

Estadificación del cáncer de pulmón de células no pequeñas. Utilidad de la imagen estructural (TAC) y funcional (FDG-PET)

A. Rodríguez Fernández^a, M.E. Bellón Guardia^a, M. Gómez Río^a, C. Ramos Font^a,
A. Sánchez-Palencia Ramos^b, J.M. Llamas Elvira^a y V. Pedraza Murriel^c

^aServicio de Medicina Nuclear. ^bServicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

^cDepartamento de Radiología y Medicina Física. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. Granada.

Objetivos. Evaluar la exactitud diagnóstica de la tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa (FDG-PET) en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) y analizar la validez diagnóstica de la tomografía axial computarizada (TAC) y la tomografía por emisión de positrones (PET) en su estadificación.

Material y métodos. Se estudiaron prospectivamente 108 pacientes con sospecha clínica de CPCNP potencialmente resecable, siguiendo el protocolo de nuestro hospital y un estudio FDG-PET. El estándar de referencia ha sido la anatomía patológica de la pieza en aquellos pacientes que fueron operados y en el resto de los casos mediante técnicas de imagen específicas y biopsia.

Resultados. En el 13% de los pacientes, la FDG-PET fue negativa y tampoco se evidenció tumor en el estudio histológico de la pieza. En el 22% de los pacientes, la FDG-PET detectó enfermedad metastásica (pacientes M0 por TAC). Para la afectación mediastínica, la validez diagnóstica global fue de 0,90 con FDG-PET y de 0,59 con TAC. La FDG-PET clasificó mal lesiones secundarias a fenómenos inflamatorios, de escaso tamaño o muy próximas a la lesión primaria. La estadificación mediastínica fue correcta en el 56% y en el 87% de los pacientes mediante TAC y FDG-PET, respectivamente.

Conclusiones. Aunque complementarias, la evaluación funcional (FDG-PET) es significativamente superior a los métodos estructurales (TAC) en la valoración de la afectación mediastínica de pacientes con CPCNP.

PALABRAS CLAVE: cáncer no microcítico de pulmón, estadificación, FDG-PET, validez diagnóstica.

Rodríguez Fernández A, Bellón Guardia ME, Gómez Río M, Ramos Font C, Sánchez-Palencia Ramos A, Llamas Elvira JM, Pedraza Muriel V. Estadificación del cáncer de pulmón de células no pequeñas. Utilidad de la imagen estructural (TAC) y funcional (FDG-PET). Rev Clin Esp. 2007;207(11):541-7.

Staging of non-small cell lung cancer. Diagnosis efficacy of structural (CT) and functional (FDG-PET) imaging methods

Purpose. To evaluate diagnostic accuracy of FDG-PET in the definition of non-small cell lung cancer (NSCLC) and analyze diagnostic validity of CT scan and FDG-PET in its staging.

Methods. Patients with clinical suspicion of potentially resectable NSCLC (n = 108) were studied by standard procedures in our setting, including fibrobronchoscopy, transthoracic fine-needle aspiration, thoracoabdominal CT scan and FDG-PET. Gold standard was histopathological study in patients who underwent surgery and by specific imaging methods and biopsy, when available, in patients who did not.

Results. In 13% of patients, the FDG-PET findings were negative and no tumor was observed in the histological study of the piece. In 22% of patients, FDG-PET detected metastatic disease (M0 by CT scan). For mediastinal involvement, global diagnostic accuracy was 0.90 with FDG-PET and 0.59 with CT scan. False positive FDG-PET findings were produced by inflammatory conditions and false negative findings by the small size or proximity of lymph nodes to primary tumor. Mediastinal staging by CT scan and FDG-PET was correct in 56% and 87% of patients, respectively.

Conclusions. Although complementary, the functional method (FDG-PET) is significantly superior to the structural method (CT) for detection of mediastinal tumor disease.

KEY WORDS: Non-small cell lung cancer, Staging, FDG-PET, diagnosis accuracy.

Correspondencia: A. Rodríguez Fernández.

Servicio de Medicina Nuclear.

Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

Avda. Fuerzas Armadas, 2.

18014 Granada.

Correo electrónico: antonio.rodriguez.f.sspa@juntadeandalucia.es

Aceptado para su publicación el 29 de junio de 2007.

Introducción

La afectación mediastínica es un dato esencial en el planteamiento quirúrgico de pacientes con cáncer de

pulmón. La mediastinoscopia es la técnica que ofrece mayor exactitud diagnóstica^{1,2} pero su principal limitación, además de ser una técnica invasiva, es la poca accesibilidad a estaciones linfáticas subcarínicas, donde frecuentemente metastatizan los tumores del lóbulo inferior y medio del pulmón derecho³. La mediastinoscopia cervical muestra para la detección de enfermedad mediastínica unos valores de sensibilidad y especificidad de 0,81 (0,76-0,85) y 1,00, respectivamente⁴. La indicación principal de la tomografía axial computarizada (TAC) es la sospecha de afectación de grupos linfáticos accesibles⁵. Otras técnicas propuestas para la estadificación mediastínica son la punción con aguja fina transbronquial o transtorácica⁴, la punción-aspiración con guía ecográfica transesofágica⁶ y, para grupos inaccesibles a mediastinoscopia, la biopsia con aguja fina mediante toracoscopia⁷.

La evaluación del tumor primario en pacientes con cáncer de pulmón se realiza con TAC torácica preferiblemente helicoidal y con contraste intravenoso⁸⁻¹⁰. Los criterios radiológicos utilizados para evaluar la afectación mediastínica incluyen¹¹: a) diámetro del ganglio ≥ 1 cm con necrosis central y/o rotura capsular; b) diámetro del ganglio ≥ 2 cm, independientemente de su aspecto. Silvestre et al¹² y Toloza et al⁴ describieron unos valores de sensibilidad y especificidad diagnóstica para la TAC en la predicción de afectación mediastínica de cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) de 0,60 (0,51-0,68) y 0,81 (0,74-0,76), respectivamente. En un estudio realizado por las Sociedades Europea y Americana de cirujanos torácicos¹³, se puso de manifiesto que el 5-15% de pacientes T1N0 (TAC) presentaba afectación tumoral mediastínica postoperatoria.

