

Universidad Cardenal Herrera-CEU

Departamento de Medicina y Cirugía



Exactitud de la TC de Perfusión en
comparación con la PET-TC en el estudio
de las Adenopatías Mediastínicas
sospechosas de malignidad

TESIS DOCTORAL

Presentada por:
Manuel Modesto Alapont

Dirigida por:
Carlos Casillas Meléndez
Enrique Cases Viedma

VALENCIA
2016

TESIS DOCTORAL

Exactitud de la TC de Perfusión en comparación con la PET-TC en el estudio de las Adenopatías Mediastínicas sospechosas de malignidad

PRESENTADA POR:

Manuel Modesto Alapont, Licenciado en Medicina y Cirugía, Facultativo especialista en Neumología, Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón.

DIRIGIDA POR:

Dr. Carlos Casillas Meléndez, Doctor en Medicina y Cirugía y Jefe de Servicio de Radiodiagnóstico del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón.
Profesor Asociado del Departamento de Medicina y Cirugía de la Universidad CEU Cardenal Herrera.

Dr. Enrique Cases Viedma, Doctor en Medicina y Cirugía y Jefe de Sección del Servicio de Neumología del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

El **Dr. D. Carlos Casillas Meléndez**, Doctor en Medicina y Cirugía y Jefe de Servicio de Radiodiagnóstico del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón y Profesor Asociado del Departamento de Medicina y Cirugía de la Universidad CEU Cardenal Herrera

y el **Dr. D. Enrique Cases Viedma**, Doctor en Medicina y Cirugía y Jefe de Sección del Servicio de Neumología del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia

por la presente HACEN CONSTAR

Que la tesis doctoral titulada **“Exactitud de la TC de Perfusión en comparación con la PET-TC en el estudio de las Adenopatías Mediastínicas”**, elaborada por D. Manuel Modesto Alapont, ha sido realizada bajo nuestra dirección y reúne las condiciones y requerimientos necesarios para ser presentada y defendida ante el tribunal correspondiente, para optar al grado de Doctor.

Valencia,

Fdo.: Dr. D. Carlos Casillas Meléndez

Fdo.: Dr. D. Enrique Cases Viedma

"El genio es un uno por ciento de inspiración y un noventa y nueve por ciento de sudor."

Thomas Alva Edison, 1847-1931

"El valor de un acto realizado reside más en el esfuerzo por llevarlo a cabo que en el resultado."

Albert Einstein, 1879-1955

"No duermas para descansar, duerme para soñar, porque los sueños están para cumplirse."

Walt Disney, 1901-1966

"El talento gana partidos, pero el trabajo en equipo y la inteligencia ganan campeonatos."

Michael Jordan, 1966-

AGRADECIMIENTOS

Quisiera expresar mi más sincero y profundo agradecimiento a todos aquellos que me han inspirado, ayudado o cobijado en este proyecto:

- En primer lugar a mi familia:

Eva: es mi compañera, mi amor y la fuente de mis sueños.

Jaime, Clara y Cristina: son mi vida, son mi orgullo y son el báculo de mi vejez.

Ellos dan sentido y plenitud a mi existencia.

- A mis padres:

Vicente: mi padre, mi maestro y mi amigo fiel.

Fina: la dulzura, la generosidad y la entrega a los demás.

Ellos me mostraron el camino con su ejemplo.

- A los directores del proyecto, Carlos y Enrique quienes han sembrado las ideas, regado el conocimiento, abonado el esfuerzo y modelado las ramas del árbol de la ilusión. Merecen una muy buena cosecha.

- Al Big Brother, a Dani, a Maria José, a Paco y a Diego por su trabajo en la sombra; colaboradores imprescindibles. Sin su esfuerzo y dedicación este proyecto no hubiera visto a luz.

Por último quería agradecer su comprensión y apoyo a mis compañeros de Medicina Interna de C. H. Provincial de Castellón (Manolo Muñoz, Miguel, Juanjo, Marisa, Ana, y Manolo Miquel): comparten conmigo cada día la aventura de la Medicina. Nunca tuve ni tendré mejor Jefe ni mejores compañeros.

PRÓLOGO

INTERÉS DEL PROYECTO Y ACTUALIDAD DEL TEMA:

Ante un paciente con Adenopatías Mediastínicas (AM) la sospecha principal, en la mayoría de las ocasiones, es el cáncer de pulmón (CP).

El CP ha adquirido proporciones epidémicas en todo el mundo pese a que su incidencia ajustada por edad se ha reducido en los países donde los esfuerzos por lograr la deshabituación del tabaco han dado fruto. Es, hoy en día, el cáncer más frecuente del mundo (con una incidencia estimada en Estados Unidos de 226.000 casos nuevos anuales siendo el responsable de 160.000 muertes en el año 2012 en dicho país). Gran parte de los casos nuevos (hasta el 80%) son cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP). La mayoría de los pacientes con CPCNP se diagnostican en estadios avanzados y, por lo tanto, no son tributarios de un tratamiento curativo.

Mientras los pacientes con CP sin afectación mediastínica o a distancia se benefician claramente de la resección quirúrgica, los pacientes con enfermedad avanzada deben ser sometidos a la combinación de quimioterapia y radioterapia. Por ello, la adecuada estadificación mediastínica es esencial para evaluar el pronóstico y diseñar una estrategia terapéutica apropiada según cada caso. Esta estadificación lo más exacta posible necesita, según el entorno, de diversos métodos de estadificación no invasiva, mínimamente invasiva o invasiva.

Tanto la Tomografía Computarizada (TC) como la Tomografía por Emisión de Positrones, combinada con la TC (PET- TC) son básicas en la estadificación no invasiva del CPCNP. La TC muestra una alta resolución espacial por lo que muestra criterios de anormalidad de las adenopatías mediastínicas (como el diámetro menor axial de los ganglios de 1 cm o más) o atenuaciones anormales. Esta técnica presenta una sensibilidad (51-64%) y especificidad (74-86%) limitadas. La PET-TC con ¹⁸F-FDG se muestra superior en la detección de adenopatías metastásicas con unos valores,

variables según las series, de sensibilidad en torno al 74% y de especificidad en torno al 85%. Esta baja sensibilidad y especificidad de las técnicas radiológicas no invasivas hacen que para una correcta estadificación y, en muchos casos, un diagnóstico patológico exacto, sea necesario recurrir a técnicas citohistológicas.

Para ello, en el momento actual disponemos de varias técnicas mínimamente invasivas, como son la punción transbronquial aspirativa convencional (PTA) o las guiadas por ultrasonografía endoscópica con punción aspiración en tiempo real (USE-PAAF) y, la más novedosa, la ultrasonografía endobronquial (PTB-EBUS). En varios estudios se ha mostrado que la combinación de técnicas relativamente recientes, como la PET-TC y las técnicas ultrasonográficas endoscópicas (PTB-EBUS), mejoran el proceso diagnóstico y de estadificación mediastínica, consiguiendo evitar pruebas diagnósticas más agresivas y costosas como las diversas técnicas de exploración quirúrgica del mediastino (EQM: mediastinoscopia, mediastinostomía y videotoracosopia). Por este motivo diversas sociedades científicas y expertos en el tema han publicado algoritmos en los que se incluyen ya la PTB-EBUS como *patrón oro* en la evaluación mediastínica de los pacientes con sospecha o diagnóstico de cáncer de pulmón.

Las nuevas técnicas de imagen tienen la capacidad de identificar cambios morfológicos, metabólicos y funcionales en los tejidos. Ofrecen un gran potencial para ser utilizadas en el diagnóstico y la valoración de extensión del cáncer en el momento de su detección. También resultan útiles como predictores precoces de respuesta o como reevaluadores durante la evolución de la neoplasia.

Una de las herramientas radiológicas más interesantes en este proceso diagnóstico y de estadificación de una neoplasia es la Tomografía Computarizada de Perfusión (TCp). Esta técnica no invasiva permite evaluar la angiogénesis tumoral con datos cualitativos y cuantitativos. El campo exploratorio basal de la TCp durante el estudio del CP incluye el mediastino, analizando la perfusión de las adenopatías en el momento del diagnóstico.

En este estudio queremos evaluar la medición que la TCp efectúa de las adenopatías mediastínicas y su valor en el diagnóstico de AM y en la estadificación del CPCNP en relación con la PET-TC, teniendo como referencia la PTB-EBUS.

El Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón dispone en la actualidad de dos de las tres herramientas diagnósticas que tratamos de evaluar (PET-TC y TCp). Durante la realización del proyecto están en marcha las obras de acondicionamiento de la Unidad de Endoscopias del Hospital General Universitario de Castellón donde en estará ubicado el primer ecobroncoscopio de la provincia de Castellón. A la entrega del presente escrito sabemos que con esta valiosa herramienta diagnóstica completaremos el equipamiento que permitirá la estadificación rápida y eficaz de los pacientes con CP de nuestro entorno sin salir de la provincia. Seguiremos luchando en equipo con la esperanza de poder ganarle batallas al cáncer.

ÍNDICE:

1. INTRODUCCIÓN:	1
1.1. ESTUDIO DE LAS ADENOPATÍAS MEDIASTÍNICAS.....	7
1.2. ESTADIFICACIÓN TNM DE CÁNCER DE PULMÓN	10
1.2.1. HISTORIA DE LA ESTADIFICACIÓN TNM DE CÁNCER DE PULMÓN.....	10
1.2.2. ESTADIFICACIÓN ACTUAL DEL CÁNCER DE PULMÓN.....	17
1.2.2.1. <i>Cambios en la estadificación TNM del CP a lo largo de dos décadas</i>	18
1.2.2.2. <i>Estadificación TNM actual del CP</i>	20
1.3. CONDICIONANTES DE FUTURAS ESTADIFICACIONES DE CÁNCER DE PULMÓN	36
1.3.1. CAMBIOS SOCIODEMOGRÁFICOS EN EL CÁNCER DE PULMÓN	36
1.3.2. LIMITACIONES DE LA 7ª CLASIFICACIÓN TNM DE 2009.....	39
1.3.3. NUEVO MAPA GANGLIONAR MEDIASTÍNICO	40
1.3.4. ESTADIFICACIÓN MOLECULAR.....	43
1.4. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN SEGÚN LA ESTADIFICACIÓN..	44
1.5. UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA PET-TC EN EL CÁNCER DE PULMÓN	50
1.5.1. ESTUDIO DE NÓDULO O MASA PULMONAR (T).....	51
1.5.2. AFECTACIÓN GANGLIONAR MEDIASTÍNICA (N)	53
1.5.3. AFECTACIÓN A DISTANCIA (M)	57
1.6. UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA TC DE PERFUSIÓN.....	58
1.6.1. ANÁLISIS COMPARTIMENTAL.....	60
1.6.1.1. <i>Modelo monocompartimental</i>	60
1.6.1.2. <i>Modelo bicompartimental</i>	61
1.6.2. ANÁLISIS POR DECONVOLUCIÓN (JOHNSON-WILSON).....	62
1.6.3. COMPARATIVA DE LOS DISTINTOS MODELOS ANALÍTICOS DE PERFUSIÓN	63
1.7. UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA PTB-EBUS.....	68
1.7.1. HISTORIA Y CONCEPTO DE LA PTB-EBUS	68
1.7.2. VENTAJAS DE LA PTB-EBUS COMO HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA	73

1.7.3. PAPEL DE LA PTB-EBUS EN LOS ACTUALES PROTOCOLOS DIAGNÓSTICOS DEL CÁNCER DE PULMÓN	80
1.8. PAPEL DE LA PET-TC Y LA PTB-EBUS (y la TCp) EN LOS FUTUROS PROTOCOLOS DIAGNÓSTICOS DEL CÁNCER DE PULMÓN	84
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO	87
3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	88
3.1. OBJETIVO PRINCIPAL.....	88
3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	88
4. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS	90
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	90
4.1.1. DISEÑO	90
4.1.2. ÁMBITO	90
4.1.3. POBLACIÓN	90
4.1.3.1. <i>Criterios de Inclusión</i>	90
4.1.3.2. <i>Criterios de exclusión</i>	91
4.1.4. <i>MUESTREO</i>	91
4.1.5. <i>TIEMPO DE SEGUIMIENTO</i>	91
4.1.6. <i>VARIABLES</i>	92
4.1.6.1. <i>Método de recogida de datos</i>	92
4.1.6.2. <i>Variables independientes</i>	92
4.1.6.3. <i>Variables de resultado</i>	93
4.1.7. MEDICIONES: PROCEDIMIENTO DIAGNÓSTICO	93
4.1.7.1. <i>Metodología y mediciones de la PET-TC</i>	96
4.1.7.2. <i>Metodología y mediciones de la TC de perfusión</i>	97
4.1.7.3. <i>Metodología y mediciones de la PTB-EBUS</i>	108
4.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS.....	110
4.2.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....	110
4.2.2. ESTADÍSTICA ANALÍTICA	111
4.2.3. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.....	113
4.3. ASPECTOS ÉTICOS.....	113
5. RESULTADOS:	114
5.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES	114
5.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS GANGLIOS MEDIASTÍNICOS	115
5.2.1. CAMBIOS EN LOS DIAGNÓSTICOS (SOSPECHA INICIAL vs DIAGNÓSTICO FINAL) SEGÚN LOS GANGLIOS MEDIASTÍNICOS.....	115
5.2.2. INFLUENCIA DEL TAMAÑO DE LOS GANGLIOS MEDIASTÍNICOS.....	116

5.3. ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS GANGLIOS MEDIASTÍNICOS EN LA PET-TC.....	117
5.3.1. DESCRIPCIÓN.....	117
5.3.1.1. <i>Correlación del SUV del tumor primario con el SUV de los ganglios mediastínicos</i>	118
5.3.2. ANÁLISIS.....	119
5.3.2.1. <i>Índice de exactitud del SUV de la PET-TC para el diagnóstico de las AM</i>	119
5.3.2.2. <i>Modelo de regresión logística</i>	120
5.3.2.3. <i>Evaluación de la exactitud diagnóstica del Modelo PET-TC</i>	121
5.4. ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS GANGLIOS MEDIASTÍNICOS EN LA TCp	124
5.4.1. DESCRIPCIÓN.....	124
5.4.2. ANÁLISIS.....	126
5.4.2.1. <i>Correlación del Volumen Sanguíneo de perfusión del tumor primario con el Volumen Sanguíneo de perfusión de los ganglios mediastínicos</i>	126
5.4.2.2. <i>Modelo de regresión logística</i>	127
5.4.2.3. <i>Evaluación de la exactitud diagnóstica del Modelo TCp</i>	132
5.5. ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS GANGLIOS MEDIASTÍNICOS EN UN MODELO COMBINADO.....	135
5.5.1. DESCRIPCIÓN.....	135
5.5.2. ANÁLISIS.....	136
5.5.2.1. <i>Modelo de regresión logística</i>	136
5.5.2.2. <i>Evaluación de la exactitud diagnóstica del Modelo Combinado</i>	138
5.6. COMPARACIÓN DE LOS TRES MODELOS.....	141
5.6.1. COMPARACIÓN DEL MODELO PET-TC CON EL MODELO TCp.....	142
5.6.2. COMPARACIÓN DEL MODELO COMBINADO CON EL MODELO TCp.....	143
5.6.3. COMPARACIÓN DEL MODELO COMBINADO CON EL MODELO PET-TC	144
5.6.4. ELECCIÓN DEL MODELO ÓPTIMO	145
5.7. DESCRIPCIÓN DE LA ESTADIFICACIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN CADA MÉTODO DIAGNÓSTICO	146
5.7.1. DESCRIPCIÓN DE LOS CAMBIOS EN LOS ESTADIOS SEGÚN LAS EXPLORACIONES REALIZADAS	146
5.8. COMPARACIÓN DE LAS ESTADIFICACIONES DE LOS PACIENTES POR TCp, POR PTB-EBUS y FINAL.....	147
5.8.1. CONCORDANCIA EN LA ESTADIFICACIÓN DE LOS TRES MÉTODOS DE ESTADIFICACIÓN: GLOBAL Y POR ESTADIOS	149

5.8.2. CAMBIOS EN LAS ESTADIFICACIONES DE LOS PACIENTES Y CONCORDANCIA ENTRE LOS MÉTODOS EBUS Y FINAL.....	150
5.8.3. CAMBIOS EN LAS ESTADIFICACIONES DE LOS PACIENTES Y CONCORDANCIA ENTRE LOS MÉTODOS TCp Y FINAL	151
5.8.4. CAMBIOS EN LAS ESTADIFICACIONES DE LOS PACIENTES Y CONCORDANCIA ENTRE LOS MÉTODOS TCp Y EBUS.....	152
5.8.5. COMPARACIÓN DE LAS CONCORDANCIAS ENTRE LOS MÉTODOS DE ESTADIFICACIÓN	153
5.8.5.1. <i>Comparación global de las concordancias, establecidas dos a dos entre los tres Métodos de estadificación.....</i>	153
5.8.5.2. <i>Comparación entre las concordancias de la TCp-EBUS y EBUS-Final para la estadificación.....</i>	154
5.8.5.3. <i>Comparación entre las concordancias de la TCp-EBUS y TCp-Final para la estadificación</i>	154
5.8.5.4. <i>Comparación entre las concordancias de la TCp-Final y EBUS-Final para la estadificación.....</i>	155
5.9. DESCRIPCIÓN DE LAS DECISIONES TERAPÉUTICAS BASADAS EN LAS ESTADIFICACIONES DE LOS PACIENTES	156
5.10. COMPARACIÓN DE LAS DECISIONES TERAPÉUTICAS BASADAS EN LAS TRES ESTADIFICACIONES DE LOS PACIENTES POR TCp, POR EBUS Y FINAL..	157
5.10.1. CONCORDANCIA GLOBAL ENTRE LOS TRES DECISORES DE TRATAMIENTO	158
5.10.2. CONCORDANCIA EN LAS DECISIONES TERAPÉUTICAS ENTRE LOS DECISORES EBUS Y FINAL	159
5.10.3. EXACTITUD DE LAS DECISIONES TERAPÉUTICAS BASADAS EN LA EBUS CON RESPECTO AL TRATAMIENTO CORRECTO.....	160
5.10.4. CONCORDANCIA EN LAS DECISIONES TERAPÉUTICAS ENTRE LOS DECISORES TCp Y FINAL.....	161
5.10.5. EXACTITUD DE LAS DECISIONES TERAPÉUTICAS BASADAS EN LA TCp CON RESPECTO AL TRATAMIENTO CORRECTO.....	162
5.10.6. CONCORDANCIA EN LAS DECISIONES TERAPÉUTICAS ENTRE LOS DECISORES TCp Y EBUS.....	163
5.10.7. EXACTITUD DE LAS DECISIONES TERAPÉUTICAS BASADAS EN LA TCp CON RESPECTO AL TRATAMIENTO BASADO EN EBUS	164
5.10.8. COMPARACIÓN DE LAS CONCORDANCIAS ENTRE LOS DECISORES DE TRATAMIENTO	165
5.10.8.1. <i>Comparación global de las concordancias, establecidas dos a dos entre tres Decisores de tratamiento</i>	165
5.10.8.2. <i>Comparación de las concordancias entre TCp-EBUS y entre TCp-Final para la decisión terapéutica</i>	166

5.10.8.3. Comparación de las concordancias entre TCp-Final y entre EBUS-Final para la decisión terapéutica	166
5.10.8.4. Comparación de las concordancias entre de TCp-EBUS y entre EBUS-Final para la decisión terapéutica	167
6. DISCUSIÓN	169
7. CONCLUSIONES	181
8. ANEXOS	183
8.1. SISTEMA INTERNACIONAL DE ESTADIFICACIÓN TNM-ESTADIOS 2009 (7 ^a EDICIÓN)	183
8.2. DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA.....	184
8.3. CONSENTIMIENTO INFORMADO	185
8.4. CUESTIONARIO DE RECOGIDA DE DATOS.....	191
8.5. EJEMPLOS DE PROTOCOLOS DIAGNÓSTICOS Y DE ESTADIFICACIÓN DEL CPCNP	196
8.6. TABLAS DE CAMBIOS EN LAS ESTADIFICACIONES DE LOS PACIENTES SEGÚN LAS OTRAS EXPLORACIONES REALIZADAS	200
8.7. TABLAS DE CONCORDANCIAS DE LAS ESTADIFICACIONES POR OTRAS EXPLORACIONES.....	201
8.8. TABLAS DE CAMBIOS EN DECISIONES TERAPÉUTICAS SEGÚN LAS OTRAS EXPLORACIONES REALIZADAS	202
8.9. TABLAS DE CONCORDANCIAS DE LAS DECISIONES TERAPÉUTICAS POR OTRAS EXPLORACIONES.....	203
9. BIBLIOGRAFÍA.....	204

TABLAS, FIGURAS ALGORITMOS Y GRÁFICOS:

- TABLA 1.1. Novedades en la séptima edición de la clasificación TNM del cáncer de pulmón.
- TABLA 1.2. Estadificación del CPCNP en la séptima edición de la clasificación TNM del cáncer de pulmón.
- TABLA 1.3. Definiciones ganglionares IASLC.
- FIGURA 1.1. Mapa ganglionar de la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón con Estaciones y Zonas. Copyright ©2009 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.
- FIGURA 1.2. Evolución de la estratificación del CP por estadios.
- FIGURA 1.3. Evolución del CP por tipos histológicos.
- FIGURA 1.4. Cambios en el nuevo mapa ganglionar mediastínico.
- ALGORITMO 1: Tratamiento del CP del CHPCs.
- TABLA 1.4. Esquema de estadios del CPCNP.
- TABLA 1.5. Características de los parámetros obtenidos en TCp.
- TABLA 1.6. Modelos de compartimentalización en TCp.
- FIGURA 1.5. Ecobroncoscopio lineal con aguja de punción transbronquial.
- FIGURA 1.6. Preparación del paciente para la PTB-EBUS.
- FIGURA 1.7. Visión endoscópica y ecográfica con medición de un ganglio mediastínico.
- FIGURA 1.8. Visión ecográfica del momento de la punción de un ganglio mediastínico.
- FIGURA 1.9. Muestra de punción transbronquial.
- TABLA 1.6. Rendimiento diagnóstico de las técnicas de estadificación quirúrgica del CP.
- FIGURA 1.10. Flóculo e histología obtenida con el mismo.
- TABLA 1.7. Rendimiento diagnóstico de diversas pruebas invasivas de estadificación del CP.

- FIGURA 1.11. Protocolo actual de estadificación del CP.
- TABLA 4.1: Características de la TCp.
- FIGURA 4.1: Algoritmo dinámico de reducción de ruido 4D.
- FIGURA 4.2. Estudio de TCp con reconstrucciones en los tres planos del espacio, posicionamiento del ROI en la aorta torácica decendente, segmentación basada en la densidad (UH), curvas densidad vs tiempo y cálculo de los parámetros estudiados.
- FIGURA 4.3. Adquisición de imágenes de TCp tras la administración del contraste intravenoso.
- FIGURA 4.4. Adquisición de imágenes de TCp tras la administración del contraste intravenoso. Medición de parámetros en la masa tumoral.
- FIGURA 4.5. Adquisición de imágenes de TCp tras la administración del contraste intravenoso. Medición de parámetros en el territorio ganglionar 7 (subcarinal).
- FIGURA 4.6. Adquisición de imágenes de TCp tras la administración del contraste intravenoso. Detalle de la medición de parámetros en el territorio ganglionar 7 (subcarinal).
- TABLA 4.2. Gradación del índice Kappa para la valoración de la concordancia.
- TABLA 5.1. Características de la población estudiada.
- TABLA 5.2. Descripción de la histología de las adenopatías mediastínicas.
- TABLA 5.3. Cambios en el diagnóstico según la AP de las AM.
- TABLA 5.4. Influencia del tamaño de las adenopatías sobre la AP.
- TABLA 5.5. Análisis descriptivo de la captación en PET-TC de las AM.
- FIGURA 5.1. Correlación del SUV de las AM con el SUV del tumor primario de la PET-TC.
- TABLA 5.6. Exactitud diagnóstica para las AM de la PET-TC según el punto de corte estándar.
- TABLA 5.7. Índices de exactitud diagnóstica para las AM de la PET-TC según el punto de corte estándar.
- FIGURA 5.2. Curva ROC del SUV de la PET-TC.
- GRÁFICO 5.1. Resumen del *Modelo PET-TC*.
- FIGURA 5.3. Curva ROC del SUV del *Modelo PET-TC*.

- GRÁFICO 5.2. Proceso de elección de los puntos de corte del *Modelo PET-TC*.
- TABLA 5.8. Índices de exactitud diagnóstica de la PET-TC según el punto de corte óptimo.
- TABLA 5.9. Análisis descriptivo de las variables de la TCp.
- FIGURA 5.4. Correlación del SUV de las AM con el SUV del tumor primario de la PET-TC.
- GRÁFICO 5.3. Resumen del *Modelo TCp*. (1)
- GRÁFICO 5.4. Resumen del *Modelo TCp*. (2)
- GRÁFICO 5.5. Resumen del *Modelo TCp*. (3)
- GRÁFICO 5.6. Resumen del *Modelo TCp*. (4)
- GRÁFICO 5.7. Resumen del *Modelo TCp*. (y 5)
- FIGURA 5.4. Curva ROC del SUV del *Modelo TCp*.
- GRÁFICO 5.8. Proceso de elección de los puntos de corte del *Modelo TCp*. (1)
- GRÁFICO 5.9. Proceso de elección de los puntos de corte del *Modelo TCp*. (y 2)
- TABLA 5.10. Índices de exactitud diagnóstica de la TCp según el punto de corte óptimo.
- TABLA 5.11. Determinación de malignidad de AM según PET-TC y PTB-EBUS por diagnósticos.
- GRÁFICO 5.10. Resumen del *Modelo Combinado*.
- FIGURA 5.5. Curva ROC del SUV del *Modelo Combinado*.
- GRÁFICO 5.11. Proceso de elección de los puntos de corte del *Modelo Combinado*. (1)
- GRÁFICO 5.12. Proceso de elección de los puntos de corte del *Modelo Combinado*. (y 2)
- TABLA 5.12. Índices de exactitud diagnóstica del Modelo Combinado según el punto de corte óptimo.
- FIGURA 5.6. Comparación de la curva ROC del *Modelo PET-TC* con la del *Modelo TCp*.
- FIGURA 5.7. Comparación de la curva ROC del *Modelo Combinado* con la del *Modelo TCp*.

- FIGURA 5.8. Comparación de la curva ROC del *Modelo Combinado* con la del *Modelo PET-TC*.
- TABLA 5.13. Estadios TNM según las exploraciones diagnósticas.
- TABLA 5.14. Cambios en estadios y tratamientos generados por las exploraciones realizadas.
- TABLA 5.15. Intención terapéutica dependiente los estadios TNM según las exploraciones diagnósticas.
- TABLA 5.16. Índices de exactitud de las decisiones terapéuticas según la Estadificación TCp con respecto al Estadio Final.
- TABLA 5.17. Índices de exactitud de las decisiones terapéuticas según la Estadificación PTB-EBUS con respecto al Estadio Final.
- TABLA 5.18. Índices de exactitud de las decisiones terapéuticas según la Estadificación TCp con respecto al Estadio PTB-EBUS.
- FIGURA 5.9. Representación gráfica de las concordancias y de las comparaciones entre ellas.
- FIGURA 6.1. Propuesta (Actualización) de protocolo de estadificación del CP.
- FIGURA 6.2. Futuro protocolo de estadificación del CP.
- FIGURA 8.1. Sistema internacional de estadificación TNM-estadios 2009 (7ª edición).
- FIGURA 8.2. Ejemplo de protocolo de Estadificación de CPCNP 2009.
- FIGURA 8.3. Ejemplo de protocolo de Estadificación de CPCNP 2009.
- FIGURA 8.4. Ejemplo de protocolo de Estadificación de CPCNP 2010.
- FIGURA 8.5. Ejemplo de protocolo de Estadificación de CPCNP 2011.
- FIGURA 8.5. Ejemplo de protocolo de Estadificación de CPCNP 2014.

ABREVIATURAS:

¹⁸FDG-PET: Tomografía por Emisión de Positrones con F-18-2-fluoro-2-desoxiglucosa

^{99m}Tc-MIBI-SPECT: Tomografía computarizada de emisión fotónica única con ^{99m}Tc-2-metoxi-isobutil-isonitrilo

AJCC: Comité Conjunto Americano para la Estadificación del Cáncer y la Comunicación de los Resultados Finales (American Joint Committee on Cancer)

AM: Adenopatías Mediastínicas

BF: Flujo Sanguíneo; Flujo sanguíneo por unidad de volumen o masa de tejido (mL/min/100 mL).

BV: Volumen Sanguíneo; La fracción del tejido constituida por la sangre “fluyendo” (mL/100mL).

CCD: Charge-Coupled Device: sensor de imágenes

CHPCs: Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón

CP: Cáncer de pulmón

CPCNP: Cáncer de pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC: Non Small Cell Lung Cancer; CPNM: Carcinoma no microcítico de pulmón)

CPCP: Cáncer de pulmón de Células Pequeñas (SCLC: Small Cell Lung Cancer; CPM: Carcinoma microcítico de pulmón)

CRAB: Cancer Research And Biostatistics

DWI: Resonancia Magnética ponderada por difusión

E: Especificidad

ESTS: European Society of Thoracic surgeons

EBUS: Ecobroncoscopia

EUS: Ecoendoscopia esofágica

EVS: Escala Visual de Sedación

FN: Falsos Negativos

FP: Falsos Positivos

IASLC: Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (International Association for the Study of Lung Cancer)

INE: Instituto Nacional de Estadística

MED: Mediastinoscopia

MEDCE: Mediastinoscopia cervical extendida

MTT: Tiempo de Tránsito Medio; Tiempo que el medio de contraste permanece en el tejido (segundos)

NPS: Nódulo Pulmonar Solitario

PC: Permeabilidad Capilar; Difusión del medio de contraste a través del endotelio (mL/min/100mL).

PET-TC: Tomografía por Emisión de Positrones en combinación con la Tomografía Computarizada

PS: Performance Status

PTA: Punción Transbronquial Aspirativa

PTB-EBUS: Punción Transbronquial guiada por Ecobroncoscopia

PTT: Tiempo de Tránsito Pico; Tiempo de tránsito máximo del medio de contraste en el tejido (segundos).

Qt: Quimioterapia

Rt: Radioterapia

S: Sensibilidad

SBRT: Stereotatic Body Radiotherapy

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

SUV: Standardized Uptake Value

TC: Tomografía Computarizada

TCp: Tomografía Computarizada de perfusión

TEMLA: Linfadenectomía mediastínica transcervical extendida

TNMc: Clasificación TNM clínica pretratamiento del cáncer

TNMp: Clasificación TNM histopatológica postquirúrgica del cáncer

UDR: Unidades de Diagnóstico Rápido

UICC: Unión Internacional contra el Cáncer (International Union Against Cancer)

VAMLA: Linfadenectomía mediastínica asistida por vídeo

VATS: Videotoracoscopia

VPN: Valor Predictivo Negativo

VPP: Valor Predictivo Positivo

1. INTRODUCCIÓN:

La patología que afecta al mediastino ha sido, históricamente, tan poco estudiada como inaccesible a la exploración básica clínica o radiográfica. Si existe un área protegida en el cuerpo esa es el mediastino. Representa un cruce de caminos colindante a las vísceras nobles sustento de los signos vitales y por ello está resguardado por un sólido arcón móvil que nos permite respirar y bombear la sangre oxigenada al resto del organismo.

El mediastino es el espacio anatómico localizado en la zona media del tórax. Está delimitado por delante por el esternón, por detrás por la columna vertebral, a ambos lados por la pleura mediastínica, caudalmente por la pleura diafragmática y cranealmente está abierto por el opérculo torácico, por donde pasan importantes estructuras: respiratorias, digestivas y vasculares fundamentalmente. El mediastino se ha dividido clásicamente en distintos compartimentos para así poder localizar mejor las distintas lesiones, ya que existe una clara correlación entre la topografía y la naturaleza de las mismas. La división topográfica clásica referida por Fraser (1) establece 3 compartimentos:

- Mediastino anterior: región ubicada por delante de una línea trazada por el borde anterior de la tráquea y del borde posterior del corazón.
- Mediastino medio-posterior o visceral: región anatómica localizada entre la línea anteriormente descrita y la cara anterior de los cuerpos vertebrales.
- Región paravertebral: región adyacente a la columna vertebral.

La patología que afecta al mediastino se divide, por cuestiones docentes y según su etiología, en síndromes mediastínicos (ocasionados por compresión de las estructuras allí ubicadas), patología no tumoral y patología tumoral. Ésta suele ser

una expresión metastásica ganglionar de neoplasias de otras regiones anatómicas, sobre todo del pulmón. La patología primaria de las estructuras propias del mediastino supone tan sólo el 1 % del total de las neoplasias mediastínicas.

En muchos casos la sospecha diagnóstica de la patología mediastínica deriva de una alteración observada en la radiografía simple de tórax, siendo necesario realizar una Tomografía Computarizada (TC) torácica para una correcta valoración. Sin embargo, el diagnóstico definitivo lo proporciona la anatomía patológica.

El diagnóstico tisular de la patología localizada en el mediastino resulta difícil de obtener por otros medios que no sean los quirúrgicos, debido a la buena protección que proporcionan la cobertura ósea del tórax y los propios pulmones circundantes. Vista la necesidad de caracterizar la etiología de las lesiones mediastínicas, por su alta prevalencia de origen neoplásico, es de suma importancia clínica el desarrollo de métodos fiables y seguros, mínimamente invasivos, que sean capaces de aportar el diagnóstico tisular de tales lesiones con el fin de determinar los tratamientos específicos.

La patología más frecuente en el mediastino es la extensión a los ganglios de dicha área del Carcinoma Pulmonar No Microcítico o de Células No Pequeñas (CPCNP o NSCLC –siglas de “nonsmall cell lung cancer”–), estirpe que representa aproximadamente el 80% de los casos de cáncer de pulmón (CP) (2). Esta neoplasia constituye una de las 10 principales causas de muerte en el mundo, y ocasiona más de una cuarta parte del total de fallecimientos por cáncer (3). Éstas cifras, según las previsiones, aumentarán durante los próximos años dadas las tendencias observadas en el consumo de tabaco a nivel mundial. De hecho, en los últimos 10 años el CP ha pasado a significar el primer cáncer en tasas de incidencia y de mortalidad, a pesar de los avances en su conocimiento y probablemente debido a su frecuente presentación en estadios avanzados (4-7).

Sin embargo, en gran parte del mundo occidental se está registrando ya una disminución de las tasas específicas de mortalidad por CP en los hombres, atribuida al

descenso, lento pero progresivo, del número de varones fumadores y, en menor medida, a los esfuerzos de detección precoz. Pese a ello, y según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) (8), en España el CP es el tumor maligno más frecuente en el varón, ocupa ya el tercer lugar de frecuencia en el cáncer en la mujer y continúa siendo la primera causa de muerte por tumores en hombres y la tercera en mujeres (20.755 hombres y 3.452 mujeres en 2010 en España) (9-11).

Solamente aquellos pacientes diagnosticados en etapas tempranas tienen opciones curativas mediante tratamiento radical con cirugía o quimioterapia junto con radioterapia. Entre los criterios de clasificación del tumor, uno de los más importantes continúa siendo el grado de extensión anatómica, que se expresa mediante la conocida clasificación TNM (12), cuyo valor pronóstico y de orientación terapéutica han sido bien establecidos. El sistema TNM (Tumor, Node [nódulo, ganglio] y Metástasis) valora la enfermedad local (tamaño y localización tumoral), la extensión regional (número y localización de ganglios afectados) y la diseminación a distancia (presencia de metástasis).

El sistema TNM codifica la extensión de la neoplasia según los siguientes ítems:

- **Tamaño del tumor**

- Tx: El tumor primario no puede ser evaluado.
- T0: No hay evidencia de tumor primario.
- Tis: Carcinoma in situ (cáncer inicial que no se ha diseminado a tejidos vecinos)
- T1, T2, T3, T4: Tamaño y/o extensión del tumor primario.

- **Ganglios linfáticos regionales**

- Nx: No es posible evaluar los ganglios linfáticos regionales
- N0: No existe complicación de ganglios linfáticos regionales (no se encontró cáncer en los ganglios linfáticos).
- N1, N2, N3: Complicación de ganglios linfáticos regionales (número y/o extensión de diseminación).

- **Metástasis**

- Mx: No es posible evaluar una metástasis distante.
- M0: No existe metástasis distante (el cáncer no se ha diseminado a otras partes del cuerpo).
- M1: Metástasis distante (el cáncer se ha diseminado a partes distantes del cuerpo).

En este sentido, la 7ª y última clasificación del TNM para CP (13), elaborada y publicada en 2009 por un comité de la *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) y adoptada por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y otras sociedades internacionales, representó un avance sustancial en cuanto al rigor metodológico aplicado y a la universalidad de la clasificación. En este proyecto, a diferencia de las ediciones previas, no sólo se incluyeron a pacientes sometidos a cirugía, sino a todo tipo de pacientes cualquiera que hubiese sido el tratamiento aplicado. Como valor añadido, y también a diferencia de las ediciones anteriores de la clasificación TNM, los pacientes procedían de todo el mundo (14, 15).

El CPCNP, generalmente, metastatiza en primer lugar en los ganglios linfáticos del hilio y del mediastino y posteriormente puede aparecer en localizaciones más distantes por diseminación sanguínea. Dado que el tratamiento del CPCNP (en cualquiera de sus tres subtipos: epidermoide, adenocarcinoma o células grandes) depende en gran medida del estadio de la enfermedad, la terapia deseable es realizar la resección quirúrgica del tumor, siempre que no se detecte su diseminación fuera de los pulmones (estadios I y II), y quimioterapia administrada tras la resección, en pacientes con metástasis ipsilateral en ganglios linfáticos del mediastino (estadio IIIA). Sin embargo, y puesto que la mayor incidencia de casos se detectan en estadios avanzados, el tratamiento más frecuentemente aplicado en el CP es la combinación de quimioterapia y radioterapia en caso de metástasis en el mediastino contralateral o metástasis distantes (estadios IIIB y IV). Es cierto que en algunos casos de estadios IIIB se intenta la reducción del tamaño del tumor mediante quimioterapia (neoadyuvante) previa a la posible cirugía que, a su vez, dependerá de la respuesta a dicha quimioterapia. El resultado de los tratamientos aplicados en este estadio IIIB es todavía incierto (16-18).

Por las razones expuestas, cobra capital importancia el estudio adecuado de las adenopatías mediastínicas sospechosas de malignidad y la estadificación correcta de los pacientes con CPCNP o cualquier otra neoplasia (mama, colon, etc.) con sospecha de afectación mediastínica en el momento del diagnóstico. Llevar a cabo el estudio, a ser posible con muestra tisular, sin la demora de las terapias necesarias en cada caso, permite especificar los tratamientos adecuados para cada paciente con el fin de mejorar la supervivencia global, optimizar costes y minimizar la toxicidad y la iatrogenia.

Desde hace muchos años la herramienta fundamental para especificar la extensión de las enfermedades neoplásicas ha sido la TC. En los últimos años la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) en combinación con la Tomografía Computarizada (PET-TC) ha supuesto un avance importante como se detalla más adelante, aunque no es capaz de alcanzar la exactitud que proporciona la anatomía patológica conseguida mediante la Punción Transbronquial obtenida por Ecobroncoscopia (PTB-EBUS). Ésta última técnica, cuya explicación también se desarrolla ampliamente a lo largo de este trabajo, supone hoy en día el *patrón oro* del diagnóstico de las adenopatías mediastínicas (AM). Éstas dos técnicas esenciales en el estudio del mediastino hoy en día, PET-TC y PTB-EBUS, no son accesibles en todos los centros donde se diagnostican y tratan neoplasias, lo cual puede suponer una limitación importante en el afán de administrar a cada paciente el tratamiento más adecuado a su caso.

Recientemente se han incorporado varias técnicas novedosas al arsenal diagnóstico para estudio de los procesos patológicos referidos. Una de ellas, la TC de perfusión (TCp), caracteriza las estructuras anatómicas o patológicas mediante la vascularización de las mismas, permitiendo predecir su origen, e incluso, de manera precoz la respuesta a los tratamientos aplicados (19).

Este estudio se plantea con la motivación de caracterizar cada caso por los beneficios pronósticos que ello conlleva: se trata de discernir, en el proceso diagnóstico de las AM, si es cierta la hipótesis de que la TCp presenta una mayor exactitud diagnóstica frente a la PET-TC, teniendo como referencia (*patrón oro*) la

anatomía patológica que proporciona la PTB-EBUS, o en su defecto la cirugía o la toma de muestras extratorácicas si se precisa. En la práctica, y en el caso en que podamos demostrar dicha hipótesis, la TCp tendría un papel importante en los actuales protocolos de estadificación del CP. La TCp podría, según la exactitud que demuestre, resultar muy útil para predecir la necesidad de practicar o no la PTB-EBUS con el fin de ahorrar tiempo, iatrogenia y costes en el proceso diagnóstico y de estadificación del CP y de orientar con más precisión el tratamiento a recibir por los pacientes.

En concreto, queremos demostrar que la TCp es capaz de distinguir el estadio del CP, mediante la especificación más precisa de la N del sistema TNM, o de diferenciar el carácter maligno de las AM con mayor exactitud que la PET-TC. Así, hoy en día en centros con acceso difícil a PTB-EBUS, se remiten a cirugía con intención curativa a pacientes que realmente tienen estadios N3 (estadio postoperatorio) y, por lo tanto han sido sometidos a cirugías innecesarias. También ocurre, por el contrario, que enfermos con CP e hipercaptación de N3 en PET-TC (o incluso pacientes etiquetados de metástasis de tumores primarios extratorácicos) son sometidos a quimioterapias o radioterapias paliativas cuando en realidad precisan de un tratamiento curativo con cirugía o simplemente de seguimiento (el llamado *wait and see*).

Resumiendo podemos afirmar que, pese a la gran utilidad diagnóstica de la PTB-EBUS y la gran difusión y accesibilidad que está alcanzando progresivamente en nuestro entorno, es posible que en un futuro la TCp sea capaz de redirigir la ruta de diagnóstico de los pacientes con AM o la estadificación de algunos de los estadios de CP. Todo ello redundará en una mejoría de la supervivencia de los pacientes tras ganar en celeridad y ahorrar costes y complicaciones en dichos procesos.

1.1. ESTUDIO DE LAS ADENOPATÍAS MEDIASTÍNICAS

Al realizar una búsqueda bibliográfica sobre la patología de los ganglios mediastínicos se descubre que la primera publicación salió a la luz en 1920. El número de trabajos publicados fue *in crescendo* con el paso del tiempo llegándose a 50 publicaciones anuales en 1973 (año de la primera clasificación por estadios TNM del cáncer de pulmón), a 200 publicaciones anuales en el año 2000 y alcanzando las 370 publicaciones anuales en revistas científicas en 2014. Este hecho nos hace reflexionar acerca de la actual importancia de la patología que nos ocupa y el afán científico por el estudio de la misma. En los últimos años el crecimiento del número de publicaciones acerca del estudio de los ganglios mediastínicos tiene una relación directa con el desarrollo de las nuevas técnicas diagnósticas como la PET-TC y la PTB-EBUS.

Como ya hemos comentado previamente, la principal causa de AM es el cáncer broncogénico. El correcto abordaje actual de la sospecha y el diagnóstico de muchas patologías, donde se incluyen sin duda las AM y por supuesto el CP, exige además de buenos profesionales, una organización y coordinación de los procesos adecuada que asegure el acceso del paciente a las unidades asistenciales, avance que se está logrando en los últimos años de manera relativamente apropiada.

El diagnóstico diferencial de las AM incluye diversas enfermedades como infecciones, neoplasias e hiperplasias granulomatosas y reactivas. Previamente a la tomografía de emisión de positrones con F-18-2-fluoro-2-desoxiglucosa (¹⁸FDG-PET), la TC torácica era el método convencional empleado para evaluar los ganglios mediastínicos. En la actualidad, la PET se emplea de manera ordinaria como método no invasivo estándar para la estadificación mediastínica del cáncer de pulmón, siendo la sensibilidad descrita para este método del 61 al 88%, con una especificidad del 77 al 96% según las series (20).

A pesar de ello, continúa siendo necesario un diagnóstico anatomopatológico para verificar los ganglios linfáticos positivos (o negativos) en la PET. Y este hecho no ha cambiado pese a que el ^{99m}Tc -2-metoxi-isobutil-isonitrilo (^{99m}Tc -MIBI), un trazador empleado en las técnicas de imagen de perfusión miocárdica, se ha utilizado de manera eficiente en el diagnóstico de las lesiones pulmonares indeterminadas (21) y de las masas mediastínicas anteriores (22).

A este respecto se realizó un estudio que pretendía demostrar la exactitud diagnóstica de un abordaje integrado del diagnóstico de las AM mediante tomografía computarizada de emisión fotónica única con ^{99m}Tc -2-metoxi-isobutil-isonitrilo (^{99m}Tc -MIBI-SPECT) y aspiración por punción transbronquial (PTA) ciega (pese a conocer las limitaciones de la PTA “a ciegas”) (23). Se incluyó prospectivamente en el estudio a 61 pacientes consecutivos con AM a los que se practicó una ^{99m}Tc -MIBI-SPECT y una PTA. En el caso de que la PTA fuera negativa se realizaba una mediastinoscopia (24). En este estudio unicéntrico, prospectivo y no aleatorizado, clasificando los ganglios linfáticos según la clasificación de Mountain-Dresler (25), se obtuvo una incidencia de lesiones malignas superior a la de las benignas (88% frente al 12%, respectivamente). Aunque todos los pacientes del grupo de estudio fueron remitidos por unidades de cirugía torácica con una prevalencia de cáncer probablemente superior a la esperada, y el pequeño tamaño muestral no permite extraer conclusiones definitivas, los autores postulan que el inconveniente de la SPECT es la mala calidad de la resolución anatómica. Por ello se intuye que la ^{99m}Tc -MIBI-SPECT no parece aportar suficiente fiabilidad como para sustituir al análisis del tejido en el estudio de las AM.

La mediastinoscopia, hasta hace bien poco, era considerada el patrón oro para el diagnóstico etiológico de las AM. Sin embargo, recientemente ha surgido como alternativa útil la biopsia mediante aspiración por punción transbronquial guiada con ecografía endobronquial (PTB-EBUS). En un estudio reciente prospectivo y multicéntrico (26) se demostró la utilidad del PTB-EBUS (sensibilidad del 94% con ahorro de costes aproximado de 5.115 dólares por paciente) como prueba inicial de estudio de AM aisladas, utilizando la mediastinoscopia sólo en aquellos casos en que

resulta negativa la muestra obtenida por PTB-EBUS, puesto que esta prueba mostró en este estudio un valor predictivo negativo (VPN) del 40%.

Pese a que la gran mayoría de los esfuerzos investigadores acerca de las AM están orientados al estudio de casos sospechosos de CP, no debe olvidarse que técnicas como la PTB-EBUS han demostrado ser útiles también en pacientes con otras patologías como sarcoidosis, linfoma o el estudio de adenopatías mediastínicas o hiliares de origen incierto (27). Muchos de los casos acaban siendo diagnosticados de neoplasias, intra o extratorácicas, con expresión metastásica en los ganglios mediastínicos. Los tipos de neoplasia más frecuentemente observados son, en orden decreciente: carcinoma colorrectal, carcinoma vesical y adenocarcinoma prostático (28), sin olvidarnos del cáncer de mama tan relevante por su prevalencia. En este mismo sentido se refleja la utilidad diagnóstica de la PET-TC y de la PTB-EBUS para el diagnóstico o la estadificación, descartando la extensión metastásica (29) en el cáncer de mama (30, 31) ya que recientemente se están consiguiendo terapias curativas gracias a la resección de las adenopatías afectadas mediante la linfadenectomía mediastínica (32).

En un metaanálisis reciente, realizado por investigadores chinos, se revisaron las cualidades de la PTB-EBUS en el diagnóstico de adenopatías mediastínicas metastásicas de tumores extratorácicos evidenciando la exactitud de la prueba para la evaluación de metástasis en las AM. Este estudio es una clara muestra de la preocupación existente en la actualidad por las neoplasias extratorácicas con expresión metastásica mediastínica (33).

En relación a otras estructuras mediastínicas no ganglionares, diversos estudios han demostrado la gran eficiencia diagnóstica de la PTB-EBUS en tumoraciones mediastínicas o en lesiones peribronquiales benignas o malignas, llegándose al alcanzar el diagnóstico en el 93,6% de los casos (34), con sensibilidad, especificidad y exactitud de 95%, 100% y 98%, respectivamente (35).

Otros estudios retrospectivos también han mostrado las bondades de la PTB-EBUS en el diagnóstico de adenopatías mediastínicas o hiliares agrandadas en

patología benigna o maligna no pulmonar concluyendo que, dicha técnica es capaz de proporcionar una muestra suficiente para el diagnóstico de la gran mayoría de los casos (36). Los diagnósticos demostrados fueron adenopatías reactivas, inflamación granulomatosa o presencia de células atípicas o linfoma (con S, E, VPP y VPN de la PTB-EBUS para linfoma de 90,9%, 100%, 100% y 92,9% respectivamente) (37). De entre los procesos adenopáticos mediastínicos benignos también pueden diagnosticarse los estadios I y II de Sarcoidosis (38) con rendimientos diagnósticos muy semejantes a los de la mediastinoscopia evitándose la invasión y, por ende, la iatrogenia (39).

Por último, en el diagnóstico diferencial de las AM deben considerarse también diversas infecciones, entre ellas la tuberculosis. A este respecto se debe señalar que la PTB-EBUS es capaz de diagnosticarla incluso cuando es necesario esperar a que las muestras resulten positivas en los cultivos propios, incluso si el diagnóstico es TBC multirresistente, e incluso en el caso de ausencia de lesiones pulmonares parenquimatosas (40).

1.2. ESTADIFICACIÓN TNM DE CÁNCER DE PULMÓN

1.2.1. HISTORIA DE LA ESTADIFICACIÓN TNM DE CÁNCER DE PULMÓN

El estadio de la enfermedad se considera el factor pronóstico más importante en el cáncer de pulmón, y una estadificación óptima es el fundamento para determinar el mejor abordaje terapéutico. Cuanto más cercana sea la estadificación a la situación real de cada caso más acertada será la decisión terapéutica y la aproximación diagnóstica que el profesional realice. Esta realidad nos permite deducir la relevancia de disponer de un sistema de estadificación adecuado.

La importancia de alcanzar un acuerdo sobre cómo registrar de una forma precisa la información sobre la extensión de la enfermedad para cada localización radica en

que, tanto la descripción clínica como la clasificación histopatológica de las neoplasias malignas, pueden servir a diversos objetivos:

1. Ayudar al clínico en la planificación del tratamiento.
2. Orientar las indicaciones sobre el pronóstico.
3. Ayudar en la evaluación de los resultados de los tratamientos.
4. Facilitar el intercambio de información entre diversos centros de tratamiento.
5. Contribuir a la investigación continuada del cáncer humano.

Fueron los Radiólogos quienes iniciaron, a principios del siglo XX, los esfuerzos para desarrollar un lenguaje internacional para la clasificación del cáncer en general, intentando describir la extensión anatómica de la enfermedad neoplásica (41). Desde 1929 y desde la Subcomisión Radiológica de la Comisión para el Cáncer de la Liga de las Naciones desarrollaron unas reglas y definiciones, crearon una clasificación anatómica, identificaron los elementos de los datos requeridos para la valoración de los resultados y produjeron un atlas traducido a tres idiomas. Aunque centraron su preocupación principal en el carcinoma de cuello de útero, sirvieron de base para posteriores adaptaciones en el cáncer de otras localizaciones.

Sin embargo fue un cirujano francés, P. Denoix, el primero que desarrolló el sistema de clasificación de tumores malignos TNM (42) basándose en las primeras bases de datos de pacientes, elaboradas a partir de resecciones quirúrgicas. En 1953, en el 7º Congreso Internacional de Radiología, presentó su *“Técnica Uniforme para la Clasificación Clínica por TNM”* que rápidamente se adoptó como base para la estadificación del cáncer de laringe y del cáncer de mama. Posteriormente, la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) emprendió un programa de publicación de folletos o fascículos en los que fueron propuestas las clasificaciones TNM para el cáncer de diversas localizaciones. Entre 1960 y 1967 se publicaron 9 folletos cubriendo 23 localizaciones, siendo incluido el pulmón en un folleto publicado en 1966. Se tenía la intención de revisar las propuestas de cada localización con una periodicidad de 5 años. En 1968, todas las propuestas contenidas en dichos folletos

fueron reunidas en *“La Clasificación TNM de los Tumores Malignos” de la UICC (43)(44)*, incluyéndose el CP en la sección de *“otras localizaciones”*.

En esta primera clasificación del CP, los descriptores T incluían el T0 para los casos en que no pudiera encontrarse evidencia alguna de tumor principal, el T1 para los tumores confinados al bronquio segmentario o a un segmento de un lóbulo, el T2 en los que el tumor estaba confinado a un bronquio de un lóbulo o a un lóbulo, el T3 en los que el tumor comprometía al bronquio principal o a más de un lóbulo y el T4 para los tumores que se extendían más allá del pulmón. Los descriptores N eran Nx, N0 y N1 (cuando había *“agrandamiento”* de ganglios linfáticos *“intratorácicos”* comprobados de forma clínica, radiológica o endoscópica). Éstos ganglios linfáticos se dividieron adicionalmente en *“hiliares o periféricos”*, pero todavía no había mención alguna de ganglios en el mediastino. La categoría M fue subdividida en M1a cuando había derrame pleural con células malignas, M1b si había ganglios cervicales palpables y M1c para los casos con metástasis a distancia. Entonces todavía no fue propuesta la agrupación por estadios y la clasificación fue restringida a registrar la extensión anatómica de la enfermedad como consecuencia de la evaluación clínica (lo que posteriormente se designó como TNMc).

En 1959 apareció el primer Comité Multidisciplinar dedicado a la tarea de estadificación. Comenzó entonces una dualidad, ya que simultáneamente a la clasificación del UICC, el Comité Conjunto Americano para la Estadificación del Cáncer y la Comunicación de los Resultados Finales (AJCC) inició otro proceso distinto de clasificación. Emplearon *“Grupos de Trabajo”* para recabar información sobre distintas localizaciones del cáncer y así utilizar esos datos para respaldar sus propuestas. La UICC y la AJCC, finalmente, consiguieron un acercamiento de posturas acordando que ninguna de las dos organizaciones publicaría recomendaciones sin consultarlo previamente con la otra.

En 1973, los doctores estadounidenses Mountain, Carr y Anderson informaron de los resultados de un estudio realizado bajo el auspicio del Grupo de Trabajo sobre el Cáncer de Pulmón de la AJCC (45). Todos los descriptores T en uso hoy en día fueron

introducidos en aquel informe, incluyendo el uso de un punto de corte de 3 cm para el tamaño, el impacto sobre la categoría T de la invasión de la pleura visceral y parietal, la pared torácica, el diafragma y el mediastino, los criterios broncoscópicos de la categoría T y los basados en la extensión de la atelectasia o la neumonía obstructiva. Las categorías T de la UICC fueron reducidas en número con la pérdida de la categoría T4, pero se añadió la categoría N2 para atender la participación ganglionar mediastínica. El derrame pleural maligno se clasificó de nuevo para pasar desde un descriptor M1 a ser T3. Por primera vez se introdujo el concepto de “grupos por estadios”, incorporando subconjuntos por TNM con pronósticos similares *“de un modo pensado para minimizar la variabilidad intragrupo de la supervivencia y para crear las mayores diferencias entre los grupos por estadios”* según los autores. Ya entonces, las gráficas mostraron diferencias claras en la supervivencia a los 5 años entre cada una de las categorías T, N y M y entre cada uno de los 3 agrupamientos por estadios.

Estas propuestas, aunque algo erróneas en retrospectiva, representaron la primera tentativa de revisiones a partir de datos dirigidas a una clasificación TNM del CP y fueron incorporados a la *2ª Clasificación TNM de Tumores Malignos* de la UICC publicada en 1975 (46) y a la primera edición del *Manual de Estadificación del Cáncer* de la AJCC publicada en 1977 (47).

La tercera edición de la clasificación TNM, publicada en 1978 y ampliada y revisada en 1982 y aprobada por los Comités Nacionales TNM en Canadá, Alemania y Japón, llevó al estadio I hasta dividirlo en Ia y Ib (entonces utilizaban letras minúsculas) e instituyó el estadio IV para la enfermedad M1. Fue entonces cuando por primera vez se estableció una clasificación diferente para registrar la extensión histopatológica postquirúrgica de la enfermedad (TNMp) (48).

En 1986 el Dr. Mountain publicó *“Un Nuevo Sistema de Estadificación Internacional del Cáncer de Pulmón”* que resultó confuso por las definiciones adicionales de las categorías T3 y T4 que aportó. Por este motivo no fue asimilada en Japón, Alemania o EEUU hasta 2 años después. Incluía la clasificación de tumores

superficiales en los que la invasión estaba limitada a la pared bronquial como T1, recomendaba ignorar en la categoría T el derrame pleural ocasional que resultaba citológicamente negativo, proponía la reaparición de la categoría T4 y de una nueva categoría N3. La confusión venía determinada fundamentalmente por la división de la categoría T3 diferenciando en una nueva T3 para aquellos casos “candidatos a una cirugía completa” (invasión de pleura mediastínica o del pericardio) y la novedosa T4 que contendría los casos considerados “inoperables” (invasión de los grandes vasos, corazón, tráquea, esófago, carina o cuerpos vertebrales o presencia de derrame pleural). Por otra parte, las metástasis de los ganglios mediastínicos ipsilaterales y los ganglios subcarínicos permanecían dentro de la categoría N2, mientras que la nueva categoría N3 comprendía las metástasis en los ganglios mediastínicos contralaterales, en el hilio contralateral y los supraclaviculares o escalenos ipsilaterales o contralaterales. Se demostró que la supervivencia de aquellos subgrupos clínicos y patológicos TNM que recaían en los estadios I a IIIA difería con respecto a la del estadio IV, pero no se presentó ningún análisis estadístico al respecto. Una gráfica mostraba diferencias estadísticamente significativas en supervivencias entre agrupamientos por estadios pero no hubo validaciones por descriptores (T, N o M) a nivel individual.

La cuarta edición de la TNM data de 1992 y el único cambio introducido fue la inclusión del mesotelioma pleural como un capítulo distinto.

La siguiente revisión se publicó en 1997 y estuvo basada en los datos que incluían entonces 5.319 pacientes. Todos ellos, excepto 66 casos, estaban diagnosticados de CP de célula no pequeña (CPCNP). Los datos mostraban diferencias estadísticamente significativas de supervivencia a los 5 años entre los subgrupos T1N0M0 y T2N0M0 (TNMc y TNMp postquirúrgicos) por lo que éstos fueron divididos en estadio IA y IB respectivamente. Del mismo modo, el grupo T1N1M0 fue ubicado en estadio IIA y los grupos T2N1M0 y T3N0M0 se convirtieron en estadio IIB. Los subgrupos restantes del TNM de los estadios IIIA, IIIB y IV permanecieron inalterados pese a encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre algunos de estos subgrupos. Aunque no se presentaron datos al respecto, un párrafo adicional de la clasificación

determinaba que “la presencia de tumores satélites dentro del lóbulo pulmonar del tumor principal debería clasificarse como T4, mientras que la metástasis intrapulmonar ipsilateral en un lóbulo(s) distante(s) debería clasificarse como M1”.

Sin embargo, esta clasificación suscitaba entonces cierta inseguridad entre los oncólogos. Mientras que el diagnóstico y estudio de extensión del CP se realizaba por TC, la base de datos que sustentaba esta clasificación hasta entonces estaba formada mayoritariamente por pacientes quirúrgicos. dudaban de la idoneidad de las decisiones terapéuticas influidas por dicha clasificación puesto que se aplicaban también en los pacientes no quirúrgicos. Además, la base de datos reflejaba la práctica en una parte del mundo pero no podía asegurar una *buena praxis* internacional. La falta de validación de las anteriores ediciones de la clasificación TNM y las dudas expuestas previamente llevó a la Junta Directiva de la IASLC (Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón) a dar el visto bueno a la propuesta de una nueva base de datos para conformar revisiones futuras de la clasificación TNM concediendo una financiación de lanzamiento del proyecto. Se celebraron reuniones en Londres en 1999 y en 2000 durante las cuales se diseñó la composición del comité para asegurar la representación geográfica y de las especialidades implicadas, así como la participación de las distintas asociaciones. De este modo en la IXª Conferencia Mundial celebrada en Tokio en el año 2000, se confirmó la presencia en el comité de los colegas del Cancer Research And Biostatistics (CRAB), una organización no lucrativa médico-estadística y de recogida de datos multicéntricos. En una reunión principal en Londres en 2001, a la que fueron invitados los propietarios de las distintas bases de datos, fueron presentados 80.000 casos de 20 bases de datos de todo el mundo y se decidió basar el presupuesto de este proyecto en la seguridad de que se podrían recoger 30.000 casos adecuados para establecer una revisión quinquenal habitual. Esto condicionó que la 6ª edición de la clasificación TNM publicada en 2002 (49)(50) no conllevara modificaciones en espera de las nuevas expectativas creadas.

