin KH, Wang SJ. Role of preoperative PET-CT in assessing mediastinal and hilar lymph node status in early stage lung cancer. *J Chin Med Assoc.* 2012;75:203-8.
174. Deppen S, Putnam JB, Jr., Andrade G, Speroff T, Nesbitt JC, Lambright ES, et al. Accuracy of FDG-PET to diagnose lung cancer in a region of endemic granulomatous disease. *Ann Thorac Surg.* 2011;92:428-32; discussion 33.
175. Prabhakar HB, Rabinowitz CB, Gibbons FK, O'Donnell WJ, Shepard JA, Aquino SL. Imaging features of sarcoidosis on MDCT, FDG PET, and PET/CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;190:S1-6.
176. Lee SH, Min JW, Lee CH, Park CM, Goo JM, Chung DH, et al. Impact of parenchymal tuberculosis sequelae on mediastinal lymph node staging in patients with lung cancer. *J Korean Med Sci.* 2011;26:67-70.
177. Al-Sarraf N, Aziz R, Doddakula K, Gately K, Wilson L, McGovern E, et al. Factors causing inaccurate staging of mediastinal nodal involvement in non-small cell lung cancer patients staged by positron emission tomography. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2007;6:350-3.
178. Moloney F, Ryan D, McCarthy L, McCarthy J, Burke L, Henry MT, et al. Increasing the accuracy of 18F-FDG PET/CT interpretation of "mildly positive" mediastinal nodes in the staging of non-small cell lung cancer. *Eur J Radiol.* 2014;83:843-7.
179. Kirchner J, Kirchner EM, Goltz JP, Obermann A, Kickuth R. Enlarged hilar and mediastinal lymph nodes in chronic obstructive pulmonary disease. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2010;54:333-8.

180. Nambu A, Kato S, Sato Y, Okuwaki H, Nishikawa K, Saito A, et al. Relationship between maximum standardized uptake value (SUVmax) of lung cancer and lymph node metastasis on FDG-PET. *Ann Nucl Med.* 2009;23:269-75.
181. Tamura M, Oda M, Matsumoto I, Waseda R, Watanabe G. Pattern and predictors of false positive lymph node involvement on positron emission tomography in patients with non-small cell lung cancer. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;60:105-10.

ANEXOS

12 ANEXOS

Anexo 1. Clasificación de los tumores pulmonares. Organización Mundial de la Salud (OMS) (2015) (1).

Tipos histológicos y subtipos

Tumores epiteliales

Adenocarcinoma

- Adenocarcinoma lepidico
- Adenocarcinoma acinar
- Adenocarcinoma papilar
- Adenocarcinoma micropapilar
- Adenocarcinoma sólido
- Adenocarcinoma mucinoso invasivo
 - Mucinoso invasivo mixto y
 - Adenocarcinoma no mucinoso
- Adenocarcinoma coloide
- Adenocarcinoma fetal
- Adenocarcinoma entérico
- Adenocarcinoma mínimamente invasivo
 - No mucinoso
 - Mucinoso
- Lesiones preinvasivas
 - Hiperplasia adenomatosa atípica
 - Adenocarcinoma in situ
 - No mucinoso
 - Mucinoso

Carcinoma de células escamosas

- Carcinoma de células escamosas queratinizante
- Carcinoma de células escamosas no queratinizante
- Carcinoma de células escamosas basaloide
- Lesión preinvasiva
 - Carcinoma de células escamosas in situ

Tumores neuroendocrinos

- Carcinoma de células pequeñas
 - Carcinoma de células pequeñas combinado
- Carcinoma neuroendocrino de células grandes
 - Carcinoma neuroendocrino de células grandes combinado
- Tumores carcinoides
 - Tumor carcinoide típico
 - Tumor carcinoide atípico
- Lesión preinvasiva