La resonancia magnética (RM) no aporta información adicional significativa a la TAC, pero es superior a ella en algunas situaciones, por ejemplo en la invasión de la pared torácica, la diseminación tumoral en mediastino y la afectación de estructuras vasculares y nerviosas en ápex pulmonar en tumores de *sulcus superior*¹⁴. La RM adolece de las mismas limitaciones que la TAC en la estadificación mediastínica. Esporádicamente, la RM se utiliza para detectar cambios estructurales en linfáticos no debidos al tumor y también es posible que la infiltración ganglionar no se acompañe de cambios estructurales, lo que explica que el uso clínico de la RM para este propósito no esté extendido¹⁵.

Varios estudios sugieren que la tomografía por emisión de positrones con ¹⁸F-flúor-deoxi-glucosa (FDG-PET) puede tener una alta sensibilidad y especificidad en la detección de la afectación ganglionar mediastínica y la diseminación extratorácica de la enfermedad¹⁶. También se ha utilizado para diferenciar entre viabilidad tumoral y fibrosis en aquellos pacientes que han recibido radioterapia (RT) y/o quimioterapia¹⁷. Además, recientemente se ha sugerido que la mediastinoscopia prequirúrgica podría excluirse en aquellos pacientes que no presenten afectación mediastínica en la FDG-PET¹⁸. No obstante, aún no se han realizado estudios prospectivos aleatorizados que comparen la TAC, la FDG-PET y la estadificación quirúrgica. Por ese motivo, la estadificación en el acto quirúrgico sigue siendo

el procedimiento estándar en pacientes con cáncer de pulmón.

La elección del tratamiento apropiado en el CPCNP está íntimamente relacionada con la extensión del tumor. En pacientes con estadio clínico IA (T1 N0 M0) a IIB (T2 N1 M0, T3 N0 M0) según la clasificación TNM se recomienda la exploración de ganglios hiliares y mediastínicos¹⁹. Si la cirugía no está indicada, el tratamiento propuesto es la RT con intención curativa. En pacientes con estadio IIIA (T3 N1 M0, T1-3 N2 M0) la combinación de cirugía, RT y quimioterapia es controvertido y se ha propuesto quimioterapia neoadyuvante con la posibilidad de cirugía radical de rescate. Los pacientes con estadio IIIB (T4 N0-3 M0, T1-4 N3 M0) o con estadio IIIA irresecable se tratan con quimioterapia y RT torácica administradas de forma secuencial o concurrente. Por último, en ensayos prospectivos, la RT combinada con quimioterapia en pacientes con enfermedad localmente avanzada (estadio IIIB) tiene una mayor supervivencia frente a la RT aislada²⁰.

La situación descrita traduce la necesidad de una estadificación precisa previa a la elección del tratamiento. Nuestra hipótesis de trabajo propone que el uso sistemático de la FDG-PET en una población con alta probabilidad de presentar un CPCNP potencialmente resecable, puede tener relevancia clínica a la hora de seleccionar candidatos a resección quirúrgica y puede mejorar los resultados del tratamiento.

El objetivo principal del presente estudio es comparar en términos de validez diagnóstica el empleo de la TAC y la FDG-PET en la estadificación mediastínica prequirúrgica en pacientes con CPCNP. Como objetivos secundarios se analizarán la información colateral que pudiera obtenerse en lo referente a la posible eficacia de la FDG-PET en la caracterización de un nódulo pulmonar sospechoso de malignidad y los cambios introducidos por la FDG-PET en la estadificación intra o extratorácica de estos tumores, y se estimará el posible impacto clínico de la introducción de la FDG-PET en el tratamiento de pacientes con CPCNP.

Material y métodos

Población: criterios de selección

La población de estudio ha sido constituida por una cohorte prospectiva de casos tratados por el Departamento de Cirugía Torácica del Hospital Virgen de las Nieves en Granada, hospital de referencia en cirugía torácica en Andalucía oriental. Los criterios de selección fueron la alta sospecha clínica o diagnóstica de CPCNP potencialmente resecable con intención curativa de carcinoma broncogénico no microcítico, sin evidencia clínica, radiológica o gammagráfica de metástasis a distancia, y sin contraindicación médica para cirugía curativa.

La cohorte fue seleccionada mediante un reclutamiento secuencial no aleatorizado desde el 1 de marzo de 2002 hasta el 31 de enero de 2004. El cálculo del tamaño muestral se basó en el estudio de Pieterman et al²¹ y la información localmente disponible²². El estudio se diseñó para detectar diferencias de sensibilidad entre la FDG-PET y la TAC del 35% con un intervalo de confianza del 95%, asumiendo para la TAC una sensibilidad del 60%²². Si se considera que la infiltración linfática en

mediastino ocurre en el 25-30% de los pacientes con CPCNP, la mínima muestra necesaria era de 100 pacientes.

Métodos de estadificación

La estadificación se llevó a cabo siguiendo el procedimiento habitual de nuestro hospital, incluyendo: fibrobroncoscopia (Olympus SM-2 de 5 mm) con aspirado y/o biopsia cuando fue posible en lesiones centrales; aspiración transtorácica con aguja fina en lesiones periféricas; y TAC toracoabdominal con contraste (CT-Sytec-GE o Philips Secura). Se incluyó también una FDG-PET (Siemens ECAT-EXACT 47).

Para el estudio PET, se inyectó una dosis intravenosa de 370 MBq (10 mCi) de ^{18}F -FDG y, tras un período de reposo de 60 min, se adquirieron imágenes en 2-D desde el cráneo hasta la región inguinal con el paciente en decúbito supino. Las imágenes de emisión y transmisión fueron reconstruidas con corrección de la atenuación mediante algoritmos iterativos tipo-OSEM.

