

DEPARTAMENT MEDICINA PREVENTIVA

RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LA TOMOGRAFÍA DE
EMISIÓN DE POSITRONES POR COINCIDENCIA (PET-c)
EN LA ESTADIFICACIÓN DEL CARCINOMA PULMONAR
DE CÉLULA NO PEQUEÑA (CPCNP)

M^a DOLORES REYES OJEDA

UNIVERSITAT DE VALENCIA
Servei de Publicacions
2008

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 30 de juliol de 2008 davant un tribunal format per:

- D. Antonio Mateo Navarro
- D. José Luis Carreras Delgado
- D^a. Carmen Sáiz Sánchez
- D. Juan Antonio Vallejo Casas
- D. Javier Castillo Pallarés

Va ser dirigida per:
D. Ramón Sopena Monforte

©Copyright: Servei de Publicacions
M^a Dolores Reyes Ojeda

Depòsit legal:
I.S.B.N.:978-84-370-7350-7

Edita: Universitat de València
Servei de Publicacions
C/ Artes Gráficas, 13 bajo
46010 València
Spain
Telèfon: 963864115

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Facultat de Medicina i Odontologia

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD
PÚBLICA, CIENCIAS DE LA ALIMENTACIÓN, TOXICOLOGÍA Y
MEDICINA LEGAL**



TESIS DOCTORAL

Rendimiento diagnóstico de la tomografía de emisión
de positrones por coincidencia (PET-c) en la
estadificación del carcinoma pulmonar de célula no
pequeña (CPCNP).

M^a Dolores Reyes Ojeda

Dirección
Dr. D. Ramón Sopena Monforte

2008

RAMÓN SOPENA MONFORTE, DOCTOR EN MEDICINA POR LA UNIVERSIDAD DE VALENCIA,

CERTIFICA:

Que la Tesis, titulada “Rendimiento diagnóstico de la tomografía de emisión de positrones por coincidencia (PET-c) en la estadificación del carcinoma pulmonar de célula no pequeña (CPCNP)” ha sido realizada por D^a. M^a Dolores Reyes Ojeda bajo nuestra dirección y, en nuestro criterio, reúne méritos suficientes para que su autora pueda obtener con ella el Grado de Doctor en Medicina por la Universitat de València.

Y para que conste, firmamos el presente certificado en Valencia a 10 de Mayo de 2008.

Firmado: Ramón Sopena Monforte

AGRADECIMIENTOS

Quiero mostrar mi agradecimiento a todos mis compañeros del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Dr. Peset y a cada una de las personas que con su esfuerzo, cariño y dedicación han contribuido a que esta Tesis Doctoral haya existido.

De forma muy especial a mi Director, el Dr. Sopena, y a las Dras. Cano y Caballero que me han animado a iniciar esta andadura, ofreciéndome conocimientos y sugerencias valiosas en todo momento. Gracias por vuestra comprensión, apoyo continuo y por animarme en los momentos más críticos.

Al Dr. Salvador Peiró, que me ha proporcionado información y formación acerca del soporte metodológico para la elaboración de un trabajo científico, fundamentalmente en el tema estadístico y, se ha esmerado en que cuide con rigor los aspectos formales de la Tesis, por lo que no sólo ha contribuido de forma decisiva en la elaboración de la misma, sino también en ampliar mis conocimientos al respecto.

Al Dr. Vilar, Jefe de Radiodiagnóstico del Hospital Dr. Peset. A Fructu y a Luis, que han contribuido a mejorar esta Tesis, pero sobre todo por estar siempre ahí.

A Antonio Expósito, que no dudó en ayudarme con los aspectos técnicos del equipo.

Por último, a Jesús Félix, Jefe de Protección Radiológica, que ha sido un soporte fundamental en el planteamiento y desarrollo de la parte experimental, trabajando conmigo durante muchas horas fuera de su horario laboral, sin importarle el esfuerzo y mostrando una gran comprensión acerca de mis carencias en la materia en la que él es un experto.

Sé que sin cada uno de vosotros, esta Tesis Doctoral no hubiera sido posible.

A todos, gracias de corazón.

A mis abuelos, padres y hermano por compartir
mis ilusiones y darme todo su apoyo y cariño.

ÍNDICES

ÍNDICE GENERAL

1	INTRODUCCIÓN.....	13
1.1	<i>El cáncer de pulmón: concepto y epidemiología</i>	13
1.2	<i>Clasificación del cáncer de pulmón.....</i>	14
1.2.1	Clasificación anatomopatológica	14
1.2.2	Clasificación clínico-biológica.....	19
1.3	<i>Estadificación del cáncer de pulmón</i>	20
1.3.1	Repercusión de la estadificación TNM en el CPCNP.....	24
1.4	<i>Pruebas diagnósticas en el cáncer de pulmón.....</i>	24
1.4.1	Radiología de tórax	25
1.4.2	Tomografía computerizada (TAC).....	25
1.4.3	Resonancia magnética	26
1.4.4	La punción con aspiración pulmonar percutánea guiada por TAC	27
1.4.5	Fibrobroncoscopia.....	27
1.4.6	Citología del esputo.....	28
1.4.7	Marcadores tumorales	28
1.4.8	Mediastinoscopia y toracoscopia	28
1.5	<i>La Tomografía de Emisión de Positrones</i>	28
1.5.1	Los Positrones	29
1.5.2	La Glucosa.....	30
1.5.3	Metabolismo del trazador (FDG).....	31
1.5.4	El fenómeno de aniquilación.....	33
1.5.5	La Detección: los equipos	34
1.5.6	La gammacámara de coincidencia	38
1.6	<i>Repercusión de la imagen de PET en el cáncer de pulmón.....</i>	43
2	OBJETIVOS.....	46
2.1	<i>Objetivos generales.....</i>	46
2.2	<i>Objetivos específicos.....</i>	46
3	HIPÓTESIS	48
4	MATERIAL Y MÉTODOS.....	50
4.1	<i>Determinación de la resolución espacial de la PET-c.....</i>	50
4.1.1	Material	50
4.1.2	Métodos.....	54
4.2	<i>Rendimiento diagnóstico de la PET-c.....</i>	58
4.2.1	Pacientes.....	58
4.2.2	Material: Equipos y procedimiento	59
4.2.3	Método	63

5	RESULTADOS	70
5.1	<i>Estudio experimental</i>	70
5.1.1	Resolución	70
5.1.2	Influencia de la corrección de atenuación.....	72
5.2	<i>Estudio de rendimiento diagnóstico</i>	73
5.2.1	Características de los pacientes incluidos, resultados de las pruebas diagnósticas y del seguimiento postquirúrgico	73
5.2.2	Concordancia entre la TAC y la PET-c	77
5.2.3	Concordancia entre pruebas diagnósticas y diagnóstico postquirúrgico	79
5.2.4	Descripción de los casos no intervenidos.	83
5.2.5	Rendimiento diagnóstico de la TAC y la PET-c.....	83
6	DISCUSIÓN	88
7	CONCLUSIONES	108
8	ANEXOS.....	112
8.1	<i>HOJA DE RECOGIDA DE DATOS DEL FANTOMA</i>	112
8.2	<i>INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE SOBRE LA EXPLORACIÓN PET</i>	113
8.3	<i>HOJA DE TRABAJO PARA LA PET.....</i>	114
9	BIBLIOGRAFÍA	116

