

**ESTADIFICACION GANGLIONAR (N)  
NO INVASIVA EN EL CANCER DE  
PULMON (no pequeñas células)**

Autor: JOSE MARIA PEÑA SARNAGO  
ISBN: 978-84-9860-620-1

**ESTADIFICACIÓN GANGLIONAR (N) NO INVASIVA EN EL  
CANCER DE PULMON (no pequeñas células)**

Trabajo presentado para optar al grado de Doctor en medicina y Cirugía  
Por la Facultad de Medicina de la Universidad del País Vasco

Director del Trabajo:

Prof. Dr. Pedro Bilbao Zulaica  
Departamento de Cirugía y Radiología y Medicina Física,  
Universidad del País Vasco / EHU  
Jefe de Servicio de Oncología Radioterápica,  
Hospital Universitario de Cruces

Co-director del Trabajo

Prof. Dr. Ferrán Guedea Edo  
Departamento de Oncología Radioterápica  
Universidad de Barcelona  
Instituto Catalán de Oncología

## AGRADECIMIENTOS

Al director de la tesis Prof. Dr. Pedro Bilbao, por ser mi maestro y mentor.

Al Prof. Dr. Ferrán Guedea por sus aportaciones y colaboración

A los miembros del Comité de Cáncer de pulmón, el sanedrín, como le llaman en la intimidad; equipo multidisciplinar que lleva trabajando de forma conjunta 22 años. Es una muestra, de que las diferencias en el enfoque de los problemas, no nos hacen perder la perspectiva de los pacientes.

Al Servicio de Radiodiagnóstico por su colaboración y apoyo.

Al Servicio de Neumología por su interés.

Al Servicio de Oncología Médica por su continuo estímulo.

Al Servicio de Anatomía Patológica por mirar más allá del microscopio.

Al Servicio de Oncología Radioterapia por su colaboración.

Al Servicio de Cirugía Torácica por su interés.

Al Servicio de Medicina Nuclear por su apoyo.

A la Unidad de Investigación por su trabajo y apoyo en la estadística, en especial a Lorea Martínez Indart.

Al Servicio de Documentación y Archivo.

En todo proyecto existen personas imprescindibles, en éste no podía ser menos: El Dr. Julio Pérez Izquierdo, por la realización del EBUS. La Dra. Iratxe Tercero por su manejo del SUV. Las Dras. Marta Lázaro y Ainhoa Gandiaga por compartir los momentos cotidianos.

La realización de éste proyecto ha sido posible por la colaboración desinteresada de los muchos profesionales del Hospital Universitario de Cruces, que consideran que el trabajo realizado es aquel que está bien hecho. Vaya para todos ellos mi agradecimiento y reconocimiento

*“En unos de mis paseos de fin de semana por el campo pensé: Estaría bien si tomara lecturas desde todos los ángulos a través de una caja. Sería bonito si pudiera reconstruir en 3D lo que realmente hay en la caja a partir de las lecturas random tomadas de la caja, por supuesto tomando las tres dimensiones del objeto como una sucesión de rodajas. Sería más fácil reconstruir una rodaja que un volumen y después empezaría a trabajar en como podría hacer eso matemáticamente. Por aquel entonces, la idea de usar los rayos-X en la medicina era algo muy vago en mi mente. Esto era solamente un buen ejercicio en el que pensar como si fuera un problema, así que lo pensé...”*

**G.N. Hounsfield 1967.**

G.N. Hounsfield recibió el Premio Nóbel de Medicina en 1979 junto a A. Cormack por la invención del primer TAC.

<b>INDICE</b>	<b>Página</b>
I 1-Introducción	10
2-Presentación y diagnóstico	13
2.1-Enfermedad resecable quirúrgicamente	13
2.2-Enfermedad local o regional en estadio avanzado	14
2.3-Enfermedad con metástasis a distancia	14
3-Diagnóstico por imagen	16
3.1-Radiografía de Tórax	16
3.2-Tomografía Axial Computarizada	17
3.3-Tomografía por Emisión de Positrones	17
3.4-Resonancia Magnética	19
4-Clasificación Anatomopatológica	20
5-Nódulo Pulmonar Solitario	22
6-Estadiaje del Cáncer de Pulmón – CPCNP	23
6.1-Tumor Primario	25
6.2-Estadificación de las adenopatías con técnicas de imagen	26
6.2.1-Anatomía de los ganglios mediastínicos	29
6.2.2-Etiología de las adenopatías mediastínicas	29
6.2.3-Procedimientos diagnósticos	30
6.2.3. 1-Aspiración con aguja transbronquial TBNA	30
6.2.3. 2-Mediastinoscopia	31
6.2.3. 3-Toracoscopia Video-asistida VATS	32
6.2.3. 4-TBNA guiada con fluoro- TAC	32
6.2.3. 5-TBNA guiada con eco-broncoscopio EBUS-TBNA	32
6.2.3. 6-TBNA guiada con eco-trans-esofágico EUS-FNA	33
6.2.3. 7-Broncoscopio con navegación electromagnética EMNB	35
6.3- Metástasis	36
7-Tratamiento del Cáncer de Pulmón–CPCNP	39
7.1-Tratamiento quirúrgico	39
7.2-Tratamiento quimio-radioterapia	40
II 1-Objetivo de la Tesis.	43
2-Hipótesis	45
III Material y métodos	47
1-Material	47
1.1-Pruebas de imagen	48
1.1.1- TAC	48
1.1.2-PET-TAC	49
1.2-Prueba diagnóstica	50
1.2.1-EBUS-TBNA	50
2- Método	52
2.1-Método del análisis de resultados	52

3-Resultados	54
3.1- Edad, sexo y Anatomía Patológica	54
3.2- Pruebas de imagen	54
3.2.1- TAC	54
3.2.2- PET-TAC	55
3.3-Pruebas diagnósticas	57
3.3.1-EBUS-TBNA	57
3.3.2-EUS-FNA	58
3.3.3- Mediastinoscopia	59
3.4- Resumen del análisis estadístico de los resultados	59
IV-Discusión	63
-Algoritmo	76
V-Conclusiones	78
VI-Anexo	80
VII-Bibliografía	85

## **ABREVIATURAS**

ACCP: Colegio Americano de médicos del tórax  
ASCO: Sociedad Americana de Oncología Clínica  
ATS: Sociedad Americana del Tórax  
CAD: Diagnóstico asistido por computador  
CAPV: Comunidad Autónoma del País Vasco  
CCO: Cáncer Care Ontario  
CPCNP: Carcinoma de pulmón no célula pequeña  
CPCP: Carcinoma de pulmón de células pequeñas  
E: Especificidad  
EBUS: Ecografía endo-bronquial  
EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico  
EMNB: Broncoscopio con navegación electromagnética  
ERS: Sociedad Europea del Aparato Respiratorio  
EUS: Ecografía endo-esofágica  
FDG: Fluoro-deoxy-d-glucosa  
FNA: Aspiración con aguja fina  
G: Gauges  
IASCL: Asociación Internacional para el estudio del Cáncer de Pulmón  
ISC: Comité Internacional de Estadaje  
MDCT: TAC Multidetector.  
NPS: Nódulo pulmonar solitario  
OMS: Organización Mundial de la Salud  
PACS: Sistema de archivo y comunicación de imágenes  
PET: Tomografía por emisión de positrones  
PET-TAC: Equipo híbrido que combina un PET y un TAC  
RM: Resonancia Magnética  
ROI: Región de interés  
ROSE (Rapid on site evaluation): Análisis rápido por el citólogo de una muestra  
Rx: Radiografía  
S: Sensibilidad  
SUV: Valor de captación estandarizado  
TAC: Tomografía axial computarizada  
TBNA: Punción aspiración con aguja trans-bronquial  
TNM: Tumor, Adenopatías, Metástasis  
VATS: Toracoscopia video-asistida  
VPN: Valor predictivo negativo  
VPP: Valor predictivo positivo  
VR: Volumen rendering (reconstrucción 3D a partir de imágenes 2D)  
W/L: Ventana/Nivel en imagen digital  
WS: Estación de trabajo

*A mi familia:*

*En esto y otras cosas similares, dediqué el tiempo que os robé.*

# **I INTRODUCCIÓN**

## 1-INTRODUCCIÓN.

El cáncer de pulmón es un grave problema de salud pública, como datos más significativos en la actualidad podemos señalar, que continúa aumentado su incidencia en mujeres en 3,1% anual durante los últimos 20 años; por el contrario en los hombres, se observa un descenso anual del 0,8% también durante los últimos 20 años. Aun con estas correcciones, sigue siendo más común en hombres que en mujeres en una relación de 38 a 31 casos /100000 /Hombre/mujer; esto probablemente sea debido al cambio en el hábito tabáquico, bajando en hombres desde hace dos décadas, y por el contrario tras una fase de crecimiento muy importante del hábito tabáquico desde 1960 en las mujeres, le siguió una fase plana desde 1990-2002, y un inicio de descenso desde 2002-2005 (Fig. 1) (1), se sigue considerando como causa de cáncer de pulmón más importante en ambos sexos el tabaco alcanzando el 90 % de los tumores de pulmón, aunque existen otros factores implicado como: la exposición industrial, enfermedad pulmonar pre-existente, la dieta y la historia familiar.

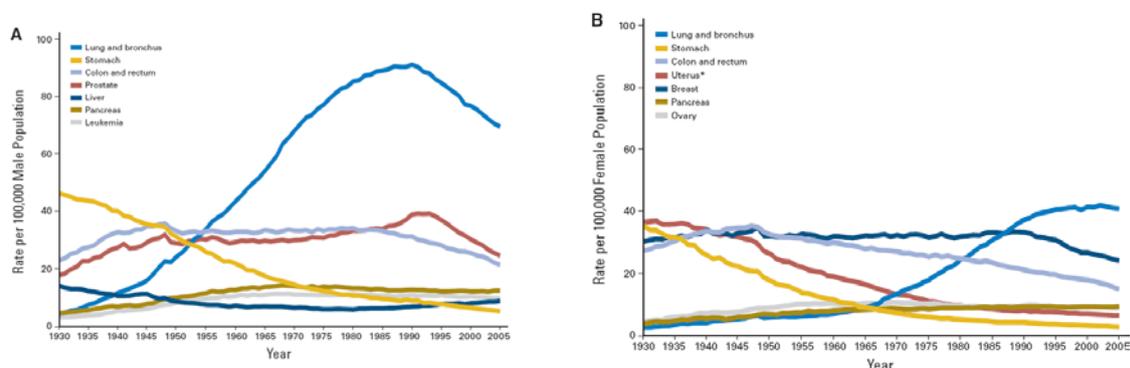


Figura 1: Tasa de mortalidad en USA por localización tumoral 1930-2005. A (hombres), B (mujeres).

El cáncer de pulmón es una enfermedad que afecta predominantemente al grupo de edad comprendido entre los 60-79 años (1).

En clínica los cánceres de pulmón se dividen en dos grandes grupos, por un lado, el cáncer de pulmón no células pequeñas (CPCNP) es la causa más frecuente de cáncer en el mundo y causa 1 millón de muertos cada año (2), y el cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) que representa el

10-15 % de los cánceres de pulmón, y por su anatomía patológica, comportamiento clínico y tratamiento, no estudiamos en esta tesis doctoral.

El promedio de supervivencia del cáncer de pulmón de CPCNP a 5 años es aproximadamente del 15% (3). En clínica este grupo más numeroso de tumores de pulmón (NSCLC), a su vez se subdivide según el estadiaje y posibilidades de tratamiento, en tumores reseables (Estadio I y II), tumores avanzados (Estadio III) y tumores metastáticos (Estadio IV).

La tasa de supervivencia se aproxima al 70% en los pacientes con enfermedad reseable (4). La presencia de metástasis en los ganglios linfáticos es uno de los más importantes factores, que determinan la reseabilidad y el pronóstico de la enfermedad (5). Desde un punto de vista práctico, la presencia de enfermedad en el mediastino, se refleja por el nivel de afectación nodal (N) en el sistema TNM, determina o no la indicación quirúrgica.

Pacientes con estadios precoces (IA, IB, IIA y IIB) pueden beneficiarse de la resección quirúrgica. Pacientes con estadios avanzados IIIA, IIIB y IV no cumplen criterios de resección quirúrgica y son tratados de forma multidisciplinar combinando la Radioterapia y la quimioterapia, y en algunos caso son subsidiarios de recate quirúrgico.

En el registro de cáncer de la Comunidad Autónoma de País Vasco (CAPV) (6) el cáncer de pulmón ocupa la primera posición en incidencia (14,5%) en los hombres entre 30-49 años, y el cáncer de mama con un 45% ocupa el primer lugar en las mujeres de esta edad. Pero es a partir de los 50 años cuando el número de tumores de pulmón aumenta la incidencia de forma importante de modo que entre los 50-69 años, los cánceres de pulmón han supuesto el 40% de los tumores diagnosticados por primera vez.

El cáncer de próstata y el de mama lideran las primeras posiciones en este y el siguiente grupo de edad (70-85 años), en los hombres y en las mujeres respectivamente; seguidos de del cáncer de pulmón y de colon en los hombres, y en las mujeres del cáncer de cuerpo de útero y de colon.

A modo de resumen, podemos decir que la supervivencia a 5 años del cáncer de pulmón en la CAPV es de 10,2 % / 13,9 % en hombres/mujeres respectivamente (ver tablas de incidencia, supervivencia y supervivencia relativa a 5 años en anexo). La tasa de cáncer de pulmón localizado (estadio I) es del 20%, siendo considerados estos pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico. Así, el 74% de los pacientes estadio I

fueron operados, 16% fueron considerados médicamente inoperables y fueron tratados principalmente con radioterapia radical, y de estos, el 18 % recibieron quimioterapia (adyuvante o de primera línea), el resto de los pacientes 7 % dada su situación clínica, recibieron tratamiento paliativo.

En los años 2007-2008 (últimos años de registro cerrado, no publicado) en la CAPV se registraron un total de 1129 y 1124 casos de cáncer de pulmón respectivamente; de los cuales estadios I fueron 190 hombres y 212 fueron mujeres, y el 79% - 80% fue del grupo CPCNP, y entre éstos la variante anatomopatológica más frecuente fue el adenocarcinoma correspondiendo en el registro del cáncer de Euskadi 55%-57% de todos los caso de CPCNP.

## **2-PRESENTACIÓN Y DIAGNÓSTICO.**

El cáncer de pulmón se diagnostica de forma tardía en la mayoría de los casos al no existir un proceso de screening aceptado en las guías internacionales hasta la actualidad (7), la clínica más frecuente es: dolor torácico debido a la afectación tumoral local en tejidos sanos, tos, hemoptisis, pérdida de peso, disnea y fatiga; así todo, un 10% de los pacientes son asintomáticos y el diagnóstico es sospechado al presentar una Rx de tórax anormal (8).

El diagnóstico de cáncer de pulmón es un proceso en dos tiempos. El primer paso viene dado por la identificación y caracterización de una lesión sospechosa en imagen, normalmente una Rx tórax, aunque el incremento en la realización de TAC por múltiples circunstancias clínicas puede identificar lesiones incidentales (7). El segundo paso es la confirmación de la imagen sospechosa con un diagnóstico anatomo-patológico.

En el manejo del cáncer de pulmón es necesario un equipo multidisciplinar, en el cual, el radiólogo juega un papel esencial, particularmente en el primer diagnóstico, estadificación y opción de tratamiento.

En el momento del diagnóstico, los pacientes con CPCNP se pueden dividir en tres grupos que reflejan tanto el grado de la enfermedad como el enfoque de tratamiento.

### **2.1- Enfermedad resecable quirúrgicamente**

El primer grupo de pacientes tiene tumores quirúrgicamente resecables (es decir, por lo general tumores en estadio I y estadio II, y determinados tumores en estadio III).

Este grupo cuenta con el mejor pronóstico, el que depende de una variedad de factores relacionados con el tumor y el anfitrión de este.

Cuando el estadio o la co-morbilidad impiden la opción quirúrgica, son considerados otros tratamientos, o tratamientos de segunda línea, como la radioterapia radical (opción terapéutica indicada en los pacientes con estadios I y II de enfermedad), obteniendo con la actual tecnología radioterápica de imagen guiada, gaiting, e hipofraccionamiento, con resultados iguales o incluso superiores a la cirugía, incorporados en práctica clínica en algunos centros que disponen de esta tecnología desde

finales de la última década (9); coexistiendo como una alternativa terapéutica a la cirugía en casos seleccionados, por su menor morbilidad y mejor calidad de vida que con la cirugía, al realizarse sin necesitar intervención quirúrgica y por tanto anestesia general.

Los nuevos esquemas quimioterápicos adyuvantes con cisplatino, en casos seleccionados, puede proporcionar una ventaja en la supervivencia de los pacientes de CPCNP resecado en estadio II o estadio IIIA.

## **2.2- Enfermedad en estadio avanzado.**

El segundo grupo, incluye a los pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado Estadio III, donde se incluyen a nivel tumoral (T3–T4) o a nivel ganglionar regional (N2–N3). Este grupo es el más difícil de tratar por subclasificaciones en el Estadio III.

Determinados pacientes con tumores localmente avanzados se pueden beneficiar de los tratamientos radicales combinando las diferentes modalidades terapéuticas.

Así, los pacientes con enfermedad no resecable o N2–N3 se tratan en general con radioterapia en combinación con quimioterapia.

Pero algunos pacientes, con enfermedad T3 o N2 se pueden tratar eficazmente con resección quirúrgica y quimioterapia preoperatoria o postoperatoria o con quimiorradiación, como combinaciones más frecuentes, y que es el grupo que más controversias causa en la clínica diaria, además que existen un mayor de ensayos clínicos en la actualidad.

## **2.3- Enfermedad con metástasis a distancia**

El último grupo incluye a pacientes con metástasis a distancia (M1) descubiertas en el momento del diagnóstico. Este grupo se puede tratar con radioterapia o quimioterapia para aliviar los síntomas del tumor primario.

Los pacientes con buen estado general (EG), las mujeres y los pacientes con metástasis a distancia confinadas a un solo sitio viven más que otros (10). La quimioterapia con base en el platino se ha relacionado con el alivio a corto plazo de los síntomas y con una ventaja en la supervivencia. En la actualidad, no hay ningún régimen de quimioterapia sola que se pueda recomendar para uso rutinario.

Los pacientes previamente tratados con quimioterapia combinada con platino pueden obtener un control de los síntomas y un beneficio para la supervivencia con docetaxel, pemetrexed o un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico.

### **3-DIAGNÓSTICO POR IMAGEN**

En el diagnóstico del cáncer de pulmón los procedimientos radiológicos, han jugado un papel fundamental. Hasta el último cuarto del siglo pasado el diagnóstico estaba basado en la radiografía de tórax; ésta permitía clasificar los tumores en centrales y periféricos. En los centrales, cuando afecta al árbol traqueo-bronquial se produce la pérdida de volumen (colapso-atelectasia), y de ésta época queda la semiología ya clásica de "S" de Golden, hilio tapado e hilio denso.

El gran avance en el diagnóstico, se origina a raíz del llegada del TAC (la primera exploración clínica se realiza en el año 1971, en el año 1976 aparece el TAC de segunda generación, que permitía explorar el tórax y el abdomen) a partir de entonces podemos empezar hablar de diagnóstico integral en cáncer de pulmón (11).

El desarrollo tecnológico posterior del TAC (paso de 4 generaciones de TAC secuenciales, helicoidales, MDCT y doble fuente) obteniendo en la actualidad una resolución temporal de 160 milisegundos y una resolución espacial isotrópica de 0,250 mm, junto con el desarrollo de imagen funcional y perfusión-difusión.

Esto permite en la actualidad, los actuales programas de cribado del cáncer de pulmón, y detectar el nódulo pulmonar en su estado subsólido (12).

#### **3.1- RADIOGRAFIA DE TÓRAX**

La exploración más común en radiología es la radiografía (RX) simple de tórax; pero no valora el mediastino y no discrimina adecuadamente la afectación del parénquima pulmonar (no distingue masa de condensación).

El nódulo pulmonar no es detectado en las radiografías simples de tórax, con una variabilidad entre el 20-90%, lo que descarta su utilización en screening; para mejorar estos datos, se han diseñado sistemas digitales de ayuda (CAD), aunque no están disponibles en la práctica clínica (13,14). La inspección y revisión de los ápices pulmonares, área retrocardiaca e hilios son esenciales en cualquier estudio radiográfico.

La mayoría de los cánceres no diagnosticados son nódulos periféricos, a menudo lesiones de baja densidad que se solapan con las

estructuras anatómicas normales. La detección de lesiones <1cm de tamaño es inusual en radiografías de tórax (14).

Por ello la radiografía de tórax en la actualidad, en cáncer de pulmón no tiene indicación por falta de sensibilidad e especificidad (15).

### **3.2- TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTARIZADA (TAC)**

En el año 1977 se desarrolla el TAC secuencial de 3<sup>a</sup> generación que realizaba cortes axiales entre 2-8 segundos, aparece la secuenciación dinámica y el uso generalizado del contraste iodado, lo que permite discriminar lesión de estructura anatómica normal (11), convierte a esta exploración en una técnica universal en el estudio del CPCNP.

