

**Universidad Autónoma de Barcelona**  
**Facultad de Medicina**  
**Departamento de Cirugía**

**Valor de la PET-FDG en la  
estadificación mediastínica del  
carcinoma pulmonar no microcítico**

**Trabajo de investigación**

**Programa de doctorado**

**(12 créditos)**

**Joel Rosado Rodríguez**

**Dirigida por:**

**Dr. Joan Solé Monserrat**

**Prof. Manuel Armengol Carrasco**

**Barcelona 3 de septiembre de 2010**

# Índice

<b>I. Introducción</b>	1
<b>A. Cáncer de pulmón</b>	1
1. Definición	1
2. Epidemiología	1
3. Etiología y factores de riesgo	2
3.1 Tabaco	3
3.2 Asbesto	5
3.3 Susceptibilidad genética	6
3.4 Polución del aire	7
4. Patogénesis	7
4.1 Carcinogénesis	7
4.2 Consideraciones genómicas	8
5. Clasificación patológica	9
6. Manifestaciones clínicas	10
7. Diagnóstico	11
7.1 Confirmación histológica	12
7.2 Evaluación de la extensión de la enfermedad	12
7.3 Evaluación del estado funcional	15
8. Tratamiento	16
8.1 Tratamiento del carcinoma pulmonar no microcítico	17
9. Pronóstico	18
10. Diagnóstico precoz y cribaje	19
<b>B. Tomografía por emisión de positrones con <sup>18</sup>fluoro-deoxiglucosa (PET-FDG)</b>	20
11. Concepto e historia	20
12. Fundamentos biológicos: Metabolismo tumoral y radiofármacos	21
12.1 Metabolismo tumoral	21
12.2 Radiofármacos: La fluorodesoxiglucosa	22

13.	Preparación del paciente	25
14.	Detección de imágenes: Los equipos	26
15.	Cuantificación. Índices semicuantitativos	27
<b>C. PET-FDG y el estadiaje mediastínico del CPNM</b>		<b>29</b>
<b>II. Objetivos</b>		<b>33</b>
-	Objetivo principal	33
-	Objetivo secundario	33
<b>III. Pacientes y métodos</b>		<b>34</b>
-	Selección del paciente	34
-	Diagnóstico y estadificación	35
-	PET-FDG	35
-	Técnica quirúrgica y seguimiento postoperatorio	36
-	Confirmación de los resultados	36
-	Análisis estadístico	37
<b>IV. Resultados</b>		<b>38</b>
<b>V. Discusión</b>		<b>43</b>
<b>VI. Conclusiones</b>		<b>48</b>
<b>VII. Anexo</b>		<b>49</b>
<b>Bibliografía</b>		<b>50</b>

# Agradecimientos

A todo el Departamento de Cirugía Torácica del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, Dra. Mercedes Canela, Dr. Joan Teixidor, Dra. María Deu Martin, Dra. Laura Romero Vielva, Dra. Amaia Ojanguren Arranz, Dr. Ricardo Zapata, Dra. Irene Bello, haciendo una mención especial al Dr. Joan Sole Monserrat director de este trabajo, al Dr. Iker López Sanz tutor de residentes, por su asesoría y colaboración en el análisis estadístico, y al Dr. Alberto Jauregui Abularach por su interés y colaboración incondicional.

Al Prof. Manuel Armengol Carrasco, co-director del presente trabajo por su gran experiencia y colaboración.

Al Departamento de Oncología del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, por su colaboración en la estructuración de la base de datos.

Al Departamento de archivos del hospital Vall d'Hebron de Barcelona en la persona del señor Roberto Bajardi por su cooperación en la gestión de las historias clínicas.

A mis padres, mis hermanos, y a la Srta. Beatriz González Seco por toda su paciencia y colaboración.

# I. Introducción

## A. Cáncer de pulmón

### 1. Definición

Se define como cáncer de pulmón cualquier neoplasia maligna originada en el epitelio de revestimiento o glandular del árbol bronquial. Otros términos utilizados indistintamente en la literatura son carcinoma pulmonar y carcinoma broncogénico.

### 2. Epidemiología

El cáncer de pulmón continúa siendo la principal causa de muerte a nivel mundial<sup>1, 2</sup>. En España constituye la primera causa de muerte en hombres, con una tasa de mortalidad de 78 por 100.000 habitantes. La mortalidad por cáncer de pulmón presenta un patrón diferente en hombres y en mujeres. En los últimos años la tendencia en la mortalidad por cáncer de pulmón en hombres ha sido descendente en la mayoría de los países de la Unión Europea (UE), mientras que la mortalidad en mujeres ha sido claramente ascendente. La mortalidad en hombres entre 1990 y 2007 descendió 19% en la UE. En España la mortalidad por cáncer de pulmón durante este período descendió un 4%. La mortalidad en mujeres entre 1990 y 2007 se incrementó 36% en la UE, y en España aumentó un 73% (tabla 1).

	Hombres		Mujeres	
	Tasa 2007	Porcentaje de cambio	Tasa 2007	Porcentaje de cambio
UE	63,3	-19	18,3	36
UE-15	58,0	-24	18,0	32
UE-12	81,3	-8	17,8	39
España	64,5	-4	9,0	73

**Tabla 1. Tasa de mortalidad ajustada por edad por 100.000 habitantes por cáncer de pulmón alrededor de 2007 y porcentaje de cambio entre 1990 y 2007. Países de la UE y España. Fuente: Indicadores de salud 2009. Evolución de los indicadores de salud en España y su magnitud en el contexto de la Unión Europea. Ministerio de Sanidad y Política social.**

### 3. Etiología y factores de riesgo

En la etiología del cáncer de pulmón se han identificado numerosos factores de riesgo a través del paso del tiempo. Hasta hace aproximadamente 1 siglo, pocas causas de tipo ocupacional eran conocidas. En 1879 Harting y Hesse<sup>3</sup> describieron una asociación entre los trabajadores de las minas de Schneeberg en Alemania y el cáncer de pulmón. Posteriormente, se encontraron niveles elevados de Radón en las minas y se propuso una conexión etiológica entre la exposición a gas radioactivo y la carcinogénesis pulmonar a principios del siglo XX.

La organización mundial de la salud reconoce múltiples agentes carcinógenos como factores de riesgo para desarrollar cáncer de pulmón<sup>4-6</sup>, entre ellos el más estudiado y responsable de la mayoría de los casos es el tabaco, este y otros factores se resumen a continuación.

### 3.1 Tabaco

Se estima que el 80-90% de casos de cáncer de pulmón se relacionan con el consumo de tabaco, que además se considera el principal factor etiológico individual de cáncer a nivel mundial<sup>7</sup>. En 1920 se empezó a sospechar del humo del tabaco como factor etiológico en el cáncer de pulmón, cuando los médicos de la época notaron la gran incidencia de casos en sus pacientes fumadores.

Muller en 1940, publicó un estudio de casos y controles en el que implicaba el humo del tabaco como causante del cáncer de pulmón<sup>8</sup>. En 1950 varios estudios fueron publicados demostrando la asociación entre cáncer de pulmón y el tabaquismo<sup>9-11</sup>. En 1956 Oscar Auerbach y colaboradores (cols.) publicaron el primero de una serie de estudios de investigación histológica sobre los efectos de la exposición del tabaco en el epitelio respiratorio<sup>12</sup>. En su investigación demostraron que los cambios histológicos presentes en los pacientes con cáncer de pulmón eran similares a los que presentaban los fumadores, consolidándose así la teoría etiológica del tabaco<sup>13</sup>. La 4-(metilnitrosamina)-1-(3-piridil)-1-butanona es un potente agente carcinógeno generado por la nicotina. Otros agentes químicos productos de la combustión del humo del tabaco como los hidrocarburos policíclicos aromáticos, las arilaminas y los compuestos orgánicos volátiles<sup>7</sup>, también forman parte de los carcinógenos implicados en la etiología del cáncer de pulmón.

El 15% de los fumadores habituales desarrolla cáncer de pulmón, pero un 10% de no fumadores también<sup>14</sup>. En no fumadores el riesgo de cáncer de pulmón por la inhalación pasiva del humo del tabaco, está influenciado por la exposición a otros agentes carcinógenos como el radón, el asbesto, el arsénico y por factores de susceptibilidad genética conocidos o no <sup>15, 16</sup> que intervienen en la

respuesta a la agresión secundaria a la exposición de docenas de carcinógenos del cigarrillo<sup>17</sup>. Revisiones publicadas por Subramanian y Govindan<sup>18</sup>, y Sun et al<sup>19</sup>, examinaron las características moleculares que distinguían los tumores de fumadores y no fumadores. La mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico fue mas frecuente entre los tumores de no fumadores, mientras que las mutaciones del K-ras, las mutaciones-transversiones del p53 y la hipermetilación del promotor del p16 fueron mas frecuentes en los tumores de fumadores. Esta información sugiere que los tumores en no fumadores difieren de los tumores de fumadores con respecto a la etiología, biología, y respuesta al tratamiento. En España, un mínimo de 1228 muertes anuales (2002) por cáncer de pulmón y enfermedad cardiovascular entre no fumadores, son atribuibles a la exposición al humo ambiental del tabaco en casa y en el trabajo<sup>20</sup>.

Un número considerable de estudios han demostrado que el riesgo de cáncer de pulmón disminuye al dejar de fumar, cabe destacar un estudio de casos y controles publicado por Anthonisen y cols. en 2005, en el que se incluyó a 5887 pacientes, con un seguimiento durante 14.5 años, demostrándose disminución de la mortalidad por cáncer de pulmón en el grupo de casos sometido a una terapia de deshabituación especial frente al grupo control<sup>21</sup>. En otro estudio con 5229 pacientes la supervivencia media entre no fumadores, exfumadores y fumadores fue de 1.4, 1.3 y 1.1 años, respectivamente ( $P < .01$ )<sup>22</sup>.

Los beneficios de la abstinencia al tabaco son más significativos mientras mas joven se logra el cese del tabaquismo, disminuyéndose la mortalidad por cáncer de pulmón de manera progresiva a través del paso de los años. Mientras el riesgo acumulado de mortalidad por cáncer de pulmón es de 9,9% en personas que dejan de fumar a los



60 años, el riesgo es de 3%, en aquellos individuos que dejan de fumar a los 40 años<sup>23</sup>.

El cáncer de pulmón continuará siendo una de las principales causas de muerte, de no reducirse de forma radical la prevalencia de fumadores<sup>24</sup>.

### 3.2 Asbesto

La exposición de trabajadores a diferentes agentes carcinógenos en su ámbito laboral incrementa el riesgo de cáncer de pulmón y de otros tipos de cáncer. El agente carcinógeno mas reconocido es probablemente el asbesto. Este compuesto, también llamado amianto, constituye un grupo de 6 minerales fibrosos, de uso industrial, conocidos desde tiempos antiguos por su capacidad de resistencia al calor, a los agentes químicos, y por su baja conductividad eléctrica y sus propiedades de aislamiento.

En 1943, la comunidad científica alemana sostenía que la exposición al asbesto producía cáncer de pulmón. En 1955, Doll publicó un manuscrito con argumentos altamente persuasivos que demostraban la asociación entre el asbesto y el cáncer de pulmón<sup>25</sup>.

Los daños a la salud producidos por el asbesto han sido ampliamente demostrados. La inhalación de fibras de asbesto no solo se relaciona con la etiología del cáncer de pulmón, sino que también produce mesotelioma, asbestosis, y otras neoplasias fuera del aparato respiratorio.

Las propiedades más relevantes en la patogenicidad del asbesto son sus características físico-químicas y su bio-persistencia. El riesgo de desarrollar cáncer de pulmón por asbesto aumenta con la

exposición progresiva, el tamaño de las fibras inhaladas y su grado de biopersistencia<sup>26</sup>. Literatura de reciente publicación identifica a las fibras largas y finas como las más cancerígenas<sup>27, 28</sup>. Tras la exposición inicial, pueden transcurrir hasta 20 años hasta aparecer enfermedad manifiesta.

Globalmente, se estima que aproximadamente 125 millones de personas sufren exposición laboral al asbesto<sup>29</sup>. Países como Rusia, China, Kazakhsan, Brasil, Canadá, Zimbawe, y Colombia, lideran la producción de asbesto en la actualidad. Todas las formas de asbesto están prohibidas en los países de la Unión Europea.

### 3.3 Susceptibilidad genética

En el transcurso de los últimos 60 años se han reportado repetidamente trabajos que sugieren una base hereditaria en el desarrollo del cáncer de pulmón<sup>30-32</sup>.

Un incremento en el riesgo de padecer cáncer de pulmón se determinó en portadores de variaciones en la secuencia germinal del gen *TP53*, y en los individuos portadores de estas variaciones que además son fumadores, el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón es tres veces mayor que en los portadores y no fumadores<sup>26</sup>.

La variación en la secuencia germinal del receptor del factor de crecimiento epidérmico T790M, fue reportada en una familia con múltiples casos de carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM)<sup>33</sup>.

Finalmente, un amplio estudio de genoma y linaje familiar, que incluyó a 52 familias, identificó un nuevo locus susceptible en 6q23-25p<sup>34</sup>. Otros 3 estudios genéticos independientes han descubierto un marcador asociado al cáncer de pulmón en el cromosoma 15. En

estos 3 estudios, el riesgo fue aproximadamente un 30% mas elevado para las personas con 1 copia del marcador, y un 70% a 80% mas elevado para personas con 2 copias del marcador. La región donde reside el marcador contiene 3 genes codificando para subunidades del receptor nicotínico de acetilcolina, una proteína en la superficie celular sobre la cual las moléculas de nicotina se adhieren, activando el cambio celular<sup>27, 28,35</sup> .