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.- Clasificación de los tumores pulmonares y sus variantes.....	17
anatomopatológicas según la Organización Mundial de la Salud (OMS).....	17
Tabla 2.- Clasificación TNM (1997): Descriptor T (Tumor primario).....	21
Tabla 3.- Clasificación TNM (1997): Descriptor N (Ganglios linfáticos regionales)	22
Tabla 4.- Clasificación TNM (1997): Descriptor M (Valoración de metástasis).....	22
Tabla 5.- Agrupación por estadios de la enfermedad.....	23
Tabla 6.- Diámetros interiores y exteriores y capacidad volumétrica de las esferas.	53
Tabla 7.- Cálculo diluciones preparación fantoma.....	55
Tabla 8.- Condiciones experimentales de los ensayos	55
Tabla 9.- Características de los pacientes.....	73
Tabla 10.- Información diagnóstica obtenida por la TAC y la PET-c	74
Tabla 11.- Estadificación final según la TAC y la PET-c	75
Tabla 12.- Información post-cirugía.....	76
Tabla 13.-Concordancia entre la TAC y la PET-c en la caracterización del descriptor N	77
Tabla 14.- Concordancia entre la TAC y la PET-c en la caracterización del descriptor M	78
Tabla 15.- Concordancia entre la TAC y la PET-c en la asignación de estadio	78
Tabla 16.- Concordancia entre la TAC y la PET-c en la información sobre la indicación quirúrgica.....	79
Tabla 17.- Concordancia entre las pruebas diagnósticas y el resultado definitivo post- cirugía en la caracterización del descriptor N	80
Tabla 18.- Concordancia entre las pruebas diagnósticas y el resultado definitivo post- cirugía en la asignación del estadio.....	81
Tabla 19.- Concordancia entre las pruebas diagnósticas y el resultado definitivo post- cirugía en la indicación quirúrgica.....	82
Tabla 20.- Rendimiento diagnóstico de la TAC y la PET-c respecto a la prueba oro diagnóstica.....	84

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.- Representación de un emisor de positrones	29
Figura 2.- Molécula de ^{18}F -FDG.....	30
Figura 3.- Metabolismo de la glucosa. Metabolismo de la FDG.....	32
Figura 4.- Representación gráfica del fenómeno de aniquilación	34
Figura 5.- Detección por coincidencia.....	35
Figura 6.- Gammacámara de coincidencia de triple cabezal	39
Figura 7.- Filtro axial	42
Figura 8.- Fantoma con las esferas en su interior	51
Figura 9.- Conjunto de las seis esferas con la indicación del diámetro interior.	52
Figura 10.- Sistema de llenado/vaciado del fantoma.....	53
Figura 11.- Fantoma situado en la posición de adquisición.....	56
Figura 12.- PET-c normal: cortes axiales, sagitales y coronales	62
Figura 13.- Lesión hipermetabólica en relación con el mediastino.	63
Figura 14.- Imágenes de las adquisiciones realizadas con el fantoma 1	70
Figura 15.- Imágenes de las adquisiciones realizadas con el fantoma 2	71
Figura 16.- Imágenes de las adquisiciones realizadas con el fantoma 3	71
Figura 17.- Efecto de la corrección de atenuación	72
Figura 18.- Curvas ROC del rendimiento diagnóstico de la TAC y la PET-c respecto a la prueba oro diagnóstica	85
Figura 19.- Imágenes de PET-c: Lesiones hipermetabólicas en pulmón izquierdo, mediastino y adenopatía supraclavicular izquierda.	100
Figura 20.- Imágenes PET-c (corte coronal): Lesión hipermetabólica en pulmón izquierdo y columna cervical, húmero y fémur izquierdos.	101

Figura 21.- Imágenes TAC toráco-abdominal: (a) masa pulmonar izquierda y (b) suprarrenal aumentada de tamaño.	102
Figura 22.- Imágenes PET-c (mismo paciente de la figura anterior): Lesión hipermetabólica pulmonar y ausencia de hipermetabolismo en área suprarrenal derecha.	103
Figura 23.- Imágenes de PET-c: Lesiones hipermetabólicas en pulmón izquierdo, mediastino y húmero izquierdo.	105

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

¹⁸ F-FDG	2-[¹⁸ F]-fluoro-2-desoxi-D-glucosa
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BGO	Germanato de Bismuto
CPCNP	Carcinoma Pulmonar de Célula no Pequeña
E	Especificidad
FN	Falso Negativo
FP	Falso Positivo
LSO	Ortosilicato de Lutecio
OMS	Organización Mundial de la Salud
PET	Positron Emission Tomography (Tomografía de emisión de positrones)
PET-c	Tomografía de Emisión de Positrones por coincidencia
PET-d	Tomografía de Emisión de Positrones con equipo dedicado
PET-TAC	Tomografía de Emisión de Positrones con Tomografía Computarizada
PRQ	Pureza Radioquímica
QT	Quimioterapia
RM	Resonancia Magnética
ROC	Receiver Operating Characteristics
RT	Radioterapia
S	Sensibilidad
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
TAC	Tomografía Computarizada
TNM	Tumor Nodule Metastasis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer

INTRODUCCIÓN

1 INTRODUCCIÓN

En la presente Tesis Doctoral se valora el rendimiento de la Tomografía de Emisión de Positrones (PET) mediante una gammacámara de coincidencia (PET-c) en el estudio del cáncer de pulmón.

En primer lugar se comprueba, de forma experimental, el límite de detección de la gammacámara de coincidencia con objeto de conocer su capacidad de resolución. Los resultados se aplican para elegir aquellos pacientes con cáncer de pulmón a los que se debe realizar la PET-c.

A continuación se presentan los resultados obtenidos en una serie seleccionada de pacientes con diagnóstico confirmado, en los que se valora el rendimiento de la PET-c y de la Tomografía Computarizada (TAC).

Los pacientes fueron remitidos para la realización de una PET-c al Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Dr. Peset durante el período 2000-2007.

1.1 El cáncer de pulmón: concepto y epidemiología

Entendemos por tumores primarios de pulmón aquellos que se originan en las diversas estructuras pulmonares siendo los más representativos los de estirpe epitelial¹. De éstos, un pequeño porcentaje son de naturaleza benigna o presentan carácter preinvasivo. Los de estirpe maligna representan un 90% del total y son denominados en su conjunto como tumores broncogénicos. Es a este grupo al que nos referiremos al hablar de forma genérica de cáncer de pulmón².

El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer en el mundo entre la población masculina y está superando, poco a poco, la mortalidad por cáncer de mama entre la población femenina^{3,4,5,6}.

La supervivencia global a los cinco años del diagnóstico es inferior al 15%⁷.

En EE.UU. se estima que a lo largo del año 2007 se diagnosticarán 213.380 nuevos casos, lo que representa un 15% de la totalidad de diagnósticos de cáncer y que acontecerán 160.390 muertes por cáncer de pulmón, lo que supone un 29% de la totalidad de muertes por cáncer⁸.

En España se considera el tumor más frecuente; se diagnostican anualmente alrededor de 18.500 casos y se registran alrededor de 17.000 defunciones. El número de casos y de muertes ha ido incrementándose de forma progresiva durante la segunda mitad del siglo XX y su letalidad, a pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos, no ha disminuido en los últimos 30 años, sino que se ha apreciado un aumento del 15% en la década de los años 90^{9,10,11}.

La variabilidad en su presentación geográfica y temporal es reflejo de los factores de riesgo, principalmente el consumo de tabaco¹².

1.2 Clasificación del cáncer de pulmón

Existen diversas clasificaciones nosológicas del cáncer de pulmón. En esta Memoria de Investigación hemos utilizado las más divulgadas en el ámbito científico que, además presentan una mayor utilidad desde el punto de vista clínico y terapéutico: la anatomopatológica y la clínico-biológica.

1.2.1 Clasificación anatomopatológica

En la tabla 1 (ver página 25) presentamos la clasificación de los tumores pulmonares según la Organización Mundial de la Salud¹ (OMS).

Las principales características de cada tumor son las siguientes:

Carcinoma de célula pequeña

El carcinoma microcítico o de célula pequeña supone aproximadamente el 15% de todos los tumores de pulmón. Su origen está relacionado con células neuroendocrinas localizadas en la submucosa. Se diferencia de los otros tipos en su tendencia a la diseminación precoz, tanto por vía linfática como por vía hematógena, por lo que su curso clínico suele ser rápido y agresivo. Este tumor muestra una elevada sensibilidad a la radioterapia (RT) y quimioterapia (QT)¹³.