La TAC debe realizarse siempre al inicio del proceso diagnóstico, ya que puede confirmarlo, da información pronóstica con estadiaje, identifica co-morbilidad y puede reducir el número de consultas clínicas; además ayuda al broncoscopista en la identificación del segmento para el aspirado-lavado bronquial, y puede sugerir localizaciones alternativas para la obtención de muestra histológica.

El protocolo del TAC varia con los equipos, pero un examen estándar debe de incluir el uso de contraste intravenoso, con un volumen de 100 ml a un flujo de 3-4 cc/segundo, una colimación <2mm, el inicio del estudio de la fase arterial del tórax, se realiza con un retraso de 25 segundos, y es obligado la inclusión del abdomen superior en la fase venosa a los 60 segundos (15). Si el paciente presenta derrame pleural, la exploración se realiza con un retraso de 60 segundos y 150 ml de contraste, incluyendo el receso pleural posterior (L3). El estudio de TAC, debe incluir reconstrucciones coronales y sagitales (15).

En nuestra tesis, las exploraciones se han realizado con multidetectores (MDCT) de 16, 40 y 64 cortes.

### **3.3- TOMOGRAFIA POR EMISION DE POSITRONES (PET)**

En la década de los 80 se desarrolla el PET, las dos primeras instalaciones en España datan del año 1995 y se localizan en el Centro Complutense de Madrid y en la Clínica Universitaria de Navarra (16). En el País Vasco, se incorpora un centro PET en la Clínica San Sebastián de Bilbao en 1996.

El PET es una modalidad de imagen (metabólica), basada en el consumo de glucosa celular, dando información de los procesos bioquímicos que acompañan o preceden al cambio anatómico. La proliferación incontrolada de las células cancerosas requiere de un mayor consumo de glucosa, que las células normales de crecimiento controlado.

Por ello, si inyectamos en el torrente circulatorio un radiofármaco similar a la glucosa, 18F-2-deoxy-d-glucosa (18FDG), este es captado por las células más proliferantes del organismo (células tumorales principalmente), transportada al interior de las mismas como si fuera glucosa, donde la 18FDG es fosforilada a 18F-FDG-6-fosfato y se acumula en el interior celular, desde donde emite radiación. Una cámara-PET desde el exterior, es usada para reconstruir el mapa metabólico.

Las cámaras PET actuales, se han convertido en equipos híbridos, al incorporar un TAC, lo que permite obtener una imagen metabólica y una imagen anatómica, del paciente durante el mismo estudio y en la misma posición, así mediante la fusión obtenemos en un mismo corte la imagen metabólica (función) y anatómica (topografía).

Por tanto en la actualidad los equipos PET-TAC aportan una gran sinergia a la imagen, combinando la resolución espacial y la actividad metabólica con las imágenes de fusión y acortan el tiempo de exploración, al poder usar el TAC para corregir la atenuación del PET.

Los datos del PET son analizados cualitativamente (interpretación visual), semi-cuantitativamente (valor de captación estandarizado-SUV) y cuantitativos (métodos dinámicos) (17,18).

Los datos del TAC son analizados mediante las unidades Hounsfield.

Numerosos procesos fisiológicos y patologías benignas se asocian con incremento de la FDG, por aumento de sus metabolismos y subsiguiente captación del trazador, lo que genera falsos positivos como: grasa parda, intestino delgado, corazón, médula espinal o territorio músculo-esquelético en caso de artritis.

Existen también tumores con bajo consumo metabólico como el carcinoma bronquio-alveolar y el carcinoide, que a nivel pulmonar apenas captan trazador, debiendo considerarse el estudio con bajo nivel de sensibilidad.

En nuestra tesis hemos utilizado dos PET-TAC de 4 y 16 detectores respectivamente.

### **3.4- RESONANCIA MAGNETICA (RM).**

La RM no es de uso rutinario en la estadificación del cáncer de pulmón, su papel está limitado al tumor del sulcus-superior (Tumor de Pancoast), dado la mejor resolución en contraste inherente en la técnica, detalla con mayor precisión el compromiso vascular y nervioso a nivel cervical, permitiendo una ganancia en la desazón terapéutica al precisar mejor el nivel del Tumor, con o sin invasión en las estructuras adyacentes y su indicación quirúrgica o tratamiento alternativo (radioterápico o quimioterápico o combinación de ambos) (19).

## 4- CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA

La OMS (2004) clasifica el cáncer de pulmón (tabla 1) desde el punto de vista anatomopatológico en: tumores epiteliales, tumores mesenquimales, tumores linfoproliferativos y miscelánea.

### . Tumores epiteliales:

- Benignos (papilomas, adenomas)
- Lesiones preinvasivas (carcinoma escamoso in situ)
- Malignos:
  - Carcinoma de células escamosas
  - Carcinoma de células pequeñas (variante combinado)
  - Adenocarcinoma (variantes: mixto, acinar, papilar, bronquioloalveolar)
  - Carcinoma de células grandes (variante: neuroendocrino, basaloide)
  - Carcinoma adenoescamoso
  - Carcinoma sarcomatoide
  - Tumor carcinoide (variante típico, atípico)
  - Tumores tipo de glándula salival
  - Carcinoma epitelial-mioepitelial

### . Tumores mesenquimales:

- Malignos (hemangioendotelioma, angiosarcoma)
- De grado intermedio de malignidad (linfangioleiomiomatosis)
- Benignos (condroma, miofibroblástico, linfangiomatosis)

### . Miscelánea: (hamartoma, tumores germinales- teratoma)

### . Tumores linfoproliferativos

**Tabla 1. Clasificación 2004 de la OMS, de los tumores pulmonares**

#### - El CPCNP es principalmente subclasificado en:

- a- adenocarcinoma
- b- carcinoma de células escamosas
- c- carcinoma bronquioalveolar
- d- carcinoma de células grandes
- e- carcinoma inclasificable.

Durante la última década la frecuencia de adenocarcinoma ha aumentado, siendo el tumor más frecuente en mujeres, en no fumadores, en adultos jóvenes y en los tumores detectados en programas de cribado con MDCT de baja dosis (20). Dato también contrastado en el (Registro del Cáncer del País Vasco).

Debido a los avances en las áreas de oncología médica, biología molecular y radiología ha obligado a revisar la clasificación del año 2004, referente al adenocarcinoma, abordándola desde un punto multidisciplinar; así, el descubrimiento de la mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y la aparición de la correlación radio-patológica de los tumores subsólidos, ha concluido con el desarrollo de una nueva clasificación (2011) (tabla 2) que incluye entidades patológicas e información clínica para el manejo en el tratamiento del paciente (21).

<b>2004 WHO Classification</b>	<b>SMALL BIOPSY/CYTOLOGY: IASLC/ATS/ERS</b>
<b>ADENOCARCINOMA</b> Mixed subtype Acinar Papillary Solid	<i>Morphologic adenocarcinoma patterns clearly present:</i> Adenocarcinoma, describe identifiable patterns presents (including Micropapillary pattern not include in 2004 WHO classification) Comment: If pure lepidic growth-mention an invasive component cannot be excluded in this smack specimen
Bronchioloalveolar carcinoma (nonmucinous)	Adenocarcinoma with lepidic pattern ( if pure, add note : an invasive component cannot be excluded)
Bronchioloalveolar carcinoma (mucinous)	Mucinous adenocarcinoma (describe patterns present)
Fetal	Adenocarcinoma with fetal pattern
Mucinous ( colloid)	Adenocarcinoma with colloid pattern
Signet ring	Adenocarcinoma with (describe patterns present) and signet ring features
Clear cell	Adenocarcinoma with ( describe patterns present) and clear cell featur
No 2004 WHO counterpart-most will be solid adenocarcinoma	<i>Morphologic adenocarcinoma patterns not present ( supported by Special stains)</i> Non-small cell carcinoma, favor adenocarcinoma
<b>SQUAMOUS CELL CARCINOMA</b> Papillary Clear cell Small cell Basaloid	<i>Morphologic squamous cell pattens clearly present:</i> Squamous cell carcinoma
No 2004 WHO counterpart	<i>Morphologic squamous cell patterns not present ( supported by stains)</i> Non-small cell carcinoma, favour squamous cell carcinoma
<b>SMALL CELL CARCINOMA</b>	Small cell carcinoma
<b>LARGE CELL CARCINOMA</b>	Non-small cell carcinoma, not otherwise specified (NOS)
Large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC)	Non-small carcinoma with neuroendocrine (NE) morphology (positive NE markers), possible LCNEC
Large cell carcinoma with NE Morphology (LCENEM)	Non-small carcinoma with NE morphology (negative NE markers) see comment Comment: this is a non-small cell carcinoma where LCNEC is suspected, but stains failed to demonstrate NE differentiation
<b>ADENOSQUAMOUS CARCINOMA</b>	<i>Morphologic squamous cell and adenocarcinoma patterns present:</i> Non-small cell carcinoma, with squamous cell and adenocarcinoma patterns Comment: this could represent adenosquamous carcinoma.
<b>No counterpart in 2004 WHO classification</b>	<i>Morphologic squamous cell or adenocarcinoma patterns not present but immunostains favour separate glandular and adenocarcinoma components</i> Non-small cell carcinoma, NOS, (specify the results of the immunohistochemical stains and the interpretation) Comment: this could represent adenosquamous carcinoma
<b>Sarcomatoide carcinoma</b>	Poorly differentiated NSCLC with spindle and/or giant cell carcinoma (mention if adenocarcinoma or squamous carcinoma are present)

**Tabla 2. Propuesta de IASCL-ATS-ERS 2011.**

## 5- EI NÓDULO PULMONAR SOLITARIO (NPS)

El NPS es una opacidad redondeada bien-mal definida detectada en radiografía simple ó TAC, de un tamaño de 3 cm en ausencia de atelectasia y de adenopatías mediastínicas. Denominándose masas pulmonares a lesiones > 3cm de tamaño.

En el estudio TAC se aplica la misma definición; pero permite detectar lesiones más pequeñas, y cuando éstas miden <3 mm se las denomina micronódulos.

Con la incorporación de los MDCT en la práctica clínica, han aumentado mucho el número de nódulos detectados (uso de las técnicas de post-proceso de imágenes) (20).

También con el uso del TAC, han aparecido nuevas variantes radiológicas como: área de vidrio deslustrado, nódulo subsólido y formas mixtas. Estas lesiones se relacionan con la presentación inicial del carcinoma bronquioalveolar, o lesiones premalignas como la hiperplasia adenomatosa atípica y lesiones benignas como la neumonía organizada (22).

Una vez detectado un NPS, y si su tamaño es de 4-8 mm, existen dos formas de aproximación al mismo: a-El propuesto por la guía de la Sociedad Fleischner (tabla 3). Si no existe variación en el nódulo en un plazo de 2 años, la naturaleza benigna es sugerida. Aunque la probabilidad de que la lesión sea maligna, aumenta mucho con el hábito tabáquico y el crecimiento de la misma (23).

Nodule size (mm)	low-risk patient	high-risk patient
<4	No follow-up needed	Follow-up CT at 12 month; if unchanged, no further follow-up
>4-6	Follow-up CT at 12 months; if no unchanged, no further follow-up	Initial follow-up CT at 6-12 months then 18-24 months if no change
>6-8	Follow-up CT at 6-12 months then at 18-24 months if no change	Initial follow-up CT at 3-6 months then at 9-12 and 24 months if no change
>8	Follow-up CT at around 3,9 and 24 months, dynamic contrast-enhanced CT , PET and/or biopsy	Same as for low- risk patient

**Tabla 3. Propuesta de La Sociedad Fleischner, en el NPS.**

b-La segunda aproximación es aplicada automáticamente por los radiólogos, en base al análisis benigno/maligno que incluye la forma-contorno (espiculado, lobulado, liso), densidad (grasa, calcio), sólido ó no

sólido (vidrio deslustrado). Estos hallazgos radiológicos, son detectados por el TAC; pero inciertos en el 25-39% de los casos (24).

Cuando el tamaño del NPS es  $\geq 8$  mm, otras técnicas están disponibles en clínica para detectar su benignidad / malignidad. Por un lado, podemos realizar biopsia del nódulo mediante técnicas conservadoras con control fluoroscópico ó TAC y cuando esta técnica no es accesible, esta indicado realizar un PET-TAC (25).

En un estudio prospectivo de 344 pacientes con diagnostico de NPS en radiografía, el PET era más seguro que el TAC, teniendo pocos casos indeterminados en su benignidad / malignidad, obteniendo los siguientes valores: El valor predictivo negativo (VPN) para un nódulo benigno (no captación de FDG) es del 97%, y el VPN para un nódulo probablemente benigno ( $SUV < 1,5-2$ ) era del 87% (26). Ello indica la superioridad del PET sobre el TAC en el NPS, y todavía es mayor, en los estudios con equipos híbridos (PET/TAC).

## 6- ESTADIAJE DEL CANCER DE PULMÓN (CPCNP)

La clasificación TNM describe la diseminación anatómica del cáncer, considerando el tamaño tumoral e invasión de las estructuras vecinas (T), extensión de la diseminación linfática (N) y la presencia de enfermedad metastásica (M). Un exacto estadiaje del CPCNP, es obligado para la actuación terapéutica, y el pronóstico o supervivencia del paciente en función de dicho estadiaje (27).

Component of the classification	proposed changes
T	<p>To subclassify T1 according to tumor size in</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-T1a : &lt; 2cm and</li> <li>-T1b : &gt; 2cm but &lt; 3cm</li> </ul> <p>To subclassify T2 according to tumor size in</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-T2a : &gt; 3cm but &lt; 5 cm (or tumor with any other T2 descriptors but &lt; 5cm and</li> <li>-T2b : &gt; 5cm but &lt; 7cm</li> </ul> <p>To reclassify T2 tumors &gt; 7 cm as T3</p> <p>To reclassify T4 tumors by additional nodule/s in the same lobule of the primary tumors in T3</p> <p>To reclassify M1 tumors by additional nodule/s in another ipsilateral lobe as T4</p> <p>To reclassify T4 tumors by malignant pleural effusions as M1a</p>
N	No changes
M	<p>To subclassify M1 in</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-M1a : separated tumor nodule/s in the contralateral lung, tumor with pleural nodules or malignant pleural (or pericardial) effusion; and</li> <li>-M1b : distant metastasis</li> </ul>

**Tabla 4. Propuesta de cambios para la 7ª edición TNM.**

En el año 2008 el American Joint Committe propuso un nuevo sistema de estadificación (tabla 4), después estudiar 68.463 pacientes con CPCNP, analizó el tamaño tumoral, y realizó un análisis de supervivencia en los 7.335 pacientes con Estadio T1 y T2N0M0 que fueron completamente resecados.

Después del análisis estadístico, el punto óptimo de corte en estadio I era un tamaño del T1 de 2 cm. Para los tumores T2, comparó dos puntos de corte de 5 y 7 cm respectivamente. Estos puntos de corte, comparando con el clásico de 3 cm que separa el T1 del T2, generan grupos de tumores de diferentes tamaños, y con diferencia significativa en la supervivencia (28).

En el año 2009 se introdujeron modificaciones en la clasificación internacional TNM para estadificación de CPCNP con respecto a la previa del 2007, en base a un estudio realizado por la Asociación Internacional de Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC) utilizando una muestra de 100.869 casos de CPCNP (29), y tomando como punto de corte la supervivencia de los pacientes a los 5 años, teniendo en cuenta los cambios introducidos en el año 2008, con la consiguiente nueva agrupación por estadios ( tabla 5).

Ca oculto	Tx	N0	M0
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1a ,T1b	N0	M0
Estadio IB	T2a	N0	M0
Estadio IIA	T1a,T1b T2a T2b	N1 N1 N0	M0 M0 M0
Estadio IIB	T2b T3	N1 N0	M0 M0
Estadio IIIA	T1,T2 T3 T4	N2 N1,N2 N0,N1	M0 M0 M0
Estadio IIIB	T4 Cualquier T	N2 N3	M0 M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1a,M1b

**Tabla 5. Agrupación de estadios IASLC 2009.**

## 6.1- TUMOR PRIMARIO (T)

El tumor primario es identificado en tamaño, localización y extensión en TAC. Cuando una lesión causa colapso distal y consolidación, los márgenes de la misma son de difícil determinación, lo que provoca una incorrecta valoración del tamaño. Generalmente la atelectasia distal se realza más que el tumor central, con apropiados niveles de ventanas (W/L), aunque con PET-TAC, esta distinción entre tumor y colapso es más precisa (30); sin embargo la consolidación neumónica, infección ó el absceso pueden simular un cáncer de pulmón en el PET.

La broncoscopia óptica es un método universalmente disponible en la evaluación de la localización y extensión endobronquial del tumor, además de permitir su biopsia y por tanto su tipificación anatomopatológica.

Los métodos de imagen delimitan mejor la extensión-infiltración de la pared torácica-mediastino (T3, T4) (8).

El MDCT permite una alta resolución espacial y con sus reconstrucciones multiplanares, permite evaluar mejor la afectación mediastínica y la invasión vascular que el PET-TAC, dado que éste se realiza normalmente sin contraste (31).

Los criterios de invasión con MDCT son: tamaño  $> 3\text{cm}$  en contacto con el mediastino, la ausencia de plano graso y ángulo de contacto con la aorta de  $> 90^\circ$ , ayudan para sugerir irresecabilidad; pero no son siempre seguros (32).

La invasión local de la pared torácica (T3), no es una contraindicación quirúrgica absoluta, requiere de una modificación de la técnica quirúrgica y de la planificación pre-operatoria.

En TAC, el criterio de resecabilidad es seguro, cuando existe un plano graso extrapleurial y la superficie de contacto es  $< 3\text{cm}$  (8).

La destrucción costal y la invasión a través de los músculos intercostales más allá de la línea costal, son signos definitivos de afectación de la pared torácica. La sensibilidad y especificidad del TAC en la determinación de la afectación de pared torácica ha sido documentada y varía entre el 38-87 % y el 40-90%, la RM pese a tener más resolución en contraste su sensibilidad y especificidad es similar al TAC (32,33).

Por el contrario, la limitada resolución espacial del PET, le convierte en una prueba más inespecífica a nivel de la afectación de la pared torácica.

En los sistemas híbridos PET-TAC, pudieran superar el inconveniente anterior, realizando una exploración con contraste; pero esta exploración, se asocia a un incremento significativo del SUV en las regiones con alta concentración del mismo, si se ha utilizado el TAC con contraste, para la corrección de la atenuación del PET (34).

La invasión del tumor primario del mediastino, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpo vertebral y carina determinan T4, la sensibilidad y especificidad del TAC ha sido comunicada y varía entre el 40-84% y 57-94%; para la RM oscila entre el 59-90% y 50-93% (35, 36). El PET-TAC puede ayudar en la valoración del T4 en la caracterización de la afectación pleural (37).

## **6.2- ESTADIFICACION DE LAS ADENOPATIAS CON TÉCNICAS DE IMAGEN (N)**

La vía de diseminación del tumor a nivel linfático es normalmente progresiva iniciándose en primer lugar a los ganglios hiliares ipsilaterales (N1), en el mediastino homo lateral (incluye la región subcarinal) (N2), posteriormente alcanza el mediastino contra lateral y región supraclavicular (N3), también pueden existir saltos entre las diferentes cadenas ganglionares.

El nivel N3 positivo (afectación tumoral), es una contraindicación quirúrgica.

En el manejo de los pacientes con afectación N2 positivo con enfermedad mínima, la opción quirúrgica es una posibilidad.

Estas dos situaciones anteriores obliga a una correcta estadificación, ya que el hallazgo en una intervención de N3 positivo, si hubiésemos tenido la certeza hubiese descartado la intervención si previamente hubiésemos tenido la confirmación de un nivel N3 (+) no invasivo, es decir hubiésemos evitado realizado una intervención en el paciente no indicada, con el consiguiente coste para el paciente, y para el sistema sanitario, por ello, la búsqueda a nivel internacional de guías de actuación previas a una intervención, es el punto clave, del estado del arte en cáncer de pulmón, así podemos comentar los siguientes puntos:

En el mediastino la mayoría de los estudios con TAC, delimitan como tamaño umbral de las adenopatías afectas, en mayores o menores a 10 mm, medida esta distancia, en el menor eje transversal en imagen axial (38,39).

En una revisión sistemática de 5.111 pacientes, acumulados 35 estudios con CPCNP, encontraron que el 40% de los ganglios considerados anormales en TAC eran benignos, mientras que el 20% de los considerados benignos fueron malignos. En este estudio de estadificación ganglionar, la sensibilidad y especificidad del TAC correspondía al 51% y 85% respectivamente, lo que determina una limitada capacidad para excluir metástasis ganglionares (40).

Por otro lado, el PET-TAC es más sensible que el TAC en la estadificación ganglionar (N). En un meta-análisis de 39 estudios la sensibilidad y especificidad hallada en el PET era del 100% y del 78% respectivamente para los ganglios > 10 mm. El valor predictivo negativo para las metástasis mediastínicas estaba influenciado por numerosos factores, incluyendo el SUV del tumor primario, la posición central, si se trataba de un adenocarcinoma o la presencia de afectación ganglionar N1. (40, 41). La sensibilidad y especificidad del PET-TAC para identificar metástasis ganglionares es del 74% y 85% (40).