Hiperplasia de células neuroendocrinas pulmonares
idiopática difusa

Carcinoma de células grandes

Carcinoma adenoescamoso

Carcinomas sarcomatoides

Carcinoma pleomórfico

Carcinoma de células fusiformes

Carcinoma de células gigantes

Carcinosarcoma

Blastoma pulmonar

Otros carcinomas no clasificables

Carcinoma *like*-lymphoepithelioma

Carcinoma NUT

Tumores del tipo de las glándulas salivares

Carcinoma mucoepidermoide

Carcinoma adenoide quístico

Carcinoma epitelial- mioepitelial

Adenoma pleomórfico

Papilomas

Papiloma de células escamosas

Exofítico

Invertido

Papiloma glandular

Papilomas mixtos glandulares y escamosos

Adenomas

Pneumocitoma esclerosante

Adenoma alveolar

Adenoma papilar

Cistoadenoma mucinoso

Adenoma glandular mucoso

Tumores mesenquimales

Hamartoma pulmonar

Condroma

Tumores PEComatosos

Linfangiomiomatosis

PEComa benigno

Tumor de células claras

PEComa maligno

Tumor miofibroblástico peribronquial congénito

Linfangiomas pulmonar difusa
Tumor inflamatorio miofibroblástico
Hemangioendotelioma epitelioides
Blastoma pleuropulmonar
Sarcoma sinovial
Sarcoma de la arteria pulmonar
Sarcoma pulmonar mixoide con traslocación EWSR1–CREB1
Tumores mioepiteliales
 Mioepitelioma
 Carcinoma mioepitelial

Tumores linfohistiocíticos

Linfomas del tejido linfoide asociado a mucosas (MALT linfomas)
Linfoma difuso de células grandes
Granulomatosis linfomatoide
Linfoma intravascular de células B grandes
Histiocitosis pulmonar de células de Langerhans
Enfermedad de Erdheim-Chester

Tumores de origen ectópico

Tumores de células germinales
 Teratoma maduro
 Teratoma inmaduro
Timoma intrapulmonar
Melanoma
Meningioma, NOS

Tumores metastásicos

Anexo 2. Clasificación del adenocarcinoma de pulmón. IASLC/ATS/ERS (24)

-Lesiones preinvasivas

- Hiperplasia adenomatosa atípica
- Adenocarcinoma in situ (≤ 3 cm, previamente llamado carcinoma bronquioalveolar, siglas en inglés, BAC)
 - No mucinoso
 - Mucinoso
 - Mixto mucinoso/no mucinoso

-Adenocarcinoma mínimamente invasivo (≤ 3 cm, tumor predominantemente lepidico con ≤ 5 mm de invasión)

- No mucinoso
- Mucinoso
- Mixto mucinoso/no mucinoso

-Adenocarcinoma invasivo

- Predominantemente lepidico (previamente llamado patrón de carcinoma bronquioalveolar no mucinoso, con >5 mm de invasión)
- Predominantemente acinar
- Predominantemente papilar
- Predominantemente micropapilar
- Predominantemente sólido con producción de mucina

-Variantes del adenocarcinoma invasivo

- Adenocarcinoma mucinoso invasivo (previamente llamado carcinoma bronquioalveolar mucinoso)
- Coloide
- Fetal (bajo y alto grado)
- Entérico

BAC: bronchioloalveolar carcinoma; IASLC: *International Association for the Study of Lung Cancer*; ATS: *American Thoracic Society*; ERS: *European Respiratory Society*

Anexo 3. Estadificación del carcinoma de pulmón TNM (edición 2009) (28)

T Tumor primario

Tx- cualquier tumor que no pueda ser evaluado o tumor probado por la presencia de células malignas en el esputo o en el LBA no visualizado por métodos de imagen o broncoscopia

T0- no hay evidencia de tumor primario

Tis- carcinoma in situ

T1- tumor menor o igual a 3 cm de diámetro rodeado por pulmón o pleura visceral, sin invasión bronquial proximal a un bronquio lobar en broncoscopia

T1a Tumor menor o igual de 2 cm de diámetro

T1b Tumor mayor de 2 cm pero menor o igual a 3 cm de diámetro

T2- Tumor mayor de 3 cm pero menor o igual a 7 cm, o tumor con cualquiera de las siguientes características:

-Afecta al bronquio principal, a una distancia mayor o igual a 2cm de la carina.

-Invade la pleura visceral⁺

-Se asocia a atelectasia o neumonitis obstructiva que no afecta a todo el pulmón.