Carcinoma de Células escamosas o Epidermoide

Se trata de un tumor epitelial maligno que tiene características de diferenciación escamosa. Es el tumor más frecuente en los países occidentales y está relacionado de forma directa con el consumo de tabaco. Supone aproximadamente un 30-35% del total de casos, si bien su incidencia relativa está disminuyendo.

La mayoría de estos tumores tiene su origen en el epitelio displásico de los bronquios principales, lobares o segmentarios¹⁴. El carcinoma epidermoide tiende a ser localmente agresivo y afecta a estructuras adyacentes por contigüidad. Las metástasis a distancia son mucho menos frecuentes que en el adenocarcinoma¹⁵.

Adenocarcinoma

Se trata de un tumor epitelial maligno con origen en las glándulas bronquiales, por lo que puede presentar diferenciación glandular o producción de mucina. Es el tipo histológico más frecuente en muchos países, en los que ha llegado a sobrepasar la incidencia del epidermoide. Una pequeña proporción de ellos puede mostrar caracterización y clínica neuroendocrinas.

Presenta varios patrones de crecimiento (acinar, papilar, bronquioloalveolar, sólido con producción de mucina), que pueden presentarse aislados o combinados. La mezcla de los diversos patrones histológicos es el hallazgo más frecuente en este tipo de tumores, dando lugar al adenocarcinoma

mixto. Este subtipo tumoral representa el 80% de los adenocarcinomas resecaos quirúrgicamente y suele presentar además de la mezcla de patrones histológicos, distintos grados de diferenciación y atipia según la zona tumoral estudiada¹⁶.

El carcinoma bronquioloalveolar es un subtipo de adenocarcinoma, también conocido como carcinoma broncoalveolar o de células alveolares, cuyas manifestaciones varían desde una forma nodular indolente hasta formas más agresivas con diseminación extensa y bilateral.

Carcinoma de célula grande

Se definen como tumores escasamente diferenciados cuyo diagnóstico se realiza por exclusión tras descartar la presencia del componente escamoso, adenocarcinoma o carcinoma de célula pequeña.

En la mayor parte de los casos su localización es periférica. Su comportamiento es relativamente agresivo, pudiendo presentar caracterización neuroendocrina y su pronóstico es similar al de los tumores de célula pequeña.

Carcinoma adenoescamoso

Se trata de un adenocarcinoma compuesto por zonas de carcinoma epidermoide combinadas con áreas de adenocarcinoma que suponen, cada una de ellas, al menos un 10% del tumor. Ambos componentes pueden estar combinados o separados, en proporciones similares o con predominio de alguno de ellos. Este tumor tiene peor pronóstico que el carcinoma epidermoide o el adenocarcinoma de forma aislada. La supervivencia a los 5 años es del 62,5% en los casos resecaos y disminuye al 35% en casos no resecaos¹⁷.

Carcinoma sarcomatoide

Son tumores no microcíticos de pulmón que presentan un componente de diferenciación sarcomatosa. Generalmente son tumores de gran tamaño, ya que con frecuencia su diámetro supera los 5 cm.

Tumor carcinoide

Estos tumores se caracterizan por tener patrones de crecimiento que sugieren una diferenciación neuroendocrina. Por lo general, son tumores bien delimitados y típicamente asociados al bronquio, con crecimiento, al menos en parte, endobronquial. En ocasiones son periféricos.

Otros

Tumores mesenquimales, tumores linfoproliferativos, hamartomas, teratomas...

Tabla 1.- Clasificación de los tumores pulmonares y sus variantes anatomopatológicas según la Organización Mundial de la Salud (OMS)	
1- Carcinoma de célula pequeña.	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma de célula pequeña combinada.
2- Carcinoma de célula escamosa.	<ul style="list-style-type: none"> • Papilar. • Células claras. • Célula pequeña. • Basaloides.
3- Adenocarcinoma.	<ul style="list-style-type: none"> • Acinar. • Papilar. • Carcinoma bronquioloalveolar. <ul style="list-style-type: none"> - No mucinoso. - Mucinoso. - Mezcla de mucinoso y no mucinoso o de tipo celular indeterminado. • Adenocarcinoma sólido con muestra de mucina. • Adenocarcinoma con subtipos mixtos. • Variantes. <ul style="list-style-type: none"> - Adenocarcinoma fetal bien diferenciado. - Adenocarcinoma mucinoso ("coloide"). - Cistoadenocarcinoma mucinoso.

<ul style="list-style-type: none">- Adenocarcinoma de células en anillo de sello.- Adenocarcinoma de células claras.
<p>4- Carcinoma de célula grande.</p> <ul style="list-style-type: none">• Variantes<ul style="list-style-type: none">- Carcinoma neuroendocrino de célula grande.- Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas combinado.- Carcinoma basaloide.- Carcinoma con apariencia de linfopitelioma.- Carcinoma de células claras.• Carcinoma de células grandes con fenotipo rabdoide.
<p>5- Carcinoma adenoescamoso.</p>
<p>6- Carcinoma con elementos pleomórficos, sarcomatoides o sarcomatosos.</p> <ul style="list-style-type: none">• Carcinoma de células fusiformes y/o gigantes.<ul style="list-style-type: none">- Carcinoma fusiforme- Carcinoma de células gigantes.- Carcinoma pleomórfico.• Carcinosarcoma.• Blastoma pulmonar.
<p>7- Tumor carcinoide.</p> <ul style="list-style-type: none">• Carcinoide típico• Carcinoide atípico.
<p>8- Carcinoma del tipo de glándulas salivales.</p> <ul style="list-style-type: none">• Carcinoma mucoepidermoide.• Carcinoma cístico adenoide.• Otros.
<p>9- Carcinoma no clasificado.</p>

A pesar de la existencia de las diversas variantes comentadas, la práctica totalidad de los cánceres de pulmón (99%) son carcinomas. De éstos, el carcinoma de células escamosas o epidermoide es el más frecuente ya que supone el 44% de los carcinomas en el varón y el 25% en la mujer. El adenocarcinoma, el segundo más frecuente, corresponde al 28% de los casos en el varón y al 42% en la mujer¹⁸.

1.2.2 Clasificación clínico-biológica.

Esta es la clasificación más extendida en la práctica clínica habitual y ampliamente aceptada en la literatura científica. Se basa en las diferencias del comportamiento clínico-biológico, del pronóstico y de la estrategia terapéutica. Así divide los tumores de pulmón de forma sencilla en dos grandes grupos¹⁹:

- Cáncer pulmonar microcítico o de célula pequeña (CPCP).
- Cáncer pulmonar no microcítico o de célula no pequeña (CPCNP).

Esta separación se realiza por las diferencias existentes en la evolución natural, pronóstico y opciones terapéuticas de ambos grupos.

Como hemos comentado, el CPCP representa el 15% del total de cáncer de pulmón y es considerado como una enfermedad sistémica. Menos del 5% de pacientes presentan un tumor de pequeño tamaño susceptible de ser intervenido²⁰, por lo que la quimioterapia sistémica y la radioterapia son las principales estrategias terapéuticas²¹. Debido a su mayor agresividad muestra rápida diseminación, por lo que es prioritario diferenciar entre enfermedad limitada al tórax y enfermedad diseminada, que obliga a descartar metástasis cerebrales, óseas y mediastínicas, incluso en ausencia de síntomas. Este hecho marca las distintas opciones terapéuticas y la supervivencia en cada caso.

Por otro lado, entenderemos por CPCNP un agregado heterogéneo de histologías que se clasifican juntas porque los enfoques para el diagnóstico, estadificación, pronóstico y seguimiento son similares. Los tipos histológicos más comunes son el epidermoide, adenocarcinoma y carcinoma de célula grande. Aunque aún es elevado el porcentaje de casos inoperables en el momento del diagnóstico (80%) y por tanto, de mortalidad, en el resto de pacientes con CPCNP la cirugía es una opción curativa²⁰.