En un estudio retrospectivo de 224 pacientes con estadio I de CPCNP y TAC negativo, la prevalencia de N2 (+) confirmada histológicamente era del 6,5% (41).

Pacientes con ganglios N2 (+) en PET; pero resecables quirúrgicamente deberían tener un muestreo nodal para excluir causas benignas (41).

Los métodos de imagen no dan una visión completa, del universo de la afectación ganglionar (N +/-), por lo que son necesarios, para su correcta valoración, el uso de procedimientos capaces de obtener muestra histológica y realizar una correcta estadificación.

La punción aspiración con aguja transbronquial (TBNA) puede ser realizada durante la broncoscopia y obtener muestras de los ganglios linfáticos hiliares y mediastínicos (42, 43).

Métodos quirúrgicos para la obtención de muestras de ganglios hiliares y mediastínicos incluyen la mediastinoscopia, mediastinotomía, toracotomía y la toracoscopia video-asistida (VATS).

Tradicionalmente, la mediastinoscopia previa, ha sido recomendada en pacientes con CPCNP a los que se va a realizar una resección quirúrgica con intención curativa, como método menos invasivo, que ir directamente a una resección quirúrgica, que pudiera estar contraindicada por el hallazgo de afectación ganglionar no detectada (44).

## 6.2.1- ANATOMIA DE LOS GANGLIOS MEDIASTINICOS

La reciente clasificación TNM del cáncer (27), basada en las estaciones ganglionares mediastínicas (N1,N2), transcrita por el Comité Internacional del Estadiaje (ISC) de la Asociación internacional para al estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC) para la estadificación de las estaciones regionales ganglionares, la reproducimos en la tabla 6, y en el esquema de Mountain (imagen 1)(4).

Proposed nodal zones	Nodal stations
N2 nodes	
Upper zone	Highest mediastinal (1) Upper paratracheal (2) Prevascular and retrotracheal (3a, 3b) Lower paratracheal (4)
Aortopulmonary zone	Subaortic (aortopulmonary window) (5) Para-aortic (ascending aorta or phrenic) (6)
Subcarinal zone	Subcarinal (7)
Lower zone	Paraesophageal ( below carina) (8) Pulmonary ligament (9)
N1 nodes	
Hilar zone	Hilar (10) Interlobar (11)
Peripheral zone	Lobar (12) Segmental (13) Subsegmental (14)

(nodal station number)

**Tabla 6: propuesta de zonas ganglionares con sus estaciones ganglionares**

## 6.2.2- ETIOLOGIA DE LAS ADENOPATIAS MEDIASTINICAS

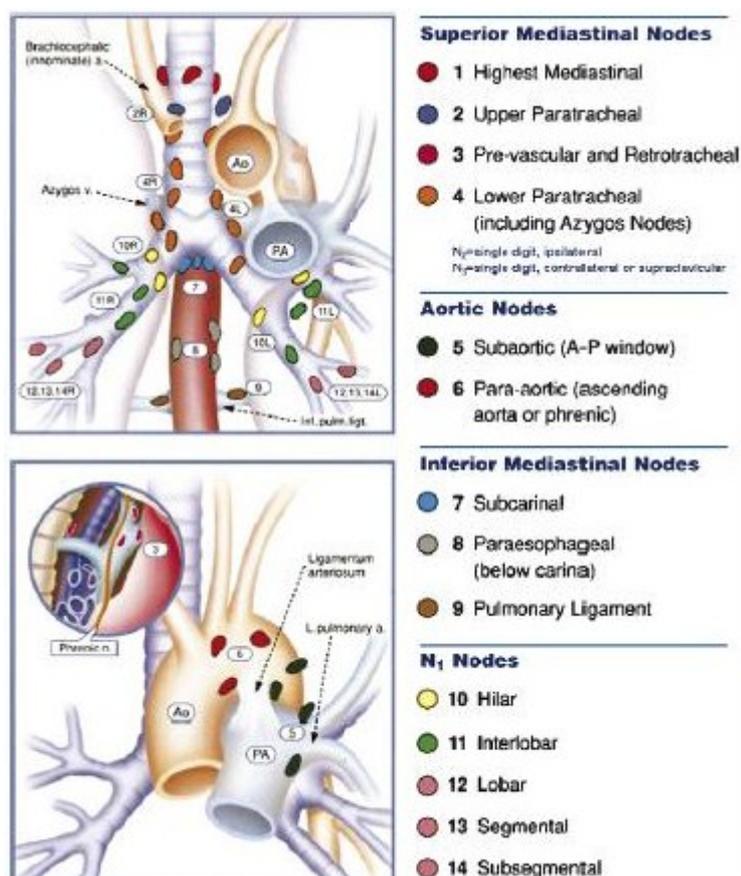
Son numerosas las causas de afectación de adenopatías hiliares y mediastínicas, incluyendo: patología infecciosa, neoplásicas, procesos granulomatosos e hiperplasia reactiva.

Las infecciones más frecuentes con afectación adenopática son: tuberculosis, infecciones fúngicas (histoplasmosis pulmonar y coccidioidomicosis), neumonía viral y por micoplasma.

Las etiologías neoplásicas además del cáncer de pulmón son: linfomas, leucemias, cáncer de esófago, mama y tumores extratorácicos primarios (riñón, testes y tumores de cabeza y cuello).

Adenopatías hiliares y mediastínicas pueden observarse también en otros procesos como: la enfermedad de Castleman, amiloidosis torácica, linfadenopatía angioinmunoblástica, beriliosis crónica, granulomatosis de

Wegener, fibrosis quística y mediastinitis crónica y la sarcoidosis. Y es la sarcoidosis, una causa frecuente de adenopatías intratorácicas en adultos jóvenes.



**Imagen 1: Esquema de Mountain. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 1997.**

### **6.2.3- PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS. Confirmación histológica.**

#### **6.2.3.1- ASPIRACIÓN CON AGUJA TRANSBRONQUIAL (TBNA)**

La TBNA se realiza a través del broncoscopio. Es una técnica ambulatoria. La TBNA debe realizarse antes del examen global de la vía aérea y de cualquier otro procedimiento broncoscópico para evitar contaminación. Una aguja catéter es introducida a través del canal de trabajo del broncoscopio y guiada al área de interés del árbol traqueobronquial donde se encuentra la adenopatía sospechosa, la estación nodal 7 es principalmente la más accesible con esta técnica. Se usa una aguja catéter de 22 gauges para la obtención de muestra citológica, ó de 19

gauges para muestra histológica; la aguja penetra a través de la pared traqueal o carinal hasta la adenopatía, obteniéndose mediante aspiración la muestra citológica o histológica y se realizan cuatro punciones por ganglio (45).

### **6.2.3.2- MEDIASTINOSCOPIA**

La mediastinoscopia es un acto quirúrgico, requiere anestesia general y una estancia media de 24 horas. Se realiza una incisión a la altura de la horquilla esternal, se introduce el mediastinoscopio paralelo a la traquea y se toman muestras de las adenopatias (13).

Las adenopatías paratraqueales derechas e izquierdas (2R, 4R, 2L y 4L), pretraqueales (1,3) y subcarínicos (7) son accesibles; presenta una morbilidad y una mortalidad del 2% y del 0.08% respectivamente (46). Este procedimiento precisa anestesia general y conlleva riesgo de sangrado y daño en el nervio recurrente laríngeo izquierdo (47).

La mediastinoscopia es un prueba invasiva que tiene un alto valor predictivo negativo del 91% (44, 47).

La mediastinoscopia en la actualidad, se reserva su indicación, en aquellos pacientes que tienen una EBUS-TBNA negativo en N2-3(+) clínicos, o en pacientes con tumor central en los que el hilio-mediastino sea normal en TAC y PET-TAC, y también en aquellos que tienen mediastino normal en TAC y PET-TAC (48).

La mediastinoscopia es considerada el "gold-standard" en la estadificación ganglionar mediastínica (44, 47, 48, 49).

Las recomendaciones basadas en la evidencia (49), señala que la mediastinoscopia debe realizarse en todos los pacientes, considerados candidatos potenciales a tratamiento con resección quirúrgica o quimiorradioterapia. Ya que la decisión no debe ser tomada en base a estadiaje clínico ó radiológico únicamente. Por tanto podemos establecer que la mediastinoscopia con disección debe realizarse en todos los pacientes con CPCNP.

La torascoscopia video-asistida (VATS) con disección mediastínica es una alternativa aceptable, segura e igualmente efectiva que la mediastinoscopia con disección linfática.

En ambos casos, por lo menos 10 muestras de 3 ó más estaciones ganglionares linfáticas deben ser examinadas.

Little y cols (50) hallan en un estudio de 11.668 pacientes, que sólo en el 27% se había realizado una mediastinoscopia pre-operatoria, de los cuales sólo el 46% tenía evidencia documentada de material linfático, en la muestra enviada al servicio de anatomía patológica.

#### **6.2.3.3- TORACOSCOPIA VIDEO-ASISTIDA (VATS)**

La toracoscopia video-asistida es un procedimiento quirúrgico, que se realiza con anestesia general y en la mayoría de los casos se accede a un lado del mediastino, siendo el acceso a la localización paratraqueal izquierda más dificultoso que en el lado derecho (51). Es la laparoscopia torácica y se usa tanto como procedimiento diagnóstico como terapéutico (resecciones en cuña y lobectomías).

#### **6.2.3.4- PUNCIÓN ASPIRACIÓN CON AGUJA TRANS-BRONQUIAL (TBNA CON FLUORO-CT)**

La TAC fluoroscopia se realiza en ciertos centros para incrementar la seguridad de la TBNA, ya que localiza rápidamente la cabeza del broncoscopio y su posición en el árbol bronquial. La aguja puede ser observada, una vez que ésta ha ido avanzando, se puede comprobar que se encuentra en la zona diana. El procedimiento se realiza en la sala de TAC y se utiliza durante el procedimiento radiación (120Kv y 30-50 mAs), la dosis es cinco veces superior a la fluoroscopia convencional, precisando de la colaboración de un radiólogo y el tiempo de ocupación de sala. Las posibles complicaciones (neumotórax y hemorragia) se detectan en el momento (52). Es un procedimiento no disponible en nuestro medio.

#### **6.2.3.5- PUNCIÓN ASPIRACIÓN CON AGUJA TRANS-BRONQUIAL. TBNA CON ULTRASONIDOS ENDOBRONQUIAL (EBUS)**

La ecografía endobronquial se desarrolla en el año 1992 (53), utilizándose para la biopsia de lesiones pulmonares profundas y la comprobación de la infiltración neoplásica de estructuras mediastínicas, la sonda era radial, a partir del año 2000 se introduce la sonda lineal.

El EBUS es un procedimiento similar a la TBNA, se realiza con anestesia local, es un procedimiento ambulatorio y se realiza de dos maneras, con sonda radial y con sonda lineal.

a-El EBUS radial utiliza un transductor rotante en la cabeza de la sonda que produce una imagen de 360° a lo largo del eje del broncoscopio; la sonda es situada en el canal de trabajo del broncoscopio, se localiza la lesión a biopsiar y se retira; se introduce la aguja de biopsia a través de la vaina y permanece en el sitio para estabilizar la lesión durante la biopsia, a no ser que se disponga de un broncoscopio con dos canales de trabajo.

b-El EBUS lineal utiliza un transductor alineado de forma curvilínea, que genera una imagen de 50° paralela al eje largo del broncoscopio, puede disponer de señal Doppler para diferenciar estructuras normales o patológicas de una estructura vascular; pudiendo observar simultáneamente las imágenes del ultrasonido y del broncoscopio de luz. Lleva incorporado un dispositivo de aguja TBNA que se introduce a través del canal de trabajo de 2 mm (54).

Son accesibles al EBUS las adenopatías mediastínicas paratraqueales, infracarinales e hiliares, es decir las estaciones nodales (2R, 4R, 2L, 4L, 7,10R, 11R, 10L y 11L); así mismo, también pueden biopsiarse masas pulmonares peri-traqueales.

Cuando se realiza la técnica del EBUS, se muestrea en primer lugar la estación nodal que pueda estadificar el mayor nivel ganglionar (N3), para prevenir sobre-estadaje y contaminación; se realizan 3 punciones por ganglio para la obtención de citología, en caso de obtención de un citobloque con dos punciones es suficiente.

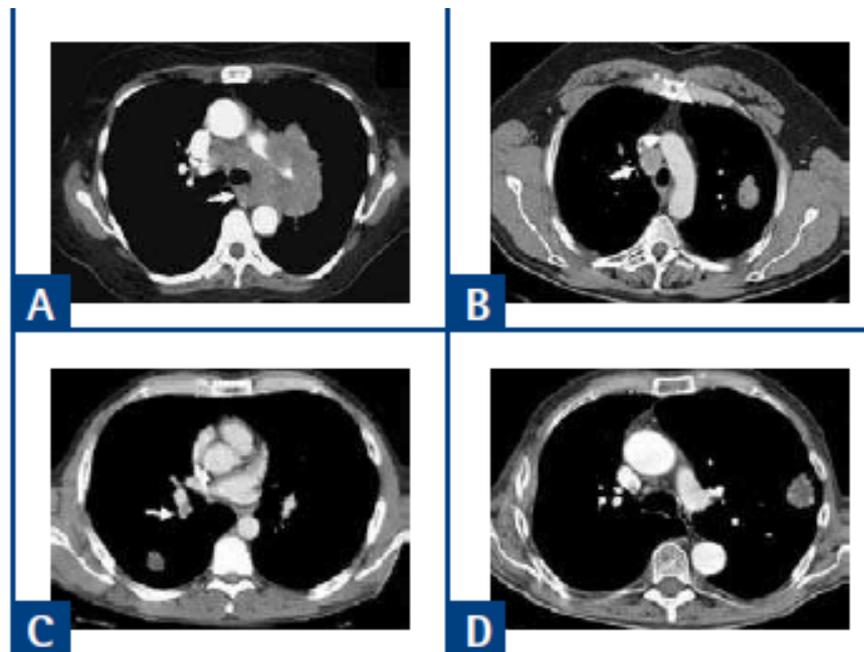
La sensibilidad con EBUS es del 91-95% y el valor predictivo negativo es del 96-97%, estos datos también pueden lograrse sin evaluación inmediata por el citólogo (55).

#### **6.2.3.6- PUNCIÓN ASPIRACIÓN CON AGUJA TRANS-BRONQUIAL (TBNA) CON ULTRASONIDOS TRANSESOFAGICO (EUS-FNA)**

Esta técnica consiste en la aspiración con una aguja de las adenopatías mediastínicas a través de la pared del esófago usando como guía una sonda ecográfica que se introduce a través de un esófago-gastroscopio (56)

La EUS-FNA es útil en los territorios ganglionares del ligamento pulmonar, infracarinales, peri-esofágicos y ventana aorto-pulmonar; es decir estaciones nodales (8, 9, 7 y 5), a las que el EBUS sólo alcanza el nivel 7.

La ACCP ha incorporado en su segunda edición, el uso del EBUS y el EUS, en la estadificación del CPCNP; considerando la localización y tamaño del tumor primario en el TAC, y a la presencia o no de afectación mediastínica (adenopatías o invasión) (44), encuentra cuatro grupos. (Imagen 2):



**Imagen 2: definición ACCP (2007) de pacientes con CPCNP que necesitan investigación mediastínica.**

**Grupo A:** Pacientes con extensión tumoral mediastínica, para confirmación histológica.

**Grupo B:** Pacientes con adenopatías, cuyo tamaño sea  $>10$  mm en su eje corto, en imagen axial, independientes del comportamiento de las adenopatías en el PET-TAC (SUV positivo ó negativo), no aporta el criterio mínimo del muestreo mediastínico. Se recomienda descartar en primer lugar el N3. Por el contrario, en aquellos pacientes con tumor periférico y ganglios mediastínicos normales (eje corto  $< 10$  mm) que muestran captación en PET-TAC, se aconseja la realización de una mediastinoscopia.

**Grupo C:** Pacientes con tumor central y N1 (>10 mm ó captación en el PET), se aconseja evaluación mediastínica con EBUS.

**Grupo D:** Pacientes con T1 periférico, puede obviarse la evaluación mediastínica pre-operatoria si el PET-TAC es negativo.

#### **6.2.3.7- BRONCOSCOPIA CON NAVEGACIÓN ELECTROMAGNÉTICA (EMNB).**

La introducción de EMNB (57), es un instrumento orientable por un sistema de localización a través de imagen guiada, el cual es designado como guía del broncoscopio a través de unos puntos predeterminados en el árbol bronquial.

El dispositivo utiliza tres tecnologías separadas, que son combinadas para permitir la navegación dentro del pulmón en tiempo real.

El primer componente es un sistema de planificación que convierte las imágenes DICOM del TAC en broncoscopia virtual 3D.

El segundo componente es una sonda con ocho sensores de posición que permite navegar dentro del árbol bronquial. El tercer componente es un generador conectado al computador que contiene los datos de planificación.

El sistema puede ser usado con sistemas híbridos de imagen PET-TAC; en resumen es un sistema de guiado 3D, que sustituirá a la Fluoro-CT y requiere la colaboración de un radiólogo y de un neumólogo.

Esta técnica no es de uso habitual en la clínica diaria, se encuentra en desarrollo y no está disponible en nuestro medio

### 6.3- METASTASIS (M)

Aproximadamente entre el 18-36% de los pacientes con CPCNP presentan metástasis en su presentación clínica pudiendo estas ser sintomáticas o asintomáticas. Las localizaciones más frecuentes son cerebro, hueso, hígado y glándulas suprarrenales en orden decreciente de frecuencia.

El PET-TAC se ha incorporado como herramienta diagnóstica casi imprescindible al detectar metástasis ocultas clínicas y radiológicas en el 20% de los pacientes con certeza diagnóstica, incrementando la estadificación, lo que permite un tratamiento correcto, eliminando tratamientos radicales en casos con enfermedad metastásica (58).

Por el contrario, en la evaluación de las metástasis cerebrales son preferibles la realización de RM en primer lugar o TAC con contraste en segundo lugar con relación al estudio PET, dado la avidez de la FDG en el resto del cerebro, impide la discriminación y diagnóstico de las metástasis cerebrales. Otros trazadores tales como la 11C-metionina tiene mayor sensibilidad y especificidad, pero en su contra está, el escaso valor diagnóstico en el resto del organismo, no siendo eficiente su estudio para descartar enfermedad metastásica fuera del cerebro (59).

El PET-TAC, también es más seguro que la gammagrafía ósea (94% vs 85%) en la detección de metástasis óseas (60).

Adenomas suprarrenales no funcionantes se detectan en el 3% de la población normal, y en el 10% de las exploraciones de TAC de los pacientes con CPCNP. El PET-TAC, también es un estudio más eficiente en esta localización al diferenciar el adenoma (no captación-benigno) de la metástasis (captación-maligno).

En caso de no disponer de PET-TAC una alternativa en los adenomas suprarrenales es la RM ó el TAC con contraste con técnica de wash-out (lavado) (61)

En el hígado muchas de las lesiones en pacientes con CPCNP son quistes simples, el TAC con contraste y la ecografía con biopsia guiada son técnicas radiológicas que nos permiten excluir las metástasis (8) La literatura científica, establece que 3% de pacientes asintomáticos con CPCNP tienen metástasis hepáticas (62). No existen estudios que comparen la seguridad del TAC con el PET-TAC a nivel hepático, siendo la biopsia guiada la técnica de elección en caso de duda (8).

Dos estudios (58, 59) en la identificación de metástasis, concluyen que el PET-TAC tiene una sensibilidad del 93% y una especificidad del 96%, e que identifica metástasis inadvertida en el 15% de los casos; aunque se precisa del conocimiento de captaciones fisiológica normales y tumoraciones benignas que puedan ser diferenciadas de verdaderas lesiones metastasicas para una correcta interpretación de la imagen en el PET-TAC (60).

Podemos concluir con un resumen del diagnóstico por la imagen actualizado junto con la nueva clasificación del TNM del CPCNP, revisada en el año 2009, y ha dado lugar a su séptima edición (27), queda recogida en la tabla 7.

Supraclavicular	Mediastinal			Hilar			Peribronchial (ipsilateral)	Intrapulmonary	Lymph Node (N)	METASTASIS (M)									
	Scalene (ipsi/ contralateral)	Contralateral	Ipsilateral	Subcarinal	Contralateral	Ipsilateral				M0: No distant metastasis	M1a: Separate tumour nodule(s) in a contralateral lobe, tumour and pleural nodules, malignant or pericardial effusion	M1b: Distant metastasis	PRIMARY TUMOUR (T)						
+	+	+	-	-	+	-	-	-	N3	IV									
-	-	-	+ &/ +	-	-	-	-	-	N2	IIIB									
-	-	-	-	-	-	+	&/ + & +	-	N1	IIA		IIB							
-	-	-	-	-	-	-	-	-	N0	IA	IB	IIA		IIB					
&: and, /: or, &/: and/ or										T1		T2		T3		T4			
										A	B	A	B						
Stage 0 (Tis, N0, M0)										≤2	>2 ≤3	>3 ≤5		>5 ≤7		>7		Any	
Tis: Carcinoma <i>in situ</i>										No invasion more proximal than lobar bronchus		Involves main bronchus (>2 cm distal to the carina)		Main bronchus ≤2 cm from and without carina involvement		-			
Staging is not relevant for occult carcinoma (Tx, N0, M0)										Surrounded by lung or visceral pleura		Visceral pleura		Directly into either chest wall, diaphragm, phrenic nerve, mediastinal pleura or parietal pericardium		Mediastinum, heart, great vessels, trachea, recurrent laryngeal nerve, oesophagus			
										-		Atelectasis or obstructive pneumonitis that extends to hilar region but does not involve entire lung		Atelectasis or obstructive pneumonitis of entire lung		Separate tumour nodules in a different ipsilateral lobe			

Tabla 7. Propuesta combinada de la clasificación TNM y estadios de cáncer de pulmón.