En mayo de 2003 las organizaciones involucradas en el proyecto decidieron extender el periodo de revisión a 7 años y sin embargo, a la vista de su gran valor, la 7ª edición de la clasificación TNM fue publicada a principios de 2009. En 2005 se

interrumpió la recogida de casos, cuando ya se habían recibido en el CRAB más de 100.000 casos. En una primera criba se excluyeron los casos con datos insuficientes y quedaron disponibles 81.495 casos de CP. Ese mismo año en Barcelona en la XIª Conferencia Mundial fueron establecidos unos subcomités para desarrollar las propuestas de aspectos claves del proyecto. Un subcomité de validación y metodología asumió la validez externa y aseguró la validez interna del proyecto. Los análisis mostraban la existencia de descriptores que conllevaban un pronóstico que difería del de otros descriptores de las categorías T o M. Por ello, se consideró como estrategia válida el permitir que los descriptores se movieran entre categorías a una jerarquía que contuviera descriptores con similar pronóstico. Por ejemplo, los nódulos pulmonares adicionales en el lóbulo del tumor primario se trasladarían de T4 a T3, y los nódulos pulmonares adicionales de otros lóbulos ipsilaterales de M1 a T4. Tras los análisis estadísticos la selección de una propuesta final de agrupamiento de estadios se consensuó por su relevancia para la práctica clínica y sus propiedades estadísticas. Junto a ello se crearon propuestas adicionales para resolver cuestiones concretas: confirmar y reforzar la validez del sistema TNM, valorar la inclusión de los tumores carcinoides, valorar otros factores pronósticos independientes a dicha clasificación, proponer un mapa ganglionar unificado que permitiera la consiguiente mejoría de la recogida de datos (51) y definir y validar la invasión pleural visceral como descriptor T2a.

De este modo la 7ª edición de la clasificación TNM del CP publicada en 2009 es única. Es la primera clasificación que se basa en datos globales, fundamentados en casos tratados por todas las modalidades de tratamientos y la primera en haber sido validada tanto interna como externamente. Se está desarrollando un sistema de recogida de datos basado en la web y el proyecto se extenderá para cubrir los tumores neuroendocrinos del pulmón (recogidos por primera vez en la clasificación de la OMS en 1999) y los mesoteliomas. Pueden formularse preguntas acerca de los algoritmos de tratamiento existentes y es posible conseguir algunos datos acerca de estudios recientes publicados. Lo cierto es que, con el apoyo y contribución a esta iniciativa de colegas de todo el mundo a través de ensayos en marcha o futuros, se

puede asegurar que la clasificación TNM va a seguir mejorando en venideras ediciones.

1.2.2. ESTADIFICACIÓN ACTUAL DEL CÁNCER DE PULMÓN

Son muchos los parámetros que condicionan la clasificación de la gravedad del CP. Fundamentalmente se utilizan la localización anatómica del tumor, la extensión clínica y patológica de la enfermedad, la duración informada de los síntomas o signos, el sexo y la edad del paciente y el grado y tipo histológicos. Todos estos ejes o bases representan variables que se sabe que tienen influencia sobre el desenlace de la enfermedad. La clasificación de gravedad más empleada internacionalmente utiliza la extensión anatómica de la enfermedad neoplásica. Es el principal parámetro empleado por el sistema TNM mediante el cálculo de la extensión anatómica bien histopatológicamente o bien de manera clínica en aquellos casos en que no es posible afinar más.

La clasificación clínica (clasificación clínica pretratamiento), denominada TNM (o TNMc), es esencial para seleccionar y evaluar la eficacia de las terapias aplicadas. Está basada en la evidencia adquirida de la presencia y extensión de la enfermedad antes del tratamiento. Dicha evidencia nace del examen físico del paciente y de las imágenes obtenidas (p.ej; TC y PET-TC). Per también pueden constituir parte de la estadificación clínica la endoscopia (broncoscopia o esofagoscopia, con o sin biopsia dirigidas por ultrasonidos, EBUS o EUS), la biopsia (incluyendo mediastinoscopia, mediastinotomía, toracocentesis y videotoracoscopia), además de otros exámenes relevantes como la aspiración pleural o la pericárdica para análisis de citología.

La clasificación patológica (clasificación histopatológica postquirúrgica), denominada TNMp, proporciona los datos más precisos para estimar el pronóstico y calcular los resultados finales. Se basa en la evidencia adquirida antes de tratamiento, complementada con los resultados obtenidos tras la cirugía y el examen patológico del tumor y las zonas anatómicas o funcionales circundantes. La evaluación patológica del tumor primario (Tp) conlleva la extirpación del tumor o la realización

de una biopsia adecuada para evaluar la categoría T más alta. Se requiere la extirpación ganglionar adecuada para validar la ausencia o presencia de metástasis de ganglios linfáticos regionales para poder determinar la extensión ganglionar de la enfermedad (Np). La evaluación patológica de las metástasis distantes (Mp) conlleva también el examen microscópico de las mismas.

Estas dos clasificaciones TNM se usan en cada centro sanitario según la disponibilidad y accesibilidad a las pruebas diagnósticas, con lo que según el entorno puede proporcionarse distinta atención a un mismo caso. La mayoría de los pacientes con CPCNP se diagnostican en estadios avanzados y por lo tanto no son tributarios de tratamiento curativo (52). Una vez descartada la existencia de metástasis a distancia, es fundamental conocer el estado del mediastino. A este respecto, la sensibilidad y la especificidad combinadas de la TC para identificar metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos son del 51 y el 85%, respectivamente. Para la PET, las cifras son del 74% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 69–79%) y del 85% (IC del 95%, 82–88%), respectivamente (20). Aun con las técnicas integradas de imagen más recientes, como la PET-TC, la falsa caracterización de la N, en concreto la detección de enfermedad N2 oculta en pacientes con captación mediastínica negativa (cuya incidencia se ha cifrado en un 16% en un amplio estudio relativamente reciente) (53), continúa siendo un problema. Así, en numerosas situaciones clínicas será necesario confirmar los resultados sobre el estado de los ganglios mediastínicos mediante la toma de muestras (54), y así lo recomiendan las directrices de 2007 del American College of Chest Physicians (ACCP) (55).

1.2.2.1. Cambios en la estadificación TNM del CP a lo largo de dos décadas

La práctica de estadificar la enfermedad neoplásica y dividir los casos de cáncer en grupos de acuerdo con los así llamados “estadios” surgió en 1973, tras comprobar que las tasas de supervivencia eran más altas en los casos en los que la enfermedad estaba localizada que en aquellos en los que la enfermedad se había

extendido más allá del órgano de origen. Los diferentes grupos a menudo se denominaban (y aún hoy en día) como “casos precoces” y “casos avanzados”, tratando de reflejar la progresión con el tiempo. Realmente, el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico puede ser expresión no sólo de la tasa de crecimiento y extensión de la neoplasia, sino también del tipo de tumor y de la relación tumor-huésped.

Hasta hace pocos años, la mayoría de las decisiones terapéuticas en el CP se basaban en el estado funcional del paciente, la estadificación TNM basada en la extensión del tumor (T), ganglios linfáticos (N) y la presencia de metástasis (M), y la diferenciación anatomopatológica entre CPCNP y CPCP. En estos últimos años los importantes avances en el desarrollo de nuevas técnicas de imagen (como la PET-TC), en la obtención de muestras a través de la ecoendoscopia endobronquial (EBUS) o esofágica (EUS) y en las técnicas de acceso quirúrgico del tórax (como la videotoracoscopia) sin duda, han contribuido a mejorar la estadificación de la enfermedad. El análisis de la mejora de la estadificación denota unos cambios epidemiológicos que no pueden ser atribuidos en exclusividad a dichas modificaciones de la clasificación TNM. Además, ha mejorado la atención de los pacientes con CP gracias a la implementación de unidades de diagnóstico rápido (UDR), a circuitos coordinados con atención primaria y a la implicación activa de otros servicios sanitarios relacionados con la enfermedad. Por ejemplo, el hecho de que los radiólogos comuniquen las sospechas de CP a las UDR facilita el acceso de los pacientes a un tratamiento precoz (56-58). A ello debemos sumar el papel de la gestión de casos llevado a cabo por enfermería que refuerza la eficacia y sostenibilidad de éstas unidades en claro beneficio del paciente.

Pese a todos los avances encaminados a un diagnóstico precoz del CP, recientemente se ha demostrado que en España la mortalidad por CP se incrementó un 12,7% en las mujeres frente a un 0,2% en los hombres del 2010 al 2012. Según datos recientes la supervivencia a los 5 años prácticamente no ha sufrido modificaciones tanto en Europa (13%) como en España (10,7%) (59). Este hecho refuerza la idea planteada como hipótesis en este trabajo, con la motivación de

validar métodos diagnósticos y de estadificación que permitan invertir esta tendencia en la supervivencia de los pacientes. Y con todo y con eso debemos perseverar en la insistencia en la prevención y deshabituación tabáquica y en la búsqueda de nuevas quimioterapias o terapias génicas puesto que son la principal esperanza que nos queda frente a esta desoladora enfermedad.

Los cambios clínicos y epidemiológicos del CP objetivados en los últimos 20 años se pueden explicar por la incorporación progresiva de la mujer al tabaquismo y por la mejora de las técnicas diagnósticas (60)(61-66). Los principales cambios observados en España a este respecto han sido el incremento significativo del número de pacientes diagnosticados en estadios localizados junto con el aumento del número de pacientes sin clínica relacionada con CP o con el antecedente de cáncer previo (28). En cuanto al tipo de lesión predominante en la TC torácica, en la serie referida de Leiro-Fernández *et al* (2011-2012), las formas de presentación más frecuentes fueron la afectación mediastínica seguida de la masa pulmonar, la aparición de nódulos pulmonares y la afectación pleural (sin cambios respecto a series previas). En la serie actual el adenocarcinoma supone el 45% del total, consolidándose como el tipo histológico más frecuente, con un incremento no significativo respecto a las series inmediatamente más recientes.

1.2.2.2. *Estadificación TNM actual del CP*

La clasificación anatómica TNM por estadios permite una descripción estandarizada de los tumores pulmonares y la comparación de resultados entre distintos estudios clínicos, además de encuadrar a los pacientes en grupos dentro de los cuales el pronóstico y la estrategia terapéutica sean similares.

Como se ha referido previamente durante los últimos años se han incorporado a la práctica clínica nuevos procedimientos diagnósticos, entre los que cabe destacar la PET, aislada o integrada con la TC (PET-TC), y los nuevos métodos endoscópicos para la obtención de muestras ganglionares o de otros órganos, a

saber, ultrasonografía Endobronquial (EBUS) y esofágica (EUS). Con este motivo la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (International Association for the Study of Lung Cancer [IASLC]) ha elaborado una nueva edición de la clasificación según el grado de extensión anatómica (clasificación TNM 7ª edición, 2009 (67)). Ha sido adoptada rápidamente por la práctica totalidad de las sociedades interesadas en el estudio del CP. Entre esas sociedades está la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica(SEPAR). Transcurridos más de 10 años desde la anterior publicación de la Normativa de la sobre Diagnóstico y Estadificación del Cáncer de Pulmón (CP) (68), la SEPAR consideró necesario renovar en 2011 dichas recomendaciones (69). Ésta será la Guía que utilizaremos en este trabajo.

La 7ª edición de la clasificación TNM de 2009 fue, efectivamente, elaborada para actualizar y mejorar la 6ª edición y está basada en la Clasificación IASLC 2009. Para su elaboración la IASLC, de acuerdo con la International Union Against Cancer (UICC) y el American Joint Committee on Cancer (AJCC), creó un Comité Internacional de Estadificación que recogió retrospectivamente los datos de 100.869 pacientes con CP diagnosticados entre 1990 y 2000 y seguidos clínicamente durante al menos 5 años. Dichos datos procedían de 45 fuentes distintas (registros, ensayos clínicos, series quirúrgicas y hospitalarias) de 20 países. Tras evaluar unos mínimos criterios de calidad, se analizaron los datos de 68.463 casos con CPCNP y 13.032 con CPCP. En total, los 81.495 casos recibieron los siguientes tratamientos: cirugía (41%), quimioterapia (23%), radioterapia (11%), y el 25% restante, combinaciones de los anteriores. Los hallazgos del estudio que pudieran contribuir a modificar algún componente T, N o M fueron validados internamente (por región geográfica y tipo de base de datos) y externamente con enfermos del registro Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) estadounidense.

A continuación se expone un resumen de los resultados obtenidos del referido análisis de los datos de los 81.495 casos que realizó el Comité Internacional de Estadificación, puesto que resulta relevante en la comprensión de los cambios en la estadificación de la última versión de la TNM:

1- Carcinomas de células no pequeñas (CPCNP)

- Componente T

Se evaluaron los pacientes que carecían de metástasis. Sólo se pudo analizar con detalle el tamaño tumoral, la existencia de nódulos acompañantes y la diseminación pleural. El valor pronóstico del tamaño tumoral se estudió en los enfermos con tumores T1 y T2N0M0 patológicos completamente resecaados y que no hubieran recibido terapia neoadyuvante. Los cálculos estadísticos determinaron tres puntos de corte en 2,5 y 7 cm, que, añadidos al valor de 3 cm, frontera entre T1 y T2, dieron lugar a 5 grupos de tumores con supervivencia significativamente peor a medida que se hacía mayor el diámetro tumoral. Los grupos y sus tasas de supervivencia a los 5 años fueron: T1 \leq 2 cm, 77%; T1 > 2 cm y \leq 3 cm, 71%; T2 > 3 cm y \leq 5 cm, 58%; T2 > 5 cm y \leq 7 cm, 49%, y T2 > 7 cm, 35%. Con tales argumentos se decidió subdividir los tumores T1 en T1a (\leq 2 cm) y T1b (> 2 cm y \leq 3 cm), y los T2, en T2a (> 3 cm y \leq 5 cm) y T2b (> 5 cm y \leq 7 cm). Se comparó, así mismo, la supervivencia a los 5 años de los pacientes con tumores T2 > 7 cm frente a la de los de tumores T3. Se encontraron cifras similares en las diferentes poblaciones, excepto en los casos N0 con resección completa, en los cuales se comprobó que la supervivencia era incluso superior en los T3 (41%) que en los T2 > 7cm (35%), por lo que se decidió reclasificara estos últimos como T3.

Cuando se analizaron los tumores que, con estadificación patológica, presentaban nódulos adicionales pudo apreciarse:

a) que la supervivencia a los 5 años era en los T3 (31%) similar a la de los T4 clasificados como tal por la existencia de nódulo/os adicional/es en el mismo lóbulo del tumor primario (28%);

b) que los T4 por otros factores tenían la misma supervivencia que los clasificados como M1 por nódulo/os adicional/es en un lóbulo homolateral diferente al del tumor primario (22%), y

c) que los T4 por diseminación pleural tenían un pronóstico claramente peor (11% de supervivencia a los 5 años).

Se aconsejó, por tanto, para la nueva clasificación, considerar T3 a los tumores con nódulo/s adicional/es en el mismo lóbulo del tumor primario, considerar T4 a los tumores con nódulo/os adicional/es en un lóbulo homolateral diferente al del tumor primario, e incluir en la categoría M a los tumores con diseminación pleural.

- Componente N

Se confirmó la esperada disminución de la supervivencia a medida que aumentaba la afectación ganglionar, encontrándose también diferencias significativas en la supervivencia a los 5 años en tres grandes grupos de enfermos:

- a) con afectación de una sola zona N1 patológica (48%);
- b) afectación de múltiples zonas N1 patológicas (35%) o una sola N2 patológica (34%);
- c) afectación de múltiples zonas N2 patológicas (20%).

Pero estos hallazgos no pudieron ser validados por áreas geográficas ni categorías T, por lo que no se recomendaron cambios relativos al componente N para la nueva clasificación (70).

Debe tenerse en cuenta que estos datos proceden de pacientes intervenidos cuyo estado adenopático se evidenció por disección ganglionar sistemática, lo que, hasta el momento de la publicación, en la estadificación clínica, sólo era posible realizando procedimientos de estadificación mediante técnicas quirúrgicas: mediastinoscopia (MED) o mediastinoscopia cervical extendida (MEDCE).

- Componente M

Los pacientes estudiados presentaron las siguientes tasas de supervivencia respectivamente a 1 y 5 años: T4 cualquier NM0, 53 y 16%; diseminación pleural, 45 y 6%; nódulo/s pulmonar/es contralateral/es, 46 y 3%, y metástasis a distancia, 22 y 1%; en este último caso, con unas cifras de supervivencia significativamente inferiores a las de los previamente citados (15). Con tales referencias se decidió

subdividir el componente M en M1a (presencia de diseminación pleural o nódulo/s pulmonar/es contralateral/es) y M1b (metástasis a distancia).

- Agrupación de estadios

Tras un sofisticado estudio estadístico con los 17.726 pacientes cuyos tumores estaban mejor estadificados (71) se obtuvieron las diferentes curvas de supervivencia de cada estadio, que, sin solaparse entre ellas, presentaban peores cifras a medida que aumentaba la extensión tumoral. Así, los tumores T2bN0M0 pasaron del estadio IB al IIA; los T2aN1M0, del estadio IIB al IIA, y los T4N0-N1M0, del estadio IIIB al IIIA. Se confirma así la nueva agrupación de estadios cuyas supervivencias a los 5 años, para cada estadio, fueron, según la estadificación clínica (TNMc) y la patológica (TNMp) respectivamente, las siguientes: IA, 50 y 73%; IB, 43 y 58%; IIA, 36 y 46%; IIB, 25 y 36%; IIIA, 19 y 24%; IIIB, 7 y 9%, y IV, 2 y 13%. Todo ello corrobora la necesidad de estadificación patológica (TNMp) y, en cualquier caso, el mal pronóstico en general del CP.

2- Carcinomas de células pequeñas (CPCP) y tumores carcinoides

El CPCP empeoraba a medida que las categorías T y N eran más altas (72). La supervivencia a 5 años empeoraba cuando progresaba el estadio (aunque solo se analizaron 55 casos): IA, 38%; IB, 21%; IIA, 38%; IIB, 18%; IIIA, 13%; IIIB, 9%, y IV, 1%. En base a ello se ha confirmado la propuesta de emplear el sistema TNM para estadificar los CPCP. Quizás los nuevos análisis de las series en marcha en la actualidad permitan confirmar esta conveniencia de estadificación por el sistema TNM del CPCP.

También en los tumores carcinoides se recomienda la nueva clasificación TNM de 2009 para describir la extensión de estos tumores (73).

A continuación enumeramos las novedades introducidas por la 7ª edición de la clasificación TNM del cáncer de pulmón con respecto a la previa, según el análisis

que hemos detallado:

TABLA 1.1. Novedades en la séptima edición de la clasificación TNM del cáncer de pulmón.

Componente de la Clasificación	Novedades introducidas
T	<ul style="list-style-type: none"> - T1 se subclasifica en: <ul style="list-style-type: none"> - T1a: tumor ≤ 2 cm - T1b: tumor > 2 cm y ≤ 3 cm - T2 se subclasifica en: <ul style="list-style-type: none"> • T2a: tumor > 3 cm y ≤ 5 cm (o tumor con cualquiera de los descriptores de T2, pero ≤ 5 cm) • T2b: tumor > 5 cm y ≤ 7 cm - T2 > 7 cm se reclasifica como T3 - T4 por nódulo/s adicional/es en el mismo lóbulo del tumor primario se reclasifica como T3 - M1 por nódulo/s adicional/es en lóbulo homolateral diferente de aquél del tumor primario se reclasifica como T4 - T4 por derrame pleural maligno se reclasifica como M1a.
N	Sin cambios
M	<ul style="list-style-type: none"> - M1 se subclasifica en: <ul style="list-style-type: none"> • M1a: nódulo/s tumoral/es separado/s en un lóbulo contralateral; tumor con nódulos pleurales o derrame pleural (o pericárdico) maligno • M1b: metástasis distantes

Seguidamente describimos la actual clasificación TNM (7ª Edición) del cáncer de pulmón resaltando en letra de distinto color los cambios más relevantes con respecto a la previa:

1- ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO

A. CATEGORÍA T (TUMOR PRIMARIO)

- **Tx:** No se puede valorar el tumor primario o hay tumor demostrado por la presencia de células malignas en el esputo o lavados bronquiales, pero no visualizado por técnicas de imagen o broncoscopia
- **T0:** No hay evidencia de tumor primario
- **Tis:** Carcinoma in situ
- **T1:** Tumor de 3 cm o menos en su diámetro mayor, rodeado de pulmón o pleura visceral, y sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobar (p.ej., no en el bronquio principal)*
 - **T1a:** Tumor ≤ 2 cm
 - **T1b:** Tumor > 2 cm y ≤ 3 cm
- **T2:** Tumor con cualquiera de las siguientes características de tamaño o extensión:
 - Más de 3 cm en su diámetro mayor
 - Afecta al bronquio principal a 2 cm o más de la carina principal
 - Invade la pleural visceral
 - Asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hilar, pero no afecta a un pulmón entero
 - **T2a:** Tumor > 3 cm y ≤ 5 cm (o tumor con cualquiera de los descriptores de T2, pero ≤ 5 cm)
 - **T2b:** Tumor > 5 cm y ≤ 7 cm
 - **(T2 > 7 cm se reclasifica como T3)**

- **T3:** Tumor > 7 cm o de cualquier tamaño que invade directamente cualquiera de lo siguiente: pared torácica (incluyendo tumores del surco superior), diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica o pericardio parietal; o tumor en el bronquio principal a menos de 2 cm de la carina principal*, pero sin afectación de la misma; o atelectasia o neumonitis obstructiva asociada del pulmón entero; o **nódulo/s adicional/es en el mismo lóbulo del tumor primario**
- **T4:** Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpo vertebral o carina; o **nódulo/s adicional/es en lóbulo homolateral diferente de aquel del tumor primario.**
 - **(T4 por nódulo/s adicional/es en el mismo lóbulo del tumor primario se reclasifica como T3)**
 - **(T4 por derrame pleural maligno se reclasifica como M1a)**

B. CATEGORÍA N (GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES)

- **Nx:** No se pueden valorar los ganglios regionales
- **N0:** Sin metástasis ganglionares regionales
- **N1:** Metástasis en los ganglios peribronquiales y/o hiliares ipsilaterales, incluyendo la extensión directa
- **N2:** Metástasis en los ganglios mediastínicos ipsilaterales y/o subcarínicos
- **N3:** Metástasis en los ganglios mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicos o supraclaviculares (ipsi o contralaterales)

C. CATEGORÍA M (METÁSTASIS A DISTANCIA)

- **Mx:** No se puede valorar la presencia de metástasis a distancia
- **M0:** Sin metástasis a distancia
- **M1:**

- **M1a:** nódulo/s tumoral/es separado/s en un lóbulo contralateral; tumor con nódulos pleurales o derrame pleural (o pericárdico) maligno**
 - **M1b:** Metástasis a distancia
 - **(M1 por nódulo/s adicional/es en lóbulo homolateral diferente de aquel del tumor primario se reclasifica como T4)**
-

* También se clasifica como T1 al infrecuente tumor superficial, de cualquier tamaño, con el componente invasivo limitado a la pared bronquial, que se puede extender proximalmente al bronquio principal.

** La mayoría de los derrames pleurales asociados con el carcinoma broncogénico se deben al tumor. Sin embargo, hay algunos pacientes en quienes múltiples estudios citopatológicos del líquido pleural son negativos para tumor, el líquido no es hemático y no es un exudado. Cuando estos elementos y el juicio clínico indican que el derrame no se relaciona con el tumor se debería excluir el derrame como un elemento de clasificación, y el paciente debería ser estadificado como T1, T2 o T3.

Situaciones especiales

- Un tumor superficial (limitado a la pared bronquial) será clasificado como T1 incluso si llega al bronquio principal.
- Afectación de grandes vasos: se califica como T4; se considera bajo ese epígrafe la aorta, las venas cavas, el tronco de la arteria pulmonar y los segmentos intrapericárdicos de las arterias pulmonares (derecha o izquierda) y de las venas superiores e inferiores (derechas o izquierdas).
- Afectación del nervio frénico se considera T3.
- Parálisis de cuerda vocal secundaria a invasión del nervio recurrente, la obstrucción de la vena cava, la compresión traqueal o la esofágica deben ser clasificadas como T4; si el tumor primario es periférico y no está claramente

relacionado con ninguna de las afecciones previas, entonces lo apropiado es la clasificación ganglionar regional de acuerdo con las normas establecidas de lateralidad (N2, N3).

- Derrame pleural: un líquido pleural trasudado no hemático con múltiples estudios citológicos y biopsias pleurales negativas será estadiado según otras afectaciones. El derrame pleural maligno (incluyendo el lavado pleural quirúrgico con citología positiva) será estadiado como M1a (antes T4).

- Si se detecta un foco tumoral en la pleura (o pericardio) visceral o parietal sin continuidad con la invasión pleural directa de la neoplasia original, debe clasificarse como M1a (antes T4). Si ese foco tumoral discontinuo con el tumor original está por fuera de la pleura parietal (en pared costal o en diafragma), se calificaría como M1a (antes M1).

- Afectación pericárdica directa de la hoja parietal se clasificaría como T3; si es del pericardio visceral, como T4. La presencia de derrame pericárdico se clasifica igual que el derrame pleural M1a (antes T4).

- El tumor del sulcus superior (Pancoast) se clasifica como T3 cuando afecta a la costilla, músculo intercostal, cadena simpática, ganglio estrellado o a la parte más baja del plexo braquial; cuando afecta al cuerpo vertebral o se extiende al agujero neural se debería clasificar como T4; (hay autores que defienden la aplicación de la categoría T4 en las siguientes situaciones: si presenta síndrome de Horner, dolor a nivel C8-D1, atrofia de la musculatura de la mano, o afectación de los vasos subclavios o de las porciones más profundas del plexo braquial).

- En la práctica clínica pueden encontrarse varios focos tumorales pulmonares uni o bilaterales. En caso que de reúnan criterios para ser diagnosticados de *CB sincrónicos*, debe efectuarse una estadificación por separado, clasificando, si son unilaterales, el T más alto y señalando el carácter múltiple (por ejemplo: T2 [m]) o el número de tumores múltiples (por ejemplo: T2 [5]); si son bilaterales, cada tumor se clasifica independientemente. En *tumores bilaterales de carácter indeterminado*, uno de ellos debe ser calificado según los apartados clasificatorios T y el otro como M1.

- En nódulos tumorales macroscópicos superiores a 3 mm que están ubicados en el tejido conectivo de la zona de drenaje linfática de un tumor primario, sin evidencia histológica de tejido linfático residual, se debe clasificar N1.

- La presencia de foco(s) tumoral(es) múltiple(s) unilateral(es) con el tumor original (descartado CP sincrónico o afectación linfática) produce, en general, el ascenso de una categoría en la clasificación T del tumor original; si todos los nódulos asientan en el mismo lóbulo, todos son igual o inferiores a 3 cm en su diámetro mayor y no hay afectación pleural ni del bronquio principal, la clasificación final sería T2; si todos los nódulos están en el mismo lóbulo y no cumplen la condición previa, el grado T se eleva una categoría (de T2 a T3); si el/los foco(s) tumoral(es) asienta/n en otro lóbulo diferente, aunque homolateral al tumor original, se debe clasificar como T4.
- Finalmente, en el carcinoma bronquioloalveolar con presentación solitaria se aplican las normas clasificatorias generales; en caso de que sea multicéntrico unilateral se clasifica como Tx; si la afectación es bilateral como M1.

2- ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN MICROCÍTICO

- ✓ ENFERMEDAD LIMITADA: Exclusivamente afectado un hemitórax.
(Valorar la resecabilidad con exigencia total incluyendo RNM cerebral, PET-TC corporal y PTB-EBUS si procede)
- ✓ ENFERMEDAD EXTENDIDA: Afecta a más de un hemitórax.

3- ETAPAS CLASIFICATORIAS DE LA NEOPLASIA DE PULMÓN

- ESTADIFICACIÓN CLÍNICA (TNMc): Previo a toracotomía (incluyendo métodos quirúrgicos: toracoscopia, mediastinoscopia, etc).

Precisa de la máxima seguridad para decretar la irreseabilidad (con exigencia total incluyendo RNM cerebral, PET-TC corporal y PTB-EBUS si procede).

(Cabe recordar aquí que, en cuanto a la valoración de la afectación de ganglios mediastínicos, la TC tiene un porcentaje de Falsos Negativos del 18% y un porcentaje de falsos positivos del 47%, mientras que los últimos estudios

indican que la PET-TC muestra un alto porcentaje de Falsos Positivos todavía no especificado. Estas imprecisiones se pueden evitar utilizando otros métodos diagnósticos como la mediastinoscopia y sobre todo la PTB-EBUS)

- ESTADIFICACIÓN PATOLÓGICA (TNMp): Métodos clínicos más hallazgos quirúrgicos (incluyendo la anatomía patológica).

Es muy importante la certeza diagnóstica de ausencia de afectación ganglionar (PTB-EBUS si precisa):

- ✓ Tp: tras el análisis de la pieza quirúrgica.
- ✓ N0p: puede ser erróneo si no se efectúa una correcta disección ganglionar sistemática.
- ✓ Mp: se suele asumir con la clasificación clínica.

- ESTADIFICACIÓN de CP MÚLTIPLE (TNMm)

- ESTADIFICACIÓN de RECIDIVA TUMORAL (TNMr)

- ESTADIFICACIÓN TRAS TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN (TNMy)

- ESTADIFICACIÓN AUTÓPSICA (TNMa)

- ESTADIFICACIÓN de TUMOR RESIDUAL:

- ✓ R0: Cirugía completa
- ✓ R1: Tumor microscópico no resecado.
- ✓ R2: Tumor macroscópico no resecado.

4- ESTADIOS DEL CPCNP

TABLA 1.2. Estadificación del CPCNP en la séptima edición de la clasificación TNM del cáncer de pulmón.

ESTADIO	DESCRIPTORES: T, N y M		
Carcinoma oculto	Tx	N0	M0
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1a,b	N0	M0
Estadio IB	T2a	N0	M0
Estadio IIA	T2b	N0	M0
	T1a,b	N1	M0
	T2a	N1	M0
Estadio IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T1a,b, T2a,b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Estadio IIIB	T4	N2	M0
	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

En el Anexo 1 se muestra una tabla detallada del Sistema Internacional de estadificación TNM-estadios 2009 (7ª edición).

A continuación añadimos unas tablas y figuras explicativas con los datos del nuevo mapa ganglionar de la IASLC (51) (ver explicación detallada más adelante):

TABLA 1.3. Definiciones ganglionares IASLC (1).

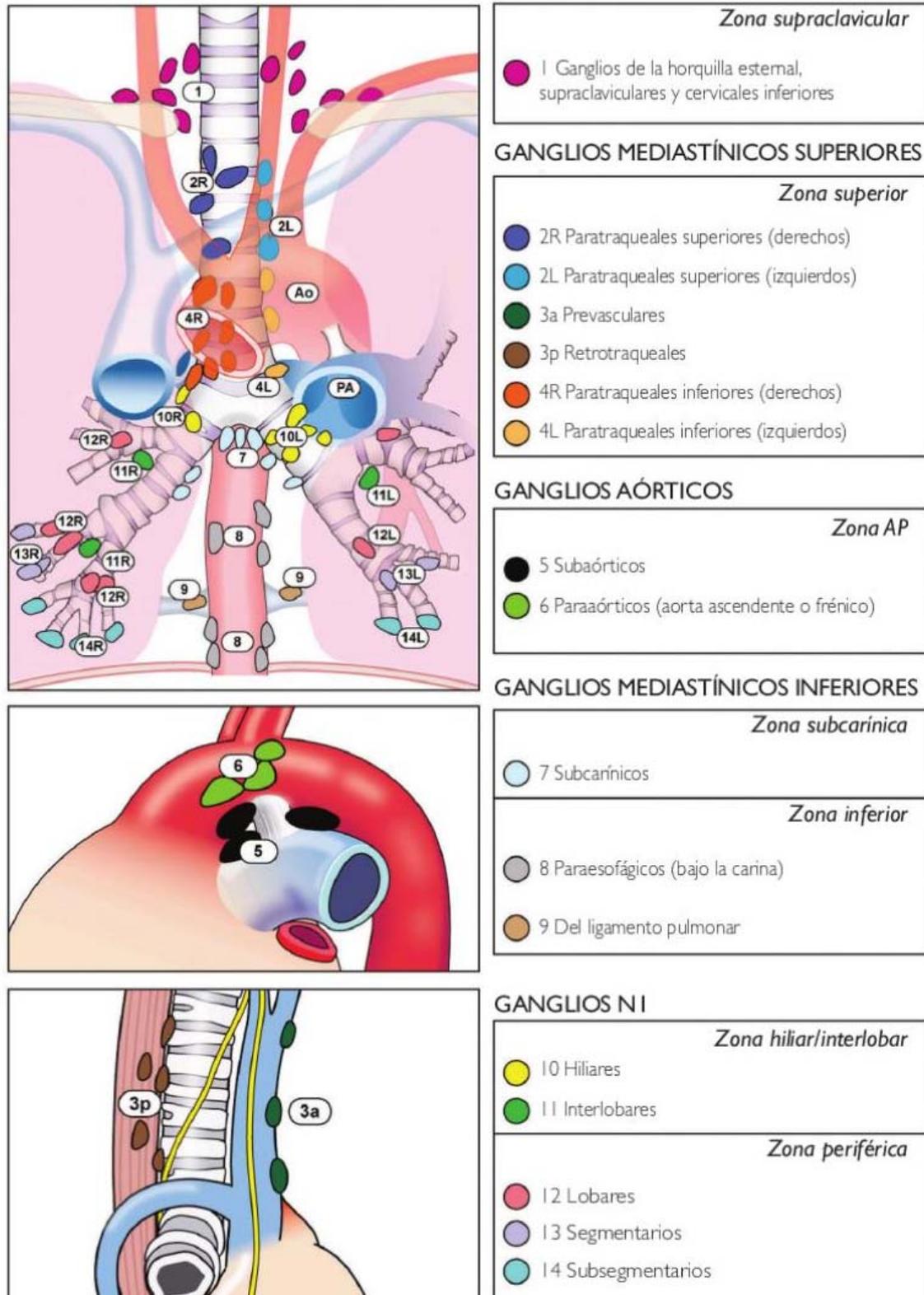
Estación Ganglionar	Descripción	Definición
Nº 1 (izquierda/derecha)	Ganglios cervicales bajos, supraclaviculares y de la horquilla esternal	Límite superior: margen inferior del cartílago cricoides Límite inferior: clavículas bilateralmente y, en la línea media, el límite superior del manubrio NºL1 y NºR1 limitados por la línea media de la tráquea
Nº 2 (izquierda/derecha)	Ganglios paratraqueales superiores	- 2R: Límite superior: ápex del pulmón y espacio pleural y, en línea media, el límite superior del manubrio Límite inferior: intersección del margen caudal de la vena braquiocefálica con la tráquea - 2L: Límite superior: ápex del pulmón y espacio pleural y, en línea media, el límite superior del manubrio Límite inferior: límite superior del cayado aórtico Como para el Nº4, en el Nº2 la línea media Oncológica está a lo largo del límite izquierdo de la tráquea
Nº 3	Ganglios prevasculares y retrotraqueales	-3A: Prevascular A la derecha: Límite superior: ápex del tórax Límite inferior: nivel de la carina Límite anterior: cara posterior del esternón Límite posterior: borde anterior de la vena cava superior A la izquierda: Límite superior: ápex del tórax Límite inferior: nivel de la carina Límite anterior: cara posterior del esternón Límite posterior: arteria carótida izquierda -3p: Retrotraqueal Límite superior: ápex torácico Límite inferior: carina
Nº 4 (izquierda/derecha)	Ganglios paratraqueales inferiores	- 4R: Incluye los ganglios paratraqueales derechos y los ganglios pretraqueales, extendiéndose al límite izquierdo lateral de la tráquea Límite superior: intersección del margen caudal de vena braquiocefálica con la tráquea Límite inferior: límite inferior de la vena ácigos - 4L: incluye ganglios a la izquierda del límite lateral izquierdo de la tráquea, medial al <i>ligamentum arteriosum</i> Límite superior: margen superior del cayado aórtico Límite inferior: borde superior de la arteria pulmonar principal

(continúa)

TABLA 1.3: Definiciones ganglionares IASLC (continuación).

Estación Ganglionar	Descripción	Definición
Nº 5	Subaórtico (ventana aorto-pulmonar)	Ganglios linfáticos subaórticos laterales al <i>ligamentum arteriosum</i> Límite superior: el límite inferior del cayado aórtico Límite inferior: borde superior de la arteria pulmonar principal izquierda
Nº 6	Ganglios paraaórticos (aorta ascendente o frénico)	Ganglios linfáticos anteriores y laterales a la aorta ascendente y al cayado aórtico Límite superior: una línea tangencial al límite superior del cayado aórtico Límite inferior: el límite inferior del cayado aórtico
Nº 7	Ganglios subcarínicos	Límite superior: la carina de la tráquea Límite inferior: el límite superior del bronquio lobar inferior a la izquierda; el límite inferior del bronquio intermediario a la derecha
Nº 8 (izquierda/derecha)	Ganglios paraesofágicos (bajo la carina)	Ganglios que se encuentran adyacentes a la pared del esófago y a la derecha o a la izquierda de la línea media, excluyendo a los ganglios subcarínicos. Límite superior: el límite superior del bronquio lobar inferior a la izquierda; el límite inferior del bronquio intermediario a la derecha Límite inferior: el diafragma
Nº 9 (izquierda/derecha)	Ganglios del ligamento pulmonar	Ganglios que se encuentran dentro del ligamento pulmonar Límite superior: la vena pulmonar inferior Límite inferior: el diafragma
Nº 10 (izquierda/derecha)	Ganglios hiliares	Incluye los ganglios inmediatamente adyacentes al bronquio principal y los vasos hiliares, incluyendo las porciones proximales de las venas pulmonares y la arteria pulmonar principal Límite superior: límite inferior de la vena ácigos a la derecha; límite superior de la arteria pulmonar a la izquierda Límite inferior: región interlobar bilateralmente
Nº 11	Ganglios interlobares	Entre el origen de los bronquios lobares Sub-categorías opcionales: - 11s: entre el bronquio lobar superior y el bronquio intermediario a la derecha - 11i: entre los bronquios lobares medio e inferior a la derecha
Nº 12	Ganglios lobares	Adyacentes a los bronquios lobares
Nº 13	Ganglios segmentarios	Adyacentes a los bronquios segmentarios
Nº 14	Ganglios subsegmentarios	Adyacentes a los bronquios subsegmentarios

FIGURA 1.1. Mapa ganglionar de la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón con Estaciones y Zonas. Copyright ©2009 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.



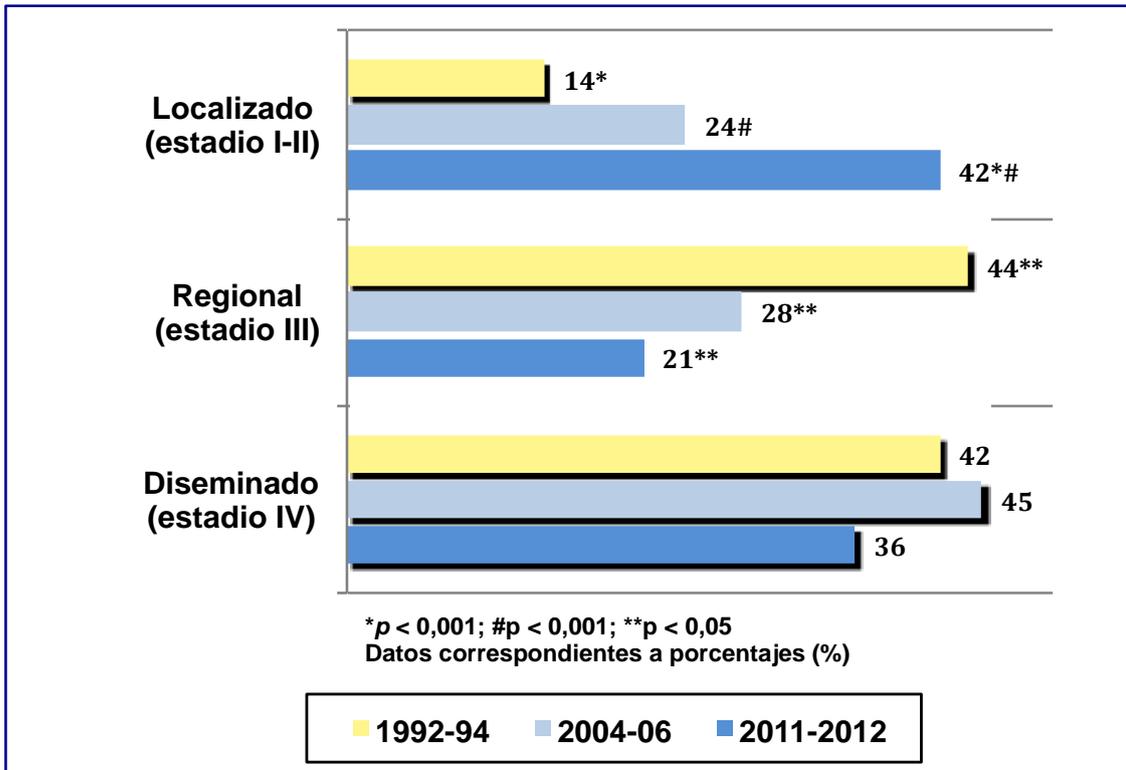
1.3. CONDICIONANTES DE FUTURAS ESTADIFICACIONES DE CÁNCER DE PULMÓN

1.3.1. CAMBIOS SOCIODEMOGRÁFICOS EN EL CÁNCER DE PULMÓN

Existen diversas modificaciones en la epidemiología del CP generadas en los últimos años. Sin embargo, no somos capaces de diferenciar qué grado de implicación tiene en esas variaciones los cambios del TNM con respecto a la versión anterior. Tampoco podemos precisar si los agentes externos como el cambio en el hábito tabáquico o el aumento de la contaminación condicionan, de algún modo, esas variaciones en los porcentajes de los estadios TNM. Es muy probable que en dichos cambios influya de manera determinante la mejoría en las técnicas de imagen, el acceso a las especialidades médicas y el seguimiento estrecho que actualmente se hace de los enfermos.

Un reciente estudio retrospectivo español detalla que el 42% de los pacientes incluidos en el mismo se encontraban en estadios localizados (estadios IA, IB, IIA y IIB), en el momento del diagnóstico (28). Este incremento significativo del porcentaje de pacientes diagnosticados de CPCNP con enfermedad localizada ($p < 0,001$), se produce a expensas de una disminución en los porcentajes de pacientes con enfermedad regional y diseminada (FIGURA 1.2). Es un hecho llamativo y esperanzador para encontrar el camino de la mejora de la supervivencia del CP.

FIGURA 1.2. Evolución de la estratificación del CP por estadios. Tomado de Leiro-Fernández V, *et al* (28)

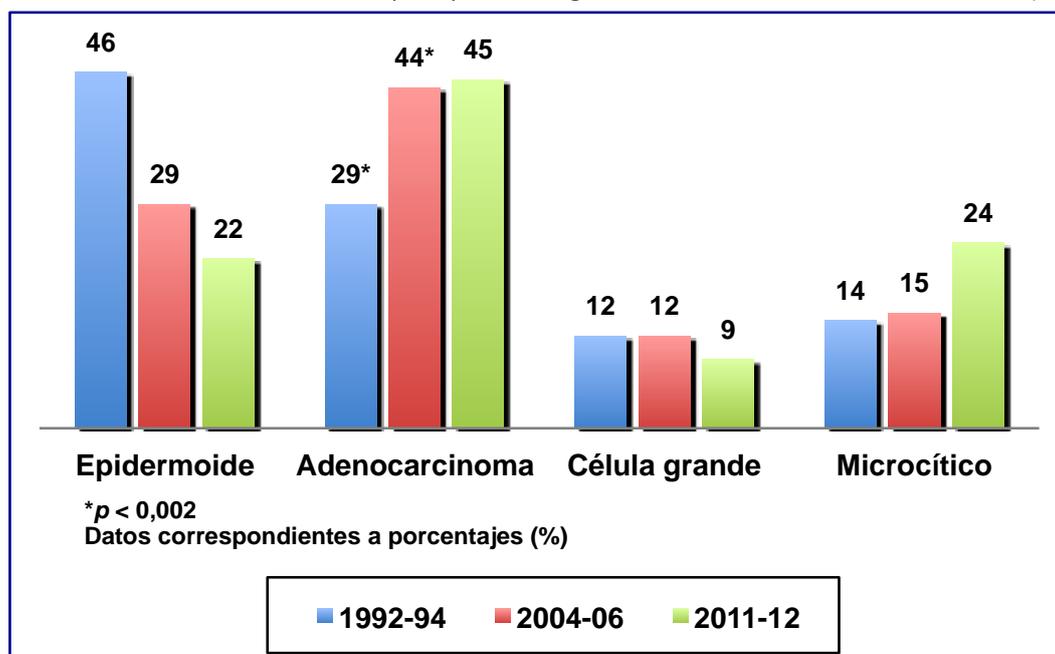


También destaca, en el estudio referido, el incremento significativo del porcentaje de pacientes con el diagnóstico de neoplasia previa. Este aumento progresivo, pasó del 14% en 2004-2006 al 23% en 2011-2012. Las neoplasias previas más frecuentes fueron el carcinoma colorrectal y el vesical, que comparten el tabaquismo como factor de riesgo común con el CP (74). Además se evidenció un incremento significativo en el porcentaje de mujeres diagnosticadas de CP, pasando de un 9% a un 22%, con una proporción hombre/mujer que cambió de 10:1 a 4:1, un dato que los autores correlacionan con una mayor incorporación de la mujer al hábito tabáquico. Sin embargo, parece un incremento excesivo de la relación hombre/mujer por ser más acusado que el cambio en el hábito tabáquico.

En la misma serie de pacientes españoles de 2011-2012, se aprecia un cambio de tendencia que implica que el adenocarcinoma pasa a ser el tipo histológico más

frecuente en detrimento del carcinoma escamoso (FIGURA 1.3). Confirman con ello la tendencia creciente observada en los últimos años ya que el adenocarcinoma alcanza el 45% de todos los tumores diagnosticados en hombres y mujeres de nuestro país y del resto de Europa, así como de Asia y de Estados Unidos.

FIGURA 1.3. Evolución del CP por tipos histológicos. Tomado de Leiro-Fernández V, *et al* (28)



La mayor prevalencia de adenocarcinoma parece estar relacionada con varios factores. En primer lugar debido a los cambios en las características de los cigarrillos (con filtro y bajos en nicotina). En segundo lugar debido a los cambios en los criterios de clasificación de los adenocarcinomas que incluyen como adenocarcinoma al anteriormente clasificado como carcinoma bronquiolo-alveolar. En tercer lugar podría tener relación con el incremento del número de diagnósticos casuales. Y, por último, parece tener relación con el número de mujeres diagnosticadas.

Cabe pensar que los condicionantes descritos, junto con los cambios observados en la clínica y en el patrón radiológico, son fruto, al menos en parte, de la referida evolución y mejora de las versiones de la clasificación TNM del CP. Es de esperar que esa misma tendencia se continúe con el progreso de las nuevas clasificaciones gracias a la estadificación histopatológica del mediastino.

Existen, además, diversos estudios en marcha acerca de nuevos posibles condicionantes de la incidencia del CP. En este sentido llama la atención la relación entre el Síndrome de Apnea-Hipopnea del sueño (SAHS) y el CP. Con gran probabilidad, y en un futuro no muy lejano, se podrá demostrar la relación causa-efecto de la hipoxia nocturna en la generación o peor pronóstico del CP, lo que abrirá nuevas expectativas diagnósticas y terapéuticas (75).

1.3.2. LIMITACIONES DE LA 7ª CLASIFICACIÓN TNM DE 2009

Pese a las mejoras introducidas en la 7ª edición TNM de la IASLC, los autores de la misma reconocen ciertas limitaciones. Son derivadas, sobre todo, de los estudios que sirvieron como fuente de datos: ensayos clínicos, registros institucionales y series de pacientes de diverso ámbito. Éstos estudios no fueron diseñados específicamente para un análisis del valor pronóstico del grado de extensión anatómica. Por ello, el Comité de Estadificación de la IASLC elaboró un protocolo de recogida de datos prospectivo diseñado expresamente para la validación y el posible perfeccionamiento de dicha clasificación TNM. Se trata de un protocolo tan extenso y detallado como accesible a los especialistas interesados de todo el mundo. Éstos profesionales han podido participar en el proyecto registrando pacientes en la base de datos internacional de la IASLC, que ha sido preparada y gestionada por el Cancer Research and Biostatistics (CRAB). Para el análisis del valor pronóstico de las variables es necesario conocer el tiempo de supervivencia mediante el correspondiente seguimiento, que aún está en curso y que en un futuro aportará información muy valiosa (76).

Así, resumiendo, el carácter retrospectivo de las bases de datos limita la 7ª edición de la clasificación TNM del CP puesto que los autores carecían de detalles anatómicos precisos sobre la extensión tumoral, el número y estaciones ganglionares afectadas o las diferencias entre las diversas formas de enfermedad M1. Para actualizar de nuevo la clasificación TNM en 2016, la propia IASLC ha puesto en marcha un proyecto prospectivo para la validación de todos los descriptores T, N y M

contando ya con el nuevo mapa ganglionar mediastínico.

1.3.3. NUEVO MAPA GANGLIONAR MEDIASTÍNICO

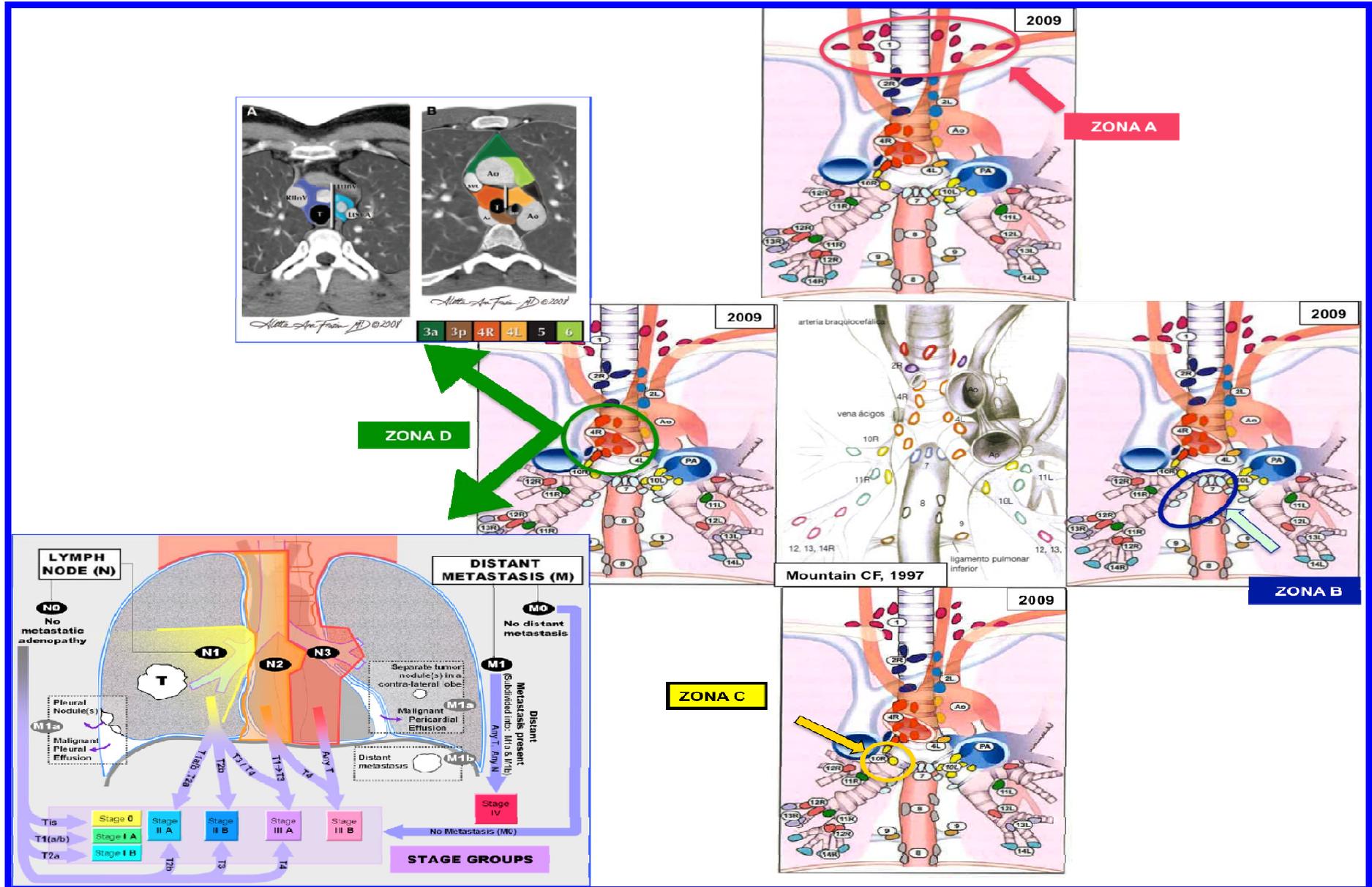
La IASLC ha propuesto recientemente (y empleado en la 7ª edición de TNM) un nuevo mapa ganglionar (51) (ver TABLA 1.3 y FIGURA 1.1). Está consensuado internacionalmente y de forma multidisciplinar y reconcilia las diferencias entre el mapa de Naruke, de la Japan Lung Cancer Society, y el mapa de Mountain y Dresler. Las innovaciones de este nuevo mapa ganglionar se esquematizan en la FIGURA 1.4 (en páginas siguientes), y son:

1. La creación de una zona ganglionar supraclavicular que incluye los ganglios supraclaviculares, los cervicales bajos (caudales al borde inferior del cartílago cricoides) y los de la fosa supraesternal. Si estos ganglios están invadidos por tumor, se clasifican como N3, independientemente del lado del tumor (Zona A de FIGURA 1.4).
2. La ampliación de la estación ganglionar subcarínica. Ahora incluye todos los ganglios desde la bifurcación traqueal hasta el borde superior del bronquio lobar inferior izquierdo y el borde inferior del bronquio intermediario. Si están afectados por tumor, estos ganglios se clasifican como N2. En esta nueva estación subcarínica se incluyen ganglios que antes, al menos según el mapa japonés, eran hiliares (adyacentes a las caras inferiores de los bronquios principales), que podían clasificarse como N1 o N3, dependiendo del lado del tumor. La ampliación de la estación subcarínica supondrá un incremento de tumores N2 en detrimento de los N1 y N3 (Zona B de FIGURA 1.4).
3. La incorporación de límites precisos para la estación número 10, la hilar, que facilitará la recogida prospectiva de datos de cara a dilucidar el papel pronóstico de esta estación, cuya ubicación en los otros mapas siempre ha sido controvertida (Zona C de FIGURA 1.4).
4. La traslación de la línea media del mediastino superior desde la línea media anatómica traqueal al margen paratraqueal izquierdo. Esto afecta exclusivamente a las estaciones paratraqueales superiores e inferiores

derechas e izquierdas (2R, 2L, 4R y 4L). Esta modificación implica que los ganglios afectados que estén a la izquierda de la línea media anatómica, pero a la derecha de la nueva línea paratraqueal izquierda, serán N2 para tumores del pulmón derecho, pero N3 para los del pulmón izquierdo (Zona D de FIGURA 1.4).

Es de esperar que con la unificación del mapa ganglionar se mejore la capacidad del descriptor N de la estadificación para encuadrar a los pacientes por grupos pronósticos y permita, con el tiempo, ajustar las terapias adecuadas a cada grupo. Esta unificación del mapa ganglionar también es un punto de partida importante en la tarea de comprobar la mayor exactitud de la TCp con respecto a la PET-TC, motivo del presente estudio.

Figura 1.4. Cambios en el nuevo mapa ganglionar mediastínico (2009).



1.3.4. ESTADIFICACIÓN MOLECULAR

La expresión «estadificación molecular» se ha usado para referirse a la determinación de marcadores tumorales en el tejido linfático como indicador de la presencia de células neoplásicas. Es sabido que a menudo existen mínimos focos de células tumorales o micrometástasis (diámetro menor de 2 mm) que pueden escapar al examen histopatológico y que habitualmente sólo son detectables mediante inmunohistoquímica (77). Además, los notables avances de análisis genético (técnicas de microarrays), que permiten analizar simultáneamente el grado de expresión de multitud de genes, han suscitado un gran interés en cuanto a su utilidad diagnóstica, pronóstica, predictiva y terapéutica en muchos tumores, entre ellos el CP (78, 79). Por supuesto en el CP pueden realizarse esas determinaciones en el tejido obtenido de las AM (80).

Los marcadores genéticos referidos tienen valor pronóstico *per se*. El valor práctico de mutaciones únicas (EGFR, EML4-ALK, K-RAS, F-RAS), en pacientes con estadios avanzados de CP es indudable, ya que se dispone de fármacos eficaces dirigidos contra estas alteraciones moleculares específicas de algunos tumores, consideradas como nuevas dianas terapéuticas (gefitinib, erlotinib, crizotinib, afatinib, etc.) (81, 82).

Recientemente se está investigando la utilidad de la estadificación molecular en los pacientes con CP en estadios iniciales. El gran interés suscitado va orientado a identificar a aquellos pacientes con tumores con peores expectativas y candidatos, por tanto, a tratamientos complementarios con quimioterapia (QT) adyuvante. Numerosas publicaciones que muestran resultados prometedores (83) han generado grandes expectativas por la posibilidad de conocer las “firmas genómicas” y con ello ser capaces de distinguir tumores con diferente conducta biológica y potencial metastásico. La lectura de las publicaciones científicas al respecto desprende que quedan muchas dudas que resolver en este campo y mucho trabajo para especificar el tipo de paciente beneficiario de éstas terapias. Así queda reflejado en las

observaciones realizadas por un estudio reciente, donde la Qt aplicada a pacientes con CP tuvo un efecto favorable frente a placebo en el grupo de alto riesgo de recidiva (riesgo según la firma genómica), y por el contrario, un efecto negativo sobre la supervivencia en el grupo de bajo riesgo (84).

En la actualidad resulta primordial la obtención de muestras en estos pacientes para el análisis de las mutaciones. Sin embargo, diversos grupos de autores aconsejan comprobar que tales firmas genómicas demuestren un alto valor pronóstico, independiente de otros factores pronósticos estándar, analizando por separado cada uno de los estadios TNM (85). Sin embargo la realidad del día a día dista mucho de la situación ideal ya que existen problemas que han limitado hasta ahora la incorporación y generalización a la práctica clínica de la estadificación molecular, a saber:

- Disparidad de genes examinados por distintos investigadores
- Dificultad para validar y estandarizar los procedimientos y resultados, o para establecer de forma clara su valor pronóstico independiente de otros parámetros más sencillos, y
- Necesidad de disponer de una tecnología compleja y costosa, lo que hace difícil su uso generalizado

Las investigaciones actualmente en marcha y los resultados futuros ayudarán, sin duda, al esclarecimiento de la utilidad real del estudio genómico en el diagnóstico, estadificación y tratamiento del CP.

1.4. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN SEGÚN LA ESTADIFICACIÓN

Como ya hemos comentado, existen dos grandes tipos histológicos de neoplasia epitelial maligna de pulmón: el carcinoma de células no pequeñas (CPCNP) o broncogénico no microcítico (CBNM), que supone el 80% del total de CP, y el carcinoma de células pequeñas (CPCP) también llamado carcinoma broncogénico

microcítico (CBM) (86). Hoy en día la estadificación del CPCP se reduce a enfermedad limitada al tórax o bien enfermedad extendida, mientras que la del CPCNP requiere de la clasificación TNM (tumor [T]/nódulo ganglionar[N]/metástasis [M]) para determinar su extensión. Esta clasificación consta de 7 descriptores de T, 4 de N y 3 de M, que de forma combinada agrupan a los pacientes en 4 grandes estadios.

El CPCP se presenta habitualmente de forma extendida y su tratamiento se basa fundamentalmente en la quimioterapia. El tratamiento del CPCNP incluye cirugía o radioterapia con intención radical en sus estadios iniciales (I o II) (87), la combinación de cirugía, quimioterapia (Qt) y radioterapia (Rt), el llamado tratamiento Multimodal, en la enfermedad localmente avanzada (estadio III) y la poliquimioterapia o tratamiento paliativo en la enfermedad metastásica(estadio IV) (88).

Para los pacientes con CPCNP sin metástasis la estadificación mediastínica es muy importante ya que proporciona la información más exacta posible sobre la extensión de la enfermedad, guía la elección del tratamiento y es determinante en el pronóstico de los pacientes. La presencia de AM contralaterales (N3) contraindica la cirugía, mientras que la detección de AM ipsilaterales o subcarínicas (N2) obliga a un tratamiento de inducción quimioterápico antes de la cirugía y, en ocasiones, radioquimioterápico tras la resección del tumor.

En el momento del diagnóstico, entre el 28 y el 37% de los pacientes con CPCNP presentan metástasis ganglionares mediastínicas, según las series. Su detección y confirmación requieren un proceso multidisciplinario, en el que se combinan las exploraciones por imagen y las técnicas que obtienen un diagnóstico citohistológico. La incorporación paulatina en la práctica clínica de nuevas técnicas endoscópicas no invasivas, como la punción con control ultrasonográfico, obligan a replantear los algoritmos actuales en la estadificación del CP.

Las guías de la European Society of Thoracic surgeons (ESTS) son ampliamente utilizadas, han sido validadas prospectivamente (89) y su valor predictivo negativo es del 94% (90). Según las guías de la ESTS, la cirugía es el tratamiento de elección en pacientes con CPCNP en estadios precoces. Pese a ello los resultados son pobres con tasas de supervivencia a 5 años que oscilan desde el 84% en estadios I a 39% en

estadios IIIA según los estudios (91). Cabe aquí reseñar que los últimos estudios al respecto de la adición de Qt adyuvante (tras la resección) van precisando aquellos grupos de pacientes que mejoran la supervivencia con ésta terapia combinada (92).