1.3 Estadificación del cáncer de pulmón

La estadificación tumoral se realiza a través del sistema de clasificación internacional conocido como TNM. Se trata de un sistema que permite definir cuál es el grado de extensión de la enfermedad y clasificar a los pacientes asignándoles un estadio de enfermedad. Dicho estadio condiciona el pronóstico y la supervivencia, así como el planteamiento terapéutico más conveniente.

El sistema TNM está vigente desde el año 1977 y es revisado de forma continua y periódica. La última revisión internacional de esta clasificación se realizó en 1997²², supervisada y llevada a cabo a través de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) y de la Union Internationale contre le Cancer (UICC), basada en la información proporcionada por la TAC. Este sistema de estadificación permanece invariable desde la sexta y última publicación del manual de diagnóstico y estadificación de extensión del cáncer llevado a cabo por la AJCC²³.

El sistema TNM realiza una triple valoración fundamentada en los siguientes parámetros (tablas 2, 3 y 4).

- **Valoración tumoral (T):** Definida por el tamaño, la morfología y localización tumoral, así como por la relación que tenga dicho tumor con las estructuras adyacentes.

- **Valoración ganglionar (N):** Definida por la ausencia o presencia, y la extensión de la enfermedad a los ganglios linfáticos regionales.
- **Valoración de metástasis (M):** Definida por la ausencia o presencia de metástasis.

En las tablas 2, 3 y 4; presentamos esta clasificación. En función de los resultados, la enfermedad se agrupa en diferentes estadios (Tabla 5).

Tabla 2.- Clasificación TNM (1997): Descriptor T (Tumor primario)

Tx: El tumor primario no puede ser identificado radiológicamente o broncoscópicamente (hay tumor demostrado por presencia de células malignas en el esputo o en los lavados bronquiales).
T0: Sin evidencia de tumor primario.
Tis: Carcinoma in situ.
T1: Tumor con diámetro mayor menor o igual a 3 cm, rodeado por parénquima pulmonar y que no invade la pleura visceral ni los bronquios principales.
T2: Tumor de diámetro superior a 3 cm, o aquellos que invaden la pleura visceral, o el bronquio principal a más de 2 cm de la carina o que condicionan atelectasia o neumonitis obstructiva que no afecte a la totalidad del pulmón.
T3: Tumor de cualquier tamaño que infiltra estructuras vecinas potencialmente resecables, como la pared torácica, diafragma, pleura mediastínica, pericardio parietal; o si el tumor está situado a menos de 2 cm de la carina; o si produce atelectasia o neumonitis obstructiva de todo el pulmón.
T4: Tumor no resecable ya que infiltra estructuras vitales (mediastino, corazón, grandes vasos, traquea, carina, esófago o cuerpos vertebrales); o si existe un nódulo o nódulos en el mismo lóbulo del pulmón, o tumor con derrame pleural maligno.

Tabla 3.- Clasificación TNM (1997): Descriptor N (Ganglios linfáticos regionales)

Nx: No se puede determinar la existencia de adenopatías regionales
N0: Ausencia de adenopatías regionales afectas.
N1: Existe afectación de ganglios homolaterales, de situación intrapulmonar, peribronquial e hilar (incluida la extensión directa a adenopatías intrapulmonares).
N2: Afectación de ganglios mediastínicos homolaterales, incluyendo los de la línea media, prevascular o retrotraqueal y los ganglios subcarinales.
N3: Existe afectación de ganglios contralaterales al tumor primario, así como en las regiones de supraclaviculares o escalenos.

Tabla 4.- Clasificación TNM (1997): Descriptor M (Valoración de metástasis)

Mx: No se puede determinar la existencia de metástasis.
M0: No aparecen metástasis a distancia.
M1: Aparecen metástasis a distancia (nódulo o nódulos metastásicos separados del tumor primitivo aunque sea en el pulmón homolateral, se consideran M1).

Tabla 5.- Agrupación por estadios de la enfermedad

Carcinoma oculto	Tx	N0	M0
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T2	N0	M0
Estadio IIA	T1	N1	M0
Estadio IIB	T2	N1	M0
Estadio IIIA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Estadio IIIB	Cualquier T	N3	M0
	T4	Cualquier N	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Desde otro punto de vista, la estadificación TNM puede clasificarse en:

TNM clínica (TNMc): Aquella que se realiza a partir de información derivada de la totalidad de las pruebas diagnósticas previas al tratamiento definitivo. Incluye la exploración física, técnicas de imagen y técnicas invasivas (biopsia, mediastinoscopia, ...).

TNM patológica (TNMp): Complementa la TNMc con los datos obtenidos tras la toracotomía, especialmente el examen anatomopatológico. Aporta datos adicionales precisos que se utilizan para valorar el pronóstico y calcular los resultados finales.

1.3.1 Repercusión de la estadificación TNM en el CPCNP

La clasificación TNM actualmente es un esquema eficaz para agrupar en estadios a los pacientes, asignándoles pronóstico y opciones terapéuticas, si bien muestra ciertas limitaciones al basarse exclusivamente en la información aportada por la TAC. La agrupación por estadios permite diferenciar entre aquellos pacientes que pueden ser seleccionados para la realización de una opción quirúrgica potencialmente curativa, asociada a los estadios iniciales, de aquellos que únicamente pueden recibir tratamiento paliativo, asociado a los estadios avanzados. Esta distinción entre estadios operables e inoperables, salvo pequeños matices de criterio de técnica quirúrgica, es de uso generalizado en la práctica médica diaria^{24, 25}.

Esta separación es fundamental para el correcto manejo terapéutico de los pacientes, ya que de este modo se evita que ningún paciente potencialmente curable (estadios I-A al III-A) se vea privado del tratamiento quirúrgico radical curativo, y también se suprime la cirugía innecesaria en aquellos pacientes en los que por la extensión de la afectación (IIIB y IV) estaría contraindicada (ver tabla 5). Aunque la evolución tecnológica de los equipos PET es creciente, con aparición de equipos de última generación que combinan la información PET-TAC y PET-RM, su escasa disponibilidad unida a su elevado coste, hace que su instauración reglada o rutinaria en la estadificación del CPCNP no esté aún generalizada.

1.4 Pruebas diagnósticas en el cáncer de pulmón.

Dada la agresividad y la alta letalidad que presenta el cáncer de pulmón es un reto tratar de encontrar algún método de diagnóstico que contribuya a la detección temprana de la enfermedad.

La forma en que se produce el debut de la enfermedad tiene implicaciones pronósticas, ya que la supervivencia de los enfermos a los cinco años varía en función de la situación de la enfermedad en el momento del diagnóstico, mejorando en aquellos pacientes en los primeros estadios del tumor y

empeorando cuando el diagnóstico se establece con la aparición de síntomas derivados de la extensión intra y/o extratorácica del tumor^{26,27}. Algunos estudios proponen la posibilidad de realizar un cribado en población de riesgo mediante TAC torácica de baja dosis, sin embargo este enfoque es cuestionado por otros autores ya que no se considera coste-efectivo^{28,29}.

Actualmente disponemos de una serie de pruebas diagnósticas que presentan diversa utilidad en el diagnóstico del cáncer de pulmón. No existe un algoritmo rígido en la secuencia del diagnóstico del cáncer de pulmón, sino que la realización de las mismas se efectúa en función de su disponibilidad en cada centro y de las características clínicas del paciente.