En la evaluación global TNM, el TAC tiene una sensibilidad en T, N, M y TNM del 68%,66%,88% y 46% respectivamente (63).

Cuando el tratamiento es con intención curativa, la realización de un PET-TAC es obligado, y actualmente considerado un estándar (64).

En un estudio analizado (65) el PET-TAC es mejor predictor de un correcto estadiaje para todas las partes del TNM. Para la T (PET-TAC 64%

vs TAC 58%), para la N (PET-TAC 78% vs TAC 65%) y para la M (PET-TAC detectaba metástasis ocultas en 16% pacientes).

El PET-TAC obliga a cambiar la decisión terapéutica en el 41% de los pacientes. La suma de PET-TAC a otros métodos de evaluación da una clara mejora en el estadiaje del CPCNP, disminuye los tratamientos innecesarios lo que redundo en una mejor evaluación del proceso; el PET disminuye el número de toracotomías, lo que reduce la morbilidad y el coste asociado a las intervenciones innecesarias (65).

## **7- TRATAMIENTO DEL CANCER DE PULMON CPCNP**

Todos los pacientes diagnosticados de CPNCP deben ser evaluados por un equipo multidisciplinar, que incluye a neumólogos, oncólogos, cirujanos, patólogos y radiólogos.

Los estadios I y II, deben ser discutidos para ser tratados quirúrgicamente como primera opción; si se rechaza la intervención como inoperables por patología asociada como: reserva pulmonar insuficiente o enfermedad cardiovascular grave, la radioterapia es en general la alternativa terapéutica pero con peores resultados que la cirugía, también es verdad que estos enfermos tiene por lo general un ECOG peor.

También existe un grupo de pacientes, que siendo quirúrgicos, no aceptan la intervención, cuando el tumor es técnicamente resecable, y son remitidos a tratamiento radical con radioterapia.

Los grandes avances en estos últimos años en el tratamiento radioterápico con técnicas guiada por la imagen y gaiting respiratorio, ha permitido ser una alternativa al tratamiento quirúrgico en estadios precoces, tanto en los que son inoperables por comorbilidad como los que rechazan la técnica quirúrgica, con resultados a corto y medio plazo iguales o superiores y con menor morbilidad y menor tiempo de recuperación tras el tratamiento (9).

Aquellos pacientes que no son susceptibles de tratamiento, por su enfermedad de base, dos estudios examinan la supervivencia de estadios I inoperables y no tratados; en un estudio la supervivencia era de 17 meses en 19 pacientes y la supervivencia a los 2 años del 20% (66), en el otro estudio la supervivencia era de 14 meses en pacientes no tratados (67).

La supervivencia es pobre, comparados con los pacientes tratados, la conclusión es que a todos los pacientes hay que ofrecerles terapia radical, cuando ésta es posible.

### **7.1- Tratamiento de elección en estadios precoces I Y II: CIRUGIA**

El tratamiento quirúrgico para estadios I y II es la opción estándar, la segmentectomía y/o lobectomía es el procedimiento más indicado, aunque en algunos casos, precisen de una neumonectomía.

Para que la opción quirúrgica sea factible, el cáncer debe poder ser resecado totalmente, y el paciente debe ser capaz de tolerar la intervención quirúrgica propuesta. Este tratamiento estándar está basado en los cambios de un ensayo prospectivo-randomizado, que muestra el incremento de la supervivencia a largo plazo, y el descenso de la recurrencia local en pacientes sometidos a lobectomía comparados con los que se realizan resecciones limitadas (resección en cuña-segmentectomía) (68).

Así todo, y debido a la localización del tumor, entre el 5-15% de los pacientes requieren bilobectomía, y entre el 4-15% una neumonectomía (69).

En los pacientes que no toleran la lobectomía, un procedimiento limitado como la segmentectomía ó la resección en cuña puede ser una alternativa. En un reciente meta-análisis, las tasas de supervivencia son comparables entre las resecciones limitadas y la lobectomía en el estadio I (70).

Un procedimiento que puede reducir la morbilidad asociada a la toracotomía abierta, especialmente el dolor post-operatorio es el uso de la VATS (51). Este es un procedimiento que se introduce en la década de los 90, pero sólo es realizado en el 10% de los pacientes incluidos en un estudio multi-institucional (71). La seguridad y eficacia de la VATS debe ser confirmada en futuros ensayos randomizados.

En los estadios III, el tratamiento es la quimio-radioterapia o radioquimioterapia según su secuenciación y propuesta del equipo multidisciplinar (comité de tumores)

En algunos casos, tras dichos tratamientos, y valorada su respuesta, cuando existe un descenso de estadiaje (down-stage), la cirugía de rescate puede ser planteada al paciente.

## **7.2- TRATAMIENTO QUIMIO-RADIOTERAPIA o RADIO-QUIMIOTERAPIA**

La cirugía ha sido el tratamiento de elección estándar para los pacientes con estadios I-II y casos seleccionados IIIA de CPCNP.

Incluso con resección completa, la supervivencia a 5 años en estadio T1N0 es del 67% y del 23% en los estadios T1-3 N2 (3).

La recaída se produce en sitios distantes, lo que sugiere que el CPCNP es una enfermedad sistémica en el momento del diagnóstico.

Para mejorar la supervivencia, los clínicos han examinado el uso de la radioterapia y de la quimioterapia en ambas situaciones con múltiples combinaciones y alternancias publicadas en la literatura científica como: preoperatoria (neo-adyuvancia o inducción) y/o post-operatoria (adyuvancia).

Las recomendaciones más aceptadas a nivel internacional para el uso de terapia adyuvante en pacientes con estadios I-III A de CPCNP es la publicada por Cancer Care Ontario (CCO) y de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) estando recogidas y resumidas en la tabla 8 (72).

Estadio	Sumario de recomendaciones para quimio-adyuvancia basada en Cisplatino
IA	quimio-adyuvancia no recomendada
IB	quimio-adyuvancia no recomendada para uso rutinario
IIA	quimio-adyuvancia con Cisplatino es recomendada
IIB	quimio-adyuvancia con Cisplatino es recomendada
IIIA	quimio-adyuvancia con Cisplatino es recomendada
General	el uso de regimenes de adyuvancia que incluye agentes alquilantes no es recomendada y estos agentes disminuyen la supervivencia
Sumario de recomendaciones para Radioterapia adyuvante	
IA-B y IIA-B	Radioterapia adyuvante no es recomendada
IIIA	Radioterapia adyuvante no es recomendada para uso rutinario, por la falta de estudios prospectivos randomizados que evalúen su eficacia

**Tabla 8. Propuesta de CCO-ASCO para quimioterapia-radioterapia adyuvante.**

El tratamiento en los estadios metastáticos o estadios IV, con las nuevas terapias oncológicas (quimioterapia, terapias biológicas, radiocirugía, etc), han conseguidos importantes respuestas con largas supervivencias aunque no deja de ser un tratamiento paliativo.

También se ha visto en un reciente estudio (1) que además de los tratamientos mencionados, los cuidados paliativos, asociados a dichos tratamientos mejoran no solo la calidad, sino también la supervivencia.

## **II OBJETIVO DE LA TESIS**

### **HIPOTESIS**

## 1- OBJETIVOS DE LA TESIS

Cuando se utilizan métodos tradicionales de estadiaje pre-operatorios, en el CPCNP, el 10% de las operaciones arrojan toracotomías exploradoras sin resección tumoral, debido a la afectación ganglionar mediastínica avanzada (N) no detectada previamente en el estadiaje clínico.

Podemos establecer siguiendo los datos publicados a nivel internacional, que entre el 25-35% de las resecciones quirúrgicas aparentemente curativas son innecesarias, por rápida recidiva tumoral.

La cirugía puede ser considerada fútil o innecesaria en el 45% de los pacientes operados, porque el estadio de la enfermedad es más avanzado, que el sospechado pre-operatoriamente.

Es necesario desarrollar métodos, no invasivos preferentemente, que hagan más fehaciente el estadiaje de la enfermedad en el CPCNP.

Las técnicas no invasivas son preferidas a técnicas invasivas por los pacientes y por el coste-efectividad.

Está bien establecido que la estadificación es dudosa cuando utilizamos únicamente técnicas no invasivas.

El uso de una técnica invasiva para el estadiaje del CPCNP no está bien definido.

Por ello pretendemos aproximarnos con esta tesis doctoral, a responder a las siguientes cuestiones planteadas:

- ¿Debería realizarse mediastinoscopia de forma rutinaria en cualquier estadio para confirmar adenopatías sospechosas en imagen?
- ¿El uso de los TAC de última generación mejora la capacidad de definir adenopatías mediastínicas sospechosas de forma no invasiva?
- ¿El uso del PET-TAC mejora la capacidad de definir adenopatías sospechosas de forma no invasiva?
- ¿La incorporación del PET-TAC en el estadiaje del CPCNP, elimina la necesidad del estudio TAC?

- ¿Las nuevas técnicas mínimamente invasivas, tales como el EBUS-TBNA y el EUS-FNA, están cambiando el paradigma del estadiaje invasivo?

El objetivo de esta tesis es conseguir la estadificación correcta de forma no invasiva del CPCNP en nuestro quehacer clínico-asistencial, al objeto de disminuir el número de toracotomías innecesarias. Con ello conseguiremos mejor calidad de vida de los pacientes, además de hacer un uso apropiado de las técnicas que intervienen en el proceso diagnóstico mejorando la relación coste-eficiencia.

Una estadificación estricta es imprescindible para optimizar los resultados del tratamiento propuesto para cada caso clínico individualizado, evitando toxicidad para el paciente durante el estadiaje y mejorar el coste de dicho proceso evitando técnicas invasivas e intervenciones innecesarias

Como objetivos secundarios, demostrar la certidumbre de cada técnica diagnóstica en nuestro entorno clínico en el estadiaje del CPCNP.

## **2- HIPOTESIS**

- 1- Contrastar el valor en la estadificación del CPCNP en nuestro entorno clínico, con la nueva tri-modalidad diagnóstica (TAC, PET-TAC, EBUS-TBNA), o con la bi-modalidad diagnóstica (PET-TAC, EBUS-TBNA) / con relación a solo métodos no invasivos (TAC, PET-TAC) y a métodos invasivos (mediastinoscopia) o intervención quirúrgica, y comparar nuestros resultados con la literatura científica internacional.
  
- 2- Responder si la bi-modalidad diagnóstica PET-TAC, EBUS-TBNA es equivalente en relación a la tri-modalidad (TAC, PET-TAC, EBUS-TBNA)

# **III MATERIAL Y METODOS**

### III- MATERIAL Y METODOS.

#### 1- MATERIAL:

Desde febrero del 2008 a octubre del 2010, los pacientes remitidos al Comité de Cáncer de Pulmón del Hospital de Cruces, con sospecha ó con diagnóstico de cáncer de pulmón (CPNCP), han sido incluidos para este estudio. Todos los pacientes fueron evaluados mediante historia clínica, hemograma, pruebas funcionales hepáticas, renales y pulmonares; radiologicamente mediante radiografía de tórax, TAC torácico incluyendo el tercio superior de abdomen y resonancia magnética (en los casos de patología cerebral concomitante); además del estudio PET-TAC en dos Servicios diferentes de Medicina Nuclear.

Todas las pruebas se presentaron en sesión multidisciplinar, el estadiaje de la enfermedad, resecabilidad tumoral y operabilidad médica fue discutida por los diferentes especialistas que integran el comité de cáncer de pulmón del Hospital de Cruces.

El tumor primario y la estadificación ganglionar era clasificada acorde a los criterios del sistema internacional de estadiaje TNM publicado por Mountain-Dressler (4).

Los pacientes incluidos en éste estudio, fueron candidatos a tratamiento radical quirúrgico como primera opción terapéutica; como segunda opción terapéutica a tratamiento quimio-radioterápico, con intención de rescate quirúrgico posterior.

A todos los pacientes se les había realizado, TAC con contraste, PET-TAC y EBUS, además a dos pacientes se les realizó EUS-FNA. Todas las pruebas se realizaron en un periodo inferior de 6 semanas.

Los criterios de inclusión y exclusión vienen reflejados en la tabla 9.

Criterios de Inclusión	Criterios de Exclusión
Estadios II y III en TAC CPCNP Pacientes susceptibles de tratamiento	Estadios I y IV en TAC Carcinoma de células pequeñas Adenopatías supraclaviculares en TAC ó TAC-PET Pacientes con T4 inoperables Pancoast

**Tabla 9: Criterios de inclusión y exclusión.**

## **1.1- PRUEBAS DE IMAGEN**

### **1.1.1- TAC:**

Todos los pacientes fueron estudiados con MDCT, Brilliance 16 Philips y un VCT 64 light-speed de GE, usándose técnica isotrópica, para TAC en fase arterial (protocolo de 0,75 mm y 0,625 mm de grosor de corte), y para la fase venosa (protocolo de 1,5 mm y 1,25 mm de grosor de corte), en ambos casos con un pitch de 1,375. El protocolo de scan es de 120 Kv con modulación automática de mAs. El contraste intravenoso utilizado fue Iomeprol 300, e introducido por vena antecubital, a un flujo de 4-5 cc/segundo, el volumen empleado fue de 120 cc para pacientes hasta 80 Kg. y de 150 cc para pacientes de > 80 Kg. El inicio del scan se produce cuando se alcanza el umbral de densidad en cayado aórtico (bolus-tracking y smart-prep). La reconstrucción de la imagen se realizó con kernels de mediastino y pulmón (B30f y B80f). Las secciones axiales se realizaron con un grosor de 1,5 mm y 1,25 mm, las reconstrucciones MPR (coronales-sagitales) se realizaron con un grosor de 2,5 mm; presentación en ventana de mediastino-abdomen (W400, L40) y ventana de parénquima pulmonar (W1500, L-250). Los estudios son almacenados en PACS y se guardó en un CD por paciente.

La valoración de la prueba se realizó por radiólogos en las estaciones de trabajo (WS advantage con software 4.4 y 4.5). Todos los estudios abarcaron un territorio desde hioides hasta palas ilíacas, estudiándose el territorio visceral abdominal en 2 fases (arterial y venosa). Los radiólogos no conocían los resultados del EBUS-TBNA, ni del PET-TAC; realizaron el estadiaje, acorde a los criterios de Webb y cols (35) y el sistema internacional de estadiaje (4).

Los criterios radiológicos utilizados para evaluar los ganglios linfáticos fueron los siguientes:

- a- Criterios de malignidad:
  - eje corto ganglionar > 10 mm
  - ganglios > 20 mm considerados Bulky
  - extensión extracapsular ganglionar
- b- Criterios de benignidad:
  - eje corto ganglionar < 10 mm
  - la presencia de calcio-grasa ganglionar

### 1.1.2- PET-TAC:

Todos los pacientes fueron estudiados con dos equipos híbridos PET-TAC, un Biograph LSO (Siemens Medical solutions) y un Discovery LS (General Electric Medical Systems; Milwaukee, WI).

El protocolo para el estudio consistió en: los pacientes permanecían en ayunas entre 6-8 horas antes de realizar la prueba del PET-CT, se determinaba el nivel de glucosa en sangre, si menor de 200 mg/ml, se inyectaba intravenosamente el radiotrazador con una dosis de 4 MBq/kg de FDG, seguido de una solución de 250cc de ClNa y 20 mg de furosemida.

Para la relajación muscular y minimizar la captación muscular de fondo, se prescribía una gragea de 5 mg de diazepam oral.

La adquisición de imágenes comenzaba 60 minutos después de la inyección de FDG, colocándose al paciente en posición supina con los brazos a lo largo del cuerpo.

En primer lugar, se realizaba un body-TAC para el cálculo de la corrección de atenuación con las siguientes características: 120 Kv, con una dosis efectiva del tubo de 30 Mas, con un pitch de 0,9, colimación de 16 x 1,5 mm, 0,5 segundos de tiempo de rotación, reconstrucción contigua de 5 mm de grosor, el campo de exploración abarcaba desde cabeza a tercio inferior de muslo. No se inyectó ni contraste intravenoso, ni contraste oral.

En segundo lugar se realizaba el FDG-PET scan desde la región órbito-meatal hasta tercio inferior de muslo (consistiendo en 8-9 posiciones de 3 minutos por posición de mesa). Se estudiaban los casos en estaciones de trabajo con software (Siemens Medical Solutions) y eNtegra (General Electric Medical Systems).

El valor de captación estandarizado (SUV) era calculado mediante la siguiente fórmula:

$SUV = \text{decay-actividad corregida en kilobecquerelios / mililitros de volumen tisular} / \text{actividad de FDG inyectada en kilobecquerelios} / \text{peso corporal en gramos}$ .

$$SUV = KBq/ml / MBq / g$$

El SUV se obtenía, localizando la lesión en la región de interés (ROI), y se tomaba como valor, el SUV máximo de dicha región de interés.

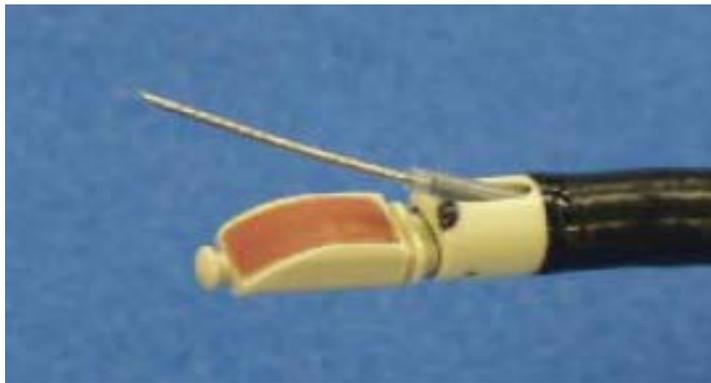
Hemos considerado como valor patológico de SUV,  $> 2,5$  en la lesión o región de interés.

El estudio PET-TAC era analizado por especialistas en medicina nuclear, siendo en todos los casos el estudio PET-TAC, posterior a la realización del TAC, y previo a la realización del EBUS/TBNA.

## **1.2- PRUEBA DIAGNOSTICA**

### **1.2.1- EBUS-TBNA**

La ecografía endobronquial (EBUS) se realizó con un eco-broncoscopio lineal (XBF-UC260F-OL8; Olympus; Tokio, Japón) con sonda convex, recubierta con un balón inflable con suero, de 7,5 Mhz (imagen 3). El ángulo de visión era de 90°. La imagen es analizaba con un Olympus procesador de ultrasonidos (EU-C60).



**Imagen 3: cabeza de eco-broncoscopio; la aguja sobresale a través del canal de trabajo oblicua 20°.**

Las exploraciones eran realizadas por un neumólogo, entrenado en el estudio y con una elevada experiencia (más de 1000 estudios realizados).

El procedimiento se realizaba con anestesia local (lidocaina) y sedación mediante la toma de un comprimido de midazolam 5 mg, realizándose la prueba con el paciente consciente.

El procedimiento consiste una vez preparado el paciente en introducir el endoscopio a través de la boca, se pasan las cuerdas vocales, y se llega hasta la carina; cuando se usa el balón éste es parcialmente inflado con 0,5 ml de suero. Se exploran sistemáticamente las estaciones ganglionares paratraqueales derechas-izquierdas, hiliares e infracarinales. Todos los ganglios con un tamaño entre 5-10 mm son analizados y

puncionados, los ganglios < 5 mm de tamaño son considerados normales (73).

Los ganglios y su localización eran clasificados acorde al sistema internacional de estadiaje (4). Cada ganglio era puncionado entre una y cuatro veces con una aguja de 22 gauges (NA-201SX-4022; Olympus).

Por cada estación ganglionar se usa una sola aguja, para evitar una posible contaminación en otra estación ganglionar y siguiendo el siguiente orden de mapeo ganglionar. En primer lugar se puncionan los ganglios correspondientes al nivel N3, posteriormente los ganglios del nivel N2 y finalmente los ganglios del nivel N1.

En nuestro caso durante la exploración, siempre estaba presente un citólogo experimentado, y en todos los casos se realizó con la técnica ROSE (rapid on site evaluation). El aspirado de la aguja es teñido inmediatamente y analizado por el citólogo in situ, lo que evita sucesivas punciones espúreas, acorta el tiempo de la exploración y evita los riesgos de complicaciones.

El citólogo determina que la muestra obtenida es positiva (células malignas presentes), negativa (linfocitos presentes y no células malignas) ó indeterminada; en los dos últimos casos, se realizan un mínimo de 3 punciones por estación nodal.