Las imágenes obtenidas se presentaron en planos axial, coronal y sagital y fueron interpretadas cualitativa y semicuantitativamente por un especialista en medicina nuclear sin conocimiento de los resultados de otras modalidades. Se analizaron cualitativamente las imágenes, informando como patológico cualquier depósito de mayor intensidad que el que presenta normalmente el mediastino. La localización topográfica de los nódulos linfáticos informados como patológicos se hizo acorde a las estaciones linfáticas propuestas por Pieterman et al²¹ y basadas en la clasificación de Mountain-Dresler¹⁹. En el análisis de la actividad metabólica en el resto del organismo se tuvo en cuenta la captación fisiológica en el hígado, el tracto urinario y la vejiga. Del mismo modo, cualquier foco hipermetabólico fuera de estos sitios fue considerado como patológico.

El grado de captación del tumor primario y las posibles adenopatías mediastínicas se determinaron de forma semicuantitativa mediante el cálculo del *Standard Uptake Value* (SUV) como A/B, donde A es la proporción entre la dosis corregida por desintegración y la captación del tumor y B es la proporción entre la dosis y el peso del paciente. Los resultados tienen un valor adimensional. El valor del SUV sirvió para completar el análisis cualitativo de las imágenes, pero nunca para establecer categóricamente si una lesión era benigna o maligna. En aquellos pacientes que se operaron el diagnóstico definitivo fue el estudio histopatológico de la pieza quirúrgica. En los pacientes que no se intervinieron debido a que la FDG-PET detectó metástasis a distancia, el diagnóstico se confirmó por estudios de imagen (ultrasonografía/TAC/RM) y siempre que fue posible mediante biopsia.

La afectación mediastínica se consideró como afectación de grupos linfáticos²¹ y no como ganglios concretos, clasificándose los pacientes como N1, N2 o N3. La validez diagnóstica se obtuvo comparando los resultados de la TAC y la PET con el diagnóstico definitivo, calculando la sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo positivo y negativo. Todas las estimaciones se obtuvieron con un intervalo de confianza del 95%.

Resultados

La población de estudio se compuso de 108 pacientes, 101 hombres (93,5%) y 7 mujeres (6,5%), con una edad media de 63 años (35-75 años); el 64% de los pacientes se encontraba entre 55 y 65 años; el 95% de los pacientes era fumador. Una pequeña fracción había tenido una exposición prolongada al carbón (2,7%) o al asbesto (3,7%). El cuadro clínico predominante fue la hemoptisis (37%), el dolor costal (35%) y el síndrome constitucional (29%). En el 60% de los casos el

tumor primario estaba localizado en el lóbulo superior, mientras que en el lóbulo inferior asentaba el 40% de ellos. El 34% de los tumores apareció en el lóbulo superior del pulmón derecho. Ninguno de los pacientes incluidos en el estudio presentó lesiones multifocales. La figura 1 muestra un organigrama de flujo de la población de estudio, subgrupos de clasificación y análisis y actitud clínica (resumidamente) acorde a dicha clasificación.

De la totalidad de la población de estudio (n = 108), en 14 pacientes (14/108; 13%) la FDG-PET no mostró hallazgos de interés, lo que descartó actividad tumoral, y el diagnóstico histológico definitivo de las lesiones fue tuberculosis en 5 pacientes, hamartoma condroide en 3 pacientes y granuloma no caseoso en 6 pacientes. Del mismo modo, el estudio FDG-PET preoperatorio detectó enfermedad metastásica en 24 pacientes (24/108; 22%) que inicialmente habían sido clasificados como M0. Estos pacientes recibieron únicamente tratamiento sistémico. De la totalidad de la población de estudio, exclusivamente 70 (70/108; 65%) fueron intervenidos quirúrgicamente con intención curativa y la anatomía patológica de la pieza confirmó malignidad. Histológicamente 45 casos fueron considerados carcinoma de células escamosas, 17 casos adenocarcinoma, 5 casos carcinoma de células grandes y 3 casos carcinoma bronquioalveolar.

En los casos en que el estudio FDG-PET mostró afectación mediastínica N2, se comprobó mediante mediastinoscopia preoperatoria o intraoperatoria. El tratamiento se aplicó según la estadificación obtenida mediante el estudio FDG-PET: a) estadios IA-IB (28 pacientes; 28/70; 40%): tumorectomía o segmentectomía con márgenes libres de tumor; b) estadios IIA-IIB (14 pacientes; 14/70; 20%): lobectomía + exploración mediastínica; c) estadio IIIA (23 pacientes; 23/70; 36%): neumonectomía + linfadenectomía mediastínica (mediastinoscopia con intención diagnóstica en casos de irresecabilidad); y d) estadio IIIB (5 pacientes; 5/70; 7%): mediastinoscopia con intención diagnóstica seguida de quimioterapia o RT (fig. 1).

Resultados de la estadificación

La TAC mostró en la estadificación T un porcentaje de T1, T2, T3 y T4 del 9% (6/70), 38% (28/70), 38% (27/70) y 14% (10/70) respectivamente. En la estadificación de nódulos linfáticos N0, N1, N2 y N3, el porcentaje fue del 56% (39/70), 6% (4/70), 37% (26/70) y 1% (1/70) respectivamente. Por limitaciones en la resolución espacial de la técnica, la FDG-PET no ha sido empleada en la determinación T. Para la estadificación linfática mostró porcentajes del 56% para N0 (39/70), del 9% para N1 (6/70), del 31% para N2 (22/70) y del 4% para N3 (3/70).

Los valores de validez diagnóstica para la estadificación N están descritos en la tabla 1. Para una prevalencia de afectación linfática del 0,44, la exactitud global fue de 0,90 [0,80-0,96] para la FDG-PET frente a 0,59 [0,46-0,70] en la TAC.

Los errores diagnósticos de la FDG-PET en la detección de afectación mediastínica se muestran en la tabla 2.