1.4.1 Radiología de tórax

Suele ser una de las técnicas que inicialmente sugieren el diagnóstico de sospecha^{30,31}. Los hallazgos en la radiografía simple de tórax, son suficientemente característicos en muchos pacientes para sugerir el diagnóstico y llevar a una evaluación clínica y de imagen adecuadas. Éstos incluyen: nódulo pulmonar, obstrucción bronquial con colapso o consolidación de un lóbulo, masa hilar o mediastínica y derrame pleural. La frecuencia de estos hallazgos varía con el tipo celular de tumor, si bien cada uno de los cuatro tipos principales puede presentar similares características radiológicas³².

1.4.2 Tomografía computerizada (TAC)

La TAC se ha ganado un papel central en la estadificación del cáncer de pulmón debido, en parte, a su amplia disponibilidad en nuestro sistema sanitario. La aparición de equipos TAC con sistemas de multidetección, la convierte en la técnica de elección para la categorización del descriptor T (relación del tumor con las cisuras, con estructuras mediastínicas o con la pleura y pared torácica). Su sensibilidad y especificidad en la invasión de pared oscilan entre 38-87% y 40-90%

respectivamente³³.

En la valoración de las adenopatías (descriptor N), la TAC ha sido durante muchos años el método de estadificación no invasivo del mediastino, aunque con limitaciones; el único criterio que la TAC maneja para considerar un ganglio como patológico es el tamaño. El estándar máximo para los ganglios mediastínicos se sitúa en 10 mm de diámetro corto, excepto en el espacio subcarinal en el que es mayor de 12 mm. De modo global, muestra una sensibilidad y especificidad de 69% y 71% respectivamente³⁴. Sin embargo es una técnica capaz de mostrar los ganglios hiliares y mediastínicos, de gran utilidad en este descriptor.

En la detección de metástasis (descriptor M), la TAC sigue siendo la técnica de elección para hígado y suprarrenales. En la detección de metástasis pulmonares es claramente superior la TAC multidetectora a la convencional³⁵.

1.4.3 Resonancia magnética

La RM puede aportar un beneficio adicional en algunos casos tales como la extensión al sulcus superior o la relación del tumor con los grandes vasos y el corazón. Algunos autores opinan que con el advenimiento de las TAC multidetectoras sólo debe emplearse en los casos de invasión del conducto espinal³³.

En la valoración de metástasis permite la caracterización de lesiones sobre territorios que puedan ser lugar habitual de diseminación metastásica (cerebro, hígado, glándulas suprarrenales...). En las lesiones cerebrales la RM es la técnica de elección³⁶.

1.4.4 La punción con aspiración pulmonar percutánea guiada por TAC

Especialmente indicada para la obtención de material citológico si la localización del tumor es periférica, donde esta prueba es más rentable (sensibilidad: 90% y especificidad: 97%) que la fibrobroncoscopia. Además, en la gran mayoría de ocasiones contribuye a confirmar el diagnóstico. La complicación asociada más frecuente es la aparición de un neumotórax, lo que acontece más a menudo en pacientes con enfermedad pulmonar subyacente asociada.

Con la aparición de nuevas tecnologías de TAC multidetección existe la posibilidad de visualización del procedimiento en tiempo real (TAC fluoroscopia), lo cual reduce el tiempo de dicho procedimiento y la posibilidad de complicaciones, permitiendo además la visualización inmediata de las mismas si las hubiese³⁷.

1.4.5 Fibrobroncoscopia

Es una de las técnicas más útiles y habituales en la práctica clínica, asociada a la toma de biopsias bronquiales. Mediante la visión directa del árbol bronquial es posible localizar la situación del tumor primario, objetivar su tamaño y, si existiese afectación del nervio recurrente, visualizar su parálisis. La punción transbronquial aumenta la sensibilidad de esta prueba³⁸. Mediante la fibrobroncoscopia también aparece la posibilidad de visualizar adenopatías y tomar muestras de las mismas mediante punción³⁹.

En la actualidad, están apareciendo nuevas técnicas con el objetivo de aumentar el rendimiento diagnóstico, como la fibrobroncoscopia con ultrasonidos que podría mejorar la detectabilidad de lesiones periféricas⁴⁰.

1.4.6 Citología del esputo

Es la técnica menos invasiva aunque su rentabilidad es muy dependiente de la obtención de la muestra, de su adecuada conservación, así como del tamaño y localización del tumor. Su sensibilidad es muy variable y oscila entre el 71% para lesiones centrales y 49% en lesiones periféricas.

1.4.7 Marcadores tumorales

Únicamente tienen un carácter orientativo ya que aunque poseen una sensibilidad elevada son poco específicos. Los antígenos del grupo de los carbohidratos (CA-125 Y CA-19.9) se asocian al adenocarcinoma y al carcinoma de células grandes⁴¹.

1.4.8 Mediastinoscopia y toracoscopia

Son técnicas quirúrgicas encaminadas a valorar la afectación ganglionar. La mediastinoscopia cervical permite valorar las adenopatías paratraqueales bilaterales, pretraqueales altas y bajas y las subcarinales anteriores, con una sensibilidad del 81%⁴².

La toracoscopia puede ser precisa en ciertas ocasiones para concretar el grado de invasión tumoral y en aquellos casos en que se precise biopsiar adenopatías que no sean accesibles a las técnicas ya mencionadas.

1.5 La Tomografía de Emisión de Positrones

La PET es una técnica de diagnóstico por la imagen de Medicina Nuclear basada en la utilización de un trazador metabólico (glucosa) ligado a un isótopo emisor de positrones (¹⁸F). Este trazador permite identificar aquellas células que muestran un metabolismo glicolítico aumentado, como sucede en las células tumorales⁴³.

El uso de la PET se ha generalizado, siendo en la actualidad parte imprescindible en el diagnóstico y estadificación del cáncer de pulmón⁴⁴. Es una técnica no invasiva que presenta escasas contraindicaciones, es bien tolerada y reduce la morbilidad asociada a las técnicas quirúrgicas diagnósticas.

1.5.1 Los Positrones

En 1927 P.A.M Dirac predijo la existencia de los positrones, siendo C. Anderson en el año 1932, quien asentó y definió el concepto de los mismos⁴⁵.

El positrón es una partícula beta con carga positiva y se representa por el símbolo β^+ (Figura 1).

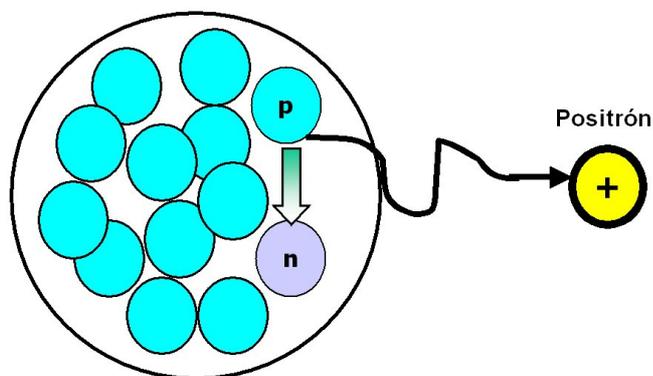
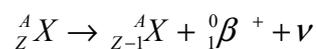


Figura 1—Representación de un emisor de positrones

Los positrones son las antipartículas de los electrones por lo que comparten con ellos las características físicas, aunque tengan cargas eléctricas opuestas. La desintegración por emisión de positrones es un proceso de desintegración beta positiva con emisión de un neutrino (ν) y se

representa por la siguiente ecuación general:



Los emisores de positrones se producen en un ciclotrón por bombardeo nuclear del agua pesada con protones. Se trata de la desintegración de núcleos que contienen un exceso de protones en relación a un átomo estable. Existen muchos isótopos emisores de positrones, por ejemplo el ${}^{11}\text{C}$, el ${}^{15}\text{O}$, el ${}^{13}\text{N}$ y el ${}^{18}\text{F}$. En la presente Memoria de Investigación hemos utilizado el ${}^{18}\text{F}$ que es el más empleado debido a su larga vida media (110 minutos), lo que facilita su distribución en lugares alejados de su lugar de producción.