### *3.4 Polución del aire*

El cáncer de pulmón puede ser uno de los efectos adversos a largo plazo de la exposición a la polución ambiental, como las emisiones de compuestos de hidrocarburos policíclicos aromáticos, que favorecen el estrés oxidativo, la inflamación y la disfunción del sistema nervioso autonómico<sup>36, 37</sup>. La proporción estimada de cáncer de pulmón atribuible a la polución del aire urbano en Europa es del 11%<sup>38</sup>.

## **4. Patogénesis**

### *4.1 Carcinogénesis*

Tanto en pacientes fumadores, como en no fumadores, el polimorfismo genético en los genes asociados con el metabolismo carcinógeno, la reparación de los daños del ácido desoxirribonucleico (ADN) y el control del ciclo celular, causan influencia en la susceptibilidad para desarrollar cáncer de pulmón, y modifican la respuesta a la lesión, asociada con la exposición a docenas de carcinógenos presentes en el humo del tabaco<sup>39, 40</sup>.

Debido a la exposición al humo del tabaco, el epitelio de los fumadores esta sujeto a sufrir cancerización con alteraciones del ADN de las células de la vía aérea. Dichas alteraciones activan los oncogenes e inactivan los genes supresores de tumores.

Mientras no queda claro cuales son las alteraciones moleculares requeridas para degenerar en neoplasia, en algunas ocasiones, la cancerización conlleva a la transformación maligna de las células progenitoras del cáncer de pulmón. Esta transformación maligna también requiere la contribución de otros tipos celulares tales como las células madre derivadas de la médula ósea<sup>41</sup>.

#### *4.2 Consideraciones genómicas*

Las mutaciones, amplificaciones, deleciones y translocaciones, son alteraciones somáticas comunes del ADN en los tumores, que promueven la activación de los oncogenes y la inactivación de los genes supresores de los tumores que conlleva a la carcinogénesis.

Grandes esfuerzos para caracterizar sistemáticamente estas alteraciones en el cáncer de pulmón y otros tumores han aportado datos respecto a las alteraciones del ADN estructural<sup>42, 43</sup>. Weir y colaboradores<sup>44</sup>, examinaron el número de alteraciones en las copias de ADN de 371 muestras de adenocarcinoma pulmonar y encontraron que las mayores zonas con amplificaciones y deleciones incluían los cromosomas 14q13.3, 12q15, 8q24.21, 7p11.2, y 8q21.13. Estos resultados confirman amplificaciones y deleciones reportadas en otros estudios y también identifican otras reiteradas amplificaciones como la transcripción del factor TTF-1 sobre el cromosoma 14q13.3.

TTF-1, es la abreviación para el factor 1 de transcripción tiroidea, cuya función es ligarse y activar a promotores específicos de genes tiroideos-pulmonares. Diversos estudios utilizando abordajes similares también han identificado la amplificación de TTF-1, como una alteración cromosómica frecuente en el adenocarcinoma pulmonar, lo que confirió un valor independiente a este hallazgo<sup>45, 46</sup>.

Kendall y su grupo<sup>29</sup>, ampliaron estos estudios para demostrar las funciones cooperativas del TTF-1 y cromosomas vecinos al cromosoma 14q13.3 en la carcinogénesis. En conjunto, las observaciones obtenidas en estos estudios, relacionan los estados de diferenciación tumoral pulmonar y los grados histológicos, con las vías de desarrollo de las células epiteliales, sugiriendo la importancia de estas amplificaciones del ADN en la mediación de la iniciación, diferenciación y progresión<sup>47</sup> del daño estructural genético asociado a la transformación maligna de estas células, que degenera en cáncer de pulmón.

## **5. Clasificación patológica<sup>48, 49</sup>**

La diferenciación entre carcinoma pulmonar microcítico y no microcítico es determinante debido a que el abordaje terapéutico es distinto. Entre los patólogos expertos en cáncer de pulmón, pueden ocurrir desacuerdos en el momento de diferenciar carcinoma pulmonar microcítico de no microcítico hasta en el 5-7% de los casos. La Organización mundial de la salud y la asociación internacional para el estudio del cáncer de pulmón han patrocinado trabajos para desarrollar una clasificación estandarizada de los diferentes tipos histológicos del cáncer de pulmón (Cuadro 1).

**1. Carcinoma escamoso**

Variantes: Papilar, células claras, basaloide.

**2. Adenocarcinoma**

Variantes: Acinar, papilar, Carcinoma bronquioloalveolar (no mucinoso, mucinoso, mixto e indeterminado), sólido con mucina, mixto con subtipos, adenocarcinoma variante (fetal bien diferenciado, mucinoso-coloide, mucinoso-cistadenocarcinoma, células de anillo, células claras).

**3. Carcinoma de células grandes**

Variantes: Carcinoma neuroendocrino de células grandes (y carcinoma neuroendocrino de célula grande combinado), carcinoma basaloide, carcinoma linfoepitelioma-like, carcinoma de células claras, carcinoma de células grandes fenotipo rabdoide.

**4. Carcinoma adenoescamoso**

**5. Carcinoma con elementos pleomórficos, sarcomatoides o sarcomatosos.**

Variantes: Carcinoma de células fusiformes y/o células gigantes (pleomorfo, fusiforme, células gigantes), Arcinosarcoma, Blastoma pulmonar, otros.

**6. Tumor carcinoide (típico, atípico).**

**7. Carcinoma tipo glándula salivar**

Variantes: Carcinoma mucoepidermoide, adenoide quístico, otros.

**8. Carcinoma no clasificado.**

**9. Carcinoma de célula pequeña**

Variantes: Carcinoma de células pequeñas combinado.

**Cuadro 1. Clasificación patológica de los tumores malignos del pulmón. Modificado de la clasificación patológica para los tumores del pulmón<sup>49</sup>.**

## 6. Manifestaciones clínicas

### *Signos y síntomas<sup>50</sup>*

Las manifestaciones clínicas asociadas del cáncer de pulmón son numerosas, pese a esto, no existen síntomas específicos. Una radiografía de tórax anormal, realizada por otras razones suele ser la presentación inicial en un porcentaje minoritario de casos. La mayoría de los pacientes debutan con síntomas y enfermedad avanzada. Los síntomas pueden resultar del crecimiento endobronquial, de la extensión intratorácica, o de las metástasis a distancia. Los síndromes paraneoplásicos se presentan en aproximadamente el 10-20% de los pacientes con cáncer de pulmón. La frecuencia de los síntomas locales y sistémicos se resume en la tabla 2.

<b>Signos y síntomas del cáncer de pulmón. Síndromes paraneoplásicos</b>
<b>Signos y síntomas de crecimiento endobronquial</b> Tos (8-75%), hemoptisis (6-35%), disnea (3-60%), neumonía post-estenótica, estridor (0-2%)
<b>Signos y síntomas de extensión intratorácica</b> Dolor torácico (20-49%), disfonía, triada de Horner, derrame pleural, derrame pericárdico, disfagia, elevación diafragmática
<b>Signos sistémicos</b> Pérdida de peso (0-68%), sudoración nocturna, fatiga, fiebre (0-20%)
<b>Signos y síntomas de metástasis a distancia</b> Dolor óseo (6-25%), cefalea, trastornos neurológicos y psiquiátricos, paraplejía, hepatomegalia, fracturas patológicas
<b>Síndromes paraneoplásicos</b> Síndrome de Cushing, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, síndrome de Lambert-Eaton, síndrome de Perre-Marie-Bamberger, entre otros.

Tabla 2. Signos y síntomas del cáncer de pulmón<sup>51</sup>.

## 7. Diagnóstico<sup>50</sup>

El esfuerzo diagnóstico en el cáncer de pulmón debe incluir la confirmación histológica, la evaluación de la extensión de la enfermedad (estadificación) y el análisis de la situación funcional del paciente con el propósito de valorar las mejores opciones terapéuticas.

La dirección del trabajo diagnóstico siempre debe estar guiada por la situación general del paciente y su pronóstico. Es evidente que resulta inadecuado embarcarse en realizar procedimientos invasivos de estadificación mediastínica en un paciente con confirmación histológica de metástasis a distancia. En particular, en el CPNM, aspectos terapéuticos importantes dependen de una estadificación precisa y de una evaluación detallada del estado funcional del paciente.

### 7.1 Confirmación histológica

Uno de los aspectos fundamentales para la elección del tratamiento es la distinción entre carcinoma pulmonar microcítico (CPM) y CPNM. La distinción entre los subtipos de CPNM está adquiriendo importancia progresivamente debido a las variaciones en la efectividad de diferentes quimioterapias y terapias dirigidas.

La fibrobroncoscopia permite la confirmación del tumor primario con una sensibilidad del 88% en tumores centrales y de un 78% en tumores periféricos<sup>52</sup>, y puede aportar información del estadio-T y muestras de citología para el estadio-N. Además, la punción transtorácica, guiada por ultrasonido, fluoroscopia o tomografía computarizada (TC) pueden ser necesarias. La ultrasonografía bronquial o esofágica son exploraciones útiles en la estadificación mediastínica y solo se requieren de manera excepcional para confirmar el diagnóstico.

### 7.2 Evaluación de la extensión de la enfermedad

El sistema de estadificación internacional (TNM) es utilizado para CPM y para CPNM (tablas 3 y 4). El componente T se refiere al tamaño tumoral, la N a los nódulos linfáticos regionales, y la M a las metástasis.

- *Componente T:* La tomografía computarizada (TC) con contraste es la prueba más significativa para el estudio de este componente. En ocasiones la resonancia magnética (RM) puede aportar información mas detallada para descartar la invasión de estructuras torácicas. En pacientes con tumor de Pancoast, la RM es esencial para valorar la invasión de estructuras vasculares y neurológicas, como el plexo braquial, y precisar el plan quirúrgico.



- *Componente N:* La TC con contraste tiene una sensibilidad entre el 51-64% y una especificidad entre el 74-86%<sup>53</sup>, en la estadificación de los nódulos linfáticos mediastínicos, hecho que la hace inadecuada como prueba única para la evaluación del mediastino en un paciente sin metástasis a distancia. La prueba no invasiva mas precisa es la tomografía por emisión de positrones (PET); sin embargo, con una sensibilidad y especificidad del 74 y 85% respectivamente<sup>53</sup>, no es una prueba perfecta. Si se pretender realizar tratamiento curativo, se precisa la biopsia de los ganglios linfáticos mediastínicos positivos en la PET para su confirmación histológica.

Los procedimientos disponibles para la realizar la biopsia de confirmación son la mediastinoscopia (incluyendo la linfadenectomía por videomediastinoscopia), la punción trans-bronquial (EBUS) o trans-esofágica (EUS) guiada por ultrasonido y la punción transcarinal por fibrobroncoscopia. La PET, permite la identificación exacta del nódulo del que se requiere la biopsia para la estadificación mediastínica.

- *Componente M:* En general la presencia de metástasis a distancia es un hallazgo en contra del tratamiento con intención curativa.

Las localizaciones más frecuentes de metástasis a distancia son el cerebro, el hígado, el esqueleto, los pulmones y las glándulas suprarrenales. Las exploraciones de imagen disponibles para la detección de metástasis son: la TC o RM con contraste, la gammagrafía ósea, la ultrasonografía, y la PET. La historia y los hallazgos clínicos y de laboratorio, aportan información importante referente a la posibilidad de presencia de metástasis a distancia, y el procedimiento requerido para su diagnóstico.

Clasificación TNM para el cáncer de pulmón	
<b>TX</b>	Tumor primario que no puede ser detectado, o evidencia de células malignas en esputo o en el lavado broncoalveolar, pero sin visualización radiológica o por broncoscopia de tumor
<b>T0</b>	Sin evidencia de tumor primario
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ
<b>T1</b>	Tumor ≤ 3 cm en su diámetro mayor, rodeado de tejido pulmonar o pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de infiltración del bronquio lobar
<b>T1a</b>	Tumor ≤ 2 cm en su diámetro mayor
<b>T1b</b>	Tumor > 2 pero ≤ 3 cm en su diámetro mayor
<b>T2</b>	Tumor > 3 pero ≤ 7 cm con una de las siguientes características: - invasión del bronquio principal, ≥ 2 cm distal de la carina - invasión de la pleura visceral Atelectasia asociada o neumonía obstructiva con extensión hasta el hilio, pero sin comprometer todo el pulmón
<b>T2a</b>	Tumor > 3 cm pero ≤ 5 cm en su diámetro mayor
<b>T2b</b>	Tumor > 5 cm pero ≤ 7 cm en su diámetro mayor
<b>T3</b>	Tumor > 7 cm o cualquier tumor con invasión directa de una de las siguientes estructuras: - pared torácica (incluyendo los tumores de sulcus superior) - diafragma - nervio frénico - pleura mediastínica - pericardio parietal o tumor en el bronquio principal < 2 cm distal de la carina, sin afectación de la carina y sin atelectasia asociada o neumonía obstructiva de todo el pulmón o nódulo(s) tumorales satélite en el mismo lóbulo
<b>T4</b>	Tumor de cualquier tamaño invadiendo una de las siguientes estructuras: - mediastino - corazón - grandes vasos - traquea - nervio laríngeo recurrente - esófago - cuerpo vertebral - carina - o nódulo(s) tumoral separado en otro lóbulo ipsilateral
<b>NX</b>	Nódulos linfáticos regionales no pudieron ser valorados
<b>N0</b>	Sin metástasis en los nódulos linfáticos regionales
<b>N1</b>	Metástasis en los nódulos linfáticos peribronquiales o hiliares ipsilaterales y nódulos linfáticos intrapulmonares, incluyendo afectación directa por extensión del tumor primario
<b>N2</b>	Metástasis en los nódulos linfáticos mediastínicos y/o subcarinales ipsilaterales
<b>N3</b>	Metástasis en los nódulos linfáticos mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicos y/o supraclaviculares contralaterales o ipsilaterales
<b>MX</b>	No se pudieron valorar metástasis a distancia
<b>M0</b>	Sin metástasis a distancia
<b>M1</b>	Metástasis a distancia
<b>M1a</b>	Nódulo(s) tumoral separado en un lóbulo contralateral; tumor con nódulos pleurales o derrame pleural o pericárdico maligno.
<b>M1b</b>	Metástasis a distancia

Tabla 3. TNM 7ª edición<sup>50</sup>.