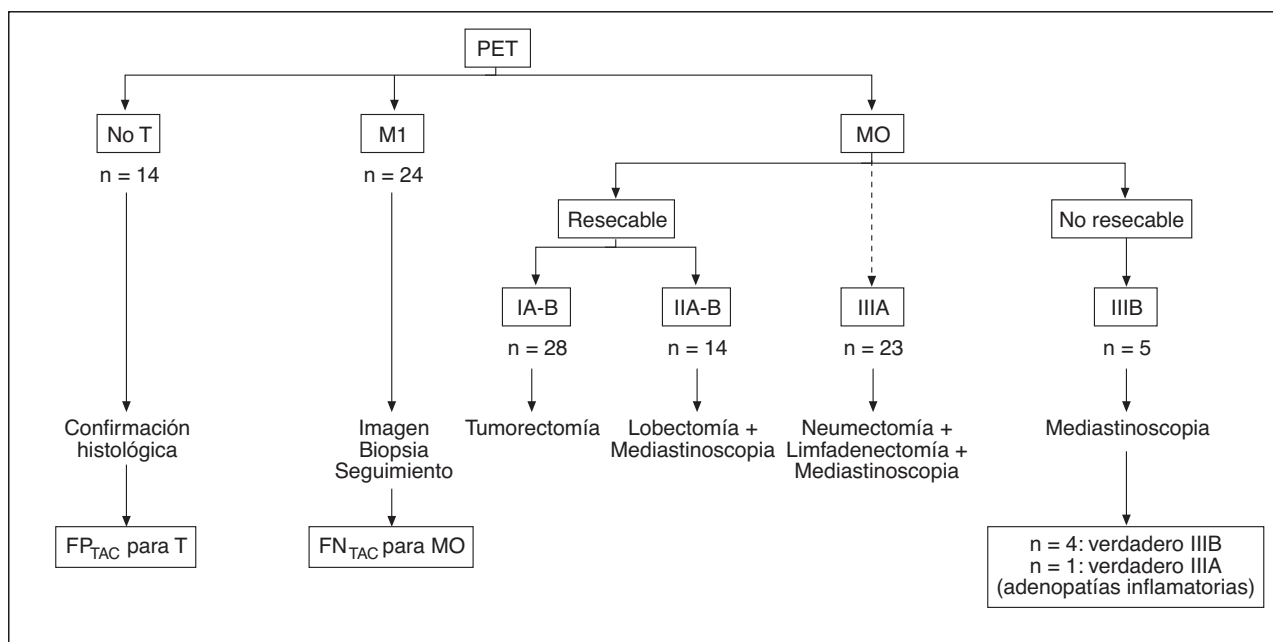


Fig. 1. Organigrama de flujo de los pacientes, tratamiento recibido y resumen de los resultados obtenidos (más detalles en la tabla 2).
FN_{TAC}: falso negativo obtenido de tomografía axial computarizada; FP_{TAC}: falso positivo obtenido de tomografía axial computarizada.

Los falsos positivos se debieron a actividad inflamatoria y los resultados falsos negativos a la proximidad de la adenopatía al tumor primario y al tamaño del ganglio (< 10 mm).

En cuanto a la estadificación M, la TAC consideró M0 a todos los pacientes mientras que la FDG-PET preoperatoria encontró enfermedad a distancia en 24 pacientes localizada en hueso (50%), hígado (25%), glándulas suprarrenales (17%) y cerebrales (8%).

Cambios en la estadificación

Considerando a la población total, la FDG-PET modificó la estadificación en un 63,8% (69/108): de T1 a T0 en 14; de M0 a M1 en 24, y en 31 de los pacientes intervenidos. Considerando exclusivamente a los pacientes resecables e intervenidos y comparando la estadificación postoperatoria definitiva frente a la que realizó la TAC, encontramos que en 31/70 pacientes (44%) fue incorrecta, de forma que se sobreestadió en 16 pacientes y se infraestadió en 15. La FDG-PET clasificó erróneamente a sólo 9 pacientes, de los que sobreestadió a 4 e infraestadió a 5.

Impacto terapéutico

El estudio FDG-PET produjo cambios en el manejo de estos pacientes, contraindicó la cirugía en aquéllos que presentaban metástasis a distancia no evidenciables por otras técnicas diagnósticas y se evitó en otros pacientes con diagnóstico falsamente positivo de tumor maligno mediante técnicas convencionales, incluyendo la TAC. Además, 5 tumores descritos como potencialmente resecables en estudio TAC, la FDG-PET las

clasificó como IIIB; la estadificación postoperatoria definitiva confirmó el estadio IIIB en 4 de ellos, el tumor restante fue un IIIA (resecable) mal clasificado por la FDG-PET debido a la presencia de una adenopatía inflamatoria/antracótica (SUV: 2,8). La TAC reveló afectación mediastínica en 12 pacientes (12/70: 17%) en los que la FDG-PET no mostró alteraciones, evitando una potencial disección de ganglios mediastínicos. A la inversa, la TAC no mostró afectación mediastínica en 10 pacientes, mientras que la FDG-PET sí presentaba diseminación linfática, permitiendo una disección linfática simultánea a la resección del tumor primario.

Discusión

En términos generales, la población de nuestro estudio no difiere en cuanto a edad, hábito tabáquico y sintomatología a los descritos por otros autores²³⁻²⁵. La presente serie no refleja el aumento progresivo de incidencia de estos tumores en mujeres^{25,26}, quizá porque durante el periodo de exposición de estos pacientes (1960-1980) el uso del tabaco no estaba extendido entre las mujeres²⁷.