1.5.2 La Glucosa

El radiofármaco más empleado en la realización de PET es la fluordesoxiglucosa (FDG) marcada con ${}^{18}\text{F}$ (Fig. 2).

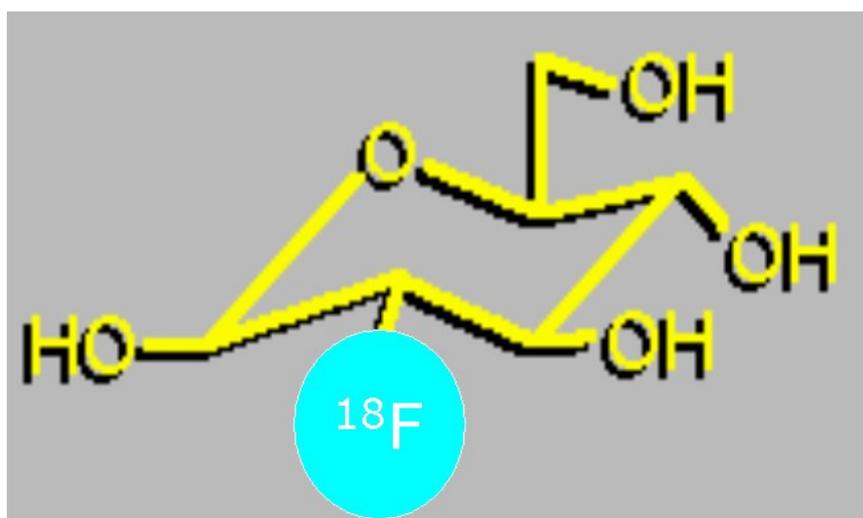


Figura 2.- Molécula de ${}^{18}\text{F}$ -FDG

Durante los años 1976-1980, se consiguió obtener la síntesis de la FDG y se instauró su aplicación en el mundo de la PET. La primera síntesis de FDG fue lograda por Wolf y el grupo de Fowler⁴⁶.

El proceso de producción de ¹⁸F se logra mediante una reacción nuclear en el interior de un ciclotrón y consiste en el bombardeo o irradiación de agua pesada mediante protones. Hamacher y colaboradores⁴⁷ desarrollaron en Alemania un método de síntesis de FDG basado en la reacción nucleofílica en la que un grupo hidroxilo de la glucosa es sustituido por ¹⁸F.

Posteriormente, Jorge Barrio y sus colaboradores⁴⁸ en la Universidad de UCLA desarrollaron el primer módulo automatizado para realizar la síntesis de FDG.

1.5.3 Metabolismo del trazador (FDG)

Esta molécula es un análogo de la glucosa, sustrato fundamental que el organismo utiliza para la obtención de energía en el metabolismo celular.

La FDG se comporta como una molécula biológica ya que una vez administrada al paciente por vía intravenosa (i.v.), alcanza el torrente sanguíneo y el espacio intersticial, y se incorpora al interior de las células, mediante transportadores específicos de membrana (glutacion-1), donde es fosforilizada por la hexoquinasa, transformándose en glucosa-6-fosfato.

Este nuevo compuesto no sigue la vía metabólica normal de la glucosa, sufriendo un fenómeno de “atrapamiento celular” y por tanto, permanece acumulado en el interior de las células (figura 3).

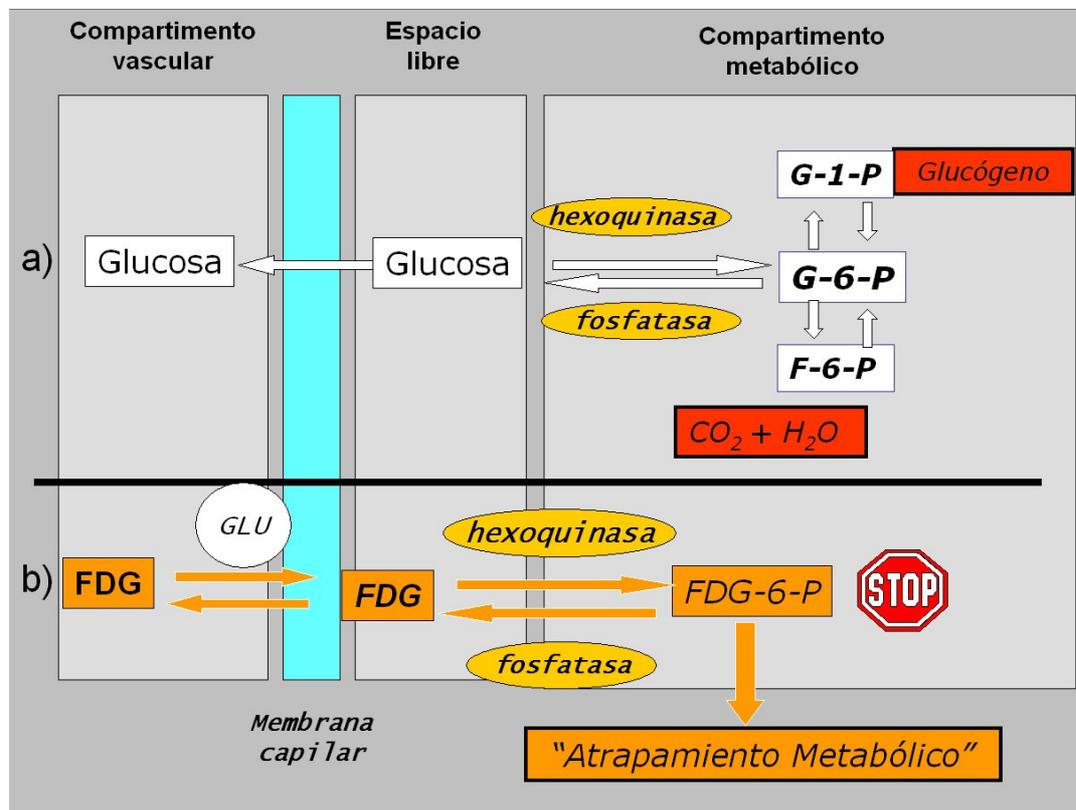


Figura 3.- Metabolismo de la glucosa (a). Metabolismo de la FDG (b)

El enzima glucosa-6-fosfatasa es el encargado de revertir la reacción descrita, por lo que en los tejidos con menor concentración de este enzima, la glucosa -6-fosfato quedará atrapada más tiempo⁴⁹. Por otro lado, la hipoxia, habitual en los tejidos tumorales, potencia la reacción química descrita, por lo que se estimula el atrapamiento de FDG en un intento de favorecer el metabolismo glucolítico anaeróbico.

El consumo acelerado de glucosa es una característica de las células que sufren una transformación maligna, debido a la sobre-expresión de los genes codificadores de la síntesis de las proteínas transportadoras de glucosa, los enzimas glucosa-6-fosfatasa y hexoquinasa.

Así pues, tras la inyección del radiofármaco, la máxima concentración de FDG se alcanza en el miocardio, cerebro y tejidos tumorales, es decir, en aquellos tejidos en donde la concentración de glucosa-6-fosfatasa es baja y/o predomina la hipoxia tisular.

No obstante, los tejidos inflamatorios y algunos tejidos sanos en condiciones fisiológicas (cerebro) también tienen como principal sustrato energético la glucosa, por lo que se ha de tener en cuenta a la hora de valorar las imágenes obtenidas la posibilidad de encontrar acúmulos de FDG en el organismo que no han de interpretarse de forma errónea.

1.5.4 El fenómeno de aniquilación

Tras la administración de ^{18}F -FDG se produce un proceso de desintegración del ^{18}F , emitiéndose un positrón y un neutrino. El neutrino escapa sin interactuar con el medio. En cambio, el positrón sufre un proceso de frenado, interactúa con un electrón y da lugar al fenómeno de aniquilación, por el cual las masas de ambas partículas se transforman en dos fotones, que de acuerdo con la ley de la conservación de energía poseen una energía de 511 KeV cada uno. Estos dos fotones son emitidos en direcciones opuestas de 180° (Figura 4).