	T	N	M
<b>Carcinoma oculto</b>	<b>X</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>0</b>	<b>is</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>IA</b>	<b>1a, b</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>IB</b>	<b>2a</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>IIA</b>	<b>1a, b</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
	<b>2a</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
	<b>2b</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>IIB</b>	<b>2b</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>IIIA</b>	<b>1,2</b>	<b>2</b>	<b>0</b>
	<b>3</b>	<b>1,2</b>	<b>0</b>
	<b>4</b>	<b>1,0</b>	<b>0</b>
<b>IIIB</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>0</b>
	<b>Cualquier T</b>	<b>3</b>	<b>0</b>
<b>IV</b>	<b>Cualquier T</b>	<b>Cualquier N</b>	<b>1a, b</b>

Tabla 4. Estadios clínicos del cáncer de pulmón<sup>50</sup>.

### 7.3 Evaluación del estado funcional

La importancia de la evaluación inicial de la función pulmonar radica en valorar el riesgo de cambio en la calidad de vida del paciente tras la cirugía de resección pulmonar por la disminución de su capacidad respiratoria. También se deben tener presentes las comorbilidades cardiovasculares, hepáticas y renales.

Actualmente existen diversos protocolos para la valoración pulmonar preoperatoria<sup>54</sup> que sirven de guía en el momento de iniciar la valoración de los pacientes.

Las exploraciones que se realizan habitualmente son la espirometría, la prueba de esfuerzo, y la gammagrafía de ventilación-perfusión pulmonar. Un paciente con un volumen espiratorio forzado (VEMS<sub>1</sub>) del 80% o mayor de 2L, y una capacidad de difusión mayor del 80%, puede referirse a cirugía (incluyendo neumonectomía) sin

necesidad de otras exploraciones. Al realizarse una prueba de esfuerzo respiratoria, si el consumo máximo de oxígeno se encuentra por encima del 75% del normal, o si es  $>20\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$ , el paciente es candidato a cualquier tipo de resección pulmonar. En cambio si el consumo máximo de oxígeno es  $< 40\%$ , o  $< 10\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$ , se asume que el paciente es inoperable. Si el consumo máximo de oxígeno se encuentra entre los límites, se realiza el cálculo de volumen espiratorio máximo en un segundo (VEMS) post-operatorio utilizando los datos de la gammagrafía de ventilación-perfusión pulmonar, si los valores postoperatorios previstos son  $>40\%$ , se puede proseguir con la indicación quirúrgica; si los valores son  $<40\%$ , se considera al paciente inoperable.

## **8. Tratamiento<sup>50</sup>**

El tratamiento del cáncer de pulmón frecuentemente es multidisciplinario. La cirugía y la radioterapia constituyen las modalidades de tratamiento local. La quimioterapia convencional y las terapias dirigidas (terapias que afectan estructuras específicas del tumor a nivel molecular), cuyo uso se encuentra en ascenso, se utilizan para el tratamiento sistémico. La quimioterapia suele ser poliquimioterapia y se administra en ciclos de un número variable según la tolerancia del paciente al tratamiento.

La quimioterapia y la radioterapia pueden ser administradas de manera simultánea, como quimio-radioterapia. La quimioterapia, radioterapia o la quimio-radioterapia pueden preceder a la cirugía (terapia neoadyuvante) o administrarse tras esta (terapia adyuvante).

Las guías clínicas de la American College of Chest Physicians (ACCP) del año 2007 se basan en el análisis sistemático de la literatura publicada. En estas guías, la calidad de la evidencia en la que se basa una recomendación es calificada como alta (A), intermedia (B) y baja o muy baja (C).

### 8.1 Tratamiento del carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM)

- *Estadios I y II:* El CPNM se diagnostica en estadios tempranos en aproximadamente un 25-30% de los casos<sup>55</sup>. La cirugía es el tratamiento de elección en los pacientes que la toleren (A). La cirugía torácica oncológica, incluye entre otros procedimientos la lobectomía, la bilobectomía (resección de dos lóbulos adyacentes), y la neumonectomía, asociados a linfadenectomía mediastínica. Tras una resección quirúrgica completa (R0), la quimioterapia adyuvante se recomienda en estadios II (A), pero no en los estadios I. En pacientes estadios I-II que no pueden ser tratados mediante cirugía, esta indicada la radioterapia con intención curativa (B)<sup>55</sup>.

- *Estadio IIIA (20-30%):* Los tumores en este estadio habitualmente no tienen contraindicación quirúrgica, igual que los estadios I y II. La cirugía es seguida por quimioterapia adyuvante<sup>56</sup>. En el estadio III-A se incluyen tumores N2 y también aquellos tumores al límite de la indicación quirúrgica. Este es un grupo heterogéneo, con casos que pueden variar entre casos con N2 inesperado (análisis post-operatorio), N2 como hallazgo intraoperatorio, o N2 conocido. Cuando se diagnostica un N2 en el intraoperatorio o post-operatorio, esta indicada la quimioterapia adyuvante a base de platino (A), y también se debe considerar la radioterapia (C). Cuando el N2 es diagnosticado en el estudio preoperatorio, se recomienda una terapia individualizada de consenso multidisciplinario (C).

- *Estadio IIIB:* Aproximadamente el 10-15% de los casos se diagnostican en este estadio<sup>57</sup>. La quimio-radioterapia suele ser el tratamiento indicado en este grupo de pacientes. En los casos con nódulo satélite en el mismo lóbulo, sin N2, se puede realizar tratamiento quirúrgico (C). En los casos en los que el estadio III se basa en el N3, la quimioterapia con platino y la radioterapia constituyen el tratamiento de elección(A), y se recomienda su administración simultánea si las condiciones del paciente lo permiten. Si el paciente presenta síntomas, y se encuentra en malas condiciones generales, el tratamiento será la radioterapia paliativa.

- *Estadio IV:* Alrededor del 40-50% de los casos diagnosticados en este estadio solo pueden recibir tratamiento paliativo<sup>58</sup>. El éxito de la quimioterapia depende de la selección adecuada de los pacientes. La valoración de las condiciones generales del paciente mediante la utilización del índice de Karnofsky o el ECOG performance status, la edad y las comorbilidades son factores decisivos.

## **9. Pronóstico**

La supervivencia global del cáncer de pulmón es de aproximadamente un 15% a los 5 años<sup>59</sup> y está íntimamente relacionada con el estadio. En la tabla 5 se resume la supervivencia según los estadios.

	Estadio clínico		Estadio patológico	
	Supervivencia 5 años	Supervivencia 5 años	Supervivencia 5 años	Supervivencia Media
<b>IA</b>	50%	60 meses	73%	119 meses
<b>IB</b>	40%	37 meses	54%	70 meses
<b>IIA</b>	24%	38 meses	48%	54 meses
<b>IIB</b>	25%	18 meses	38%	33 meses
<b>IIIA</b>	18%	14 meses	25%	16 meses
<b>IIIB</b>	8%	10 meses	19%	16 meses
<b>IV</b>	2%	6 meses	21%	18 meses

**Tabla 5. Pronóstico. Los casos en los que se basa esta tabla, fueron evaluados según la 6ª edición de la clasificación TNM<sup>60</sup>.**

## 10. Diagnóstico precoz y cribaje

Actualmente, el cribaje en el cáncer de pulmón no está recomendado<sup>61</sup>. En estudios en los que se realiza una TC a dosis bajas de manera regular, se diagnosticó cáncer de pulmón en estadios tempranos. El planteamiento de que la realización regular de una TC a dosis bajas pueda también reducir la mortalidad (como requiere un programa de cribaje), se está investigando actualmente en estudios de gran amplitud. Si se sospecha de cáncer de pulmón en un paciente, sobretodo en aquellos con riesgo de desarrollarlo, se deben realizar una TC y una fibrobroncoscopia<sup>57</sup>.

## **B. Tomografía por emisión de positrones con <sup>18</sup>fluoro-deoxiglucosa (PET-FDG)**

### **11. Concepto básico e historia**

La tomografía computarizada por emisión de positrones (PET), es una técnica de imagen tomográfica de medicina nuclear que obtiene imágenes de la distribución de un trazador en los tejidos. La imagen es generada por la detección de fotones de aniquilación tras la administración a los pacientes de un radiofármaco la <sup>18</sup>fluoro-desoxiglucosa (<sup>18</sup>FDG), que sufre una semidesintegración y emite positrones.

La distribución corporal de la FDG es detectada debido a su atrapamiento metabólico en las células a las que se incorpora y al átomo radioactivo de Flúor-18 que lleva unido en su segundo carbono. El flúor-18 se desintegra emitiendo positrones (las antipartículas de los electrones), los cuales rápidamente son aniquilados por los electrones orbitales próximos. De esta aniquilación surgen dos fotones en la misma dirección pero en sentido contrario que inciden en los bloques detectores dispuestos en anillo en el tomógrafo.

La imagen por TC y RM se basa en cambios anatómicos para el diagnóstico, estadificación y seguimiento del cáncer. Sin embargo, el rendimiento diagnóstico de la PET se basa principalmente en la detección del metabolismo tumoral anormal (a nivel molecular) en órganos que no muestran alteraciones morfológicas en un momento determinado.



La historia de la PET se remonta a la década de los setenta. Louis Sokoloff, un bioquímico del Instituto Nacional de la Salud en Bethesda (Estados Unidos), está considerado como el padre de la PET, porque fue el primero en demostrar la posibilidad de obtener imágenes del metabolismo de la glucosa en un cerebro de ratón utilizando autorradiografía con  $^{14}\text{C}$ -desoxiglucosa. Su trabajo permitió el desarrollo de la técnica para el estudio *in vivo* del metabolismo glicídico en humanos.

La primera exploración en el hombre data de 1978. Sin embargo, la aceptación de la PET, por su seguridad, eficacia y coste-efectividad, tanto por la comunidad científica como por las agencias de evaluación de las tecnologías sanitarias es relativamente reciente existiendo en la actualidad una enorme proliferación de los estudios y centros PET en todo el mundo.

## **12. Fundamentos biológicos: Metabolismo tumoral y radiofármacos**

### *12.1 Metabolismo tumoral*

Las células tumorales se caracterizan por su proliferación rápida, aumento de tamaño, capacidad para la invasión local y su diseminación a distancia en forma de metástasis. El metabolismo tumoral requiere en general un mayor aporte de nutrientes que el normal. Esto se consigue mediante la generación de nuevos vasos sanguíneos (neovascularización) y una mayor incorporación de los substratos fundamentales para mantener el elevado consumo energético (glucosa) para asegurar la síntesis proteica necesaria para el funcionamiento celular (aminoácidos) y para permitir la rápida replicación del ADN durante la multiplicación celular de los tumores. En definitiva, las células tumorales presentan, respecto a las células normales: Una elevada tasa de glicólisis, un mayor número de

transportadores de membrana para la glucosa (GLUT) secundario a una activación de los genes que los codifican<sup>62</sup> y una hiperactividad de algunas enzimas como la hexoquinasa, la piruvato deshidrogenasa y la fosfofructokinasa. Todos estos factores condicionan la gran capacidad de la FDG para la detección de las células tumorales.

### *12.2 Radiofármacos: La fluorodesoxiglucosa*

En la actualidad existe una gran cantidad de radiofármacos disponibles que basan su utilidad en las propiedades biológicas propias de los tumores. Los radionúclidos emisores de positrones, como el flúor-18 (<sup>18</sup>F), el carbono-11 (<sup>11</sup>C), el nitrógeno-13 (<sup>13</sup>N) y el oxígeno-15 (<sup>15</sup>O) tienen un período de desintegración ultracorto, generalmente del orden de minutos, y al igual que sus análogos naturales son elementos muy frecuentes en las moléculas orgánicas por lo que pueden sustituirlos o ser fácilmente intercambiados (átomos de hidrógeno por <sup>18</sup>F) sin que se modifique el comportamiento metabólico de las mismas. Los radiofármacos permiten obtener imágenes y cuantificar parámetros fisiológicos en el tejido tumoral como son el metabolismo glicídico<sup>63</sup> y proteico, la perfusión y la hipoxia tumoral, entre otros.

El radiofármaco mas utilizado en la PET para las aplicaciones oncológicas es un análogo de la glucosa, en el que se ha sustituido el grupo hidroxilo del Carbono 2 por u átomo de <sup>18</sup>F, denominando 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa (<sup>18</sup>FDG).

El enorme incremento en la utilización de la <sup>18</sup>FDG se debe a su elevada aplicabilidad para el estudio de un gran número de tumores y a su mayor disponibilidad, ya que su período de semidesintegración (110 minutos) permite su transporte a instalaciones alejadas del lugar de su producción (ciclotrón), mientras que esto no es posible

con otros radiofármacos, cuyos períodos de semidesintegración son mas cortos.