Cuando se utiliza el término "sospechoso de malignidad" y se habían realizado 3 punciones ó mas, hemos considerado la muestra positiva; si el término era "no suficiente muestra, ó no diagnóstico" considerábamos la muestra como negativa.

La muestra es posteriormente analizada de forma sistemática en el Servicio de Anatomía Patológica; en todos los casos se intentó la obtención de cito-bloque para análisis posterior de cada muestra.

En el momento de la exploración el neumólogo y el citólogo conocían el informe de los hallazgos del TAC y PET-TAC, que describía las localizaciones ganglionares; no tuvieron acceso a las imágenes en un número indeterminado de casos, dado que el EBUS se practicaba en otro centro.

## **2- METODO**

### **2.1- METODO DEL ANALISIS DE RESULTADOS**

Para cada una de las pruebas diagnósticas utilizadas, TAC, PET-TAC y EBUS, los ganglios linfáticos eran estadiados de forma individual en sus diferentes niveles y presencia o no de afectación en: N0, N1, N2 y N3.

Los resultados de cada modalidad diagnóstica, fueron comparados con el estadiaje final anatómo-patológico, obtenido tras la resección quirúrgica y la disección linfática mediastínica.

En los casos de diagnóstico previo, de N3 ó N2 confirmados mediante EBUS-TBNA; la resección quirúrgica no se realizó, al no existir indicación y dando por bueno el estadiaje realizado.

Para el análisis estadístico, hemos asumido como positivo (afectación ganglionar positiva de malignidad), los hallazgos positivos del EBUS-TBNA y se han considerado como verdadero positivo; aunque falsos positivos han sido publicados en la literatura científica (74).

En la práctica clínica y en grupos de investigación, no se acepta la necesidad de confirmar los estudios positivos con EBUS-TBNA, con una resección quirúrgica posterior.

Para el análisis estadístico se considera ganglio positivo para malignidad, el que presentaba células tumorales en EBUS-TBNA, EUS-FNA, en mediastinoscopia y en resección quirúrgica (siendo ésta última realizada en toracotomía y disección linfática).

En la comparación entre TAC y PET-TAC se ha considerado el estadiaje TNM obtenido en cada prueba en el momento de su realización, con el estadiaje final TNM clínico-patológico.

Las variables categóricas se han descrito mediante tablas de frecuencia y porcentajes; y las variables continuas mediante la media y la desviación típica.

La comparación de proporciones entre variables categóricas, se han realizado mediante el test estadístico de Chi-cuadrado ó sus correspondientes correcciones, cómo la de Fisher cuando las frecuencias esperadas son  $< 5$ .

Se ha calculado la sensibilidad y especificidad así como los valores predictivos negativos y positivos para las pruebas TAC, PET-TAC y EBUS y para las combinaciones de éstas.

Los análisis se han realizado con el programa estadístico SPSS versión 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

### 3- RESULTADOS OBTENIDOS

Entre enero de 2008 y diciembre de 2010 se han incluido 201 pacientes (n = 201), a todos se realizaron las tres pruebas (TAC, PET-TAC y EBUS-TBNA), de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión expuestos en la tabla 9, con un tiempo total de estudio inferior a 6 semanas.

#### 3.1- EDAD, SEXO y ANATOMÍA PATOLÓGICA

El rango de edad en nuestro estudio varía entre 39-82 años, de los cuales 164 eran varones (81,6%) y 37 mujeres (18,4 %). En todos ellos se obtuvo diagnóstico histológico (100%); y en 110 casos fueron intervenidos obteniéndose la muestra en el acto quirúrgico (59,7%). La anatomía patológica de todos los casos (201 casos) se encuentra resumida en la tabla 10.

Tipo histológico	Frecuencia	Porcentaje
Adenocarcinoma y bronquioalveolar	104	51,7
Epidermoide	76	37,8
Células grandes	13	6,5
Sarcomatoso	1	0,5
Carcinoide	2	1
Carcinoma	4	2
Indeterminado	1	0,5
Total	201	100

Tabla 10: Anatomía patológica de nuestra serie

#### 3.2- RESULTADOS PRUEBAS DE IMAGEN

##### 3.2.1- TAC

Todas las exploraciones se realizaron con contraste.

**Tumor (T):** El tamaño del tumoral era > 3 cm en 117 casos (58,2%); la localización periférica en 149 casos (74,1%), central en 47 casos (23,4%); se asociaron a la presencia de neumonitis en 35 casos (17,4%); y en 5 casos no se encontró tumor.

**Adenopatías (N):** El número de adenopatías se describen según las localizaciones ganglionares (número) y frecuencia (tabla 11).

Nº de estaciones	Frecuencia	Porcentaje
1	56	27,9
2	77	38,3
3	34	16,9
4	21	10,4
5	5	2,5
6	6	3
7	2	1
total	201	100

**Tabla 11: número de estaciones ganglionares por paciente, TAC.**

Las estaciones más frecuentes afectas fueron las paratraqueales (2R-2L-4R-4L) 54% y la estación infracarinal (7) 79%. En 16 pacientes 8%, se encontró afectación en la estación 5 (ventana aorto-pulmonar) y no se encontraron adenopatías en cadenas 8R, 8L y 9R, 9L (paraesofágicas y ligamento pulmonar).

Se midieron todas las adenopatías en su diámetro transversal menor, y consideramos patológicas, aquellas con diámetro > 10 mm (tabla 12).

Tamaño ganglionar	Frecuencia	Porcentaje
0-5mm	39	19,4
5-10mm	56	27,9
>10mm	89	44,3
bulky	17	8,5
Total	201	100

**Tabla 12: tamaño de las adenopatías TAC.**

Encontramos en la serie estudiada, la presencia de calcio en adenopatías en 15 casos (7,5%), la presencia de grasa en adenopatías en 4 casos (2%), y extensión extracapsular en 8 casos (4%).

### 3.2.2- PET-TAC

En nuestra serie hemos considerado nivel de corte patológico, o maligno un SUV > 2,5.

**Tumor (T):** Los hallazgos se encuentran presentados en la tabla 13.

SUV T	Frecuencia	Porcentaje
0	10	5
0-2,5	8	4
2,5-5	29	14,4
5-10	99	49,3
>10	55	27,4
Total	201	100

**Tabla 13: Porcentaje y frecuencia del SUV en la T.**

**Adenopatías (N):** El número de adenopatías visibles en el PET-TAC, se describen en las estaciones ganglionares (número) y frecuencia en la tabla 14.

Nº de estaciones	Frecuencia	Porcentaje
0	5	2,5
1	75	37,3
2	63	31,3
3	27	13,4
4	18	9
5	5	2,5
6	5	2,5
7	3	1,5
Total	201	100

**Tabla 14: número de estaciones nodales por paciente en PET-TAC.**

**Densidad Ganglionar / Densidad Vena Cava Superior:** Dado que en nuestra serie se realizó el PET-TAC sin contraste, analizamos las variables de densidad de los ganglios con respecto a la vena cava (tabla 15).

Densidad ganglio / vena cava	Frecuencia	Porcentaje
Ninguna	6	3
Igual	155	77,1
Mayor	34	16,9
Menor	6	3
Total	201	100

**Tabla 15: Relación de densidad ganglio / vena cava por paciente.**

**ADENOPATIAS: Niveles de SUV** en la misma estación nodal, que estudiamos densidad ganglio / vena cava (tabla 16).

SUV	N	Frecuencia	Porcentaje
0		35	17,4
0-2,5		43	21,4
2,5-5		60	29,9
5-10		51	25,4
>10		12	6
Total		201	100

**Tabla 16: SUV de la N por estación nodal.**

El PET-TAC localizó en 18 casos (9%), la estación ganglionar 5 (ventana aorto-pulmonar).

El PET-TAC estableció la presencia de metástasis en 12 casos (6,4 %) no detectadas en TAC; siendo las localizaciones: glándulas suprarrenales en 3 casos y en esqueleto óseo 9 casos.

### 3.3- PRUEBAS DIAGNOSTICAS

#### 3.3.1- EBUS-TBNA

**Tumor (T):** El EBUS de los 47 tumores centrales de nuestra serie, localiza la T en 19 casos.

**Adenopatías (N):** El número de adenopatías por estaciones ganglionares y el tamaño de las mismas se presentan en las tablas 17 y 18.

Nº de estaciones	Frecuencia	Porcentaje
0	4	2
1	59	29,4
2	81	40,3
3	30	14,9
4	19	9,5
5	4	2
6	3	1,5
7	1	0,5
Total	201	100

**Tabla 17: número de estaciones ganglionares por EBUS**

Tamaño ganglionar	Frecuencia	Porcentaje
0	2	1
0-5mm	16	8
5-10mm	78	38,8
>10mm	83	41,3
bulky	22	10,9
Total	201	100

**Tabla 18: tamaño de las adenopatías por EBUS**

El EBUS objetiva o detecta la estación nodal 5, solo en 2 casos (1%), ambos con adenopatías grandes (bulky).

**EBUS-ROSE:** todos los pacientes de nuestra serie que se realiza un estudio con EBUS, lo llevamos a cabo en presencia del citólogo, y los resultados de la calidad de obtención de muestra diagnóstica (ROSE) se presentan en la tabla 19.

EBUS –ROSE	Frecuencia	Porcentaje
Positivo	186	92,5
Indeterminado	15	7,5
Total	201	100

**Tabla 19: muestra válida en EBUS-ROSE**

**ESTADIAJE ADENOPATICO con EBUS:** Los resultados del estadiaje adenopatico (N) con el EBUS se presentan en la tabla 20.

Estadiaje N	Frecuencia	Porcentaje
N0	101	50,2
N1	12	6
N2	75	37,3
N3	13	6,5
Total	201	100

**Tabla 20: Estadiaje de la N con el EBUS.**

### 3.3.2- EUS-FNA

En nuestra serie se realiza en solo 2 casos, uno para confirmar malignidad a nivel de la estación ganglionar 5, y otra para confirmar metástasis en suprarrenal izquierda; en ambos casos fueron positivos.

### 3.3.3- MEDIASTINOSCOPIA

En nuestra serie se practicó mediastinoscopia en 8 casos, de los cuales 4 casos fueron negativos para tumor, 1 caso positivo para tumor y en 3 casos material insuficiente.

### 3.4- RESUMEN DEL ANALISIS ESTADISTICO DE LOS RESULTADOS

**ADENOPATIAS:** El TAC es la prueba que delimita más estaciones ganglionares, en nuestra serie fueron 471; el EBUS delimita 432 y el PET-TAC 416.

**ESTADIAJE TNM:** En la relación del estadiaje TNM obtenido con el TAC y el clínico-patológico final, el número de casos falsos positivos fueron 35 y los falsos negativos de 21 (tabla 20).

Tabla de contingencia ESTAD_TACrec * ESTAD_APrec				
Recuento		ESTAD_APrec		Total
		negativo	positivo	
ESTAD_TACrec	negativo	36	21	57
	positivo	35	109	144
Total		71	130	201

**Tabla 20: Tabla de contingencia TAC/ TNM final**

La sensibilidad (S) es la capacidad de la prueba para detectar la enfermedad es en nuestro caso del 83,8%; la especificidad (E) es la capacidad de la prueba para descartar la enfermedad en casos sanos, en nuestro caso fue del 50,7%; el valor predictivo positivo (VPP) es la probabilidad de tener positivo en AP si el estadiaje ha sido positivo en el TAC en nuestro caso fue del 75,7%; y el valor predictivo negativo (VPN) es la probabilidad de que un resultado negativo en el TAC, sea negativo en AP en nuestro caso fue del 63,2%.

Cuando analizamos los resultados del PET-TAC (TNM) encontramos 20 falsos positivos y 14 falsos negativos (tabla 21).

Tabla de contingencia ESTAD_PET-TAC rec * ESTAD_APrec				
Recuento		ESTAD_APrec		Total
		negativo	positivo	
ESTAD_PET-TAC rec	negativo	51	14	65
	positivo	20	116	136
Total		71	130	201

**Tabla 21: Tabla de contingencia PET-TAC/ TNM final.**

Los valores de S, E, VPP y VPN fueron del 89,2%, 71,8%, 85,3% y 78,5% respectivamente.

Los resultados del EBUS, son comparados con la N del estadiaje final clínico-patológico, encontramos 1 falso positivo y 31 falsos negativos (tabla 22).

Tabla de contingencia ESTAD_EBUSrec * ESTAD_APrec				
Recuento		ESTAD_APrec		Total
		negativo	positivo	
ESTAD_EBUSrec	negativo	70	31	101
	positivo	1	99	100
Total		71	130	201

**Tabla 22: Tabla de contingencia del EBUS-TBNA/TNM final**

Los valores de S, E, VPP y VPN fueron del 76,2 %, 98,6%, 99% y 69,3% respectivamente.

El SUV > de 2,5, tanto para la T como para la N, en nuestra serie ha presentado una  $p = 0,008$ . La relación de densidad adenopatía/vena cava presenta una  $p < 0,001$  para benignidad. En el PET-TAC no hemos encontrado relación significativa entre el SUV de la T y de la N para los casos individualizados.

En el TAC la presencia de grasa y calcio han presentado una  $p = 0,006$  y  $p = 0,008$  para benignidad. La presencia de extensión extracapsular que reconoce como malignidad es de  $p = 0,028$ .

En EBUS, la positividad para malignidad ha presentado  $p < 0,001$ .

Los resultados de las tres modalidades fueron analizados mediante el test de chi cuadrado para la predicción de la N presentaba una  $p < 0,0001$ .

Los resultados de las tres pruebas se encuentran en la tabla resumen 23.

	TAC	PET-TAC	EBUS	TAC-EBUS	PET-TAC-EBUS	TAC-PET-TAC-EBUS
Proporción falsos positivos	49,3	28,2	1,4	49,3	28,2	12,7
Proporción falsos negativos	16,2	10,8	23,8	6,2	6,2	12,3
Sensibilidad	83,8	89,2	76,2	93,8	93,8	87,7
Especificidad	50,7	71,8	98,6	50,7	71,8	87,3
Valor predictivo positivo	75,7	85,3	99	77,7	85,9	92,7
Valor predictivo negativo	63,2	78,5	69,3	81,8	86,4	79,5

**Tabla 23: Resumen de resultados**

# **IV                      DISCUSIÓN**

## DISCUSIÓN

Para el tratamiento correcto del cáncer de pulmón CPCNP, diferenciando estadios quirúrgicos de no quirúrgicos, un estadiaje seguro es esencial para planificar el tratamiento efectivo en cada caso y optimizar su supervivencia.

Cuando no hay metástasis a distancia (M), la exacta evaluación ganglionar (N) es imprescindible, debido a su impacto en la decisión terapéutica.

Y es que el estadiaje determina los candidatos susceptibles de tratamiento quirúrgico con intención curativa, y por tanto la máxima supervivencia, según el estado del arte actual.

La tasa de toracotomías innecesarias, como resultado de una estadificación incierta, principalmente en los estadios II y III, siendo estos la presentación más frecuentes, alcanza en la actualidad el 40% de los casos según diferentes estudios publicados (46, 73,74).

El procedimiento ideal de estadificación diagnóstica clínica (cTNM) se calcula y se compara en la literatura científica, aplicando los parámetros de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, debiendo movernos, en nuestra clínica diaria, con cifras similares a otros centros siguiendo las guías internacionales de actuación, interviniendo quirúrgicamente solo en los casos indicados, lo que lleva a evitar intervenciones innecesarias con una mejor calidad de vida del paciente, y cumplir una buena relación coste-efectividad en la actividad asistencial (77).

Los procedimientos para la estadificación ganglionar en la actualidad, pueden ser divididos en estrategias no-invasivas e invasivas.

Las técnicas invasivas pueden ser divididas en quirúrgicas y no-quirúrgicas (mínimamente invasivas).

El TAC de tórax y tercio superior de abdomen es realizado en todos los pacientes con CPCNP. Con su excelente detalle anatómico, los modernos TAC-MDCT, es la mejor elección para delimitar la T (relación del tumor con las cisuras, mediastino, pleura y pared torácica), debiendo tener parámetros incuestionables para excluir a los pacientes quirúrgicos en base únicamente a criterios radiológicos con TAC.

En cuanto a la afectación ganglionar (N), el TAC realizado con contraste, tiene una alta sensibilidad para detectar adenopatías; pero la aplicación clínica es de baja especificidad, debido a que adenopatías de pequeño tamaño pueden contener células tumorales (ganglios metastáticos) y adenopatías grandes (no contener células tumorales) y por tanto son ganglios benignos o N(-) (73).

Numerosos autores han publicado estudios, usando el tamaño ganglionar como diferencia entre benignidad y malignidad, estableciendo el mismo en el umbral de >10 mm (medido en su eje corto) como criterio de afectación metastásica ganglionar, presentando una sensibilidad del 51% y especificidad del 85% (40, 47,112).

Una evaluación más segura ha sido publicada cuando consideramos diferentes tamaños por las estaciones ganglionares específicas del sistema ATS; por ejemplo, el tamaño de 13 mm en su eje corto, es el límite superior normal en la región subcarinal, precarinal y regiones traqueo-bronquiales (2R, 4R, 2L, 4L, 7) y el tamaño de 10 mm para el resto de las estaciones ganglionares; con éste método, se consigue aumentar la sensibilidad al 69% y la especificidad al 94% (75).

Se ha propuesto otro sistema de medida: el que compara el tamaño de la estación ganglionar, que sigue la ruta de drenaje linfático del tumor, con el tamaño del resto de las estaciones nodales; cuando el tamaño del ganglio sospechoso mide más de 5mm que el resto de los ganglios, se considera maligno; y se reducen los falsos positivos (76).

El TAC sirve de ayuda, porque localiza la estación ganglionar sospechosa, y permite escoger la técnica más apropiada para la toma de biopsia.

Los métodos no-invasivos como el TAC y el PET son la exploración de elección; pero tienen una limitación según los estudios publicados en la sensibilidad, especificidad de la prueba realizada y presentan variabilidad inter-observador (40, 56).

Djamena y cols (78) realizan un meta-análisis, el cual incluye 29 estudios (2226 pacientes) desde 1990-1998, para evaluar la seguridad del TAC en el estadiaje del mediastino en el cáncer de pulmón; y sólo aceptaban que los estudios hubiesen sido realizados con TAC de tercera o cuarta generación. Los resultados del meta-análisis estableció una sensibilidad del 60% y una especificidad del 77%.

En una revisión sistemática de la utilidad del PET en el estadiaje de los ganglios linfáticos mediastínicos en el cáncer de pulmón, Toloza y cols, (47) incluyeron 18 estudios (1045 pacientes), obteniendo una sensibilidad del 84% y una especificidad del 89%; concluyendo que el PET, tampoco alcanzaba un nivel de seguridad suficiente, que eliminase pruebas complementarias más invasivas.

Siguiendo la literatura científica, se puede afirmar que la estadificación del carcinoma de pulmón ha mejorado con el uso del PET y del PET-TAC, esta afirmación es respaldada por un número importante de estudios y meta-análisis donde se demuestra que el PET es superior al TAC en la estadificación del CPCNP (30, 40, 47, 79, 92), siendo la sensibilidad y el valor predictivo negativo, similares a los obtenidos con mediastinoscopia; sin embargo, el valor predictivo positivo y la especificidad del PET son más bajos que los de la mediastinoscopia, debido a que los procesos inflamatorios también captan la FDG. Por ello en caso de positividad en el PET la confirmación histológica resulta necesaria para demostrar la afectación ganglionar.

Ambas pruebas (TAC y PET-TAC) son condicionalmente dependientes, proporcionan información complementaria, y su valor diagnóstico reside principalmente en el valor predictivo negativo, que combinados en paralelo alcanza el 98% (79).

Por tanto, en la afirmación en el estadiaje clínico, la ausencia de afectación mediastínica, resulta evidente la ventaja de la asociación de TAC y PET (30, 80, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 107, 110, 111).

En el estudio PET, el SUV es calculado (por la relación de la actividad en el tejido con la caída de la actividad corregida en el paciente normalizada con el peso del paciente); siendo considerado, punto de corte de benignidad un valor de  $SUV < 2,5$  (40, 44, 54, 78, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 106, 110, 111); este es un criterio cuantitativo, lo que reproduce una mejor valoración inter-operador de la captación de 18 FDG por el tumor.

Otros equipos hacen una valoración cualitativa del SUV: análisis del SUV medio (en la región de interés se calcula el SUV máximo y el SUV medio); y de la relación SUV máximo/SUV hepático, obteniéndose este último del valor medio, a partir de la distribución homogénea de la radiactividad en el hígado.

Tournoy y cols. comparan estos dos criterios y el SUV máximo para el análisis de los ganglios intratorácicos, la precisión del PET-TAC era

idéntica utilizando estos tres criterios (99) de forma indistinta; en nuestro estudio hemos utilizado el método cuantitativo con  $SUV > 2,5$  como criterio de malignidad, siguiendo lo publicado en la literatura científica (40, 44, 54, 78, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 106, 110, 111).

El PET-TAC se ha demostrado superior al PET sólo, en la literatura científica. Con el PET-TAC se estadía correctamente en el 88% de los pacientes comparados con el 40% cuando se utiliza el PET sólo. Con respecto a la detección de afectación de las diferentes estaciones ganglionares mediastínicas (N) el PET-TAC identifica correctamente la N en un 81% de pacientes comparados con el 49% del PET solo (30, 64, 65, 92, 100, 107).