Al hilo de lo comentado cabe también resaltar que numerosos estudios no randomizados y series retrospectivas (32) han mostrado incrementos de supervivencia en aquellos grupos de pacientes con el mayor número de AM resecaadas. Sabiendo que no existen contraindicaciones para realizar linfadenectomías completas todos los equipos quirúrgicos deberían llevarlas a cabo en sus actuaciones de cirugía de resección de neoplasias. En la actualidad la gran mayoría de equipos quirúrgicos encargados de las resecciones del CP ya realiza linfadenectomías completas incluso en los estadios más precoces con supuesta ausencia de afectación mediastínica. Este hecho, además de aumentar la supervivencia de los pacientes con CP, conllevará que en un futuro dispongamos de una mayor precisión en la estadificación por los datos que dicha praxis nos proporcionará.

Al seguir escalando en las posibilidades terapéuticas según los estadios TNM del CPCNP observamos que la Qt adyuvante (posterior a la cirugía) está recomendada actualmente en pacientes completamente resecaados en estadios II y III, pero no en el IA. Su utilidad en el estadio IB es discutida (93).

Actualmente en muchos centros se ofrece al paciente en estadio IIIA quimioterapias neoadyuvantes (previas a la cirugía) para realizar una valoración de la posible resección posterior a la respuesta.

Sin embargo la gran mayoría de los casos son diagnosticados en estadios avanzados donde la cirugía no tiene lugar y las tasas de supervivencia a 5 años son mucho peores (71). En estos casos se ofrece a los pacientes tratamientos multimodales con quimioterapia asociada o no a radioterapia.

Queda patente que en el CP la existencia de afectación ganglionar mediastínica es crítica para plantear una estrategia terapéutica adecuada, especialmente en pacientes que no presentan metástasis a distancia. En los siguientes párrafos tratamos de explicar la importancia de especificar el descriptor N en los pacientes con CP sin afectación metastásica a distancia. En este punto es donde se sitúa el

límite entre el tratamiento curativo (fundamentalmente la cirugía) y otras terapias con carácter paliativo. Esta es la decisión diagnóstico-terapéutica trascendente en el devenir de la enfermedad y que va a marcar la supervivencia del paciente.

La resección quirúrgica está indicada en pacientes con enfermedad únicamente intrapulmonar o con extensión hiliar (N1), considerándose la afectación mediastínica contralateral (N3) un criterio de irresecabilidad. Entre ambos estadios, los pacientes con afectación mediastínica ipsilateral (N2) pueden ser tratados con terapia combinada, local y sistémica (Rt más Qt), con la intención de un posible rescate quirúrgico. La disminución del estadio después de la terapia neoadyuvante en pacientes con CPCNP es un importante factor pronóstico de supervivencia a largo plazo. Aquellos pacientes en los que persiste la afectación mediastínica tras dicho tratamiento tienen un pobre pronóstico y no se beneficiarían de la resección quirúrgica (94). Por ello, una reestadificación precisa después del tratamiento de inducción con quimioterapia es determinante para establecer tanto el pronóstico como la actitud terapéutica correcta. En función de la literatura consultada, tras el tratamiento neoadyuvante caben esperar tres posibilidades: una respuesta favorable (en torno al 55-65%); la estabilización de la enfermedad (30-40%) y excepcionalmente la progresión de la misma (< 5%) (95).

A éste respecto, y como ya hemos comentado, está ampliamente demostrado que la linfadenectomía mediastínica es un factor protector de muerte en los pacientes sometidos a resección quirúrgica de CP en estadios iniciales. Se practica reseccando todas las adenopatías posibles, en todo caso más de 7 como postula un grupo de expertos valencianos (96). También resulta evidente que todas las opciones terapéuticas pasan por adoptar la mejor elección adaptándola a la situación basal (Performance Status, PS) de cada caso en cada momento y en cada contexto.

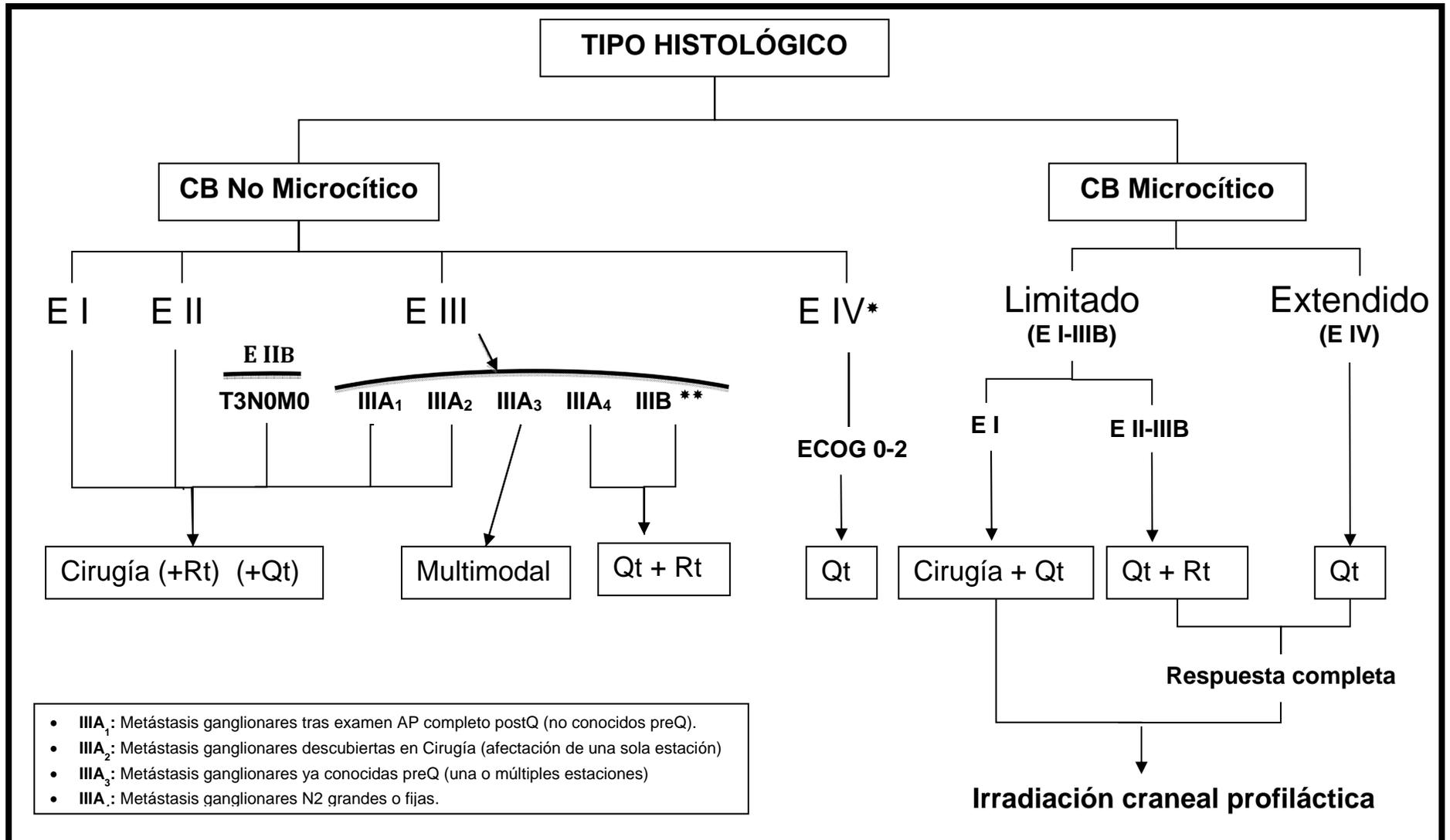
También hemos puesto de manifiesto que, dadas las limitaciones de la 7ª edición de la clasificación TNM, el Comité de Estadificación de la International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) ha diseñado un estudio prospectivo internacional

para perfeccionar esa clasificación. En el área de Oncología de la SEPAR se creó un registro de nuevos casos de cáncer de pulmón (CP) para participar en ese proyecto. En dicho registro, de los 1.035 pacientes sometidos a cirugía, el 77% tenían estadios tempranos (IA hasta IIB), y de los tratados con otros medios, el 61,6% tenían estadio IV (64). Esto muestra que, en nuestro país, dentro de los operados se observa una proporción creciente de estadios tempranos en detrimento de los localmente avanzados (IIIA y IIIB). En este dato en comparación con estudios anteriores ha influido, sin duda, la utilización de la PET-TC.

Junto a ello, el porcentaje de neumonectomías en España con respecto al total de procedimientos quirúrgicos ha disminuido, índice del ajuste de tratamiento más adecuado a cada caso concreto. En este sentido esperamos que los análisis genómicos y moleculares en las piezas resecaadas puedan combinarse con la detallada información clínica y de extensión anatómica de los pacientes para que sigan adecuándose los tratamientos en el futuro en busca del beneficio de los próximos enfermos.

Sirva como resumen del tratamiento del CP el protocolo terapéutico utilizado en el Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón (CHPCs). En este centro donde se ha desarrollado el trabajo de campo de este estudio, se elaboró este esquema de tratamiento resultando un buen ejemplo de trabajo en equipo multidisciplinar. Se introduce una variante de la estadificación TNM promovida como propuesta en estudio, en la que subdivide el estadio IIIA con el fin de intentar obtener más datos que enfoquen algo más la difuminada línea límite que permite proponer la cirugía como tratamiento curativo.

ALGORITMO 1: Tratamiento del CP del CHPCs. E: Estadio; QT: Quimioterapia; RT: Radioterapia. *Estadio IV: Considerar cirugía en metástasis cerebral única o existencia de nódulo en otro lóbulo homolateral; **Estadio IIIB: Considerar cirugía en algunos T4N0-1M0: nódulos satélites en el mismo lóbulo y afectación carinal o de la aurícula izquierda.



Se propone:

- **IIIA₁**: Metástasis ganglionares tras examen AP completo postQ (no conocidos preQ).
- **IIIA₂**: Metástasis ganglionares descubiertas en Cirugía (afectación de una sola estación)
- **IIIA₃**: Metástasis ganglionares ya conocidas preQ (una o múltiples estaciones)
- **IIIA₄**: Metástasis ganglionares N2 grandes o fijas.

A continuación se muestra un esquema de los estadios del CPCNP útil para la elección de tratamientos. Los colores cálidos significan escasa supervivencia pese a los tratamientos aplicados:

TABLA 1.4. Esquema de estadios del CPCNP

	T1	T2	T3	T4
N0	IA	IB	IIB	IIIA
N1	IIA	IIB	IIIA	IIIA
N2	IIIA		IIIA	IIIB
N3	IIIB			IIIB
M1	IV			

1.5. UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA PET-TC EN EL CÁNCER DE PULMÓN

La tomografía por emisión de positrones, llamada PET, es un examen diagnóstico en el cual se obtienen imágenes funcionales basadas en la detección de radiación producida por positrones. Los positrones son pequeñas partículas emitidas por una sustancia radiactiva llamada fluordexosiglucosa (¹⁸F-FDG) que se administra al paciente por vía intravenosa, mostrando un mapa metabólico del cuerpo.

La TC muestra el detalle anatómico para brindarle al especialista la ubicación exacta, tamaño y forma del tejido enfermo o tumor, detectado por la PET.

Combinando ambas técnicas complementarias (PET-TC) tenemos una herramienta muy útil en la caracterización de las AM, aunque como detallaremos a continuación, no está exenta de limitaciones.

1.5.1. ESTUDIO DE NÓDULO O MASA PULMONAR (T)

Dentro de los procedimientos diagnósticos y de estadificación no invasivos del CP y después de la radiografía de tórax, la TC suele ser la siguiente prueba de imagen que proporciona información relevante en el proceso de estadificación. Su rendimiento y limitaciones en el diagnóstico del CP han sido ampliamente estudiados y conocidos (97). En relación con el tumor primario (T), la TC sigue siendo el mejor método para el estudio anatómico global del tórax. Permite obtener una información detallada sobre el tamaño, la localización y las relaciones anatómicas con estructuras vecinas. Además, puede detectar nódulos de muy pequeño tamaño, habitualmente no divisables mediante radiografía de tórax.

La tomografía por emisión de positrones con 18-fluorodesoxiglucosa(18-FDG-PET) basa su capacidad diagnóstica en la elevada actividad metabólica del tejido neoplásico. La 18-FDG se incorpora con más avidéz a las células tumorales que a las normales, y de forma fisiológica en los tejidos con gran actividad glucolítica, como el cerebro y el corazón. La captación de 18-FDG es independiente del tamaño de la lesión (tumor o adenopatía), y se puede detectar hasta el límite de la resolución del equipo (actualmente 6-7 mm).

Desde el año 2001 los tomógrafos PET llevan incorporados un equipo de TC, por lo que han pasado a denominarse PET-TC (98). Esta nueva técnica combina las ventajas de ambas modalidades: la información metabólica de la PET y la anatómica de la TC. La fusión de imágenes de PET y TC incrementa significativamente el rendimiento en el diagnóstico y la estadificación mediastínica respecto a TC o a PET realizados independientemente.

El estudio del Nódulo Pulmonar Solitario (NPS) es una de las principales indicaciones de la 18-FDG-PET-TC. La sensibilidad media para NPS sólidos > 10-15 mm

es 0,93 (IC 0,90 a 0,95), y la especificidad media es 0,80 (IC 0,74 a 0,85) (99)(100)(101). Los falsos negativos de la PET-TC se asocian a una técnica deficiente, diámetro tumoral < 7 mm, tumores carcinoides, nódulos subsólidos y algunos adenocarcinomas, (particularmente adenocarcinomas in situ, mínimamente invasivos, de crecimiento lepidico o mucinosos) (102). Los falsos positivos son más frecuentes: lesiones inflamatorias e infecciosas, como granulomas, tuberculosis, micosis o neumonías. La principal utilidad de la PET-TC está en los NPS > 8 mm de probabilidad de malignidad intermedia: un estudio negativo la reduce mucho.

La exactitud de la PET-TC es altamente dependiente del tamaño y el tipo de nódulo. Así, el rendimiento de la técnica es mejor en nódulos sólidos mayores de 10 mm o nódulos semisólidos mayores de 15 mm, siendo pobre en nódulos no sólidos independientemente del tamaño (103, 104). De modo que el American College of Chest Physicians recomienda utilizar la PET para caracterizar nódulos mayores de 8 mm con probabilidad pretest de malignidad baja o moderada (5-65%) y la vigilancia con TC de aquellos nódulos con probabilidad pretest de malignidad baja (menor de 5%) o baja-moderada con PET negativo (99).

También existe variación de la sensibilidad de la PET-TC según el tipo de CP. Así, mientras que en el adenocarcinoma tan sólo se alcanzan sensibilidades en torno al 53%, los valores de la misma ascienden a 82-92% cuando se trata de otros tipos de tumor.

Además se ha demostrado menor sensibilidad (53%) de la prueba en los nódulos de lóbulos inferiores (frente a 73% de los localizados en lóbulos superiores) sin diferencias entre sí de ambos pulmones.

En una PET-TC positiva, un mayor *standardized uptake value* (SUV) expresa una mayor agresividad del tumor y un peor pronóstico del paciente, aunque hay que tener en cuenta su discreta especificidad y la posibilidad, por tanto, de falsos positivos (66, 93). Cabe tener en cuenta también, según refieren estudios recientes, que el volumen tumoral metabólico medido por PET-TC parece tener valor pronóstico en el CPCNP (105).

La PET-TC permite, además, seleccionar la localización más rentable y accesible para la toma de biopsia y ayudar, en su caso, a la planificación de radioterapia (106).

Esta técnica diagnóstica también es utilizada en los actuales protocolos de cribado de CP, sin que en dichos algoritmos se incluyan, al menos de momento, la TCp ni la PTB-EBUS (107).

1.5.2. AFECTACIÓN GANGLIONAR MEDIASTÍNICA (N)

Los signos radiológicos de la TC sugerentes de invasión de estructuras mediastínicas que implicarían irresecabilidad son poco fiables por lo que no es aceptable rechazar la cirugía sobre la base de tales hallazgos (69). La resonancia magnética (RM) no es actualmente una técnica apropiada para la valoración de AM, ya que está limitada por su baja resolución anatómica y por la distorsión que producen los movimientos de la respiración y el corazón durante la prolongada captación de imágenes.

Es por ello que en la última década las Guías internacionales recomiendan el uso de la 18-FDG-PET-TC en todos los estadios del CP excepto en los casos con enfermedad metastásica manifiesta (108).

La PET-TC ha demostrado desde 2003 ser superior a la TC en la estadificación ganglionar mediastínica, con una sensibilidad del 60-85%, una especificidad del 84-94%, un valor predictivo negativo del 85-99% y un valor predictivo positivo del 49-60% (109, 110). Hasta la aparición de estudios recientes, frente a una exploración negativa (dado su alto valor predictivo negativo), se asumía por consenso la fiabilidad diagnóstica de ausencia de enfermedad. Sin embargo, se tiene cada vez más claro que debe realizarse PTB-EBUS en aquellos pacientes que vayan a ser sometidos a resecciones quirúrgicas puesto que el valor predictivo negativo de la PET-TC varía mucho según las series (111). Además, ante una exploración positiva se sigue recomendando la confirmación histopatológica mediante pruebas mínimamente invasivas (PTB-EBUS) reservando la mediastinoscopia para la reestadificación.

Está muy aceptada en la comunidad científica la recomendación del American College of Chest Physicians (55), de que una invasión mediastínica masiva no precisa

de una mayor confirmación diagnóstica y debe ser considerada como afectación tumoral. En general, se acepta el tamaño de 1 cm en el diámetro más corto como el límite superior de la normalidad (Criterios RECIST) (112), aunque este criterio no es útil para discernir entre ganglios malignos y benignos (20). Alrededor del 40% de los ganglios mediastínicos sugestivos de malignidad según la TC son benignos, y el 20% de los aparentemente benignos finalmente no lo son. Mientras que la TC con contraste ha mostrado ser poco fiable en el 20% de los casos con ganglios de eje corto inferior al centímetro, en estudios de pacientes en estadificación con PET-TC se ha evidenciado la presencia de afectación ganglionar hipermetabólica en ganglios de tamaño inferior a 10 mm quizás condicionada por la selectiva inclusión de pacientes con alta probabilidad pretest.

Los falsos negativos por PET se atribuyen a ganglios de menos de 5 mm o a los asociados a alguna neoplasia como el carcinoma bronquioloalveolar, el tumor carcinoide o las metástasis de carcinoma de tiroides o de células renales. Entre las causas de falsos positivos hay que considerar las enfermedades infecciosas, granulomatosas o inflamatorias, activas o pasadas (113).

Conociendo que cada centro deberá establecer su propio punto de corte para el SUV (69), la PET-TC supera la eficacia diagnóstica de la TC para la evaluación del mediastino (114, 115) aunque varía según la estirpe. Los datos para la PET-TC con respecto al adenocarcinoma son un VPP del 50%, y un VPN, del 77,8%, mientras que para el carcinoma escamoso dichas cifras son del 23,1 y del 96,3%, respectivamente (116).

Todo ello conlleva grandes limitaciones en el rendimiento diagnóstico. Pero, a pesar de que la técnica PET-TC tiene un alto coste, su aplicación inicial en el algoritmo diagnóstico en el cáncer de pulmón resulta coste-efectiva (117). De hecho algunos estudios aseguran que la PET sería necesaria para estudiar adecuadamente, al menos, a un 25% de los pacientes con alta sospecha de CP (118). Una vez diagnosticado se deberá hacer PET-TC de estadificación según el caso concreto, al 100% según las últimas Guías (119).

En el caso de los pacientes con CPCNP en estadio IIIA (por N2) sometidos a terapia neoadyuvante es necesaria la reestadificación ganglionar mediastínica post-tratamiento quimioterápico para determinar su posible reseccabilidad. Esta reestadificación suele realizarse mediante PET-TC, aunque como explicaremos más adelante, quizás sería más adecuado realizarla con PTB-EBUS o incluso mediastinoscopia.

Además, evaluando la utilidad de la PET-TC en el CP, se debe tener en cuenta la posible variación que sufre la estadificación con respecto al intervalo de tiempo entre la exploración y el tratamiento quirúrgico (120), por lo que la PET-TC debe ser cercana en el tiempo al tratamiento.

Con el tiempo, se han continuado las investigaciones al respecto de la evaluación de las AM mediante la PET-TC. Recientemente se observó que en los casos con una evaluación anatomopatológica de los ganglios linfáticos mediastínicos, la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo fueron de 57%; 64%; 48% y 72% con la TC; y de 68%; 86%; 75% y 81% con la FDG-PET-TC, respectivamente (121). Ello redundaba en la mayor utilidad de la PET-TC con respecto a la TC para la evaluación de las AM pero a su vez demuestra sus importantes limitaciones.

Sin embargo esta variabilidad en la exactitud de la PET-TC en cuanto a la estadificación ganglionar mediastínica es más evidente y preocupante en el momento de discriminar a pacientes con N2 (122). Los estudios existentes en la literatura al respecto muestran sensibilidades que oscilan entre 61-76% y un valor predictivo positivo entre 49,2-94%. Ante éstos datos muchos grupos de autores proponen obviar la mediastinoscopia en casos de estudio PET-TC negativo para afectación ganglionar mediastínica, dados la alta especificidad ($85 \pm 11\%$) y el elevado valor predictivo negativo ($85 \pm 11\%$) de la PET-TC. Pese a todo, éstos grupos siguen apostando por la necesidad de comprobación de los hallazgos en caso de estudios PET-TC positivos por la escasa sensibilidad ($40 \pm 30\%$) y valor predictivo positivo ($40 \pm 30\%$) en función de la existencia de exploraciones falsamente positivas (123-125).

Diversos grupos muestran una actitud similar argumentando que la captación elevada de glucosa en procesos benignos, como granulomas, infecciones, etc.

ocasiona una tasa de resultados falsos positivos (FP) del 20-25%. Consideran, por ello, que es aconsejable la confirmación de tales hallazgos mediante la obtención de muestra citohistológica antes de rechazar la opción quirúrgica en un paciente potencialmente candidato (126).

Resumiendo, la caracterización de N2 con PET-TC en el CP es un mar de confusión. Mientras que, la mayoría de grupos concluyen que cuando se detecta un ganglio linfático mediastínico positivo debe de realizarse una estadificación mediastínica invasiva, otros grupos plantean considerar los hallazgos positivos de la PET-TC como verdaderos positivos y emplear los procedimientos invasivos para monitorizar la respuesta al tratamiento neoadyuvante, reservando la mediastinoscopia para el final de dicho proceso.

Por todos los motivos expuestos, resulta evidente la limitación diagnóstica de la PET-TC en el manejo del CP. En el marco del diagnóstico de las AM, cuando la sospecha principal suele ser la extensión de una neoplasia, esta limitación es inadmisibles. La actitud en cuanto a esta prueba en el contexto de la caracterización de las AM debe ser intransigente por la trascendencia de la decisión que comporta. En buena lógica para caracterizar el mediastino en el CP se debe plantear la obtención de muestras para análisis histopatológico mediante la PTB-EBUS o en su defecto la mediastinoscopia o cirugía mínimamente invasiva.

En opinión del grupo que presenta esta tesis (y de acuerdo con SEPAR (69)), un resultado positivo en la PET-TC por captación mediastínica debe contextualizarse. Así, la actitud ideal actual al respecto de la estadificación mediastínica de CP pasa por confirmar histopatológicamente (por PTB-EBUS) la extensión de la enfermedad para poder descartar de una manera definitiva la cirugía curativa. Por el contrario, ante un resultado negativo de la PET en la evaluación mediastínica, se considera aceptable proceder a la cirugía sin pruebas invasivas previas, con las excepciones siguientes, en las que debe realizarse PTB-EBUS:

- a) Tumores de localización central, habitualmente en contacto con el mediastino;
- b) Tumores de baja actividad metabólica (p.ej; adenocarcinoma)
- c) Aparente afectación N1, o

d) Cuando se han detectado en la TC ganglios con cuyo menor diámetro es mayor de 15 mm.

En otro orden de cosas, otra utilidad de la PET-TC tiene que ver con el tratamiento con radioterapia. En pacientes candidatos a Rt, la PET-TC permite una mejor delimitación de la zona a irradiar. Por ello se recomienda su uso en pacientes con estadio clínico IA-III A, provisionalmente subsidiarios de tratamiento radical, si bien su utilidad en el estadio IA es menos evidente.

1.5.3. AFECTACIÓN A DISTANCIA (M)

Desde la aparición de la PET-TC, y dada su elevada sensibilidad para detectar metástasis a distancia, se considera una exploración esencial en el CP de cara al plan terapéutico. Su elevada exactitud en la detección de metástasis, con S, E, VPP y VPN superiores al 90%, resulta especialmente útil para evitar toracotomías innecesarias. Por otro lado hay que recordar que, en algunos casos, la comprobación de una metástasis única (suprarrenal o cerebral) no implica necesariamente renunciar al tratamiento quirúrgico del tumor primario, ya que aquella podría ser también extirpada. En general, salvo evidencia clínica y radiográfica abrumadora, los hallazgos de imágenes sugestivas de metástasis, especialmente cuando se trata de un foco único de hipercaptación, no deben conducir a excluir a los pacientes de tratamientos potencialmente curativos si no se obtiene confirmación histológica de malignidad.

Así, según las últimas Guías (119) y debido a su alto valor predictivo negativo en pacientes con tumores periféricos, debe practicarse PET-TC en todos aquellos casos de pacientes diagnosticados de CP. La caracterización que proporciona la PET-TC en el momento del diagnóstico va a significar una referencia a lo largo de la evolución de la enfermedad neoplásica. Esta valoración inicial con PET-TC tiene particular importancia en los pacientes con tumores mayores de 3 cm, sospecha de N1 o con tumores de localización central sin sospecha (por TC) de afectación

ganglionar. Esto viene motivado por la alta tasa de pacientes con N2-N3 real (30%) en aquellos casos con sospecha de N1 por TC (127).

Estudios recientes muestran que la PET-TC modificó el abordaje terapéutico en el 24,4% de los casos, y evitó una toracotomía fútil en el 5,2% de los pacientes, a la vez que hizo posible un tratamiento con intención curativa en el 10,5% de los casos (121). Estas cifras respaldan claramente el uso de la PET-TC en este subgrupo específico de pacientes pendientes de caracterizar el indicador N en ausencia de metástasis por TC. En primer lugar para evitar una toxicidad y un coste innecesarios de la irradiación (Rt) en los pacientes en los que se eleva el estadio, y en segundo lugar, para aumentar las tasas de curación mediante un tratamiento quirúrgico óptimo en los pacientes en los que se reduce el estadio. El uso de PET-TC en este grupo de pacientes, posiblemente, comporte una mejora de las tasas de curación gracias a una mejor elección del tratamiento. Queda pendiente de comprobar en futuras revisiones y de reflejar en próximas ediciones de la estadificación TNM.

1.6. UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA TC DE PERFUSIÓN

La TC de perfusión (TCp) es una de las nuevas técnicas de imagen actualmente en proceso de evaluación para la estadificación del CP. Están en estudio y parecen de mucho interés y valía en este campo, de manera particular las técnicas de perfusión como la TC de doble energía, la TC dinámica con contraste intravenoso, la RM dinámica con contraste intravenoso, la SPECT con ^{99m}Tc tetrofosmin y la PET 150 H₂O.

La TCp es una herramienta capaz de evaluar el sustrato vascular de los tumores ya que permite obtener un marcador *in vivo* de la angiogénesis. Dicha evaluación tiene lugar a través del análisis de los cambios temporales en la atenuación de los vasos sanguíneos y tejidos mediante la medición de diversos parámetros en unas series rápidas de imágenes adquiridas antes y durante la administración intravenosa de contrastes iodados convencionales. La captación de los tejidos depende de la concentración de yodo en los mismos, siendo un reflejo

indirecto de la vascularización de los tejidos y la fisiología vascular. El contraste se distribuye por los compartimentos intra y extravasculares proporcionando unos parámetros fisiológicos medibles. Tales parámetros, explicados en las Guías redactadas para el manejo de ésta técnica, han sido validados en tumores periféricos mediante modelos animales y estudios en humanos (19).

Con los datos de la densidad (unidades Hounsfield; UH) de cada pixel de la imagen en función del tiempo de adquisición se generan curvas de captación-tiempo, que constituyen la base del análisis de cualquier método de perfusión por TC. Estas curvas muestran la variación de la densidad en UH para una región de interés a lo largo del tiempo. Se han desarrollado diferentes modelos analíticos que transforman la información de estas curvas dinámicas en una serie de mapas paramétricos de perfusión (128). Algunos de los parámetros que se obtienen con el estudio de perfusión se esquematizan en la siguiente tabla:

TABLA 1.5. Características de los parámetros obtenidos en TCp.

PARÁMETRO	DEFINICIÓN	MARCADOR	UNIDADES
Flujo sanguíneo	Tasa de flujo a través de la red vascular en la región tisular	Vascularización tumoral	ml/100g/min
Volumen sanguíneo	Volumen de sangre circulante en la red vascular de la región tisular	Vascularización tumoral	ml/100g
Tiempo de tránsito medio	Tiempo medio del paso de arteria a vena	Presión de perfusión	s
Permeabilidad	Flujo total del plasma al espacio intersticial	Vasos inmaduros permeables	ml/100g/min
Tiempo al pico	Tiempo desde la llegada de contraste en las principales arterias al pico de contraste	Presión de perfusión	s
Intensidad de pico	Máxima elevación de la densidad tisular después de la inyección de contraste	Volumen sanguíneo tisular	UH

Para la evaluación de la adquisición dinámica de la perfusión por TC se utilizan modelos matemáticos, siendo los más empleados el análisis por deconvolución y el análisis compartimental.

1.6.1. ANÁLISIS COMPARTIMENTAL

Este modelo matemático estudia el paso de la embolada de contraste a través de una serie de compartimentos: espacio intravascular, extravascular, intracelular, excreción renal, etc. Tanto el espacio intracelular como la excreción renal pueden ser despreciados, ya que el tiempo de adquisición no es lo suficientemente prolongado como para que el medio de contraste llegue a ellos. Este método puede restringirse a uno o dos compartimentos.

1.6.1.1. *Modelo monocompartmental*

El modelo monocompartmental asume que el espacio intravascular y extravascular son el único compartimento. Este concepto es válido para todos los puntos temporales anteriores a la aparición del medio de contraste en las venas que drenan el tejido de interés. Se basa en el principio de Fick, el cual enuncia que la velocidad a la que un trazador se acumula en un órgano es un instante temporal depende del flujo sanguíneo del órgano F (ml/min) y la concentración del trazador en arterias y venas $a(t)$ y $v(t)$, respectivamente (mg/ml).

La perfusión se define matemáticamente como F/V . Durante el período de adquisición se puede considerar despreciable el retorno venoso.

Este modelo se conoce como modelo de máxima pendiente (129), puesto que derivando y particularizando a valores máximos, se obtiene que el flujo coincide con la pendiente máxima de la curva del tejido, $c(t)$:

$$\frac{F}{V} = \frac{c(t)}{\int_0^t a(t)dt - \int_0^t v(t)dt}$$

1.6.1.2. Modelo bicompartimental

El modelo bicompartimental considera separadamente el espacio intravascular y el extravascular. Se simplifica eliminando el flujo de retorno desde el espacio extravascular al intravascular, que puede ser despreciable durante los primeros 1-2 minutos desde la inyección del medio de contraste. Permite el cálculo de la permeabilidad capilar y el volumen sanguíneo utilizando una técnica llamada análisis de Patlak. Este análisis deriva de una técnica de procesamiento de medicina nuclear para la determinación de la tasa constante de captación de un trazador desde el espacio vascular utilizando valores de la concentración del trazador en tejido y sangre.

Tras la inyección del medio de contraste en el espacio intravascular, éste pasará al espacio extracelular a una tasa que puede ser definida con una constante de transferencia K_{trans} . En cualquier momento, un voxel de tejido contendrá medio de contraste intravascular y extravascular. Se puede expresar matemáticamente de la siguiente forma:

$$c(t) = K_{trans} * \int_0^t b(t)dt + FVV * b(t)$$

De este modo, la concentración de contraste en el tejido $c(t)$ consta siempre de una parte extravascular (primer paso) y otra intravascular.

Para simplificar este análisis se ha expresado como la ecuación de una recta. La gráfica de Patlak muestra $c(t)/b(t)$ en el eje y, y el otro término de la ecuación en el eje x, mostrando la línea recta con pendiente K_{trans} .

La mejor adecuación para la porción de línea recta puede ser determinada utilizando análisis de regresión, usando el coeficiente de correlación como reflejo de la calidad del procedimiento de ajuste de la curva. Por tanto, el análisis de Patlak es un método aproximativo y cuanto mayor sea la correlación más se aproximarán los resultados del cálculo a la realidad.

1.6.2. ANÁLISIS POR DECONVOLUCIÓN (JOHNSON-WILSON)

El análisis por deconvolución se trata de una aproximación teórica diferente a la usada en el análisis compartimental, asumiendo que se trabaja con un sistema lineal invariante en el tiempo. Este método se basa en el modelado de la función de respuesta al impulso (FRI) del tejido, que es la curva captación-tiempo del tejido debida a una inyección idealizada de contraste instantánea (de una unidad del trazador). Esta FRI se caracteriza por una subida casi instantánea a una meseta, según el medio de contraste llega y permanece en el tejido.

La función de respuesta podría ser medida directamente utilizando una embolada de contraste corta y rápida aplicada sobre la arteria que nutre el órgano. Sin embargo esto resulta excesivamente invasivo en la mayoría de los casos.

La FRI puede utilizarse para determinar la respuesta a entradas complejas si el sistema cumple con las propiedades de invariación temporal, superposición y linealidad.

A través de la operación matemática de convolución se puede expresar:

$$\text{salida} = \text{entrada} * R(t) \longrightarrow c(t) = a(t) * \frac{F}{V} * R(t)$$

(R(t) es la FRI).

De este modo, la curva del tejido se calcula como la convolución de la entrada arterial con la FRI escala por la perfusión (F/V).

Por lo tanto, aplicando la deconvolución, operación matemática inversa a la convolución, se podrían calcular parámetros relativos a la perfusión: flujo, volumen y tiempo medio de tránsito.

La deconvolución de las curvas de captación-tiempo del tejido y la arteria puede ser muy sensibles al ruido, produciendo potencialmente muchas posibles

soluciones matemáticas para la FRI. Sin embargo, muchas de ellas resultan fisiológicamente improbables y, consecuentemente, despreciables.

1.6.3. COMPARATIVA DE LOS DISTINTOS MODELOS ANALÍTICOS DE PERFUSIÓN

Tanto el análisis compartimental como el de deconvolución resultan comparables de manera general, con diferencias en sus asunciones teóricas y susceptibilidad al ruido y movimiento.

El análisis compartimental asume que el contraste se retiene en el órgano de interés en el momento de la medida, lo cual puede llevar a infraestimación de los valores de perfusión en órganos con tránsito vascular rápido o con la administración de una embolada de contraste grande.

El análisis por deconvolución asume que la forma de la FRI es una meseta con un lavado exponencial puro. Si bien esta asunción resulta válida para la mayoría de los órganos, puede no ser apropiado para evaluar la perfusión de órganos como el bazo o el riñón, con microcirculaciones complejas.

Los métodos de deconvolución pueden ser más apropiados para medir niveles bajos de perfusión ($< 20\text{mL}/100\text{ g}/\text{min}$) porque pueden tolerar mayor ruido en la imagen debido a que utilizan la serie completa de imágenes para realizar el cálculo. Esto resulta beneficioso para medir con precisión niveles bajos de perfusión en tumores que hayan respondido al tratamiento. Como contrapartida, la inclusión de todas las imágenes adquiridas se traduce en un posible registro erróneo de las mismas por el movimiento del paciente. Los métodos compartimentales, al emplear tres imágenes para la medida de la perfusión (línea base e imágenes anterior y siguiente a la máxima tasa de captación) se ven menos influenciados por el movimiento del paciente.

En función del modelo de análisis empleado, las características técnicas de la adquisición variarán. El análisis por deconvolución, al ser menos sensible al ruido, permite emplear menor corriente del tubo y adquirir con una resolución temporal

mayor. El análisis compartimental a pesar de necesitar una corriente mayor permite adquirir con menor resolución temporal.

En la siguiente Tabla (TABLA 1.5) se esquematizan los modelos descritos y sus características principales.

TABLA 1.5. Modelos de compartimentalización en TCp

MODELO	DESCRIPCIÓN	COMPAR-TIMIENTO	MEDIDA	ADQUISICIÓN	PREMISAS	VENTAJAS / DESVENTAJAS
Fick	Usa la pendiente máxima o la altura del pico de la curva de concentración del tejido normalizada con la arterial input function	Simple	BF	45 segundos (duración) < 2 segundos (intervalo)	No drenaje venoso	- Menos sensible al movimiento - Mejor para órganos con microcirculación compleja (riñón, bazo)
Patlak	Cuantifica el paso de contraste del espacio intravascular al extravascular	Doble	BV, EF	< 2 minutos (duración) < 5 segundos (intervalo)	Compartimentos bien mezclados Transferencia en una sola dirección	
Johnson Wilson	Basado en el uso de las curvas de concentración/ tiempo del tejido y de la arteria para calcular la función de impulso residual (IRF) del tejido	Doble	BF, BV, EF	< 2,5 minutos (duración) < 2 segundos (intervalo en primer paso) < 15 segundos (intervalo en fase tardía)	Ajustado IRF	- Menos sensible al ruido - Usa menores KV, mA - Mayor resolución temporal

Las diferentes aplicaciones de la TCp en los tumores incluyen la caracterización de los mismos, la estadificación de la enfermedad neoplásica, la predicción de la evolución del paciente o la respuesta al tratamiento, la evaluación de diferentes tipos de terapias, la valoración de recaídas o resistencias tumorales a los fármacos y la evaluación farmacodinámica del desarrollo de nuevas drogas antineoplásicas (antiangiogénicas fundamentalmente). Ésta herramienta diagnóstica está siendo utilizada para la caracterización de lesiones tumorales indeterminadas (cuando son mayores de 2-3 mm), así como para la estratificación de riesgo de diversos tipos de tumores y la predicción (o detección precoz) de escasa respuesta al

tratamiento quimioterápico o radioterápico de tumores de cabeza y cuello, recto y pulmón (130).

En la literatura publicada se refleja el interés que, en los últimos cinco años, despierta ésta técnica para el estudio del CP (131-133) quedando claramente definida la utilidad de la TCp en el diagnóstico del CP y del nódulo pulmonar solitario (134). Además, y pese a que no es la principal utilidad actual de la técnica, se ha demostrado una exactitud y especificidad significativamente mayores que el resto de las pruebas morfológicas en la estadificación de tumores de mama, perirrectales o de laringe-hipofaringe (135-137).

Un protocolo convencional de TCp consta de dos fases de adquisición: una adquisición basal sin administración de contraste (para seleccionar el área de estudio) y una adquisición dinámica del volumen seleccionado con respecto al tiempo. Tras la administración del medio de contraste intravenoso el realce tisular se divide en dos periodos, atendiendo a su distribución intravascular y extravascular. En el primer periodo el realce está determinado por el Flujo Sanguíneo (blood flow, BF) y el Volumen Sanguíneo (blood volumen, BV). En el segundo periodo el contraste pasa desde el compartimento intravascular al extravascular a través de la membrana de los capilares. Dicho paso de contraste se determina mediante la permeabilidad capilar (PC) (138-140).

La variable Blood Flow (BF: flujo sanguíneo), de los vasos inmaduros del microentorno heterogéneo del tumor reproduce acidosis e hipoxia en la zona. Ambos factores contribuyen en un tumor a disminuir la respuesta al tratamiento y predisponen al paciente a tener metástasis (141).

La captación de glucosa (PET-TC) y la angiogénesis (TCp) son dos procesos biológicos independientes y no interrelacionados (142). Pese a ello se han encontrado correlaciones positivas entre la *SUVmax* de la PET-TC y los parámetros de la perfusión en el estudio de los nódulos pulmonares (143). Los parámetros de perfusión obtenidos en las neoplasias pulmonares en la TCp son útiles para predecir la respuesta precoz y el pronóstico tras el tratamiento (19, 144). Sirva como ejemplo el caso de los CPCNP (teniendo en cuenta que aquellos tumores con mayor vascularización son más sensibles a la quimioterapia): un reciente estudio mostró una

asociación entre la reducción de los parámetros del TCp tras el tratamiento y un aumento de la supervivencia, lo que invita a sustituir a la evolución clínica o morfológica de la masa en la TC por los parámetros de la TCp como principal método de evaluación de respuesta (144).

La TCp puede ponerse en práctica junto con la PET-TC, lo que proporciona una medida combinada de la perfusión y del metabolismo del tumor y ofrece un sistema novedoso de evaluación de la respuesta tumoral diferenciando la respuesta vascular de la celular (145).

Lo expuesto hasta ahora sobre la utilidad del TCp en el CP versa sobre la masa o el nódulo primario y resulta incierto sobre los ganglios mediastínicos. Partimos de la base de que la obtención de series de imágenes de los ganglios mediastínicos durante la administración del medio de contraste posibilita, mediante la aplicación de modelos matemáticos con software específico, cuantificar la perfusión en dichos ganglios (146). Pese a que ya existe una publicación al respecto, que concluye que la TCp no resulta útil para el objetivo que estudiamos, consideramos que no pueden tenerse en cuenta las deducciones extraídas debido a la metodología del estudio, puesto que no utiliza como *Gold Standard* la anatomía patológica (147).

En relación al estudio con TCp de adenopatías en otros territorios, en el contexto de la caracterización de la extensión de cáncer de otras localizaciones, la literatura publicada hasta la fecha presenta datos contradictorios. El grupo de autores encabezado por Liu publicó en 2007 un esperanzador estudio con 25 pacientes que mostraba diferencias estadísticamente significativas entre el Flujo sanguíneo (BF) de las adenopatías malignas axilares (determinadas por anatomía patológica y frente a las benignas) en el contexto del cáncer de mama (135). Por otra parte Bisdas *et al* no encontraron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros de perfusión de las adenopatías malignas frente a las benignas en el estudio del cáncer orofaríngeo o de cavidad oral de 77 individuos (148). Sin embargo, un grupo de autores polacos sí encontró relación entre la anatomía patológica de 293 adenopatías resecadas a 60 pacientes con cáncer orofaríngeo o de cavidad oral y los valores de la perfusión, puesto que las adenopatías malignas presentaron un

aumento significativo del volumen (BV), del flujo (BF) y de la permeabilidad capilar (PC) (137).

Al parecer, la perfusión y el metabolismo de la glucosa son discordantes en gran cantidad de tumores primarios, pero existe una correlación inversa en las adenopatías mediastínicas entre los valores de la PET con ^{18}F -FDG y el flujo y volumen sanguíneos. Esta información podría resultar muy útil en la planificación terapéutica y la evaluación pronóstica (149), aún siendo una conclusión extraída de un estudio realizado por el mismo grupo alemán que publicó la ausencia de relación entre los parámetros de la TCp y la anatomía patológica de las AM y con la que discrepamos por sus deficiencias metodológicas.

Descubrir el valor de la TCp en la estadificación mediastínica del CP es la idea inicial que llevó a desarrollar esta tesis. Quizás resulta más estimulante y práctico plantear el diagnóstico diferencial entre adenopatías infiltradas por neoplasia o ganglios libres de la misma ante un hallazgo radiológico de agrandamiento ganglionar mediastínico. Ello permitiría estadificar correctamente diferentes tumores de diversas localizaciones para orientar la decisión terapéutica con el fin de aplicar a cada caso el tratamiento más adecuado evitando iatrogenias y mejorando supervivencias.

1.7. UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA PTB-EBUS

1.7.1. HISTORIA Y CONCEPTO DE LA PTB-EBUS

En 1897, en Alemania, Gustav Killian describió por primera vez la forma práctica de realizar una broncoscopia (150). Tras ello, en EE.UU., la “broncoesofagología” se estableció firmemente gracias a Chevalier Jackson, de Filadelfia, quien dominó dicha disciplina hasta bien entrados los años cuarenta del siglo XX (151). En aquel entonces era habitual que la misma persona utilizase el broncoesofagoscopio rígido para examinar ambas estructuras, ya que las destrezas necesarias para manejar el instrumento no eran muy distintas para el esófago y para el árbol traqueobronquial. En el Encuentro Argentino de Broncoesofagología celebrado en 1949, Schieppati (152) describió por primera vez la toma de muestras de ganglios linfáticos mediastínicos con un broncoscopio rígido a través de la carina de la tráquea.

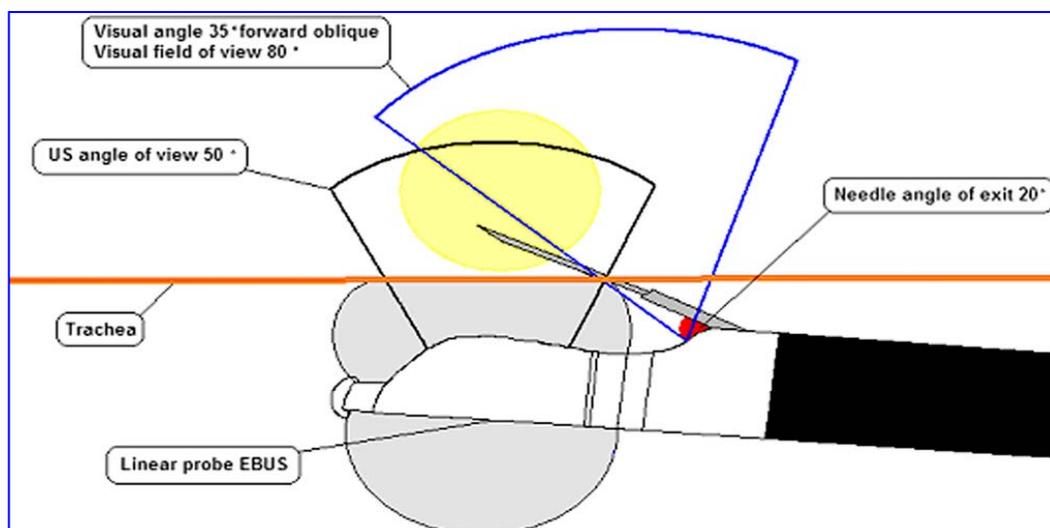
Ya en la era de la endoscopios flexibles la “broncoesofagología” quedó relegada a un segundo plano y dejó de utilizarse. La punción transbronquial aspirativa (PTA) a ciegas, con tipos de agujas apropiadas para los endoscopios flexibles como la aguja de Wang (153), se extendió a mediados de los años ochenta del siglo pasado, pero sigue estando infrautilizada. Tan sólo el 12% de los broncoscopistas estadounidenses la utilizan de forma sistemática y un 29% lo hace de forma ocasional (154, 155).

La técnica que Wiersema *et al* (156, 157) describieron por primera vez supuso un importante avance. Los autores comunicaron la realización de biopsias transesofágicas en los ganglios linfáticos mediastínicos guiadas en tiempo real por ultrasonidos con ecoendoscopios provistos de transductor lineal curvo. Éstos autores presentaron la nueva técnica como evolución de la realización de EBUS con sonda radial, ya descrita un año antes (158). Desde entonces, los instrumentos se han hecho cada vez más pequeños, hasta el punto de permitir su inserción en el árbol

traqueobronquial para realizar biopsias transbronquiales en tiempo real guiadas por ultrasonografía (159).

La Ultrasonografía endoscópica respiratoria lineal (EBUS) precisa de un broncoscopio especial que contiene en su extremo distal un transductor compuesto de múltiples elementos alineados en una superficie convexa. Para mejorar el contacto con la superficie de la pared traqueobronquial, existe la posibilidad de inflar un balón con agua que engloba al transductor. El transductor emite las ondas a 90° del eje longitudinal del broncoscopio y a una frecuencia de 7,5 MHz, que permite una penetración visual de hasta 5 cm. Éste broncoscopio dispone también de un pequeño haz de fibras ópticas con visión anterior oblicuada a 30° para poder visualizar la imagen endoscópica. En el interior del mango del instrumento se encuentra una videocámara con 3 CCD (Charge-Coupled Device) para la transmisión electrónica de la imagen, lo que le confiere la denominación de broncoscopio híbrido. La aguja es ecogénica gracias a un diseño de su superficie caracterizado por múltiples hoyuelos y tiene un calibre de 22 Gauge y una longitud máxima de 40 mm.

FIGURA 1.5. Ecobroncoscopio lineal con aguja de punción transbronquial.



La técnica se realiza con el paciente en decúbito supino, con sedación media y con anestesia local, quedando el paciente preparado en situación parecida a la reflejada a continuación:

FIGURA 1.6. Preparación del paciente para la PTB-EBUS.



Se introduce el ecobroncoscopio transoral y se pasan las cuerdas vocales hasta la carina principal. Se hincha discretamente el balón con agua (0,3 a 0,5 ml) y se rastrean sistemáticamente todas las estaciones ganglionares según los referentes anatómicos ya descritos, con un movimiento lento y rotatorio del transductor. Una vez localizadas las adenopatías a puncionar (FIGURA 1.7), se inserta el catéter con la aguja en su extremo en el canal del broncoscopio, se presiona contra la pared bronquial y se le hace penetrar con control ecográfico directo. Una vez confirmado que el extremo distal de la aguja está en el interior del ganglio (FIGURA 1.8), se realiza una leve presión negativa mediante una jeringa acoplada a la empuñadura de la aguja y se empiezan los movimientos repetidos de avance y retroceso dentro de la lesión, siempre con control visual. Finalmente se retira la aguja, se realiza la extensión de la muestra en una laminilla, se tiñe con Diff-Quick® y Papanicolaou, y se examina al microscopio.

FIGURA 1.7. Visión endoscópica y ecográfica con medición de un ganglio mediastínico.

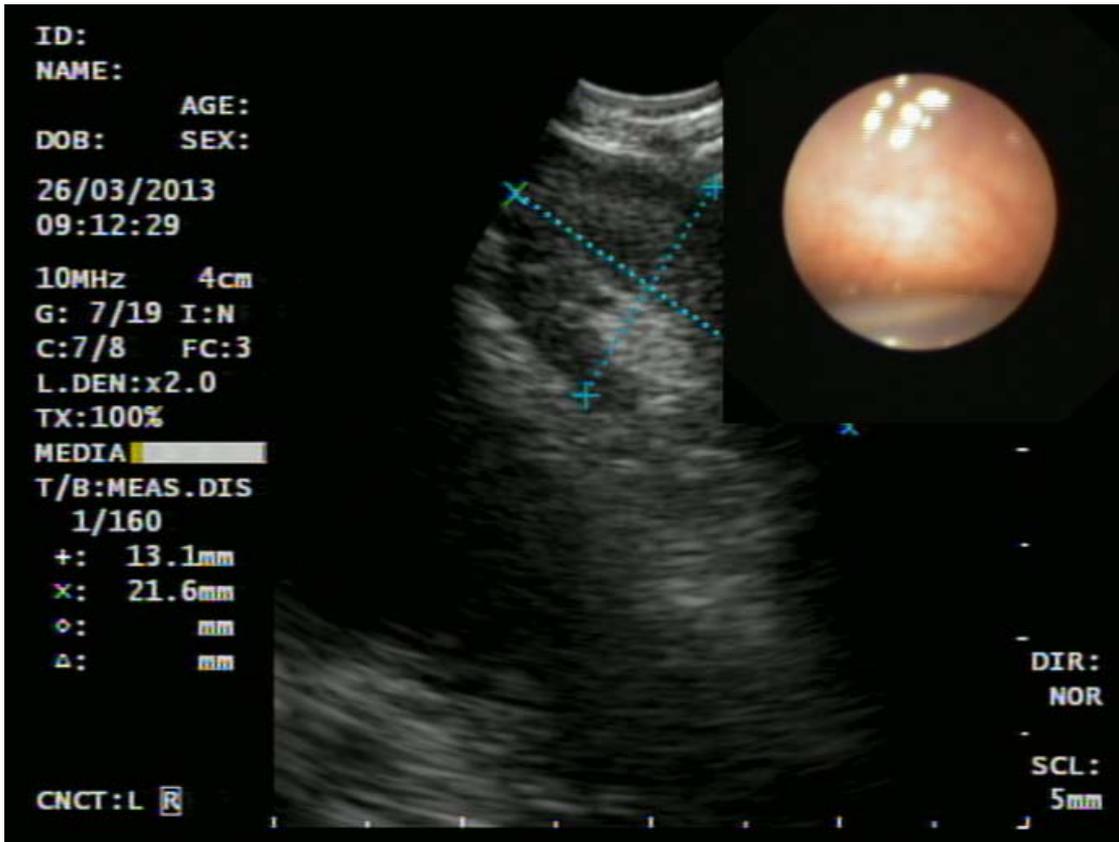


FIGURA 1.8. Visión ecográfica del momento de la punción de un ganglio mediastínico.



Se considera óptimo realizar 3 aspiraciones por adenopatía (160). Estudios recientes indican que deberíamos considerar negativo el resultado de la ecoendoscopia cuando no se evidencie malignidad después de 3 punciones con presencia de linfocitos en el examen citológico peroperatorio. Asimismo, si la muestra está contaminada, es necrótica, insuficiente o hemática, debería considerarse como indeterminada, y la negatividad para células malignas habría de confirmarse mediante técnicas quirúrgicas.

FIGURA 1.9. Muestra de punción transbronquial y extensión en seco.



Con la punción transbronquial guiada por eco se pueden alcanzar las estaciones mediastínicas altas (2R/2L, 3 y 4R/4L), la subcarínica (7) y las intrapulmonares hiliares (10R/10L) y las lobares (11R/11L) e incluso las estaciones 12R/12L como se describe en el nuevo mapa ganglionar (51). Una de las limitaciones de la PTB-EBUS es la ausencia de acceso a las áreas ganglionares mediastínicas 5, 8 y 9, a los tumores centrales paraesofágicos y a las metástasis en suprarrenales izquierdas, hígado y adenopatías abdominales (a diferencia de la EUS).

Debe tomarse muestra de todas aquellas adenopatías mayores de 5 mm en la visualización ecográfica y de todas aquellas que sean hipercaptantes en la PET-TC. Para evitar la contaminación de la muestra con posibles células malignas debe

procederse a la punción de aquellos ganglios que confieran a la estadificación un nivel N3 seguidos de los N2 y seguidos de los N1.

El “boom” de dicha técnica, la EBUS como la conocemos en la actualidad, se está produciendo en estos mismos instantes y por ello se prevé que estos avances conduzcan a un importante cambio en la estadificación del CP. La PTB-EBUS nos va a llevar a una estadificación real con todas las consecuencias que ello comportará en el futuro (20, 53).

1.7.2. VENTAJAS DE LA PTB-EBUS COMO HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA

A partir de la sospecha de neoplasia pulmonar que genera un cuadro clínico o una imagen radiográfica, el diagnóstico debe obtenerse mediante el método más sencillo disponible. Una vez establecido el diagnóstico, la diferenciación entre enfermedad extendida o limitada se hace por medios radiográficos (161). En el caso del CPCNP el diagnóstico y la estadificación deben realizarse con citohistología y, si es posible, de manera simultánea. La elección del método de diagnóstico dependerá del estadio que presente la supuesta enfermedad.

Distintas técnicas quirúrgicas y endoscópicas permiten obtener una muestra citohistológica de los ganglios mediastínicos e hiliares. Las técnicas quirúrgicas incluyen la mediastinoscopia cervical (VAM), la mediastinotomía anterior, la videotoracoscopia (VATSA) y las técnicas no convencionales, como la linfadenectomía mediastínica videoasistida (VAMLA) y la linfadenectomía mediastínica transcervical extendida (TEMLA).

A continuación se describen los rendimientos diagnósticos de las técnicas quirúrgicas de estadificación mediastínica del CP según distintas series.

TABLA 1.7. Rendimiento diagnóstico de las técnicas de estadificación quirúrgica del CP.
Adaptado de Toloza et al (162).

Exploración	Estaciones ganglionares	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Mediastinoscopia cervical	1-4, 7	67-92	100
Mediastinoscopia cervical extendida	5, 6	45-51	100
Mediastinoscopia anterior		63-86	100
Izquierda	5, 6		
Derecha	2, 4, 3a		
Videotoracoscopia		NE	NE
Izquierda	5-11		
Derecha	2, 4, 3, 7-11		

a: anterior; NE: no especificado

Por su parte, las técnicas endoscópicas obtienen muestra citológica por punción aspirativa con aguja fina (PAAF) (163-166). A partir de la punción PAAF, la punción transbronquial (PTB) puede realizarse de dos formas: a ciegas (punción transbronquial aspirativa [PTA]) o bien ecodirigida en tiempo real (endobronchial ultrasonography [PTB-EBUS]). La EBUS con punción dirigida ha demostrado ser más eficaz que la PTB convencional en la estadificación de regiones paratraqueales, sobre todo en el CPCNP candidato a cirugía con ganglios mediastínicos en la TC que sean menores de 1 cm (167, 168) y en la estadificación de neoplasias en estadio I con TC y PET negativos para AM (169).

El precursor de la EBUS fue la ecoendoscopia digestiva (EUS) y los primeros estudios al respecto ya mostraban su utilidad. En un estudio aleatorizado comparativo entre mediastinoscopia y EUS-PAAF sistemática, en 104 pacientes candidatos a cirugía se demostró que ésta última alternativa reducía el número de toracotomías innecesarias del 25 al 9% (170).

Tanto la PTB-EBUS como la EUS-PAAF de lesiones mediastínicas son técnicas seguras que pueden practicarse en régimen ambulatorio. Son procedimientos

complementarios al tener acceso a distintas regiones, siendo más aconsejable la PTB-EBUS para lesiones traqueales anteriores, subcarinales y traqueobronquiales y la USE-PAAF para las adenopatías inferiores y paraesofágicas. No se han descrito complicaciones importantes en la punción de adenopatías mediastínicas (171), tan solo en menos de 1% de los casos ha habido complicaciones menores pese al incremento progresivo de la cantidad de procedimientos. Tanto la PAAF transesofágica como la transbronquial guiada por ecografía se pueden realizar en tiempo real si se usa la sonda lineal.

Hace más de una década ya se vislumbraba la posibilidad de practicar estas dos técnicas de manera simultánea como paradigma de la estadificación del CP (172). La combinación de EUS-PAAF y PTB-EBUS permite un acceso complementario a todas las estaciones ganglionares mediastínicas, excepto la estación 6. La S de esta combinación es del 93%, con un VPN del 97%. Según los metanálisis más recientes dicha combinación conlleva una exactitud diagnóstica mayor que ambas técnicas por separado, siendo la exploración ideal en un futuro protocolo diagnóstico en los centros en que técnicamente se pueda realizar de manera simultánea (realizar una de ellas acto seguido a la finalización de la otra) (173). Ésta manera de actuar es la recomendada en las últimas Guías al respecto (174). Sin embargo, son distintas las corrientes que consideran innecesaria la EUS rutinaria en la estadificación del CP (175).

En los últimos años, los estudios realizados han ido confirmando la utilidad de la PTB-EBUS como técnica única empleada en el diagnóstico de la patología mediastínica, sobre todo en la estadificación del CP. Los distintos grupos de autores han ido reforzando la práctica de la PTB-EBUS con distintas publicaciones demostrativas de las virtudes de dicha técnica a lo largo del tiempo. A continuación en los próximos párrafos desglosaremos de manera cronológica dichas publicaciones al respecto de la estadificación del CP mediante PTB-EBUS.

Con el inicio de la práctica habitual de la PTB-EBUS, lo primero que llamó la atención a la comunidad científica fue su alta precisión diagnóstica para la estadificación ganglionar mediastínica pudiendo mantenerse incluso en ganglios de

diámetro < 1 cm. En el estudio de Hertz *et al* antes referenciado, que incluyó 100 pacientes con ganglios normales en la TC (diámetro menor entre 5 y 10 mm; media, 8,1 mm), se obtuvo una S del 92,3% y una E del 100%, con un VPN del 96,3% (168). En todos los casos se realizó control quirúrgico, mediante toracotomía (85%) o mediastinoscopia (15%). Incluso, en un segundo estudio con 100 pacientes con CP y PET con un mediastino morfometabólicamente normal, la PTB-EBUS tuvo una S del 89%, una E del 100% y un VPN del 98,9% en la detección de metástasis ganglionares (169).

Esta evidencia de mejoría en la exactitud diagnóstica respecto a las pruebas de imagen, llevó a que el interés por la estadificación broncoscópica del mediastino fuese *in crescendo*. Hasta tal punto que incluso, hace menos de 10 años, ya empezó a considerarse la posibilidad de que en un futuro próximo las técnicas ecodirigidas pudieran sustituir a las técnicas quirúrgicas (176).

Quedaban algunas dudas por resolver sobre todo en la determinación de la línea que marca la aplicación de terapias con intención curativa: a pesar de una evaluación prequirúrgica exhaustiva, la frecuencia de N2 detectados postcirugía era del 9% y la media de supervivencia global en esta población (de 35 meses) variaba según el tipo de resección (lobectomía o neumonectomía), número de estaciones afectadas (una o varias) y tratamiento con quimioterapia o radioterapia adyuvante (177). Éstas lagunas en el conocimiento sirvieron de acicate y estímulo para los neumólogos en la búsqueda del protocolo perfecto de estadificación del CP.

En ese momento (2009), para los expertos en el tema de nuestro país, la indicación de la PTB-EBUS podría establecerse en el estudio de adenopatías en las que la punción transbronquial aspirativa (PTA) no había sido diagnóstica, en los casos con ausencia de ganglios medistínicos en la TC (en los que la prevalencia de N2-N3 puede ser del 20%) o en tumores T1 con TC y PET negativo (prevalencia de N2-N3 positivo del 9%), en los que la punción dirigida por ecobroncoscopia podía incluso superar a la mediastinoscopia (178).