La  $^{18}\text{F}$ FDG permite obtener imágenes y cuantificar uno de los parámetros fisiológicos más interesantes en la célula tumoral como es el metabolismo glicolítico. Tras su administración por vía endovenosa la  $^{18}\text{F}$ FDG se distribuye por el sistema circulatorio y se incorpora a las células tumorales por los mismos mecanismos de transporte que la glucosa no marcada: Los transportadores de sodio-glucosa a través de un gradiente de concentración y los transportadores específicos de membrana (GLUT), que permiten el paso de la glucosa mediante transferencia pasiva y difusión facilitada. En el interior de la célula, mediante la acción de la hexoquinasa, la  $^{18}\text{F}$ FDG se fosforila a  $^{18}\text{F}$ FDG-6-fosfato, que a diferencia de su análogo no marcado, no puede ser metabolizada por las vías de la glicólisis o de la síntesis de glucógeno (figura 1). Además, la enzima que cataliza el paso inverso a la hexoquinasa, la glucosa-6-fosfatasa, se encuentra en muy baja concentración en la mayoría de los tejidos, en especial en los neoplásicos. Por estas razones se puede afirmar que la  $^{18}\text{F}$ FDG sufre un "atrapamiento metabólico en la célula", este es el fundamento que posibilita su detección.

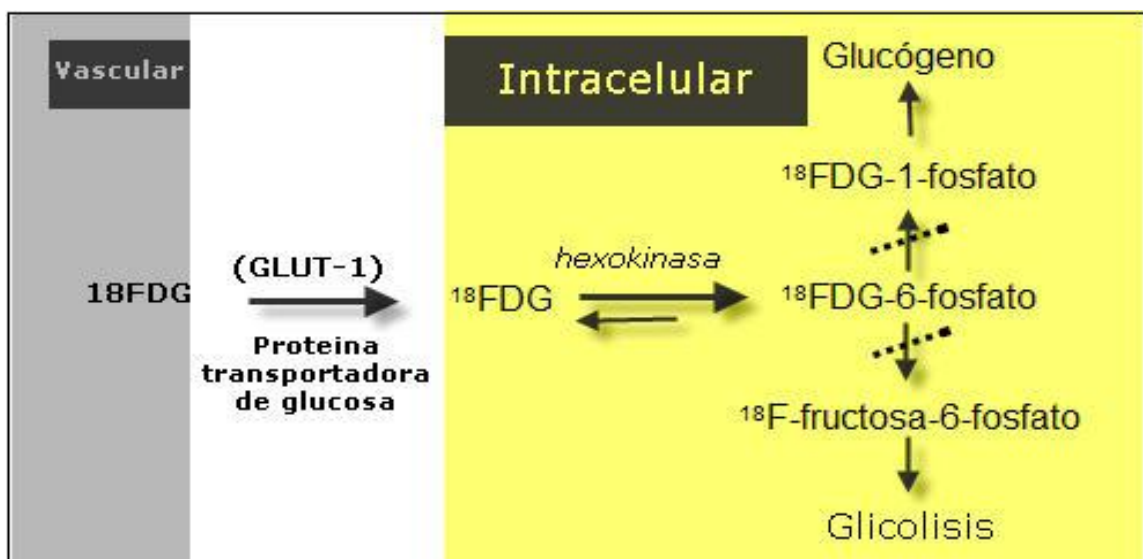


Fig. 1. Mecanismo de incorporación celular de la  $^{18}\text{F}$ FDG.

La captación de la  $^{18}\text{F}$ FDG varía mucho según la histología de cada tumor, sin embargo, una captación elevada se asocia generalmente a una mayor expresión de GLUT-1, a una mayor actividad de las hexoquinasas y a la existencia de un gran número de células viables, factores propios de un alto grado histológico. La expresión de GLUT-1 es mayor en las células tumorales que en las células normales, siendo máxima en el cáncer de pulmón, lo que facilita su detección.

Se debe tener en cuenta que no todos los focos patológicos son de origen canceroso y que puede haber lesiones tumorales que no capten  $^{18}\text{F}$ FDG. La hipercaptación de  $^{18}\text{F}$ FDG no es específica de los tejidos tumorales. Cualquier proceso inflamatorio o infeccioso puede ser visualizado probablemente con relación a la acumulación del trazador en los macrófagos y en el tejido de granulación<sup>64</sup>, como en la sarcoidosis, los abscesos y los hematomas intracerebrales.

Dentro de las causas de la no visualización de las lesiones malignas se ha descrito la existencia de niveles elevados de glucosa endógena que compite con la  $^{18}\text{F}$ FDG en su incorporación celular, el pequeño tamaño (inferior al límite de resolución de los sistemas detectores), la composición (mucinoso, necrótico, quístico), las características celulares del tumor (muy diferenciado, bajo grado, crecimiento lento) y la localización (periférica por el efecto parcial de volumen, cortical de actividad similar a la sustancia gris cerebral normal). Los factores que influyen en la captación de la  $^{18}\text{F}$ FDG se muestran en la tabla 6.

Factores que influyen en la captación celular de la FDG	
1. Factores histológicos	
- Tejido de granulación peritumoral	
- Masa de células viables	
- Grado de diferenciación	
- Origen histológico	
- Forma de crecimiento	
- Grado de hipoxia	
2. Factores extrínsecos	
- Hiperglucemia	
- Tamaño de la lesión	
- Localización	
- Efecto parcial de volumen	
- Tratamientos oncológicos	

**Tabla 6.** Fuente: Modificado de Gámez Cenzano y Cols. La tomografía por emisión de positrones en oncología (parte 1). Rev Esp Med. Nuclear;2002;21: pag. 51.

### 13. Preparación el paciente

La preparación del paciente requiere de un ayuno prolongado, mayor de 6 horas, para conseguir las condiciones óptimas de normoglucemia y disminuir los niveles de insulina y el consumo muscular de glucosa, incluido el del miocardio, y así aumentar la incorporación de la  $^{18}\text{F}$ FDG al tejido tumoral.

En general la existencia de niveles elevados de glucosa endógena compite con la  $^{18}\text{F}$ FDG en su incorporación celular, por eso se determina el nivel de glucemia momentos antes de la administración del radiofármaco con el fin de tener en cuenta posibles interferencias. En los pacientes diabéticos, se requiere un control exacto de la glucemia. Los niveles de glucemia aconsejados para asegurar una buena incorporación celular de la  $^{18}\text{F}$ FDG, deben ser inferiores a 150mg/dl<sup>65</sup>.

El radiofármaco se administra por vía endovenosa en un acceso periférico, siendo la dosis en adultos de entre 2 y 10 MBq/kg. Se recomienda evitar el ejercicio físico en las 24 horas previas, para disminuir la captación muscular fisiológica, y también se recomienda la hidratación vía oral con agua para evitar la tasa de dosis a nivel del sistema urinario y favorecer su eliminación fisiológica.

#### **14. Detección de imágenes: los equipos**

Un tomógrafo PET está diseñado para registrar la radiación electromagnética procedente de la reacción de aniquilación de los positrones con los electrones de la materia, en este caso del paciente. Dos principios básicos de la física, el de conservación del momento y de la energía, predicen exactamente la dirección y energía de los fotones de aniquilación. Estos viajarán en la misma dirección y sentidos opuestos portando una energía de 0.511 MeV. La línea que une a los dos detectores implicados en la misma aniquilación se denomina línea de respuesta y a su proceso de identificación por parte del equipo, colimación electrónica.

El sistema de detección de un tomógrafo PET no es nada nuevo en los equipos de medicina nuclear. El acoplamiento óptico entre un cristal de centelleo y un tubo fotomultiplicador para transformar energía electromagnética en impulsos eléctricos es un recurso empleado desde hace décadas.

La energía, relativamente alta de los fotones de aniquilación obliga a incorporar a los detectores dedicados a la PET un tipo de cristal de centelleo más denso, capaz de frenar esta radiación en unos espesores reducidos de material. El más empleado es el BGO (Germanato de Bismuto). Otro material utilizado es el ortosilicato de

lutecio (LSO), con una mayor eficiencia lumínica, ha revolucionado las imágenes PET.

Por último cabe citar la aparición de los equipos PET-TC que permiten obtener simultáneamente información metabólica (PET) y anatómica (TC). La experiencia inicial en estos equipos ha demostrado un incremento en el grado de exactitud en la interpretación del estudio combinado de PET/TC, comparado con lecturas separadas de ambas exploraciones, sobretodo para poder distinguir algunas lesiones de la captación fisiológica normal del radiotrazador y para precisar su localización.

Diversos estudios han señalado que el resultado de las exploraciones con PET/TC es superior a los de las cámaras PET convencionales y a los de la TC, sobretodo en la valoración T y N del cáncer de pulmón<sup>66-68</sup>.

## **15. Cuantificación. Índices semicuantitativos**

Al realizar una PET-FDG es necesaria la utilización de los índices semicuantitativos (SUV o standardized uptake value, DUR o defferential uptake rate, DAR o differential obsortion rate 67 del pet I). Estos índices se utilizan para la caracterizar las lesiones como benignas o malignas, pudiendo ser las malignas de bajo o alto grado histológico, y además permiten disponer de un parámetro objetivo a la hora de medir un cambio producto de un tratamiento neoadyuvante, o comparar los resultados obtenidos en las diferentes instituciones en una misma patología<sup>69</sup>.

El valor de captación estandarizado (SUV) refleja la actividad detectada en una lesión expresada en función de la dosis inyectada y del peso del paciente. El cálculo del SUV está influenciado por

multitud de factores. Así la distribución de la  $^{18}\text{F}$ FDG a lo largo del organismo no es homogénea, encontrándose una mayor captación en el tejido muscular que en el tejido graso.

Uno de los factores a considerar es el momento en que se realiza el estudio y los niveles de glucosa endógenos. El valor del SUV obtenido a los 60 minutos post-inyección, es un 40% mayor que el obtenido a los 30 minutos. Por otro lado, el SUV puede disminuir cerca del 42% cuando el paciente presenta niveles de glucosa endógena incrementados.

En el cálculo del SUV también influye el tamaño de la lesión. Una lesión tumoral con un tamaño menor de dos veces la resolución del tomógrafo presentará una disminución del 50% en el valor del SUV respecto al valor real.

Por último, el tamaño y la ubicación de la región de interés (ROI) sobre el foco, determinan cambios en el valor del SUV obtenido. Un incremento en el tamaño del ROI condiciona una disminución del 66% en el valor del SUV y la colocación del ROI rodeando la totalidad del foco, con determinación de un valor promedio de toda la región, modificará el SUV debido a la influencia de la menor densidad de cuentas en la periferia. Desde dentro de una ROI se pueden calcular el SUV máximo ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ ) y el SUV medio. Se recomienda utilizar el  $\text{SUV}_{\text{max}}$  porque es más reproducible y no depende tanto del tamaño de la ROI.



## **C. PET-FDG y el estadiaje mediastínico del CPNM.**

El estudio mediante PET-FDG de los pacientes afectos de enfermedades neoplásicas tiene un valor inestimable. La detección de metástasis a distancia evita la realización de otros procedimientos diagnósticos, mientras que la detección de lesiones sugestivas de metástasis agiliza la realización de pruebas diagnósticas complementarias. En pacientes con diagnóstico de carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM), el estadio de la enfermedad se considera el factor pronóstico más importante y que determina las opciones terapéuticas. Por tanto, es crucial la realización de una estadificación inicial correcta para la administración de un tratamiento adecuado, evitando someter a los pacientes a procedimientos quirúrgicos no indicados. En este sentido adquiere especial relevancia la identificación de la afectación linfática mediastínica.

Los datos disponibles en la literatura revelan que la PET-FDG es considerablemente más exacta que la TC para la estadificación del mediastino en los pacientes con CPNM.

El criterio morfológico del tamaño para la caracterización de los ganglios mediastínicos utilizado en la TC, tiene importantes limitaciones, de manera que el 21% de los ganglios < 1 cm tienen infiltración neoplásica en el análisis patológico, mientras que el 40% de los > 1 cm muestran cambios benignos<sup>70</sup>. La PET-FDG menos dependiente del tamaño, se ha mostrado superior en la estadificación mediastínica del CPNM, con una sensibilidad (79-85%) y especificidad (89-92%) significativamente mayores que la TC (sensibilidad 57-61%, especificidad 77-82%)<sup>71, 72,73</sup>. La sensibilidad y especificidad de la PET-FDG, varían, no obstante, con el tamaño ganglionar, de

manera que es más sensible, pero menos específica, cuando los ganglios están aumentados de tamaño, y menos sensible y más específica con ganglios de tamaño normal<sup>74</sup>. Probablemente el valor más importante, es su elevado valor predictivo negativo (VPN), superior al 90%<sup>75, 76</sup>, mientras que el valor predictivo positivo (VPP) permanece relativamente bajo (70%), por falsos positivos causados por patologías inflamatorias.

La PET-FDG tiene un elevado VPN para la detección de metástasis ganglionares, de hasta 95%<sup>77, 78</sup>, lo que puede evitar la estadificación invasiva del mediastino en pacientes operables con tumores T1-2 con ganglios mediastínicos de tamaño normal sin captación<sup>79</sup>, siempre que el tumor primario tenga avidéz por la <sup>18</sup>FDG y en ausencia de tumor central que dificulte la valoración de la captación ganglionar<sup>80</sup>. Pero la PET-FDG no es el patrón de referencia de la estadificación ganglionar en el CPNM y hay falsos negativos (FN), hasta en el 5-8% de pacientes, debidos a la presencia de focos metastásicos <4-5 mm no detectados por la PET-FDG. De todas formas estos pacientes parecen tener un pronóstico mejor y se beneficiarían de la cirugía<sup>67</sup>.