La mejora en la estadificación del nivel ganglionar mediastínico y en especial el N2 obtenida por el PET-TAC ha planteado dos problemas: primero, si la especificidad del PET-TAC para identificar la enfermedad ganglionar no alcanza el nivel de confianza suficientemente elevado, ya que presenta unas tasas de falsos positivos próximos al 10%, y por tanto es necesario, para establecer la indicación quirúrgica correctamente, la confirmación biopsica, en casos PET-TAC positivo a nivel mediastínico y no evidencia de enfermedad extratorácica. En segundo lugar en los casos con confirmación histológica y PET positivo, si tras el tratamiento de inducción se negativiza el PET-TAC y también serían candidatos a cirugía precisarían de una mediastinoscopia (81).

En el año 2007 la ACCP (29) sugirió que los pacientes con ganglios afectos en TAC ó PET, debían confirmarse la afectación tumoral con procedimientos invasivos.

La mediastinoscopia es considerada el "gold-standard" para la confirmación histológica ganglionar (82, 92, 101, 104). La sensibilidad de la mediastinoscopia es del 80%, aunque tiene un 2% de morbilidad y una mortalidad del 0,08%, es un procedimiento quirúrgico, lo que incrementa el coste de la estadificación para el paciente y el sistema sanitario (44, 46, 47, 49, 83, 101).

El uso del PET-TAC como estadiaje preoperatorio del CPCNP reduce el número de toracotomias al detectar enfermedad avanzada, así mismo se valora como número de toracotomías prescindibles, aquellos casos en los que el paciente recidiva ó muere antes de los 12 meses de la cirugía (91).

Ante esta situación de dificultad de estadificación ganglionar a nivel mediastínico, se han incorporado a la clínica otros procedimientos

alternativos a la mediastinoscopia, menos invasivos como la TBNA, EUS-FNA y el EBUS-TBNA como una alternativa potencial.

En el año 2005 (84) un meta-análisis, publicaba que la especificidad de la TBNA era del 99%; pero la sensibilidad era muy baja del 39%.

En el año 2007 (85) el EUS-FNA, en otro meta-análisis de 1201 pacientes, publicaba que la especificidad era del 97% y la sensibilidad del 83%; señalando que obtenían mejores resultados cuando el EUS-FNA era usado para confirmar las metástasis ganglionares sospechosas en TAC.

En el año 2009 otro meta-análisis (86) publicaba que el EBUS-TBNA presentaba una especificidad del 100% y una sensibilidad del 93%, ya expuestos en otros estudios (54, 74, 87, 88, 92, 96, 108, 109, 110, 111).

En todos estos estudios, se vio un subgrupo de pacientes donde el análisis de la sensibilidad se incrementaba del 76 al 94%, cuando el estudio EBUS se realizaba con pacientes seleccionados, y clasificados como estudios ganglionares positivos en el TAC ó PET-TAC.

Siguiendo las recomendaciones de la AACP (44), aconsejaban realizar procedimientos invasivos ante la presencia de ganglios patológicos en el TAC ó en el PET-TAC.

La razón se basaba en la heterogeneidad de la variabilidad de la sensibilidad encontrada en el estudio, y la explicación se sostenía en que el EBUS es una técnica operador dependiente, y también en el número de punciones realizadas en la obtención de la muestra, aconsejando la realización de un mínimo de tres punciones por estación ganglionar (55).

En el estudio de Herth y cols (88) con una muestra de 111 pacientes. Estadio I, con ganglios de tamaño normal en TAC y PET-TAC negativo; fueron biopsiados 156 ganglios con un tamaño entre 5-10 mm, y encontraron ganglios afectados de tumor en 9 pacientes; concluyendo que los pacientes con estadio I de CPCNP y PET-TAC negativo, podrían beneficiarse en la estadificación prequirúrgica definitiva mediante EBUS-TBNA, es decir con técnicas no invasivas, aunque en éste estudio el EBUS se realizó con anestesia general.

Todo lo anterior ha permitido establecer la afirmación, que la afectación ganglionar puede ser fehacientemente confirmada por técnicas eco-endoscópicas; pero cuando la sospecha de enfermedad ganglionar TAC o PET-TAC se acompaña de la negatividad de estas pruebas EBUS-TBNA,

la exploración mediastinoscópica sigue resultando imprescindible para la estadificación prequirúrgica (80, 88, 104).

El EBUS-TBNA es una herramienta semi-invasiva que permite explorar el mediastino, e incrementa el número de pacientes con cáncer de pulmón correctamente estudiados. El EBUS-TBNA y el EUS-FNA han sido evaluados como alternativos a la mediastinoscopia y han demostrado su valor en eliminar toracotomías prescindibles (74, 89, 92, 106, 108, 109, 110, 111, 138).

El EBUS-TBNA tiene ventajas sobre la mediastinoscopia, se realizan en pacientes ambulatorios y tienen muy bajo riesgo asociado de morbilidad y mortalidad. El EBUS-TBNA evita el riesgo de la anestesia general y las complicaciones quirúrgicas específicas de la mediastinoscopia que incluyen daño en nervios (recurrente laríngeo y vago), vasos (troncos supra-aórticos, aorta y vena cava) e infección del 0,1% (46, 47).

Las complicaciones con el EBUS-TBNA no son significativas y no aparecen en los estudios publicados, además no se han comunicado eventos adversos asociados al procedimiento (54, 74, 89). La mediastinoscopia presenta una morbilidad del 2-3% y una tasa de mortalidad del 0,8% (44, 47, 104) como ya hemos comentado anteriormente.

El EBUS-TBNA puede acceder a estaciones ganglionares que resultan dificultosas ó imposibles de acceder por mediastinoscopia cervical de rutina, especialmente la estación ganglionar subcarínica posterior (nivel 7) y las estaciones ganglionares hiliares (niveles 10-11).

Cuando el EBUS-TBNA se combina con el EUS-FNA, el rango de estaciones nodales accesibles a biopsia se amplía e incluye todas las estaciones ganglionares excepto el nivel prevascular (nivel 6).

Ganglios linfáticos de hasta 4mm de tamaño (88, 102, 103, 109) son localizados y biopsiados con resultados satisfactorios (linfocitos sin células malignas ó con células malignas presentes).

El EBUS-TBNA en tiempo real permite un control de la punta de la aguja y de su localización en la zona diana, algo que falta en la TBNA convencional lo que disminuye las posibles complicaciones vasculares asociadas a la TBNA (111); cuando se localiza la punta de la aguja de biopsia en la vecindad de estructuras vasculares, el broncoscopista la retira como medida preventiva.

Una limitación del EBUS-TBNA es el potencial resultado falso positivo, por contaminación de áreas citológicamente positivas, incluyendo ganglios linfáticos y vía aérea. Esto se corrige, comenzando el muestreo ganglionar en la estación ganglionar más alta en relación al tumor primario y progresando la secuencia de biopsias de mayor a menor estadio; con esta secuencia se minimiza la aparición de falso positivo, por contaminación de una muestra de nivel inferior de estadio.

El calibre de la aguja (22 gauges) es otra potencial limitación del EBUS, de hecho el calibre interno es de 21 gauges; pero se obtienen muestras biópsicas y no sólo citológicas, sobre todo cuando las adenopatías son secundarias a sarcoidosis (90).

El EBUS-TBNA es particularmente útil en la prevención de toracotomías innecesarias al identificar pacientes como verdaderos estadios III más que estadios I ó II; ya que sólo la presencia de M1 o N3 altera la decisión quirúrgica (92, 106, 108, 138).

Hay dos claras situaciones clínicas en que el EBUS-TBNA tiene ventajas sobre la mediastinoscopia; la primera, es aquella que descarta la afectación N1 y el paciente no es candidato a lobectomía por comorbilidades o VEMS insuficiente; pero si es candidato a una resección en cuña o tributario de radioterapia radical; la otra, es la de aquellos pacientes que son (N2) resecables (una sola estación ganglionar afectada y no bulky); o pacientes no quirúrgicos de inicio, que después del tratamiento de inducción, y tras respuesta, pasa a afectación ganglionar negativa (N0). En estos casos, la mejor opción es confirmar la afectación ganglionar N2 con EBUS en primer lugar, y tras la respuesta ganglionar clínica (N0), acreditar pN0 con mediastinoscopia; y no tener que hacer las dos estadificaciones mediante mediastinoscopia, dado que la re-mediastinoscopia comporta una mortalidad del 1% y un 4% de morbilidad mayor, incluyendo hemorragia y biopsia pulmonar inadvertida, con una sensibilidad del 71% (104, 105).

En la actualidad la combinación de EBUS-TBNA y EUS-FNA hace accesible la totalidad de estaciones ganglionares mediastínicas, y es superior al estadiaje quirúrgico mediante mediastinoscopia en la detección de afectación ganglionar.

Por otro lado el EBUS y el EUS al no requerir anestesia general para la realización del procedimiento, es la opción preferida por los pacientes y

considerado como estudio coste-efectivo muy favorable (137) comparado con el estadiaje quirúrgico (138).

En nuestra tesis, hemos comparado los estudios realizados en la práctica clínica diaria mediante las siguientes pruebas: TAC-MDCT, PET-TAC y EBUS-TBNA para el estadiaje mediastínico en 201 pacientes con cáncer de pulmón potencialmente operables.

La guía de la ATS para el estadiaje del CPNCP, establece el TAC como primera prueba diagnóstica para la evaluación de la afectación ganglionar mediastínica (N). El TAC identifica y determina bien el tamaño tumoral (T); pero es menos seguro para la evaluación de las estaciones ganglionares mediastínicas. El TAC a nivel ganglionar tiene una sensibilidad (S) del 51% y una especificidad (E) del 85% (40, 47, 112); en el meta-análisis de Djamena (78) la S era del 60% y la E del 77% respectivamente; en el estudio de Fristcher-Ravens (96) el TAC presentaba una sensibilidad limitada S (43-81%) y una especificidad pobre E (44-94%).

En nuestra tesis se han realizado las exploraciones con tres modelos TAC-MDCT (16, 40 y 64 detectores), y hemos detectado las siguientes adenopatías: un total de 471 estaciones ganglionares de las cuales el 52,8% de un tamaño >10mm; el 27,9% de adenopatías de un tamaño entre 5-10mm y en 19,4% <5mm.

			S	E	VPP	VPN
Jolly et al	(113)	1991	71	86	69	87
Cole et al	(114)	1993	26	83	26	81
Mc Loud et al	(115)	1992	64	62	44	79
Yokoi et al	(116)	1994	62	80	61	81
Primack et al	(117)	1994	63	86	73	79
Bury et al	(118)	1996	71	81	63	85
Bucceri et al	(119)	1996	64	74	48	84
Gdeddo et al	(120)	1997	63	57	41	76
Vansteenkiste	(121)	1998	75	63	58	78
Suzuki et al	(122)	1999	33	92	56	82
Saunders et al	(123)	1990	20	90	30	84
Marom et al	(124)	1999	59	86	84	63
Takamochi et al	(125)	2000	30	82	30	83
Pieterman et al	(58)	2000	75	66	50	85
Osada et al	(126)	2001	56	93	77	83
Kamiyoshihara	(127)	2001	33	90	46	84
Dunagan et al	(128)	2001	50	87	56	84
<b>Peña</b>		2011	83	50	75	63

**Tabla 24: Sensibilidad y especificidad del TAC.**

La sensibilidad (S) obtenida ha sido del 83,8%, y la especificidad (E) del 50,7%, lo que difiere con las series publicadas, donde hemos incluido nuestra serie al final de la tabla para una más fácil comparación (tabla 24).

La discrepancia observada podemos justificarla por el desarrollo tecnológico del TAC en estos últimos años, la llegada de los TAC- MDCT, ha aumentado la resolución espacial (capacidad de detectar 2 puntos cercanos); nosotros hemos utilizado TAC-MDCT de 16, 40 y 64 detectores, lo que ha permitido detectar ganglios <5 mm (19,4 %), y ganglios entre 5-10 mm (27,9 %). Existe variabilidad inter-observador; y además en muchos casos los ganglios < 10mm se dieron como positivos, porque se localizaron en múltiples estaciones ganglionares. En el 27,9% de nuestra serie encontramos una sola estación linfática afectada.

Podemos decir que con los hallazgos en nuestra serie, el TAC actual con moderna tecnología, es ahora más sensible, alcanzando en nuestra serie el 83,8%.

El TAC actual permite reconstrucciones multiplanares y volumen Rendering (VR), hemos localizado estaciones ganglionares que han servido como guía para los estudios posteriores con EBUS.

En 15 casos que se detectó calcio han resultado benignos al realizar la punción con EBUS; en 4 casos que se detectó grasa dentro de la adenopatía, han resultado benignos al realizar la punción con EBUS. Por otro lado, en nuestra serie encontramos 8 casos con extensión extracapsular ganglionar (4%), y se comprobó mediante punción EBUS su malignidad.

En nuestra serie con el PET-TAC, hemos obtenido una sensibilidad del 89,2% y una especificidad del 71,8%, lo que resulta equivalente a otras series publicadas con una S del 84% y una E del 89% (30, 40, 47, 79, 92). En nuestro trabajo la especificidad obtenida es más baja que los datos recogidos en la literatura, debido a que en nuestro estudio el porcentaje de adenopatías de tamaño <10mm es del 47%; mayor que con los estudios comparados; al tener estos un % más alto de adenopatías mayores. En conclusión podemos afirmar que en nuestra serie el PET-TAC es más sensible y específico que el TAC, y además ha detectado en el 6,4% de los casos la presencia de metástasis, no detectadas por el TAC.

A nivel ganglionar en el mediastino, son frecuentes con el PET-TAC la presencia de falsos positivos, demostrados en muchos estudios que indican la necesidad de confirmar la infiltración tumoral, antes de denegar

el tratamiento quirúrgico (44, 54, 98, 102, 129). En nuestra serie el porcentaje de falsos positivos hallados ha sido el 28,2%, y posteriormente han sido correctamente diagnosticados con el EBUS-TBNA.

El EBUS-TBNA nos ha evitado procedimientos invasivos tales como la mediastinoscopia o la cirugía video-asistida (VATS), siendo nuestros resultados similares a lo publicado por otros autores (44, 54, 98, 102, 129).

El PET-TAC suministra información biológica tisular por la evaluación del consumo de glucosa; pero la captación del trazador FDG no es tumor específico, ya que también capta en procesos inflamatorios y en lesiones benignas (130).

Los falsos positivos del PET-TAC en adenopatías hiliares y mediastínicas están relacionados con el tamaño de los ganglios linfáticos y el volumen de macrófagos en el ganglio (131). En 40 casos de los 57 falsos positivos en nuestra serie, fueron evaluados por el TAC como N2, en base a su tamaño >10mm en su eje corto; estos resultados sugieren que la captación de FDG en adenopatías también deben ser confirmados con biopsia.

En nuestro estudio el PET-TAC ha diagnosticado la presencia de metástasis no sospechadas en 12 casos (6,4%), dato recogido en la literatura por otros autores (60, 63, 65).

El EBUS-TBNA es una forma segura de obtención y evaluación de muestra citológica, que diferencia rápidamente la naturaleza del ganglio linfático entre benigno y maligno.

Cuando se realiza biopsia mediante EBUS, existe la posibilidad de un falso positivo, y cuando se observan células malignas en la muestra es un verdadero positivo; ya que un falso positivo está relacionado con contaminación en el proceso de la punción. Para evitar la contaminación todas las muestras en nuestra serie, se tomaron en la pared bronquial que no presentaba cambios en la mucosa, usando la aguja de 22G que se encuentra recubierta con una vaina interna que es retirada una vez atravesada la pared del bronquio.

En nuestro estudio hemos encontrado 1 falso positivo (1,4%), que fué achacable a la contaminación de la muestra, ya que el tumor se encontraba en la vecindad del ganglio, y como se comprobó posteriormente en la resección quirúrgica.

La realización del EBUS se ha ejecutado con el citólogo presente y aplicando la técnica ROSE. Con ésta técnica, permite realizar menos punciones, ya que ante la positividad para malignidad en la muestra, la exploración se da por finalizada (obteniendo una concordancia del 100% con el informe final). En nuestra serie la media de punciones es de 2,8 que son cifras similares a las de otros autores (44,88, 98, 108).

El número de muestras indeterminadas obtenido ha sido del 7,5%, de las que el 60% fueron no diagnósticas al final en el informe del citólogo, cifras similares a las recogidas por otros autores (108,110).

Una restricción del EBUS-TBNA es su limitado acceso a algunas áreas ganglionares del mediastino, como son las estaciones 5, 6, 8 y 9 (las mismas que también limitan la mediastinoscopia ); pero que son accesibles al EUS-FNA con excepción de la estación ganglionar 6, que es subsidiaria de procedimiento quirúrgico (VATS) o de punción aspiración mediante control de TAC (51, 52)

En nuestro estudio no hemos encontrado adenopatías en las cadenas para-esofágicas y ligamento pulmonar (estaciones ganglionares 8 y 9).

Por el contrario hemos encontrado 16 casos por TAC y 18 casos por PET-TAC, de afectación en la estación ganglionar 5 (ventana aorto-pulmonar) de los cuales, 3 casos (16%) eran afectación única; en 2 de ellos eran afectación bulky (11%) y fueron accesibles al EBUS-TBNA; en el tercer caso se tuvo que realizar EUS-FNA.

Cuando se combinan el EBUS y el EUS, la totalidad de las estaciones ganglionares del mediastino son accesibles como han publicado diferentes autores (88, 102, 110,138).

En nuestra serie el EBUS-TBNA ha presentado una S (76,2%), una E (98,6%) y un VPP del (99%), lo que es semejante a lo publicado por otros autores y queda recogido en la tabla 25 (58. 70, 74, 88, 92, 93).

Tolosa en una revisión de 14 estudios, con 5687 pacientes con cáncer de pulmón, a los que se realizó mediastinoscopia cervical (gold standard), obtuvo una S del 81% (47). En nuestra serie obtuvimos 23,8% de falsos negativos, obteniendo una S del 76,2%, similar a lo publicado.

Los falsos negativos que encontramos en nuestro estudio, estaban localizados en las estaciones ganglionares 2R, 2L, 3, 4R, 4L, 5, 6 y 7.

Estos datos son similares a los encontrados por otros autores (38, 44, 47, 69, 88, 93, 110), y explican la necesidad de una completa estadificación del mediastino, debiendo de incluir más de una modalidad de exploración (EUS-FNA, mediastinoscopia y/o VATS), sobre todo si el PET-TAC es positivo en esa localización.

Autor	Año	Nº pacientes	S	E
Krasnik (132)	2003	11	100	100
Rintoul (133)	2005	18	84,6	100
Vilmann (134)	2005	28	85	100
Yasukufu (54)	2005	108	94,1	100
Herth (88)	2006	502	94	100
Vincent (90)	2008	146	99,1	100
Wallace (106)	2008	138	69	100
Herth (74)	2008	97	88,9	100
Lee (55)	2008	95	93,8	100
Bauwens (135)	2008	90	95,1	100
Ernst (136)	2008	66	88,1	100
<b>Peña</b>	2011	201	76,2	98,6

**Tabla 25: Sensibilidad y especificidad el EBUS.**

Los hallazgos encontrados en nuestra tesis de 201 pacientes con sospecha de cáncer, el TAC presentaba un VPP del 75,7%, el PET-TAC del 85,3% y el EBUS del 99%.

La sensibilidad del EBUS en nuestro estudio es del 76,2%, menor que la del TAC (83,8%) y que el PET-TAC (89,2%); esto lo podemos explicar, debido al avance en la resolución espacial, y que el EBUS ha sido realizado en el último lugar para confirmar las adenopatías sospechosas con muestra histológica.