El estudio presenta algunas limitaciones metodológicas, la principal de ellas es la asignación no aleatoria de pacientes a una u otra técnica, como sugieren Viney et al²⁸ y Van Tinteren et al²⁹. En nuestro estudio, las técnicas convencionales y la FDG-PET se realizaron sucesivamente en todos los pacientes. Esta decisión está justificada, además de que así lo requiere nuestro sistema de salud, porque la TAC proporciona detalles anatómicos indispensables acerca del tumor primario (tamaño, localización y relación con estructuras vecinas)¹². En este aspecto la FDG-PET es inferior debido

TABLA 1
**Exactitud diagnóstica en la detección
de infiltración linfática en mediastino**

	TAC	FDG-PET
Sensibilidad	0,52 (0,33-0,69)	0,87 (0,69-0,96)
Especificidad	0,64 (0,47-0,78)	0,92 (0,78-0,98)
Valor predictivo positivo	0,53 (0,35-0,71)	0,90 (0,72-0,97)
Valor predictivo negativo	0,63 (0,46-0,77)	0,90 (0,75-0,97)
Razón de probabilidad positiva	1,44	11,32
Razón de probabilidad negativa	1,32	7,15
Exactitud global	0,59 (0,46-0,70)	0,90 (0,80-0,96)

Prevalencia tumoral: 0,44. En paréntesis: 95% de intervalo de confianza. TAC: tomografía axial computarizada; FDG-PET: tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa.

a la poca resolución espacial y la naturaleza funcional de las imágenes¹⁶. De ahí que el diagnóstico de la lesión primaria sin TAC no era posible. Nuestro estudio confirma la complementariedad de estos métodos, que ya ha sido subrayada por otros autores³⁰. Tanto si la FDG-PET indicó presencia como si indicó ausencia de enfermedad maligna, se confirmó posteriormente con el estudio histológico. De haber considerado únicamente los resultados de la TAC, hubiésemos descubierto más tardíamente los falsos positivos que presentó la TAC. Este hallazgo es muy similar al publicado por Graeter et al (15/102; 14,7%)³¹.

La FDG-PET también ha demostrado su utilidad en la estadificación T en casos de tumores multifocales, estableciendo la naturaleza benigna o maligna de cada nódulo individual, aunque en nuestra serie no hemos detectado ningún caso. Una nueva contribución de la FDG-PET es la diferenciación de los derrames pleurales asociados a la enfermedad entre malignos e inflamatorios/reactivos^{32,33}. En uno de los pacientes, la FDG-PET detectó invasión pleural confirmada intraoperatoriamente. Vesselle et al³⁴ y Gupta et al³³ han descrito unos valores de sensibilidad, especificidad y validez diagnóstica en el diagnóstico de derrame pleural maligno para la FDG-PET de 0,89, 0,94 y 0,91, respectivamente.

Según la mayoría de autores³⁵⁻³⁷, la afectación mediastínica está presente en alrededor del 28% de los pacientes con CPCNP y existe un acuerdo general en la importancia de un diagnóstico exacto de la afectación linfática, debido a la importancia pronóstica de la afectación ganglionar (en pacientes N0 y N2, la supervivencia a 5 años es del 60 y del 20%, respectivamente) y el impacto sobre el manejo del paciente según el grado de afectación regional (sólo un 20% de los casos N2 son técnicamente resecables)^{16,38}.

En la estadificación mediastínica convencional con la TAC, el principal criterio que determina la malignidad del ganglio es el tamaño. Una adenopatía > 10 mm tiene unos valores de sensibilidad y especificidad de 0,77 y 0,60, respectivamente, según lo descrito por Dwamena et al³⁹; de 0,79 y 0,66 según Vansteenkis-

TABLA 2
**Tomografía por emisión de positrones
con fluorodeoxiglucosa: errores
en la estadificación**

Estadificación FDG-PET	Estadificación final	Interpretación
IIIB	IIIA	Adenopatía inflamatoria (SUV: 2,8)
IB	IIIA	Tumor cercano a la ventana artopulmonar
IB	IIIA	Tumor cercano a la ventana artopulmonar
IIIA	IB	Adenopatía antracótica (SUV: 2,6)
IIIB	IIIB	Invasión del tumor en grandes vasos
IB	IIIA	Tumor cercano a la ventana aortopulmonar
IIIB	IIA	Tamaño tumoral
IIIB	IB	Tumor bilobulado confundido por tumor con una adenopatía
IB	IIIB	Adenopatía hiliar adyacente al tumor

FDG-PET: tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa; SUV: Standard Uptake Value.

te et al³⁰ y de 0,59 y 0,78 según Birim et al⁴⁰. En nuestro estudio, además de aplicar un criterio más restrictivo (diámetro de la adenopatía > 15 mm), la sensibilidad (0,56) y la especificidad (0,68) han sido inferiores a las que hay descritas. En general, el tamaño ganglionar no es un indicador fiable de invasión tumoral, ya que hay veces que ganglios de gran tamaño no están afectados y otros menores sí¹⁶.

El estudio funcional no se basa en el tamaño, lo que explica la superioridad de la FDG-PET frente a la TAC en el diagnóstico de enfermedad mediastínica. A pesar de esto, no debe olvidarse que^{41,42} si la lesión primaria no tiene una marcada actividad metabólica tampoco lo serán sus metástasis ganglionares, que serán indetectables por la FDG-PET. La escasa resolución espacial de la FDG-PET hace obviar nódulos de pequeño tamaño, especialmente aquéllos que están próximos al tumor primario, como ha ocurrido en cuatro de nuestros pacientes (4/108; 3,7%).

Obviamente, sólo adenopatías con cierto grado de actividad metabólica fueron consideradas positivas en el estudio PET. En nuestra experiencia y dada la gran variabilidad del valor del SUV descrito en la literatura, su valoración arroja dudas acerca de su papel complementario. En nuestra serie, los falsos positivos se debieron a lesiones antracóticas (SUV de 2,1 y 2,6) y a lesiones inflamatorias no específicas (SUV de 2,8). De acuerdo con lo propuesto por Graeter et al³¹, consideramos de gran utilidad los siguientes criterios: la presencia de captación mediastínica mayor que la apreciada por grandes vasos y el carácter focal de la captación como signos de malignidad; y la captación en patrón lambda en región hiliar y paratraqueal como signos de enfermedad benigna (silicosis, antracosis, tuberculosis).