El VPN de la PET varía con el tamaño ganglionar. En un estudio de 2008<sup>65</sup>, aunque permaneciendo superior al de la TC, el VPN de la PET disminuyó en el subgrupo de ganglios aumentados de tamaño (el 91% para los ganglios <1 cm y el 83% para los ganglios >1 cm), con relación a una menor especificidad. La explicación podría ser una menor capacidad para detectar una carga tumoral baja en un volumen mayor<sup>81</sup>. Por este motivo, y dado que la posibilidad de infiltración neoplásica aumenta con el tamaño ganglionar, algunos autores recomiendan realizar mediastinoscopias en pacientes operables con ganglios > 1,5 cm sin captación<sup>82</sup>.

Por otra parte, el valor de la PET-FDG en la estadificación ganglionar está limitado por el VPP relativamente bajo (70-74%), debido a falsos positivos (FP) por cambios inflamatorios<sup>83</sup>, siendo necesaria la confirmación histológica de los ganglios positivos de pacientes sin otras contraindicaciones quirúrgicas.

La PET-FDG permite guiar la toma de biopsias y seleccionar la técnica adecuada según la localización de la captación. No obstante, el VPP está sujeto a variaciones regionales dependiendo de la prevalencia de la enfermedad granulomatosa. Estudios realizados en regiones con tuberculosis endémica indican que La PET-FDG puede seguir siendo útil en esas poblaciones si se considera a los ganglios con calcificaciones o atenuación > 70 UH, incluso con captación de <sup>18</sup>FDG, como benignos, ya que tienen una probabilidad elevada (94%) de mostrar cambios histológicos inflamatorios<sup>68, 84, 85</sup>. Así se consigue aumentar la especificidad al 96%, con una exactitud diagnóstica razonable, 86%, aunque a costa de una menor sensibilidad <sup>76</sup>.

Los falsos positivos (FP) ganglionares se han relacionado con los siguientes factores: antecedentes de tuberculosis o de artritis reumatoide (incluso sin actividad), silicosis, bronquiectasias, neumonitis obstructiva, neumonitis intersticial o cambios de hiperplasia adenomatosa atípica en el parénquima pulmonar reseca<sup>86</sup>. La interpretación de los estudios PET-FDG en pacientes con estos factores debe realizarse con precaución.

En resumen, si bien sigue existiendo controversia acerca de la indicación de estadificación invasiva del mediastino, el American College of Chest Physicians<sup>87</sup> recomienda la estadificación histológica del estadio ganglionar del mediastino en pacientes (sin metástasis a distancia) con ganglios mediastínicos bien definidos, aumentados de tamaño, y en pacientes con ganglios de tamaño normal y tumor

central o adenopatías N1, independientemente de los hallazgos positivos o negativos en la PET-FDG, así como en pacientes con tumores periféricos con estadio I y con ganglios mediastínicos con captación en la PET-FDG. En cambio, no precisan confirmación histológica prequirúrgica del mediastino los pacientes con tumores periféricos, con estadio I y ganglios de tamaño normal.

Existen diversos estudios que demuestran una mejor supervivencia en los pacientes tratados con cirugía, asociada o no a otras modalidades de tratamiento como la quimioterapia y/o la radioterapia, de ahí la importancia de una correcta estadificación clínica durante el estudio de estos pacientes para posteriormente proceder con el tratamiento mas adecuado según cada caso.

La PET-FDG, constituye una herramienta de estadiaje clínico cada vez mas utilizada para el estudio de los pacientes con cáncer de pulmón, y múltiples estudios concluyen su superioridad respecto a la TC convencional. La inclusión de la PET-FDG dentro de las exploraciones indicadas en el algoritmo de estadificación de los pacientes con CPNM ha sido la tendencia global desde que se conocen los beneficios de su aplicación. Como hemos analizado antes, los resultados de la PET pueden variar según las características endémicas de cada población. La realización de estudios en las diferentes poblaciones nos aporta el conocimiento necesario sobre la utilidad y eficacia de la PET como herramienta diagnóstica en la valoración de los pacientes de cada población.

## **II. Objetivos**

1. El objetivo principal del presente estudio es valorar la eficacia de la PET-FDG en la estadificación mediastínica del carcinoma pulmonar no microcítico en los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico en nuestro centro.

2. El objetivo secundario es comparar la eficacia de la PET-FDG vs. la TC en el estadiaje mediastínico del cáncer de pulmón.

## **III. Pacientes y métodos**

### Selección del paciente

Se realiza un estudio retrospectivo en el que se incluyeron a los pacientes valorados en el comité de tumores torácicos del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, entre septiembre 2007 y abril 2009.

Los criterios de inclusión fueron:

1. El diagnóstico de carcinoma pulmonar no microcítico,
2. Tratamiento mediante resección pulmonar reglada,
3. La realización de PET-FDG pre-operatoria.

Se excluyeron de este estudio a los pacientes con remisión patológica completa tras neoadyuvancia por la imposibilidad de confirmar los resultados histopatológicos definitivos y los pacientes en los que se realizaron resecciones segmentarias como tratamiento quirúrgico.

Se revisaron las historias clínicas y se recogieron los datos demográficos, clínicos, las exploraciones radiológicas preoperatorias, el tipo de intervención quirúrgica y los resultados histopatológicos definitivos. Para la recolección de dichos datos se realizó una plantilla protocolizada en el programa Microsoft® Excel v.2003 (ver anexos).

## Diagnóstico y estadificación

El diagnóstico histológico preoperatorio de carcinoma pulmonar no microcítico se realizó mediante citología de esputo, citología del broncoaspirado o del lavado broncoalveolar, biopsia bronquial, o mediante biopsia transtorácica con aguja fina guiada por TC de la lesión pulmonar.

Se utilizó el sistema TNM para la estadificación preoperatoria, quirúrgica, y postoperatoria según lo publicado en las guías internacionales<sup>88, 89</sup>. Se consideraron ganglios sospechosos de malignidad aquellos con un diámetro corto mayor o igual a 1cm en la TC. En estos pacientes se realizó biopsia por videomediastinoscopia de los ganglios objetivados en la TC. Según el resultado, los pacientes fueron distribuidos en diferentes esquemas de tratamiento de acuerdo a la decisión del comité de tumores torácicos basada en las guías clínicas nacionales e internacionales<sup>89-91</sup>.

## PET-FDG

Las PET-FDG fueron realizadas en distintos centros. Se consideró positivo, valores de  $SUV_{max}$  iguales o mayores a 2.5g/ml. La indicación de las mismas fue decisión del comité de tumores torácicos durante el estudio preoperatorio, en pacientes con ganglios mediastínicos mayores de 1 cm ipsilaterales, contralaterales o bilaterales en la tomografía computarizada, y para completar la estadificación extratorácica según indicación individualizada en cada caso.

## Técnica quirúrgica y seguimiento postoperatorio

El protocolo de tratamiento quirúrgico y control postoperatorio consiste en la resección pulmonar por toracotomía posterolateral (lobectomía, bilobectomía o neumonectomía) y linfadenectomía mediastínica sistemática en todos los pacientes. Los pacientes intervenidos son ingresados en el postoperatorio inmediato en la unidad de reanimación post-anestésica y posteriormente son trasladados a la planta de hospitalización de cirugía torácica.

Al alta los pacientes son controlados en consulta externa de cirugía torácica y oncología médica, cada 3 meses durante el primer año postoperatorio, cada 6 meses durante el segundo año y posteriormente de forma anual.

## Confirmación de los resultados

El análisis histopatológico de la pieza y de los ganglios mediastínicos, fue realizado por un patólogo especialista aparato respiratorio, utilizándose las técnicas inmunohistoquímicas de referencia, según criterio del patólogo.

Se realizó un análisis comparativo entre los resultados histopatológicos definitivos, y los hallazgos de las TC de tórax y las PET-FDG preoperatorios, realizándose finalmente una estadificación TNM patológica en todos los casos.



## Análisis estadístico

El análisis descriptivo de las variables cuantitativas se muestra con la media, la desviación típica (DT) y el rango, y las variables categóricas se muestran con porcentajes.

La eficacia diagnóstica de la PET-FDG ha sido evaluada mediante los índices de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y la razón de verosimilitud. La exactitud global de la prueba se evalúa mediante el cálculo del área bajo la curva de rendimiento diagnóstico.

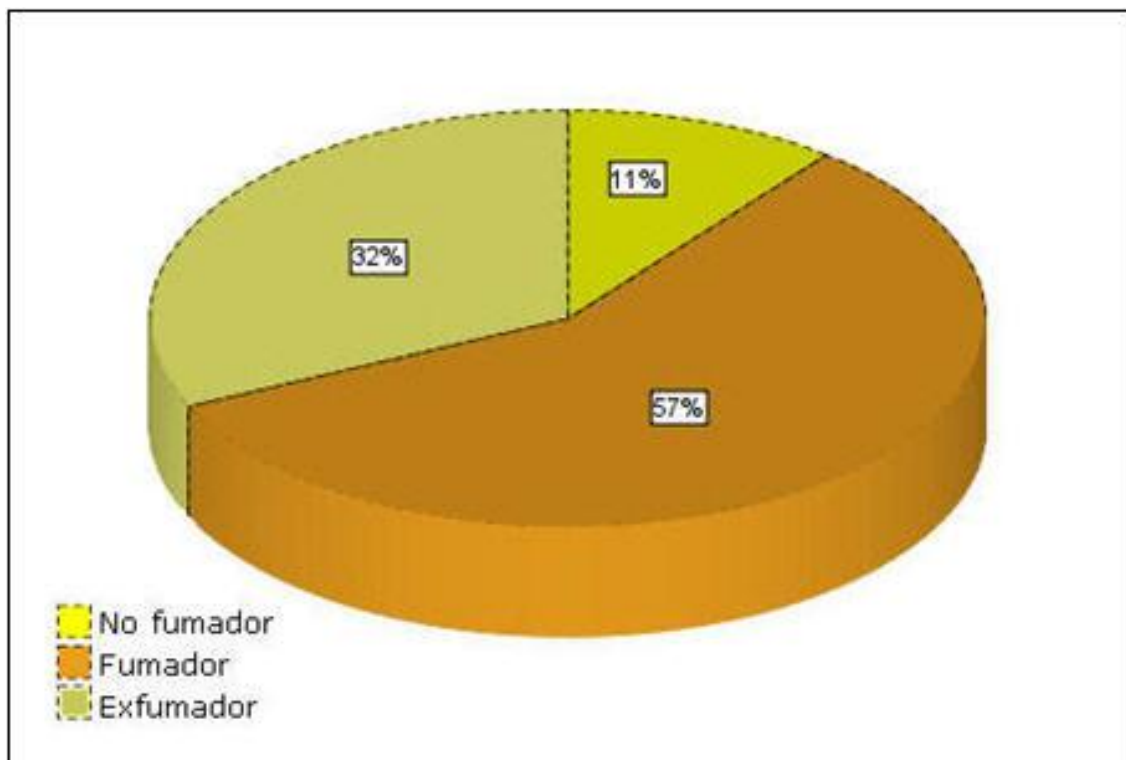
Se considero estadísticamente significativo valores de p iguales o inferiores a 0,05. Para el análisis estadístico se utilizó el programa informático SPSS v 15.0<sup>®</sup>.

## IV. Resultados

De un total de 154 pacientes valorados en el comité de tumores torácicos del hospital Vall d'Hebron desde septiembre del 2007 hasta abril de 2009, 48 cumplían los criterios de inclusión de nuestro estudio, lo que corresponde al 31% del total de pacientes valorados en este período.

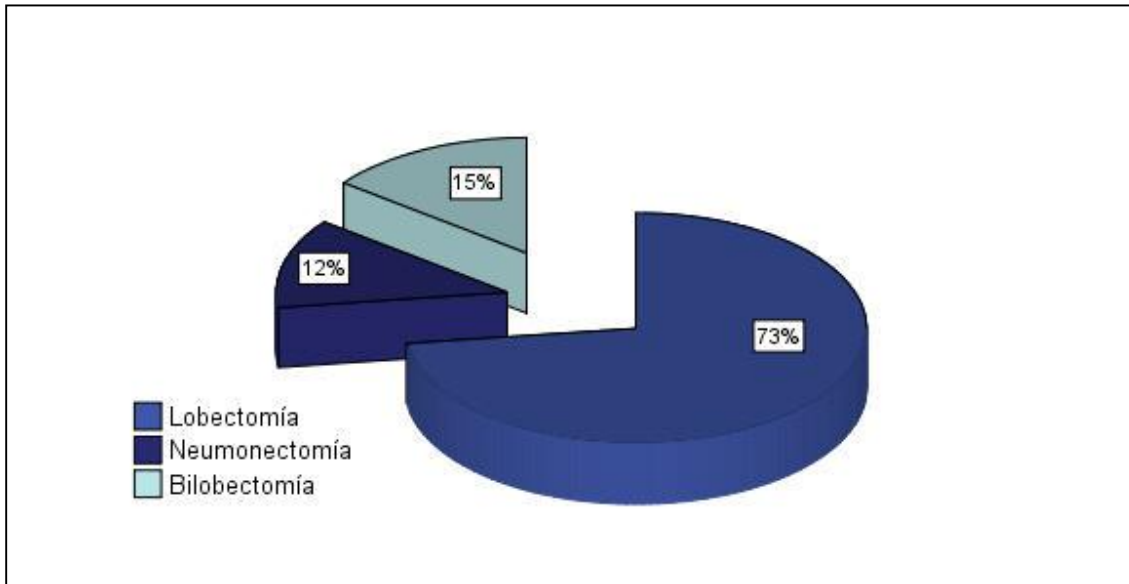
Cuarenta y un pacientes fueron hombres (85.4%), y 7 mujeres (14.5%). La edad media de la muestra es de 66 años (DT: 9,2) con un rango entre 47 y 80 años.