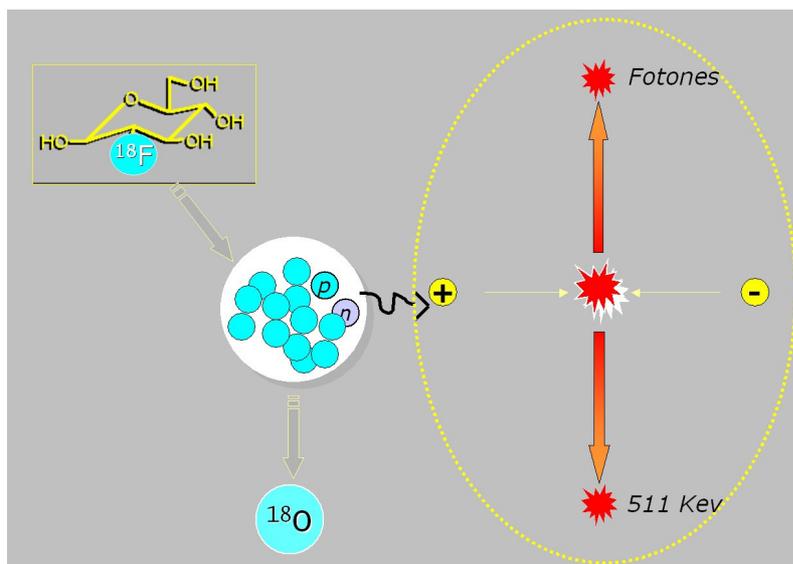


Figura 4.- Representación gráfica del fenómeno de aniquilación (área punteada).

1.5.5 La Detección: los equipos

El equipo básico de exploración en los servicios de Medicina Nuclear, la gammacámara, fue ideada y desarrollada por Hal Anger en el período comprendido entre los años 1952 y 1958^{45,50}. La gammacámara consta de un cristal de centelleo de gran superficie que contacta, por una de sus caras, con un colimador y, por la otra se acopla a un conjunto de tubos fotomultiplicadores. Todo este conjunto conforma un cabezal de detección.

El desarrollo tecnológico ha permitido contar con equipos dotados de más de un cabezal detector, con lo cual se consigue menor tiempo de adquisición.

El primer equipo utilizado para la detección de los fotones de alta energía fue una gammacámara convencional dotada de un colimador de plomo capaz de evitar la “radiación dispersa”. El extraordinario peso de dicho colimador producía numerosos problemas mecánicos en el cabezal detector, por lo que esta solución fue abandonada y sustituida por lo que se denomina colimación electrónica. El sistema de la colimación electrónica⁵¹ consiste en que los dos fotones, emitidos en direcciones opuestas como consecuencia del fenómeno de aniquilación, han de ser detectados simultáneamente en un período de tiempo muy corto (nanosegundos). Para ello, se precisan dos detectores que se dispongan en oposición de 180°, lo que se conoce como detección por coincidencia.

La diferencia entre una gammacámara convencional y la de coincidencia consiste básicamente en la utilización, como mínimo, de dos cabezales detectores, en un mayor espesor del cristal de centelleo del detector y en el empleo de un filtro axial. Los dos cabezales detectores se disponen en oposición de 180° y giran alrededor del paciente durante la adquisición (figura 5).

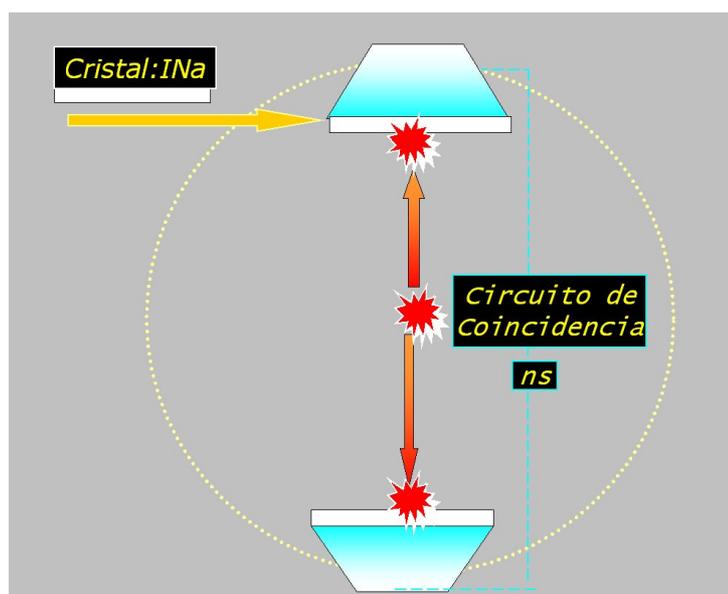


Figura 5.- Detección por coincidencia

El mayor espesor del cristal detector está condicionado por la necesidad de detectar los fotones de alta energía (511 KeV), en lugar de los de baja energía (140 KeV) que son los procedentes del ^{99m}Tc , el radiofármaco habitualmente empleado en Medicina Nuclear. Por último, la utilización de un filtro axial permite seleccionar los fotones que inciden axialmente en el detector, evitando la radiación dispersa.

Con posterioridad a la introducción de la gammacámara de coincidencia se han producido importantes avances tecnológicos cuyos hitos más importantes han sido la aparición de cámaras dotadas de anillos detectores, la mejora de la eficiencia de detección debida a la utilización de nuevos cristales de centelleo, la introducción del “bloque detector” y la aparición de la PET-TAC.

La utilización de cámaras dotadas de anillos detectores, en lugar de sólo dos o tres cabezales detectores, ha permitido mejorar sensiblemente la eficacia de la detección al facilitar la obtención simultánea de información procedente de múltiples eventos de coincidencia. El desarrollo de esta tecnología comenzó en 1973 con la presentación por Robertson del Laboratorio Nacional de Brookhaven de una cámara con un anillo tomográfico, que constaba de 32 detectores⁵². Con posterioridad, Michael E. Phelps diseñó distintos prototipos (PET I, II y III)^{53,54}. La principal innovación consiste en que los actuales detectores en relación a los iniciales han reducido sensiblemente su tamaño (hasta 25 veces) y han incrementado su número (de 2500 a 5000 veces). Los equipos PET de alta resolución se componen aproximadamente de 120.000 elementos detectores con unas dimensiones de $2 \times 2 \text{ mm}$ ⁵⁵.

La utilización de nuevos cristales de centelleo también ha contribuido a aumentar la eficiencia de la detección. En los primeros equipos se utilizaba como cristal de centelleo el yoduro sódico activado con trazas de talio (NaI-Tl). Con posterioridad, en 1975, Nester y Huang descubren las propiedades de un nuevo material detector denominado BGO (germanato de bismuto)⁵⁶. El primer tomógrafo

PET equipado con BGO fue diseñado por Chris Thompson y su grupo en el Instituto Neurológico de Montreal. En ese mismo año, se diseñó el Neuro-ECAT, primer tomógrafo comercial que utilizó cristales de BGO. Las primeras imágenes que se obtuvieron con el primer PET III en la Universidad de Washington, fueron utilizando ^{11}C -glucosa, ^{15}O -agua y ^{13}N -amonio⁴⁵.

Pese a que el descubrimiento y la inclusión del BGO en la fabricación de los equipos PET ha sido un gran avance durante casi veinte años, la irrupción de otro material, el ortosilicato de lutecio (LSO), con una mayor eficiencia lumínica, ha revolucionado las imágenes de PET.