T2a tumor mayor de 3 cm pero menor o igual a 5 cm de diámetro

T2b Tumor mayor de 5 cm pero menor o igual a 7 cm de diámetro

T3- Tumor mayor de 7 cm o con cualquiera de las siguientes características:

-invasión directa de: pared torácica (incluyendo los tumores del sulcus superior), diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica, pericardio parietal o bronquio principal a menos de 2 cm de la carina, pero sin invasión de la misma ⁺⁺

-asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva de todo el pulmón

-nódulo/s separados en el mismo lóbulo

T4- tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de las estructuras siguientes: mediastino, corazón, grandes vasos, nervio laríngeo recurrente, tráquea, esófago, cuerpo vertebral, o carina; o con nódulo(s) satélites en diferentes lóbulos del mismo pulmón

N Afectación ganglionar

NX- No pueden probarse las metástasis ganglionares

N0- No hay metástasis ganglionares regionales

N1-Metástasis a ganglios peribronquiales y/o hiliares homolaterales, y

afectación de ganglios intrapulmonares directamente por extensión del tumor primario

N2- Adenopatías mediastínicas homolaterales y/o subcarinales

N3- Adenopatías mediastínicas contralaterales, hiliares contralaterales, y supraclaviculares homolaterales o contralaterales.

M Metástasis a distancia

MX- No pueden probarse las metástasis a distancia

M0- No hay metástasis a distancia.

M1- Metástasis a distancia

M1a-Nódulo(s) en el pulmón contralateral; nódulos pleurales o derrame pleural o pericárdico maligno +++

M1b-Metástasis extratorácicas a distancia

*La invasión de la pleura visceral se define como la invasión de la superficie de la pleura visceral o la invasión más allá de la capa elástica. El Comité Internacional para la estadificación del carcinoma de pulmón, IASLC, recomienda, basado en una revisión de la literatura, que se utilicen tinciones de la capa elástica en los casos en que sea difícil identificar la invasión de la misma mediante HE. Si el tumor no atraviesa completamente la capa elástica se define como PL0. Si el tumor se extiende a través de la capa elástica se define como PL1 y si se extiende a la superficie de la pleura visceral, como PL2. Tanto la extensión PL1 como la PL2 estadifican al tumor primario como T2. La extensión del tumor a la pleura parietal se define como PL3 y estadifica al tumor primario como T3. La invasión directa tumoral a un lóbulo adyacente (por ej. a través de la cisura) se clasifica como T2a.

**La infrecuente extensión superficial de un tumor de cualquier tamaño limitada a la pared bronquial, que puede extenderse proximalmente al bronquio principal, también se clasifica como T1a.

***La mayoría de los derrames pleurales (y pericárdicos) en pacientes con cáncer de pulmón son debidos al tumor. En unos pocos pacientes, sin embargo, los múltiples análisis citopatológicos del líquido pleural o pericárdico son negativos, y el líquido no es sanguinolento ni es un exudado. En estos casos en los que el juicio clínico descarta que sea tumoral, el paciente deberá estadificarse como M0.

Estadios del carcinoma de pulmón (edición 2009) (28)

ESTADIO IA	T1a-T1b	N0	M0
ESTADIO IB	T2a	N0	M0
ESTADIO IIA	T1a-T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
ESTADIO IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
ESTADIO IIIA	T1a-T1b-T2a-T2b	N2	M0
	T3	N1-N2	M0
	T4	N0-N1	M0
ESTADIO IIIB	T4	N2	M0
	Cualquier T	N3	M0
ESTADIO IV	Cualquier T	Cualquier N	M1a ó M1b

Anexo 4. Estadificación ganglionar IASLC-2009 (27)

GANGLIOS SUPRACLAVICULARES

Estación 1. Ganglios cervicales bajos, supraclaviculares y supraesternales

Límite superior: margen inferior del cartílago cricoides.

Límite inferior: ambas clavículas, y en la línea media, el borde superior del manubrio; 1R, los del lado derecho, 1L, los del lado izquierdo.