El cincuenta y siete por ciento de los pacientes eran fumadores activos, y el 32% exfumadores (figura 2).



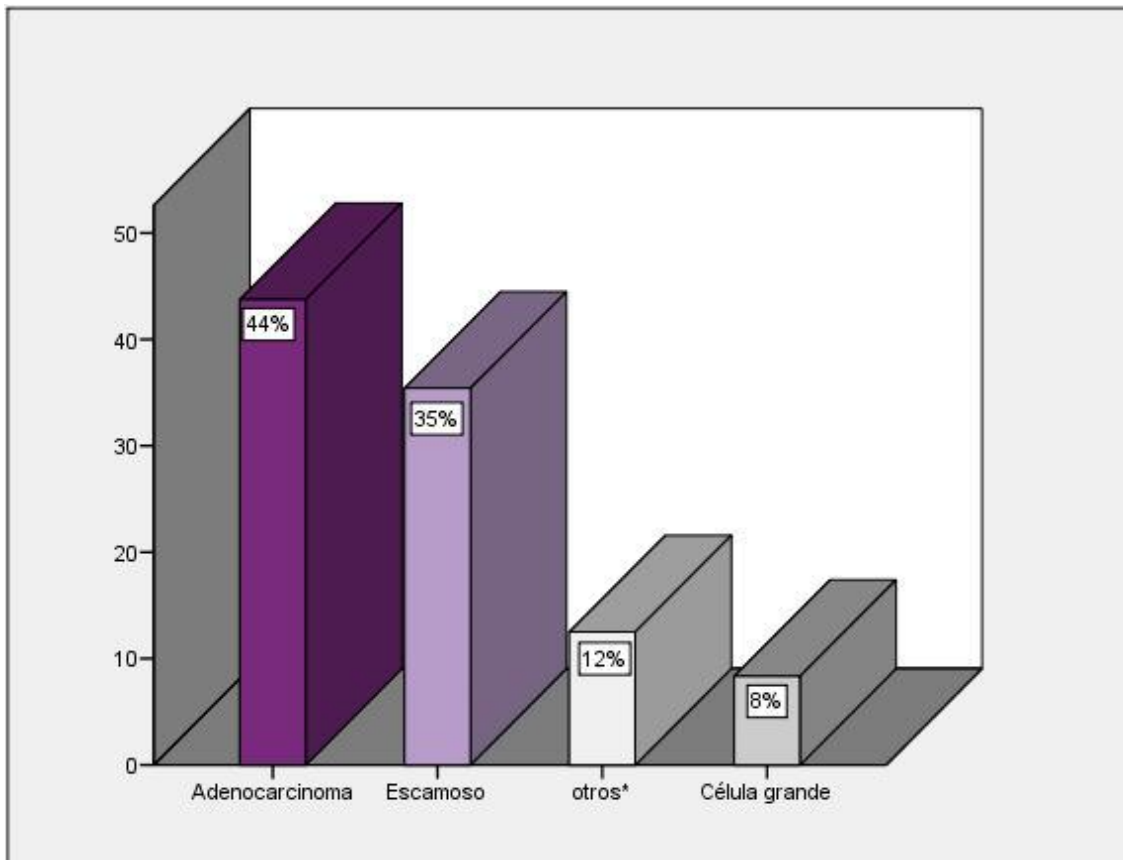
**Fig. 2. El 89% de los pacientes tenían antecedente de tabaquismo.**

Se realizaron 35 lobectomías, 7 bilobectomías y 6 neumonectomías. En todos los casos se procedió a linfadenectomía mediastínica sistemática (figura 3).



**Fig. 3. Tipo de cirugía realizada.**

Desde el punto de vista histopatológico, el tipo de tumor fue adenocarcinoma en 21 pacientes, carcinoma escamoso en 17, carcinoma de células grandes en 4, y otros tipos de carcinoma en 6 pacientes (Figura4).



**Fig. 4. Relación de los diagnósticos histopatológicos. \*Carcinoma neuroendocrino, carcinoma broncoalveolar, carcinoma indiferenciado, carcinoma sarcomatoide.**

La prevalencia de la afectación linfática mediastínica en la población a estudio tras el diagnóstico final fue del 33,3% (16 de 48 casos). De estos 16 pacientes, 7 (43,7%) fueron adenocarcinoma, 5 (31,2%) carcinoma escamoso, 2 (12,5%) carcinomas de célula grande, 1 (6,2%) carcinoma sarcomatoide y 1 (6,2%) carcinoma broncoalveolar.

El estadio patológico más frecuente fue el IIIA con 18 casos, seguido del estadio IB, con 8 casos, el IIA con 6 casos, el IIB con 6 casos, el IA con 4 casos, el IV con 4 casos y el estadio IIIB con 2 casos (figura 5).

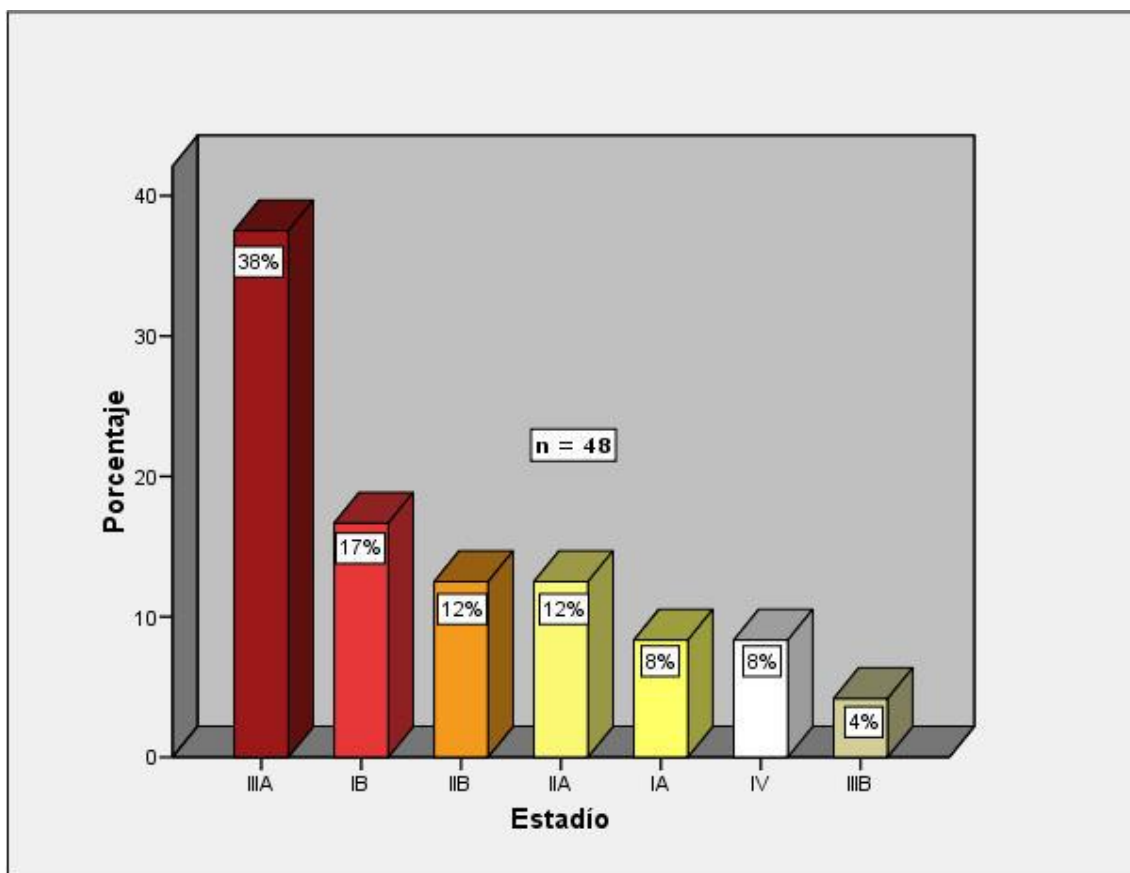


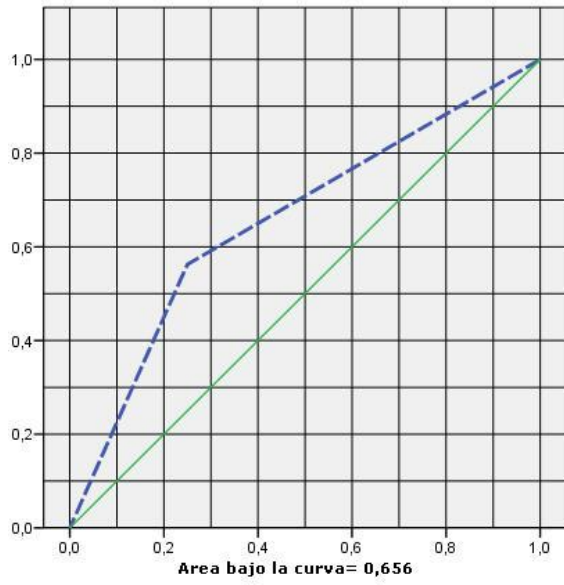
Fig. 5. Relación de los estadios patológicos.

La TC objetivó adenopatías mediastínicas mayores o iguales a 10mm, en 11 pacientes (22.9%), con un rango de tamaño entre 10 y 41mm. De estos 11 pacientes, 5 (45%), presentaron metástasis

linfática mediastínica (verdaderos positivos, 5/11). De los 6 pacientes restantes (falsos positivos), 3 presentaban metástasis hiliares (N1). La TC no objetivó ganglios aumentados de tamaño en 37 pacientes (77%), de los cuales 26 no presentaron afectación ganglionar mediastínica patológica (verdaderos negativos 26/37). Con estos resultados la TC mostró unos valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de 31%, 81%, 45% y 70%, respectivamente.

La PET-FDG detectó un  $SUV_{max}$  superior a 2,5g/ml en los ganglios del mediastino en 17 (35.4%) pacientes, con un rango de  $SUV_{max}$  entre 4 y 20g/ml. De estos 17 pacientes, 9 (52,9%) fueron confirmados histológicamente (verdaderos positivos 9/17). De los 8 pacientes restantes (falsos positivos), 4 presentaban metástasis hiliares (N1).

La PET-FDG no objetivó captación patológica mediastínica en 31 (64,5%) pacientes, de los cuales 24 no presentaron afectación ganglionar mediastínica patológica (verdaderos negativos 24/31). Con estos resultados la PET-FDG mostró unos valores de sensibilidad, especificidad, VPP Y VPN de 56%, 75%, 53% y 77,4%, respectivamente. La razón de verosimilitud fue de 7.5, indicando que es 7.5 veces más posible obtener un resultado positivo de la PET-FDG en un paciente con afectación linfática mediastínica que en ausencia de esta. El área bajo la curva de rendimiento diagnóstico para la PET-FDG, fue de 0,656 (Figura 6).



**Fig. 6. Curva de rendimiento diagnóstico PET-FDG.**

## V. Discusión

A pesar de los avances y constante investigación oncológica, la cirugía con intención curativa sigue siendo el tratamiento fundamental del carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM)<sup>92</sup>. Actualmente el tratamiento quirúrgico está indicado en los pacientes con enfermedad limitada al mediastino ipsilateral a la lesión primaria, por lo tanto, una estadificación preoperatoria que precise la extensión anatómica real de la enfermedad, constituye el criterio más importante para la elección del tratamiento adecuado del CPNM.

Hasta hace unos años la TC ha sido la técnica convencional no invasiva de estadificación inicial torácica y extratorácica en los pacientes afectados de CPNM. El criterio para sospechar la infiltración tumoral en un ganglio linfático se basa en que su diámetro transversal corto, sea mayor de 1cm<sup>1, 89</sup>. Este criterio tiene limitaciones, debido a que los ganglios linfáticos experimentan aumento de tamaño en las enfermedades inflamatorias e infecciosas, causando falsos positivos. Además, pueden existir células neoplásicas en ganglios infracentimétricos<sup>93, 94, 95</sup>.

Tolosa et al<sup>94</sup> publicó una revisión realizada en Estados Unidos en 2003, en la que se incluyó una cohorte de 3,438 pacientes, siendo el VPP y VPN de 56 y 83% respectivamente para la TC. En el presente estudio la TC mostró un VPP y un VPN de 45% y 70%, respectivamente. En una revisión europea del año 2005<sup>71</sup> se han publicado índices de sensibilidad de hasta el 20% para la TC, frente a la PET-FDG, que se reporta como una prueba con mayor rendimiento diagnóstico.

En la actualidad en nuestro medio, tal y como señala la Sociedad Europea de Cirugía Torácica<sup>88</sup>, se admite que la TC como prueba única se considera insuficiente para una correcta valoración mediastínica. No obstante, la TC se sigue utilizando de forma rutinaria en la estadificación inicial en los pacientes con CPNM o sospecha de CPNM en nuestro medio, permaneciendo incluida en los algoritmos diagnósticos de las diferentes guías clínicas a nivel nacional e internacional<sup>88, 89</sup>.

Desde finales de los años noventa, la PET-FDG se ha implantado progresivamente como técnica no invasiva de elección, en la estadificación mediastínica de los pacientes afectos de CPNM susceptibles de tratamiento quirúrgico<sup>96, 97, 98-100</sup>.

Revisando la literatura científica, se encuentran un gran número de estudios y revisiones que demuestran la superioridad de la PET-FDG frente a la TC<sup>94, 101, 101-104</sup>. Scott et al<sup>101</sup> en Estados Unidos y Sasaki et al<sup>105</sup> en Japón, demostraron una exactitud del 93 y 100% para la PET-FDG en la detección de adenopatías mediastínicas. Halter G. et al<sup>106</sup>, en su serie de 155 pacientes realizada en Alemania, presentó una sensibilidad y especificidad para la estadificación mediastínica, de 88 y 91% de la PET-FDG, frente al 77 y 67% de la TC. Tras el conocimiento de los resultados de estas series publicadas, se pensó que la PET superaría a la mediastinoscopia como prueba de referencia para la estadificación mediastínica. Sin embargo, estudios realizados posteriormente, no han mostrado resultados tan optimistas.