A pesar de las limitaciones metodológicas descritas, la FDG-PET es de mayor utilidad en la estadificación mediastínica de pacientes con CPCNP, con unos valores de sensibilidad del 87% y especificidad del 92%, un valor predictivo positivo y negativo del 90%, valores similares a los descritos por otros grupos^{21,28,31,41-45}.

A pesar de que el estudio no fue diseñado para comparar la FDG-PET con la mediastinoscopia, la similitud de la validez diagnóstica de ambos procedimientos invita a la discusión. Además de la invasividad de la mediastinoscopia, su principal limitación reside en la inaccesibilidad a algunos grupos linfáticos, especialmente los de la ventana aortopulmonar^{3,4}. Los grupos linfáticos 1, 2, 4 y 7 de la clasificación de Mountain-Dresler generalmente son analizados en estudio convencional de mediastinoscopia¹⁹. Según algunos autores^{29,31}, sería deseable examinar al menos 4 estaciones linfáticas para una exploración correcta. Además, una correcta estadificación mediastínica requiere el análisis del mayor número posible de ganglios linfáticos (> 90% de los ganglios accesibles)²¹. Por último, variaciones en el diseño del estudio (por ejemplo, variación de los criterios de positividad para la FDG-PET) pueden llevar a importantes diferencias en la estimación de sensibilidad y especificidad de la FDG-PET usando la mediastinoscopia como patrón oro (imperfecto)⁴².

De acuerdo a lo anterior y dado el alto valor predictivo de la FDG-PET, sería razonable sugerir que en centros con disponibilidad de un equipo PET se evite una mediastinoscopia invasiva en pacientes que no muestren afectación mediastínica en el estudio PET (en el actual estudio: razón de probabilidad negativa: 7,15; valor predictivo negativo: 0,90). De todas formas, dadas las repercusiones de un hallazgo falso positivo, creemos recomendable^{12,29,46-48} realizar una mediastinoscopia dada la alta validez diagnóstica de esta técnica (razón de probabilidad positiva: 11,32; valor predictivo positivo: 0,90). De cualquier modo, la pregunta (REF) de si la FDG-PET puede reducir la necesidad de mediastinoscopia sigue abierta, y a nuestro juicio merece un abordaje metodológico preciso PET-TAC⁴⁹.

En el CPCNP se ha descrito que la FDG-PET detecta entre el 8²⁹ y el 26%⁵⁰ de los casos de diseminación metastásica no detectada por otros procedimientos, dependiendo del estadio de la enfermedad. En esta serie, la detección preoperatoria de metástasis ocultas en el 22% de los pacientes estudiados es superior a los 16,9 y 20% descritos por Vesselle et al³⁴ y Pantel et al⁵¹, respectivamente. A diferencia de otros estudios^{52,53}, no se obtuvieron errores diagnósticos y los resultados de la PET implicaron la realización de otros procedimientos más específicos para confirmar la diseminación tumoral.

El primer paso en la estadificación mediastínica de pacientes con CPCNP es la realización de una TAC. En nuestra serie, la estadificación de la TAC fue incorrecta en 31 pacientes. Si a estos pacientes no se les hubiese realizado una FDG-PET, aquéllos mal clasificados como estadios IIIA y IIIB podrían no haberse intervenido, mientras que aquéllos mal clasificados como estadios I y II podrían haber sufrido una cirugía innecesaria. La FDG-PET (tabla 2) clasificó mal a nueve pacientes, sin embargo el impacto terapéutico de esta mala clasificación fue menor. Aparte de los cuatro pacientes infraestadificados por PET, en tres se recomendó cirugía y sólo un paciente con tumor potencialmente resecable recibió tratamiento sistémico. Las modificaciones en la estadificación derivadas del uso de la FDG-PET se han descrito en el 27-61% de los

casos de diferentes series^{16,21,54-56} y, ya que la FDG-PET generalmente detecta lesiones inesperadas, estos cambios conducirían a una estadificación más fiable.

En pacientes con afectación mediastínica: a) la FDG-PET dio un correcto estadio IIIB en 4 de 5 pacientes; b) en el grupo de candidatos a cirugía, en el 39% se habría evitado la toracotomía si la estadificación se hubiera basado en los hallazgos de la FDG-PET; y c) la decisión quirúrgica según el estudio FDG-PET habría evitado la exploración de ganglios mediastínicos en doce pacientes con TAC positiva que no mostraron alteraciones en la captación y en 10 pacientes con TAC negativa y adenopatías hipermetabólicas. Con algunas pequeñas diferencias, estas observaciones son similares a las publicadas por Seltzer et al⁵⁷ y Talbot et al⁵⁸. En nuestra experiencia, una combinación de procedimientos sería lo deseable en la estadificación del CPCNP para así obtener información de relevancia clínica que permita elegir el tratamiento más apropiado en cada caso. Sin embargo, aunque complementarias, las técnicas funcionales (PET, 10% de errores diagnósticos) han mostrado en nuestro estudio ser superiores a las técnicas estructurales (TAC, 40% de errores diagnósticos) en la detección de enfermedad mediastínica. Considerando también la capacidad de detectar enfermedad benigna preoperatoriamente y de obtener información N y M con un único procedimiento, el papel de la FDG-PET en el diagnóstico de CPCNP empieza a cobrar importancia.