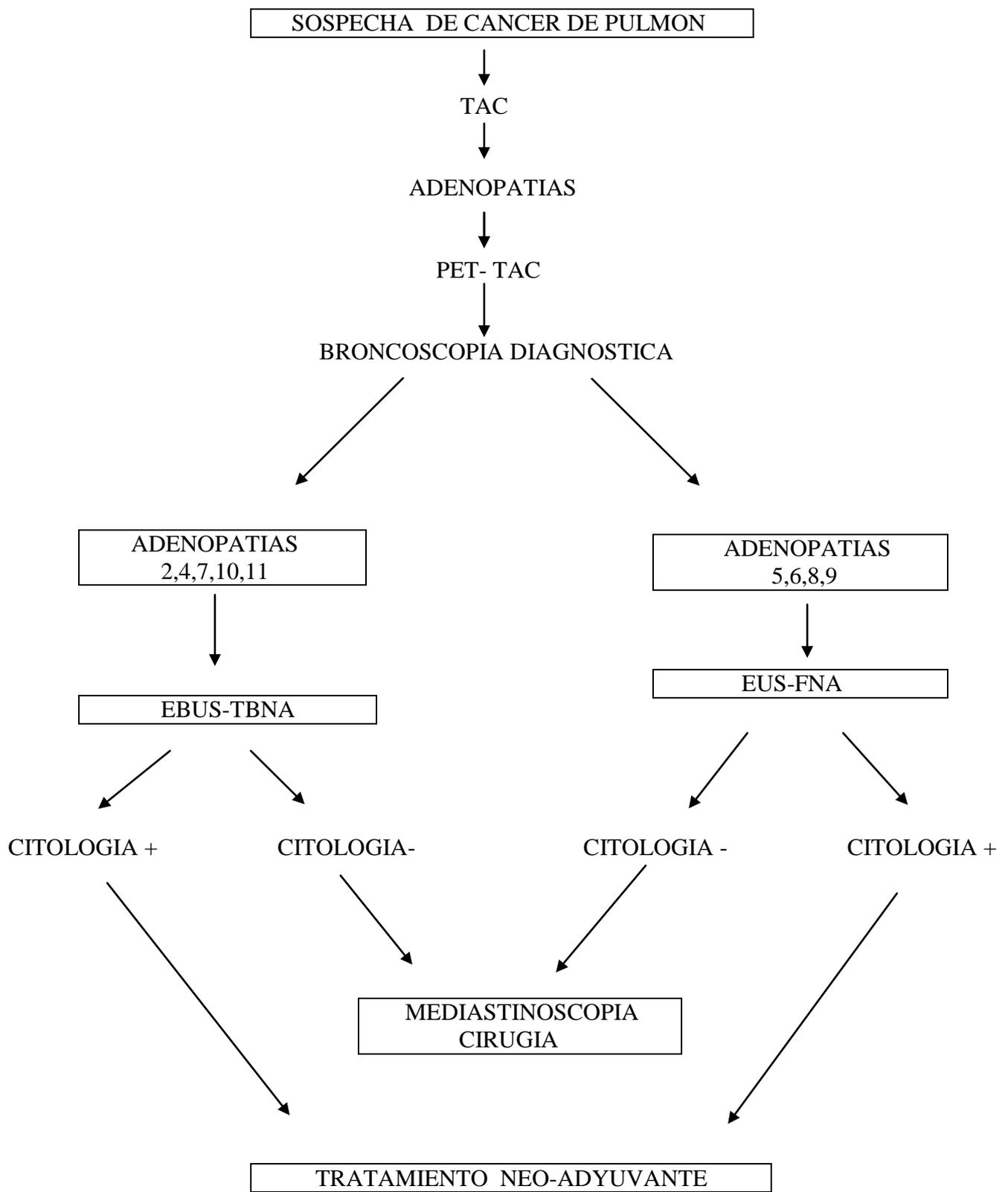
La combinación de los métodos de imagen, supera los resultados individuales de cada técnica, permitiendo compensar las limitaciones de cada una y optimizando los hallazgos positivos.

En nuestra serie, en la bi-modalidad (PET-TAC-EBUS) la sensibilidad obtenida fue del 93,8%, la especificidad fué del 71,8%, el valor predictivo positivo del 85,9% y el valor predictivo negativo fue del 86,4%.

Cuando analizamos la trimodalidad (TAC, PET-TAC y EBUS) obtuvimos una S del 87,3%, la E 87,3%, un VPP del 92,7%, y un VPN del 79,5%; lo que resulta semejante a los datos obtenidos por otros autores (68, 120);

Las técnicas no invasivas de bi-modalidad (PET-TAC, EBUS-TBNA) y/o tri-modalidad (TAC, PET-TAC, EBUS-TBNA) a la luz de los resultados obtenidos, es considerada en nuestra tesis y por otros autores coste-efectiva en comparación con la realización de un estadiaje quirúrgico (137, 138).

Como resumen final del trabajo de esta tesis proponemos el siguiente algoritmo de estadiaje en CPCNP en la práctica clínica.



## **V CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

- 1- Los métodos de imagen TAC y PET-TAC no son seguros en la predicción de afectación ganglionar mediastínica en el CPCNP, es necesario complementar con la realización de EBUS-TBNA para la confirmación histológica y una correcta estadificación.
- 2- El PET-TAC es superior al TAC, en todos nuestros parámetros analizados, además de detectar metástasis extra-torácicas no sospechadas, en la estadificación del CPCNP.
- 3- El EBUS-TBNA evita procedimientos invasivos, es un método seguro y fiable, bien tolerado y con mínima morbilidad; el cual debe ser considerado como método de elección complementario al TAC y PET-TAC, en la estadificación ganglionar del CPCNP.
- 4- La presencia de grasa y calcio en el interior de una adenopatía en el TAC sugiere criterios de benignidad. La extensión extra-capsular es por el contrario criterio radiológico de afectación tumoral ganglionar.
- 5- En nuestro estudio realizado con PET-TAC, un SUV > 2,5 predice criterios de malignidad.
- 6- Con la tri-modalidad TAC, PET-TAC y EBUS-TBNA hemos conseguido un correcto estadiaje ganglionar en el 92,7%. en el CPCNP.
- 7- La bi-modalidad PET-TAC, EBUS-TBNA es similar a la tri-modalidad en el conjunto de nuestros parámetros analizados; siempre que se realice el PET-TAC con contraste.
- 8- El EUS-FNA en combinación con el EBUS-TBNA hace accesibles todas las cadenas ganglionares mediastínicas.
- 9- La tri-modalidad TAC, PET-TAC y EBUS-TBNA o la bi-modalidad PET-TAC y EBUS-TBNA son coste-efectivo respecto a otras modalidades de estadificación.

**VI**

**ANEXO**

## ANEXO

HOMBRES					
LOCALIZACIONES	N.º	TB	TAE	TAM	RAZÓN H/M
<b>CABEZA Y CUELLO</b>					
Labio	199	3,9	2,9	1,9	4,3
Lengua	305	5,9	5,0	3,6	3,3
Boca, otros	387	7,5	6,4	4,6	3,4
Glándulas salivares	71	1,4	1,1	0,7	1,7
Faringe	787	15,3	13,2	9,6	6,6
<b>APARATO DIGESTIVO</b>					
Esófago	690	13,4	11,1	7,8	7,0
Estómago	1.609	32,4	24,7	16,4	1,9
Intestino delgado	88	1,7	1,4	1,0	1,3
Colon	3.168	61,4	46,3	30,5	1,7
Unión recto-sigma, recto y ano	1.895	36,8	28,4	18,2	1,9
Hígado	1.114	21,6	16,7	0,5	3,0
Vesícula biliar y conductos biliares	306	5,9	4,3	2,8	0,8
Páncreas	732	14,2	11,2	7,6	1,1
<b>APARATO RESPIRATORIO</b>					
Nariz y senos	68	1,3	1,0	0,8	1,9
Laringe	1.180	22,9	19,2	13,8	16,3
Tráquea y pulmón	5.097	98,9	76,6	53,0	5,7
Mediastino, pleura (no mesotelioma) y otros	70	1,4	1,2	1,1	2,3
<b>HUESOS</b>	60	1,2	1,1	1,1	1,3
<b>MELANOMA DE PIEL</b>	510	9,9	8,1	6,0	0,8
<b>MESOTELIOMA</b>	105	2,0	1,6	1,1	2,5
<b>SARCOMA DE KAPOSI</b>	53	1,0	0,8	0,7	2,0
<b>NERVIOS Y TEJIDOS BLANDOS</b>	196	3,8	3,2	2,5	1,1
<b>MAMA</b>	78	1,5	1,2	0,8	0,0
<b>ÓRGANOS GENITALES MASCULINOS</b>					
Próstata	7.371	143,0	108,3	72,4	—
Testículos	298	5,8	5,2	5,2	—
Otros genitales masculinos	102	2,0	1,5	1,0	—
<b>ÓRGANOS URINARIOS</b>					
Riñón	1.034	20,1	16,0	11,3	2,3
Pelvis renal	85	1,6	1,3	0,8	2,3
Vejiga urinaria	2.507	48,6	37,0	24,5	5,5
Ureter y otros urinarios	86	1,7	1,3	0,8	1,2
<b>OJO</b>	41	0,8	0,7	0,5	0,9
<b>SISTEMA NERVIOSO CENTRAL</b>	550	10,7	9,0	7,0	1,2
<b>GLÁNDULA TIROIDES</b>	160	3,1	2,7	2,2	0,3
<b>OTRAS GLÁNDULAS ENDOCRINAS</b>	26	0,5	0,5	0,6	1,2
<b>PIEL NO MELANOMA Y OTROS</b>	162	3,1	2,5	1,8	0,9
<b>SITIO MAL DEFINIDO</b>	995	19,3	14,8	9,8	1,5
<b>LINFOMAS Y TEJIDO HEMATOPOYÉTICO</b>					
Enfermedad de Hodgkin	189	3,7	3,4	3,3	1,5
Linfoma no Hodgkin	774	15,0	12,3	9,2	1,2
Enfermedades linfoproliferativas malignas	28	0,5	0,4	0,3	1,7
Mieloma múltiple	300	5,8	4,3	2,9	1,0
Leucemia linfática	358	6,9	6,0	4,9	1,6
Leucemias mieloide y monocítica	281	5,4	4,2	3,0	1,4
Otras leucemias	81	1,6	1,2	0,8	1,0
<b>OTROS TEJIDOS LINFÁTICOS, HEMATOPOYÉTICOS &amp; NO ESPECIFICADOS</b>	303	5,9	4,3	2,8	1,2
<b>TODAS LAS LOCALIZACIONES</b>	<b>34.558</b>	<b>670,3</b>	<b>524,8</b>	<b>383,4</b>	<b>1,7</b>

Número de casos incidentes y tasas por localización y sexo. CAPV, 2002-2006.

MUJERES					
LOCALIZACIONES	N.º	T8	TAE	TAM	RAZÓN H/M
<b>CABEZA Y CUELLO</b>					
Labio	47	0,9	0,4	0,3	4,3
Lengua	96	1,8	1,3	1,0	3,3
Boca, otros	119	2,2	1,4	1,0	3,4
Glándulas salivares	45	0,8	0,6	0,5	1,7
Faringe	125	2,3	1,9	1,4	6,6
<b>APARATO DIGESTIVO</b>					
Esófago	104	1,9	1,2	0,9	7,0
Estómago	902	16,7	9,7	6,4	1,9
Intestino delgado	68	1,3	0,8	0,5	1,3
Colon	2.028	35,6	22,6	15,1	1,7
Unión recto-sigma, recto y ano	1.048	19,4	12,0	8,1	1,9
Hígado	394	7,3	4,2	2,9	3,0
Vesícula biliar y conductos biliares	393	7,3	3,8	2,4	0,8
Páncreas	673	12,5	7,1	4,6	1,1
<b>APARATO RESPIRATORIO</b>					
Nariz y senos	39	0,7	0,5	0,3	1,9
Laringe	76	1,4	1,1	0,8	16,3
Tráquea y pulmón	931	17,2	12,7	9,3	5,7
Mediastino, pleura (no mesotelioma) y otros	32	0,6	0,5	0,4	2,3
<b>HUESOS</b>	47	0,9	0,8	0,7	1,3
<b>MELANOMA DE PIEL</b>	656	12,1	9,6	7,6	0,8
<b>MESOTELIOMA</b>	41	0,8	0,5	0,4	2,5
<b>SARCOMA DE KAPOSI</b>	26	0,5	0,3	0,2	2,0
<b>NERVIOS Y TEJIDOS BLANDOS</b>	180	3,3	2,5	2,1	1,1
<b>MAMA</b>	5.877	108,9	84,8	63,2	0,0
<b>ÓRGANOS GENITALES FEMENINOS</b>					
Cuello del útero	442	8,2	6,7	5,2	—
Cuerpo del útero	1.346	24,9	18,6	13,2	—
Otras partes del útero	68	1,3	0,8	0,6	—
Ovario	738	13,7	10,3	7,6	—
Placenta	2	0,0	0,0	0,0	—
Otros genitales femeninos & no especificados	249	4,6	2,7	1,9	—
<b>ÓRGANOS URINARIOS</b>					
Riñón	471	8,7	6,0	4,4	2,3
Pelvis renal	38	0,7	0,4	0,3	2,3
Vejiga urinaria	475	8,8	4,9	3,2	5,5
Ureter y otros urinarios	21	0,4	0,2	0,1	1,2
<b>ODD</b>	48	0,9	0,6	0,5	0,9
<b>SISTEMA NERVIOSO CENTRAL</b>	470	8,7	6,7	5,4	1,2
<b>GLÁNDULA TIROIDES</b>	480	8,9	7,6	6,3	0,3
<b>OTRAS GLÁNDULAS ENDOCRINAS</b>	23	0,4	0,4	0,4	1,2
<b>PIEL NO MELANOMA Y OTROS</b>	192	3,6	2,0	1,5	0,9
<b>SITIO MAL DEFINIDO</b>	675	12,5	6,7	4,4	1,5
<b>LINFOMAS Y TEJIDO HEMATOPOYÉTICO</b>					
Enfermedad de Hodgkin	132	2,4	2,2	2,1	1,5
Linfoma no Hodgkin	670	12,4	8,6	6,4	1,2
Enfermedades linfoproliferativas malignas	16	0,3	0,2	0,1	1,7
Mieloma múltiple	299	5,5	3,4	2,3	1,0
Leucemia linfática	237	4,4	3,5	3,3	1,6
Leucemias mieloides y monocíticas	203	3,8	2,6	1,9	1,4
Otras leucemias	86	1,6	0,9	0,6	1,0
<b>OTROS TEJIDOS LINFÁTICOS, HEMATOPOYÉTICOS &amp; NO ESPECIFICADOS</b>	259	4,8	2,9	2,1	1,2
<b>TODAS LAS LOCALIZACIONES</b>	21.587	398,9	279,7	204,0	1,7

Número de casos incidentes por localización y sexo. CAPV. 2002-2006

LOCALIZACIONES	HOMBRES			MUJERES		
	1 AÑO	3 AÑOS	5 AÑOS	1 AÑO	3 AÑOS	5 AÑOS
Cabeza y cuello	76,1	51,5	43,4	82,2	66,4	58,9
Esófago	41,7	12,6	9,7	33,3	15,7	11,7
Estómago	47,1	30,3	25,7	47,6	31,7	27,5
Colon	76,6	63,4	57,2	73,1	60,0	54,3
Unión recto-sigma, recto y ano	83,3	66,8	58,2	78,2	62,6	55,4
Higado	41,6	29,8	17,7	32,4	15,7	9,5
Páncreas	18,6	5,7	4,1	18,0	7,5	5,8
Laringe	87,2	71,3	65,1	93,2	84,3	77,3
Tráquea y pulmón	35,9	13,7	10,2	42,2	18,5	13,9
Melanoma de piel	94,9	84,6	78,9	98,3	94,0	90,8
Mesotelioma	52,6	10,0	1,6	42,2	17,2	6,0
Mama	96,9	81,8	80,4	97,3	92,0	87,4
Cuello del útero y otras partes	—	—	—	84,7	70,7	64,8
Cuerpo del útero	—	—	—	90,6	82,8	79,5
Ovario	—	—	—	78,2	58,1	50,3
Próstata	97,4	93,4	90,7	—	—	—
Testículos	98,3	96,5	96,5	—	—	—
Riñón	76,2	67,7	64,2	72,0	62,7	60,3
Vejiga urinaria	83,1	69,9	64,4	76,8	63,5	60,3
Sistema nervioso central	32,7	17,1	11,9	29,4	19,3	13,6
Tiroides	88,8	86,9	85,3	94,7	94,7	94,4
Enfermedad de Hodgkin	94,5	91,4	87,8	99,0	98,1	96,3
Linfoma no Hodgkin	77,6	65,4	59,3	77,3	67,0	64,0
Mieloma múltiple	73,6	53,1	41,3	76,3	56,5	38,6
Leucemias	64,9	53,4	51,4	65,3	54,4	49,7
<b>TODAS LAS LOCALIZACIONES</b>	<b>69,1</b>	<b>54,8</b>	<b>50,0</b>	<b>75,4</b>	<b>64,7</b>	<b>60,1</b>

**Supervivencia relativa (%) a 1, 3 y 5 años de pacientes adultos diagnosticados de cáncer. Por localizaciones y sexo. CAPV, 2000-2004**



**Evolución de la incidencia y mortalidad de cáncer de tráquea y pulmón, por sexo y año. CAPV.**

**TBm: Tasa bruta de mortalidad por 100.000**

**TAm: Tasa ajustada con la población europea de mortalidad por 100.000**

**TBI: Tasa bruta de incidencia por 100.000**

**Tai: Tasa ajustada con la población europea de incidencia por 100.000**



**Evolución de la supervivencia relativa (%) a los 5 años por cáncer de tráquea y pulmón por sexo. CAPV, 1986-2004**

## **VII BIBLIOGRAFIA**

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1- Petrelli NJ, Winer EP, Brahmer J, Dubey S, et al. Clinical Cancer Advances 2009: major research Advances in Cancer treatment, Prevention, and Screening- a report from the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2009; 27:6052-6059.**
- 2- Spiro SG, Porter JC. Lung cancer – where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166:1166-96.**
- 3- Ries LAG. Influence of extent of disease, histologic and demographic factors on lung cancer survival in the SEER population-based data .Semin Surg Oncol 1994; 10:21-30.**
- 4- Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 1997; 111: 1710-7.**
- 5- Patterson GA. Surgical techniques in the diagnosis of lung cancer. Chest 1991; 100:523-6.**
- 6- El Cáncer de Pulmón en el País Vasco. Incidencia, mortalidad, supervivencia y evolución temporal. 2010. ISBN 978-84-457-3901-1.**
- 7- Bach PB, Silvestri GA, Hanger M, et al.: Screening for lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2<sup>nd</sup> edition). Chest 2007; 132 (3 Suppl): 69S-77S.**
- 8- Munden RF, Swisher SS, Stevens CW, Stewart DJ. Imaging of the patient with non-small cell lung cancer. Radiology 2005; 237:803-18.**
- 9- Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild Se, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, Risk factors, Treatment, and Survivorship. Mayo Clin Proc 2008; 83: 584-594.**
- 10- Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, et al.: Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. J Clin Oncol 1991; 9 (9): 1618-26.**
- 11- Friedmann G, Bücheler E, Thurn P. Tomografía Computadorizada del cuerpo humano.1986. ISBN 3-13-594901-X**
- 12- Godoy MCB, Naidich DP. Subsolid pulmonary nodules and the spectrum of peripheral adenocarcinomas of the lung: Recommended guidelines for assessment and management. Radiology 2009;253:606-622.**

- 13- Quekel LGBA, Kessels AGH, Goei R, van Engelshoven JM. Miss rate of lung cancer on the chest radiograph in clinical practice. *Chest* 1999; 115: 720-4.
- 14- Shah PK, Austin JHM, White CS, Patel P, Haramati LB, Pearson GD. Missed non-small cell lung cancer: radiographic findings of potentially respectable lesions evident only in retrospect. *Radiology* 2003; 226:235-41.
- 15- Recommendations for cross-sectional imaging in cancer management. The Royal College of Radiologist, 2006. ISBN190503413X.
- 16- SEMNIM. Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular. Web oficial. Última actualización 7-4-2011.
- 17- Wilkie SWA, Gomersall LN, Denison AR. Current imaging practice in lung cancer. *Imaging* 2008; 20: 278-288.
- 18-Hoekstra CJ, Paglianiti I, Hoekstra OS, Smit EF, Postmus PE, Teule GJ. Monitoring response to therapy in cancer using 18FDG and PET: an overview of different analytical methods. *Eur J Nuc Med* 2000; 27:731-43.
- 19- Bruzzi JF, Komaki R, Wlasko GL, Truong MT, Gladish GW, Munden RF. Imaging of non-small cell lung cancer of the superior sulcus: part 2: initial staging and assessment of respectability and therapeutic response. *Radiographics* 2008; 28:561-72.
- 20- Saito H, Yamada K, Hamanaka N, et al. Initial findings and progression of lung adenocarcinoma on serial computed tomography scans. *J Comput Assist Tomogr* 2009; 33: 42-48.
- 21- Travis William D, Brambilla Lung Cancer/ American Thoracic Society/ European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. State of the art: concise review. *Journal of Thoracic Oncology* 2011; 6(2):244-85.
- 22- Kim HY, Shim YM, Lee KS, Han J, Yi CA, Kim YK. Persistent pulmonary nodular ground-glass opacity at thin section CT. *Radiology* 2007; 245:267-75.
- 23-MacMahon H, Austin JH, Gamsu G, Herold CJ, Jett JR, Naidich DP, et al. Fleischner Society. Guidelines for management of small nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2005; 237:395-400.
- 24- Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE, Müller NL, Sherrick, Yamashita K, et al. Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. *Radiology* 2000; 214:73-80.
- 25- Hain SF, Curran KM, Beggs AD, Fogelman I, O'Doherty MJ, Maisey MN. FDG-PET as a "metabolic biopsy" tool in thoracic lesions with indeterminate biopsy. *Eur J Nucl Med* 2001; 28:28:1336-40.