González-Stawinski y colaboradores<sup>107</sup>, en 2003 publicaron un estudio con 202 pacientes para la detección de metástasis linfáticas mediastínicas, con una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de 64%, 77%, 44% y 88% respectivamente. Durante ese mismo año, el grupo



de Reed<sup>108</sup>, publicó una serie de 302 pacientes, con resultados de 61%, 84%, 56% y 87% para la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN.

En 2005 Birim et al<sup>71</sup> publicó un metanálisis en que se incluyeron 17 estudios y 833 pacientes, reportándose valores entre el 66-100% para la sensibilidad, y estimándose una sensibilidad global del 83%. En ese mismo estudio la especificidad global fue del 92%, con valores entre el 81 y el 100%.

En nuestra población a estudio, la PET-FDG realizó una estadificación correcta en 34 (70%) pacientes; sobrestadificando a 8 (23%) pacientes, e infra-estadificando a 7 (14,5%). Los resultados de la PET-FDG en nuestro estudio muestran una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de 56%, 75%, 53% y 77,4% respectivamente, con un área bajo la curva de rendimiento diagnóstico en el límite inferior (0.6), lo que representa en conjunto, un rendimiento diagnóstico por debajo de los valores publicados en la literatura expuesta previamente. Otros grupos españoles como el de Borrego Dorado y Cols han reportado una sensibilidad, especificidad, VPP y VPP de 83,3%, 73,7%, 75% y 81,8%, valores que representan un rendimiento superior.

Los resultados en nuestro estudio han podido estar influenciados por una muestra poco representativa de nuestra población, si se toma en cuenta el reducido número de pacientes incluidos (en comparación con el número de resecciones pulmonares por CPNM que se realizan en habitualmente en nuestro servicio al año) debido a la exclusión de pacientes por no haberse realizado PET preoperatoria en momentos en los que no se tenía disponibilidad de esta tecnología en nuestro centro.

Pese a nuestros resultados es posible encontrar en la literatura series como la de Carnochan y Walker<sup>109</sup> del año 2009 en el Reino Unido, que muestran una precisión diagnóstica de la PET inferior. En dicha serie, el tipo de estudio (retrospectivo), la variabilidad de la técnica para la linfadenectomía entre distintos cirujanos según los casos intervenidos quirúrgicamente, se consideraron limitaciones del estudio.

También, destaca el alto porcentaje de falsos positivos de nuestra población a estudio. Una de las principales limitaciones de la PET-FDG, son los falsos positivos. La causa principal es el elevado SUV<sub>max</sub> detectado en patologías como los procesos granulomatosos crónicos (tuberculosis y la sarcoidosis), en hiperplasias, y en infecciones como la neumonía<sup>27, 72, 110, 111</sup>.

En este estudio se reportaron 8 falsos positivos que suponen un 47%, similar al 44% reportado por Cerfolio en su serie que incluyó a 400 pacientes en Birmingham, Estados Unidos. España junto a Portugal son los dos países de Europa con mayor prevalencia de tuberculosis<sup>112</sup>, lo que sugiere que un porcentaje de falsos positivos pueden pertenecer a este grupo de pacientes.

En resumen, respecto a los falsos positivos, consideramos que en la estadificación mediastínica del CPNM para tener un diagnóstico de certeza es necesaria la comprobación anatomopatológica de los ganglios positivos por PET-FDG, utilizando las diferentes técnicas disponibles, como son: La fibrobroncoscopia con punción transbronquial guiada por ultrasonografía (EBUS)<sup>113-117</sup>, la punción endoscópica transesofágica (EUS)<sup>118, 119</sup>, la mediastinoscopia<sup>118-123</sup>, la linfadenectomía mediastínica transcervical extendida (TEMLA)<sup>124-126</sup>, la linfadenectomía mediastinoscópica asistida por video (VAMLA)<sup>127-129</sup>, partiendo siempre desde las técnicas menos invasivas.

Aunque los FP en la PET-FDG son frecuentes, no sucede lo mismo con los falsos negativos (FN), reportándose valores inferiores, correspondiéndose la mayoría con micrometástasis en ganglios infracentimétricos<sup>110, 130-133</sup>.

En el presente estudio 7 casos fueron FN, lo que supone un 22.5% y un VPN de 77,4%. Todos los FN se correspondieron con ganglios infracentimétricos, y en 6 de estos pacientes los ganglios mediastínicos fueron indetectables por la TC. Por tanto, debido al reducido número de FN reportados por la PET-FDG, se considera que en los pacientes con ganglios indetectables en la TC y PET-FDG negativa, que la cirugía es el tratamiento de elección sin necesidad de realizar mas procedimientos de estadiaje mediastínico, dado que el porcentaje de metástasis (N2) esperado suele ser bajo.

Finalmente, la PET-FDG es la prueba no invasiva mas eficaz en la estadificación mediastínica de los pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico, por lo que debería ser incluida en los algoritmos diagnósticos para el estudio de estos pacientes. El bajo rendimiento de la prueba en nuestro estudio pudiese estar condicionado por una muestra probablemente poco representativa debido a que se realizaban pocas PET en nuestros pacientes por carecer nuestro centro del equipo necesario en el momento en que se realizó este estudio. Se considera necesario continuar el estudio con una muestra que incluya un mayor número de pacientes que permita confirmar los resultados obtenidos.

## **VI. Conclusiones**

Las conclusiones del presente estudio son:

1-. El rendimiento diagnóstico de la PET-FDG en la estadificación mediastínica de los pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico en la población estudiada ha sido bajo.

- Un alto porcentaje de resultados falsos positivos plantea la necesidad de su confirmación histológica para obtener un diagnóstico de certeza.
- Un menor número de resultados falsos negativos favorece la indicación de tratamiento quirúrgico en pacientes ganglios infracentimétricos o indetectables en la TC.

2-. La PET-FDG muestra una sensibilidad, un valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, superiores a la TC en la estadificación mediastínica del carcinoma pulmonar no microcítico.

## VII. Anexo

Plantilla de recolección de datos (Microsoft® Excel v2003).

NHC	EDAD (DX)	FUMADOR	LOCALIZACIÓN N2 TAC (MM)	HISTOLOGÍA	SUVmaxN2 g/m	PET +/-

MEDIASTINOSCOPIA pN2	MEDIASTINOSCOPIA	TIPO DE CIRUGÍA	fecha	pT	pN	N2 +/-	TNM

## Bibliografía

1. Dubey S, Powell CA. Update in lung cancer 2008. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179(10):860-868.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55(2):74-108.
3. Greenberg M, Selikoff IJ. Lung cancer in the Schneeberg mines: a reappraisal of the data reported by Harting and Hesse in 1879. *Ann Occup Hyg* 1993;37(1):5-14.
4. El GF, Baan R, Straif K et al. A review of human carcinogens--part D: radiation. *Lancet Oncol* 2009;10(8):751-752.
5. Secretan B, Straif K, Baan R et al. A review of human carcinogens--Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol* 2009;10(11):1033-1034.
6. Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R et al. A review of human carcinogens--part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol* 2009;10(5):453-454.
7. Secretan B, Straif K, Baan R et al. A review of human carcinogens--Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol* 2009;10(11):1033-1034.
8. Witschi H. A short history of lung cancer. *Toxicol Sci* 2001;64(1):4-6.
9. Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma; a study of 684 proved cases. *J Am Med Assoc* 1950;143(4):329-336.
10. Doll R. On the etiology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1950;11(3):638-640.
11. Doll R. Lung cancer and smoking. *R Soc Health J* 1957;77(6):247-250.
12. Auerbach O, PETRICK TG, Stout AP et al. The anatomical approach to the study of smoking and bronchogenic carcinoma; a preliminary report of forty-one cases. *Cancer* 1956;9(1):76-83.
13. Auerbach O, Stout AP, Hammond EC, Garfinkel L. Changes in bronchial epithelium in relation to cigarette smoking and in relation to lung cancer. *N Engl J Med* 1961;265:253-267.

14. Spitz MR, Wei Q, Dong Q, Amos CI, Wu X. Genetic susceptibility to lung cancer: the role of DNA damage and repair. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12(8):689-698.
15. Ye Z, Song H, Higgins JP, Pharoah P, Danesh J. Five glutathione S-transferase gene variants in 23,452 cases of lung cancer and 30,397 controls: meta-analysis of 130 studies. *PLoS Med* 2006;3(4):e91.
16. Miller DP, Asomaning K, Liu G et al. An association between glutathione S-transferase P1 gene polymorphism and younger age at onset of lung carcinoma. *Cancer* 2006;107(7):1570-1577.
17. Feng Z, Hu W, Hu Y, Tang MS. Acrolein is a major cigarette-related lung cancer agent: Preferential binding at p53 mutational hotspots and inhibition of DNA repair. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103(42):15404-15409.
18. Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review. *J Clin Oncol* 2007;25(5):561-570.
19. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers--a different disease. *Nat Rev Cancer* 2007;7(10):778-790.
20. Lopez MJ, Perez-Rios M, Schiaffino A et al. Mortality attributable to passive smoking in Spain, 2002. *Tob Control* 2007;16(6):373-377.
21. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005;142(4):233-239.
22. Ebbert JO, Yang P, Vachon CM et al. Lung cancer risk reduction after smoking cessation: observations from a prospective cohort of women. *J Clin Oncol* 2003;21(5):921-926.
23. Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ* 2000;321(7257):323-329.
24. Alberg AJ, Brock MV, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: looking to the future. *J Clin Oncol* 2005;23(14):3175-3185.
25. Doll R. Mortality from lung cancer in asbestos workers. *Br J Ind Med* 1955;12(2):81-86.

26. Hodgson JT, Darnton A. The quantitative risks of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure. *Ann Occup Hyg* 2000;44(8):565-601.
27. Loomis D, Dement J, Richardson D, Wolf S. Asbestos fiber dimensions and lung cancer mortality among workers exposed to chrysotile. *Occup Environ Med* 2009.
28. Loomis D, Dement JM, Wolf SH, Richardson DB. Lung cancer mortality and fibre exposures among North Carolina asbestos textile workers. *Occup Environ Med* 2009;66(8):535-542.
29. Ladou J, Castleman B, Frank A et al. The case for a global ban on asbestos. *Environ Health Perspect* 2010;118(7):897-901.
30. Hwang SJ, Cheng LS, Lozano G, Amos CI, Gu X, Strong LC. Lung cancer risk in germline p53 mutation carriers: association between an inherited cancer predisposition, cigarette smoking, and cancer risk. *Hum Genet* 2003;113(3):238-243.
31. Thorgeirsson TE, Geller F, Sulem P et al. A variant associated with nicotine dependence, lung cancer and peripheral arterial disease. *Nature* 2008;452(7187):638-642.
32. Hung RJ, McKay JD, Gaborieau V et al. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature* 2008;452(7187):633-637.
33. Li X, Hemminki K. Inherited predisposition to early onset lung cancer according to histological type. *Int J Cancer* 2004;112(3):451-457.
34. Bailey-Wilson JE, Amos CI, Pinney SM et al. A major lung cancer susceptibility locus maps to chromosome 6q23-25. *Am J Hum Genet* 2004;75(3):460-474.
35. Amos CI, Wu X, Broderick P et al. Genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility locus for lung cancer at 15q25.1. *Nat Genet* 2008;40(5):616-622.
36. Kunzli N, Tager IB. Air pollution: from lung to heart. *Swiss Med Wkly* 2005;135(47-48):697-702.
37. Vineis P, Husgafvel-Pursiainen K. Air pollution and cancer: biomarker studies in human populations. *Carcinogenesis* 2005;26(11):1846-1855.
38. Boffetta P. Human cancer from environmental pollutants: the epidemiological evidence. *Mutat Res* 2006;608(2):157-162.



39. Hecht SS. Cigarette smoking and lung cancer: chemical mechanisms and approaches to prevention. *Lancet Oncol* 2002;3(8):461-469.
40. Schwartz AG, Prysak GM, Bock CH, Cote ML. The molecular epidemiology of lung cancer. *Carcinogenesis* 2007;28(3):507-518.
41. Avital I, Moreira AL, Klimstra DS et al. Donor-derived human bone marrow cells contribute to solid organ cancers developing after bone marrow transplantation. *Stem Cells* 2007;25(11):2903-2909.
42. Collins FS, Barker AD. Mapping the cancer genome. Pinpointing the genes involved in cancer will help chart a new course across the complex landscape of human malignancies. *Sci Am* 2007;296(3):50-57.
43. Greenman C, Stephens P, Smith R et al. Patterns of somatic mutation in human cancer genomes. *Nature* 2007;446(7132):153-158.
44. Weir BA, Woo MS, Getz G et al. Characterizing the cancer genome in lung adenocarcinoma. *Nature* 2007;450(7171):893-898.
45. Kendall J, Liu Q, Bakleh A et al. Oncogenic cooperation and coamplification of developmental transcription factor genes in lung cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(42):16663-16668.
46. Tanaka H, Yanagisawa K, Shinjo K et al. Lineage-specific dependency of lung adenocarcinomas on the lung development regulator TTF-1. *Cancer Res* 2007;67(13):6007-6011.
47. Borczuk AC, Powell CA. Expression profiling and lung cancer development. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4(1):127-132.
48. Miller YE. Pathogenesis of lung cancer: 100 year report. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005;33(3):216-223.
49. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J* 2001;18(6):1059-1068.
50. Hammerschmidt S, Wirtz H. Lung cancer: current diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106(49):809-818.
51. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and

- paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(3 Suppl):149S-160S.
52. Alberg AJ, Brock MV, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: looking to the future. *J Clin Oncol* 2005;23(14):3175-3185.
53. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(3 Suppl):178S-201S.
54. Thomas M, Gatzemeier U, Goerg R et al. [Recommendations on the diagnosis of bronchial carcinoma. German Pneumology Society]. *Pneumologie* 2000;54(8):361-371.
55. Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, Movsas B, Pisters K. Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(3 Suppl):234S-242S.
56. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H, Jr., Stevens CW. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(3 Suppl):243S-265S.
57. Jett JR, Schild SE, Keith RL, Kesler KA. Treatment of non-small cell lung cancer, stage IIIB: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(3 Suppl):266S-276S.
58. Socinski MA, Crowell R, Hensing TE et al. Treatment of non-small cell lung cancer, stage IV: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(3 Suppl):277S-289S.
59. Hammerschmidt S, Wirtz H. Lung cancer: current diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106(49):809-818.
60. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007;2(8):706-714.
61. Bach PB, Silvestri GA, Hanger M, Jett JR. Screening for lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(3 Suppl):69S-77S.