Aunque este estudio estaba diseñado bajo el principio de independencia apropiado en estudios de validez diagnóstica, la disponibilidad de los nuevos equipos híbridos PET-TAC requerirá un cambio en este enfoque. La consideración de ambas técnicas como complementarias, como proponemos en nuestro estudio, es inevitable con estos sistemas híbridos. Su capacidad para localizar correctamente y asignar un valor funcional a las alteraciones estructurales ofrecería no sólo una alta exactitud diagnóstica⁵⁹ al realizar una evaluación simultánea, sino también una planificación más precisa del volumen diana (planning target volumen -PTV-) para RT⁶⁰. Indudablemente, estas mejoras tendrán una repercusión directa e inmediata en el manejo de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Luke WP, Pearson FG, Todd TRJ, Patterson GA, Cooper JD. Prospective evaluation of mediastinoscopy for assessment of carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;91:53.
2. Kiser AC, Dettterbeck FC. General aspect of surgical treatment. In: Dettterbeck FC, Rivera MP, Rosenman JG, Socinski MA, editors. *Diagnosis and treatment of lung cancer: an evidence-based guide for the practicing clinician*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 2001. p. 133-47.
3. Sekido Y, Fong KM, Minna JD. Cancer of the Lung. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 6th edition. Philadelphia, PA: J.B. Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 917-83.
4. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Invasive Staging of Non-Small Cell Lung Cancer. A Review of the Current Evidence. *Chest*. 2003;123 Suppl 1:S157-66.
5. Dettterbeck FC, DeCamp MM Jr, Kohman LJ, Silvestri GA. Invasive Staging: The guidelines. *Chest*. 2003;123 Suppl 1:S167-75.
6. Wallace MB, Silvestri GA, Sahai AV, Hawes RH, Hoffman BJ, Durkalski V, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspirations for staging patients with carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg*. 2001;72:1861-7.
7. Landreneau RJ, Hazelrigg SR, Mack MJ, Dowling RD, Burke D, Gavlick J, et al. Thoracoscopy mediastinal lymph node sampling; useful for medias-