Dos meses después de éstas recomendaciones de los expertos se publicó el primer metaanálisis centrado en la estadificación del CP por PTB-EBUS, en el que se revisaron un total de 11 estudios que incluían 1.299 pacientes (179). La S global fue del 93% y la E global del 100%, con una prevalencia media de 53,2%. En el análisis por subgrupos destacó que la selección de pacientes con ganglios anormales por TC o PET, así como la disponibilidad de diagnóstico citopatológico inmediato, son factores independientes que incrementan la S global hasta valores de 94 y del 97%, respectivamente.

Hasta entonces no se habían publicado datos respecto a análisis de coste-efectividad. En 2010 se publicaron dos análisis económicos de diversas estrategias diagnósticas en la evaluación de la afectación tumoral mediastínica en el CP; en ambos casos se utilizó un software especializado basado en árbol de decisiones. Harewood *et al* (180) examinan el coste-efectividad de 7 variantes de técnicas diagnósticas mediastínicas en la estadificación de pacientes con carcinoma no microcítico y concluyen que la combinación de PTB-EBUS y PTE-USE es la estrategia más económica cuando la probabilidad de metástasis ganglionares es alta. Por otro lado Steinfort *et al* (181) comparan 4 estrategias diagnósticas en la estadificación mediastínica de pacientes con carcinoma no microcítico y adenopatías patológicas en la TC torácica o en la PET: PTB-EBUS con confirmación histológica de los resultados negativos, PTB-EBUS sin confirmación histológica de los resultados negativos, Punción Transbronquial Convencional (PTBC) y mediastinoscopia. El resultado final es que la estrategia más coste-efectiva es la PTB-EBUS sin confirmación histológica de los resultados negativos puesto que su realización puede ahorrar entre un 30 y un 56% de las mediastinoscopias (26).

Según esto, y en opinión del editor ejecutivo del Manual de Estadificación TNM de la IASLC (2009), la PTB-EBUS ofrece una estadificación mediastínica del CP casi completa, mínimamente invasiva, con una S y E similares a la mediastinoscopia y la mediastinotomía, con un VPN (variable según las series) aceptable y con un coste inicial inferior (para los pacientes y la sociedad), evitando toracotomías inútiles lo que conlleva ahorros adicionales y disminución de morbilidad (182). Según esto, el algoritmo más coste-eficaz y menos invasivo en pacientes con cáncer de pulmón

presuntamente quirúrgicos puede ser una estrategia en la que se utiliza secuencialmente la TC, la PTA (en ganglios visibles en la TC) y la PTB-EBUS (183).

Al respecto de otras utilidades diagnósticas añadidas a la ya comentada estadificación del CP, la PTB-EBUS se muestra como una técnica endoscópica esencial en el propio proceso diagnóstico del CP. Su utilización confirmó la sospecha clínica de CP en una quinta parte de los pacientes diagnosticados en los que la fibrobroncoscopia diagnóstica previa no había resultado confirmativa (57). Ya en el año 2000 un grupo de autores demostró la utilidad de la ecoendoscopia en el proceso diagnóstico y de estadificación simultánea del CP (184). Tras ello se demostró la utilidad de realizarla (rendimiento diagnóstico del 90%) consecutivamente a una broncoscopia sin trastornos evidentes (185). Además, la PTB-EBUS permite el abordaje de tumoraciones pulmonares próximas a la tráquea y los grandes bronquios y de los ganglios mediastínicos y lobares, a los que la enfermedad neoplásica puede haber diseminado, independientemente del tamaño de los mismos. La utilización de esta técnica posibilita alcanzar un diagnóstico en la mayoría de pacientes remitidos con este objetivo a Unidades especializadas, en los que otras técnicas diagnósticas no han obtenido resultado (186, 187).

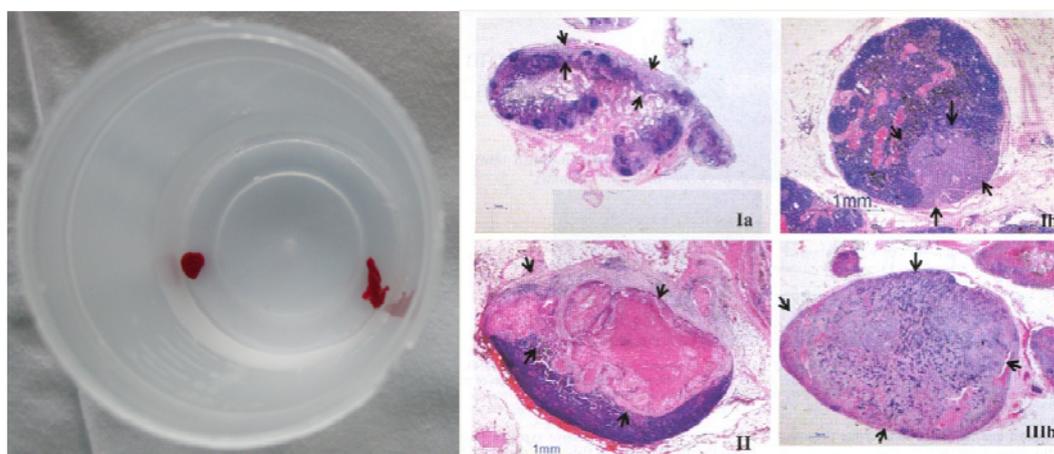
En relación o no con el estudio de casos sospechosos de CP no debe olvidarse que la PTB-EBUS se ha demostrado útil también en pacientes con otras patologías como sarcoidosis o linfomas así como en el estudio de adenopatías mediastínicas o hiliares de origen incierto (27).

Cabe destacar el incremento del rendimiento de la técnica que ofrece la presencia de un anatomopatólogo experto durante la misma. El hecho de que el patólogo realice una valoración *in situ* (ROSE) de todas las muestras minimiza la presencia de muestras no adecuadas y permite la realización de un diagnóstico y una estadificación *in situ* a medida que se extraen muestras de las estaciones ganglionares. Se consigue con ello minimizar el número de punciones, además de que el patólogo puede indicar la necesidad de un nuevo muestreo en el caso de que se precise realizar un “bloque celular” (FIGURA 1.10). Es factible realizar un bloque

celular en un elevado porcentaje de las muestras citológicas a partir del material coagulado aportado por la ecobroncoscopia (80).

El bloque celular puede formarse a partir del material de punción depositado sobre suero salino o tras dejar coagular el material. Ésta última técnica aumenta significativamente la efectividad diagnóstica sin alterar las características citomorfológicas de la muestra. El bloque celular mejora la capacidad para realizar técnicas de inmunohistoquímica, proporciona información adicional que contribuye a un mayor rendimiento diagnóstico y una mejor tipificación de las neoplasias y resulta de gran utilidad en el diagnóstico ecobroncoscópico de la afectación ganglionar por patología benigna. La mayor efectividad diagnóstica del bloque celular en patología benigna se debe a que al dejar coagular la muestra se concentra el material celular que aporta más características morfológicas, lo que ayuda al patólogo en el diagnóstico de enfermedades granulomatosas y linfomas.

FIGURA 1.10. Flóculo para bloque celular e histología obtenida con el mismo. Tomado de Kurimoto N *et al* (188)



Otra utilidad de la PTB-EBUS, recientemente demostrada por un metaanálisis en 2014, versa acerca del diagnóstico de metástasis mediastínicas de neoplasia extratorácicas (33). En la revisión de seis estudios que comprendían los datos de 533 pacientes se obtuvieron los siguientes resultados: Sensibilidad del 85% (IC del 95%: 80% a 89%), Especificidad 99% (IC del 95%: 95% a 100%), razón de verosimilitudes para un resultado positivo de 28,63 (IC del 95%: 11,51 a 71,22), razón de

verosimilitudes para un resultado negativo de 0,16 (IC del 95%: 0,12 a 0,21), Odds Ratio para diagnóstico global de 179,77 (IC del 95%: 66,29 a 487,50), área bajo la curva ROC de 0,9247 y exactitud diagnóstica de 0,8588. Según esto, por la evidencia recogida en estudios de moderada calidad, podemos afirmar que la PTB-EBUS revela un alto grado de exactitud diagnóstica para las metástasis mediastínicas de pacientes con neoplasias extratorácicas.

Resumiendo podemos decir que la PTB-EBUS es una técnica mínimamente invasiva, que sin requerir ingreso hospitalario y con un riesgo de complicaciones bajo (189, 190), consigue una sensibilidad y especificidad superiores al 90%. Resulta equivalente a la mediastinoscopia y claramente superior a la tomografía por emisión de positrones, cuando el muestreo mediastínico durante la técnica es suficientemente amplio para obtener muestras representativas de los ganglios paratraqueales derechos, izquierdos, y subcarinales (191). El estudio español reseñado de Sanz-Santos *et al* (uno de los grupos más activos en el mundo en la investigación con EBUS) confirmó que la proporción de pacientes a los que se practicó cirugía con intención radical en que la estadificación postquirúrgica evidenció enfermedad extendida al mediastino fue muy similar a la hallada en series en las que la mediastinoscopia fue la técnica utilizada para la estadificación (12%) (55). Se corrobora, pues, lo adecuado de esta forma no quirúrgica de evaluar la extensión del CP con la ventaja añadida de simplificar el procedimiento evaluativo una vez establecido el diagnóstico.

1.7.3. PAPEL DE LA PTB-EBUS EN LOS ACTUALES PROTOCOLOS DIAGNÓSTICOS DEL CÁNCER DE PULMÓN

Ya se ha comentado previamente la importancia de una correcta clasificación patológica tumoral y ganglionar en el CP para proporcionar un pronóstico, indicar el tratamiento definitivo y adyuvante y llevar a cabo comparaciones en estudios clínicos. De entre los diversos abordajes posibles para la obtención de muestra citohistológica (PTA, EUS-PAAF, PTB-EBUS, mediastinoscopia, MEDCE, VAMLA o TEMPLA), la SEPAR recomienda escoger la técnica en función de la propia experiencia,

prevaleciendo siempre la más coste-efectiva, menos invasora y con menor demora. Teniendo en cuenta el rendimiento diagnóstico que ofrece cada técnica (TABLA 1.6), cada centro debería planificar la secuencia de posibles pruebas a realizar en función de su disponibilidad local, de modo que el comienzo del tratamiento se demore lo menos posible (69).

TABLA 1.8. Rendimiento diagnóstico de diversas pruebas invasivas de estadificación del CP. Adaptado de Sánchez de Cos *et al* (69).

TÉCNICAS	S (%)	E (%)	VPN (%)	VPP (%)	Exactitud (%)	Prevalencia (%)
• PTA a ciegas	78	99	-	-	-	75
• PTB-EBUS lineal	79-95	99-100	86-99	100	97-98	53,2
• EUS-PAAF	78-87	96-98	73-83	97-99	-	61
• MED	86	100	90	100	94	36
• MEDCE (para CP izquierdo)	62-83	100	89-97	100	91-98	-
• VAMLA	100	100	100	100	100	-
• TEMLA	96	100	97	100	98	-

PTA: Punción transbronquial; **PTB-EBUS:** Punción transbronquial por EBUS, **EUS-PAAF:** Punción por ecoendoscopia digestiva; **MED:** Mediastinoscopia; **MEDCE:** Mediastinoscopia cervical extendida; **VAMLA:** linfadenectomía mediastínica asistida por vídeo; **TEMLA:** linfadenectomía mediastínica transcervical extendida

Hemos comentado también que en varios estudios se ha demostrado que la combinación de técnicas relativamente recientes, como PET-TC y las técnicas ultrasonográficas endoscópicas con punción aspiración en tiempo real mejoran el proceso diagnóstico y de estadificación mediastínica, consiguiendo evitar pruebas diagnósticas más agresivas y costosas como los diversos procedimientos de exploración quirúrgica del mediastino (EQM), como la mediastinoscopia, la mediastinostomía y la videotoracosopia (189). Por este motivo diversas sociedades científicas y expertos en el tema han publicado algoritmos en los que se incluyen ya estas técnicas en la evaluación inicial de los pacientes con sospecha de CP (27, 55, 69, 118, 178, 192). Cronológicamente dichos algoritmos han ido sufriendo un proceso de simplificación progresiva atravesando distintas etapas: desde especificar cada proceso por estadios, pasando por crear bloques de grupos de estadios, hasta

especificar sólo aquellos casos en que es extremadamente seguro remitir al paciente a cirugía curativa sin pasar por la estadificación histológica por PTB-EBUS.

Con el paso del tiempo se ha ido evolucionando en el estudio del proceso de estadificación del CP para lo que ha sido clave la detección de sus puntos débiles: tamaño y localización de la masa y especificación de la N. Por ejemplo, y con respecto a la T, en un metaanálisis reciente de pacientes T2 (193) se encontró un VPN de la PET-TC de 94% en tumores menores de 3 cm de diámetro mientras que resultó de 89% en aquellos tumores mayores de 3 cm, hecho que fue confirmado en otro estudio español (194). Estos valores aún son peores (92% en tumores menores de 3 cm y 85% en mayores de 3 cm) si la localización del tumor es periférica (tercio externo del pulmón). Junto a ello, Lee *et al* (195), observaron una prevalencia de N2 patológicas de 2,9% en tumores periféricos y 21,6% en tumores centrales en pacientes estadificados con pruebas de imagen como Estadio I (TC y PET-TC negativos para afectación mediastínica).

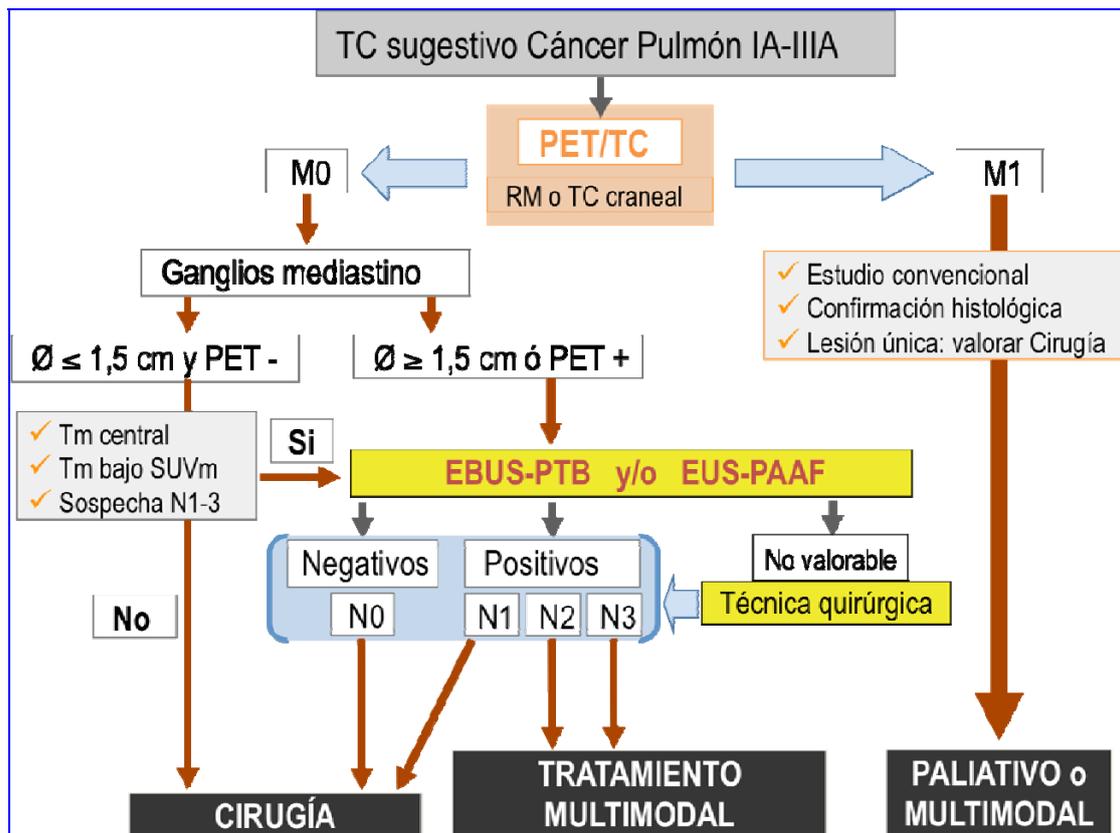
Por todo ello, las nuevas Guías Europeas de estadificación mediastínica (basadas en los diversos estudios recientes) recomiendan omitir la estadificación histológica solamente en aquellos pacientes con tumores periféricos, menores de 3 cm y sin evidencia de afectación mediastínica en TC y PET-TC. Además insisten en que, todos aquellos tumores mayores de 3 cm, especialmente los adenocarcinomas con alta captación de FDG, deben ser estadificados histológicamente (119).

Así pues, hoy en día todos los pacientes con sospecha o hallazgo radiológico compatible con CP se realizan una TC (aunque la última tendencia es incluirla directamente dentro de la PET-TC) que especifica el tamaño y localización de la masa y la afectación de estructuras adyacentes (caracterización de la T de la clasificación TNM). Entonces se inicia la fase de obtención de muestra para diagnóstico anatomopatológico (e incluso molecular), proceso para el que se suele emplear la broncoscopia (que también caracteriza la T del TNM), la PAAF (o mejor biopsia) transtorácica (en tumores periféricos) u otras técnicas utilizadas con menos frecuencia (toracoscopia, toracotomía y PTB-EBUS). Junto a esa caracterización histológica, y simultáneamente a ello, todos los pacientes se realizan una PET-TC para

confirmar o descartar metástasis (caracterización de la M de la clasificación TNM). Queda en el alero (y suele ser lo último cronológicamente) la caracterización de la N del TNM. En muchos casos la TC y la PET-TC dan pistas al clínico de dicha posible afectación pero, como hemos relatado previamente, sin la exactitud necesaria para tomar la decisión correcta con fiabilidad meridiana por lo que se hace necesario la obtención de material ganglionar mediante, normalmente, la PTB-EBUS.

Sirva como resumen del proceso descrito la FIGURA 1.11 adaptada de la Normativa SEPAR (69) donde se puede observar que ante la más mínima duda de afectación mediastínica por el proceso neoplásico se procede a PTB-EBUS.

FIGURA 1.11. Protocolo actual de estadificación del CP. Adaptado de Sánchez de Cos *et al* (69)



1.8. PAPEL DE LA PET-TC Y LA PTB-EBUS (y la TCp) EN LOS FUTUROS PROTOCOLOS DIAGNÓSTICOS DEL CÁNCER DE PULMÓN

Hasta hace unos años se pensaba que, utilizando las técnicas clásicas y accesibles a la mayor parte de los neumólogos y centros, se podía diagnosticar y estadificar correctamente al 75% de los pacientes dada la alta incidencia de diagnósticos en estadios avanzados. Sin embargo, el desarrollo de las nuevas técnicas endoscópicas capaces de proporcionar un diagnóstico de certeza citohistológico, mínimamente invasivas y con óptima relación coste-efectividad, obligó a reformular los algoritmos de la estadificación mediastínica de los pacientes afectados de un CPCNP. Gracias a la última clasificación TNM de 2009 y a dichas nuevas técnicas diagnósticas (PTB-EBUS), sin duda, se mejorará la precisión de las clasificaciones venideras. Por ello, debemos confiar en que consigamos disminuir esa alta incidencia de diagnósticos en estadios avanzados.

Al igual que Romijn *et al* (196), creemos que estas técnicas deben estar centralizadas en determinados hospitales que atiendan un número suficiente de pacientes para asegurar su coste-efectividad. En los ejemplos de protocolos actuales que pueden verse en el Anexo 5 (ordenados cronológicamente), la TC es la exploración basal mientras que las decisiones giran en torno a una *Exploración Guía* (bien PET-TC, bien PTB-EBUS vs mediastinoscopia). Ésta *Exploración Guía* va dirigiendo el caso hacia otras exploraciones o actitudes terapéuticas según va estadificándose. Sin embargo, en muchas ocasiones ésta *Exploración Guía* suele ser poco accesible por encontrarse en hospitales de tercer nivel o por la lista de espera relativa (puesto que todo el proceso diagnóstico o de estadificación debe hacerse en menos de un mes según los estándares de calidad).

En todo caso debemos tener en cuenta que, ante la aparición de síntomas que motivan una consulta al sistema de salud y llevan a establecer una sospecha diagnóstica de CP, una derivación precoz a la consulta especializada de referencia para proceder al estudio diagnóstico y la estadificación de la enfermedad ha

demostrado tener un efecto positivo sobre la supervivencia cuando el estadio del CP es inicial (197). Como indican las Guías internacionales, nunca se debe demorar el proceso y debe iniciarse el tratamiento en los dos meses inmediatos de la primera visita, pese a que, en un principio, el tratamiento precoz del CP no demostró asociarse a una mejora de la supervivencia en diversos estudios centrados en el análisis del tiempo transcurrido desde la primera visita hospitalaria hasta el diagnóstico y el tratamiento quirúrgico de la enfermedad (198). Ésta falta de efecto se ha considerado, en cierto grado, influida por el hecho de que los pacientes con enfermedad avanzada acceden al tratamiento antes que aquellos con estadios precoces (199). Sin embargo, el efecto de la intervención precoz se manifiesta como positivo únicamente en las fases más iniciales de la enfermedad como mostraron Buccheri *et al.* Éste grupo de autores observó una peor supervivencia en los pacientes con un mayor tiempo transcurrido entre el primer síntoma y el envío al especialista de referencia, teniendo en cuenta que el tiempo de duplicación del CPCNP (el de mayor prevalencia) está estimado en 4 meses (200). Diferenciar a aquellos pacientes con estadios precoces de aquellos con estadios avanzados es labor del equipo multidisciplinar que hoy en día atiende a estos enfermos con el objetivo de ofrecer tratamientos curativos (cirugía y según recientes estudios SBRT: Stereotatic Body Radiotherapy) (201, 202) a aquellos casos que puedan beneficiarse de los mismos. El límite entre dichos estadios lo marca el grado de afectación mediastínica y es donde existen disyuntivas en los protocolos según el acceso a las exploraciones complementarias.

La posibilidad de una exploración ecoendoscópica global del mediastino en un futuro algoritmo de estadificación del CP debería considerar una exploración previa que permitiese seleccionar adecuadamente al grupo de pacientes a estudiar. El alto valor predictivo negativo de la PET-TC, y su capacidad para diagnosticar metástasis a distancia, apoyaría la decisión de tomar esta técnica como filtro previo. De éste modo, los pacientes con ausencia de metástasis en la PET-TC deberían ser estadificados por PTB-EBUS con intención de ser remitidos a terapias curativas.

Por ello, en centros de referencia como el nuestro (CHPCs), sería necesario

disponer de la PET-TC y las técnicas ecográficas endoscópicas ya que, como demuestran los metaanálisis recientes (111), dichas técnicas presentan un alto rendimiento diagnóstico para benignidad o malignidad junto con una gran seguridad del procedimiento.

Siguiendo las premisas que la SEPAR (que recomienda escoger la técnica en función de la propia experiencia, prevaleciendo siempre la más coste-efectiva, menos invasora y con menor demora), lo ideal sería disponer de PTB-EBUS, que pudiera hacerse de manera accesible y rápida por un equipo de expertos, en todos los centros en los que se diagnostique y trate a estos pacientes. Hoy en día esta necesidad está lejos de ser la realidad, y más sabiendo que la diferencia de pronóstico está limitada por la afectación de las diferentes localizaciones ganglionares. El nuevo mapa ganglionar junto con las linfadenectomías completas en las cirugías (incluyendo los casos con supuesta ausencia de afectación ganglionar) proporcionarán gran cantidad de información que en el futuro nos servirá para disponer de una mayor precisión en la estadificación. Es en este contexto donde mayor sentido tiene el presente estudio, de manera que se debe identificar con la mayor exactitud posible a los pacientes subsidiarios de tratamiento curativo a la vez que evitar actitudes agresivas y costosas en aquellos casos que no se vayan a beneficiar de ellas.

Quizás la TCp pueda especificar algo más aquel tipo de paciente con CP que precise (o no precise) PTB-EBUS, resultando útil para evitar iatrogenias y costes y, quizás, colaborando a un aumento de la supervivencia global del CP.

Veamos, pues, si este estudio ayuda a resolver éstos interrogantes.

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La valoración diagnóstica de los pacientes con sospecha de patología mediastínica maligna realizada mediante Tomografía Computarizada de Perfusión (TCp) es más exacta que la realizada por Tomografía por Emisión de Positrones combinada con Tomografía Computarizada (PET-TC), tomando como referencia la Anatomía Patológica de los ganglios mediastínicos obtenida por Cirugía o por Ecobroncoscopia (PTB-EBUS).

3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

3.1. OBJETIVO PRINCIPAL

- Determinar la exactitud como test diagnóstico de la TCp en el estudio de los enfermos con sospecha de patología mediastínica maligna comparándolo con los resultados de la PTB-EBUS.

3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Analizar la exactitud diagnóstica de la TCp en el estudio de las adenopatías mediastínicas sospechosas de malignidad para el proceso de estadificación del CPCNP y otros tipos de cáncer y para la elección de la decisión terapéutica adecuada.
- Analizar la exactitud diagnóstica de la PET-TC en el estudio de las adenopatías mediastínicas sospechosas de malignidad para el proceso de estadificación del CPCNP y otros tipos de cáncer y para la elección de la decisión terapéutica adecuada.
- Comparar la exactitud diagnóstica de la TCp con la de la PET-TC en el estudio de las adenopatías mediastínicas sospechosas de malignidad para el proceso de estadificación del CPCNP y otros tipos de cáncer y para la elección de la decisión terapéutica adecuada utilizando el punto de corte estándar utilizado en el Servicio de Medicina Nuclear del CHPCs.
- Comparar la exactitud diagnóstica de la TCp con la de la PET-TC en el estudio de las adenopatías mediastínicas sospechosas de malignidad para el proceso de estadificación del CPCNP y otros tipos de cáncer y para la elección de la decisión

terapéutica adecuada utilizando el punto óptimo de corte que nos proporciona el modelo de regresión ajustado con nuestros datos.

- Diseñar un protocolo que incluya el uso óptimo de la PET-TC y de la TCp en el proceso diagnóstico de los ganglios mediastínicos sospechosos de malignidad y en el proceso diagnóstico y de estadificación del CP orientado a la elección del tratamiento más adecuado.

4. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

4.1.1. DISEÑO

Estudio observacional abierto, descriptivo y analítico de una cohorte prospectiva.

El estudio fue apoyado por la Fundación de la Comunidad Valenciana Hospital Provincial de Castellón, quien aportó fondos para sufragar el análisis estadístico de los datos.

4.1.2. ÁMBITO

Unidad de Neumología del Servicio de Medicina Interna del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón: hospital de referencia de Oncología de la provincia de Castellón.

4.1.3. POBLACIÓN

4.1.3.1. *Criterios de Inclusión*

- ✓ Pacientes con diagnóstico radiológico de Adenopatías Mediastínicas o pacientes con lesión intratorácica sospechosa de malignidad y susceptible de cirugía curativa a expensas de la caracterización de los ganglios mediastínicos (visibles o no radiológicamente).

- ✓ Pacientes que precisen una decisión diagnóstica que conlleve recibir tratamiento quirúrgico, quimioterápico, radioterápico o combinado.
- ✓ Pacientes con ECOG performance status 0-1.
- ✓ Pacientes con expectativa de vida mayor de 3 meses.
- ✓ Pacientes con adecuada función hematológica, hepática y renal.
- ✓ Pacientes capaces de entender los requerimientos del estudio y firmar el consentimiento informado.

4.1.3.2. Criterios de exclusión

- ✓ Pacientes con enfermedad metastásica comprobada no susceptible de cirugía curativa.
- ✓ Pacientes con contraindicación a la administración de medio de contraste yodado intravenoso: alergia al contraste yodado e hipertiroidismo no tratado.
- ✓ Pacientes en el primer trimestre de embarazo.
- ✓ Pacientes que hayan recibido tratamientos con Qt o Rt mediastínica en los 6 meses previos a su inclusión en el estudio.

4.1.4. MUESTREO

Consecutivo de todos los pacientes de los que se obtuvo el consentimiento informado. Se inició en junio de 2013 y finalizó en agosto de 2015, ambos inclusive.

4.1.5. TIEMPO DE SEGUIMIENTO

Los pacientes fueron seguidos desde el momento de sospecha de neoplasia pulmonar sin metástasis extratorácica o de aumento de tamaño (en TC) o hipercaptación (en PET-TC) de las AM hasta que recibieron un tratamiento o actitud terapéutica.

4.1.6. VARIABLES

4.1.6.1. Método de recogida de datos

Los pacientes incluidos en el estudio se identificaron con el empleo de una base de datos de registro de cáncer recogida de forma prospectiva. Se obtuvieron datos demográficos, clínicos y anatomopatológicos de cada paciente a partir de los registros de la historia clínica, de la exploración física y de las exploraciones complementarias que se fueron realizando.

4.1.6.2. Variables independientes

- Previo al inicio del estudio:

- Variables sociodemográficas.
- Antecedentes patológicos.
- Estado general (Performance status según ECOG).
- Tamaño y localización de la masa y los ganglios mediastínicos en TC o PET-TC.

- Durante el estudio:

- Variables PET-TC (SUVmax), TCp (BV, BF, TTM, TTP y PC) y PTB-EBUS (Tamaño y Anatomía Patológica de las AM) antes del tratamiento (rango de 1 a 10 días): dichas variables se detallan en apartados posteriores.
- Histología de las lesiones a estudio (AM y masas).

- Al final estudio:

- Clasificaremos a los pacientes según los estadios TNM de la 7ª edición de la clasificación según la TC convencional, la PET-TC, la TCp, y la PTB-EBUS (o TNMp por cirugía) (203), utilizando para ello el nuevo mapa ganglionar para la estadificación TNM (51) en todas las herramientas diagnósticas.

4.1.6.3. Variables de resultado

Para el ajuste de los modelos de regresión logística de la TCp se empleó como variable de resultado el diagnóstico anatomopatológico de las AM en forma de variable binaria (positivo vs negativo) que clasificaba a los pacientes en función de la extensión mediastínica de su enfermedad neoplásica.

Para el estudio de la exactitud de la TCp (objetivo principal) y su comparación frente a la PET-TC, se empleó como patrón oro una variable de resultado binaria que clasificaba a los pacientes en función de su adecuación al tratamiento correcto. Se considera tratamiento correcto al dirigido según los resultados de la anatomía patológica mediastínica.

4.1.7. MEDICIONES: PROCEDIMIENTO DIAGNÓSTICO

El Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón es un Hospital Universitario de referencia para la Oncología en su área de influencia. En la provincia de Castellón viven en la actualidad 620.000 habitantes aproximadamente, que acuden a nuestro Hospital en caso de existencia de problemas neoplásicos. Disponemos en el centro de PET-TC y TCp pero no de Ecobroncoscopio por lo que remitimos a los pacientes que necesitan dicha técnica al hospital de referencia (H.U. y P. La Fe de Valencia).

Todos los pacientes con sospecha clínica de cáncer de pulmón o Adenopatías Mediastínicas fueron evaluados inicialmente por un neumólogo, que indicó las exploraciones diagnósticas a realizar. El estudio diagnóstico incluyó una estadificación convencional basada en la revisión de la historia clínica, la exploración física y los resultados de la TC de tórax y abdomen superior, la broncoscopia y/o la biopsia guiada por TC. Algunos casos fueron remitidos al neumólogo ante el hallazgo de AM en la PET-TC. La TC de tórax y hemiabdomen superior se realizó usando de forma indistinta uno de los dos TC multidetector disponibles e el Servicio de Radiodiagnóstico del CHPCs (*Somatom Sensation 16* y *Somatom Definition Flash*; *Siemens Healthcare*, Erlangen, Germany). Se utilizó el mismo protocolo para todos los pacientes, con reconstrucciones axiales de 2 mm de grosor de corte, sin separación entre ellos, desde la región supraclavicular hasta las crestas ilíacas. Se adquirieron en inspiración máxima, iniciando la exploración a los 55 segundos desde el comienzo del contraste intravenoso. En todos los casos se administraron 100 ml de Iohexol (300 mg I/ ml) a una velocidad de 3 ml/s.

Según lo establecido en las guías internacionales, en todos los pacientes considerados candidatos a un tratamiento curativo (sin enfermedad metastásica obvia en la TC y sin ninguna comorbilidad que contraindicara un tratamiento radical) se realizó una FDG-PET-TC. Todas las exploraciones de PET-TC fueron interpretadas mediante análisis visual y semicuantitativo. En el análisis visual, se consideró que la PET-TC era positiva si la captación de la lesión era superior a la captación mediastínica de fondo. El análisis semicuantitativo se basó en el valor de captación estandarizado (SUVmax: *Standardized Uptake Value*) en la región de interés. Los valores SUV superiores a 3 en el área de la lesión se consideraron positivos. Cuando no había concordancia entre el SUV y el análisis visual, se utilizaba el contexto clínico del paciente para la toma de la decisión final respecto a una lesión positiva o negativa.

Todos los casos fueron evaluados entonces por un equipo multidisciplinar (Comité de Tumores de Tórax del CHPCs) formado por neumólogos, radiólogos torácicos, especialistas de medicina nuclear, anatomopatólogos, cirujanos torácicos,

oncólogos radioterapeutas y oncólogos médicos, para la toma de decisiones terapéuticas.

Si se sospechaba una afectación mediastínica en la TC o la PET-TC, se realizaba una TC de perfusión (TCp) mediastínica como se detalla más adelante. Dado que todos los casos fueron diagnosticados de un proceso susceptible de tratamiento curativo en función de la afectación mediastínica (a descartar extensión mediastínica de neoplasia activa, oculta o no, o sospecha de recidiva tumoral previa), a todos ellos se les realizó una biopsia de los ganglios linfáticos mediastínicos mediante aspiración por punción transbronquial guiada por ecografía endobronquial (PTB-EBUS). Si la PTB-EBUS se consideraba no evaluable (sin representación de células linfoides después de al menos 3 pases de la aguja), se realizaba una mediastinoscopia. Los pacientes con ganglios linfáticos mediastínicos confirmados histopatológicamente (positivos o negativos) fueron clasificados según los estadios TNM de la 7ª edición de la clasificación de 2009. Aquellos con indicación terapéutica quirúrgica fueron tratados con cirugía, que incluyó una disección sistemática completa y bilateral de los ganglios hiliares y mediastínicos (linfadenectomía completa) con análisis histopatológico de los mismos. La cirugía se practicó en el centro de referencia (Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia) y según los estándares habituales. La gran mayoría de los pacientes quirúrgicos, aunque no todos, tenían PTB-EBUS previa.

El estadio clínico tras la realización de la TC, de la FDG-PET-TC, de la TCp y de la PTB-EBUS, así como el estadio patológico postquirúrgico se definió según la séptima edición del Manual de Estadificación del Cáncer del American Joint Committee of Cancer (2009) (204). Para la estadificación, en el caso de los CPCNP, se utilizó también la 7ª Edición de la clasificación TNM válida en ese momento, definiendo como localizados los estadios IA, IB, IIA y IIB, regionales los IIIA y IIIB y diseminado el estadio IV (28). Se recogió también la información acerca del cambio de decisión terapéutica como consecuencia de la información aportada por cada una de las exploraciones.

En este estudio, a efectos de tratamiento y tras lo expuesto en el apartado 1.4 (*Tratamiento del cáncer de pulmón según la estadificación*), consideraremos estadios TNM del CPCNP susceptibles de tratamiento curativo los estadios I a IIIA y estadios sin posibilidad de tratamiento curativo (y por ello susceptibles de tratamiento paliativo) los estadios IIIB y IV.

4.1.7.1. Metodología y mediciones de la PET-TC

Para la realización del estudio PET-TC se ordenó a los pacientes ayuno de al menos 6 horas. Previamente a la inyección del radiotrazador se determinaron los niveles de glucemia, considerando como adecuada una concentración de glucosa menor o igual a 140 mg/dl. Las imágenes se adquirieron a los 60 minutos de la administración intravenosa de una dosis de 3,7 MBq (0,1 mCi)/Kg de peso de ¹⁸F-FDG incluyendo desde la cabeza (vértex) hasta el tercio proximal del muslo.

La PET-TC se llevó a cabo con un tomógrafo de cuerpo completo Siemens Biograph 6 True Point True HD (47 planos; 168 x 168; vóxeles 1,95 x 1,95 mm). La duración de la adquisición de las imágenes PET fue de 3 minutos/cama (bed), empleándose el método OSEM de reconstrucción 3D iterativa, con 4 iteraciones y 8 subconjuntos, con una FWHM de 5,0 mm, y utilizando un filtro Gaussian para obtener un grosor de corte de 3 mm. Tras la valoración inicial de las imágenes obtenidas, en los casos considerados como dudosos, se efectuó una adquisición más tardía entre 2 y 3 horas tras la inyección del radiofármaco (dual point time).

Los parámetros de adquisición de la TC para corrección de atenuación fueron 130 Kv y 85 mA, obteniéndose cortes de un grosor de 2,5 mm. La reconstrucción se realizó con un algoritmo de retroproyección filtrada.

Para la denominación del nivel ganglionar mediastínico posiblemente afecto de imagen se ha utilizado el nuevo mapa ganglionar unificado (51), considerándose como patológico cualquier foco con captación superior a la actividad del fondo vascular mediastínico. Se realizó además un análisis semicuantitativo mediante el cálculo del índice SUV máximo (*Standardized Uptake Value; SUVmax*) tanto del tumor

primario como de la posible afectación adenopática, empleando para ello una región de interés en forma de elipsoide de tamaño y localización ajustada al área de incremento de captación.

El análisis de la exploración lo realizó un médico nuclear con gran experiencia en la técnica puesto que se dedica profesionalmente al análisis de exploraciones de PET y PET-TC desde la implantación de las mismas en la Comunidad Valenciana. El evaluador era ciego para los datos del paciente (excepto la edad y el sexo).

Aunque cada centro debe disponer de su punto de corte límite adecuado a su entorno (69), se suele utilizar como punto de corte para considerar patología una *SUVmax* mayor de 3 para la estadificación mediastínica (205). En el Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón y, por ende en éste estudio, hemos considerado patológica un ganglio mediastínico con una captación *SUVmax* mayor de 3.

4.1.7.2. Metodología y mediciones de la TC de perfusión

Para la realización de la TC de perfusión mediastínica (TCp) se siguió el procedimiento técnico marcado por las Guías Internacionales de Consenso TCp referido en la bibliografía (19, 130).

➤ Equipo de TC:

La adquisición de imágenes se realizó con un equipo de TC multidetector de doble fuente de 2ª generación y 128 detectores (Somatom Definition Flash; Siemens Healthcare, Forchheim, Alemania), utilizando una tecnología helicoidal 4D adaptativa, que permite obtener información cuantitativa 3D de la perfusión de los tumores pulmonares. Esta evaluación cuantitativa es automática e incluye la totalidad del tumor y los ganglios mediastínicos. La adquisición helicoidal 4D adaptativa facilita el análisis de las imágenes al verse menos influenciada por los movimientos respiratorios del paciente. Consiste en realizar una adquisición helicoidal con movimiento bidireccional en el eje z sobre el rango de interés. Este desplazamiento

consigue la resolución temporal suficiente para el estudio de perfusión adquiriendo en ambos sentidos del eje z (movimiento de ida y vuelta), siendo suficientemente suave como para no provocar movimientos del paciente durante la adquisición. Sus características principales son la alta frecuencia temporal de adquisición y la amplia cobertura en el eje Z. Debido a que el tiempo total de la espiral 4D adaptativa era de 45,5 segundos y no era posible realizarla en apnea, se instruyó a los pacientes para que respiraran de forma tranquila. Igualmente, para evitar movimientos respiratorios excesivos, se utilizó una cincha alrededor del tórax.

Con el fin de reducir al máximo la dosis de radiación efectiva, se limitó en todo lo posible el rango de cobertura a la zona de interés del estudio, programando la hélice de perfusión en el topograma antero-posterior del tórax. Dado que todos los pacientes tenían un TC de estadificación previo, se revisaron las imágenes para incluir el área precisa de estudio en el TCp. La disminución de la dosis de radiación efectiva también se consiguió retrasando el inicio de la adquisición 5 segundos con respecto al inicio de la inyección de contraste iv. A pesar de este decalaje, se adquirirían un número suficiente de fases antes de que el contraste llegara al compartimento intravascular.

Los distintos parámetros de adquisición del TCp se presentan en la Tabla 4.1.

➤ Administración de contraste intravenoso:

El medio de contraste yodado utilizado fue el Iodixanol (Visipaque®: GE Healthcare A.S., Noruega), 320 mg/ml. Es un contraste isosmolar y con nefrotoxicidad muy baja (206). La cantidad de yodo administrada en cada paciente fue de 16 mg. Para ello se utilizó una bomba inyectora Ohio Tandem™ CT (Ulrich medical, Ulm, Alemania). Tras canalizar una vena antecubital con un Abbocath-T Insyte® nº 20 G, se administró de forma consecutiva 50 ml de contraste iv a una velocidad de 5 ml/s, seguidos de 50 ml de suero salino fisiológico a la misma velocidad. Este régimen de administración consigue inyectar todo el contraste en 10 segundos, permitiendo una elevada densidad en las imágenes de TC y con un tiempo hasta su máxima densidad corto, facilitando una adecuada ventana de tiempo para la adquisición del estudio de

perfusión. El suero salino fisiológico consigue la utilización efectiva de toda la cantidad de contraste y compacta el bolo, ayudando a una adecuada biodistribución.

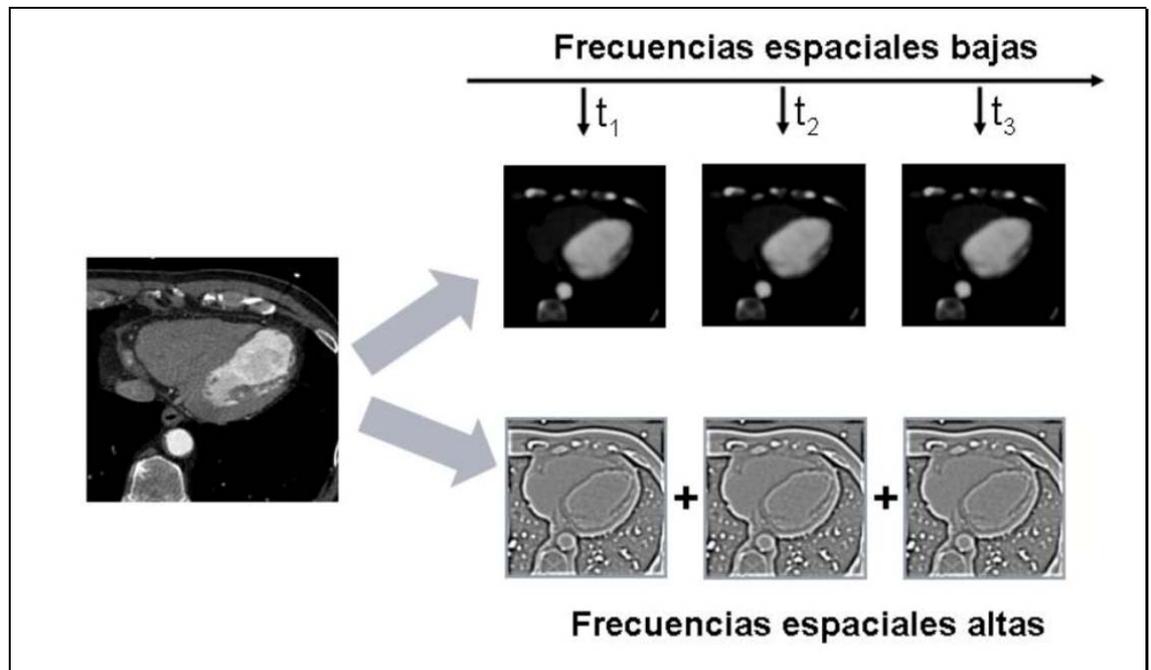
➤ Análisis de las imágenes:

El análisis de las imágenes de TC lo efectuó un radiólogo experto en TC de tórax con más de 10 años de experiencia en la evaluación del CP. Sólo era conocedor de la edad y sexo del paciente, sin proporcionarle información sobre el resto de datos del paciente. Se utilizó un *software* propietario denominado *Syngo Volumen Perfusion CT Thorax* (VPCT-Thorax, Siemens Healthcare, Forchheim, Alemania). La metodología para la determinación de los valores de interés en el TCp fue la siguiente:

1. Corrección del movimiento: aunque se indicó a los pacientes que debían de realizar una respiración superficial durante la adquisición de las imágenes y se les colocó una cincha en el tórax para evitar movimientos exagerados del tórax, utilizamos una corrección automática del movimiento entre las diferentes series adquiridas ($n = 26$), para que el registro voxel a voxel fuera lo más preciso posible. En aquellos casos en el que alguna de las series presentaba un movimiento excesivo, se procedió a la anulación de la misma para el cálculo final de los valores.
2. Determinación de la llegada del contraste: se dibujó manualmente una región de interés (ROI) en la aorta torácica descendente, obteniendo una gráfica de densidad (UH) vs tiempo (s). En la curva obtenida se determinó la fase de inicio de su pendiente.
3. Reducción de ruido 4D: para disminuir la radiación del paciente y conseguir mayor atenuación del contraste yodado, utilizamos 80 kV para explorar a todos los pacientes. El inconveniente de usar bajo kilovoltaje es el aumento del ruido en las imágenes. Para mejorar el cociente densidad/ruido implementamos un algoritmo dinámico de reducción de ruido en función de la frecuencia espacial. Con este método, las frecuencias espaciales altas de la imagen son promediadas a lo largo de toda la adquisición dinámica, logrando reducir el ruido debido a su característica inherente de aleatoriedad. Las

frecuencias espaciales bajas corresponden a la información dinámica de la imagen (captación de contraste yodado).

FIGURA 4.1. Algoritmo dinámico de reducción de ruido 4D.



4. Segmentación: se realizó una segmentación automática de las imágenes según un rango de densidades (min = -50 UH y máx = 150 UH).
5. ROI de adenopatías: se dibujó un ROI en cada adenopatía mediastínica.
6. Cálculo de los distintos parámetros del TCp de cada ROI.

El control de la calidad del estudio se realizó mediante la valoración cualitativa del pico de realce, una relación densidad/ruido $> 1,5$, considerando el ruido como la desviación estándar del ROI, y la corrección del movimiento.

El TCp mide el acúmulo de contraste en un área definida por el radiólogo ("volumen de interés"), comparando las curvas de tiempo vs densidad de las arterias aferentes al volumen de interés y asumiendo el modelo farmacocinético del contraste de Deconvolución (Johnson-Wilson) (207).

Los parámetros evaluados fueron los siguientes (128, 139):

1. Flujo Sanguíneo (BF): Flujo sanguíneo por unidad de volumen o masa de tejido (mL/100 mL/min). Mide la tasa de flujo de la red vascular en la región tisular.
2. Volumen Sanguíneo (BV): La fracción del tejido constituida por la sangre "fluyendo" (mL/100 mL). Mide el volumen de sangre circulante en la red vascular en la región tisular
3. Tiempo de Tránsito Medio (MTT): Tiempo que el medio de contraste permanece en el tejido (segundos). Mide el tiempo medio de paso de arteria a vena.
4. Tiempo de Tránsito Pico (PTT): Tiempo de tránsito máximo del medio de contraste en el tejido (segundos). Mide el tiempo desde la llegada de contraste en las principales arterias al pico de contraste.
5. Permeabilidad Capilar (PC): Difusión del medio de contraste a través del endotelio (mL/100 mL/min). Mide el flujo total del plasma al espacio intersticial.

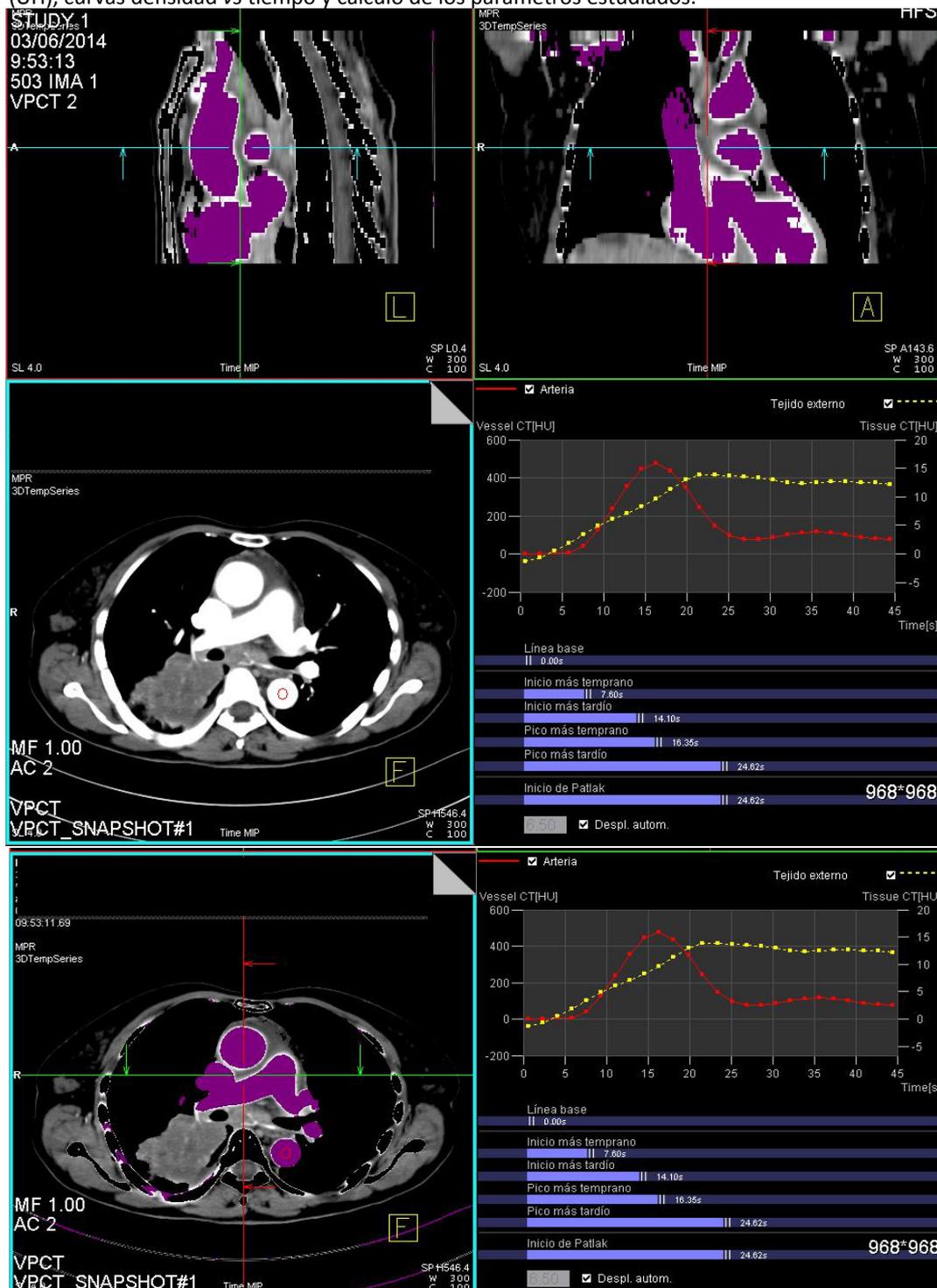
La siguiente tabla muestra las características técnicas de la TC de perfusión realizada.

TABLA 4.1: Características de la TCp.

TC	Somatom Definition Flash (Siemens Healthcare, Forchheim, Alemania)
Región estudiada	Tórax
Longitud del <i>scan</i>	150 mm
Duración del <i>scan</i>	46,87 s, 1 scan cada 1,75 s (26 scans)
Voltaje del tubo rx	80 kV
Corriente del tubo rx	120 mAs (efectivos)
Modo de <i>scan</i>	Espiral 4D adaptativa
Dosis (dose length product)	1000-1300 mGy*cm (radiación efectiva 15-20 mSv)
Tiempo de rotación	0,28 s
Resolución espacial	0,33 mm
Espesor de corte/incremento	4 mm (32 x 1,2 mm) / 4 mm
Algoritmo de reconstrucción	H20f
Contraste iv	Iodixanol (Visipaque®) 320 mg/ml
Volumen/Velocidad	50 ml de Iodixanol (320 mg/ml) a 5 ml/s+ 50 ml NaCl a 5 ml/s
Retraso del <i>scan</i>	5 s
Postproceso	Syngo Volumen Perfusion CT Thorax (VPCT-Thorax), (Siemens Healthcare, Forchheim, Alemania)

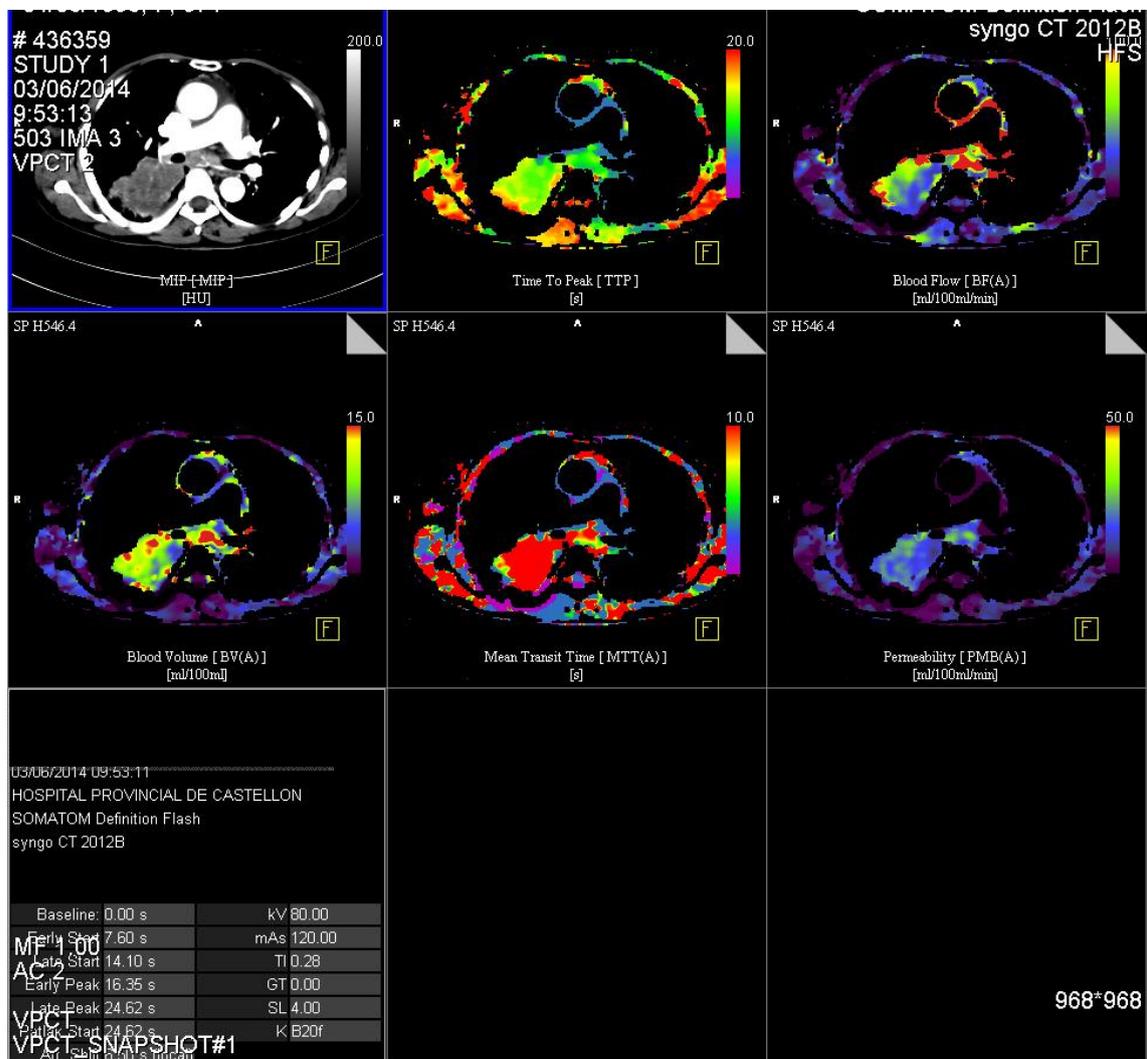
El protocolo utilizado de TCp consta de un topograma de baja dosis para programar el estudio de perfusión y una adquisición dinámica del volumen seleccionado con respecto al tiempo. Seguidamente mostramos un ejemplo de las imágenes obtenidas para facilitar la comprensión de la técnica empleada:

FIGURA 4.2. Estudio de TCp con reconstrucciones en los tres planos del espacio, posicionamiento del ROI en la aorta torácica decendente, segmentación basada en la densidad (UH), curvas densidad vs tiempo y cálculo de los parámetros estudiados.



Tras la administración del medio de contraste intravenoso el realce tisular se divide en dos periodos, atendiendo a su distribución intravascular y extravascular. En el primer periodo el realce está determinado por el Flujo Sanguíneo (*blood flow*, BF) y el Volumen Sanguíneo (*blood volumen*, BV). En el segundo periodo el contraste pasa desde el compartimento intravascular al extravascular a través de la membrana de los capilares. Dicho paso de contraste se determina mediante la permeabilidad capilar (PC). Se producen entonces las imágenes paramétricas que se ejemplarizan a continuación y que permiten que el radiólogo seleccione el área de medición para la determinación de los parámetros referidos.

FIGURA 4.3. Adquisición de imágenes de TCp tras la administración del contraste intravenoso.



Nótese que pueden determinarse tanto en la masa como en las adenopatías mediastínicas siguiendo el referido mapa ganglionar. Las imágenes paramétricas superponen a la imagen basal uno de los parámetros estudiados codificando su valor en una escala de color pixel a pixel. De esta forma obtenemos una información visual cualitativa que facilita el estudio de las lesiones.

En la Figura 4.2, de arriba abajo y de izquierda a derecha podemos apreciar: proyección de máxima intensidad y los mapas paramétricos del tiempo al pico, flujo sanguíneo, volumen sanguíneo, tiempo de tránsito medio y permeabilidad. En la imagen inferior apreciamos los valores cuantitativos.

FIGURA 4.4 Adquisición de imágenes de TCp tras la administración del contraste intravenoso. Medición de parámetros en la masa tumoral.

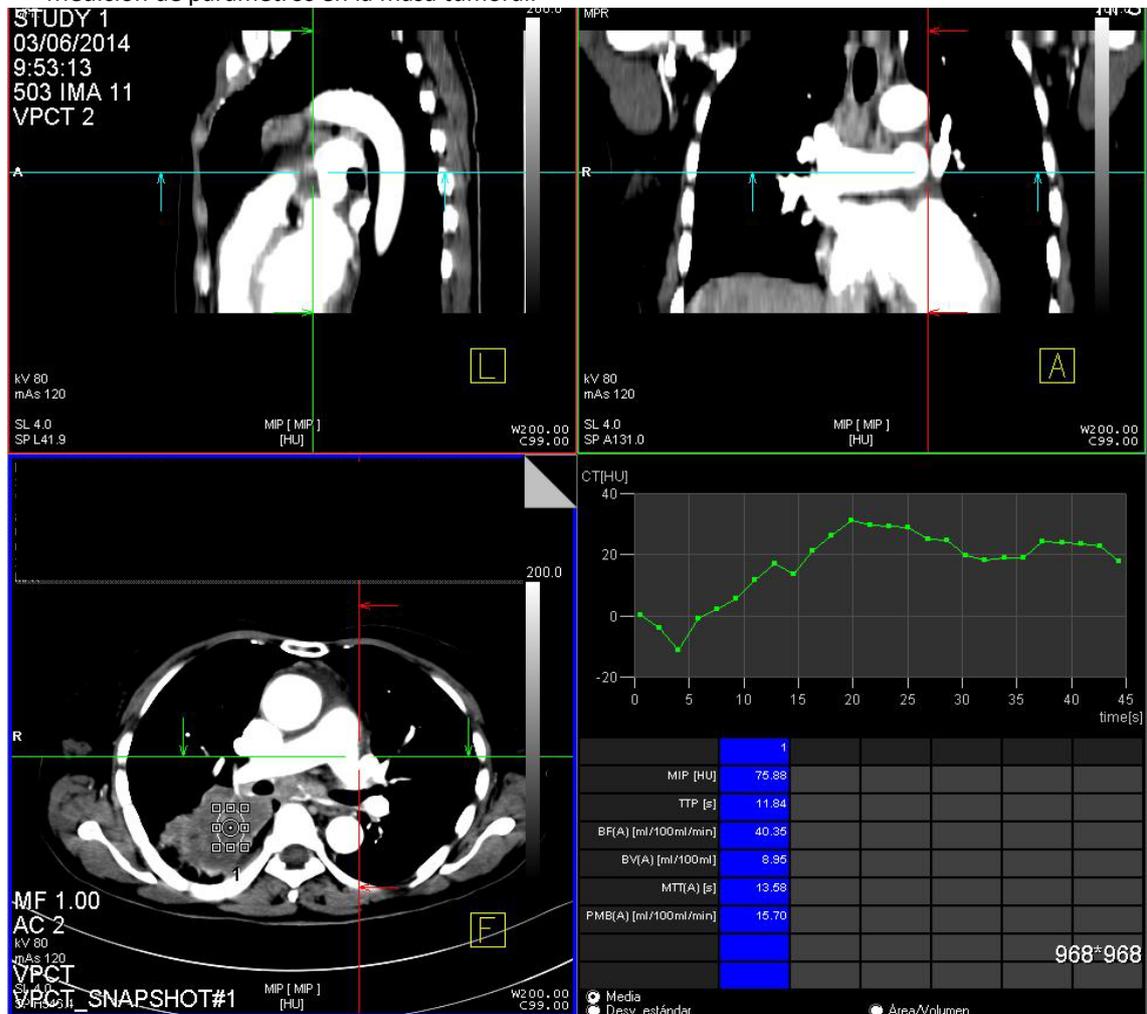


FIGURA 4.5. Adquisición de imágenes de TCp tras la administración del contraste intravenoso. Medición de parámetros en el territorio ganglionar 7 (subcarinal).