62. Hiraki Y, Rosen OM, Birnbaum MJ. Growth factors rapidly induce expression of the glucose transporter gene. *J Biol Chem* 1988;263(27):13655-13662.
63. Hawkins RA, Hoh C, Dahlbom M et al. PET cancer evaluations with FDG. *J Nucl Med* 1991;32(8):1555-1558.
64. Kubota R, Yamada S, Kubota K, Ishiwata K, Tamahashi N, Ido T. Intratumoral distribution of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by microautoradiography. *J Nucl Med* 1992;33(11):1972-1980.
65. Schelbert HR, Hoh CK, Royal HD et al. Procedure guideline for tumor imaging using fluorine-18-FDG. Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med* 1998;39(7):1302-1305.
66. Cerfolio RJ, Ojha B, Bryant AS, Raghuvver V, Mountz JM, Bartolucci AA. The accuracy of integrated PET-CT compared with dedicated PET alone for the staging of patients with nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004;78(3):1017-1023.
67. Pinilla I, Gomez LN. [The usefulness of PET/CT in lung cancer]. *Radiologia* 2009;51(3):248-260.
68. Freudenberg LS, Rosenbaum SJ, Beyer T, Bockisch A, Antoch G. PET versus PET/CT dual-modality imaging in evaluation of lung cancer. *Radiol Clin North Am* 2007;45(4):639-44, v.
69. Hawkins RA, Hoh CK. PET FDG studies in oncology. *Nucl Med Biol* 1994;21(5):739-747.
70. Deslauriers J, Gregoire J. Clinical and surgical staging of non-small cell lung cancer. *Chest* 2000;117(4 Suppl 1):96S-103S.
71. Birim O, Kappetein AP, Stijnen T, Bogers AJ. Meta-analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2005;79(1):375-382.
72. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003;123(1 Suppl):137S-146S.
73. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139(11):879-892.

74. Al-Sarraf N, Gately K, Lucey J, Wilson L, McGovern E, Young V. Lymph node staging by means of positron emission tomography is less accurate in non-small cell lung cancer patients with enlarged lymph nodes: analysis of 1,145 lymph nodes. *Lung Cancer* 2008;60(1):62-68.
75. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *N Engl J Med* 2000;343(4):254-261.
76. Schrevels L, Lorent N, Doms C, Vansteenkiste J. The role of PET scan in diagnosis, staging, and management of non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2004;9(6):633-643.
77. Kim BT, Lee KS, Shim SS et al. Stage T1 non-small cell lung cancer: preoperative mediastinal nodal staging with integrated FDG PET/CT--a prospective study. *Radiology* 2006;241(2):501-509.
78. Pozo-Rodriguez F, Martin de Nicolas JL, Sanchez-Nistal MA et al. Accuracy of helical computed tomography and [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography for identifying lymph node mediastinal metastases in potentially resectable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(33):8348-8356.
79. Farrell MA, McAdams HP, Herndon JE, Patz EF, Jr. Non-small cell lung cancer: FDG PET for nodal staging in patients with stage I disease. *Radiology* 2000;215(3):886-890.
80. Al-Sarraf N, Aziz R, Gately K et al. Pattern and predictors of occult mediastinal lymph node involvement in non-small cell lung cancer patients with negative mediastinal uptake on positron emission tomography. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33(1):104-109.
81. Takamochi K, Yoshida J, Murakami K et al. Pitfalls in lymph node staging with positron emission tomography in non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 2005;47(2):235-242.
82. de Langen AJ, Raijmakers P, Riphagen I, Paul MA, Hoekstra OS. The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29(1):26-29.
83. Yang W, Fu Z, Yu J et al. Value of PET/CT versus enhanced CT for locoregional lymph nodes in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2008;61(1):35-43.

84. Shim SS, Lee KS, Kim BT et al. Non-small cell lung cancer: prospective comparison of integrated FDG PET/CT and CT alone for preoperative staging. *Radiology* 2005;236(3):1011-1019.
85. Kim YK, Lee KS, Kim BT et al. Mediastinal nodal staging of nonsmall cell lung cancer using integrated 18F-FDG PET/CT in a tuberculosis-endemic country: diagnostic efficacy in 674 patients. *Cancer* 2007;109(6):1068-1077.
86. Al-Sarraf N, Aziz R, Doddakula K et al. Factors causing inaccurate staging of mediastinal nodal involvement in non-small cell lung cancer patients staged by positron emission tomography. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007;6(3):350-353.
87. Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(3 Suppl):202S-220S.
88. De LP, Lardinois D, Van Schil PE et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32(1):1-8.
89. Manchon WP, Manchon P, Borrás JM, Ferro T, Espinas JA. Lung Cancer OncoGuia. *Clin Transl Oncol* 2009;11(12):805-824.
90. De LP, Lardinois D, Van Schil PE et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32(1):1-8.
91. Zhu ZB, Rivera AA, Makhija SK et al. Targeting lung cancer using an infectivity enhanced CXCR4-CRAd. *Lung Cancer* 2007;55(2):145-156.
92. Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, Movsas B, Pisters K. Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(3 Suppl):234S-242S.
93. Detterbeck FC. Integration of mediastinal staging techniques for lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2007;19(3):217-224.
94. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003;123(1 Suppl):137S-146S.
95. De LP, Vansteenkiste J, Cuyppers P et al. Role of cervical mediastinoscopy in staging of non-small cell lung cancer without

- enlarged mediastinal lymph nodes on CT scan. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12(5):706-712.
96. Borrego-Dorado I, Vazquez-Albertino R. [Proposal for a diagnostic algorithm for the use of (18)F-FDG-PET in lung cancer]. *Rev Esp Med Nucl* 2009;28(3):167-172.
97. Borrego D, I, Vazquez AR. [A proposal for the rational use of the PET in oncology]. *Rev Esp Med Nucl* 2002;21(3):163-173.
98. Detterbeck FC, Vansteenkiste JF, Morris DE, Doms CA, Khandani AH, Socinski MA. Seeking a home for a PET, part 3: Emerging applications of positron emission tomography imaging in the management of patients with lung cancer. *Chest* 2004;126(5):1656-1666.
99. Detterbeck FC, Falen S, Rivera MP, Halle JS, Socinski MA. Seeking a home for a PET, part 2: Defining the appropriate place for positron emission tomography imaging in the staging of patients with suspected lung cancer. *Chest* 2004;125(6):2300-2308.
100. Detterbeck FC, Falen S, Rivera MP, Halle JS, Socinski MA. Seeking a home for a PET, part 1: Defining the appropriate place for positron emission tomography imaging in the diagnosis of pulmonary nodules or masses. *Chest* 2004;125(6):2294-2299.
101. Scott WJ, Gobar LS, Terry JD, Dewan NA, Sunderland JJ. Mediastinal lymph node staging of non-small-cell lung cancer: a prospective comparison of computed tomography and positron emission tomography. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111(3):642-648.
102. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *N Engl J Med* 2000;343(4):254-261.
103. Bury T, Paulus P, Dowlati A et al. Staging of the mediastinum: value of positron emission tomography imaging in non-small cell lung cancer. *Eur Respir J* 1996;9(12):2560-2564.
104. Birim O, Kappetein AP, Stijnen T, Bogers AJ. Meta-analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2005;79(1):375-382.
105. Sasaki M, Ichiya Y, Kuwabara Y et al. The usefulness of FDG positron emission tomography for the detection of mediastinal lymph node metastases in patients with non-small cell lung

- cancer: a comparative study with X-ray computed tomography. *Eur J Nucl Med* 1996;23(7):741-747.
106. Halter G, Buck AK, Schirrmeister H et al. Lymph node staging in lung cancer using [18F]FDG-PET. *Thorac Cardiovasc Surg* 2004;52(2):96-101.
107. Gonzalez-Stawinski GV, Lemaire A, Merchant F et al. A comparative analysis of positron emission tomography and mediastinoscopy in staging non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126(6):1900-1905.
108. Reed CE, Harpole DH, Posther KE et al. Results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0050 trial: the utility of positron emission tomography in staging potentially operable non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126(6):1943-1951.
109. Carnochan FM, Walker WS. Positron emission tomography may underestimate the extent of thoracic disease in lung cancer patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35(5):781-784.
110. Detterbeck FC, Falen S, Rivera MP, Halle JS, Socinski MA. Seeking a home for a PET, part 2: Defining the appropriate place for positron emission tomography imaging in the staging of patients with suspected lung cancer. *Chest* 2004;125(6):2300-2308.
111. Roberts PF, Follette DM, von HD et al. Factors associated with false-positive staging of lung cancer by positron emission tomography. *Ann Thorac Surg* 2000;70(4):1154-1159.
112. Ramos JM, Masia M, Padilla S, Garcia-Pachon E, Gutierrez F. [Spanish scientific research output on tuberculosis indexed in MEDLINE, 1997-2006]. *Arch Bronconeumol* 2009;45(6):271-278.
113. Tournoy KG, Govaerts E, Malfait T, Doms C. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle biopsy for M1 staging of extrathoracic malignancies. *Ann Oncol* 2010.
114. Andrade RS, Groth SS, Rueth NM, D'Cunha J, Pambuccian SE, Maddaus MA. Evaluation of mediastinal lymph nodes with endobronchial ultrasound: the thoracic surgeon's perspective. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139(3):578-582.
115. Medford AR, Bennett JA, Free CM, Agrawal S. Mediastinal staging procedures in lung cancer: EBUS, TBNA and mediastinoscopy. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15(4):334-342.

116. Navani N, Spiro SG, Janes SM. Mediastinal staging of NSCLC with endoscopic and endobronchial ultrasound. *Nat Rev Clin Oncol* 2009;6(5):278-286.
117. Gomez M, Silvestri GA. Endobronchial ultrasound for the diagnosis and staging of lung cancer. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6(2):180-186.
118. Talebian M, von Bartheld MB, Braun J et al. EUS-FNA in the preoperative staging of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010;69(1):60-65.
119. Vilmann P, Puri R. The complete "medical" mediastinoscopy (EUS-FNA + EBUS-TBNA). *Minerva Med* 2007;98(4):331-338.
120. Levasseur P, Regnard JF, Levi JF. [Mediastinoscopy in the evaluation of the extension of primary bronchial cancer. Techniques, indications and therapeutic deductions]. *Chirurgie* 1992;118(3):156-164.
121. Leschber G, Holinka G, Freitag L, Linder A. [Mediastinoscopy in the staging of bronchial carcinoma--a critical assessment]. *Pneumologie* 2000;54(11):489-493.
122. Hinterthaler M, Stamatis G. [Role of mediastinoscopy and repeat mediastinoscopy today]. *Chirurg* 2008;79(1):38, 40-38, 44.
123. Wang X, Huang Z, Rong T et al. [The diagnostic value of mediastinoscopy and its application in staging for lung cancer]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2002;24(1):74-76.
124. Perez AD, Cano Garcia JR, Quevedo LS, Lopez RL. [TEMLA: A new technique for the treatment of recurrent thyroid cancer.]. *Cir Esp* 2010.
125. Zielinski M. Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy. *Thorac Surg Clin* 2010;20(2):215-223.
126. Zielinski M. Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy: results of staging in two hundred fifty-six patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2(4):370-372.
127. Witte B, Messerschmidt A, Hillebrand H et al. Combined videothoracoscopic and videomediastinoscopic approach improves radicality of minimally invasive mediastinal lymphadenectomy for early stage lung carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35(2):343-347.



128. Witte B, Hurtgen M. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA). *J Thorac Oncol* 2007;2(4):367-369.
129. Leschber G, Holinka G, Linder A. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA)--a method for systematic mediastinal lymphnode dissection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24(2):192-195.
130. Perigaud C, Bridji B, Roussel JC et al. Prospective preoperative mediastinal lymph node staging by integrated positron emission tomography-computerised tomography in patients with non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36(4):731-736.
131. Hellwig D, Graeter TP, Ukena D et al. 18F-FDG PET for mediastinal staging of lung cancer: which SUV threshold makes sense? *J Nucl Med* 2007;48(11):1761-1766.
132. Lee BE, von HD, Lown T, Lau D, Calhoun R, Follette D. Advances in positron emission tomography technology have increased the need for surgical staging in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133(3):746-752.
133. Perrotin C, Lemeunier P, Grahek D et al. [Results of FDG-PET scanning in the pre-operative staging of broncho-pulmonary tumors]. *Rev Mal Respir* 2005;22(4):579-585.