- tinal lymph node stations inaccessible by cervical mediastinoscopy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;106:554-8.
8. Wagner H. Non-small cell lung cancer. In: Gunderson LL, Tepper JE, editors. *Clinical Radiation Oncology*. Philadelphia: Churchill-Livingstone; 2000. p. 600-28.
9. Goldstraw P. Report on the international workshop on intrathoracic staging. *Lung Cancer.* 1997;18:107-11.
10. Broderick L, Tarver R, Conces DJ. Imaging of lung cancer: Old and new. *Semin Oncol.* 1997;24:411-8.
11. Jolly PC, Hutchinson CH, Detterbeck F, Guyton SW, Hofer B, Anderson RP. Routine computed tomography scans, selective mediastinoscopy and other factors in evaluation of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991;102:266-70.
12. Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, Barker J, Detterbeck F. The Noninvasive Staging of Non-small Cell Lung Cancer. The Guidelines. *Chest.* 2003;123:S147-56.
13. American Thoracic Society/European Respiratory Society. Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:320-32.
14. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive Staging of Non-Small Cell Lung Cancer. A Review of the Current Evidence. *Chest.* 2003;123 Suppl 1:S137-46.
15. Poon PY, Bronskill MJ, Henkelman RM, Rideout DF, Shulman HS, Weisbrod GL. Mediastinal lymph node metastases from bronchogenic carcinoma: detection with MR imaging and CT. *Radiology.* 1987;162:651.
16. Rohren EM, Lowe VJ. Update in PET imaging of non-small cell lung cancer. *Semin Nucl Med.* 2004;2:134-53.
17. Abdel-Dayem HM, Scott A, Macapinlac H, Larson S. Tracer Imaging in lung cancer. *Eur J Nucl Med.* 1994;21:57-81.
18. Demura Y, Tsuchida T, Ishizaki T, Mizuno S, Totani Y, Ameshima S, et al. 18F-FDG accumulation with PET for differentiation between benign and malignant lesions in the thorax. *J Nucl Med.* 2003;44:540-8.
19. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest.* 1997;111:1710-7.
20. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli ChG, Sause W, Smith TJ, Baker SH Jr, et al. American Society of Clinical Oncology Treatment of Unresectable Non Small Lung Cancer Guideline: Update 2003. *J Clin Oncol.* 2004;22:330-53.
21. Pieterman RM, van Putten JWG, Meuzelaar JJ, Mooyaart EL, Vaalburg W, Koeter GH, et al. Preoperative Staging of Non-Small-Cell Lung Cancer with Positron-Emission Tomography. *N Engl J Med.* 2000;343:254-61.
22. Cueto A, Sánchez-Palencia A, Ruiz-Zafra J. Evolución del carcinoma broncogénico reseado: supervivencia a los 5 años. Nuestra experiencia. *Archivos de Bronconeumología.* 1997;33:372-7.
23. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest.* 2003;123:S21-49.
24. Wingo PA, Ries LA, Giovino GA, Miller DS, Rosenberg HM, Shopland DR, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1996, with a special section on lung cancer and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:675-90.
25. Jemal A, Chu KC, Tarone RE. Recent trends in lung cancer mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:277-83.
26. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program; 2001. Disponible en: <http://seer.cancer.gov/>
27. Peto R, López AD, Boreham J, Thun N, Heath C. Mortality from smoking in developed countries 1950-2000: indirect estimates from national vital statistics. Oxford, UK: Oxford University Press; 1994.
28. Viney RC, Boyer MJ, King MT, Kenny PM, Pollicino CA, McLean JM, et al. Randomized controlled trial of the role of positron emission tomography in the management of stage I and II non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22:2357-62.
29. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, van den Bergh JH, Schreurs AJM, Stallaert RALM, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet.* 2002;359:1388-92.
30. Vansteenkiste JF, Sigrd G, Stroobants SG. An overview of the sensitivity and specificity of PET in staging the mediastinum and distant disease in lung cancer. In: Perry MC, editor. *American Society of Clinical Oncology (ASCO). 39th Annual Meeting*. Chicago IL: Alexandria. VA; 2003. p. 797-807.
31. Graeter TP, Hellwig D, Hoffmann K, Ukena D, Kirsch CM, Schäfers HJ. Mediastinal lymph node staging in suspected lung cancer: comparison of positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose and mediastinoscopy. *Ann Thorac Surg.* 2003;75:231-6.
32. Erasmus JJ, McAdams HP, Rossi SE, Goodman PC, Coleman RE, Patz EF. FDG PET of pleural effusions in patients with non-small cell lung cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;175:245-9.
33. Gupta NC, Rogers JS, Graeger GM, Gregory JL, Waheed U, Mullet D, et al. Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in patients with lung cancer and suspected malignant pleural effusion. *Chest.* 2002;122:1918-24.
34. Vesselle H, Pugsley JM, Vallieres E, Wood DE. The impact of fluorodeoxyglucose F-18 positron-emission tomography on surgical staging of non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;124:511-9.
35. Mc Loud TC, Bourgouin PM, Greenberg RW. Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph-node mapping and sampling. *Radiology.* 1992;182:319-23.
36. Dilleman B, Deneffe G, Verschakelen M, Decramer M. Value of computed tomography and mediastinoscopy in preoperative evaluation of mediastinal nodes in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1994;9:37-42.
37. Gross B, Glazer G, Orringer M, Spizarny D, Flint A. Bronchogenic carcinoma metastatic to normal sized lymph nodes: frequency and significance. *Radiology.* 1988;166:71-4.
38. Berlangieri SU, Scott AM. Metabolic staging of lung cancer. *N Eng J Med.* 2000;343:290-2.
39. Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, Wahl RL. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s. Meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology.* 1999;213:530-6.
40. Birim Ö, Kappetein AP, Stijnen T, Bogers AJJC. Meta-Analysis of Positron Emission Tomographic and Computed Tomographic Imaging in Detecting Mediastinal Lymph Node Metastases in Nonsmall Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg.* 2005;79:375-81.
41. Fritscher-Ravens A, Bohuslavizki KH, Brandt L, Bobrowski C, Lund C, Knöfel WT, et al. Mediastinal lymph node involvement in potentially resectable lung cancer. Comparison of CT, positron emission tomography and endoscopy ultrasonography with and without fine-needle aspiration. *Chest.* 2002;123:442-51.
42. González-Stawinski GV, Lemaire A, Merchant F, O'Halloran E, Coleman RE, Harpole DH, et al. A comparative analysis of positron emission tomography and mediastinoscopy in staging non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:1900-5.
43. Steiner HC, Hauser M, Allemann F, Engel H, Berthold T, Von Schultheiss GK, et al. Non-small cell lung cancer: nodal staging with FDG PET versus CT with correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology.* 1997;202:441-6.
44. Patz EJ, Lowe VJ, Goodman PC, Herndon J. Thoracic nodal staging with PET imaging with 18FDG in patients with bronchogenic carcinoma. *Chest.* 1995;108:1617-21.
45. Vansteenkiste JF, Mortelmans LA. FDG-PET in the locoregional lymph node staging of non-small cell lung cancer group experience. *Clin Pos Imaging.* 1999;2:223-31.
46. Debois JM. Metastases from thoracic tumors. In: Debois JM, editor. *TxNxm1. The Anatomy and Clinics of Metastatic Cancer*. Boston: Kluwer Academic Publishers; 2002. p. 269-365.
47. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ, De Leyn PR, De Wever WF, Verbeke EK, et al. FDG-PET scan in potentially operable non-small cell lung cancer: do anatomometabolic PET-CT fusion images improve the localisation of regional lymph node metastases? *Eur J Nucl Med.* 1998;25:1495-1501.
48. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Verschakelen JA, Nackaerts KL, et al. Lymph node staging in non-small cell lung cancer with FDG-PET scan: a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. *J Clin Oncol.* 1998;16:2142-9.
49. Povencio M, Valcárcel F. Cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado. *Rev Clin Esp.* 2005;205:392-4.
50. Kalf J, Hicks RJ, MacManus MP, Binns DS, McKenzie AF, Ware RE, et al. Clinical impact of (18) F fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with non-small-cell lung cancer: a prospective study. *J Clin Oncol.* 2001;19:111-8.
51. Pantel K, Izbicke J, Passlick B, Angstwurm M, Haussinger K, Thetter O, et al. Frequency and prognostic significance of isolated tumour cells in bone marrow of patients with non-small cell lung cancer without overt metastases. *Lancet.* 1996;347:649-53.
52. Cook GJ, Maisey MN, Fogelman I. Normal variants, artefacts and interpretive pitfalls in PET imaging with 18-fluoro-2-deoxyglucose and carbon-11 methionine. *Eur J Nucl Med.* 1999;26:1363-78.
53. Shreve PD, Anzai Y, Wahl RL. Pitfalls in Oncologic Diagnosis with FDG PET Imaging: Physiologic and Benign Variants. *Radiographics.* 1999;19:61-77.
54. Bury T, Dowlati A, Paulus P, Corhay JL, Hustinx R, Ghaye B, et al. Whole-body 18FDG positron emission tomography in the staging of non-small cell lung cancer. *Eur Respir J.* 1997;10:2529-34.
55. Saunders CAB, Dussek JE, O'Doherty MJ, Maisey MN. Evaluation of fluorine-18 fluorodeoxyglucose whole body positron emission tomography imaging in the staging of lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1999;67:790-7.
56. Sachs S, Bilfinger TV. The impact of positron emission tomography on clinical decision making in a university-based multidisciplinary lung cancer practice. *Chest.* 2005;128:698-703.
57. Seltzer MA, Yap CS, Silverman DH, Meta J, Schiepers C, Phelps ME, et al. The impact of PET on the management of lung cancer: The referring physician's perspective. *J Nucl Med.* 2002;43:752-62.
58. Talbot JN, Rain JD, Meignan M, Askienazy S, Grall Y, Bok B, et al. Impact of [18F]-FDG-PET on medical decision making in oncology: evaluation by the referring physicians during the opening year. *Bull Cancer.* 2002;89:313-21.
59. Bruzzi JF, Munden RF. PET/CT Imaging of Lung Cancer. *J Thorac Imaging.* 2006;21:123-36.
60. Messa C, Di Muzio N, Picchio M, Gilardi MC, Bettinardi V, Fazio F. PET/CT and radiotherapy. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2006;50:4-14.