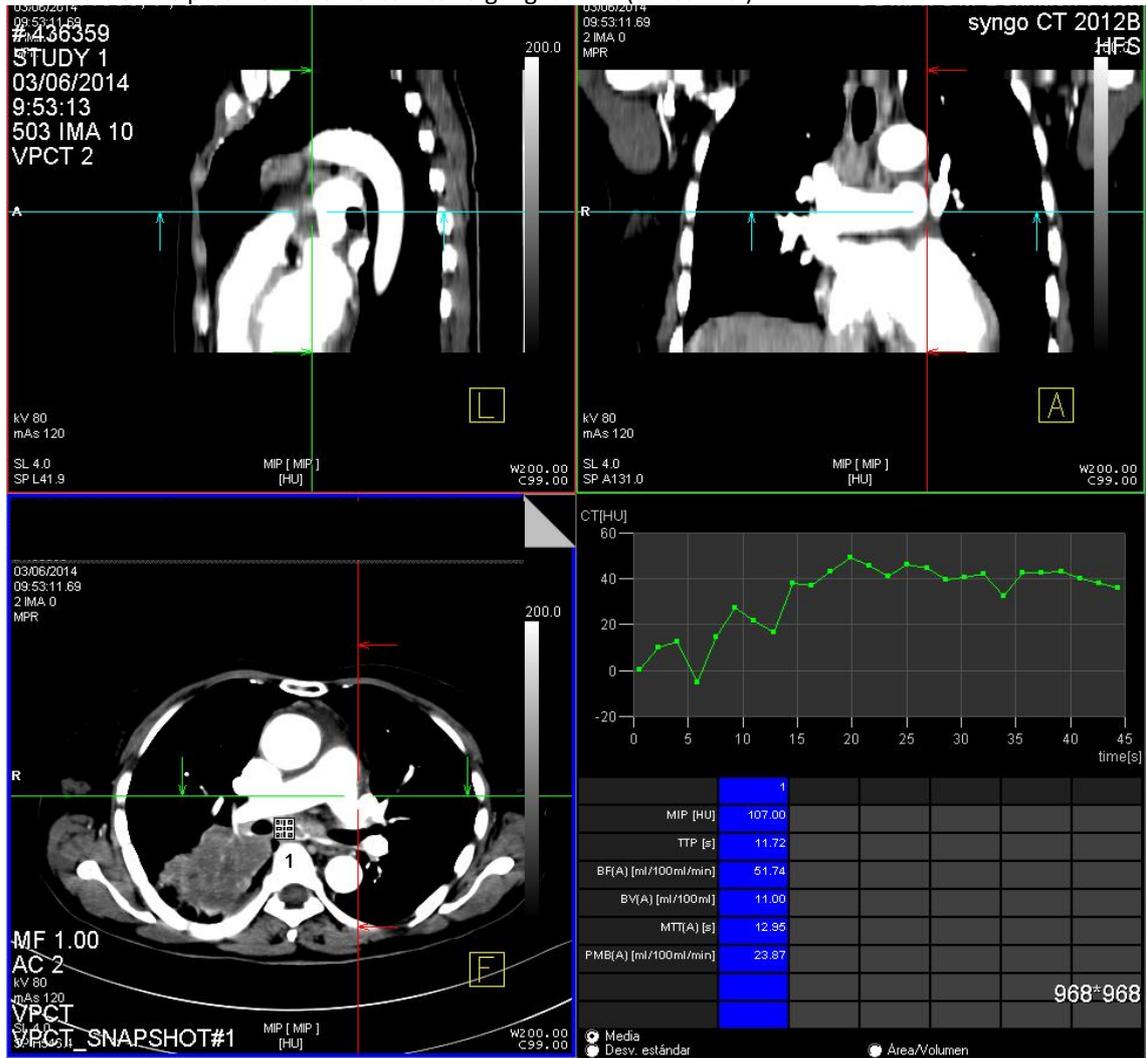
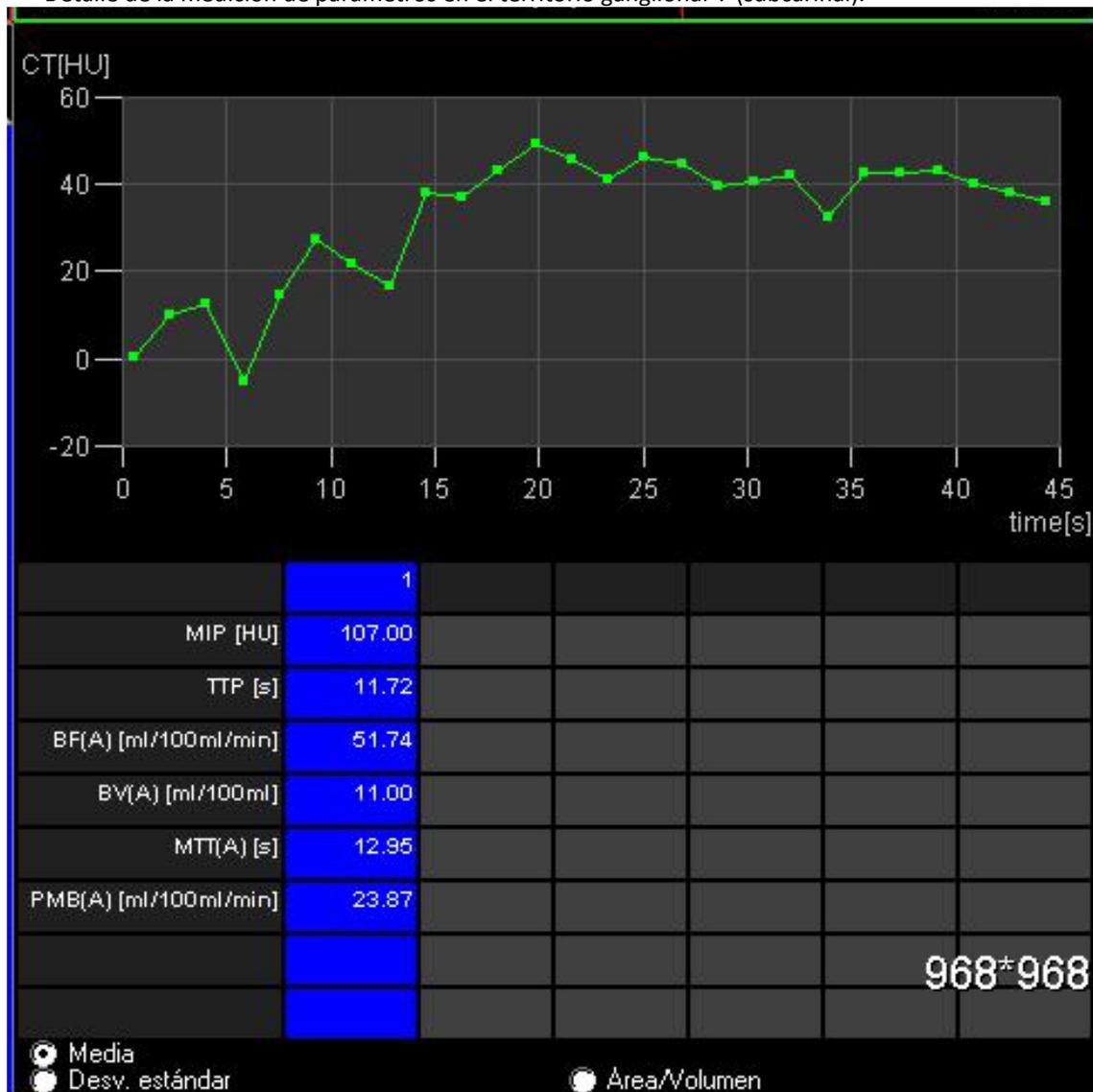


FIGURA 4.6. Adquisición de imágenes de TCp tras la administración del contraste intravenoso. Detalle de la medición de parámetros en el territorio ganglionar 7 (subcarinal).



Con respecto a la estimación de la dosis de radiación, se registró el índice de dosis de volumen de tomografía computarizada (CTDIvol) y la duración de la dosis (*dose-length-product*: DLP) en cada TCp realizado a cada paciente. La dosis de radiación efectiva se calculó aplicando el método propuesto por el Grupo de Trabajo Europeo para las Guías de Calidad de la TC (European Working Group for Guidelines on Quality Criteria for CT), utilizando el DLP y un coeficiente de conversión para el tórax (208).

4.1.7.3. Metodología y mediciones de la PTB-EBUS

En nuestro estudio hemos considerado como *patrón oro* del diagnóstico los resultados de la anatomía patológica de los ganglios mediastínicos obtenidos con la PTB-EBUS. Su sensibilidad (85-100%) y especificidad (70-100%) se han descrito en diversos estudios previamente publicados (189, 190).

La comparación de la PET-TC y la TCp con la PTB-EBUS se hizo de manera independiente y ciega.

Para la realización de la PTB-EBUS los pacientes fueron remitidos a la Unidad de Referencia. Se les realizó una PTB-EBUS en la Unidad de Endoscopias Respiratorias y Técnicas Pleurales del Servicio de Neumología del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia. En dicha Unidad se realizan, por el equipo de expertos habitual (dos neumólogos, una enfermera y un auxiliar de enfermería por exploración) aproximadamente 200 exploraciones anuales de este tipo desde el año 2007, habiendo superado ya entonces la curva de aprendizaje previa (209). El equipo de expertos que realizó las exploraciones era ciego con respecto a la inclusión de los pacientes en el estudio.

La mayoría de los procedimientos se realizaron de forma ambulatoria en la Sala de Broncoscopias convencional con monitorización de la frecuencia cardíaca y respiratoria, la saturación de oxígeno y la tensión arterial; cuando se consideró necesario también se monitorizó la pCO₂ transcutánea y la profundidad de sedación con índice biespectral (BIS) (210) y con la escala visual de sedación (EVS). La EVS para la sedación consiste en una escala de puntuación entre 0 y 10, en la que 0 corresponde a ausencia de sedación, 2 a sedación mínima (definida como la presencia de respuestas normales a estímulos verbales), 5 a sedación moderada (definida como respuestas rápidas e intencionadas ante una estimulación verbal o táctil), 8 a sedación profunda (definida como respuestas intencionadas ante una estimulación dolorosa o verbal y táctil repetida), y 10 anestesia general (definida como paciente no despertable incluso ante estimulación dolorosa). En caso necesario, por el riesgo que los antecedentes del paciente establecía, se realizó la

técnica, según el procedimiento habitual, en quirófano y bajo control del anestesista.

A los pacientes se les añadía oxígeno suplementario y se les mantenía una vía venosa para la infusión de la medicación sedante y en su caso para revertir sus efectos o controlar posibles complicaciones. Antes de iniciar la sedación se administraba anestesia local tópica con lidocaína al 10% en orofaringe y, en ocasiones, por punción a través de la membrana cricotiroidea en la tráquea.

La sedación se realizó con una dosis en bolo de Midazolam y Propofol en perfusión continua mediante bomba hasta conseguir el grado de sedación deseado. Al inicio de cada exploración, cada 10 minutos durante la realización de la prueba y cada 20 minutos una vez finalizada y hasta el alta de la sala de recuperación, se registró en una hoja diseñada los valores de la monitorización, la medicación administrada, el grado de sedación y las posibles complicaciones.

Las Ecobroncoscopias fueron realizadas por un equipo de dos neumólogos, una enfermera y una auxiliar con amplia experiencia en su realización (118). Se utilizó un ecobroncoscopio sectorial equipado con un transductor distal capaz de obtener imágenes mediastínicas (BF-UC160-F, Olympuss Optical Co. Ltd., Tokio, Japón), un ecógrafo Aloka Prosound alpha 5 (Aloka, Japón) y un canal que permite la realización de PTB de masas y ganglios bajo visualización directa. Para proteger el ecobroncoscopio se colocó un mordedor oral y una cánula VAMA (o, en su defecto, un tubo de Guedel modificado) para facilitar la ventilación del paciente.

Aunque no existe un consenso sobre cuál debe ser el estándar de una exploración ecoendoscópica, se empleó el método recomendado por SEPAR (69):

1. Explorar y puncionar todos los ganglios sospechosos en la PET-TC, descartando de forma secuencial N3, N2 y N1, y
2. Explorar las estaciones ganglionares N3 en todos los casos con intención curativa radical y puncionar los ganglios ≥ 5 mm de diámetro.

Fueron explorados los ganglios mediastínicos (paratraqueales derechos e izquierdos, subcarinales) y lobares, midiendo su diámetro menor (EU-C60, Olympuss

Optical Co Ltd.). Aquellos ganglios de diámetro menor igual o superior a 5 mm fueron puncionados bajo visualización directa (211), utilizando una aguja citológica específicamente diseñada para ello (NA2015X- 4022, Olympuss Optical Co. Ltd.) de 22 Gauge. Los hallazgos de la TC y la PET-TC ayudaron a visualizar la localización anatómica de los ganglios durante la técnica.

Las muestras fueron analizadas por la Unidad de Citología del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, y etiquetadas como provenientes de un ganglio normal, cuando mostraban sólo linfocitos, o de un ganglio metastásico, cuando aparecían en ellas grupos de células neoplásicas. En todos los procedimientos realizados en quirófano se encontraba presente un anatomopatólogo experto para la valoración in situ (ROSE) de todas las muestras tras secado y tinción con la técnica rápida de Diff-Quick®. Los aspirados únicamente con células bronquiales o hematíes, o material insuficiente, fueron considerados no satisfactorios, y en esta situación el procedimiento fue repetido hasta un máximo de tres veces. Se consideraron muestras adecuadas en el caso de existencia de abundantes linfocitos o tejido linfoide indicativo de ganglio linfático, células neoplásicas u otros hallazgos suficientes para realizar otro diagnóstico específico (muestras diagnósticas). Las muestras citológicas se tiñeron de forma sistemática con la técnica de Papanicolaou y las histológicas con hematoxilina y eosina (212). Otra parte de las muestras citológicas se fijaba en alcohol, y en aquellos casos en que se obtuvo material coagulado o abundante material hemático o microfragmentos de tejido fueron fijados con formaldehído e incluidos en parafina para confeccionar el bloque celular.

4.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

4.2.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

La gestión de los datos se realizó utilizando una base de datos relacional (MS Acces) en el entorno Windows. Las variables categóricas se describen con porcentajes

y las continuas, si son normales (Shapiro-Wilks o Kolmogorov-Smirnov $p > 0.05$) se expresan con sus parámetros *media \pm desviación típica*, y si no lo son con sus parámetros *mediana [Percentil 25; Percentil 75]*. Todos los intervalos poblacionales se muestran con el 95% de confianza y el nivel de significación estadística se establece al 5%.

4.2.2. ESTADÍSTICA ANALÍTICA

Los análisis bivariantes de las variables categóricas se hicieron con el test de Ji-cuadrado o con el test exacto de Fisher. Los análisis de las variables continuas normales se hicieron con el test T de Student (asumiendo o no, en cada caso, la igualdad de las varianzas, según el test de Levene) y los de las no normales, con su equivalente no paramétrico (U de Mann-Witney).

Para el análisis multivariante de las variables de resultado binarias se ajustan modelos de regresión logística según el criterio informativo de Akaike (AIC). Los resultados de los mismos se expresan además con las Odds Ratio y sus correspondientes intervalos al 95% de confianza (IC 95%).

La exactitud de los modelos de regresión logística se evaluó mediante el Área bajo la curva ROC, calculada con el método trapezoidal y decidiendo el punto óptimo de corte como el más cercano al vértice superior izquierdo. Con ese punto de corte se calculó Sensibilidad, Especificidad y Razones de Verosimilitud para los resultados positivos y negativos, así como los pesos de la evidencia (Turing-Good) a favor y en contra. Para todos estos índices de exactitud diagnóstica se calcularon los Intervalos al 95% de confianza. Para hallar la significación estadística de la diferencia entre dos Áreas bajo la curva ROC correlacionadas, se utilizó el Test de De Long.

En cada modelo se seleccionaron también los puntos de corte utilizados como ESPIN y SNOOUT. Para un método diagnóstico cuantitativo se considera ESPIN el menor punto de corte con una especificidad del 100% (porcentaje de falsos positivos igual a 0%) y SNOOUT el mayor punto de corte con sensibilidad del 100% (porcentaje de falsos negativos igual a 0%).

En el estudio de la concordancia entre las estadificaciones producidas por los diferentes métodos diagnósticos, se utilizó el Test de Kappa ponderado de Cohen, utilizando pesos cuadráticos, y sus intervalos al 95% de confianza (213). En el caso de tres o más métodos de estadificación, se calculó el intervalo de confianza para Kappa aplicando la técnica Jackknife (214), que permite estimar el error estándar en situaciones de cierta complejidad, como es el caso del coeficiente Kappa con múltiples observadores. Este método presenta ciertas ventajas sobre los procedimientos tradicionales: es una técnica sencilla y aplicable en muchos problemas sin necesidad de hacer hipótesis sobre la distribución de la población. Cuando se aplica este estadígrafo al caso particular de clasificaciones en dos categorías, el número de observadores no tiene porqué ser igual en todos los sujetos que se deben clasificar. Sin embargo, si se trata de clasificaciones de tres o más categorías, todos los sujetos han de ser clasificados por el mismo número de observadores. Se calificó la fuerza de dicha concordancia con la gradación del Índice Kappa ponderado que relata la literatura, empleando la siguiente tabla (TABLA 4.1):

TABLA 4.2. Gradación del índice Kappa para la valoración de la concordancia (213).

Valoración del Índice Kappa	
Valor de K	Fuerza de la concordancia
< 0,20	Pobre
0,21 a 0,40	Débil
0,41 a 0,60	Moderado
0,61 a 0,80	Sustancial
0,81 a 1,00	Casi perfecto

Todos los cálculos estadísticos se realizaron con el programa SPSS v. 19 y con el programa R v. 2.2 bajo un entorno Windows.

4.2.3. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Se realizó la estimación del tamaño muestral necesaria para el estudio mediante el programa EPIDAT 2.1. Considerando una razón de verosimilitudes para positivos mayor de 5 y para negativos menor de 1/5 según la sensibilidad y especificidad referida en la bibliografía (144, 189), se necesita una muestra de 35 pacientes.

4.3. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón. Se incluyeron pacientes durante 26 meses iniciando la inclusión desde junio de 2013. Todos los pacientes firmaron el Consentimiento Informado.

5. RESULTADOS:

5.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

De los 39 pacientes seleccionados, 3 fueron excluidos por no realizarse alguna de las exploraciones (TCp o PTB-EBUS vs Cirugía para obtención de muestra de AM). Así pues, nuestra población en estudio fue de 36 pacientes. Las características demográficas y clínicas de la población a estudio se reflejan en la TABLA 5.1. Había 26 varones y 10 mujeres, con una media de edad de 66 +/- 9,5 años (rango, 49-80 años).

TABLA 5.1. Características de la población estudiada.

CARÁCTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	VALOR
Total pacientes estudiados (n)	36
Edad (M ± DS)	66,71 ± 9,46
Sexo (%V)	72,22
IMC en Kg/m ² (M ± DS)	27,56 ± 4,22
Tabaquismo en años-paquete	
Fumador activo (% / años-paq)	13,89 /51
Exfumador (%/ años-paq)	61,11 /44,55
Nunca fumador (%)	25
EPOC (%)	41,67
VEMS% (M ± DS)	74,31 ± 19,15
VEMS en litros (M ± DS)	2,12 ± 0,51
ECOG (Performance Status)	
ECOG 0 n (%)	33 (91,67)
ECOG 1 n (%)	3 (8,33)
Antecedente de Neoplasia previa	
Neoplasia activa n (%)	17 (47,22)
Libre de enfermedad n (%)	5 (13,88)
Ausencia de antecedente n (%)	14 (38,88)
Método de estadificación mediastínica	
PTB-EBUS n (%)	24 (66,67)
PTB-EBUS + Cirugía n (%)	9 (25)
Cirugía n (%)	3 (8,33)

En todos los pacientes la PTB-EBUS se aplicó bajo sedación intravenosa según el procedimiento descrito, excepto en 7 de ellos, que requirieron la técnica en quirófano con vigilancia por un anestesista. No hubo ninguna complicación ni ninguna muerte.

5.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS GANGLIOS MEDIASTÍNICOS

El número total de ganglios de los que se obtuvieron muestras fue de 94, teniendo en cuenta que en el mismo paciente se biopsió más de una estación mediastínica si estaba indicado (TABLA 5.2). Resultó que un 75,53% del total de las AM fueron negativas para células malignas (63,89% de los pacientes).

TABLA 5.2. Descripción de la histología de las adenopatías mediastínicas.

HISTOLOGÍA AM	VALOR	%
Total pacientes estudiados	36	100
Total pacientes con AM positivas para CM	13	36,11
Total pacientes con AM negativas para CM	23	63,89
Total AM estudiadas	94	100
AM positivas para CM	23	24,47
AM negativas para CM	71	75,53

CM: células malignas.

5.2.1. CAMBIOS EN LOS DIAGNÓSTICOS (SOSPECHA INICIAL vs DIAGNÓSTICO FINAL) SEGÚN LOS GANGLIOS MEDIASTÍNICOS

Puede comprobarse en la TABLA 5.3 que, con el proceso diagnóstico habitual (clínica y TC o PET-TC), la sospecha inicial de metástasis mediastínica fue de 94,44% y el diagnóstico final de metástasis mediastínica tras la PTB-EBUS pasó a ser del 75%.

TABLA 5.3. Cambios en el diagnóstico según la AP de las AM.

CARÁCTERÍSTICA	VALOR	%
SOSPECHA DIAGNÓSTICA INICIAL		
NEOPLASIA	34	94,44
Cáncer de pulmón	25	69,44
Cáncer de mama	6	16,67
Cáncer gástrico	1	2,78
Carcinoma renal	1	2,78
Carcinoma de cérvix	1	2,78
AM A ESTUDIO	2	5,56
DIAGNÓSTICO FINAL		
NEOPLÁSICO	27	75
Adenocarcinoma de pulmón	9	25
Epidermoide de pulmón	12	33,33
Carcinoma <i>in situ</i> de pulmón	1	2,78
Carcinoide de pulmón	1	2,78
Carcinoma de mama	3	8,33
Carcinoma renal	1	2,78
NO NEOPLÁSICO	9	25
Hamartoma	1	2,78
Sarcoidosis	1	2,78
TBC	1	2,78
Negativo para células malignas	6	16,67

5.2.2. INFLUENCIA DEL TAMAÑO DE LOS GANGLIOS MEDIASTÍNICOS

En la TABLA 5.4 puede verse la relación del tamaño de las AM con el resultado anatomopatológico de las mismas. Dicho tamaño se determinó mediante la

ecobroncoscopia, por medición del diámetro menor (según criterios RECIST (112)). Se utilizaron los datos extraídos del informe de dicha exploración (18 pérdidas).

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas ($W = 483,5$; $p = 0,2772$) para el tamaño de las AM medidas por EBUS en función del resultado de la AP de las mismas.

TABLA 5.4. Influencia del tamaño de las adenopatías sobre la AP.

Variable	n	Media	DS	Mediana	Min	Max	p-valor
Tamaño de AM en EBUS	76	14,86	6,26	13,95	5,00	35,60	
AP negativa para CM	55	14,17	5,39	13,70	5,00	29,20	0,2772
AP positiva para CM	21	16,65	8,00	14,70	5,00	35,60	

Tamaño de AM en EBUS en mm. **AP:** Anatomía Patológica; **CM:** células malignas.

5.3. ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS GANGLIOS MEDIASTÍNICOS EN LA PET-TC

5.3.1. DESCRIPCIÓN

Los resultados de la estadística descriptiva de la captación (SUVmax) en la PET-TC de las adenopatías mediastínicas en relación a la AP de las mismas pueden verse en la TABLA 5.5.

En los informes de la PET-TC el médico nuclear refleja todas aquellas alteraciones susceptibles de patología (zonas con hipercaptación de ^{18}F -FDG) por lo que, aquellas zonas que en el informe no se mencionan como susceptibles de patología se consideraron áreas sin captación (SUVmax: 0).

De los datos se desprende que la SUV (captación en PET-TC) resultó diferente en ambos grupos de las AM.

TABLA 5.5. Análisis descriptivo de la captación en PET-TC de las AM.

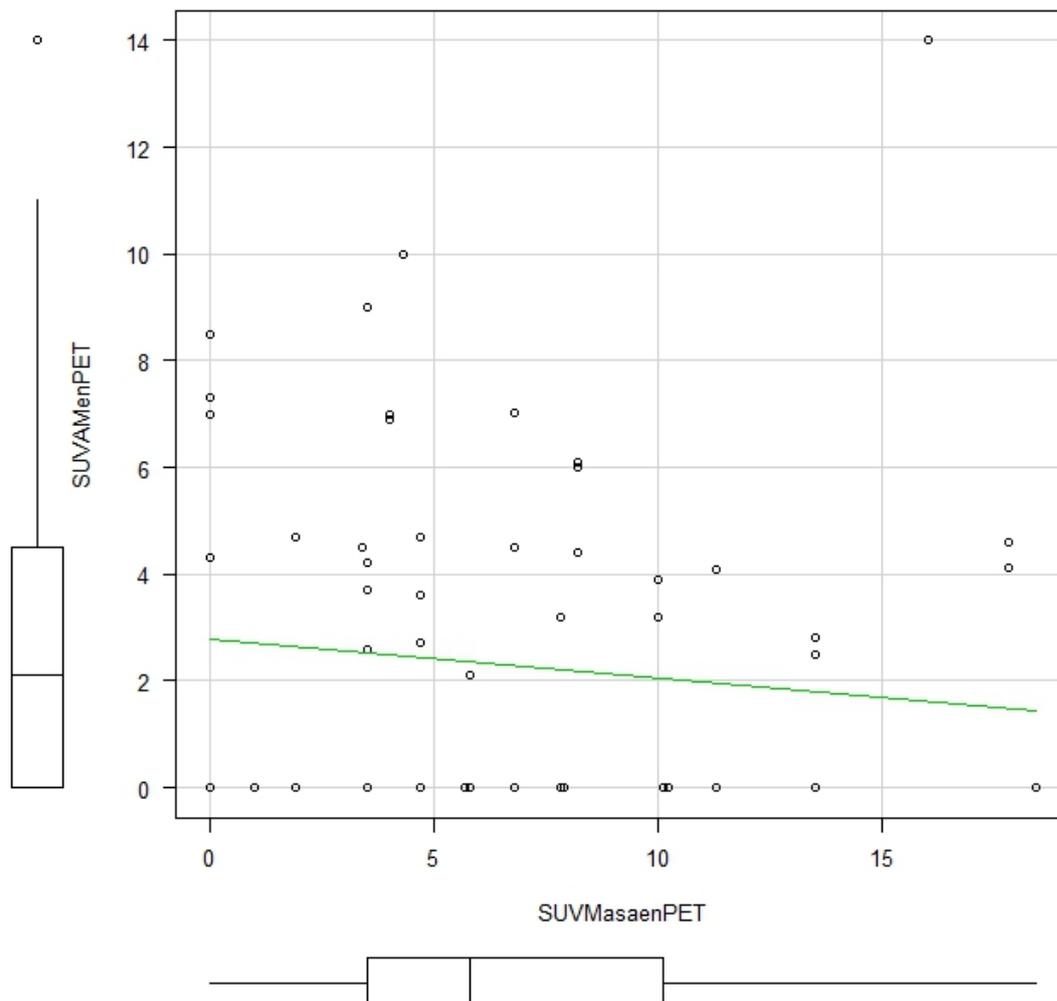
Variable	n	Media	DS	Mediana	Min	Max	p-valor
SUVmax en PET-TC	94	2,58	3,09	2,10	0	14	
AP negativa para CM	71	2,29	3,28	0	0	14	0,0124
AP positiva para CM	23	3,50	2,23	4,11	0	7	

AP: Anatomía Patológica; CM: células malignas.

5.3.1.1. Correlación del SUV del tumor primario con el SUV de los ganglios mediastínicos

Presentamos a continuación la representación gráfica de la correlación:

FIGURA 5.1. Correlación del SUV de las AM con el SUV del tumor primario de la PET-TC.



Puede comprobarse que estadísticamente no se considera la existencia de correlación entre el SUV del tumor primario y el SUV de las AM ya que entre ambas el Coeficiente de Pearson es de $-0,12$ (IC 95%: $-0,33$ a $0,11$) con $p = 0,305$.

5.3.2. ANÁLISIS

5.3.2.1. Índice de exactitud del SUV de la PET-TC para el diagnóstico de las AM

TABLA 5.6. Exactitud diagnóstica para las AM de la PET-TC según el punto de corte estándar.

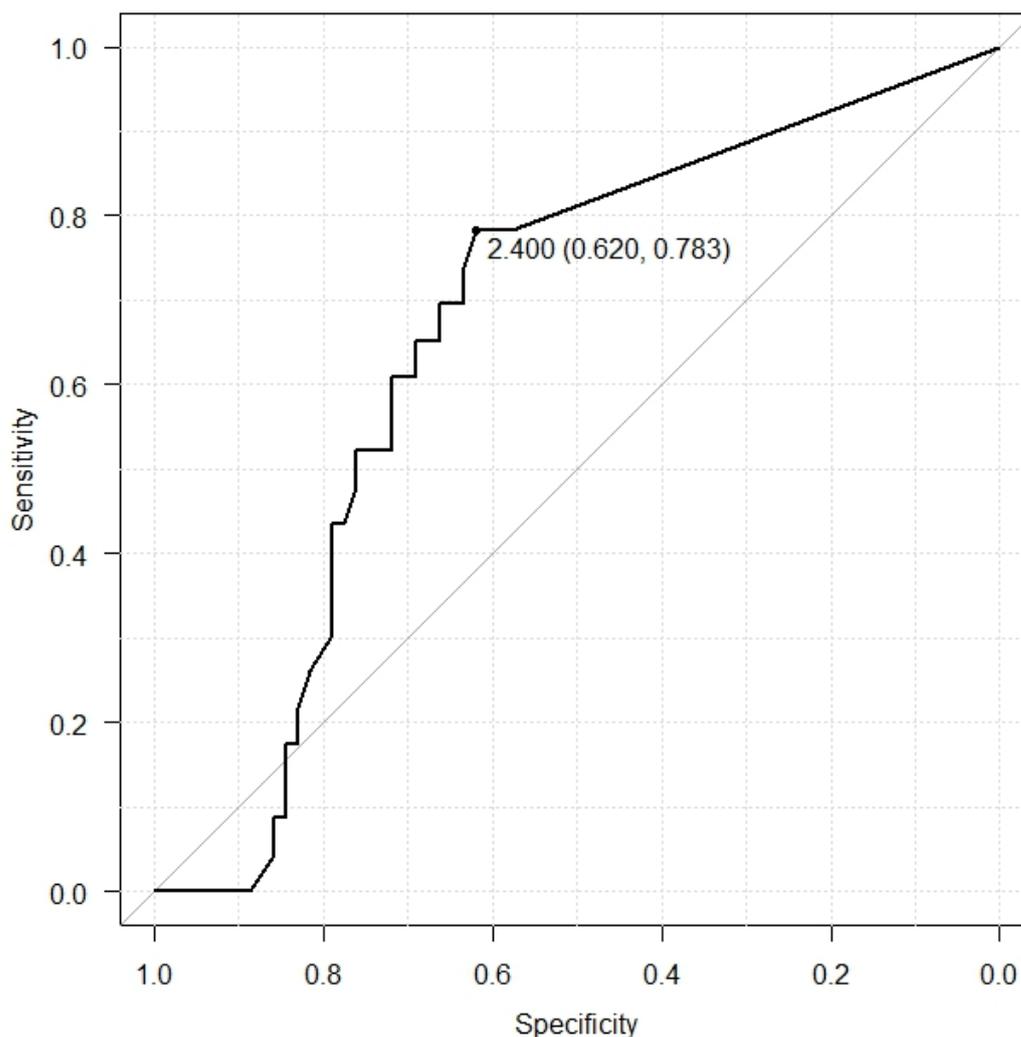
		Anatomía Patológica de AM	
		Positiva	Negativa
SUV > 3	Si	15 (16%)	24 (25,5%)
	No	8 (8,5%)	47 (50%)

TABLA 5.7. Índices de exactitud diagnóstica para las AM de la PET-TC según el punto de corte estándar.

Índice	SUV > 3 (IC 95%)
Prevalencia	0,24 (0,16 a 0,34)
Sensibilidad	0,65 (0,43 a 0,84)
Especificidad	0,66 (0,54 a 0,77)
VPP	0,39 (0,23 a 0,55)
VPN	0,85 (0,73 a 0,94)
Exactitud diagnóstica	0,66 (0,55 a 0,75)
RV para positivos	1,93 (1,24 a 3,00)
RV para negativos	0,52 (0,29 a 0,94)
PdE a favor para positivos (decibanes)	2,86 (0,93 a 4,77)
PdE en contra para negativos (decibanes)	- 2,84 (- 0,27 a -5,38)

RV: Razón de Verosimilitud; **PdE:** Peso de la Evidencia (Turing-Good)

FIGURA 5.2. Curva ROC del SUV de la PET-TC.



El área bajo la curva fue 0,6638 (IC 95% 0,5473 a 0,7803) resultando diferente estadísticamente de 0,5.

Como puede verse en la FIGURA 5.2, el punto óptimo de corte para la PET-TC no debería ser SUV > 3 sino SUV > de 2,4 (Sensibilidad 0,783 y Especificidad 0,620).

5.3.2.2. Modelo de regresión logística

Se ajustó un modelo de regresión logística (*Modelo PET-TC*) con las variables estudiadas de la PET-TC (SUVmax de las AM) para tratar de relacionarla como posible predictor de malignidad de la histopatología de la PTB-EBUS de las AM.

El Criterio de Información de Akaike (AIC) (medida de calidad relativa de un modelo de regresión) del *Modelo PET-TC* es 106,03. La variable SUV de la PET-TC no resulta estadísticamente significativa para el modelo de regresión ($p = 0,444$). Con ello podemos afirmar que, en nuestra serie, el resultado de la SUV en las AM no es capaz de predecir la histología de las AM.

A continuación se resume la descripción de dicho modelo de regresión logística:

GRÁFICO 5.1. Resumen del *Modelo PET-TC*.

```

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-1.2690  -0.7579  -0.6432  -0.6432   1.8315

Coefficients:
              Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept) -1.47035     0.33605  -4.375 1.21e-05 ***
SUVenPET     0.12023     0.07481   1.607  0.108
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

    Null deviance: 104.61  on 93  degrees of freedom
Residual deviance: 102.03  on 92  degrees of freedom
AIC: 106.03

Number of Fisher Scoring iterations: 4

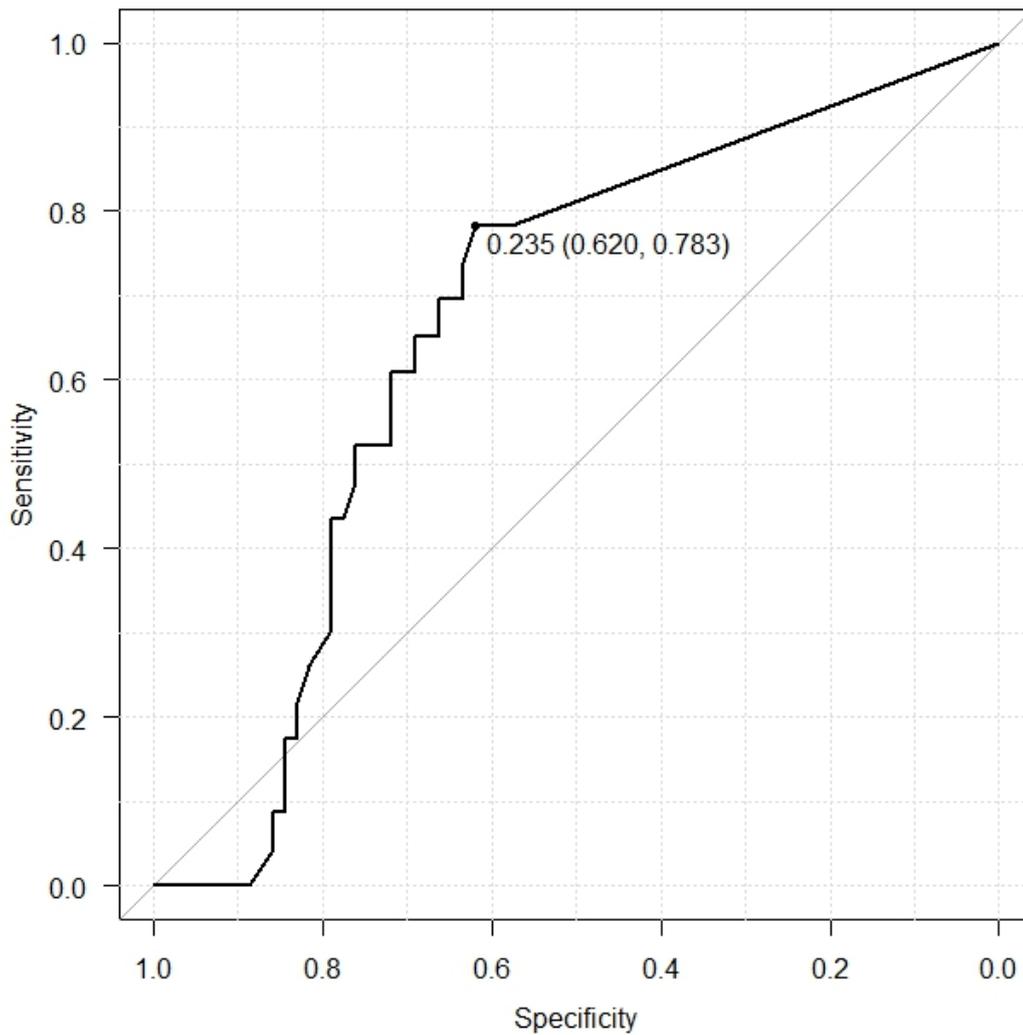
Rcmdr> odds
              odds ratio lower .95 upper .95  p.value
(Intercept)    0.23    0.119    0.444 1.21e-05
SUVenPET       1.13    0.974    1.310 1.08e-01

```

5.3.2.3. Evaluación de la exactitud diagnóstica del Modelo PET-TC

El modelo describió la curva ROC que se refleja a continuación:

FIGURA 5.3: Curva ROC del SUV del Modelo PET-TC.



El área bajo la curva ROC fue de 0,6638 (IC del 95%: 0,5573 a 0,7803).

El punto de corte óptimo para delimitar el resultado positivo fue 0,235 (Sensibilidad: 0,783 y Especificidad: 0,62) que se corresponde con un SUVmax de 2,41. El punto de corte para Sensibilidad = 100% (SNOUT) fue de de 0,19 que se corresponde con un SUVmax < 0,01. El punto de corte para Especificidad = 100% (ESPIN) fue de de 0,55 que se corresponde con un SUVmax \geq 13,99. Ninguna de las AM de nuestra serie tuvo un SUVmax \geq 13,99.

El proceso de elección de los puntos de corte queda reflejado en el siguiente gráfico:

GRÁFICO 5.2. Proceso de elección de los puntos de corte del *Modelo PET-TC*.

```
Rcmdr> if(ROC$thresholds[1]==-Inf){coords(ROC, x=c(-Inf,
Rcmdr+ uni que(sort(ROC$predictor), Inf))}
-Inf 0. 186889104783313 0. 228311529394092 0. 232575722081888
threshold -Inf 0. 1868891 0. 2283115 0. 2325757
specificity 0 0. 0000000 0. 5774648 0. 6056338
sensitivity 1 1. 0000000 0. 7826087 0. 7826087
0. 234728527361872 0. 236895108506113 0. 239075440074329
threshold 0. 2347285 0. 2368951 0. 2390754
specificity 0. 6197183 0. 6338028 0. 6338028
sensitivity 0. 7826087 0. 7391304 0. 6956522
0. 241269494302122 0. 243477241078479 0. 252444468106591
threshold 0. 2412695 0. 2434772 0. 2524445
specificity 0. 6478873 0. 6619718 0. 6619718
sensitivity 0. 6956522 0. 6956522 0. 6521739
0. 259311827909796 0. 261627742533175 0. 263956969696736
threshold 0. 2593118 0. 2616277 0. 2639570
specificity 0. 6901408 0. 6901408 0. 7183099
sensitivity 0. 6521739 0. 6086957 0. 6086957
0. 268655140381918 0. 271023966879444 0. 273405871841436
threshold 0. 2686551 0. 2710240 0. 2734059
specificity 0. 7183099 0. 7323944 0. 7464789
sensitivity 0. 5217391 0. 5217391 0. 5217391
0. 273644779174528 0. 275800790302539 0. 278208654694292
threshold 0. 2736448 0. 2758008 0. 2782087
specificity 0. 7605634 0. 7605634 0. 7746479
sensitivity 0. 5217391 0. 4782609 0. 4347826
0. 280629394834403 0. 283062937916934 0. 285509208503429
threshold 0. 2806294 0. 2830629 0. 2855092
specificity 0. 7887324 0. 7887324 0. 7887324
sensitivity 0. 4347826 0. 3913043 0. 3043478
0. 287968128514982 0. 292923591254656 0. 308084622511448
threshold 0. 2879681 0. 2929236 0. 3080846
specificity 0. 8169014 0. 8309859 0. 8309859
sensitivity 0. 2608696 0. 2173913 0. 1739130
0. 321044824354888 0. 323671149154276 0. 331616593381084
threshold 0. 3210448 0. 3236711 0. 3316166
specificity 0. 8450704 0. 8450704 0. 8450704
sensitivity 0. 1739130 0. 1304348 0. 08695652
0. 345073020853972 0. 347795219609733 0. 348613832041088
threshold 0. 34507302 0. 34779522 0. 3486138
specificity 0. 85915493 0. 85915493 0. 8873239
sensitivity 0. 08695652 0. 04347826 0. 0000000
0. 356021126000504 0. 35878237814491 0. 389741175363362
threshold 0. 3560211 0. 3587824 0. 3897412
specificity 0. 9014085 0. 9154930 0. 9295775
sensitivity 0. 0000000 0. 0000000 0. 0000000
0. 404130101316491 0. 433384437703583 0. 46311059027768
threshold 0. 4041301 0. 4333844 0. 4631106
specificity 0. 9436620 0. 9577465 0. 9718310
sensitivity 0. 0000000 0. 0000000 0. 0000000
0. 553015623860343 Inf
threshold 0. 5530156 Inf
specificity 0. 9859155 1
sensitivity 0. 0000000 0
```

Con el punto de corte óptimo descrito, el modelo presenta los índices de exactitud diagnóstica que se describen en la TABLA 5.8:

TABLA 5.8. Índices de exactitud diagnóstica de la PET-TC según el punto de corte óptimo.

Índice	MRL para SUV óptimo (IC95%)
Prevalencia	0,24 (0,16 a 0,34)
Sensibilidad	0,78 (0,56 a 0,93)
Especificidad	0,58 (0,45 a 0,69)
VPP	0,37 (0,24 a 0,53)
VPN	0,89 (0,76 a 0,96)
Exactitud diagnóstica	0,63 (0,52 a 0,72)
RV para positivos	1,85 (1,31 a 2,62)
RV para negativos	0,38 (0,17 a 0,84)
PdE a favor para positivos (decibanes)	2,68 (1,17 a 4,18)
PdE en contra para negativos (decibanes)	- 4,25 (- 7,72 a -0,77)

MRL: Modelo de Regresión Logística; **RV:** Razón de Verosimilitud; **PdE:** Peso de la Evidencia (Turing-Good)

5.4. ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS GANGLIOS MEDIASTÍNICOS EN LA TCp

5.4.1. DESCRIPCIÓN

Los resultados de la estadística descriptiva de las variables principales de perfusión de las adenopatías mediastínicas en relación a la AP de las mismas pueden verse en la TABLA 5.9.

TABLA 5.9. Análisis descriptivo de las variables de la TCp.

Variable	n	Media	DS	Mediana	Min	Max	p-valor
Flujo Sanguíneo	71	93,46	71,38	81,44	5,97	429	
AP negativa	52	89,15	71,37	76,38	5,97	429	0,3204
AP positiva	19	105,26	71,97	84,23	19,54	297,8 5	
Volumen Sanguíneo	71	10,32	7,23	8,39	0	33,80	
AP negativa	52	9,24	6,56	7,55	0	27,21	0,0455
AP positiva	19	13,29	8,28	10,26	4,5	33,80	
MTT	71	8,70	5,97	7,53	0,62	33,52	
AP negativa	52	7,97	5,95	6,47	0,62	33,52	0,0614
AP positiva	19	10,70	5,72	12,16	2,73	20,86	
PTT	71	15,74	4,11	14,59	8,85	26,69	
AP negativa	52	15,47	3,71	14,64	8,85	24,60	0,8404
AP positiva	19	16,46	5,09	14,35	9,57	26,69	
PC	71	22,59	17,41	20,19	0	89,61	
AP negativa	52	21,94	17,98	19,67	0	89,61	0,4058
AP positiva	19	24,37	16,07	25,28	0	52,74	

Tamaño de AM en EBUS en mm; **AP**: Anatomía Patológica; **AM**: Adenopatías Mediastínicas; Flujo Sanguíneo en mL/100 mL/min; Volumen Sanguíneo en mL/100 mL; **MTT**: Tiempo de Tránsito Medio; **PTT**: Tiempo de Tránsito Pico; **PC**: Permeabilidad Capilar en mL/100 mL/min. **DS**: Desviación Estándar.

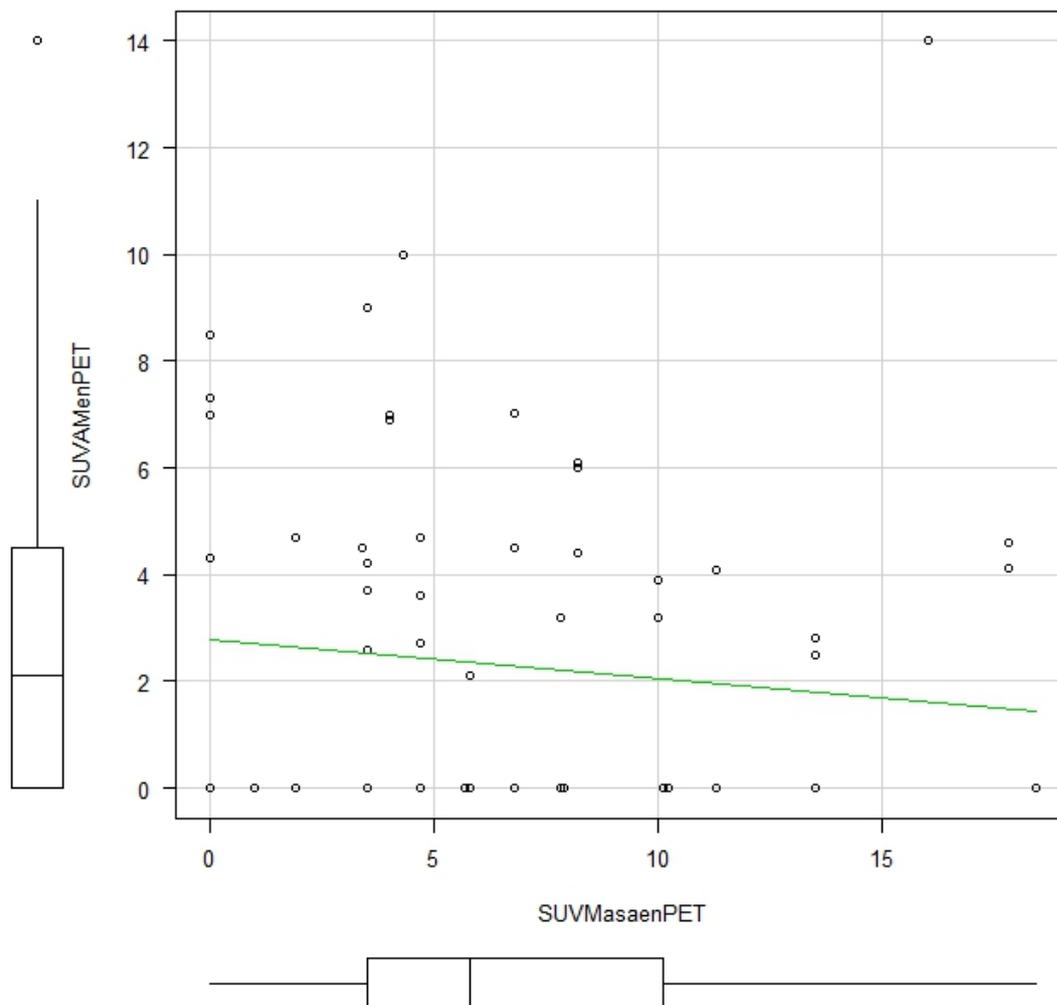
De los datos se desprende que sólo la diferencia en el Volumen Sanguíneo (BV) de la TCp de las AM en función de su malignidad resultó estadísticamente significativa.

5.4.2. ANÁLISIS

5.4.2.1. *Correlación del Volumen Sanguíneo de perfusión del tumor primario con el Volumen Sanguíneo de perfusión de los ganglios mediastínicos*

Presentamos a continuación la representación gráfica de la correlación:

FIGURA 5.4. Correlación del SUV de las AM con el SUV del tumor primario de la PET-TC.



Puede comprobarse que estadísticamente no se considera la existencia de correlación entre el Volumen Sanguíneo del tumor primario y el Volumen Sanguíneo

de las AM ya que entre ambas el Coeficiente de Pearson es de 0,124 (IC 95%: - 0,313 a 0,335) con $p = 0,942$.

5.4.2.2. Modelo de regresión logística

Se ajustó un modelo de regresión logística con las variables estudiadas de la TCp (BF, BV, MTT, PTT y PC) del mediastino (*Modelo TCp*), para tratar de relacionar algunas de ellas como posibles predictores de malignidad de la histopatología de la PTB-EBUS de las AM.

El AIC del *Modelo TCp* es 82,23. La variable Volumen Sanguíneo de la TCp (medida en mL/100 mL) ha resultado estadísticamente significativa para el modelo de regresión: Odds Ratio 1,08 (IC: 1 a 1,16); $p = 0,0442$.

Con ello podemos afirmar que, en nuestra serie, con el resultado del Volumen Sanguíneo de la TCp en las AM se puede predecir con exactitud la histología de las AM.

A continuación se resume la descripción de dicho modelo de regresión logística. Como se indica, la fórmula que predice la probabilidad de tener una AM positiva para malignidad es:

$$P(\text{Positive / RL}) = 1 / (1 + \text{Exp}(-(-1.845 + 0.075 * \text{Volumen.sanguineo.TCp})))$$

GRÁFICO 5.3. Resumen del *Modelo TCp (1)*

```
Rcmdr> library(aod, pos=16)

Rcmdr> GLM.1 <- glm(APMediast ~ Permeabilidad.capi lar. TACperfusión
.ini cial +
Rcmdr+  Tiempo.de.tránsi to.Medi o. TACperfusión.ini cial +
Rcmdr+  Tiempo.de.tránsi to.Pi coTACperfusión.ini cial +
Rcmdr+  Volumen.sangui neo. TACperfusión.ini cial +
Rcmdr+  Flujo.sangui neo. TACperfusión.ini cial , fami ly=bi nomi al (l ogi t
Rcmdr+  data=Datos.RL.Perf)

Rcmdr> summary(GLM.1)

Call:
glm(formula = APMediast ~ Permeabilidad.capi lar. TACperfusión.ini cial
+
+ Tiempo.de.tránsi to.Medi o. TACperfusión.ini cial + Tiempo.de.tránsi
i to.Pi coTACperfusión.ini cial +
+ Volumen.sangui neo. TACperfusión.ini cial + Flujo.sangui neo. TACperfusi
ón.ini cial ,
+ fami ly = bi nomi al (l ogi t), data = Datos.RL.Perf)

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-1.5566  -0.8159  -0.6231   0.9567   1.8787

Coefficients:
                Estimate Std. Error z value
(Intercept)                -2.629257   1.255287  -2.095
Permeabilidad.capi lar. TACperfusión.ini cial
 0.364                    0.006174   0.016943
Tiempo.de.tránsi to.Medi o. TACperfusión.ini cial
 0.587                    0.052680   0.089795
Tiempo.de.tránsi to.Pi coTACperfusión.ini cial
 0.367                    0.026035   0.070998
Volumen.sangui neo. TACperfusión.ini cial
 0.486                    0.037808   0.077869
Flujo.sangui neo. TACperfusión.ini cial
 0.248                    0.001631   0.006573

                                Pr(>|z|)
(Intercept)                                0.0362 *
Permeabilidad.capi lar. TACperfusión.ini cial
                                0.7155
Tiempo.de.tránsi to.Medi o. TACperfusión.ini cial
                                0.5574
Tiempo.de.tránsi to.Pi coTACperfusión.ini cial
                                0.7138
Volumen.sangui neo. TACperfusión.ini cial
                                0.6273
Flujo.sangui neo. TACperfusión.ini cial
                                0.8040
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

Null deviance: 82.483 on 70 degrees of freedom
Residual deviance: 77.510 on 65 degrees of freedom
(23 observations deleted due to missingness)
AIC: 89.51

Number of Fisher Scoring iterations: 4
```

GRÁFICO 5.4. Resumen del *Modelo TCp (2)*

```
Rcmdr> TempDF <- with(Datos.RL.Perf, Datos.RL.Perf[complete.cases(
APMediast,
Rcmdr+   Permeabilidad.capi lar.TACperfusión.inici al ,
Rcmdr+   Tiempo.de.tránsito.Medio.TACperfusión.inici al ,
Rcmdr+   Tiempo.de.tránsito.PicoTACperfusión.inici al ,
Rcmdr+   Volumen.sanguíneo.TACperfusión.inici al ,
Rcmdr+   Flujo.sanguíneo.TACperfusión.inici al ), ])

Rcmdr> GLM.null <- glm(APMediast~1, family=binomial(logit), data=TempDF)

Rcmdr> anova(GLM.1, GLM.null, test="Chisq")
Analysis of Deviance Table

Model 1: APMediast ~ Permeabilidad.capi lar.TACperfusión.inici al + T
iempo.de.tránsito.Medio.TACperfusión.inici al +
Tiempo.de.tránsito.PicoTACperfusión.inici al + Volumen.sanguíneo.TAC
perfusión.inici al +
Flujo.sanguíneo.TACperfusión.inici al
Model 2: APMediast ~ 1
Resid. Df Resid. Dev Df Deviance Pr(>Chi)
1      65      77.510
2      70      82.483 -5    -4.973   0.4192

Rcmdr> vif(GLM.1)
Permeabilidad.capi lar.TACperfusión.inici al
1.208305
Tiempo.de.tránsito.Medio.TACperfusión.inici al
3.857064
Tiempo.de.tránsito.PicoTACperfusión.inici al
1.138525
Volumen.sanguíneo.TACperfusión.inici al
4.184752
Flujo.sanguíneo.TACperfusión.inici al
3.227219

Rcmdr> ###variance inflation factors

Rcmdr> odds <- data.frame(exp(summary(GLM.1)$coef[, 1:2] %*% rbind
(c(1, 1, 1),
Rcmdr+   1.96*c(0, -1, 1))))

Rcmdr> odds <- cbind(odds, summary(GLM.1)$coefficients[, 4])

Rcmdr> odds <- signif(odds, digits=3)

Rcmdr> names(odds) <- gettext(domain="R-RcmdrPlugin.EZR", c("odds r
atio",
Rcmdr+   "Lower 95%CI", "Upper 95%CI", "p.value"))

Rcmdr> odds
odds ratio Lower 95%CI
(Intercept)                0.0721      0.00616
Permeabilidad.capi lar.TACperfusión.inici al      1.0100      0.97300
Tiempo.de.tránsito.Medio.TACperfusión.inici al    1.0500      0.88400
Tiempo.de.tránsito.PicoTACperfusión.inici al      1.0300      0.89300
Volumen.sanguíneo.TACperfusión.inici al           1.0400      0.89200
Flujo.sanguíneo.TACperfusión.inici al             1.0000      0.98900
Upper 95%CI p.value
(Intercept)                0.845      0.0362
Permeabilidad.capi lar.TACperfusión.inici al      1.040      0.7160
```

GRÁFICO 5.5. Resumen del *Modelo TCp (3)*

```

Ti empo. de. tránsi to. Medi o. TACperfusi ón. i ni ci al      1. 260  0. 5570
Ti empo. de. tránsi to. Pi coTACperfusi ón. i ni ci al      1. 180  0. 7140
Vol umen. sangui neo. TACperfusi ón. i ni ci al            1. 210  0. 6270
Fl uj o. sangui neo. TACperfusi ón. i ni ci al              1. 010  0. 8040

Rcmdr> GLM. 1 <- gl m(APMedi ast ~ Permeabi l i dad. capi l ar. TACperfusi ón
. i ni ci al +
Rcmdr+   Ti empo. de. tránsi to. Medi o. TACperfusi ón. i ni ci al +
Rcmdr+   Ti empo. de. tránsi to. Pi coTACperfusi ón. i ni ci al +
Rcmdr+   Vol umen. sangui neo. TACperfusi ón. i ni ci al +
Rcmdr+   Fl uj o. sangui neo. TACperfusi ón. i ni ci al , fami l y=bi nomi al (l og
i t) , data=TempDF)

Rcmdr> res <- stepwi se(GLM. 1, di recti on="backward/forward", cri ter
i on="AIC")

Di recti on:  backward/forward
Cri teri on:  AIC

Start:  AIC=89. 51
APMedi ast ~ Permeabi l i dad. capi l ar. TACperfusi ón. i ni ci al + Ti empo. de.
tránsi to. Medi o. TACperfusi ón. i ni ci al +
Ti empo. de. tránsi to. Pi coTACperfusi ón. i ni ci al + Vol umen. sangui neo. TAC
perfusi ón. i ni ci al +
    Fl uj o. sangui neo. TACperfusi ón. i ni ci al

                                     Df  Devi ance    AIC
- Fl uj o. sangui neo. TACperfusi ón. i ni ci al      1    77. 571  87. 571
- Permeabi l i dad. capi l ar. TACperfusi ón. i ni ci al  1    77. 640  87. 640
- Ti empo. de. tránsi to. Pi coTACperfusi ón. i ni ci al  1    77. 643  87. 643
- Vol umen. sangui neo. TACperfusi ón. i ni ci al      1    77. 751  87. 751
- Ti empo. de. tránsi to. Medi o. TACperfusi ón. i ni ci al  1    77. 847  87. 847
<none>                                                77. 510  89. 510

Step:  AIC=87. 57
APMedi ast ~ Permeabi l i dad. capi l ar. TACperfusi ón. i ni ci al + Ti empo. de.
tránsi to. Medi o. TACperfusi ón. i ni ci al +
    Ti empo. de. tránsi to. Pi coTACperfusi ón. i ni ci al + Vol umen. sangui neo
. TACperfusi ón. i ni ci al

                                     Df  Devi ance    AIC
- Permeabi l i dad. capi l ar. TACperfusi ón. i ni ci al  1    77. 694  85. 694
- Ti empo. de. tránsi to. Pi coTACperfusi ón. i ni ci al  1    77. 780  85. 780
- Ti empo. de. tránsi to. Medi o. TACperfusi ón. i ni ci al  1    77. 933  85. 933
- Vol umen. sangui neo. TACperfusi ón. i ni ci al      1    78. 743  86. 743
<none>                                                77. 571  87. 571
+ Fl uj o. sangui neo. TACperfusi ón. i ni ci al      1    77. 510  89. 510

Step:  AIC=85. 69
APMedi ast ~ Ti empo. de. tránsi to. Medi o. TACperfusi ón. i ni ci al + Ti empo.
de. tránsi to. Pi coTACperfusi ón. i ni ci al +
    Vol umen. sangui neo. TACperfusi ón. i ni ci al

                                     Df  Devi ance    AIC
- Ti empo. de. tránsi to. Pi coTACperfusi ón. i ni ci al  1    77. 900  83. 900
- Ti empo. de. tránsi to. Medi o. TACperfusi ón. i ni ci al  1    77. 951  83. 951
- Vol umen. sangui neo. TACperfusi ón. i ni ci al      1    79. 407  85. 407
<none>                                                77. 694  85. 694
+ Permeabi l i dad. capi l ar. TACperfusi ón. i ni ci al  1    77. 571  87. 571
+ Fl uj o. sangui neo. TACperfusi ón. i ni ci al      1    77. 640  87. 640

```

GRÁFICO 5.6. Resumen del *Modelo TCp (4)*

Step: AIC=83.9
 APMedast ~ Tiempo.de.tránsito.Medio.TACperfusión.inicial + Volumen.sanguineo.TACperfusión.inicial

	Df	Deviance	AIC
- Tiempo.de.tránsito.Medio.TACperfusión.inicial	1	78.226	82.226
- Volumen.sanguineo.TACperfusión.inicial	1	79.694	83.694
<none>		77.900	83.900
+ Tiempo.de.tránsito.PicoTACperfusión.inicial	1	77.694	85.694
+ Flujo.sanguineo.TACperfusión.inicial	1	77.773	85.773
+ Permeabilidad.capilar.TACperfusión.inicial	1	77.780	85.780

Step: AIC=82.23
 APMedast ~ Volumen.sanguineo.TACperfusión.inicial

	Df	Deviance	AIC
<none>		78.226	82.226
+ Tiempo.de.tránsito.Medio.TACperfusión.inicial	1	77.900	83.900
+ Tiempo.de.tránsito.PicoTACperfusión.inicial	1	77.951	83.951
+ Flujo.sanguineo.TACperfusión.inicial	1	78.189	84.189
+ Permeabilidad.capilar.TACperfusión.inicial	1	78.215	84.215
- Volumen.sanguineo.TACperfusión.inicial	1	82.483	84.483

```
Rcmdr> odds <- data.frame(exp(summary(res)$coef[, 1:2] %*% rbind(c(1, 1, 1), 1.96*c(0, -1, 1))))
```

```
Rcmdr> odds <- cbind(odds, summary(res)$coefficients[, 4])
```

```
Rcmdr> odds <- signif(odds, digits=3)
```

```
Rcmdr> names(odds) <- c("odds ratio", "lower .95", "upper .95", "p.value")
```

```
Rcmdr> summary(res)
```

Call:

```
glm(formula = APMedast ~ Volumen.sanguineo.TACperfusión.inicial, family = binomial(logit), data = TempDF)
```

Deviance Residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-1.2682	-0.8030	-0.6392	0.9439	1.8471

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	-1.84546	0.51945	-3.553	0.000381 ***
Volumen.sanguineo.TACperfusión.inicial	0.07557	0.03755	2.013	0.044159 *

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

Nul deviance: 82.483 on 70 degrees of freedom
 Residual deviance: 78.226 on 69 degrees of freedom
 AIC: 82.226

Number of Fisher Scoring iterations: 4

GRÁFICO 5.7. Resumen del Modelo TCp (y 5)

```
Rcmdr> odds
```

	odds	ratio	lower .95	upper .95
95 (Intercept)	0.158		0.0571	0.4
37 p. value	0.000381			
60 Vol umen. sangui neo. TACperfusión. i ni ci al	1.080		1.0000	1.1
60 p. value	0.044200			

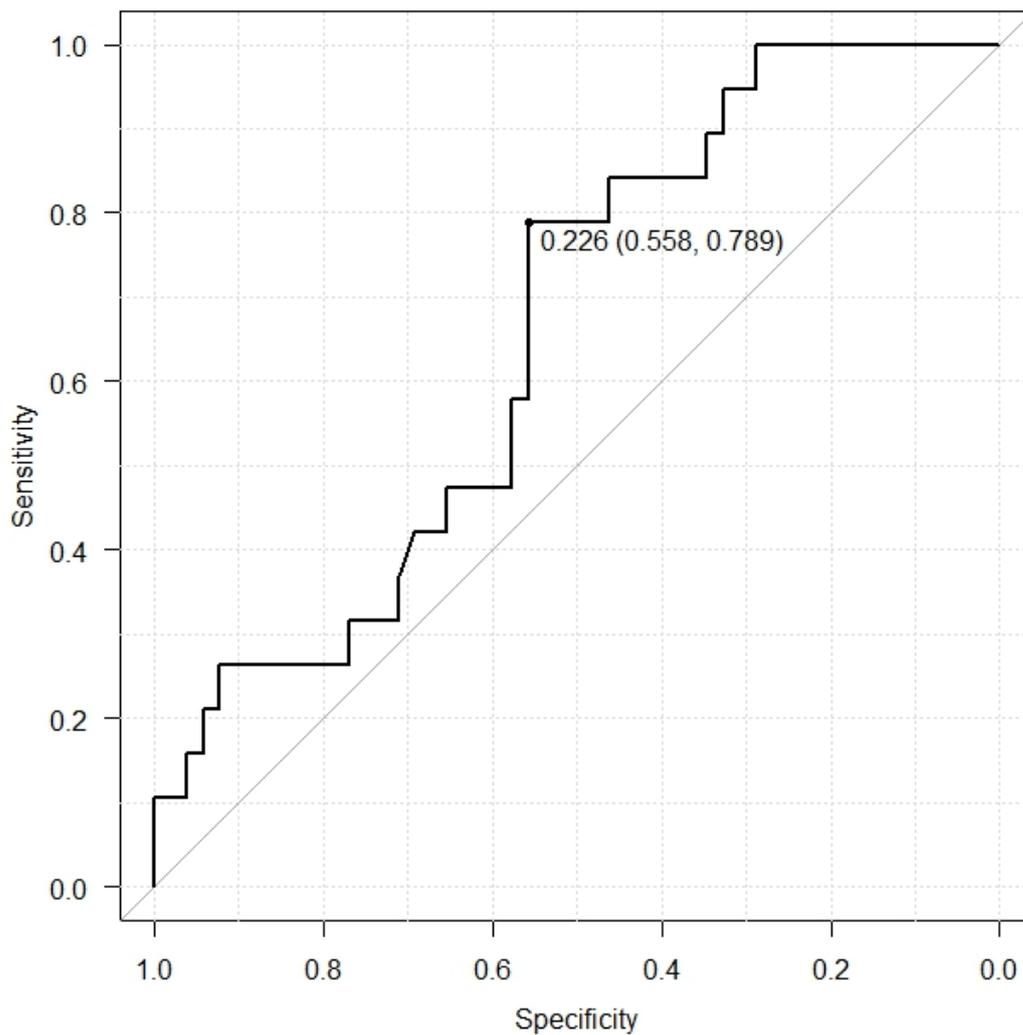
Then:

$$P(\text{Posi ti ve/RL}) = 1/(1+\text{Exp}(-(-1.845 + 0.075*\text{Vol umen. sangui neo. TACper f. i ni ci al})))$$

5.4.2.3. Evaluación de la exactitud diagnóstica del Modelo TCp

El modelo describió la curva ROC que se refleja a continuación:

FIGURA 5.4. Curva ROC del SUV del Modelo TCp.