- 26- Fletcher JW, Kymes SM, Gould M, Alazraki N, Coleman RE, Lowe VJ, et al. A comparison of the diagnostic accuracy of 18FDG PET and CT in the characterization of solitary pulmonary nodules. *J Nucl Med* 2006; 49:179-85.
- 27- Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 15:4-9.
- 28- Schneider BJ. Non-small cell lung cancer staging: proposed revisions to the TNM system. *Cancer Imaging* 2008; 8:181-185.
- 29- *Staging Manual in Thoracic Oncology*. editorial Rx Press, Orange Park, FL, USA, 2009.
- 30- 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
- 31- Von Schulthess GK, Steinert HC, Hany TF. Integrated PET/CT: current applications and future directions. *Radiology* 2006; 238:405-22.
- 32- Glazer HS, Kaiser LR, Anderson DJ, Molina PI, Emami B, Rpor CL, et al. Indeterminate mediastinal invasion in bronchogenic carcinoma: CT evaluation. *Radiology* 1989; 173: 37-42.
- 33- Quint LE, Francis IR. Radiologic staging of lung cancer. *J Thorac Imaging* 1999; 14: 235-246.
- 34- Mawlawi O, Erasmus JJ, Munden RF, Pan T, Knight AE, Macapinlac HA, et al. Quantifying the effect of IV contrast media on integrated PET-CT: clinical evaluation. *AM J Roentgenol* 2006; 186: 308-19.
- 35- Webb WR, Gatsonis C, Zerhouni EA et al. Ct and MRI imaging in staging non-small cell bronchogenic carcinoma: report of the Radiologic Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 1991; 178:705-713
- 36- Ohno Y, Sugimura K, Hatabu H. MR imaging of lung cancer. *Eur J Radiol* 2002; 44: 172-181.
- 37- Schaffler GJ, Wolf G, Schoellnast h, et al. Non-small cell lung cancer. Evaluation of pleural abnormalities on CT scans with 18 FDG PET. *Radiology* 2004; 231: 858-865.
- 38- Glazer GM, Gross BH, Quint LE, Francis IR, Boosktein FL. Normal mediastinal lymph nodes: number and size according to American Thoracic Society mapping. *Am J Roentgenol* 1985; 144: 261-265.
- 39- Glazer GM, Orringer MB, Chenevert TL, et al. Mediastinal lymph nodes: relaxation time/pathologic correlation and implications in staging of lung cancer with NR imaging. *Radiology* 1988; 168: 429-431.

- 40- Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, et al. American College of Chest Physicians. Non-invasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007; 132:178S-201S.
- 41- Quint LE. Staging non-small cell lung cancer. *Cancer imaging* 2007; 7:148-159.
- 42- Schenck DA, Bower JH, Bryan CL, Currie RB, Spence TH, Duncan CA et al. Transbronchial needle aspiration staging of bronchogenic carcinoma. *AM Rev Respir Dis* 1986; 134:146-8.
- 43- Sharafkhaneh A, Baaklini W, Gorin AB, Green L. Yield of transbronchial needle aspiration in diagnosis of mediastinal lesions. *Chest* 2003; 124:2131-5.
- 44- Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA, American College of Chest Physicians. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP Evidence – based clinical practices guidelines (2<sup>nd</sup> edition). *Chest* 2007; 132:202S-220S.
- 45- Joos L, Patuto N, Chhajed PN, Tamm M. Diagnostic yield of flexible bronchoscopy in current clinical practice. *Swiss Med Wkly* 2006; 136:155-9.
- 46- Kiser AC, Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA. Diagnosis and treatment of lung cancer: An evidence-based guide for the practicing clinician. General aspects of surgical treatment. W.B. Saunders: 2001.p.133-47.
- 47- Toloza EM, Harpole L, Detterbeck FC, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: A review of the current evidence. *Chest* 2003;122:157S-166S.
- 48- Doms C, Seijo L, Gasparini S, Trisolini R, Ninane V. diagnostic bronchoscopy : state of the art. *Eur respire Rev* 2010;19: 117, 229-236.
- 49- Bryan AW, Shawn SG, Michael AM. Surgical assessment and intraoperative of mediastinal lymph nodes in NSCLC. *Ann Thorac Surg* 2007; 84:1059-1065.
- 50- Little AG, Rush VW, Bonner JA, Gaspar LE, Green MR. Patterns of surgical care of lung cancer patients. *Ann Thorac Surg* 2005; 80:2051-2056.
- 51- Massone PP, Lequaglie C, Magnani B, Ferro F, Cataldo I. The real impact and usefulness of video-assisted thoracoscopic surgery in the diagnosis and therapy of clinical lymphadenopathies of the mediastinum. *Ann Surg Oncol* 2003; 10:1197-202.
- 52- Goldberg SN, Raptopoulos V, Boiselle PM, Edimburgh KJ, Ernst A. Mediastinal lymphadenopathy: Diagnostic yield of transbronchial mediastinal lymph node biopsy with Ct fluoroscopic guidance-initial experience. *Radiology* 2000; 216:746-7.

- 53- Hürter T, Hanrath P. Endobronchial sonography: feasibility and preliminary results. *Thorax* 1992; 45: 565-567.
- 54- Yasufuku K, Chiyo M, Koh E, Moriya Y, Iyoda A, Sekine Y et al. Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer. *Lung Cancer* 2005; 50:347-54.
- 55- Lee HS, Lee Gk, Lee HS. Real time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in mediastinal staging of non-small cell lung cancer: how many aspirations per target lymph node station? *Chest* 2008; 134: 368-374.
- 56- Fritscher-Ravens A, Soehendra N, Schirrow L, Sriram PV, Meyer A, Hauber HP, et al. Role of transesophageal endosonography-guided fine-needle aspiration in the diagnosis of lung cancer. *Chest* 2000;117:339-45.
- 57- Gildea Tr, Mazzone PJ, Karna K D, Meziane M, Metha AC. Electromagnetic navigation diagnostic bronchoscopy: A prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:982-9.
- 58- Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, Mooyaart EL, Vaalburg W, Koëter GH, et al. Preoperative staging of non-small cell lung cancer with positron-emission tomographic imaging. *N Engl J Med* 2000; 343: 254-61.
- 59- Singh NK, Cook GJR, Lewington VJ, Chua SC. PET-CT assessment of clinically unsuspected, incidental FDG-avid lesions in oncological patients. *Imaging* 2008; 20:159-68.
- 60- Taira AV, Herfkens RJ, Gamhir SS, Quon A. Detection of bone metastases: assessment of integrated FDG PET-CT imaging. *Radiology* 2007; 243:204-11.
- 61- Blake MA, Slattery JM, Kalra MK, Halpern EF, Fischman AJ, Mueller PR, et al. Adrenal lesions: characterisation with fused PET-CT image in patient with proved or suspected malignancy-initial experience. *Radiology* 2006; 238:970-7.
- 62- American Society of Clinical Oncology. Practice guidelines for the treatment of unresectable non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2296- 3018.
- 63- De Weber, Ceyskens S, Mortelmans L, et al. Additional value of PET-CT in staging of lung cancer; comparison with CT alone, PET alone and visual correlation of PET and CT. *Eur Radiol* 2007;17: 23-32.
- 64- Herder GJ, van Tinteren H, Goldinng RP, et al. Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: validation and added value of 18F fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest* 2005; 128:2490-2496.
- 65- Subedi N, Scarsbrook A, Darby M, et al. The clinical impact of integrated FDG PET-CT on management decisions in patients with lung cancer. *Lung Cancer* 2009; 64:301-307.

- 66- Vrdoljak E, Mise K, Sapunar D, et al. survival analysis of untreated patients with non-small-cell lung cancer. *Chest* 1994; 106: 1797-1800.
- 67- McGarry RC, Song G, des Rosiers P, et al. Observation-only management of early stage, mediastinally inoperable lung cancer: poor outcome. *Chest* 2002; 101:1155-1158.
- 68- Ginsberg RJ, Rubinstein LV, Lung Cancer Study Group. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1995; 60: 615-622.
- 69- Birim O, Kappetein AP, Takkenberg JJ, et al. Survival after pathological stage IA non small cell lung cancer: tumor size matters. *Ann Thorac Surg* 2005; 79:1137-1141.
- 70- Nakamura H, Kawasaki N, Taguchi M, et al. Survival following lobectomy vs limited resection for stage I lung cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2005;92:1033-1037.
- 71- Allen S, Darling G, Pechet TT, et al. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial. *Ann Thorac Surg* 2006; 81:1013-1019.
- 72- Pisters KMW, Evans WE, Azzoli CG, Kris MG, Smith CA, Desch CF, Sommerfield MR, et al. Cancer Care Ontario and American Society of clinical Oncology Adjuvant Chemotherapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stages I-III A Resectable Non-Small-Cell Lung. Cancer guideline. *J Clin Oncol* 2007;25:5506-5518.
- 73- Arita T, Matsumoto T, Kuramitsu T, et al. Is it possible to differentiate malignant mediastinal nodes from benign nodes by size? Reevaluation by CT, transesophageal echocardiography, and nodal specimen. *Chest* 1996; 110:1004-1008.
- 74- Herth FJ, Annema JT, Eberhardt R, et al. Endobronchial ultrasound with transbronchial needle aspiration for re-staging the mediastinum in lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:3346-3350.
- 75- Ikezoe J, Kadowaki K, Morimoto S, et al. Mediastinal lymph node metastases from nonsmall cell bronchogenic carcinoma: reevaluation with CT. *J Comput Assist Tomogr* 1990; 14: 340-344.
- 76- Buy JN, Ghossain MA, Poirson F, et al. Computed tomography of mediastinal lymph nodes in nonsmall cell lung cancer. *J Comput Assist Tomogr* 1988;12: 545-552.
- 77- Kuzdzal J, Zielinski M, Papla B, Szlubowski A, Hauer L. Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy- the new operative technique and early results in lung cancer staging. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: 384-90.

78- Djamena 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(2):530-6.

79- Birim O, Kappetein AP, Stijnen T, Bogers AJ. Meta-analysis of positron emission tomographic imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2005; 79:375-82.

80- Garcia Yuste M, Matilla JM, Gonzalez Aragonese F, Heras F. Detección de la afectación ganglionar y tratamiento quirúrgico de los procesos neoplásicos pulmonares. Estado actual de distintos procedimientos diagnósticos y terapéuticos. *Arch Bronconeumol*. 2010; 46:43-49.

81- Goldstraw P. selection of patients for surgery after induction chemotherapy for N2 non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:3317-8.

82- Rusch VW. Mediastinoscopy: an endgame species? *J Clin Oncol* 2005; 23:8283-5

83- Harewood GC, Wiersema MJ, Edell ES, Liebow M. Cost-minimization analysis of alternative diagnostic approaches in a modeled patient with non-small cell lung cancer and subcarinal lymphadenopathy. *Mayo Clin Proc* 2002; 77:155-64.

84- Holty JE, Kuschner WG, Gould MK. Accuracy of transbronchial needle aspiration for mediastinal staging of non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Thorax* 2005; 60: 949-55.

85- Micames Cg, McCrory Dc, Pavey DA, Jowll 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.

86- Ping Gu, Zhuo Zhao, Li-Yan Jiang, Wei Zhang, Yu Xin, Bao-Hui Han. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2009; 45: 1389-1396.

87- Vilmann P, Krasnik m, Larsen SS, Jacobsen GK, Clementsen P. EUS-FNA and ENUS-TBNA biopsy: a combined approach in the evaluation of mediastinal lesions. *Endoscopy* 2005; 37: 833-9.

88- Herth FJF, Eberhardt R, Krasnik M, Enst A. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically and positron emission tomography normal mediastinum in patients with lung cancer. *Chest* 2008; 133:887-91.

89- Annema Jt, Versteegh Mi, Veselic M. Endoscopic ultrasound added to mediastinoscopy for preoperative staging of patients with lung cancer. *JAMA* 2004; 294:931-6.

- 90- Vincent BD, El-Bayoumi E, Hoffman B, Doelken P, Silvestri GA. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial lymph node aspiration. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 224-30.
- 91- Fisher 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.
- 92- Kim ES, Bosquée L. The importance of accurate lymph node staging in early and locally advanced non-small cell lung cancer: An update on available techniques. *J Thor Oncology* 2007; 2: 59-67.
- 93- Darling G, Dickie J, Malthaner R, Kennedy E, Tey R. Invasive mediastinal staging of non-small cell lung cancer. *Cancer Care Ontario* 2010. October 18.
- 94- Al-Sarraf n, Aziz R, Gately K, Lucey J, Wilson L, McGovern E, Young V. Pattern and predictors of occult mediastinal lymph nodes involvement in non-small cell lung cancer patients with negative mediastinal uptake on positron emission tomography. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33: 104-9
- 95- Perigaud C, Bridji B, Roussel JC, Sagan C, Mugniot A, Duveau D, Baron O. Prospective preoperative mediastinal lymph node staging by integrated positron emission tomography in patients with non-small lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 36:731-736
- 96- Fritscher-Ravens A, Bohuslavizki KH, Brandt L, Bobrowski C, Lund C, Knöfel T. Mediastinal lymph node involvement in potential resectable lung cancer: Comparison of CT, Positron emission tomography, and endoscopic ultrasonography with and without fine-needle aspiration. *Chest* 2003; 123: 442-451
- 97- Hwangbo B, Kim SK, Lee HS, Lee HS, Kim MS, Lee JM, Kim HY, Nam BH, Zo JI. Application of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration following integrated PET/CT in mediastinal staging of potentially operable non-small lung cancer. *Chest* 2009; 135:1280-1287.
- 98- Rintoul RC, Tournoy KG, El Daly H, Carroll NR, Buttery RC, Kralingen, Meerbeeck JP, Rabe KF, Annema JT. EBUS-TBNA for the clarification of PET positive intra-thoracic lymph nodes an international multi-center experience. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 44-48.
- 99- 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 lung cancer redundant; a prospective study. *Thorax* 2007; 62: 696-701.
- 100- 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 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 1017-23.

- 101- De Leyn P, Lardinois D, Van Schil P, Rami-Porta R, Passlick B, Zielinski M, Waller D, Lerut T, Weder W, ESTS, European trends in preoperative and intraoperative nodal staging: ESTS guidelines. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 357-61.
- 102- Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K, sekine Y, Shibuya K, Hirohsima K, Fujisawa T. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and CT for lymph node staging of lung cancer. *Chest* 2006; 130: 710-8.
- 103- Szlubowski A, Kuzdzal J, Kolodziej M, Soja J, Pankowski J, Obrochta A, Kopinski P, Zielinski M. Endobronchial ultrasound-guided needle aspiration in the non-small lung cancer staging. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 35: 332-336.
- 104- Shrager JB. Mediastinoscopy: still the gold standard. *Ann Thorac Surg* 2010; 89: S2084-9
- 105- De Waele M, Serra- Mitjans M, Hendricks J, et al. Accuracy and survival of repeat mediastinoscopy after induction therapy for non-small cell lung cancer in a combined series of 104 patients. *Eur J Cardiothoracic Surg* 2008; 33: 824-8.
- 106- Wallace MB, Pascual JM, Raimondo M, Woodward TA, McComb BL, Crook JE, Jhonson MM, Al-Haddad MA. Minimally invasive endoscopic staging of suspected lung cancer. *JAMA*; 299(5):540-546.
- 107- Carnochan FM, Walker WS. Positron emission tomography may underestimate the extent of thoracic disease in lung cancer patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 35: 781-785.
- 108- Gilbert S, Wilson DO, Christie NA, Pennathur A, Luketich JD, Landreneau RJ, Close JM, Schuchert MJ. Endobronchial ultrasound as a diagnostic tool in patients with mediastinal lymphadenopathy. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 896-902.
- 109- Tournoy KG, Doods C, Bolly A, Galdermans D, Pletinkx A, Leduc D, Carron K, Pieters T. EUS-FNA and EBUS-TBNA in pulmonary medicine: consensus report of the Belgian Working Party for thoracic endoscopy. *BJMO* 2008; vol2; 5:316-325.
- 110- Petersen HO, Eckardt J, Hakami A, Olsen KE, Jorgensen OD. The value of mediastinal estaging with endobroquial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in patients with lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 36: 465-468.
- 111- Bernasconi M, Chhajed PN, Gambazzi F, bubendorf L, Rasch H, Kneifel S, Tamm M. Combined transbronchial needle aspiration and positron emission tomography for mediastinal staging of NSCLC. *Eur Respir J* 2006; 27:889-894.
- 112- Iannettoni MD. Staging Strategies for lung cancer. Editorial. *JAMA* 2010; 304: 2296-7.

- 113- Jolly PC, Hutchinson CH, Detterbeck F, et al: Routine computed tomographic scans, selective mediastinoscopy, and others factors in evaluation of lung cancer. *Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102: 266-270.
- 114- Colle PH, Roszkowski A, Firouz-Abadi A, et al. Computerised tomography does not predict N2 in patients with lung cancer. *Aust N Z J Med* 1993; 23: 688-691.
- 115- Mc Loud TC, Bourgouin PM, Greenberg RW, et al. Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 1992; 182: 319-323.
- 116- Yokoi K, Okuyama A, Mori K, et al. mediastinal lymph node metastasis from lung cancer: evaluation with TI-201 SPECT; comparison with CT. *Radiology* 1994; 192: 813-817.
- 117- Primack SL, Lee KS, Logan PM, et al. Bronchogenic carcinoma: utility of CT in the evaluation of patients with suspected lesions. *Radiology* 1994; 193: 795-800.
- 118- Bury T, Paulus P, Dowlati A, et al. Staging of the mediastinum: value of positron emission tomography imaging in non-small lung cancer. *Eur Respir J* 1996; 9: 2560-2564.
- 119- Bucceri G, Biggi A, Ferrigno D, et al. Anti-CEA immunoscintigraphy and computed tomographic scanning in the preoperative evaluation of mediastinal lymph nodes in lung cancer. *Thorax* 1996; 51:359-363.
- 120- Gdeddo A, Van Scchil P, Corthouts B, et al. Prospective evaluation of computed tomography and mediastinoscopy in mediastinal lymph node staging. *Eur Respir J* 1997;10:1547-1551.
- 121- Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ, et al. FDG-PET scans in potentially operable non-small cell lung cancer: do anatometabolic PET-Ct fusion images improve the localisation of regional lymph nodes metastases? Leuven Lung Cancer Group. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 1495-1501.
- 122- Suzuki K, Nagai K, Yoshida J, et al. Clinical predictors of N2 disease in the setting of a negative computed tomographic scan in patients with lung cancer. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 593-598.
- 123- Saunders CA, Dussek JE, O'Doherty MJ, et al. Evaluation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose whole body positron emission tomography imaging in the stagig of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 790-797.
- 124- Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, et al. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology* 1999; 212: 803-809.
- 125- Takamochi K, Nagai K, Yoshida J, et al. The role of computed tomographic scanning in diagnosing mediastinal node involvement in non-small cell lung cancer. *Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 1135-1140.

- 126- Osada H, Kojima K, tsukada H, et al. Cost-effectiveness associated with the diagnosis and staging of non-small cell lung cancer. *Jpn Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 49: 1-10.
- 127- Kamiyoshihara M, Kawashima O, Ishikawa S, et al. Mediastinal lymph node evaluation by computed tomographic scan in lung cancer. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2001; 42: 119-124.
- 128- Dunagan DP, Chin R, McCain TW, et al. staging by positron emission tomography predicts survival in patients with non-small cell lung cancer. *Chest* 2001; 119: 333-339.
- 129- Van Titeren H, Hoekstra OS, Smit EF, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1388-1392.
- 130- Sherve PD, Anzai Y, Wahl RL. Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG- PET imaging: physiologic and benign variants. *Radiographics* 1999; 19: 61-77.
- 131- Shiraki N, Hara M, Ogino H, et al. False-negative and true-negative hilar and mediastinal lymph nodes on FDG-PET: radiological-pathological correlation. *Ann Nucl Med* 2004; 18: 23-28.
- 132- Krasnik M, Vilmann P, Larsen SS, Jacobsen GK. Preliminary experience with a new method of endoscopic transbronchial real time ultrasound guided biopsy for diagnosis of mediastinal and hilar lesions. *Thorax* 2003; 58:1083-6
- 133- Rintoul RC, Skwarski KM, Murchison JT, Wallace WA, Walker WS, Penman ID. Endobronchial and endoscopic ultrasound-guided real-time-fine-needle aspiration for mediastinal staging. *Eur Respir J* 2005; 25: 416-421.
- 134- Vilmann P, Krasnik M, Larsen SS, Jacobsen GK, Clementsen P. Transesophageal endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) biopsy: a combined approach in the evaluation of mediastinal lesions. *Endoscopy* 2005; 37:833-9.
- 135- Bauwens O, dusart M, Pierard P, et al. Endobronchial ultrasound and value of PET for prediction of pathological results of mediastinal hot spots in lung cancer patients. *Lung Cancer* 2008; 61: 355-361.
- 136- Ernst A, Anantham D, Eberhardt R, Krasnik M, Herth FJ. Diagnosis of mediastinal adenopathy-real-time endobronchial ultrasound guided needle aspiration versus mediastinoscopy. *J thorac Oncol* 2008; 3: 577-82.
- 137- Harewood GC; Pascual J, Raimondo M, Economic analysis of combined endoscopic and endobronchial ultrasound in the evaluation of patients with suspected non-small cell lung cancer. *Lung cancer* 2010; 67(3): 366-371.

**138- Annema JT, Meerbeeck JP, Rintoul RC, Doms, et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer. A Randomized Trial. JAMA 2010; 304: 2245-2252.**