La línea media de la tráquea sirve de límite entre los territorios 1R y 1L

GANGLIOS DEL MEDIASTINO SUPERIOR, 2R, 2L, 3a, 3p, 4R y 4L

Estación 2. Ganglios paratraqueales altos

2R: Límite superior: ápex del pulmón derecho y la pleura y, en la línea media, el borde superior del manubrio esternal.

Límite inferior: el cruce entre el borde inferior de la vena innominada con la tráquea.

2L: Límite superior: ápex del pulmón izquierdo y la pleura, y en la línea media, el borde superior del manubrio esternal.

Límite inferior: borde superior del arco aórtico.

La pared lateral izquierda de la tráquea sirve de límite entre los territorios 2R y 2L

Estación 3. Ganglios prevasculares y retrotraqueales

3a: Prevasculares: derechos: límite superior: ápex del tórax
límite inferior: la carina
límite anterior: borde posterior del esternón
límite posterior: borde anterior de la VCS.

izquierdos: límite superior: ápex del tórax
límite inferior: la carina
límite anterior: borde posterior del esternón
límite posterior: arteria carótida izquierda

3p: Retrotraqueales: límite superior: ápex del tórax
límite inferior: la carina

Estación 4. Ganglios paratraqueales bajos

4R: ganglios paratraqueales derechos y pretraqueales a la derecha de la pared lateral izquierda de la tráquea:

Límite superior: cruce del borde inferior de la vena innominada con la tráquea.

Límite inferior: borde inferior de la vena ácigos.

4L: ganglios a la izquierda de la pared lateral izquierda de la tráquea, mediales al ligamento arterioso.

Límite superior: borde superior del cayado aórtico
Límite inferior: borde superior de la arteria pulmonar principal izquierda.

La pared lateral izquierda de la tráquea sirve de límite entre los territorios 4R y 4L

GANGLIOS AÓRTICOS 5 y 6

Estación 5. Subaórticos (ventana aorto-pulmonar)

Ganglios linfáticos subaórticos laterales al ligamento arterioso.

Límite superior: borde inferior del cayado aórtico.

Límite inferior: borde superior de la arteria pulmonar principal izquierda.

Estación 6. Ganglios paraaórticos (aorta ascendente o frénicos)

Ganglios linfáticos anteriores y laterales a la aorta ascendente y al arco aórtico.

Límite superior: una línea tangencial al borde superior del arco aórtico

Límite inferior: el borde inferior del arco aórtico

GANGLIOS DEL MEDIASTINO INFERIOR 7, 8, y 9

Estación 7. Ganglios subcarinales

Límite superior: la carina.

Límite inferior: en el lado izquierdo, la pared superior del bronquio lobar inferior; en el lado derecho, la pared inferior del bronquio intermediario.

Estación 8. Ganglios paraesofágicos (por debajo de la carina)

Ganglios adyacentes al esófago y a la derecha o izquierda de la línea media mediastínica anatómica, inferiores a los ganglios subcarinales.

Límite superior: en el lado izquierdo, la pared superior del bronquio lobar inferior; en el lado derecho, la pared inferior del bronquio intermediario

Límite inferior: el diafragma

Estación 9. Ganglios del ligamento pulmonar

Ganglios dentro del ligamento pulmonar.

Límite superior: las venas pulmonares inferiores

Límite inferior: el diafragma

GANGLIOS HILIARES N1, 10, 11, 12, 13 y 14

Estación 10. Ganglios hiliares

Ganglios inmediatamente adyacentes a los bronquios y vasos hiliares incluyendo las porciones proximales de las venas pulmonares y la arteria pulmonar principal.

Límite superior: la pared inferior de la vena ácigos, a la derecha; la pared superior de la arteria pulmonar, a la izquierda.

Límite inferior: ambas regiones interlobares.

Estación 11. Ganglios interlobares

Entre el origen de los bronquios lobares

Estación 12. Ganglios lobares

Adyacentes a los bronquios lobares

Estación 13. Ganglios segmentarios

Adyacentes a los bronquios segmentarios

Estación 14. Ganglios subsegmentarios

Adyacentes a los bronquios subsegmentarios

Anexo 5. Mapa de las zonas y estaciones ganglionares, adaptado de la referencia bibliográfica (27)