El área bajo la curva ROC de 0,6564 (IC del 95%: 0,522 a 0,7907).

El punto de corte óptimo que delimitaba el resultado positivo fue 0,226 (Sensibilidad: 0,789 y Especificidad: 0,558) que se corresponde con un Volumen Sanguíneo de 8,14 (mL/100mL). El punto de corte para Sensibilidad = 100% (SNOUT) fue de 0,18 que se corresponde con un volumen < 4,5 (mL/100mL). El punto de corte para Especificidad = 100% (ESPIN) fue de 0,61 que se corresponde con un Volumen sanguíneo ≥ 30,38 (mL/100mL).

El proceso de elección de los puntos de corte queda reflejado en el siguiente gráfico:

GRÁFICO 5.8. Proceso de elección de los puntos de corte del *Modelo TCp (1)*

```
Rcmdr> if(ROC$thresholds[1]==-Inf){coords(ROC, x=c(-Inf,
Rcmdr+   uni que(sort(ROC$predi ctor)), Inf))}
-Inf 0. 136407299384605 0. 13910015393483 0. 152944503742252
threshold -Inf 0. 1364073 0. 13910015 0. 15294450
speci fi ci ty 0 0. 0.0000000 0. 0.01923077 0. 0.03846154
sensi ti vi ty 1 1. 0.0000000 1. 0.00000000 1. 0.00000000
0. 153729405950351 0. 154320243478366 0. 155309096486584
threshold 0. 15372941 0. 15432024 0. 15530910
speci fi ci ty 0. 0.05769231 0. 0.07692308 0. 0.09615385
sensi ti vi ty 1. 0.00000000 1. 0.00000000 1. 0.00000000
0. 156103897295034 0. 159316279821158 0. 162582032585412
threshold 0. 1561039 0. 1593163 0. 1625820
speci fi ci ty 0. 0.1153846 0. 0.1346154 0. 0.1730769
sensi ti vi ty 1. 0.0000000 1. 0.0000000 1. 0.0000000
0. 163200332571008 0. 168638401522214 0. 176624879034667
threshold 0. 1632003 0. 1686384 0. 1766249
speci fi ci ty 0. 0.1923077 0. 0.2115385 0. 0.2500000
sensi ti vi ty 1. 0.0000000 1. 0.0000000 1. 0.0000000
0. 180392758921036 0. 181625124099449 0. 183769165618405
threshold 0. 1803928 0. 18162510. 1837692
speci fi ci ty 0. 0.2692308 0. 28846150. 2884615
sensi ti vi ty 1. 0.0000000 1. 0.00000000. 9473684
0. 184791588417152 0. 187309348827204 0. 188115970099392
threshold 0. 1847916 0. 1873093 0. 1881160
speci fi ci ty 0. 0.3076923 0. 0.3269231 0. 0.3269231
sensi ti vi ty 0. 0.9473684 0. 0.9473684 0. 0.8947368
0. 191369134439409 0. 192541338474486 0. 198724909291641
threshold 0. 1913691 0. 1925413 0. 1987249
speci fi ci ty 0. 0.3461538 0. 0.3461538 0. 0.3653846
sensi ti vi ty 0. 0.8947368 0. 0.8421053 0. 0.8421053
0. 201021226177224 0. 202481732666634 0. 205796771176454
threshold 0. 2010212 0. 2024817 0. 2057968
speci fi ci ty 0. 0.3846154 0. 0.4038462 0. 0.4230769
sensi ti vi ty 0. 0.8421053 0. 0.8421053 0. 0.8421053
0. 211158947573534 0. 212673503413694 0. 215470741726987
threshold 0. 2111589 0. 2126735 0. 2154707
speci fi ci ty 0. 0.4423077 0. 0.4615385 0. 0.4615385
sensi ti vi ty 0. 0.8421053 0. 0.8421053 0. 0.7894737
0. 216366348980376 0. 220494823343632 0. 220754719441862
```

GRÁFICO 5.9. Proceso de elección de los puntos de corte del *Modelo TCp* (y 2)

threshold	0. 2163663	0. 2204948	0. 2207547
specificity	0. 4807692	0. 5000000	0. 5192308
sensitivity	0. 7894737	0. 7894737	0. 7894737
0. 220884749797712	0. 22613092639365	0. 227588989923607	
<i>threshold</i>	0. 2208847	0. 2261309	0. 2275890
<i>specificity</i>	0. 5384615	0. 5576923	0. 5576923
<i>sensitivity</i>	0. 7894737	0. 7894737	0. 7368421
0. 229454278941967	0. 234299878315138	0. 238941072436939	
threshold	0. 2294543	0. 2342999	0. 2389411
specificity	0. 5576923	0. 5576923	0. 5576923
sensitivity	0. 6842105	0. 6315789	0. 5789474
0. 240594121322571	0. 255389210526832	0. 260015216684028	
threshold	0. 2405941	0. 2553892	0. 2600152
specificity	0. 5769231	0. 5769231	0. 5769231
sensitivity	0. 5789474	0. 5263158	0. 4736842
0. 260306139618594	0. 263813632861681	0. 270322277841199	
threshold	0. 2603061	0. 2638136	0. 2703223
specificity	0. 5961538	0. 6153846	0. 6346154
sensitivity	0. 4736842	0. 4736842	0. 4736842
0. 2767797928837	0. 280882826934545	0. 289354455675927	
threshold	0. 2767798	0. 2808828	0. 2893545
specificity	0. 6538462	0. 6538462	0. 6730769
sensitivity	0. 4736842	0. 4210526	0. 4210526
0. 297343750725849	0. 30178370825314	0. 303059160287425	
threshold	0. 2973438	0. 3017837	0. 3030592
specificity	0. 6923077	0. 7115385	0. 7115385
sensitivity	0. 4210526	0. 3684211	0. 3157895
0. 308513603716794	0. 313696486805297	0. 327023230180935	
threshold	0. 3085136	0. 3136965	0. 3270232
specificity	0. 7307692	0. 7500000	0. 7692308
sensitivity	0. 3157895	0. 3157895	0. 3157895
0. 327355959509668	0. 330692765407929	0. 334214834006882	
threshold	0. 3273560	0. 3306928	0. 3342148
specificity	0. 7692308	0. 7884615	0. 8076923
sensitivity	0. 2631579	0. 2631579	0. 2631579
0. 354169340451037	0. 364083197345044	0. 364258187840527	
threshold	0. 3541693	0. 3640832	0. 3642582
specificity	0. 8269231	0. 8461538	0. 8846154
sensitivity	0. 2631579	0. 2631579	0. 2631579
0. 38586432381594	0. 386222562703101	0. 408660012484506	
threshold	0. 3858643	0. 3862226	0. 4086600
specificity	0. 9038462	0. 9230769	0. 9230769
sensitivity	0. 2631579	0. 2631579	0. 2105263
0. 422240345237828	0. 443199911267364	0. 452356394085958	
threshold	0. 4222403	0. 4431999	0. 4523564
specificity	0. 9423077	0. 9423077	0. 9615385
sensitivity	0. 2105263	0. 1578947	0. 1578947
0. 504545858439425	0. 552529470420421	0. 610749490109074	
<i>threshold</i>	0. 5045459	0. 5525295	0. 6107495
<i>specificity</i>	0. 9615385	0. 9807692	1. 0000000
<i>sensitivity</i>	0. 1052632	0. 1052632	0. 1052632
0. 670163528838923	Inf		
threshold	0. 6701635	Inf	
specificity	1. 00000000	1	
sensitivity	0. 05263158	0	

Con el punto de corte óptimo descrito (0,226; BV = 8,14 mL/100 mL), el modelo presenta los índices de exactitud diagnóstica que se describen en la TABLA 5.10:

TABLA 5.10. Índices de exactitud diagnóstica de la TCp según el punto de corte óptimo.

Índice	MRL para TCp (IC 95%)
Prevalencia	0,27 (0,17 a 0,39)
Sensibilidad	0,79 (0,54 a 0,94)
Especificidad	0,59 (0,41 a 0,69)
VPP	0,39 (0,24 a 0,57)
VPN	0,88 (0,72 a 0,97)
Exactitud diagnóstica	0,62 (0,50 a 0,73)
RV para positivos	1,78 (1,21 a 2,62)
RV para negativos	0,38 (0,15 a 0,92)
PdE a favor para positivos (decibanes)	2,52 (0,85 a 4,18)
PdE en contra para negativos (decibanes)	- 4,24 (- 8,15 a - 3,71)

MRL: Modelo de Regresión Logística; **RV:** Razón de Verosimilitud; **PdE:** Peso de la Evidencia (Turing-Good)

Aplicando el SNOOUT (de 0,18; BV = 4,5 mL/100 mL) en nuestra serie se podría descartar la positividad en 13 adenopatías (14,28%) lo que supondría la negatividad de malignidad al 100% de las AM en 3 de los pacientes (8,33%) que se podrían ahorrar la PTB-EBUS. Ninguna de las AM de nuestra serie tuvo un BV > 30,38 mL/100 mL.

5.5. ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS GANGLIOS MEDIASTÍNICOS EN UN MODELO COMBINADO

5.5.1. DESCRIPCIÓN

En la TABLA 5.11 pueden verse las estimaciones de malignidad de AM según la SUVmax de la PET-TC y su determinación real por EBUS, distribuidos por cada uno de los diagnósticos finales de los casos. Ésta diferenciación podría justificarse por la, ya referida previamente, distinta avidéz por los tejidos del ¹⁸F-FDG según la estirpe tumoral o el tipo de inflamación. Los datos reflejados deben resultar orientativos o anecdóticos, si se quiere, dado el escaso número de casos de cada patología.

TABLA 5.11. Determinación de malignidad de AM según PET-TC, TCp y PTB-EBUS por diagnósticos.

DIAGNÓSTICO FINAL (del paciente)	AM (n)	AM con SUV ≥ 3 en PET-TC n (%)	AM con BV ≥ 8,14 en TCp n (%)	AM con AP MALIGNA n (%)
NEOPLÁSICO	84	33 (39,28)	32 (38,1)	23 (27,38)
Adenocarcinoma de Pulmón	31	12 (38,70)	8 (25,8)	13 (41,93)
Epidermoide de Pulmón	32	9 (28,12)	14 (43,75)	5 (15,65)
Carcinoma <i>in situ</i> de Pulmón	1	1 (100)	0	0
Carcinoide de Pulmón	2	0	1 (50)	0
Carcinoma de mama	13	7 (53,84)	5 (38,46)	3 (23,07)
Carcinoma renal	2	2 (100)	2 (100)	2 (100)
Carcinoma de cérvix	1	1 (100)	0	0
Carcinoma de laringe	2	1 (50)	2 (100)	0
NO NEOPLÁSICO	10	6 (60)	5 (50)	0
Hamartoma	2	0	0	0
Sarcoidosis	2	2 (100)	2 (100)	0
TBC	5	4 (80)	2 (40)	0
Granuloma	1	0	1 (100)	0

5.5.2. ANÁLISIS

5.5.2.1. Modelo de regresión logística

Pese a que la SUV de la PET-TC no resultó estadísticamente significativa y ante la carencia de PTB-EBUS en nuestro centro, se diseñó un modelo de regresión logística combinado (*Modelo Combinado*) con las variables de la PET-TC y de la TCp posiblemente predictoras de malignidad de la histología de la PTB-EBUS de las AM, con el fin de testar si la información combinada de las dos variables nos ayudaba a obtener un modelo predictivo más exacto.

El AIC del *Modelo Combinado* es 82,39 lo que indica que el modelo ha perdido poder de predicción con respecto al *Modelo TCp*. Sólo la variable Volumen Sanguíneo de la TCp (medida en mL/ 100 mL) ha resultado estadísticamente significativa para el modelo de regresión: Odds Ratio 1,09 (IC: 1,01 a 1,18); p = 0,288.

A continuación se resume la descripción de dicho modelo de regresión logística:

GRÁFICO 5.10. Resumen del *Modelo Combinado*.

```
Call :
glm(formula = APMediast ~ SUVenPET + Volumen.sanguineo.TACperfusión.inicial,
     family = binomial(logit), data = Datos.ModeloCONJUNTO.PETTCp)

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-1.3632  -0.8167  -0.6140   0.8498   2.0142

Coefficients:
            Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)      -2.35144    0.67289  -3.495 0.000475 ***
SUVenPET          0.11628    0.08566   1.357 0.174630
Volumen.sanguineo.TACperfusión.inicial  0.08672    0.0396  2.187 0.028774 *
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

Null deviance: 82.483 on 70 degrees of freedom
Residual deviance: 76.395 on 68 degrees of freedom
(23 observations deleted due to missingness)
AIC: 82.395

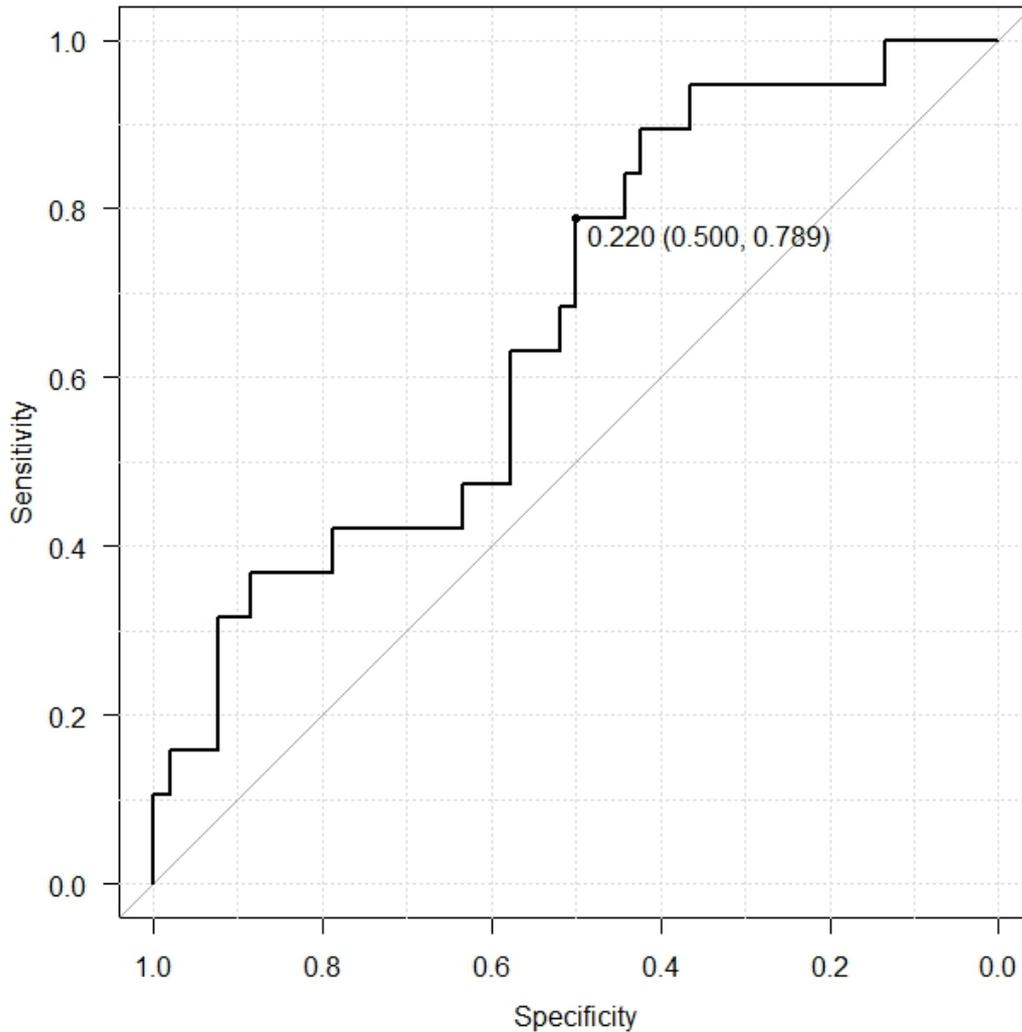
Number of Fisher Scoring iterations: 4

Rcmdr> TempDF <- with(Datos.ModeloCONJUNTO.PETTCp,
Rcmdr+ Datos.ModeloCONJUNTO.PETTCp[complete.cases(APMediast, SUVenPET ,
```

5.5.2.2. Evaluación de la exactitud diagnóstica del Modelo Combinado

El modelo describió la curva ROC que se refleja a continuación:

FIGURA 5.5. Curva ROC del SUV del *Modelo Combinado*.



El área bajo la curva ROC fue de 0,667 (IC del 95%: 0,5278-0,8062).

El punto de corte óptimo que delimitaba el resultado positivo fue 0,22 (Sensibilidad: 0,789 y Especificidad: 0,50).

El proceso de elección de los puntos de corte queda reflejado en el siguiente gráfico:

GRÁFICO 5.11. Proceso de elección de los puntos de corte del *Modelo Combinado*. (1)

```

Rcmdr> if(ROC$thresholds[1]==-Inf){coords(ROC, x=c(-Inf,
Rcmdr+   uni que(sort(ROC$predictor), Inf))}
      -Inf 0.136407299384605 0.13910015393483 0.152944503742
252
threshold -Inf          0.1364073          0.13910015          0.15294
450
specificity 0          0.0000000          0.01923077          0.03846
154
sensitivity 1          1.0000000          1.00000000          1.00000
000
      0.153729405950351 0.154320243478366 0.155309096486584
threshold 0.15372941          0.15432024          0.15530910
specificity 0.05769231          0.07692308          0.09615385
sensitivity 1.00000000          1.00000000          1.00000000
      0.156103897295034 0.159316279821158 0.162582032585412
threshold 0.1561039          0.1593163          0.1625820
specificity 0.1153846          0.1346154          0.1730769
sensitivity 1.0000000          1.0000000          1.0000000
      0.163200332571008 0.168638401522214 0.176624879034667
threshold 0.1632003          0.1686384          0.1766249
specificity 0.1923077          0.2115385          0.2500000
sensitivity 1.0000000          1.0000000          1.0000000
      0.180392758921036 0.181625124099449 0.183769165618405
threshold 0.1803928          0.18162510.1837692
specificity 0.2692308          0.28846150.2884615
sensitivity 1.0000000          1.00000000.9473684
      0.184791588417152 0.187309348827204 0.188115970099392
threshold 0.1847916          0.1873093          0.1881160
specificity 0.3076923          0.3269231          0.3269231
sensitivity 0.9473684          0.9473684          0.8947368
      0.191369134439409 0.192541338474486 0.198724909291641
threshold 0.1913691          0.1925413          0.1987249
specificity 0.3461538          0.3461538          0.3653846
sensitivity 0.8947368          0.8421053          0.8421053
      0.201021226177224 0.202481732666634 0.205796771176454
threshold 0.2010212          0.2024817          0.2057968
specificity 0.3846154          0.4038462          0.4230769
sensitivity 0.8421053          0.8421053          0.8421053
      0.211158947573534 0.212673503413694 0.215470741726987
threshold 0.2111589          0.2126735          0.2154707
specificity 0.4423077          0.4615385          0.4615385
sensitivity 0.8421053          0.8421053          0.7894737
      0.216366348980376 0.220494823343632 0.220754719441862
threshold 0.2163663          0.2204948          0.2207547
specificity 0.4807692          0.5000000          0.5192308
sensitivity 0.7894737          0.7894737          0.7894737
      0.220884749797712 0.22613092639365 0.227588989923607
threshold 0.2208847          0.22613090.2275890
specificity 0.5384615          0.55769230.5576923
sensitivity 0.7894737          0.78947370.7368421
      0.229454278941967 0.234299878315138 0.238941072436939
threshold 0.2294543          0.2342999          0.2389411
specificity 0.5576923          0.5576923          0.5576923
sensitivity 0.6842105          0.6315789          0.5789474
      0.240594121322571 0.255389210526832 0.260015216684028
threshold 0.2405941          0.2553892          0.2600152
specificity 0.5769231          0.5769231          0.5769231
sensitivity 0.5789474          0.5263158          0.4736842
      0.260306139618594 0.263813632861681 0.270322277841199
threshold 0.2603061          0.2638136          0.2703223
specificity 0.5961538          0.6153846          0.6346154

```

GRÁFICO 5.12. Proceso de elección de los puntos de corte del *Modelo Combinado* (y 2)

threshold	0. 2584524	0. 2606174	0. 2634321
specificity	0. 5769231	0. 5769231	0. 5961538
sensitivity	0. 5263158	0. 4736842	0. 4736842
	0. 264142041465774	0. 265456417904873	0. 272815516319988
threshold	0. 2641420	0. 2654564	0. 2728155
specificity	0. 6153846	0. 6346154	0. 6346154
sensitivity	0. 4736842	0. 4736842	0. 4210526
	0. 294495544424525	0. 294675762545244	0. 302816869801762
threshold	0. 2944955	0. 2946758	0. 3028169
specificity	0. 6538462	0. 6730769	0. 6923077
sensitivity	0. 4210526	0. 4210526	0. 4210526
	0. 315099256166406	0. 315602069235889	0. 317133212477039
threshold	0. 3150993	0. 3156021	0. 3171332
specificity	0. 7115385	0. 7307692	0. 7500000
sensitivity	0. 4210526	0. 4210526	0. 4210526
	0. 33367804545644	0. 340900142193593	0. 341255380335853
threshold	0. 3336780	0. 3409001	0. 3412554
specificity	0. 7692308	0. 7884615	0. 7884615
sensitivity	0. 4210526	0. 4210526	0. 3684211
	0. 3417219628574	0. 350197608718862	0. 371636497165788
threshold	0. 3417220	0. 3501976	0. 3716365
specificity	0. 8076923	0. 8269231	0. 8461538
sensitivity	0. 3684211	0. 3684211	0. 3684211
	0. 377178442957215	0. 377878367494608	0. 377895428611556
threshold	0. 3771784	0. 3778784	0. 3778954
specificity	0. 8653846	0. 8846154	0. 8846154
sensitivity	0. 3684211	0. 3684211	0. 3157895
	0. 378591776608421	0. 388639498052848	0. 399736642660062
threshold	0. 3785918	0. 3886395	0. 3997366
specificity	0. 9038462	0. 9230769	0. 9230769
sensitivity	0. 3157895	0. 3157895	0. 2631579
	0. 417025997874397	0. 421473330835624	0. 464142168522329
threshold	0. 4170260	0. 4214733	0. 4641422
specificity	0. 9230769	0. 9230769	0. 9423077
sensitivity	0. 2105263	0. 1578947	0. 1578947
	0. 502085122757435	0. 528918056724103	0. 605097937588491
threshold	0. 5020851	0. 5289181	0. 6050979
specificity	0. 9615385	0. 9807692	0. 9807692
sensitivity	0. 1578947	0. 1578947	0. 1052632
	0. 6913704196978010.	0. 702438451113401	Inf
threshold	0. 6913704	0. 70243845	Inf
specificity	1. 0000000	1. 0000000	1
sensitivity	0. 1052632	0. 05263158	0

Con el punto de corte óptimo descrito, el modelo presenta los índices de exactitud diagnóstica que se describen en la TABLA 5.12:

TABLA 5.12. Índices de exactitud diagnóstica del Modelo Combinado según el punto de corte óptimo.

Índice	MRL Combinado (IC 95%)
Prevalencia	0,27 (0,17 a 0,39)
Sensibilidad	0,74 (0,49 a 0,91)
Especificidad	0,50 (0,36 a 0,64)
VPP	0,35 (0,21 a 0,52)
VPN	0,84 (0,66 a 0,94)
Exactitud diagnóstica	0,56 (0,44 a 0,68)
RV para positivos	1,47 (1,00 a 2,16)
RV para negativos	0,53 (0,24 a 1,17)
PdE a favor para positivos (decibanes)	2,52 (0,85 a 4,18)
PdE en contra para negativos (decibanes)	- 4,24 (- 8,15 a - 3,71)

MRL: Modelo de Regresión Logística; **RV:** Razón de Verosimilitud; **PdE:** Peso de la Evidencia (Turing-Good)

Así pues, podemos afirmar que en el análisis el *Modelo combinado* no resultó estadísticamente significativo.

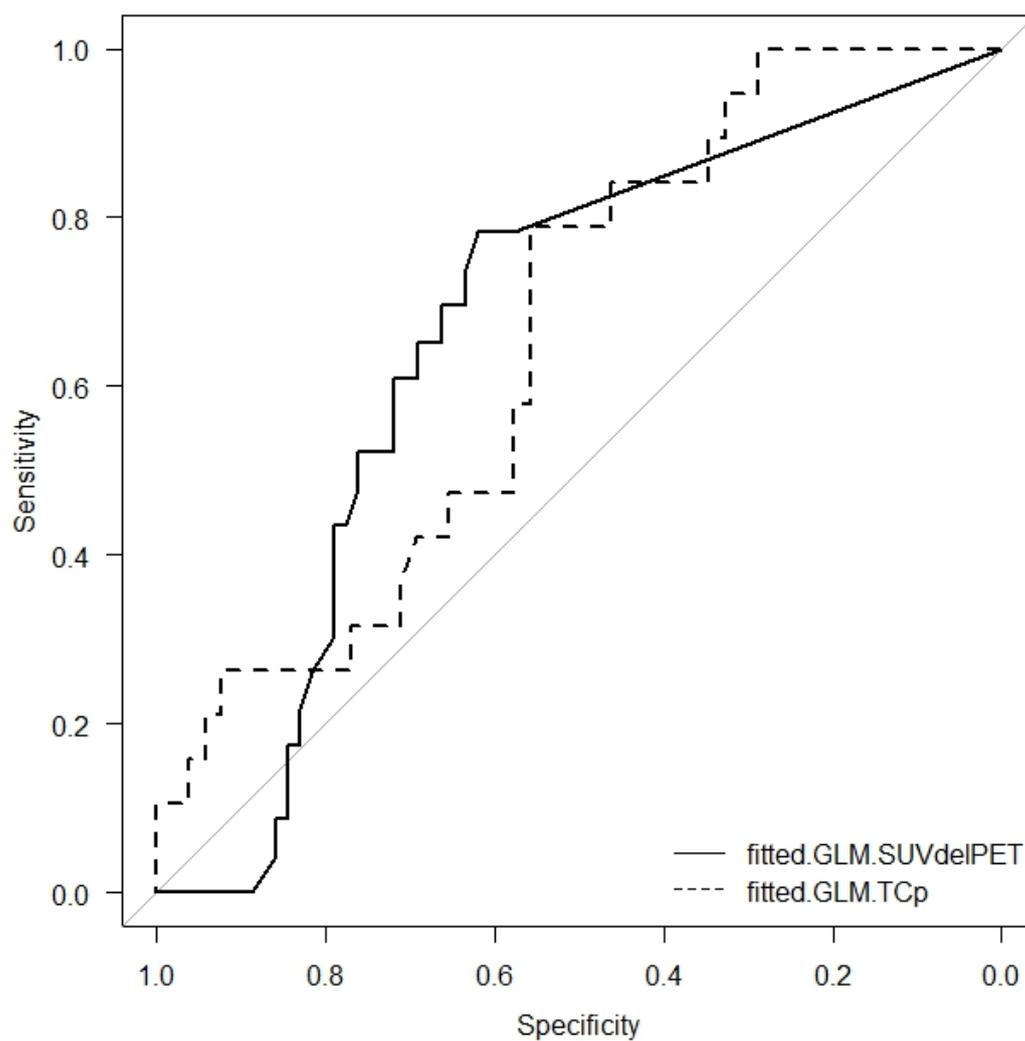
5.6. COMPARACIÓN DE LOS TRES MODELOS

A continuación se hizo una comparación entre los tres modelos de regresión logística descritos y analizados con la intención de elegir aquel Modelo que mejor prediga la AP de los ganglios mediastínicos. Se comparan las correspondientes curvas ROC y los resultados se reflejan seguidamente:

5.6.1. COMPARACIÓN DEL MODELO PET-TC CON EL MODELO TCp

El área bajo la curva ROC del *Modelo PET-TC* fue de 0,616; el área bajo la curva ROC del *Modelo TCp* fue de 0,656 con p-valor de la diferencia = 0,701.

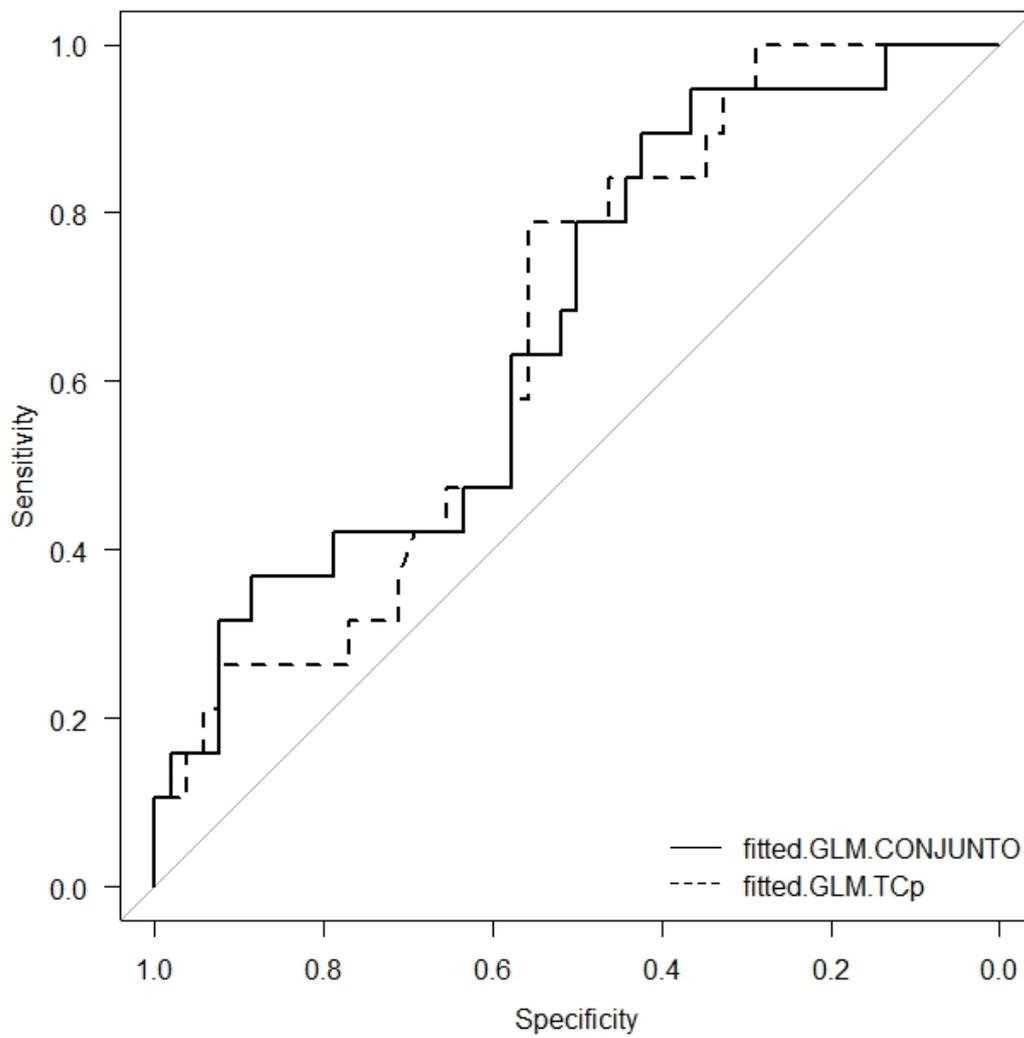
FIGURA 5.6. Comparación de la curva ROC del *Modelo PET-TC* con la del *Modelo TCp*.



5.6.2. COMPARACIÓN DEL MODELO COMBINADO CON EL MODELO TCp

El área bajo la curva ROC del *Modelo Combinado* fue de 0,667; el área bajo la curva ROC del *Modelo TCp* fue de 0,656 con p-valor de la diferencia = 0,804.

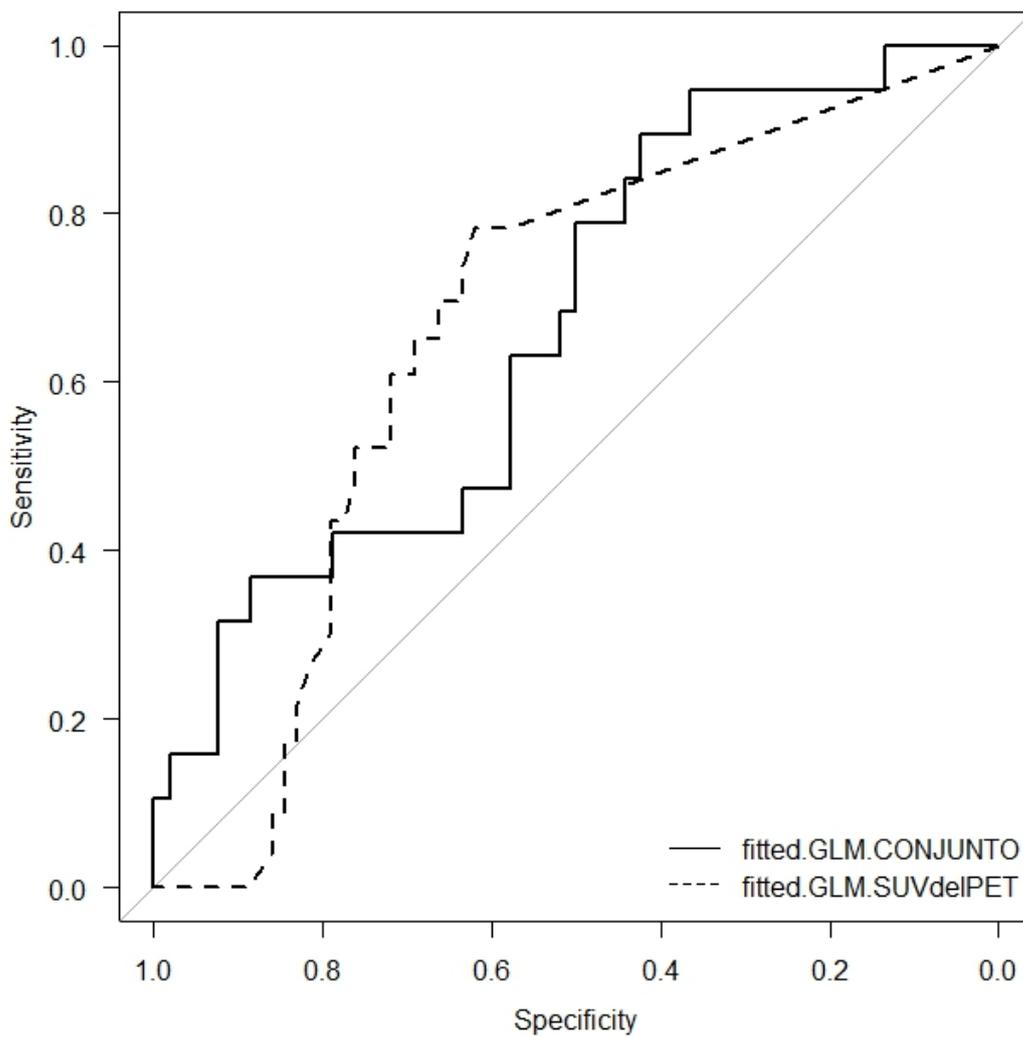
FIGURA 5.7. Comparación de la curva ROC del *Modelo Combinado* con la del *Modelo TCp*.



5.6.3. COMPARACIÓN DEL MODELO COMBINADO CON EL MODELO PET-TC

El área bajo la curva ROC del *Modelo Combinado* fue de 0,667; el área bajo la curva ROC del *Modelo PET-TC* fue de 0,616 con p-valor de la diferencia = 0,526.

FIGURA 5.8. Comparación de la curva ROC del *Modelo Combinado* con la del *Modelo PET-TC*.



5.6.4. ELECCIÓN DEL MODELO ÓPTIMO

Al comparar las curvas ROC no se aprecian diferencias entre el área bajo la curva del *Modelo PET-TC* y el *Modelo TCp*, así como tampoco entre las comparaciones de la curva ROC del *Modelo Combinado* con el *Modelo PET-TC* y el *Modelo TCp*.

Dados los datos de las comparaciones de los tres modelos de regresión deducimos que la información aportada por la SUV de la PET-TC de los ganglios mediastínicos en relación con el resultado de la anatomía patológica de los mismos no resulta relevante por lo que descartamos aquellos modelos que incluyen dicha información y elegimos, por ser el más parsimonioso (Principio de la Navaja de Ockam), el modelo basado únicamente en la variable Volumen Sanguíneo (BV) de la TCp.

5.7. DESCRIPCIÓN DE LA ESTADIFICACIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN CADA MÉTODO DIAGNÓSTICO

En la TABLA 5.13 puede verse el número y porcentaje de pacientes según los estadios TNM (para cualquier neoplasia, incluyendo ausencia de enfermedad neoplásica como estadio 0) en función de cada una de las exploraciones realizadas a lo largo del proceso diagnóstico y de estadificación y teniendo como referencia el *Estadio Final* (tras histología de AM mediante PTB-EBUS más cirugía en aquellos casos en que se precisó).

TABLA 5.13. Estadios TNM según las exploraciones diagnósticas: n y (%).

	0	I	II	IIIA	IIIB	IV	Missed	Total
TC convencional	0 (0,00)	6 (16,66)	3 (8,33)	4 (11,11)	7 (19,44)	12 (33,33)	4 (11,11)	36
PET-TC	1 (2,77)	9 (25)	0	9 (25)	11 (30,55)	6 (16,66)	0	36
TCp	2 (5,55)	10 (27,77)	1 (2,77)	11 (30,55)	7 (19,44)	5 (13,88)	0	36
PTB-EBUS	7 (19,44)	9 (25)	1 (2,77)	5 (13,88)	6 (16,66)	5 (13,88)	3 (8,33)	36
Estadio FINAL	7 (19,44)	12 (33,33)	1 (2,77)	4 (11,11)	7 (19,44)	5 (13,88)	0	36

5.7.1. DESCRIPCIÓN DE LOS CAMBIOS EN LOS ESTADIOS SEGÚN LAS EXPLORACIONES REALIZADAS

En la TABLA 5.14 se reflejan los cambios sufridos por los estadios TNM de pacientes según las exploraciones realizadas respecto a las determinaciones histológicas de AM.

TABLA 5.14. Cambios en estadios y tratamientos generados por las exploraciones realizadas.

CARACTERÍSTICA	n (%)
Cambio de Estadio con respecto a otras exploraciones	
Cambio de Estadio de TC a PTB-EBUS	21 (70)
Cambio de Estadio de PET-TC a PTB-EBUS	20 (60,60)
Cambio de Estadio de TCp a PTB-EBUS	16 (48,48)

5.8. COMPARACIÓN DE LAS ESTADIFICACIONES DE LOS PACIENTES POR TCp, POR PTB-EBUS y FINAL

En nuestro análisis, en primer lugar estudiaremos la concordancia entre las estadificaciones según la prueba diagnóstica empleada. Utilizaremos para referirnos a ello el término *Método de estadificación* (*Método TCp*, *Método EBUS* o *Método Final*) con el que indicamos cual ha sido el criterio elegido para la estadificación. Así, como *Método TCp* emplearemos el modelo de regresión logística (*Modelo TCp*), descrito previamente, que nos permite predecir la AP de las AM. Como *Método EBUS* emplearemos el resultado de la AP de las AM obtenido por PTB-EBUS y como *Método Final* emplearemos el resultado de la AP de las AM obtenido tras PTB-EBUS más cirugía.

En las tablas que se muestran a continuación pueden verse reflejados los cambios en el número de pacientes en cada uno de los estadios TNM en cada una de las clasificaciones marcada por las pruebas diagnósticas señaladas (PTB-EBUS y TCp) en comparación con el *Estadio Final* (tras histología de AM mediante PTB-EBUS más cirugía en aquellos casos en que se precisó). También pueden verse los cambios en los estadios de la TCp respecto al PTB-EBUS. Las Tablas con los cambios respecto al Estadio Final y al de PTB-EBUS con el resto de las exploraciones pueden verse en el Anexo 6.

Tras ello mostramos el grado de concordancia y su magnitud estadística entre las estadificaciones realizadas por PTB-EBUS y TCp con respecto a la estadificación Final y entre ellas. El resto de las concordancias de estadificaciones según las otras exploraciones diagnósticas (TC, PET-TC y PET-TC optimizado) con respecto a las estadificaciones según EBUS y Final pueden verse en las Tablas del Anexo 7.

Finalmente compararemos la concordancias entre sí para comprobar cual de los Métodos de estadificación resulta más fiable.

5.8.1. CONCORDANCIA EN LA ESTADIFICACIÓN DE LOS TRES MÉTODOS DE ESTADIFICACIÓN: GLOBAL Y POR ESTADIOS

- **Categorías:** 0, I, II, IIIA, IIIB, IV

- **Datos:**

Número de sujetos: 33 (3 pérdidas en PTB-EBUS)

Número de categorías: 6

Número de observadores: 3

Nivel de confianza: 95,0%

- **Resultados:**

Categoría	Kappa	IC (95,0%)	Estadístico z	Valor p	Fuerza de la concordancia
0	0,6273	0,3590 a 0,8948	6,2411	0,0000	SUSTANCIAL
I	0,6944	0,4580 a 0,9301	6,9096	0,0000	SUSTANCIAL
II	0,3125	-0,4290 a 1,0439	3,1093	0,0019	DÉBIL
IIIA	0,4789	0,1269 a 0,8294	4,7655	0,0000	MODERADA
IIIB	0,5441	0,2256 a 0,8612	5,4135	0,0000	MODERADA
IV	0,5286	0,1758 a 0,8798	5,2592	0,0000	MODERADA
Kappa global	0,5718	0,4253 a 0,7176	11,6652	0,0000	MODERADA

Intervalo de confianza jackknife.

5.8.2. CAMBIOS EN LAS ESTADIFICACIONES DE LOS PACIENTES Y
CONCORDANCIA ENTRE LOS MÉTODOS EBUS Y FINAL

- Datos

		Estadificación Final					
		0	I	II	IIIA	IIIB	IV
Estadificación por EBUS	0	7	0	0	0	0	0
	I	0	9	0	0	0	0
	II	0	0	1	0	0	0
	IIIA	0	0	0	4	1	0
	IIIB	1	0	0	0	6	0
	IV	0	0	0	0	0	5

Nivel de confianza: 95,0%
 Número de categorías: 6
 Tipo de ponderación: Pesos cuadráticos

- Resultados

Acuerdo observado: 0,9800
 Acuerdo esperado por azar: 0,7320

Kappa ponderado	EE*	IC (95,0%)	Fuerza de la concordancia
0,9254	0,0692	0,7897 a 1,00	CASI PERFECTA

*EE: error estándar

- Prueba de significación

Estadístico z	Valor p
5,4033	0,0001

5.8.3. CAMBIOS EN LAS ESTADIFICACIONES DE LOS PACIENTES Y
CONCORDANCIA ENTRE LOS MÉTODOS TCp Y FINAL

- Datos:

		Estadificación Final					
		0	I	II	IIIA	IIIB	IV
Estadificación por TCp	0	2	0	0	0	0	0
	I	2	6	0	0	1	1
	II	0	1	0	0	0	0
	IIIA	0	4	1	2	3	1
	IIIB	1	0	0	2	3	1
	IV	3	0	0	0	0	2

Nivel de confianza: 95,0%
 Número de categorías: 6
 Tipo de ponderación: Pesos cuadráticos

- Resultados

Acuerdo observado: 0,8378
 Acuerdo esperado por azar: 0,7630

Kappa ponderado	EE*	IC (95,0%)	Fuerza de la concordancia
0,3156	0,1726	-0,0227 a 0,6540	DÉBIL

*EE: error estándar

- Prueba de significación

Estadístico z	Valor p
2,0298	0,0424

5.8.4. CAMBIOS EN LAS ESTADIFICACIONES DE LOS PACIENTES Y
CONCORDANCIA ENTRE LOS MÉTODOS TCp Y EBUS

- Datos

		Estadificación EBUS					
		0	I	II	IIIA	IIIB	IV
Estadificación por TCp	0	2	0	0	0	0	0
	I	1	7	0	0	0	0
	II	0	1	0	0	0	0
	IIIA	0	2	1	3	2	1
	IIIB	1	0	0	2	3	1
	IV	3	0	0	0	0	2

Nivel de confianza: 95,0%
 Número de categorías: 6
 Tipo de ponderación: Pesos cuadráticos

- Resultados

Acuerdo observado: 0,8613
 Acuerdo esperado por azar: 0,7598

Kappa ponderado	EE*	IC (95,0%)	Fuerza de la concordancia
0,4223	0,1760	0,0774 a 0,7671	MODERADA

*EE: error estándar

- Prueba de significación

Estadístico z	Valor p
2,6339	0,0084

5.8.5. COMPARACIÓN DE LAS CONCORDANCIAS ENTRE LOS MÉTODOS DE ESTADIFICACIÓN

5.8.5.1. Comparación global de las concordancias, establecidas dos a dos entre los tres Métodos de estadificación

- Datos:

Nº de Kappas a comparar: 3
Nivel de confianza: 95,0%

- Resultados: Al menos uno de los Kappas es diferente.

Prueba de homogeneidad de Kappas:

Ji-cuadrado	gl*	Valor p
15,7469	2	0,0004

*gl: grados de libertad

Con este test detectamos que, de manera estadísticamente significativa, al menos una de las concordancias es de diferente magnitud. Analicemos con detalle cual de los *Métodos de estadificación* es diferente a los otros dos:

5.8.5.2. *Comparación entre las concordancias de la TCp-EBUS y EBUS-Final para la estadificación*

- **Datos:**

Nº de Kappas a comparar: 2
Nivel de confianza: 95,0%

- **Resultados:** La diferencia es estadísticamente significativa.

Prueba de homogeneidad de Kappas:

Ji-cuadrado	gl*	Valor p
7,0771	1	0,0078

*gl: grados de libertad

5.8.5.3. *Comparación entre las concordancias de la TCp-EBUS y TCp-Final para la estadificación*

- **Datos:**

Nº de Kappas a comparar: 2
Nivel de confianza: 95,0%

- **Resultados:** No se ha podido detectar una diferencia (No concluyente).

Prueba de homogeneidad de Kappas:

Ji-cuadrado	gl*	Valor p
0,1874	1	0,6651

*gl: grados de libertad

5.8.5.4. *Comparación entre las concordancias de la TCp-Final y EBUS-Final para la estadificación*

- Datos:

Nº de Kappas a comparar: 2
Nivel de confianza: 95,0%

- Resultados: La diferencia es estadísticamente significativa.

Prueba de homogeneidad de Kappas:

Ji-cuadrado	gl*	Valor p
10,7537	1	0,0010

*gl: grados de libertad

Con estos análisis podemos afirmar que la concordancia entre la estadificación realizada con la EBUS y la estadificación Final es muchísimo mayor que las otras dos. La concordancia de la estadificación TCp con la estadificación EBUS y con la Final es menos intensa.

5.9. DESCRIPCIÓN DE LAS DECISIONES TERAPÉUTICAS BASADAS EN LAS ESTADIFICACIONES DE LOS PACIENTES

En la TABLA 5.15 puede verse el número y porcentaje de pacientes según la intención terapéutica marcada por los estadios TNM en función de cada una de las exploraciones realizadas a lo largo del proceso diagnóstico y de estadificación y teniendo como referencia el *Estadio Final* (tras histología de AM mediante PTB-EBUS más cirugía en aquellos casos en que se precisó).

TABLA 5.15. Intención terapéutica dependiente los estadios TNM según las exploraciones diagnósticas.

	Estadios con tratamiento CURATIVO (I + II + IIIA)	Estadios con tratamiento PALIATIVO (IIIB + IV)	Missed	Total
TC	13 (36,11)	19 (52,77)	4 (11,11)	36
PET-TC	19 (52,77)	17 (47,22)	0	36
TCp	24 (66,66)	12 (33,33)	0	36
PTB-EBUS	22 (61,11)	11 (30,55)	3 (8,33)	36
FINAL	24 (66,66)	12 (33,33)	0	36

Así, por ejemplo, el resultado negativo en la histología de las AM en pacientes con antecedentes de neoplasias extratorácicas, que inicialmente iban a recibir Qt por sospecha de recidiva (sospecha de metástasis mediastínicas), conllevó una modificación de terapia para concluir con una vigilancia clínica-radiológica activa. Otros ejemplos serían aquellos pacientes con CP en estadios iniciales, operable y resecable, cuya captación en la PET-TC inducía al tratamiento con Qt-Rt, y en los que el resultado negativo de las AM permitió una cirugía curativa o aquellos casos con sospecha de CP en estadios iniciales (N0-N1) en los que se demostró positividad para adenopatías de territorios que generaban un N3, evitando toracotomías fútiles.

5.10. COMPARACIÓN DE LAS DECISIONES TERAPÉUTICAS BASADAS EN LAS TRES ESTADIFICACIONES DE LOS PACIENTES POR TCp, POR EBUS Y FINAL

Vamos a mostrar la concordancia entre las tres posibles decisiones terapéuticas tomadas según la prueba diagnóstica empleada. Utilizaremos para referirnos a ello el término *Decisor* (215) (*Decisor TCp* para el *Modelo TCp*, *Decisor EBUS* o *Decisor Final*) con el que indicamos cual ha sido el criterio elegido para la elección terapéutica. Así como *Decisor TCp* emplearemos el modelo de regresión logística, descrito previamente, que nos permite predecir la AP de las AM (*Modelo TCp*), como *Decisor EBUS* emplearemos el resultado de la AP de las AM obtenido por PTB-EBUS y como *Decisor Final* emplearemos el resultado de la AP de las AM obtenido tras PTB-EBUS más cirugía.

En las Tablas que se muestran a continuación pueden verse los tratamientos a emplear (*Curativo vs Paliativo*) en los pacientes de la muestra en función de la técnica diagnóstica empleada (EBUS y TCp respecto al diagnóstico Final y TCp respecto a EBUS). El resto de las tablas de comparación de las decisiones terapéuticas con el resto de las exploraciones diagnósticas (TC, PET-TC y PET-TC optimizado) respecto a EBUS y diagnóstico Final pueden verse en el Anexo 8.

Tras ello mostramos el Grado de concordancia y su magnitud estadística entre las terapias aplicadas según las estadificaciones de TCp y EBUS y entre cada una de ellas con respecto a las terapias aplicadas según la estadificación Final. Además, para cada una de las comparaciones dos a dos entre decisores, estudiaremos la Exactitud (acierto en la clasificación) con sus índices de rendimiento diagnóstico. El resto de las concordancias de las terapias a aplicar según las otras exploraciones diagnósticas (TC, PET-TC y PET-TC optimizado) con respecto a las terapias aplicadas según las estadificaciones de EBUS y Final pueden verse en las Tablas del Anexo 9.

Finalmente compararemos la concordancias entre sí para comprobar cual de los *Decisores de tratamiento* resulta más fiable.

5.10.1. CONCORDANCIA GLOBAL ENTRE LOS TRES DECISORES DE TRATAMIENTO

- Datos:

Número de sujetos: 33 (3 pérdidas en PTB-EBUS)

Nivel de confianza: 95,0%

- Resultados:

Kappa	IC (95,0%)	Fuerza de la concordancia
0,4022	0,1495 a 0,6541	MODERADA

Intervalo de confianza jackknife

- Prueba de significación:

Estadístico z	Valor p
4,0444	0,0001

5.10.2. CONCORDANCIA EN LAS DECISIONES TERAPÉUTICAS ENTRE LOS DECISORES EBUS Y FINAL

- Datos

		Tratamiento según Estadio Final	
		CURATIVO	PALIATIVO
Tratamiento según Estadio EBUS	CURATIVO	21	1
	PALIATIVO	0	11

Nivel de confianza: 95,0%
 Número de categorías: 2
 Tipo de ponderación: No ponderar

- Resultados

Acuerdo observado: 0,9697
 Acuerdo esperado por azar: 0,5455

Kappa no ponderado	EE*	IC (95,0%)	Fuerza de la concordancia
0,9333	0,0655	0,8050 a 1,0000	CASI PERFECTA

*EE: error estándar

Kappa mínimo: - 0,0154
 Kappa máximo: 0,9394

- Prueba de significación

Estadístico z	Valor p
5,3735	0,0001

5.10.3. EXACTITUD DE LAS DECISIONES TERAPÉUTICAS BASADAS EN LA EBUS CON RESPECTO AL TRATAMIENTO CORRECTO

TABLA 5.17. Índices de exactitud de las decisiones terapéuticas según la Estadificación PTB-EBUS con respecto al Estadio Final.

Índice	PTB-EBUS / E. Final (IC 95%)
Prevalencia	0,64 (0,45 a 0,80)
Sensibilidad	1,00 (0,77 a 1,00)
Especificidad	0,92 (0,61 a 0,99)
VPP	0,96 (0,77 a 0,99)
VPN	1,00 (0,61 a 1,00)
Exactitud diagnóstica	0,97 (0,84 a 0,99)
RV para positivos	12,00 (1,84 a 78,37)
RV para negativos	0,00 (0,00 a 0,00)
PdE a favor para positivos (decibanes)	12 (1,84 a 78,37)
PdE en contra para negativos (decibanes)	No se puede calcular

RV: Razón de Verosimilitud; **PdE:** Peso de la Evidencia (Turing-Good)

5.10.4. CONCORDANCIA EN LAS DECISIONES TERAPÉUTICAS ENTRE LOS DECISORES TCp Y FINAL

- Datos

		Tratamiento según Estadio Final	
		CURATIVO	PALIATIVO
Tratamiento según Estadio TCp	CURATIVO	17	6
	PALIATIVO	7	6

Nivel de confianza: 95,0%
 Número de categorías: 2
 Tipo de ponderación: No ponderar

- Resultados

Acuerdo observado: 0,6389
 Acuerdo esperado por azar: 0,5463

Kappa no ponderado	EE*	IC (95,0%)	Fuerza de la concordancia
0,2041	0,1679	- 0,1249 a 0,5331	DÉBIL

*EE: error estándar

Kappa mínimo: -0,2203
 Kappa máximo: 0,3611

- Prueba de significación

Estadístico z	Valor p
1,2268	0,2199

5.10.5. EXACTITUD DE LAS DECISIONES TERAPÉUTICAS BASADAS EN LA TCp CON RESPECTO AL TRATAMIENTO CORRECTO

TABLA 5.16. Índices de exactitud de las decisiones terapéuticas según la Estadificación TCp con respecto al Estadio Final.

Índice	TCp / E. Final (IC 95%)
Prevalencia	0,67 (0,49 a 0,82)
Sensibilidad	0,71 (0,49 a 0,87)
Especificidad	0,50 (0,21 a 0,79)
VPP	0,74 (0,52 a 0,90)
VPN	0,46 (0,19 a 0,75)
Exactitud diagnóstica	0,64 (0,46 a 0,79)
RV para positivos	1,42 (0,76 a 2,64)
RV para negativos	0,58 (0,25 a 0,35)
PdE a favor para positivos (decibanes)	1,52 (-1,19 a 4,2)
PdE en contra para negativos (decibanes)	-2,36 (-6,02 a - 4,55)

RV: Razón de Verosimilitud; **PdE:** Peso de la Evidencia (Turing-Good)

5.10.6. CONCORDANCIA EN LAS DECISIONES TERAPÉUTICAS ENTRE LOS
DECISORES TCp Y EBUS

- Datos

		Tratamiento según Estadio EBUS	
		CURATIVO	PALIATIVO
Tratamiento según Estadio TCp	CURATIVO	16	5
	PALIATIVO	6	6

Nivel de confianza: 95,0%
 Número de categorías: 2
 Tipo de ponderación: No ponderar

- Resultados

Acuerdo observado: 0,6667
 Acuerdo esperado por azar: 0,5455

Kappa no ponderado	EE*	IC (95,0%)	Fuerza de la concordancia
0,2667	0,1734	- 0,0732 a 0,6060	DÉBIL

*EE: error estándar

Kappa mínimo: - 0,2000
 Kappa máximo: 0,4000

- Prueba de significación

Estadístico z	Valor p
1,5353	0,1247

5.10.7. EXACTITUD DE LAS DECISIONES TERAPÉUTICAS BASADAS EN LA TCp CON RESPECTO AL TRATAMIENTO BASADO EN EBUS

TABLA 5.18. Índices de exactitud de las decisiones terapéuticas según la Estadificación TCp con respecto al Estadio PTB-EBUS.

Índice	TCp / PTB-EBUS (IC 95%)
Prevalencia	0,67 (0,48 a 0,82)
Sensibilidad	0,73 (0,50 a 0,89)
Especificidad	0,54 (0,23 a 0,83)
VPP	0,76 (0,53 a 0,92)
VPN	0,50 (0,21 a 0,79)
Exactitud diagnóstica	0,67 (0,48 a 0,82)
RV para positivos	1,60 (0,80 a 3,21)
RV para negativos	0,50 (0,21 a 1,19)
PdE a favor para positivos (decibanes)	2,04 (- 0,97 a 5,06)
PdE en contra para negativos (decibanes)	- 3,01 (- 6,78 a 0,75)

RV: Razón de Verosimilitud; **PdE:** Peso de la Evidencia (Turing-Good)

5.10.8. COMPARACIÓN DE LAS CONCORDANCIAS ENTRE LOS DECISORES DE TRATAMIENTO

5.10.8.1. Comparación global de las concordancias, establecidas dos a dos entre tres Decisores de tratamiento

- Datos:

Nº de Kappas a comparar: 3
Nivel de confianza: 95,0%

- **Resultados:** Al menos uno de los Kappas es significativamente diferente.

Prueba de homogeneidad de Kappas:

Ji-cuadrado	gl*	Valor p
25,9952	2	0,0000

*gl: grados de libertad

Dos de las concordancias entre decisores terapéuticos tienen poca fuerza (concordancia débil) y, sin embargo, una de ellas tiene una concordancia *casi perfecta* y estadísticamente significativa. El siguiente paso de nuestro análisis consistirá en estimar si estas diferencias de magnitud resultan estadísticamente significativas, esto es, pueden establecerse a nivel poblacional y nos ayudan a determinar cuál es el decisor más fiable.

5.10.8.2. *Comparación de las concordancias entre TCp-EBUS y entre TCp-Final para la decisión terapéutica*

- Datos:

Nº de Kappas a comparar: 2
Nivel de confianza: 95,0%

- Resultados: No se ha podido detectar una diferencia (No concluyente).

Prueba de homogeneidad de Kappas:

Ji-cuadrado	gl*	Valor p
0,0673	1	0,7954

*gl: grados de libertad

5.10.8.3. *Comparación de las concordancias entre TCp-Final y entre EBUS-Final para la decisión terapéutica*

- Datos:

Nº de Kappas a comparar: 2
Nivel de confianza: 95,0%

- Resultados: La diferencia es estadísticamente significativa.

Prueba de homogeneidad de Kappas:

Ji-cuadrado	gl*	Valor p
16,3707	1	0,0001

*gl: grados de libertad

5.10.8.4. Comparación de las concordancias entre de TCp-EBUS y entre
EBUS-Final para la decisión terapéutica

- Datos

Nº de Kappas a comparar: 2
Nivel de confianza: 95,0%

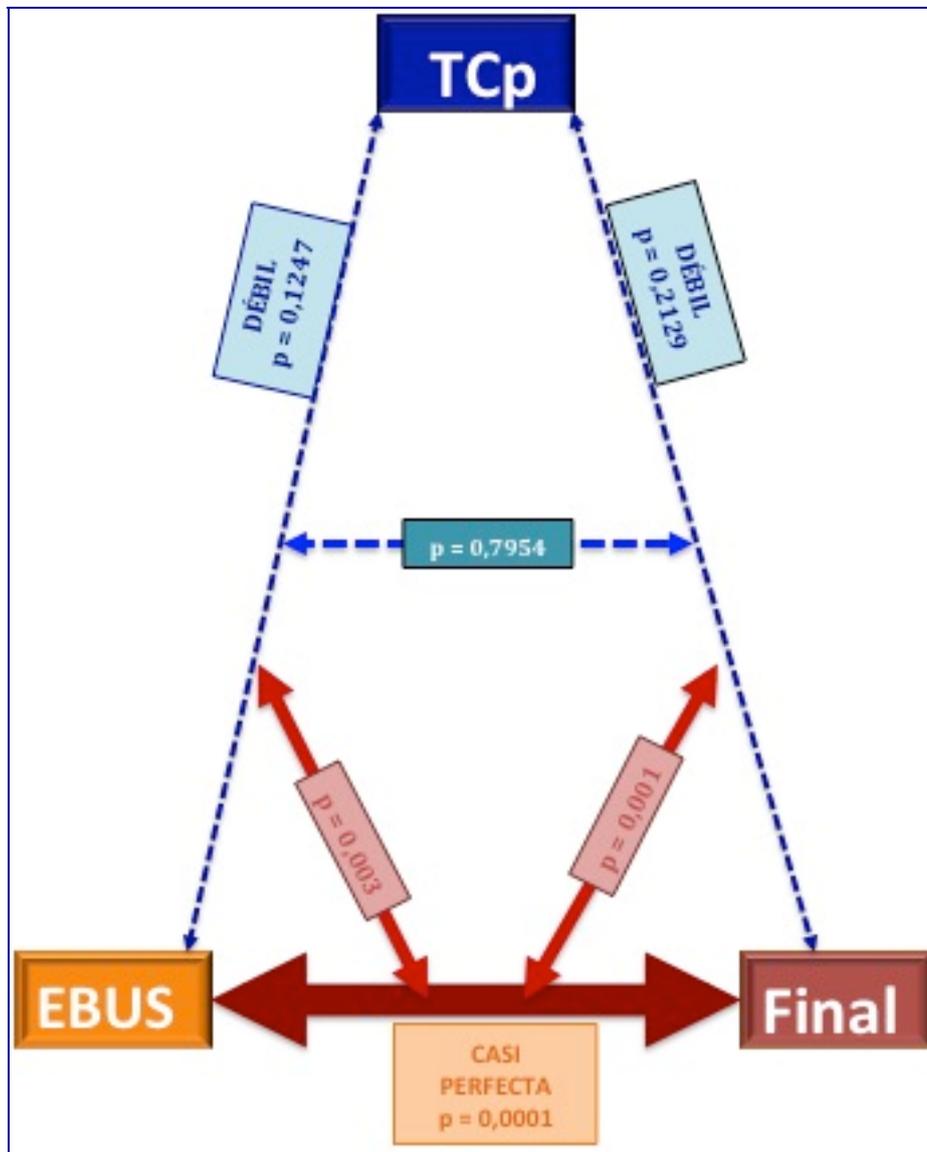
- Resultados: La diferencia es estadísticamente significativa.

Prueba de homogeneidad de Kappas:

Ji-cuadrado	gl*	Valor p
12,9332	1	0,0003

*gl: grados de libertad

FIGURA 5.9. Representación gráfica de las concordancias y de las comparaciones entre ellas.



6. DISCUSIÓN

El cáncer de pulmón (CP), en términos generales, sigue teniendo un pronóstico muy pobre, con tasas de supervivencia global a los 5 años del 10 al 20% en la mayoría de países (216). Sin embargo, las expectativas de cada paciente varían ampliamente según sus circunstancias concretas. Las cifras cambian yendo desde el 2-3% en caso del CPCNP en estadio IV, pasando por una supervivencia de alrededor del 70% a los 5 años para aquellos en estadio I a los que se ha practicado resección quirúrgica completa (217) y hasta llegar a unas cifras superiores al 80% cuando, como se demostró en un estudio en nuestro país (57), el diagnóstico se realiza dentro de un programa de cribaje y en ausencia de síntomas respiratorios.

En este sentido, se considera que la existencia de diseminación mediastínica de la enfermedad, propia del CP en estadio III, tiene un pronóstico sensiblemente peor, con una supervivencia inferior al 30% a los cinco años del diagnóstico (218). Mucho tiene que ver en esa supervivencia tan baja la escasa especificación de la invasión mediastínica que ofrecen las técnicas radiológicas. Sin embargo, en los últimos años ha habido un cambio de rumbo en la estadificación mediastínica del CP. Así, dado que se hace necesaria una estadificación correcta del CP para decidir el mejor tratamiento a aplicar y para estimar adecuadamente la supervivencia (178), se debe descartar con fiabilidad la invasión mediastínica puesto que, cuando no existen metástasis a distancia, la invasión tumoral de los ganglios mediastínicos es el factor pronóstico más importante de ésta enfermedad (89).

En el momento actual, y a pesar de los avances en las técnicas de imagen, como la tomografía computarizada (TC) y la tomografía por emisión de positrones (PET), es fundamental la estadificación invasiva del mediastino antes de indicar un tratamiento quirúrgico con intención curativa (55). La baja sensibilidad y especificidad de las técnicas radiológicas no invasivas hace que, para una correcta estadificación mediastínica y en muchos casos un diagnóstico patológico o molecular preciso del propio tumor, sea necesario recurrir a técnicas citohistológicas de

muestras del mediastino (219).

La mediastinoscopia se ha empleado clásicamente como el *patrón oro* para estadificar el mediastino en el CP. Sin embargo, las nuevas técnicas ecoendoscópicas le han superado en éste propósito. En el único ensayo prospectivo, controlado y aleatorizado realizado para comparar las dos estrategias propuestas por las Guías de la ESTS de 2007 (mediastinoscopia *versus* técnica encoendoscópica seguida de mediastinoscopia si precisa) (220), no se encontraron diferencias en la sensibilidad y el VPN de la mediastinoscopia frente a la ecoendoscopia. Por ello ya se puede considerar la ecoendoscopia como el *patrón oro* de la estadificación mediastínica y más sabiendo que, al combinarla con la cirugía en aquellos casos en que está indicada la misma, se detectan más pacientes con invasión mediastínica avanzada (N2 y N3) que al emplear solamente la mediastinoscopia (127).

Hace ya una década, cuando el acceso a la PTB-EBUS para la estadificación de los pacientes era casi imposible, se postulaba como necesario realizarla a todos los pacientes con PET-TC positivo para las adenopatías mediastínicas por el alto porcentaje de falsos positivos de ésta última técnica (221). En la actualidad, el acceso a la PTB-EBUS, dentro de la sistemática de diagnóstico y estadificación del CP, consigue habitualmente el diagnóstico en una quinta parte de los pacientes (con pruebas previas negativas), y permite la estadificación de más de la mitad de los casos con un rendimiento equivalente a la mediastinoscopia, en ausencia de necesidad de ingreso y de morbilidad, con disminución de los tiempos y los costes (167). Diez años y varias revisiones, metanálisis y Guías Internacionales después (111, 174, 179, 222, 223), el uso, la metodología y las limitaciones de la PTB-EBUS siguen siendo objeto de estudio y publicación (224).

Así pues, en la delicada decisión terapéutica de aquellos pacientes en el límite de plantear un tratamiento curativo y dependiendo de la disponibilidad de las pruebas diagnósticas en cada centro, debe seguirse un procedimiento de estadificación basado en las pruebas de imagen, las técnicas endoscópicas y, en menos ocasiones, en las técnicas quirúrgicas menos invasivas. En el centro donde hemos realizado este estudio tenemos acceso a la TC, a la PET-TC y a la derivación de

los pacientes para la PTB-EBUS, ocurriendo por ello la ausencia de la mediastinoscopia entre los métodos de estadificación empleados en nuestra serie.

Examinando el estudio que hemos llevado a cabo y al respecto del análisis de la descripción de las características de la población estudiada, cabe señalar diversas consideraciones:

1. La mayoría de los pacientes del estudio fueron estadificados mediante PTB-EBUS, mientras que algunos de ellos fueron estadificados por la linfadenectomía completa a la que fueron sometidos como parte de la cirugía planteada como tratamiento curativo tras la PTB-EBUS. Otro pequeño grupo de pacientes fueron sometidos directamente a cirugía (sin PTB-EBUS) ya que la PET-TC resultó negativa para sospecha de malignidad en las AM.
2. Cerca de un 40% de los casos no tenían enfermedad neoplásica previa o demostrada en el momento de realizarse la exploración mediastínica invasiva. Aquí se incluyeron pacientes con AM como única expresión de enfermedad y pacientes que durante el estudio de una posible enfermedad neoplásica, y tras otras pruebas no concluyentes, fueron sometidos a dicha exploración del mediastino. Sirva ello como muestra de la gran utilidad de la PTB-EBUS como diagnóstico habitual en la práctica diaria de los profesionales dedicados a la Oncología, a la Neumología o a otras especialidades médicas (57).

Con respecto a la influencia del tamaño de las AM en el resultado de la anatomía patológica de las mismas no podemos extraer conclusiones por varias razones:

1. La gran cantidad de pérdidas. En los informes de TC y de PET-TC la mayor parte de las veces no se detalla el tamaño de las AM.
2. Durante la EBUS no se puncionan las AM según su tamaño. Se siguen criterios de extensión del tumor por TNM, puncionando primero las AM de los territorios que determinan TNM y estadios más avanzados. De éste modo puede existir un sesgo ya que con la técnica ROSE (en la que el patólogo va estableciendo la malignidad de las muestras intraprueba, a medida que se

extraen), es posible que no se puncionaran adenopatías grandes con aspecto maligno (necrosis en su interior) por pertenecer a territorios con TNM menor. También es posible que la técnica ROSE generara sesgo por el tamaño en el sentido contrario al explicado. En ocasiones (por ejemplo, tumores extratorácicos) la PTB-EBUS tan sólo busca la confirmación de malignidad por lo que el ecobroncoscopista puncionará, inicialmente, las adenopatías de mayor tamaño quedando otras sin puncionar.

El principal resultado de este estudio muestra el gran valor de la PTB-EBUS en el diagnóstico de las AM y en proceso diagnóstico y de estadificación del cáncer, intra o extratorácico, con sospecha de metástasis mediastínicas. Son varias las ideas que queremos destacar al respecto:

1. Un 20% de los pacientes con sospecha de cáncer con afectación mediastínica estaban libres de enfermedad neoplásica y un 64% del total estaban libres de afectación mediastínica. Estos hallazgos contribuyeron decisivamente a implementar tratamientos adecuados sin medidas agresivas fútiles pero sin mermar un ápice las posibilidades de curación de cada paciente.
2. El tamaño de las AM, *a priori* y con la excepción de los N2 Bulky (66), no es una variable importante en los diagnósticos y estadificaciones referidos. Resulta determinante, sin embargo, descartar la afectación mediastínica de mayor a menor extensión de la enfermedad siguiendo los criterios TNM.
3. La PTB-EBUS es un método de estadificación y decisión terapéutica enormemente fiable (concordancia casi perfecta e índices de exactitud muy elevados) para su uso en la población general (estadísticamente significativos). Nuestro estudio corrobora este concepto ideado hace pocos años (176) y sobre el que nos hemos basado para las siguientes disquisiciones.

Asimismo, se ha constatado en diversos estudios recientes el incremento significativo reciente tanto de los diagnósticos que se realizan en estadio localizado como del número de pacientes asintomáticos en el momento del diagnóstico. Sin duda está motivado por la mejora en las técnicas de imagen, el mayor acceso a ellas, la implantación de circuitos asistenciales que incluyen sistemas de alerta radiológica y

el mayor seguimiento de pacientes con neoplasias previas u otras patologías de base (28). Estos avances probablemente nos conducirán, en un futuro muy deseable y no muy lejano, al incremento de la supervivencia global de los pacientes con cáncer. Y aunque debemos reconocer la utilidad innegable de las pruebas radiológicas habituales es justo, también, aclarar sus limitaciones.

A este respecto, la mayoría de los datos publicados recientemente acerca de la repercusión clínica de la PET-TC en el CPCNP se centran en diferenciar la enfermedad operable de la no operable en un estadio inicial (en ausencia de metástasis). Esto viene motivado porque el estadio III radiológico se asocia a unas tasas de supervivencia bajas, incluso después de un tratamiento potencialmente curativo con quimiorradioterapia y cirugía en casos seleccionados (225). Algunos autores han planteado la hipótesis de que la incapacidad de la estadificación convencional para detectar la enfermedad microscópica puede ser responsable de estos malos resultados (226), lo cual sugiere que una estadificación más exacta podría permitir una mejor selección de los pacientes y, por tanto, un mejor pronóstico.

Las principales limitaciones de la PET-TC consisten en que la causa fundamental de exploraciones falsamente negativas de la PET es su escasa resolución espacial (que impide diferenciar adenopatías afectas de pequeño tamaño o en proximidad a la masa tumoral primaria). Este hecho se corrige parcialmente con la PET-TC ya que, aunque se mejora en lo referente a la resolución espacial, en la mayoría de los estudios existentes en la bibliografía, las adenopatías referidas se interpretan como lesiones de tamaño inferior a los límites de resolución de los equipos.

Una exhaustiva revisión del papel de la PET-TC en el diagnóstico y estadificación del CPCNP afirma que la PET-TC no es el patrón de referencia de la estadificación ganglionar pese a las “aceptables” cifras de exactitud de los diferentes estudios al respecto (227).

Pero además podemos afirmar que las limitaciones de la PET-TC son más evidentes en la caracterización de los pacientes en el límite del tratamiento curativo

(228). Ateniéndonos a la medicina basada en la evidencia, una revisión Cochrane reciente evaluó la exactitud de la PET-TC para el diagnóstico de N2 con referencia al diagnóstico histológico en pacientes con CP resecable. Mediante los resultados de 45 estudios se determinó que la sensibilidad y especificidad de la prueba para SUVmax mayores de 2,5 era de 81,3% (IC 95%: 70,2 a 88,9) y de 79,4% (IC 95%: 70 a 86,5), respectivamente. Las predicciones de áreas bajo la curva ROC fueron demasiado amplias, denotando una importante falta de precisión atribuible a la influencia del país del estudio, el porcentaje de participantes con adenocarcinoma, la variación de la dosis de (¹⁸F)-2-fluoro-desoxi-D-Glucosa (FDG), el tipo de PET-TC y el tamaño del estudio. Por ello los autores concluyen que, por sí misma, la PET-TC es insuficiente como única prueba en el proceso de estadificación del CP, aunque resulta muy útil como guía. Durante dicho proceso la PET-TC se debe utilizar, según los autores, para indicar el siguiente paso: bien la biopsia o bien directamente la cirugía en caso de ganglios con sospecha de histología negativa o de pequeño tamaño (229).

Los índices de exactitud de SUVmax de la PET-TC en nuestra muestra corroboran que dicho descriptor no predice la AP de las AM (121) (ni siquiera al optimizar con el punto de corte SUVmax > 2,4), y a pesar de que el área bajo la curva ROC indica que lo estima mejor que el azar. El modelo de regresión logística confirma que dicho predictor no es estadísticamente significativo, por lo que no deberíamos utilizarlo en el diagnóstico de las AM ni en el proceso de estadificación mediastínica del cáncer.

Según esto consideramos que, además de la utilidad fundamental de la PET-TC que es descartar las metástasis extratorácicas del cáncer, el futuro de la misma pasa por los siguientes propósitos:

1. Planificación de la Rt del CP (230)
2. Evaluación de la respuesta al tratamiento del CP (231, 232)
3. Reestadificación tras tratamiento del cáncer (233) o tras neoadyuvancia y previamente a una posible cirugía (234).
4. Seguimiento de tumores sospechosos de malignidad (por ejemplo, el NPS con trazos malignos) (99).

Falta conocer, además, la utilidad de la PET-TC en el *screening* del CP. Esta idea viene motivada debido a que, para evitar una muerte por CP en pacientes fumadores deben realizarse 320 estudios de *screening* con TC (235), con la exposición a la radiación que ello supone, pese a utilizar TC de baja dosis.

Ya se han postulado otras pruebas de imagen para ser empleadas en el protocolo de estadificación de pacientes con CP. Así, la Resonancia Magnética con secuencias potenciadas en difusión (DWI), ha ofrecido valores de sensibilidad significativamente mejores que los de la PET-TC (236). Con nuestro estudio queremos posicionar la TCp en dicho protocolo.

El único estudio publicado para definir la utilidad de la TCp en la caracterización de las AM hasta el inicio de este trabajo, se realizó con pacientes con CP y previo al inicio del tratamiento (147). Los autores etiquetaron como malignas un total de 45 adenopatías pertenecientes a 32 pacientes (del total de 101 pacientes estudiados). Los criterios de malignidad fueron, en nuestra opinión, incorrectos puesto que solamente fueron biopsiados 5 de los 32 casos: 17 casos se consideraron como malignos por observar reducción del volumen de las AM tras el tratamiento Qt, 2 casos por observar aumento del volumen de las AM y 8 de ellos por tener hipercaptación en la PET-TC. Por otra parte, 17 de los 101 se catalogaron como AM benignas: 8 por resección quirúrgica y 9 por ausencia de cambios tras la Qt. El escaso número de biopsias de confirmación realizadas y los criterios utilizados en el resto de casos para catalogar las AM en benignas o malignas resta credibilidad a los resultados obtenidos por estos autores. En este trabajo no encontraron relación entre las variables del TCp y las características anatomopatológicas de las AM.

Según los datos de nuestro estudio podemos afirmar que el descriptor BV (Volumen Sanguíneo) de la TCp sí constituye un predictor de la AP de las AM puesto que resulta estadísticamente significativo en el modelo de regresión logística.

Podemos avalar también la utilidad de la TCp en la estadificación del CP, aunque con concordancia pobre con la estadificación final (tras PTB-EBUS y Cirugía) y

moderada con la estadificación PTB-EBUS. Dicha fiabilidad resulta bastante elevada para los estadios localizados (0 y I) y algo menor en estadios regionales y avanzados (IIIA a IV) que siguen siendo el caballo de batalla de la estadificación del CP.

La TCp es mejor predictor de AP de AM que la PET-TC. Presenta unos valores elevados de exactitud (S: 100%; E: 92%; VPP: 96%; VPN: 100%) con respecto a la PTB-EBUS para las decisiones terapéuticas. Sin embargo, no se puede decidir el tratamiento del CP solamente con los valores de la TCp, ya que tiene una concordancia débil y no significativa con respecto a la decisión terapéutica tomada a partir de los resultados de la PTB-EBUS o con respecto al tratamiento correcto visto *a posteriori* tras la cirugía.

Existe la creencia lógica de que los parámetros de la perfusión de las adenopatías malignas (metástasis sólidas) están influenciados por las características de sus respectivos tumores primarios. Hasta la fecha sólo ha podido ser confirmada dicha idea para el volumen sanguíneo (BV) con algunos tipos de tumores (mama y cavidad oral) (147). Los datos de nuestro estudio tampoco relacionan los parámetros de la TCp de los tumores primarios con los de las metástasis mediastínicas. Esta ausencia de relación puede ser debida a:

1. La existencia de áreas de necrosis tumoral (en las adenopatías o en los tumores primarios) que conllevan ausencia de vascularización de dichos territorios.
2. Los pacientes con CP presentan tumores en fases más avanzadas que en los estudios con neoplasias de mama o cavidad oral. Ello conllevaría mayor tamaño tumoral y de las adenopatías (y por ello mayor posibilidad de necrosis).
3. La ausencia de relación por la distinta vascularización del CP con respecto a los tumores de los otros estudios.
4. La existencia de adenopatías (no metastásicas) con inflamación en diferentes fases, aguda o crónica, y por ello distinta vascularización.
5. La existencia de adenopatías secundarias a neumonías postestenosis tumoral con diferentes grados de inflamación.
6. El tamaño muestral pequeño de nuestra serie.

Todos estos motivos limitan nuestro estudio al condicionar los parámetros de la TCp en las AM e incluso, algunos de ellos, podrían restringir de algún modo la exactitud de la PTB-EBUS. Junto a ello, hemos tratado de minimizar otra posible limitación del estudio generada por la dosis de radiación recibida por los pacientes. Durante las exploraciones con TCp se delimitó al máximo el rango de cobertura a la zona de interés del estudio. Esto permitió el estudio del tumor primario y las AM simultáneamente reduciendo la dosis de radiación en gran medida. Los avances tecnológicos dirigidos a la reducción de la dosis de radiación efectiva, como la modulación en tiempo real de la corriente del tubo de Rx basada en las densidades de la región explorada y la implementación de reconstrucciones iterativas en los estudios de TCp, aproximarán esta irradiación a los valores de un estudio de TC multifase haciendo posible su uso en la práctica clínica habitual (237).

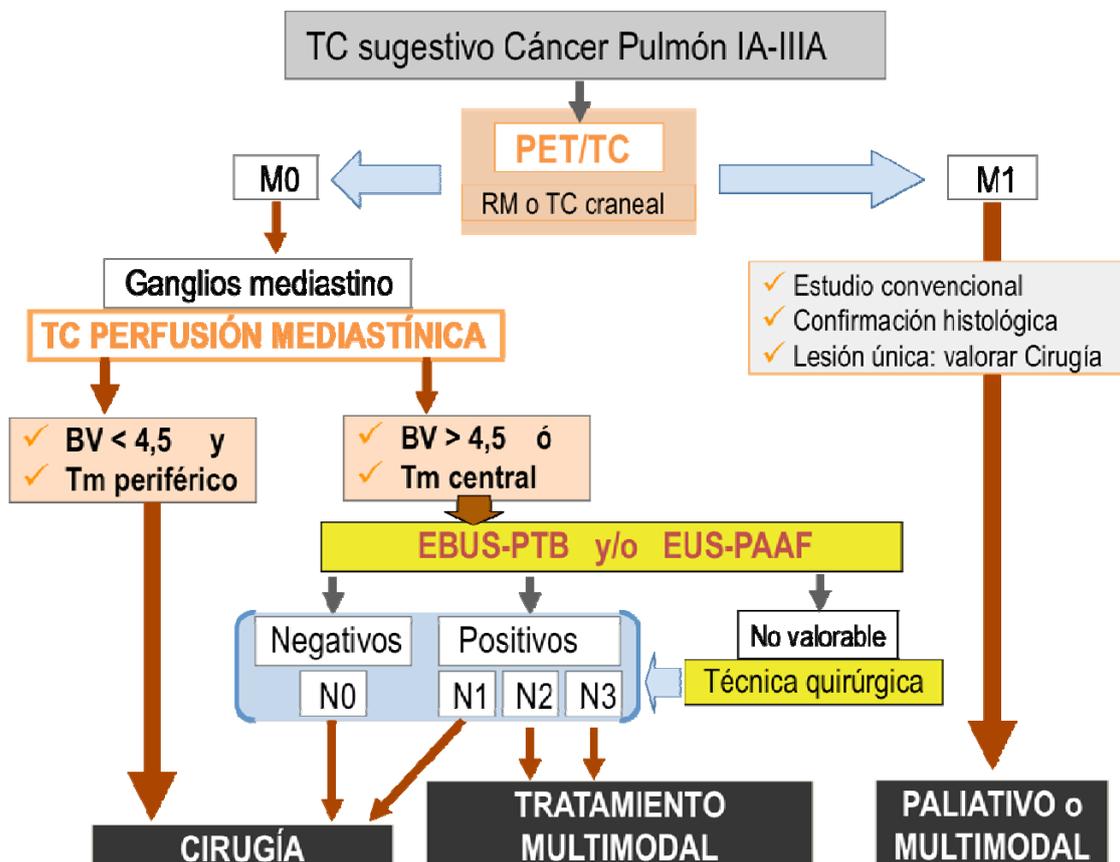
Una idea que también le resultaría interesante conocer a nuestro grupo es si la inclusión de la TCp en el estudio diagnóstico y de estadificación del CP tiene repercusiones en la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, y pese a que la lógica nos hace intuir una respuesta afirmativa a esa cuestión gracias a la mejora en la estadificación, lamentablemente nuestro estudio, por cuestiones temporales, no fue diseñado para valorar supervivencias.

Dados los resultados expuestos y con el afán de conseguir un ahorro de costes y tiempo que permita mantener (si no incrementar) la supervivencia de los pacientes con CPCNP, proponemos la modificación del protocolo mostrado previamente en la FIGURA 1.11. Para ello, como hemos comentado anteriormente, debemos tener en cuenta que aplicando el SNOOUT del *Modelo TCp* (punto de corte 0,18; BV 4,5 mL/100 mL) en nuestra serie se podría descartar la positividad para células malignas en 13 adenopatías (14,28%) lo que supondría afirmar la negatividad de malignidad al 100% de las AM en 3 de los pacientes (8,33%). Dichos pacientes se podrían ahorrar la PTB-EBUS, pudiendo aplicárseles directamente un tratamiento curativo (cirugía vs actitud expectante según el caso). Efectivamente, al comprobar los datos recogidos podemos observar que esas 13 AM fueron negativas para células malignas: de ellas, 5 tuvieron un SUV = 0 mientras que las 8 restantes (61,54%) tenían un SUV > 2,4 (entre 2,6 y 11).

Tales adenopatías por debajo del punto de SNOUT correspondían a 8 pacientes en total, de los cuáles 3 tenían todas su AM con BV < 4,5 mL/100 mL (todos ellos con alguna AM con SUV mayor de 2,6).

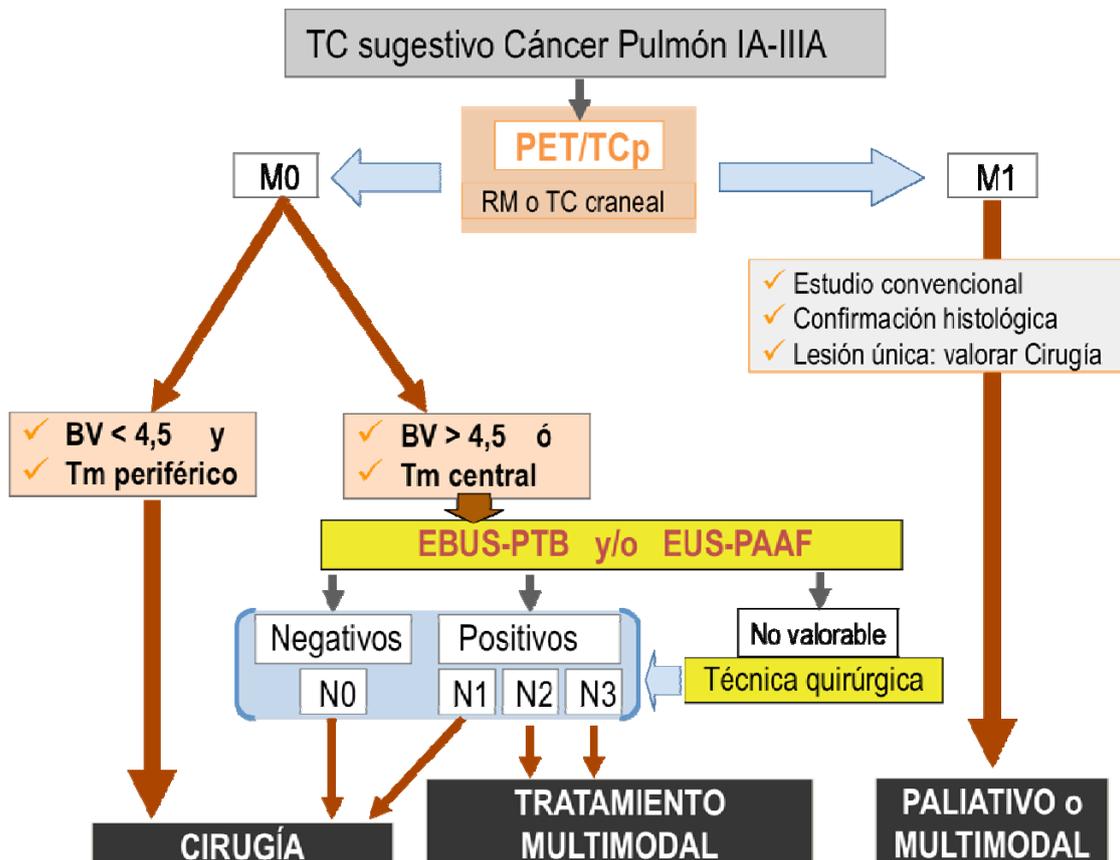
Así, según nuestros resultados, proponemos el siguiente protocolo para la estadificación del CP:

FIGURA 6.1. Propuesta (Actualización) de protocolo de estadificación del CP.



Según nuestros resultados, la utilización conjunta de la PET con la TCp, en un hipotético equipo que pudiera realizar ambas exploraciones, permitiría el siguiente protocolo de estadificación para el CP:

FIGURA 6.2. Futuro protocolo de estadificación del CP.



Sin embargo, y pese a todo lo comentado anteriormente, debe quedar claro que queda mucho camino por recorrer para poder ajustar la línea que delimita los pacientes subsidiarios de recibir tratamiento con intención curativa. Y es que la estadificación TNM parece, a todas luces y según las últimas investigaciones, ser insuficiente para esta tarea.

Junto al perfil genómico, la estirpe celular del tumor y el grado de diferenciación de la misma, existen otros rasgos de tipo anatómico o morfológico que parecen tener un valor pronóstico relevante en el CP. Al respecto cabe tener muy en cuenta la presencia de infiltración vascular, linfática o de la pleura visceral por parte del tumor (92, 96, 238). Así, la Red Nacional del Cáncer en Norteamérica («National Cancer Comprehensive Network»), considera de alto riesgo, incluso en estadio I, a los pacientes que presentan, entre otros, los siguientes rasgos (239):

- Pacientes con tumores pobremente diferenciados
- Pacientes con invasión vascular evidenciada en la cirugía
- Pacientes a los que se ha practicado resección «en cuña»
- Pacientes con márgenes de resección quirúrgica mínimos
- Pacientes con afectación de pleura visceral, y
- Pacientes con extensión ganglionar desconocida

Así pues, y con vistas a recomendar la terapia curativa en estadios no metastásicos del CP (cirugía, o SBRT en casos no operables, con aplicación o no de QT neoadyuvante o adyuvante o Rt concomitante), en los próximos años, las normas de la buena praxis en el diagnóstico y estadificación del CP incluirán la realización de mayor cantidad de PTB-EBUS de calidad a los pacientes. Podrá tenerse con ello mayor cantidad de información que permita caracterizar la genómica y la extensión de la enfermedad. Ésta previsión intuye un mayor protagonismo e implicación de los neumólogos en el proceso y redundará en la mejora de la supervivencia del CP, lograda por la mejoría de la aplicación de las terapias mediante la especificación de las características de cada caso y gracias a una mayor exactitud diagnóstica.

7. CONCLUSIONES

Con los resultados obtenidos en nuestro estudio podemos resolver en los siguientes términos:

1. El Volumen Sanguíneo de la TC de perfusión es capaz de predecir la anatomía patológica de las adenopatías mediastínicas. Por ello puede ser utilizado tanto en el estudio de los ganglios mediastínicos como en el proceso de estadificación del cáncer no metastásico (intra o extratorácico) con sospecha de invasión mediastínica.
2. Aunque, por sí solo el Volumen Sanguíneo de la TCp no es capaz de definir cuál es la estadificación o la terapia adecuadas a cada paciente, resulta muy útil en el protocolo de decisión del tratamiento correcto.
3. Tanto en el estudio de los ganglios mediastínicos como en el proceso de estadificación del cáncer no metastásico (intra o extratorácico) con sospecha de invasión mediastínica, la SUV de la PET-TC no es capaz de predecir por sí sola la anatomía patológica de las adenopatías mediastínicas. Por tanto, no se puede basar la decisión terapéutica, en estos casos, exclusivamente en la SUV de la PET-TC.
4. La exactitud diagnóstica de la TCp es mayor que la de la PET-TC (según el punto de corte estándar utilizado en el Servicio de Medicina Nuclear del CHPCs) en el estudio de las adenopatías mediastínicas sospechosas de malignidad para el proceso de estadificación del CPCNP y otros tipos de cáncer y para la elección de la decisión terapéutica adecuada.
5. La exactitud diagnóstica de la TCp es mayor que la de la PET-TC (según el punto de corte óptimo que nos proporciona el modelo de regresión ajustado con nuestros datos) en el estudio de las adenopatías mediastínicas

sospechosas de malignidad para el proceso de estadificación del CPCNP y otros tipos de cáncer y para la elección de la decisión terapéutica adecuada.

6. El estudio ganglionar mediastínico óptimo es realmente un proceso multidisciplinar complejo. Se dispone en la actualidad de diversas técnicas diagnósticas a llevar a cabo por manos expertas según el entorno en el que se desarrolle dicho proceso.
7. Tanto en el estudio de los ganglios mediastínicos como en el proceso de estadificación del cáncer no metastásico (intra o extratorácico) con sospecha de invasión mediastínica, la PTB-EBUS es la prueba definitiva. Debe realizarse una PTB-EBUS a la gran mayoría de los pacientes con la situación descrita debido a la gran fiabilidad que ofrece en la decisión terapéutica correcta.
8. Aplicar la TCp al protocolo de estadificación del CP permite ahorrar la realización de la PTB-EBUS evitando iatrogenias, disminuyendo los costes y acortando los tiempos en un grupo determinado de pacientes.

8. ANEXOS

8.1. SISTEMA INTERNACIONAL DE ESTADIFICACIÓN TNM-ESTADIOS 2009 (7ª EDICIÓN).

FIGURA 8.1. Sistema internacional de estadificación TNM-estadios 2009 (7ª edición).

<p>1. DESCRIPTORES TNM T (Tumor Primario)</p> <ul style="list-style-type: none"> • TX Tumor primario que no puede ser evaluado, o tumor probado por la existencia de células tumorales malignas en esputo o lavados bronquiales pero no visualizado por métodos de imagen o broncoscopia • T0 Sin evidencia de tumor primario • Tis Carcinoma in situ • T1 Tumor ≤3 cm en su mayor diámetro, rodeado por pulmón o pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal del bronquio lobar (es decir: no hay invasión en el bronquio principal)^a • T1a Tumor ≤2 cm en su mayor diámetro • T1b Tumor >2 cm pero ≤3 cm en su mayor diámetro • T2 Tumor >3 cm pero ≤7 cm en su mayor diámetro o tumor con cualquiera de las siguientes características (Los tumores T2 con estas características se clasificarán como T2a si su diámetro es ≤5 cm): afecta al bronquio principal, distante 2 cm o más de la carina principal; invade la pleura visceral; asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende hasta la región hilar pero no afecta al pulmón entero • T2a Tumor >3 cm pero ≤5 cm en su mayor diámetro • T2b Tumor >5 cm pero ≤7 cm en su mayor diámetro • T3 Tumor >7 cm o de cualquier tamaño que invada directamente cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo los tumores del sulcus superior), diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica, pericardio parietal; o un tumor a menos de 2 cm de la carina principal pero sin invadirla; o asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva del pulmón entero o existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) del tumor primario, en su mismo lóbulo • T4 Tumor de cualquier tamaño que invada cualquiera de las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio recurrente laríngeo, esófago, cuerpo vertebral, carina; o existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) del tumor primario, en un lóbulo diferente del pulmón homolateral <p>N (ganglios linfáticos regionales)</p> <ul style="list-style-type: none"> • NX Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados • N0 No existen metástasis ganglionares linfáticas regionales • N1 Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales homolaterales y/o hiliares homolaterales e intrapulmonares, incluyendo la afectación por extensión directa • N2 Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos homolaterales y/o subcarinales • N3 Metástasis ganglionares linfáticas mediastínicas contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicas homolaterales o contralaterales, o supraclaviculares <p>M (metástasis a distancia)</p> <ul style="list-style-type: none"> • MX Las metástasis a distancia no pueden ser evaluadas • M0 No existen metástasis a distancia • M1 Existen metástasis a distancia • M1a Existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) del tumor primario, en un lóbulo del pulmón contralateral; tumor con nódulos pleurales o derrame pleural (o pericárdico) maligno^b • M1b Existen metástasis a distancia 																																																															
<p>2. Estadios</p> <table border="0"> <tr> <td>Carcinoma oculto</td> <td>TX</td> <td>N0</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>Estadio 0</td> <td>Tis</td> <td>N0</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>Estadio IA</td> <td>T1 a,b</td> <td>N0</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>Estadio IB</td> <td>T2a</td> <td>N0</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>Estadio IIA</td> <td>T1 a,b</td> <td>N1</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td></td> <td>T2a</td> <td>N1</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td></td> <td>T2b</td> <td>N0</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>Estadio IIB</td> <td>T2b</td> <td>N1</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td></td> <td>T3</td> <td>N0</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>Estadio IIIA</td> <td>T1,T2</td> <td>N2</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td></td> <td>T3</td> <td>N1,N2</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td></td> <td>T4</td> <td>N0,N1</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>Estadio IIIB</td> <td>T4</td> <td>N2</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Cualquier T</td> <td>N3</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>Estadio IV</td> <td>Cualquier T</td> <td>Cualquier N</td> <td>M1a,b</td> </tr> </table>				Carcinoma oculto	TX	N0	M0	Estadio 0	Tis	N0	M0	Estadio IA	T1 a,b	N0	M0	Estadio IB	T2a	N0	M0	Estadio IIA	T1 a,b	N1	M0		T2a	N1	M0		T2b	N0	M0	Estadio IIB	T2b	N1	M0		T3	N0	M0	Estadio IIIA	T1,T2	N2	M0		T3	N1,N2	M0		T4	N0,N1	M0	Estadio IIIB	T4	N2	M0		Cualquier T	N3	M0	Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1a,b
Carcinoma oculto	TX	N0	M0																																																												
Estadio 0	Tis	N0	M0																																																												
Estadio IA	T1 a,b	N0	M0																																																												
Estadio IB	T2a	N0	M0																																																												
Estadio IIA	T1 a,b	N1	M0																																																												
	T2a	N1	M0																																																												
	T2b	N0	M0																																																												
Estadio IIB	T2b	N1	M0																																																												
	T3	N0	M0																																																												
Estadio IIIA	T1,T2	N2	M0																																																												
	T3	N1,N2	M0																																																												
	T4	N0,N1	M0																																																												
Estadio IIIB	T4	N2	M0																																																												
	Cualquier T	N3	M0																																																												
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1a,b																																																												

8.2. DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA



DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLINICA

D^a EVA FELIP VICIANO, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón.

CERTIFICA:

Que este Comité ha evaluado en fecha 26 de junio de 2013 la propuesta de la Fundación de la C.V. Hospital Provincial de Castellón. Proyecto de investigación titulado: **"Valoración de las adenopatías con Tomografía Computarizada de perfusión (TcP) para la estadificación de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)"** del que es investigador principal, el Dr. Manuel Modesto Alapont del Servicio de Neumología

El Comité considera que el proyecto se plantea siguiendo los requisitos necesarios de idoneidad en relación con los objetivos planteados y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.

La capacidad del investigador y sus colaboradores y las instalaciones y medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el proyecto.

Por tanto este Comité acepta que dicho proyecto sea realizado en el Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón por el **Dr. Manuel Modesto Alapont**

Lo que firmo en Castellón a 26 de junio de 2013



Fdo. Eva Felip Viciano

8.3. CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOJA INFORMATIVA AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO: Evaluación de la TC de perfusión como predictor de afectación ganglionar mediastínica neoplásica.

PROMOTOR: Fundación de la Comunidad Valenciana Hospital Provincial de Castellón.

1. INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación, aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de este centro, en el que se le invita a participar.

Nuestra intención es tan sólo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar, si quiere o no participar en el estudio.

Para ello le ruego lea esta hoja informativa con atención, pudiendo consultar con las personas que considere oportuno, y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir.

2. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA.

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria. Usted puede negarse a participar e incluso puede revocar su consentimiento en cualquier momento, sin tener que dar ninguna explicación y sin que ello tenga ninguna repercusión en la atención que recibe en el Centro.

3. CONDICIONES DE LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Usted no recibirá ninguna compensación económica ni otros beneficios materiales por participar en el estudio. Sin embargo, si las investigaciones que se realizan tuvieran éxito, podrán ayudar en el futuro a pacientes que tienen su misma enfermedad o padecen otras enfermedades similares.

4. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio promovido por la Fundación de la Comunidad Valenciana Hospital Provincial de Castellón, que sin ánimo de lucro trabaja activamente con el fin de impulsar la investigación oncológica, y contribuir con ello a la búsqueda de procedimientos diagnóstico-terapéuticos y tratamientos que resulten eficaces y mejoren la calidad de vida de los pacientes.

El objetivo de este estudio es evaluar el valor de la Tomografía Computarizada de Perfusión (TCp) en el diagnóstico de los pacientes con adenopatías mediastínicas y la estadificación de los pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico.

Tanto los tumores primarios como sus metástasis se caracterizan por la neovascularización: aumento de la actividad angiogénica con mayor proporción de vasos inmaduros. La TCp constituye una técnica que permite valorar de forma no invasiva, rápida, cuantitativa y cualitativa la angiogénesis tumoral tanto en el tumor primario como en los ganglios de la zona (mediastino) que puedan estar afectados. Esta técnica incrementa la información anatómica que tradicionalmente nos proporciona la TC multicorte.

En el presente estudio, se realizará una TC de perfusión basal como parte del estudio por sospecha de extensión de una enfermedad tumoral. Los parámetros que se valorarán en el estudio son: flujo sanguíneo, volumen sanguíneo, tiempo de tránsito

medio de permanencia del contraste en el tejido, tiempo de tránsito pico del contraste en el tejido y permeabilidad capilar tanto de las adenopatías mediastínicas. Se estudiará si éstos parámetros de perfusión son útiles en relación con la prueba definitiva (Ecobroncoscopia diagnóstica) y en comparación con la PET-TC, tanto en el proceso de estudio y estadificación de la enfermedad como para predecir el pronóstico tras el tratamiento.

El análisis de los datos se realizará en el Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón. La duración prevista del estudio es de 36 meses, durante el cual se pretende incluir 35 pacientes de dicho centro durante un período aproximado de 30 meses.

5. BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Al participar en el estudio Usted está colaborando en esta investigación. Puede que la información que obtengamos como resultado de su participación no le beneficie a Usted directamente, pero podría beneficiar a otras personas afectadas por su enfermedad.

El tratamiento que Usted recibirá para su enfermedad no variará.

Sí conllevará la realización de estudios de imagen adicionales que se realizarán tal como se ha expuesto anteriormente. Ello implica la realización de 1 estudio de imagen adicionales con TC, por lo que la dosis de radiaciones ionizantes recibida será mayor. Para delimitar mejor las diferentes estructuras y realzar los posibles procesos patológicos se hace imprescindible la administración intravenosa de medios de contraste lo que puede dar lugar a reacciones adversas al mismo. En el presente estudio el contraste yodado utilizado será el iodixanol, que es isosmolar y con nefrotoxicidad muy baja. Los medios de contraste al contener yodo pueden provocar reacciones que, en la mayoría de los casos, son de tipo leve aunque, en algunas circunstancias, pueden tener mayor trascendencia. Las características son las siguientes:

- Reacciones leves: consisten en efectos desagradables como sensación de calor, mal sabor de boca, náuseas, vómitos, picores o urticaria. En su caso, se tratan únicamente con medicación ambulatoria.
- Reacciones graves: se incluye dificultad respiratoria, arritmia cardiaca, convulsiones, insuficiencia renal o pérdida de conciencia. La posibilidad de una reacción de este tipo es del orden del 0,04% (cuatro de cada diez mil pacientes). Las complicaciones mortales son absolutamente excepcionales. Su posibilidad es de 1 por cada 150.000 exploraciones.

6. PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES Y CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos serán incorporados y tratados en una base de datos confidencial propia del estudio.

De acuerdo con lo que establece la legislación, Usted podrá ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición, para lo cual se deberá dirigir al médico investigador del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo los investigadores y colaboradores podrán relacionar dichos datos con Usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/ colaboradores, autoridades sanitarias, al Comité de Investigación clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo con la legislación vigente en nuestro país.

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, D. /D.ª de ... años de edad, con domicilio en
.....
DNI

DECLARO

He leído la hoja de información que se me ha entregado

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo

He podido realizar observaciones y me han sido aclaradas todas las dudas que he planteado

He sido informado por el/la Dr./Dra:

He comprendido que la participación en el estudio es voluntaria y puedo revocar mi consentimiento en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

A completar por el paciente:

Fdo.: D. /D.ª
En..... a de de

A completar por el profesional de salud:

Fdo: D./D.ª.....
Colegiado Nº.....

En..... a de de

CONSENTIMIENTO INFORMADO ORAL ANTE TESTIGO

Yo, D. /D.^a , con DNI en calidad de TESTIGO del paciente con DNI

DECLARO

Ha leído la hoja de información que se me ha entregado

Ha comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo

Ha podido realizar observaciones y me han sido aclaradas todas las dudas que he planteado

Ha sido informado sido informado por :

Ha comprendido que la participación en el estudio es voluntaria y puedo revocar el consentimiento en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Y ha expresado libremente su conformidad para participar en el estudio.

A completar por el testigo:

Fdo.: D. /D. ^a.....

En..... a ... de de

A completar por el profesional de salud:

Fdo: D./D.^a.....

Colegiado N^o.....

En..... a ... de de

8.4. CUESTIONARIO DE RECOGIDA DE DATOS

Evaluación de la TC de perfusión como predictor de afectación ganglionar mediastínica neoplásica.

1. Datos del paciente en la visita de inclusión en el estudio.

Hospital

Investigador.....

Nº PACIENTE FECHA INCLUSIÓN / /

FECHA DIAGNÓSTICO / /

FECHA NACIMIENTO / / SEXO hombre mujer

PESO:Kg Talla: cm PS 0 1 2

PERDIDA DE PESO >10% SI NO LDH

FUMADOR EN ACTIVO AÑOS/PAQUETE
 EXFUMADOR
 NUNCA

ANTECD.NEUMO BRONQUITIS CRÓNICA SAHOS
 ENFISEMA NEUMONIAS
 ASMA BRONQUIECTASIAS

OTRAS CAUSAS DE ADENOPATÍAS MEDIASTÍNICAS

Silicosis	SI	NO	Sarcoidosis	SI	NO
TBC	SI	NO	Otras Infecciones	SI	NO
Linfoma	SI	NO	Otras neoplasias:	SI	NO
Asbestosis	SI	NO	Otra.....	SI	NO

ESPIROMETRIA FORZADA: VEMSpostBD:ml VEMSpostBD % del teórico: ...
 CVFpostBD:ml CVFpostBD % del teórico:

ANTECEDENTES

Hipertensión arterial	SI	NO	Cardiopatía isquémica	SI	NO
Enfermedad tromboembólica	SI	NO	Diabetes Mellitus	SI	NO
Vasculitis	SI	NO	Otras neoplasias.....	SI	NO
Otras	SI	NO	Otras.....	SI	NO

ESTADIO TAC convencional	LOCALIZAC/TAMAÑO	ESTADIFICACIÓN	TAMAÑO DE ADENOPATÍAS
FECHA:	T1a / T1b / T2a / T2b...../.....	N1 N2..... N3	4R..... 4L 7..... 11.....
Comentario:	T3 / T4 /	M1a M1b	11L..... OTRAS..... ..
ESTADIO PET-TC	LOCALIZAC/TAMAÑO	ESTADIFICACIÓN	TAMAÑO/CAPTACIÓN (SUV)
FECHA:	T1a / T1b / T2a / T2b...../.....	N1 N2..... N3	4R..... 4..... 7..... 11.....
Comentario:	T3 / T4 /	M1a M1b	11L..... OTRAS.....
ESTADIO TC-PERFUSIÓN	LOCALIZAC/TAMAÑO	ESTADIFICACIÓN	TAMAÑO / PERFUSIÓN
FECHA:	T1a / T1b / T2a / T2b...../.....	N1 N2..... N3	4R...../..... 4L...../..... 7...../..... 11R...../.....
Comentario:	T3 / T4 /	M1a M1b	11L...../..... OTRAS:/ /
ESTADIO EBUS-PTA	LOCALIZAC/TAMAÑO	ESTADIFICACIÓN	TAMAÑO / PINCH/CITOLOGIA EBUS
FECHA:	T1a / T1b / T2a / T2b...../.....	N1 N2..... N3	4R...../...../... 4L...../...../.... 7...../...../.... 11R...../...../....
Comentario:	T3 / T4 /	M1a M1b	11L...../...../.... OTRAS:/ / ...
ESTADIO INVASIVO	LOCALIZAC/TAMAÑO	ESTADIFICACIÓN	TAMAÑO / ANATOMPATOLÓGICA
FECHA:	T1a / T1b / T2a / T2b...../.....	N1 N2..... N3	4R...../..... 4L...../..... 7...../..... 11R...../.....
-MEDIASTINOSCOPIA	T3 /	M1a	11L...../.....
-MEDIASTINOTOMÍA	T4 /	M1b	OTRAS:/ / ...
- NO REALIZADO			
ESTADIO QUIRÚRGICO	LOCALIZAC/TAMAÑO	ESTADIFICACIÓN	TAMAÑO / ANATOMIPATOLÓGICA
FECHA:	T1a / T1b / T2a / T2b...../.....	N1 N2..... N3	4R...../..... 4L...../..... 7...../..... 11R...../.....
-TORACOTOMÍA	T3 /	M1a	11L...../.....
- TORACOSCOPIA	T4 /	M1b	OTRAS:/ /
- NO NECESARIO			

3. Tratamiento inicial

A- CIRUGÍA INICIAL:

NO.....

SI.....

	FECHA	CUÑA	LOBECTOMÍA	BILOBECT.	NEUMONECT.	IRRESEC.	INOPERABLE
CIRUGÍA							

B- QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE (3 CICLOS) + CIRUGÍA:

NO

	FECHA	CUÑA	LOBECTOMÍA	BILOBECT.	NEUMONECT.	IRRESEC.	INOPERABLE
CIRUGÍA							

SI FECHA INICIO //

C- RADIOTERAPIA RADICAL:

NO

SI FECHA INICIO //

MOTIVO:

D- QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE:

NO

SI FECHA INICIO //

E- RADIOTERAPIA ADYUVANTE:

NO

SI FECHA INICIO //

4. Cuantificación por TC de Perfusión:

	Inicial					
FECHA	-----/-----/-----					
	4R	4L	7	11R	11L	OTRAS:
Flujo Sanguíneo(BF) (mL/100 mL/min)						
Volumen Sanguíneo (BV) (mL/100 mL)						
Tiempo Tránsito Medio (MTT) (s)						
Tiempo Tránsito Pico (PTT) (s)						
Permeabilidad Capilar (PC)(mL/100 mL/min)						
Tamaño (mm)						

1. Seguimiento del paciente (visita cada 3 meses).

	VISITA 1	VISITA 2	VISITA 3	VISITA 4
FECHA	---/----- /----	---/-----/- ---	---/-----/- ---	---/-----/- ---
RECAÍDA/PROGRESIÓN ENFERMEDAD	SI NO	SI NO	SI NO	SI NO
Fecha Progresión	---/----- /----	---/-----/- ---	---/-----/- ---	---/-----/- ---
EXITUS	SI NO	SI NO	SI NO	SI NO
Fecha Exitus	---/----- /----	---/-----/- ---	---/-----/- ---	---/-----/- ---

FECHA ÚLTIMA VISITA -----/-----/-----

SITUACIÓN: Vivo ___ Muerto ___ Pérdida Seguimiento

FECHA DE PROGRESIÓN -----/-----/-----

FECHA DE EXITUS. -----/-----/-----

CAUSA EXITUS TOXICIDAD

MORTALIDAD PERIOPERATORIA

PROGRESION ENFERMEDAD

OTRAS

8.5. EJEMPLOS DE PROTOCOLOS DIAGNÓSTICOS Y DE ESTADIFICACIÓN DEL CPCNP

FIGURA 8.2. Ejemplo de protocolo de Estadificación de CPCNP 2009 (Tomado de Gottlieb *et al* (182)).

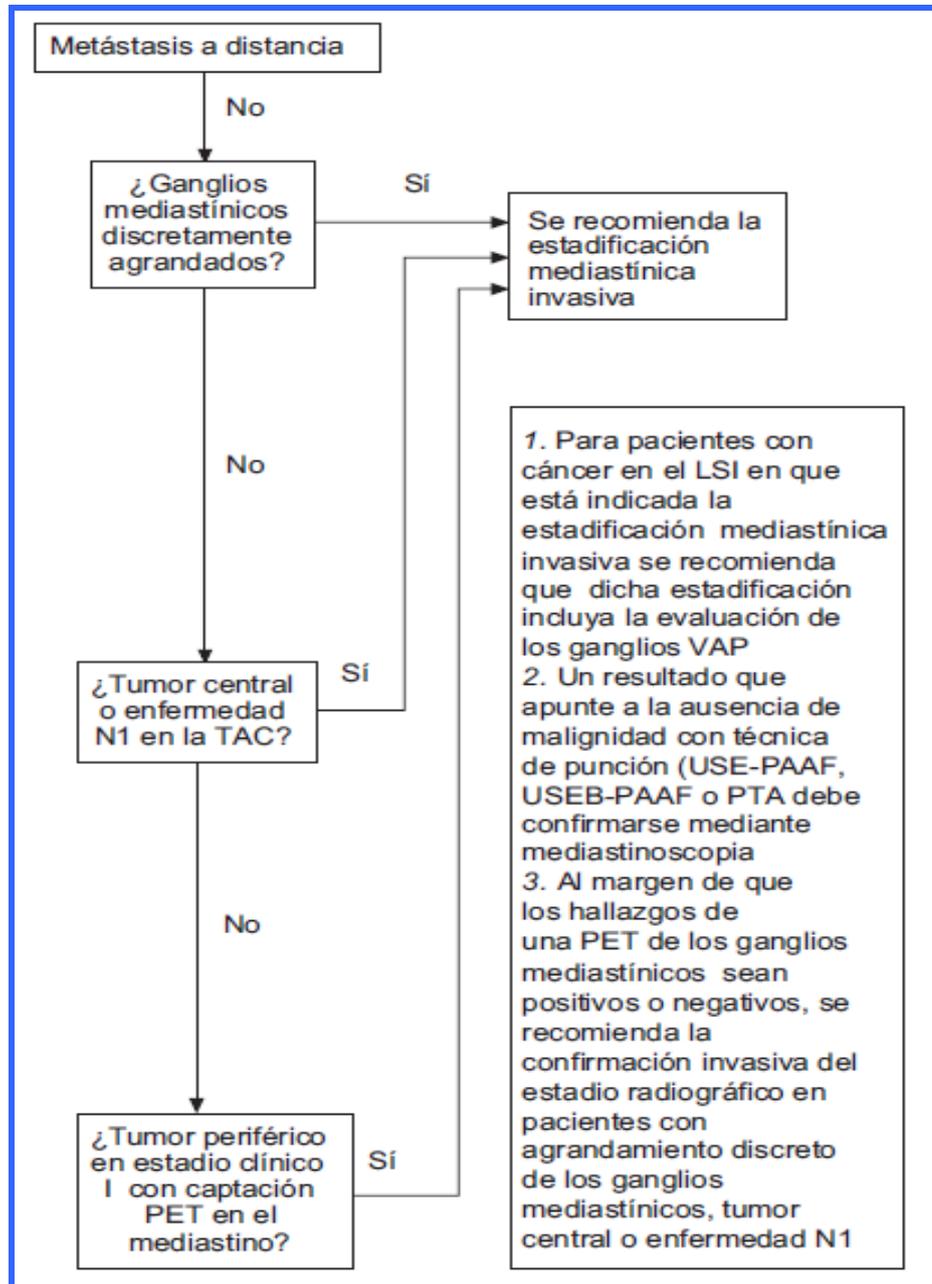


FIGURA 8.3. Ejemplo de protocolo de Estadificación de CPCNP 2009 (Tomado de Disdier *et al* (178)).

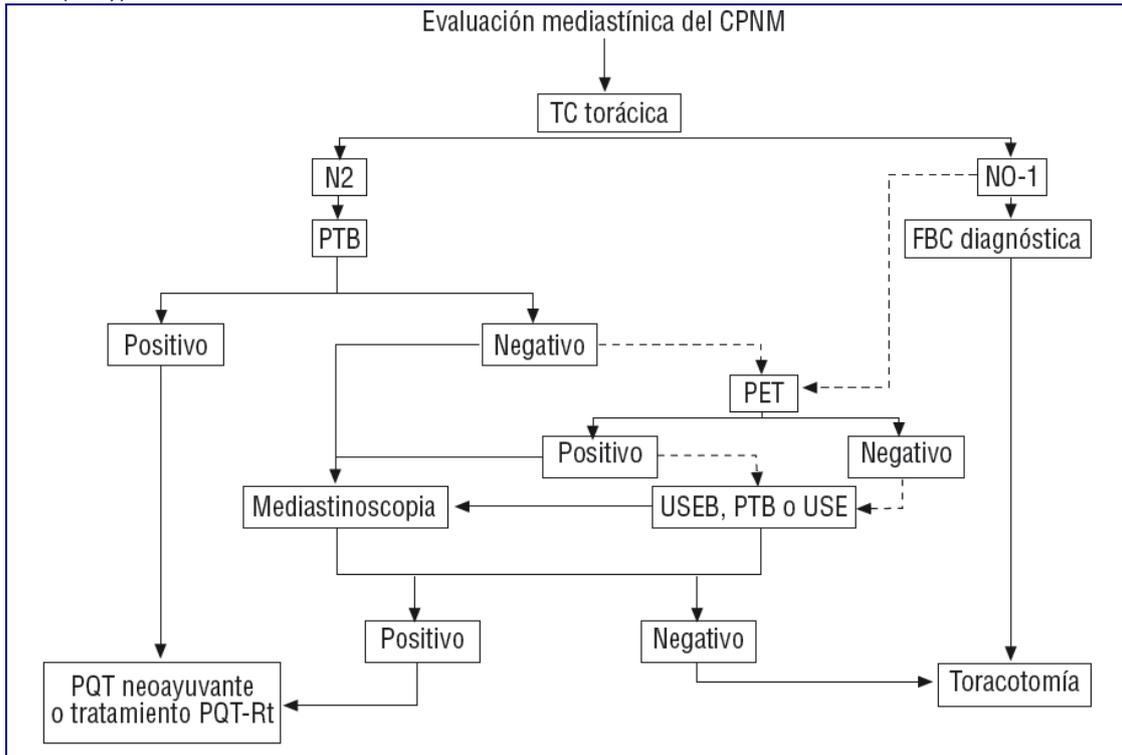


FIGURA 8.4. Ejemplo de protocolo de Estadificación de CPCNP 2010 (Tomado de Fernández-Villar *et al* (118)).

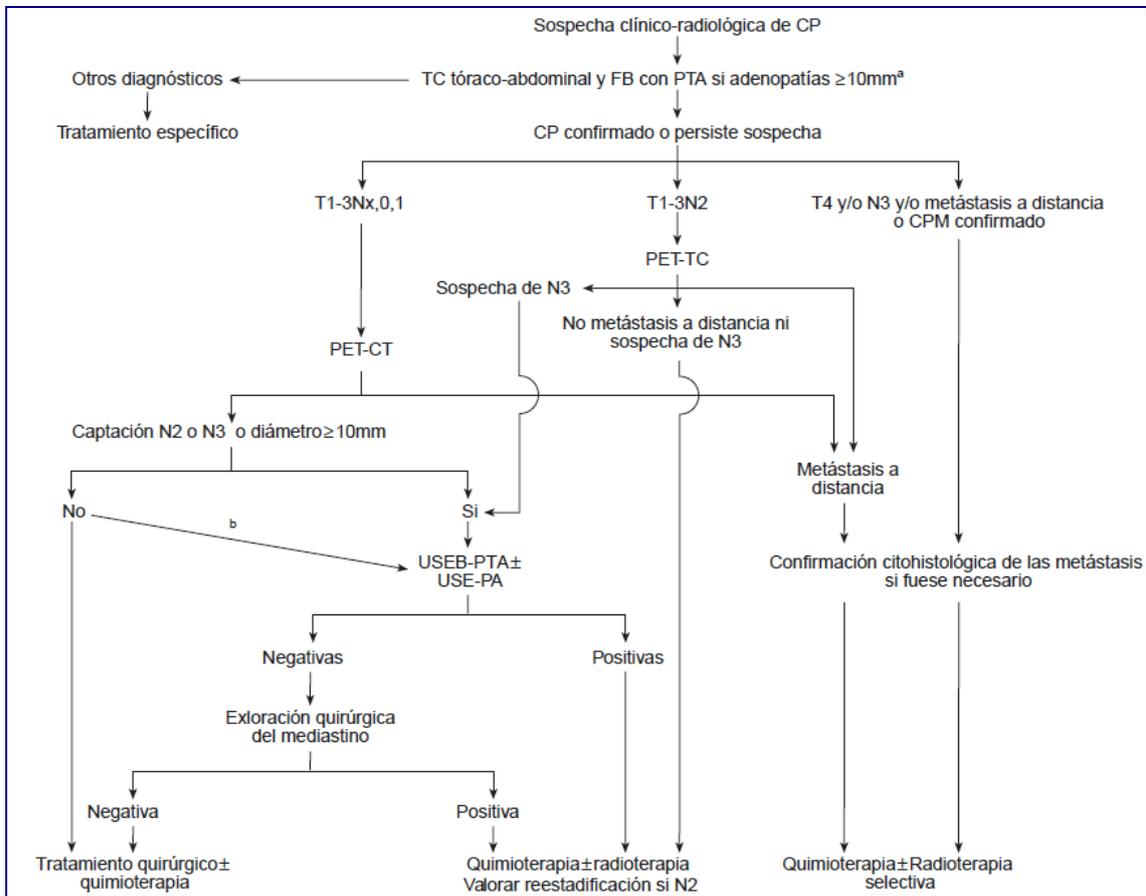


FIGURA 8.5. Ejemplo de protocolo de Estadificación de CPCNP 2011 (Tomado de Normativa SEPAR (69)).

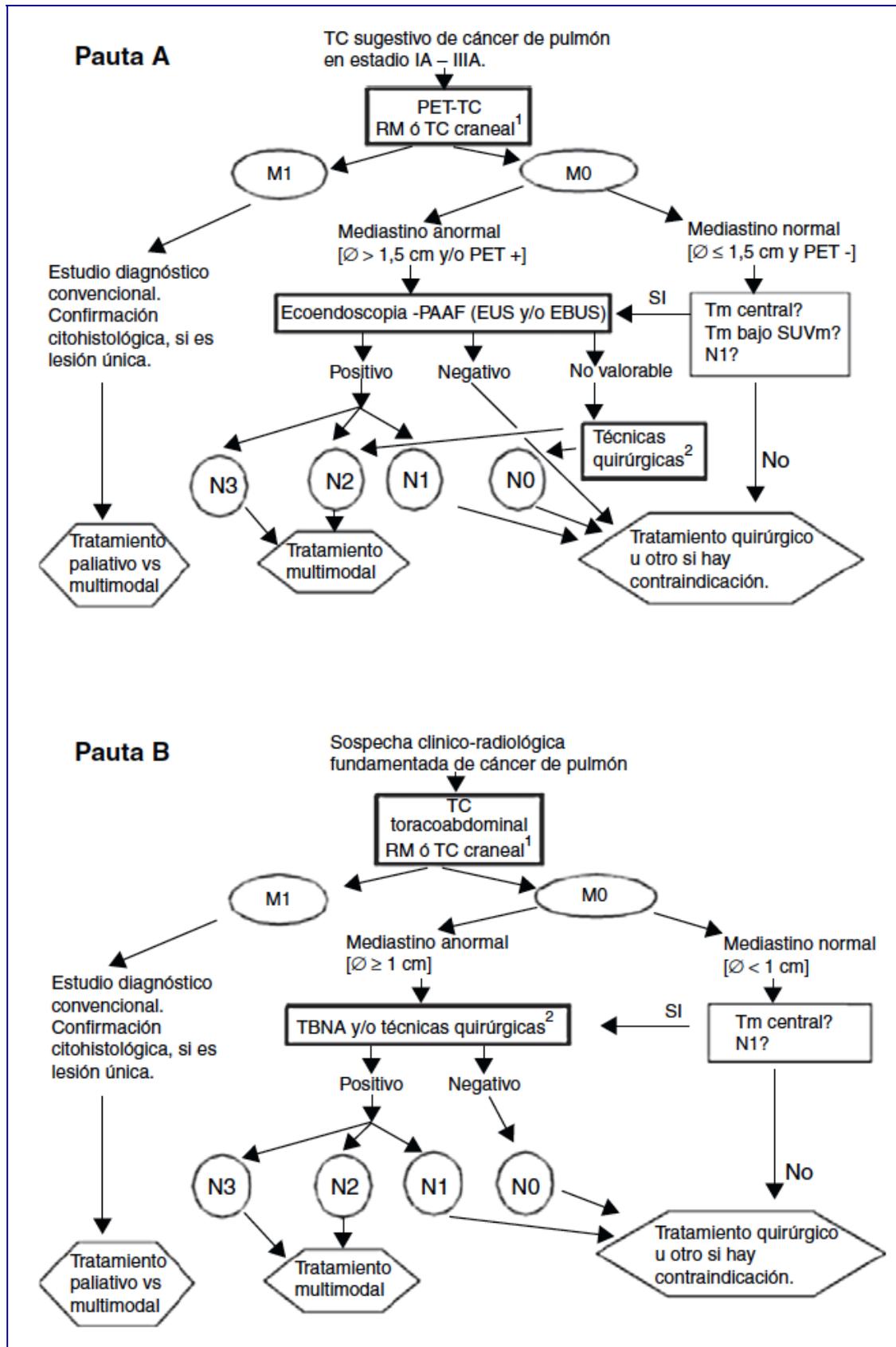
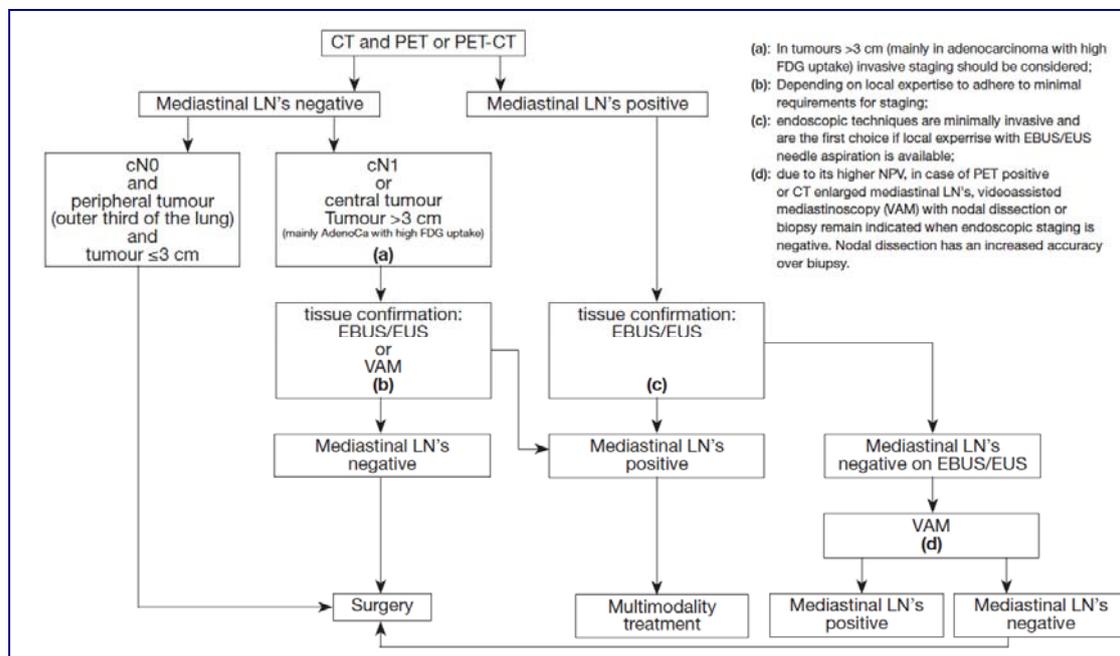


FIGURA 8.6. Ejemplo de protocolo de Estadificación de CPCNP 2014 (Tomado de De Leyn *et al* (119)).



8.6. TABLAS DE CAMBIOS EN LAS ESTADIFICACIONES DE LOS PACIENTES SEGÚN LAS OTRAS EXPLORACIONES REALIZADAS

En las tablas que se muestran a continuación pueden verse reflejados los cambios en el número de pacientes en cada uno de los estadios TNM en cada una de las clasificaciones marcada por las pruebas diagnósticas señaladas (TC convencional, PET-TC con SUV patológico > 3 y PET-TC optimizado (SUV patológico > 2,4)) en comparación con el *Estadio Final* (tras histología de AM mediante PTB-EBUS más cirugía en aquellos casos en que se precisó) y el estadio marcado por la PTB-EBUS.

TC-FINAL	0	I	II	IIIA	IIIB	IV
0	0	0	0	0	0	0
I	2	3	0	1	0	0
II	0	1	0	1	0	1
IIIA	0	1	1	1	1	0
IIIB	2	1	0	1	2	1
IV	3	3	0	0	3	3

SUV3-FINAL	0	I	II	IIIA	IIIB	IV
0	1	0	0	0	0	0
I	1	6	0	0	2	0
II	0	0	0	0	0	0
IIIA	0	4	0	3	1	1
IIIB	2	2	0	1	4	2
IV	4	0	0	0	0	2

PETop-FINAL	0	I	II	IIIA	IIIB	IV
0	1	0	0	0	0	0
I	1	6	0	0	1	0
II	0	0	0	0	0	0
IIIA	0	2	1	3	1	1
IIIB	2	3	0	1	5	2
IV	4	0	0	0	0	2

TC-EBUS	0	I	II	IIIA	IIIB	IV
0	0	0	0	0	0	0
I	2	3	0	1	0	0
II	0	0	0	1	0	1
IIIA	0	1	1	1	1	0
IIIB	1	1	0	1	2	1
IV	3	3	0	1	2	3

SUV3-EBUS	0	I	II	IIIA	IIIB	IV
0	1	0	0	0	0	0
I	1	3	0	1	1	0
II	0	0	0	0	0	0
IIIA	0	3	1	3	1	1
IIIB	1	3	0	1	4	2
IV	4	0	0	0	0	2

PETop-EBUS	0	I	II	IIIA	IIIB	IV
0	1	0	0	0	0	0
I	1	3	0	1	0	0
II	0	0	0	0	0	0
IIIA	0	2	1	3	1	1
IIIB	1	4	0	1	5	1
IV	4	0	0	0	0	3

8.7. TABLAS DE CONCORDANCIAS DE LAS ESTADIFICACIONES POR OTRAS EXPLORACIONES

Estadio FINAL	Kappa	Kappa ponderado	Proporción observada	Proporción esperada por azar
TC	0,13	0,20	0,65	0,56
SUV 2,5	0,31	0,27	0,69	0,57
SUV > 3	0,31	0,25	0,69	0,59
PET opt	0,35	0,29	0,71	0,59
COMBO	0,25	0,32	0,73	0,60

Estadio EBUS	Kappa	Kappa ponderado	Proporción observada	Proporción esperada por azar
TC	0,15	0,19	0,65	0,57
SUV 2,5	0,32	0,25	0,68	0,57
SUV > 3	0,26	0,22	0,68	0,57
PET opt	0,33	0,28	0,70	0,59
COMBO	0,33	0,35	0,74	0,60

8.8. TABLAS DE CAMBIOS EN DECISIONES TERAPÉUTICAS SEGÚN LAS OTRAS EXPLORACIONES REALIZADAS

	EBUS Curativo	EBUS Paliativo
SUV 3 Curativo	13	3
SUV 3 Paliativo	9	8

	EBUS Curativo	EBUS Paliativo
SUV 3 Curativo	13	3
SUV 3 Paliativo	9	8

	EBUS Curativo	EBUS Paliativo
SUV opt Curativo	12	2
SUV opt Paliativo	10	9

	EBUS Curativo	EBUS Paliativo
COMBO Curativo	14	3
COMBO Paliativo	8	8

	Final Curativo	Final Paliativo
SUV 3 Curativo	15	4
SUV 3 Paliativo	9	8

	Final Curativo	Final Paliativo
SUV opt Curativo	14	3
SUV opt Paliativo	10	9

	Final Curativo	Final Paliativo
COMBO Curativo	16	4
COMBO Paliativo	8	8

8.9. TABLAS DE CONCORDANCIAS DE LAS DECISIONES TERAPÉUTICAS POR OTRAS EXPLORACIONES

Estadio FINAL	Proporción observada	Proporción esperada	Kappa	IC 95%
TC	0,63	0,47	0,29	0,00 a 0,61
SUV 3	0,64	0,51	0,26	0,06 a 0,58
PET opt	0,64	0,49	0,29	0,00 a 0,60
COMBO	0,67	0,52	0,31	0,00 a 0,63

Estadio EBUS	Proporción observada	Proporción esperada	Kappa	IC 95%
TC	0,60	0,47	0,25	0,00 a 0,58
SUV 3	0,64	0,49	0,28	0,00 a 0,60
PET opt	0,64	0,47	0,31	0,00 a 0,62
COMBO	0,67	0,51	0,33	0,00 a 0,65

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Fraser RS, Paré PD et al. Mediastinitis, neumomediastino y hemorragia mediastínica. Fraser-Paré en: Diagnóstico de las enfermedades del tórax. 4a edición. Madrid. Editorial Médica Panamericana 2002: 2827-47.
2. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker S, Jr., et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol.* 2004;22(2):330-53.
3. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2095-128.
4. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(4):212-36.
5. Olsson JK, Schultz EM, Gould MK. Timeliness of care in patients with lung cancer: a systematic review. *Thorax.* 2009;64(9):749-56.
6. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):23-34.
7. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics for Hispanics/Latinos, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(5):283-98.
8. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte en España. 2010. Madrid, 2012. Disponible en: <http://www.ine.es> [consultado 29 Feb 2014].
9. Escuin JS. [Lung cancer in Spain. Current epidemiology, survival, and treatment]. *Arch Bronconeumol.* 2009;45(7):341-8.
10. Sanchez de Cos Escuin J, Miravet Sorribes L, Abal Arca J, Nunez Ares A, Hernandez Hernandez J, Castanar Jover AM, et al. [The EpiclicP-2003 study: A multicenter epidemiological and clinical study of lung cancer in Spain]. *Arch Bronconeumol.* 2006;42(9):446-52.
11. Estrada Trigueros G, Comeche L, Lopez Encuentra A, Montoro Zulueta J, Gonzalez Garrido F, Colina F. [Bronchogenic carcinoma 2000-2001: characteristics and overall survival]. *Arch Bronconeumol.* 2007;43(11):594-8.
12. AJCC Cancer Staging Manual Seventh Edition. <http://medicalbooksfree.com/ajcc-cancer-staging-manual-edge-7th-edition>
13. International association for the study of lung cancer staging. Manual in Thoracic Oncology. Peter Goldstraw, FRCS, Executive Editor. 2009
14. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, Giroux DJ, Jett J, Travis WD, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2(7):593-602.
15. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, 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):706-14.
16. Azzoli CG, Baker S, Jr., Temin S, Pao W, Aliff T, Brahmer J, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(36):6251-66.
 17. Pisters KM, Evans WK, Azzoli CG, Kris MG, Smith CA, Desch CE, et al. Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-IIIa resectable non small-cell lung cancer guideline. *J Clin Oncol.* 2007;25(34):5506-18.
 18. Trigo Perez JM, Garrido Lopez P, Felip Font E, Isla Casado D, Seom. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small-cell lung cancer: an updated edition. *Clin Transl Oncol.* 2010;12(11):735-41.
 19. Miles KA, Lee TY, Goh V, Klotz E, Cuenod C, Bisdas S, et al. Current status and guidelines for the assessment of tumour vascular support with dynamic contrast-enhanced computed tomography. *Eur Radiol.* 2012;22(7):1430-41.
 20. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007;132(3 Suppl):178S-201S.
 21. Santini M, Fiorello A, Mansi L, Rambaldi PF, Vicidomini G, Busiello L, et al. The role of technetium-99m hexakis-2-methoxyisobutyl isonitrile in the detection of neoplastic lung lesions. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;35(2):325-31.
 22. Fiorelli A, Vicidomini G, Laperuta P, Rambaldi P, Mansi L, Rotondo A, et al. The role of Tc-99m-2-Methoxy-Isobutyl-Isonitrile Single Photon Emission Computed Tomography in visualizing anterior mediastinal tumor and differentiating histologic type of thymoma. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;40(1):136-42.
 23. Trisolini R, Patelli M, Gasparini S. While waiting to buy a ferrari, do not leave your current car in the garage! *Respiration.* 2010;79(6):452-3.
 24. Fiorelli A, Rambaldi P, Vicidomini G, di Serio U, Accardo M, Rotondo A, et al. Combined transbronchial needle aspiration and (99m)Tc-2-methoxy-isobutyl-isonitrile single photon emission computed tomography for diagnosing enlarged mediastinal lymph nodes. *Arch Bronconeumol.* 2014;50(1):3-9.
 25. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest.* 1997;111(6):1718-23.
 26. Navani N, Lawrence DR, Kolvekar S, Hayward M, McAsey D, Kocjan G, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration prevents mediastinoscopies in the diagnosis of isolated mediastinal lymphadenopathy: a prospective trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(3):255-60.
 27. Gomez M, Silvestri GA. Endobronchial ultrasound for the diagnosis and staging of lung cancer. *Proc Am Thorac Soc.* 2009;6(2):180-6.
 28. Leiro-Fernandez V, Mouronte-Roibas C, Ramos-Hernandez C, Botana-Rial M, Gonzalez-Pineiro A, Garcia-Rodriguez E, et al. Changes in clinical presentation and staging of lung cancer over two decades. *Arch Bronconeumol.* 2014;50(10):417-21.
 29. Yang SK, Cho N, Moon WK. The role of PET/CT for evaluating breast cancer. *Korean J Radiol.* 2007;8(5):429-37.
 30. Ugurluer G, Kibar M, Yavuz S, Kuzucu A, Serin M. False Positive 18F-FDG Uptake in Mediastinal Lymph Nodes Detected with Positron Emission Tomography in Breast Cancer: A Case Report. *Case Rep Med.* 2013;2013:459753.

31. Curigliano G, Mandala M, Minchella I, Goldhirsch A. Mediastinal lymphadenopathy in a patient with breast cancer. *Lancet Oncol.* 2002;3(3):174.
32. Vielva LR, Jaen MW, Alcacer JA, Cardona MC. State of the art in surgery for early stage NSCLC-does the number of resected lymph nodes matter? *Transl Lung Cancer Res.* 2014;3(2):95-9.
33. Yang B, Li F, Shi W, Liu H, Sun S, Zhang G, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle biopsy for the diagnosis of intrathoracic lymph node metastases from extrathoracic malignancies: a meta-analysis and systematic review. *Respirology.* 2014;19(6):834-41.
34. Yasufuku K, Nakajima T, Fujiwara T, Yoshino I, Keshavjee S. Utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of mediastinal masses of unknown etiology. *Ann Thorac Surg.* 2011;91(3):831-6.
35. Zhao H, Wang J, Zhou ZL, Li Y, Bu L, Yang F, et al. Application of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of mediastinal lesions. *Chin Med J (Engl).* 2011;124(23):3988-92.
36. Ko HM, da Cunha Santos G, Darling G, Pierre A, Yasufuku K, Boerner SL, et al. Diagnosis and subclassification of lymphomas and non-neoplastic lesions involving mediastinal lymph nodes using endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Diagn Cytopathol.* 2013;41(12):1023-30.
37. Kennedy MP, Jimenez CA, Bruzzi JF, Mhatre AD, Lei X, Giles FJ, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of lymphoma. *Thorax.* 2008;63(4):360-5.
38. Wong M, Yasufuku K, Nakajima T, Herth FJ, Sekine Y, Shibuya K, et al. Endobronchial ultrasound: new insight for the diagnosis of sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2007;29(6):1182-6.
39. Navani N, Booth HL, Kocjan G, Falzon M, Capitanio A, Brown JM, et al. Combination of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration with standard bronchoscopic techniques for the diagnosis of stage I and stage II pulmonary sarcoidosis. *Respirology.* 2011;16(3):467-72.
40. Navani N, Molyneaux PL, Breen RA, Connell DW, Jepson A, Nankivell M, et al. Utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in patients with tuberculous intrathoracic lymphadenopathy: a multicentre study. *Thorax.* 2011;66(10):889-93.
41. Sellers TA. the classification of malignant tumours by anatomical extent of disease: the development of the TNM system. 1980
42. Dennoix PF. The TNM Staging Sistem. *Bull Inst Nat Hyg (Paris)* 1952: 7; 743.
43. UICC. TNM Classification of Malignant Tomours. 1st. 1968. Geneve, UICC.
44. Yoshimura K. [TNM classification of lung cancer]. *Gan No Rinsho.* 1968;14(10):902-3.
45. Mountain CF, Carr DT, Anderson WA. A system for the clinical staging of lung cancer. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1974;120(1):130-8.
46. UICC. TNM Classification of Malignant Tumours. 2nd. 1975. Geneve, UICC
47. Carr DT. The manual for the staging of cancer. *Ann Intern Med.* 1977;87(4):491-2.
48. UICC. TNM Classification of Malignant Tumours. 3rd. 1978. Geneve, UICC
49. UICC. international Union Against Cancer. TNM Classification of Malignant Tumours. 6th ed. New York; Wiley-Liss; 2002

50. American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual: 6th ed. New York; Springer
51. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P, et al. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2009;4(5):568-77.
52. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol.* 1991;9(9):1618-26.
53. Al-Sarraf N, Aziz R, Gately K, Lucey J, Wilson L, McGovern E, et al. Pattern and predictors of occult mediastinal lymph node involvement in non-small cell lung cancer patients with negative mediastinal uptake on positron emission tomography. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;33(1):104-9.
54. Micames CG, McCrory DC, Pavey DA, Jowell PS, Gress FG. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for non-small cell lung cancer staging: A systematic review and metaanalysis. *Chest.* 2007;131(2):539-48.
55. Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA, American College of Chest P. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007;132(3 Suppl):202S-20S.
56. Barrett J, Hamilton W. Pathways to the diagnosis of lung cancer in the UK: a cohort study. *BMC Fam Pract.* 2008;9:31.
57. Sanz-Santos J, Andreo F, Sanchez D, Castella E, Llatjos M, Bechini J, et al. [Usefulness of a lung cancer rapid diagnosis specialist clinic. Contribution of ultrasound bronchoscopy]. *Arch Bronconeumol.* 2010;46(12):640-5.
58. Leiro-Fernandez V, Botana-Rial M, Tilve-Gomez A, Represas-Represas C, Pallares-Sanmartin A, Fernandez-Villar A. Effectiveness of a protocolized system to alert pulmonologists of lung cancer radiological suspicion. *Clin Transl Oncol.* 2014;16(1):64-8.
59. Dacal Quintas R, Abal Arca J, López Álvarez S, Cortez Montero MG, Alves Pérez MT, Marcos Velázquez P. Cambios epidemiológicos en el cáncer de pulmón en el área sanitaria de Ourense. *Pneuma.* 2011;7.
60. Botana Rial M, Fernández Villar A, Represas Represas C, Leiro Fernández V, Núñez Fernández M, Piñeiro Amigo L. Cáncer de pulmón en el área sur de Galicia. Cambios epidemiológicos y clínicos en la última década. *Pneuma.* 2007;9:13-8
61. Santos-Martinez MJ, Curull V, Blanco ML, Macia F, Mojal S, Vila J, et al. [Lung cancer at a university hospital: epidemiological and histological characteristics of a recent and a historical series]. *Arch Bronconeumol.* 2005;41(6):307-12.
62. Montero C, Rosales M, Otero I, Blanco M, Rodriguez G, Peterga S, et al. [Lung cancer in the health care area of A Coruna (Spain): incidence, clinical approach and survival]. *Arch Bronconeumol.* 2003;39(5):209-16.
63. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e1S-29S.
64. Sanchez de Cos Escuin J, Serra Mitjans M, Hernandez Hernandez J, Hernandez Rodriguez H, Abal Arca J, Parente Lamelas I, et al. The Spanish Society

- of Pulmonology and Thoracic Surgery Lung Cancer Cooperative Group-II registry. A descriptive study. *Arch Bronconeumol*. 2013;49(11):462-7.
65. Parente Lamelas I, Abal Arca J, Garcia Garcia MJ, Garcia Pazos JM, Acuna Fernandez A, Marcos Velazquez P. Lung cancer in women: a comparison with men and an analysis of cases diagnosed in Ourense (Spain) 1999-2006. *Arch Bronconeumol*. 2011;47(2):61-5.
66. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e211S-50S.
67. AJCC Cancer Staging Manual Seventh Edition.
<http://medicalbooksfree.com/ajcc-cancer-staging-manual-edge-7th-edition>
68. Rami Porta R, Duque Medina JL, Hernández Hernández JR, López Encuentra A, Sánchez de Cos J, Grupo de trabajo de SEPAR. Normativa actualizada (1998) sobre diagnóstico y estadificación del carcinoma broncogénico. *Arch Bronconeumol*. 1998;34:437-52.
69. Sanchez de Cos J, Hernandez JH, Lopez MF, Sanchez SP, Gratacos AR, Porta RR, et al. SEPAR guidelines for lung cancer staging. *Arch Bronconeumol*. 2011;47(9):454-65.
70. Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, Goldstraw P, Im JG, Tsuboi M, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007;2(7):603-12.
71. Ainbinder DJ, Esmaeli B, Groo SC, Finger PT, Brooks JP. Introduction of the 7th edition eyelid carcinoma classification system from the American Joint Committee on Cancer-International Union Against Cancer staging manual. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(8):1256-61.
72. Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, Chansky K, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007;2(12):1067-77.
73. Travis WD, Giroux DJ, Chansky K, Crowley J, Asamura H, Brambilla E, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the inclusion of broncho-pulmonary carcinoid tumors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2008;3(11):1213-23.
74. Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(14):1194-210.
75. Martinez-Garcia MA, Campos-Rodriguez F, Almendros I, Farre R. Relationship Between Sleep Apnea and Cancer. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(9):456-61.
76. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, Ball D, Kim J, Lyons G, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10(7):990-1003.
77. Sanchez de Cos Escuin J. [Molecular staging and prognosis in lung cancer]. *Arch Bronconeumol*. 2011;47(11):539-40.

78. Brock MV, Hooker CM, Ota-Machida E, Han Y, Guo M, Ames S, et al. DNA methylation markers and early recurrence in stage I lung cancer. *N Engl J Med*. 2008;358(11):1118-28.
79. Benlloch S, Galbis-Caravajal JM, Alenda C, Peiro FM, Sanchez-Ronco M, Rodriguez-Paniagua JM, et al. Expression of molecular markers in mediastinal nodes from resected stage I non-small-cell lung cancer (NSCLC): prognostic impact and potential role as markers of occult micrometastases. *Ann Oncol*. 2009;20(1):91-7.
80. Lourido-Cebreiro T, Leiro-Fernandez V, Tardio-Baiges A, Botana-Rial M, Nunez-Delgado M, Alvarez-Martin MJ, et al. The contribution of cell blocks in the diagnosis of mediastinal masses and hilar adenopathy samples from echobronchoscopy. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(7):267-71.
81. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(18):1693-703.
82. Cataldo VD, Gibbons DL, Perez-Soler R, Quintas-Cardama A. Treatment of non-small-cell lung cancer with erlotinib or gefitinib. *N Engl J Med*. 2011;364(10):947-55.
83. Kratz JR, He J, Van Den Eeden SK, Zhu ZH, Gao W, Pham PT, et al. A practical molecular assay to predict survival in resected non-squamous, non-small-cell lung cancer: development and international validation studies. *Lancet*. 2012;379(9818):823-32.
84. Zhu CQ, Ding K, Strumpf D, Weir BA, Meyerson M, Pennell N, et al. Prognostic and predictive gene signature for adjuvant chemotherapy in resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(29):4417-24.
85. Subramanian J, Simon R. Gene expression-based prognostic signatures in lung cancer: ready for clinical use? *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(7):464-74.
86. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69-90.
87. Raz DJ, Zell JA, Ou SH, Gandara DR, Anton-Culver H, Jablons DM. Natural history of stage I non-small cell lung cancer: implications for early detection. *Chest*. 2007;132(1):193-9.
88. Farray D, Mirkovic N, Albain KS. Multimodality therapy for stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(14):3257-69.
89. De Leyn P, Lardinois D, Van Schil P, Rami-Porta R, Passlick B, Zielinski M, et al. European trends in preoperative and intraoperative nodal staging: ESTS guidelines. *J Thorac Oncol*. 2007;2(4):357-61.
90. Gunluoglu MZ, Melek H, Medetoglu B, Demir A, Kara HV, Dincer SI. The validity of preoperative lymph node staging guidelines of European Society of Thoracic Surgeons in non-small-cell lung cancer patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40(2):287-90.
91. LoCicero J III. Surgery Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. In: Shields TW, LoCicero J III, Reed CE, et al. eds. *General Thoracic Surgery*, 7th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009; 1387-425.
92. Maeda R, Yoshida J, Ishii G, Hishida T, Nishimura M, Nagai K. Risk factors for tumor recurrence in patients with early-stage (stage I and II) non-small cell lung cancer: patient selection criteria for adjuvant chemotherapy according to the seventh edition TNM classification. *Chest*. 2011;140(6):1494-502.

93. Lim E, Baldwin D, Beckles M, Duffy J, Entwisle J, Faivre-Finn C, et al. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax*. 2010;65 Suppl 3:iii1-27.
94. Kim ES, Bosquee L. The importance of accurate lymph node staging in early and locally advanced non-small cell lung cancer: an update on available techniques. *J Thorac Oncol*. 2007;2 Suppl 2:S59-67.
95. Felip E, Rosell R, Maestre JA, Rodriguez-Paniagua JM, Moran T, Astudillo J, et al. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(19):3138-45.
96. Penalver Cuesta JC, Jorda Aragon C, Mancheno Franch N, Ceron Navarro JA, de Aguiar Quevedo K, Arraras Martinez M, et al. Prognostic Factors in Non-Small Cell Lung Cancer Less Than 3 Centimeters: Actuarial Analysis, Accumulative Incidence and Risk Groups. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(9):431-9.
97. Quint LE, Francis IR, Gross BH. Conventional imaging of non-small cell lung cancer. En: Pass HL, Carbone DP, Johnson DH, Minna JD, Turrisi AT, editores. *Lung Cancer. Principles and Practice*. Philadelphia (USA): Lippincott Williams&Wilkins; 2005. p. 315-44.
98. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ, De Leyn PR, De Wever WF, Verbeken 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? The Leuven Lung Cancer Group. *Eur J Nucl Med*. 1998;25(11):1495-501.
99. Gould MK, Donington J, Lynch WR, Mazzone PJ, Midthun DE, Naidich DP, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e93S-120S.
100. Pozo Rodríguez F, Álvarez-Martínez C, Melero-Moreno C, Pozo-García MA, Martín-Roncero W., Martín-García I. Revisión sistemática de la eficacia diagnóstica de la tomografía por emisión de positrones en el nódulo pulmonar solitario. *MBE Neumología*. 2004 [consultado 14 Agosto 2015]. Disponible en: <http://mbeneumologia.org/mbe/actividadCientifica/shtml/pdf/rs.pdf>
101. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA*. 2001;285(7):914-24.
102. Patel VK, Naik SK, Naidich DP, Travis WD, Weingarten JA, Lazzaro R, et al. A practical algorithmic approach to the diagnosis and management of solitary pulmonary nodules: part 2: pretest probability and algorithm. *Chest*. 2013;143(3):840-6.
103. Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T, Naruke T, Suemasu K, Uno K. Evaluation of F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) PET scanning for pulmonary nodules less than 3 cm in diameter, with special reference to the CT images. *Lung Cancer*. 2004;45(1):19-27.
104. Veronesi G, Travaini LL, Maisonneuve P, Rampinelli C, Bertolotti R, Spaggiari L, et al. Positron emission tomography in the diagnostic work-up of screening-detected lung nodules. *Eur Respir J*. 2015;45(2):501-10.

105. Im HJ, Pak K, Cheon GJ, Kang KW, Kim SJ, Kim IJ, et al. Prognostic value of volumetric parameters of (18)F-FDG PET in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(2):241-51.
106. MacManus M, Nestle U, Rosenzweig KE, Carrio I, Messa C, Belohlavek O, et al. Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006-2007. *Radiother Oncol*. 2009;91(1):85-94.
107. Sanchez-Salcedo P, Berto J, de-Torres JP, Campo A, Alcaide AB, Bastarrika G, et al. Lung cancer screening: fourteen year experience of the Pamplona early detection program (P-IELCAP). *Arch Bronconeumol*. 2015;51(4):169-76.
108. Crino L, Weder W, van Meerbeeck J, Felip E, Group EGW. Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 5:v103-15.
109. Lardinois D, Weder W, Hany TF, Kamel EM, Korom S, Seifert B, et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med*. 2003;348(25):2500-7.
110. 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):1017-23; discussion -23.
111. Chandra S, Nehra M, Agarwal D, Mohan A. Diagnostic accuracy of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle biopsy in mediastinal lymphadenopathy: a systematic review and meta-analysis. *Respir Care*. 2012;57(3):384-91.
112. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.
113. Konishi J, Yamazaki K, Tsukamoto E, Tamaki N, Onodera Y, Otake T, et al. Mediastinal lymph node staging by FDG-PET in patients with non-small cell lung cancer: analysis of false-positive FDG-PET findings. *Respiration*. 2003;70(5):500-6.
114. Tournoy KG, Maddens S, Gosselin R, Van Maele G, van Meerbeeck JP, Kelles A. Integrated FDG-PET/CT does not make invasive staging of the intrathoracic lymph nodes in non-small cell lung cancer redundant: a prospective study. *Thorax*. 2007;62(8):696-701.
115. De Wever W, Vankan Y, Stroobants S, Verschakelen J. Detection of extrapulmonary lesions with integrated PET/CT in the staging of lung cancer. *Eur Respir J*. 2007;29(5):995-1002.
116. Hwangbo B, Kim SK, Lee HS, Lee HS, Kim MS, Lee JM, et al. Application of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration following integrated PET/CT in mediastinal staging of potentially operable non-small cell lung cancer. *Chest*. 2009;135(5):1280-7.
117. Alzahouri K, Lejeune C, Woronoff-Lemsi MC, Arveux P, Guillemin F. Cost-effectiveness analysis of strategies introducing FDG-PET into the mediastinal staging of non-small-cell lung cancer from the French healthcare system perspective. *Clin Radiol*. 2005;60(4):479-92.
118. Fernandez-Villar A, Leiro-Fernandez V, Botana-Rial M. [The need for new techniques in the diagnosis and staging of lung cancer]. *Arch Bronconeumol*. 2010;46(6):336-8.

119. De Leyn P, Doms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R, et al. Preoperative mediastinal lymph node staging for non-small cell lung cancer: 2014 update of the 2007 ESTS guidelines. *Transl Lung Cancer Res.* 2014;3(4):225-33.
120. Booth K, Hanna GG, McGonigle N, McManus KG, McGuigan J, O'Sullivan J, et al. The mediastinal staging accuracy of 18F-Fluorodeoxyglycose positron emission tomography/computed tomography in non-small cell lung cancer with variable time intervals to surgery. *Ulster Med J.* 2013;82(2):75-81.
121. Taus A, Aguilo R, Curull V, Suarez-Pinera M, Rodriguez-Fuster A, Rodriguez de Dios N, et al. Impact of 18F-FDG PET/CT in the treatment of patients with non-small cell lung cancer. *Arch Bronconeumol.* 2014;50(3):99-104.
122. R. Sánchez Sánchez, A. Rodríguez Fernández, M. Gómez Río, A. Alkurdi Martínez, V.E. Castellón Rubio, C. Ramos Font, A. Sánchez-Palencia Ramos, J.R. Delgado Pérez, J.M. Llamas Elvira. Utility of PET/CT for mediastinal staging of non-small cell lung cancer in stage III (N2). *Rev Esp Med Nucl*, 2011, Volume 30, Issue 4, Pages 211-216
123. Turkmen C, Sonmezoglu K, Toker A, Yilmazbayhan D, Dilege S, Halac M, et al. The additional value of FDG PET imaging for distinguishing N0 or N1 from N2 stage in preoperative staging of non-small cell lung cancer in region where the prevalence of inflammatory lung disease is high. *Clin Nucl Med.* 2007;32(8):607-12.
124. Tasci E, Tezel C, Orki A, Akin O, Falay O, Kutlu CA. The role of integrated positron emission tomography and computed tomography in the assessment of nodal spread in cases with non-small cell lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010;10(2):200-3.
125. Bille A, Pelosi E, Skanjeti A, Arena V, Errico L, Borasio P, et al. Preoperative intrathoracic lymph node staging in patients with non-small-cell lung cancer: accuracy of integrated positron emission tomography and computed tomography. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;36(3):440-5.
126. Perigaud C, Bridji B, Roussel JC, Sagan C, Mugniot A, Duveau D, 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):731-6.
127. Hishida T, Yoshida J, Nishimura M, Nishiwaki Y, Nagai K. Problems in the current diagnostic standards of clinical N1 non-small cell lung cancer. *Thorax.* 2008;63(6):526-31.
128. Kambadakone AR, Sahani DV. Body perfusion CT: technique, clinical applications, and advances. *Radiol Clin North Am.* 2009;47(1):161-78.
129. Miles KA, Griffiths MR. Perfusion CT: a worthwhile enhancement? *Br J Radiol.* 2003;76(904):220-31.
130. Petralia G, Bonello L, Viotti S, Preda L, d'Andrea G, Bellomi M. CT perfusion in oncology: how to do it. *Cancer Imaging.* 2010;10:8-19.
131. Tacelli N, Remy-Jardin M, Copin MC, Scherpereel A, Mensier E, Jaillard S, et al. Assessment of non-small cell lung cancer perfusion: pathologic-CT correlation in 15 patients. *Radiology.* 2010;257(3):863-71.
132. Fraioli F, Anzidei M, Zaccagna F, Mennini ML, Serra G, Gori B, et al. Whole-tumor perfusion CT in patients with advanced lung adenocarcinoma treated with conventional and antiangiogenetic chemotherapy: initial experience. *Radiology.* 2011;259(2):574-82.

133. Ng CS, Chandler AG, Wei W, Anderson EF, Herron DH, Charnsangavej C, et al. Reproducibility of perfusion parameters obtained from perfusion CT in lung tumors. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;197(1):113-21.
134. Chae EJ, Song JW, Krauss B, Song KS, Lee CW, Lee HJ, et al. Dual-energy computed tomography characterization of solitary pulmonary nodules. *J Thorac Imaging.* 2010;25(4):301-10.
135. Liu Y, Bellomi M, Gatti G, Ping X. Accuracy of computed tomography perfusion in assessing metastatic involvement of enlarged axillary lymph nodes in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2007;9(4):R40.
136. Sun CH, Feng ST, Xiao P, Peng ZP, Pui MH, Li XH, et al. Quantitative assessment of perirectal tumor infiltration with dynamic contrast-enhanced multi-detector row CT in rectal cancer. *Eur J Radiol.* 2011;80(2):279-83.
137. Trojanowska A, Trojanowski P, Bisdas S, Staskiewicz G, Drop A, Klatka J, et al. Squamous cell cancer of hypopharynx and larynx - evaluation of metastatic nodal disease based on computed tomography perfusion studies. *Eur J Radiol.* 2012;81(5):1034-9.
138. Miles KA. Functional computed tomography in oncology. *Eur J Cancer.* 2002;38(16):2079-84.
139. Miles KA. Perfusion CT for the assessment of tumour vascularity: which protocol? *Br J Radiol.* 2003;76 Spec No 1:S36-42.
140. Garcia-Figueiras R, Goh VJ, Padhani AR, Baleato-Gonzalez S, Garrido M, Leon L, et al. CT perfusion in oncologic imaging: a useful tool? *AJR Am J Roentgenol.* 2013;200(1):8-19.
141. Graves EE, Maity A, Le QT. The tumor microenvironment in non-small-cell lung cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2010;20(3):156-63.
142. Veronesi G, Landoni C, Pelosi G, Picchio M, Sonzogni A, Leon ME, et al. Fluoro-deoxy-glucose uptake and angiogenesis are independent biological features in lung metastases. *Br J Cancer.* 2002;86(9):1391-5.
143. Ohno Y, Koyama H, Matsumoto K, Onishi Y, Takenaka D, Fujisawa Y, et al. Differentiation of malignant and benign pulmonary nodules with quantitative first-pass 320-detector row perfusion CT versus FDG PET/CT. *Radiology.* 2011;258(2):599-609.
144. Wang J, Wu N, Cham MD, Song Y. Tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer: perfusion CT evaluation of chemotherapy and radiation therapy. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193(4):1090-6.
145. Veit-Haibach P, Treyer V, Strobel K, Soyka JD, Husmann L, Schaefer NG, et al. Feasibility of integrated CT-liver perfusion in routine FDG-PET/CT. *Abdom Imaging.* 2010;35(5):528-36.
146. Miles KA. Tumour angiogenesis and its relation to contrast enhancement on computed tomography: a review. *Eur J Radiol.* 1999;30(3):198-205.
147. Spira D, Wecker M, Spira SM, Hetzel J, Spengler W, Sauter A, et al. Does volume perfusion computed tomography enable differentiation of metastatic and non-metastatic mediastinal lymph nodes in lung cancer patients? A feasibility study. *Cancer Imaging.* 2013;13(3):323-31.
148. Bisdas S, Baghi M, Smolarz A, Pihno NC, Lehnert T, Knecht R, et al. Quantitative measurements of perfusion and permeability of oropharyngeal and oral cavity cancer, recurrent disease, and associated lymph nodes using first-pass contrast-enhanced computed tomography studies. *Invest Radiol.* 2007;42(3):172-9.

149. Sauter AW, Spira D, Schulze M, PfannenberG C, Hetzel J, Reimold M, et al. Correlation between [(1)(8)F]FDG PET/CT and volume perfusion CT in primary tumours and mediastinal lymph nodes of non-small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(5):677-84.
150. Schrötter H. *Klinik der Bronchoskopie*. Jena: Fischer; 1906.
151. Jackson C, Jackson CL. *Bronchoesophagology*. Philadelphia: Saunders; 1950.
152. Schiepatti E. Mediastinal lymph node puncture through the tracheal carina. *Surg Gynecol Obstet*. 1958;107:243-6.
153. Wang KP, Brower R, Haponik EF, Siegelman S. Flexible transbronchial needle aspiration for staging of bronchogenic carcinoma. *Chest*. 1983;84(5):571-6.
154. Haponik EF, Shure D. Underutilization of transbronchial needle aspiration: experiences of current pulmonary fellows. *Chest*. 1997;112(1):251-3.
155. Dasgupta A, Mehta AC. Transbronchial needle aspiration. An underused diagnostic technique. *Clin Chest Med*. 1999;20(1):39-51.
156. Wiersema MJ, Kochman ML, Chak A, Cramer HM, Kesler KA. Real-time endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of a mediastinal lymph node. *Gastrointest Endosc*. 1993;39(3):429-31.
157. Wiersema MJ, Kochman ML, Cramer HM, Wiersema LM. Preoperative staging of non-small cell lung cancer: transesophageal US-guided fine-needle aspiration biopsy of mediastinal lymph nodes. *Radiology*. 1994;190(1):239-42.
158. Hurter T, Hanrath P. Endobronchial sonography: feasibility and preliminary results. *Thorax*. 1992;47(7):565-7.
159. Yasufuku K, Chhajed PN, Sekine Y, Nakajima T, Chiyo M, Iyoda A, et al. Endobronchial ultrasound using a new convex probe: a preliminary study on surgically resected specimens. *Oncol Rep*. 2004;11(2):293-6.
160. Lee HS, Lee GK, Lee HS, Kim MS, Lee JM, Kim HY, et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in mediastinal staging of non-small cell lung cancer: how many aspirations per target lymph node station? *Chest*. 2008;134(2):368-74.
161. Rivera MP, Mehta AC, American College of Chest P. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 Suppl):131S-48S.
162. 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-46S.
163. Watanabe A, Koyanagi T, Ohsawa H, Mawatari T, Nakashima S, Takahashi N, et al. Systematic node dissection by VATS is not inferior to that through an open thoracotomy: a comparative clinicopathologic retrospective study. *Surgery*. 2005;138(3):510-7.
164. Kuzdzal J, Zielinski M, Papla B, Szlubowski A, Hauer L, Nabialek T, et al. Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy--the new operative technique and early results in lung cancer staging. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27(3):384-90; discussion 90.
165. Hurtgen M, Friedel G, Toomes H, Fritz P. Radical video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA)--technique and first results. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;21(2):348-51.

166. Rami-Porta R, Call S. Invasive staging of mediastinal lymph nodes: mediastinoscopy and remediastinoscopy. *Thorac Surg Clin.* 2012;22(2):177-89.
167. Martinez-Olondris P, Molina-Molina M, Xaubet A, Marrades RM, Luburich P, Ramirez J, et al. [Transbronchial needle aspiration in the study of mediastinal lymph nodes: yield and cost-effectiveness]. *Arch Bronconeumol.* 2008;44(6):290-4.
168. Herth FJ, Ernst A, Eberhardt R, Vilmann P, Dienemann H, Krasnik M. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically normal mediastinum. *Eur Respir J.* 2006;28(5):910-4.
169. Herth FJ, Eberhardt R, Krasnik M, Ernst A. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically and positron emission tomography-normal mediastinum in patients with lung cancer. *Chest.* 2008;133(4):887-91.
170. Larsen SS, Vilmann P, Krasnik M, Dirksen A, Clementsen P, Maltbaek N, et al. Endoscopic ultrasound guided biopsy performed routinely in lung cancer staging spares futile thoracotomies: preliminary results from a randomised clinical trial. *Lung Cancer.* 2005;49(3):377-85.
171. Rosell Gratacos A, Gines Gibert A, Serra Mitjans M, Gamez Cenzano C. [Mediastinic staging of lung cancer in the 21st century: a multidisciplinary challenge]. *Med Clin (Barc).* 2008;130(11):415-22.
172. Vilmann P, Larsen SS. Endoscopic ultrasound-guided biopsy in the chest: little to lose, much to gain. *Eur Respir J.* 2005;25(3):400-1.
173. Zhang R, Ying K, Shi L, Zhang L, Zhou L. Combined endobronchial and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for mediastinal lymph node staging of lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2013;49(8):1860-7.
174. Vilmann P, Clementsen PF, Colella S, Siemsen M, De Leyn P, Dumonceau JM, et al. Combined endobronchial and oesophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer. *Eur Respir J.* 2015;46(1):40-60.
175. von Bartheld MB, Versteegh MI, Braun J, Willems LN, Rabe KF, Annema JT. Transesophageal ultrasound-guided fine-needle aspiration for the mediastinal restaging of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2011;6(9):1510-5.
176. Wallace MB, Pascual JM, Raimondo M, Woodward TA, McComb BL, Crook JE, et al. Minimally invasive endoscopic staging of suspected lung cancer. *JAMA.* 2008;299(5):540-6.
177. Jimenez MF, Varela G, Novoa NM, Aranda JL. [Results of surgery for non-small cell lung cancer with N2 involvement unsuspected before thoracotomy]. *Arch Bronconeumol.* 2008;44(2):65-9.
178. Disdier C, Bollo E, Morales P, Montero C. [Annual review of *Archivos de Neumologia* in interventional pneumology, interstitial diseases and lung transplantation]. *Arch Bronconeumol.* 2009;45 Suppl 1:39-42.
179. Gu P, Zhao YZ, Jiang LY, Zhang W, Xin Y, Han BH. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2009;45(8):1389-96.
180. Harewood GC, Pascual J, Raimondo M, Woodward T, Johnson M, McComb B, et al. Economic analysis of combined endoscopic and endobronchial ultrasound in the evaluation of patients with suspected non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2010;67(3):366-71.

181. Steinfort DP, Liew D, Conron M, Hutchinson AF, Irving LB. Cost-benefit of minimally invasive staging of non-small cell lung cancer: a decision tree sensitivity analysis. *J Thorac Oncol.* 2010;5(10):1564-70.
182. Gottlieb K, Wallace MB. [Lung cancer staging by endoscopic and endobronchial ultrasound-guided fine-needle aspiration]. *Arch Bronconeumol.* 2009;45(12):603-10.
183. Kunst PWA, Eberhardt R, Herth FJF. Combined EBUS Real Time TBNA and Conventional TBNA are the Most Cost-effective Means of Lymph Node Staging. *J Bronchol* 2008;15:17–20.
184. Fritscher-Ravens A, Soehendra N, Schirrow L, Sriram PV, Meyer A, Hauber HP, et al. Role of transesophageal endosonography-guided fine-needle aspiration in the diagnosis of lung cancer. *Chest.* 2000;117(2):339-45.
185. Khoo KL, Ho KY, Nilsson B, Lim TK. EUS-guided FNA immediately after unrevealing transbronchial needle aspiration in the evaluation of mediastinal lymphadenopathy: a prospective study. *Gastrointest Endosc.* 2006;63(2):215-20.
186. Garcia-Olive I, Valverde Forcada EX, Andreo Garcia F, Sanz-Santos J, Castella E, Llatjos M, et al. [Linear endobronchial ultrasound as the initial diagnostic tool in patients with indications of mediastinal disease]. *Arch Bronconeumol.* 2009;45(6):266-70.
187. Sanchez-Font A, Curull V, Vollmer I, Pijuan L, Gayete A, Gea J. [Usefulness of radial endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for the diagnosis of mediastinal lymph nodes]. *Arch Bronconeumol.* 2009;45(5):212-7.
188. Kurimoto N, Osada H, Miyazawa T, et al. Targeting the area in metastatic lymph nodes in lung cancer for endobronchial ultrasonography-guided transbronchial needle aspiration. *J Bronchol* 2008; 15: 134–8.
189. Varela-Lema L, Fernandez-Villar A, Ruano-Ravina A. Effectiveness and safety of endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration: a systematic review. *Eur Respir J.* 2009;33(5):1156-64.
190. Adams K, Shah PL, Edmonds L, Lim E. Test performance of endobronchial ultrasound and transbronchial needle aspiration biopsy for mediastinal staging in patients with lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2009;64(9):757-62.
191. Sanz-Santos J, Monsó E, Andreo F, Llatjós M. Negative predictive value of real time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in staging non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2010;5 (Supl 1): S63.
192. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM, American College of Chest P. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007;132(3 Suppl):29S-55S.
193. Wang J, Welch K, Wang L, Kong FM. Negative predictive value of positron emission tomography and computed tomography for stage T1-2N0 non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Clin Lung Cancer.* 2012;13(2):81-9.
194. Gomez-Caro A, Boada M, Cabanas M, Sanchez M, Arguis P, Lomena F, et al. False-negative rate after positron emission tomography/computer tomography scan for mediastinal staging in cI stage non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;42(1):93-100; discussion
195. Lee PC, Port JL, Korst RJ, Liss Y, Meherally DN, Altorki NK. Risk factors for occult mediastinal metastases in clinical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2007;84(1):177-81.

196. de Romijn BJ, van den Berg JM, Uiterwijk H, Kunst PW. Necessity of centralisation of EBUS. *Lung Cancer*. 2009;64(1):127-8.
197. Bozcuk H, Martin C. Does treatment delay affect survival in non-small cell lung cancer? A retrospective analysis from a single UK centre. *Lung Cancer*. 2001;34(2):243-52.
198. Canizares Carretero MA, Rivo Vazquez JE, Blanco Ramos M, Toscano Novella A, Garcia Fontan EM, Purrinos Hermida MJ. [Influence of delay of surgery on the survival of patients with bronchogenic carcinoma]. *Arch Bronconeumol*. 2007;43(3):165-70.
199. Myrdal G, Lambe M, Hillerdal G, Lamberg K, Agustsson T, Stahle E. Effect of delays on prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *Thorax*. 2004;59(1):45-9.
200. Buccheri G, Ferrigno D. Lung cancer: clinical presentation and specialist referral time. *Eur Respir J*. 2004;24(6):898-904.
201. Siva S, Shaw M, Chesson B, Gill S, Ball D. Analysis of the impact of chest wall constraints on eligibility for a randomized trial of stereotactic body radiotherapy of peripheral stage I non-small cell lung cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2012;56(6):654-60.
202. Crabtree T, Puri V, Timmerman R, Fernando H, Bradley J, Decker PA, et al. Treatment of stage I lung cancer in high-risk and inoperable patients: comparison of prospective clinical trials using stereotactic body radiotherapy (RTOG 0236), sublobar resection (ACOSOG Z4032), and radiofrequency ablation (ACOSOG Z4033). *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145(3):692-9.
203. AJCC Cancer Staging Manual Seventh Edition.
<http://medicalbooksfree.com/ajcc-cancer-staging-manual-edge-7th-edition>
204. AJCC Cancer Staging Manual Seventh Edition.
<http://medicalbooksfree.com/ajcc-cancer-staging-manual-edge-7th-edition>
205. Hellwig D, Graeter TP, Ukena D, Groeschel A, Sybrecht GW, Schaeffers HJ, et al. 18F-FDG PET for mediastinal staging of lung cancer: which SUV threshold makes sense? *J Nucl Med*. 2007;48(11):1761-6.
206. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ, et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med*. 2003;348(6):491-9.
207. Lee TY; Functional CT: Physiological models. *Trends in Biotechnology* 20: 8 (Suppl). 2002.
208.
[http://w3.tue.nl/fileadmin/sbd/Documenten/Leergang/BSM/European Guidelines Quality Criteria Computed Tomography Eur 16252.pdf](http://w3.tue.nl/fileadmin/sbd/Documenten/Leergang/BSM/European_Guidelines_Quality_Criteria_Computed_Tomography_Eur_16252.pdf)
209. Navani N, Nankivell M, Nadarajan P, Pereira SP, Kocjan G, Janes SM. The learning curve for EBUS-TBNA. *Thorax*. 2011;66(4):352-3.
210. Gill M, Green SM, Krauss B. A study of the Bispectral Index Monitor during procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2003;41(2):234-41.
211. Garcia-Olive I, Monso E, Andreo F, Sanz J, Castella E, Llatjos M, et al. Sensitivity of linear endobronchial ultrasonography and guided transbronchial needle aspiration for the identification of nodal metastasis in lung cancer staging. *Ultrasound Med Biol*. 2009;35(8):1271-7.
212. Bulman W, Saqi A, Powell CA. Acquisition and processing of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration specimens in the era of

- targeted lung cancer chemotherapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(6):606-11.
213. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977;33(1):159-74.
214. Efron B, Tibshirani RJ. An introduction to the bootstrap. New York: Chapman & Hall; 1993.
215. REAL ACADEMIA ESPAÑOLA: Banco de datos (CREA) [en línea]. Corpus de referencia del español actual. <<http://www.rae.es>> [Consultado el 02-10-2015]
216. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet.* 2015;385(9972):977-1010.
217. Hollander N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, et al. (Eds.), SEER Cancer Statistics Review 1975-2011. National Cancer Institute. Bethesda MD [consultado Feb 2015]. Disponible en: <http://seer.cancer.gov/csr/1975-2011>
218. Duque JK, Lopez-Encuentra A, Porta RR, Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of P, Thoracic S. Survival of 2,991 patients with surgical lung cancer: the denominator effect in survival. *Chest.* 2005;128(4):2274-81.
219. Rosell Gratacós A, Ginés Gibert A, Serra Mitjans M, Gámez Cenzano C. Estadificación mediastínica del cáncer de pulmón en el siglo XXI: un reto de carácter multidisciplinario. *Med Clin (Barc).* 2008; 130: 415-22
220. Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC, Doooms C, Deschepper E, Dekkers OM, et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. *JAMA.* 2010;304(20):2245-52.
221. Eloubeidi MA, Cerfolio RJ, Chen VK, Desmond R, Syed S, Ojha B. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of mediastinal lymph node in patients with suspected lung cancer after positron emission tomography and computed tomography scans. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(1):263-8.
222. Medford AR. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Int J Clin Pract.* 2010;64(13):1773-83.
223. Doooms C, Muylle I, Yserbyt J, Ninane V. Endobronchial ultrasound in the management of nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir Rev.* 2013;22(128):169-77.
224. Jalil BA, Yasufuku K, Khan AM. Uses, limitations, and complications of endobronchial ultrasound. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2015;28(3):325-30.
225. Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(13):2181-90.
226. Yang P, Allen MS, Aubry MC, Wampfler JA, Marks RS, Edell ES, et al. Clinical features of 5,628 primary lung cancer patients: experience at Mayo Clinic from 1997 to 2003. *Chest.* 2005;128(1):452-62.
227. Pinilla I, Gomez Leon N. [The usefulness of PET/CT in lung cancer]. *Radiologia.* 2009;51(3):248-60.
228. Ozawa Y, Hara M, Sakurai K, Nakagawa M, Tamaki T, Nishio M, et al. Diagnostic accuracy of (18)F-2-deoxy-fluoro-D-glucose positron emission tomography for pN2 lymph nodes in patients with lung cancer. *Acta Radiol.* 2010;51(2):150-5.

229. Schmidt-Hansen M, Baldwin DR, Hasler E, Zamora J, Abaira V, Roque IFM. PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;11:CD009519.
230. Mac Manus MP, Everitt S, Bayne M, Ball D, Plumridge N, Binns D, et al. The use of fused PET/CT images for patient selection and radical radiotherapy target volume definition in patients with non-small cell lung cancer: results of a prospective study with mature survival data. *Radiother Oncol.* 2013;106(3):292-8.
231. Machtay M, Duan F, Siegel BA, Snyder BS, Gorelick JJ, Reddin JS, et al. Prediction of survival by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer undergoing definitive chemoradiation therapy: results of the ACRIN 6668/RTOG 0235 trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(30):3823-30.
232. Nahmias C, Hanna WT, Wahl LM, Long MJ, Hubner KF, Townsend DW. Time course of early response to chemotherapy in non-small cell lung cancer patients with 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med.* 2007;48(5):744-51.
233. van Loon J, Grutters J, Wanders R, Boersma L, Oellers M, Dingemans AM, et al. Follow-up with 18FDG-PET-CT after radical radiotherapy with or without chemotherapy allows the detection of potentially curable progressive disease in non-small cell lung cancer patients: a prospective study. *Eur J Cancer.* 2009;45(4):588-95.
234. Dooms C, Verbeken E, Stroobants S, Nackaerts K, De Leyn P, Vansteenkiste J. Prognostic stratification of stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer after induction chemotherapy: a model based on the combination of morphometric-pathologic response in mediastinal nodes and primary tumor response on serial 18-fluoro-2-deoxy-glucose positron emission tomography. *J Clin Oncol.* 2008;26(7):1128-34.
235. Shlomi D, Ben-Avi R, Balmor GR, Onn A, Peled N. Screening for lung cancer: time for large-scale screening by chest computed tomography. *Eur Respir J.* 2014;44(1):217-38.
236. Wu LM, Xu JR, Gu HY, Hua J, Chen J, Zhang W, et al. Preoperative mediastinal and hilar nodal staging with diffusion-weighted magnetic resonance imaging and fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with non-small-cell lung cancer: which is better? *J Surg Res.* 2012;178(1):304-14.
237. Goh V, Ng QS, Miles K. Computed tomography perfusion imaging for therapeutic assessment: has it come of age as a biomarker in oncology? *Invest Radiol.* 2012;47(1):2-4.
238. Naito Y, Goto K, Nagai K, Ishii G, Nishimura M, Yoshida J, et al. Vascular invasion is a strong prognostic factor after complete resection of node-negative non-small cell lung cancer. *Chest.* 2010;138(6):1411-7.
239. NCCN Clinical practice guidelines in Oncology. Non-small cell lung cancer National Cancer Comprehensive Network 2011. [consultado 18 Dic 2014]. Disponible en: <http://www.nccn.org/professionals/physicians/PDF/nscl.pdf>