El primer tomógrafo PET provisto de cristales de LSO fue diseñado por Cherry y su equipo de colaboradores de UCLA⁵⁷. Se trataba de un tomógrafo micro-PET, diseñado para pequeños animales de experimentación que tenía una resolución de 1,6 mm. En estudios con humanos el primer tomógrafo con LSO fue diseñado en el Instituto Mark Planck de Alemania en el año 1999 y se utilizó para realizar estudios cerebrales^{55,58}. Finalmente, en abril de 2001, aparece el primer tomógrafo de LSO-PET para estudios de cuerpo completo. Se denominó "The Accel" y se fabricó en el Centro de PET del Norte de California.

Por otra parte, a partir del año 1984, se inició la investigación de la aplicación de bloques detectores en los tomógrafos PET. Estos bloques consisten en múltiples y pequeños cristales detectores acoplados a tubos fotomultiplicadores, conformando cada uno de ellos una unidad detectora.

En 1985 se publicó un trabajo referente al desarrollo de un sistema que constaba de cristales detectores, pequeños e individuales, que se disponían circularmente junto a los tubos fotomultiplicadores⁵⁹. En dicho trabajo se demostró que midiendo el radio existente de la señal emitida por dos tubos fotomultiplicadores adyacentes, se podía conocer cuál era el detector sobre

el que el rayo gamma había incidido. Se establece de este modo el concepto de “bloque detector” que ya se ha utilizado en la mayoría de tomógrafos PET-d desde el año 1985, permitiendo una mejora progresiva en la resolución y en la eficiencia de los equipos^{60,61}.

Por último, cabe citar la reciente aparición de los equipos PET-TAC que nos permiten obtener simultáneamente mediante una única exploración información metabólica (PET) y anatómica (TAC). Se trata de un importante avance en la historia de la PET que está contribuyendo a conseguir una mayor precisión diagnóstica y un control terapéutico de los pacientes más eficaz. Actualmente, es una tecnología de elección para el estudio de la patología oncológica⁶².

1.5.6 La gammacámara de coincidencia

El equipo detector que hemos utilizado en la presente Tesis Doctoral es una gammacámara de coincidencia dotada de tres cabezales detectores marca Picker, modelo IRIX⁶³.

Ver figura 6 en página siguiente).

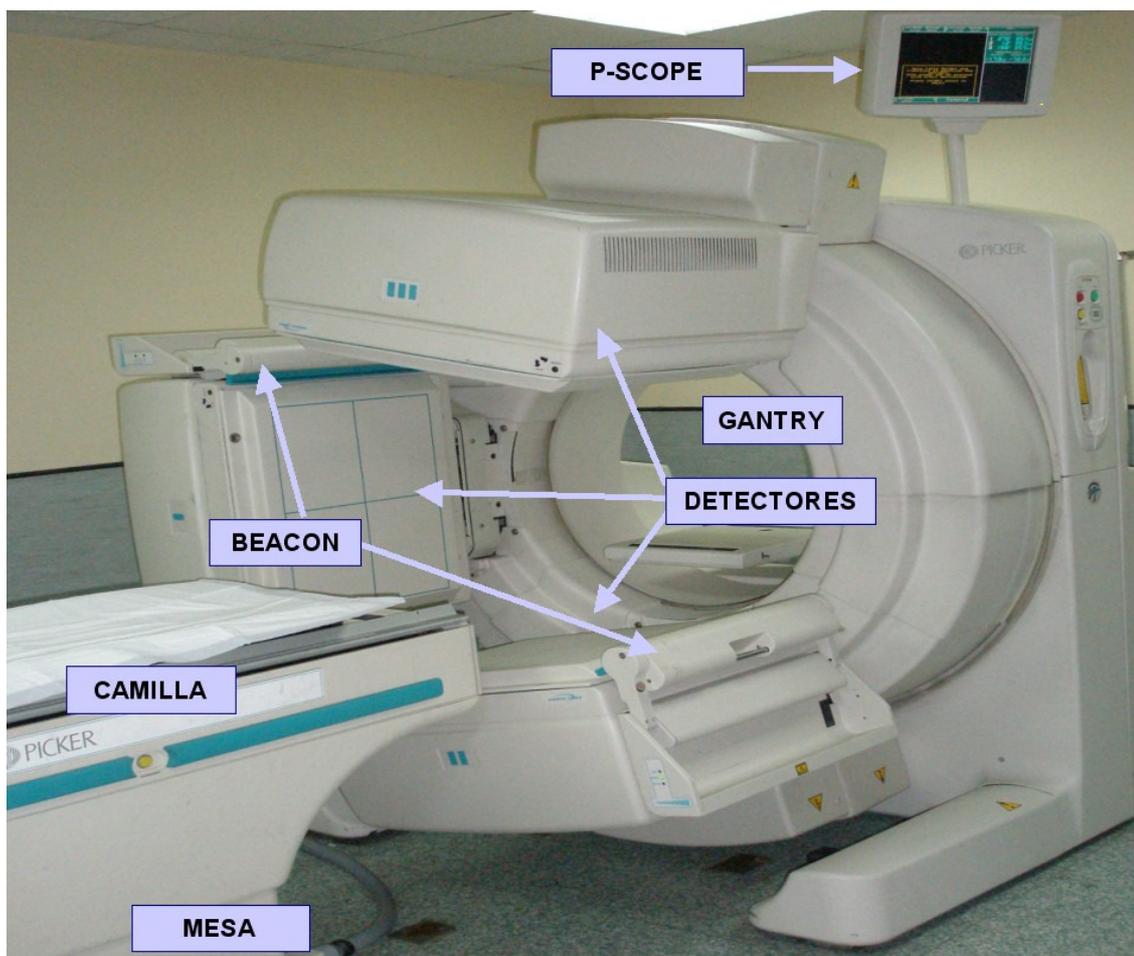


Figura 6.- Gammacámara de coincidencia de triple cabezal

Comentamos a continuación, los elementos fundamentales que conforman dicho equipo:

- **Gantry:**

Su función consiste en proporcionar movimiento a los detectores con objeto de realizar una adquisición topográfica.

- **Mesa:**

La mesa dispone de una base de metal asegurada por dos soportes laterales de aluminio que permiten el movimiento de la estructura. Consta de un tablero móvil

deslizante y de altura variable, que permite el centraje del paciente en el interior del gantry. El tablero está fabricado de un compuesto de carbón-grafito con el que se consigue una alta resistencia y una baja atenuación a la radiación.

- **Centro de información del gantry:**

Se trata de un elemento de seguridad que consiste en una pantalla informativa localizada en la parte superior del gantry que proporciona información continua de diferentes aspectos del sistema: coordenadas de la posición del tablero, posición de cada cabezal detector (radio y ángulo), tipo de colimador instalado, características de la adquisición y pantalla de persistencia con visión en tiempo real (P-scope).

- **Detectores:**

El equipo tiene tres cabezales detectores. Cada cabezal consiste en un cristal de centelleo de yoduro de sodio activado con talio (INa-Tl), acoplado mediante una grasa óptica a un conjunto de tubos fotomultiplicadores. El espesor del cristal es de $\frac{3}{4}$ de pulgada (1,9 cm), más grueso que el convencional para facilitar la detección de los fotones de alta energía procedentes de la aniquilación de los positrones. Por otro lado, un tubo fotomultiplicador consta de un fotocátodo situado en una ampolla de cristal sometida a vacío, de ocho a diez dínodos y de un ánodo.

Los fotones de 511 KeV, emitidos como consecuencia del fenómeno de aniquilación alcanzan el cristal de centelleo y sufren una transformación energética, de tal forma que su energía se transforma en una señal lumínica. Los fotones de luz emitidos desde el cristal de centelleo inciden en el fotocátodo del tubo fotomultiplicador y se transforman en electrones. Estos electrones son acelerados y alineados hacia los dínodos, hasta alcanzar el ánodo.

La estructura del fotomultiplicador hace posible que por cada electrón arrancado del fotocátodo lleguen al ánodo un número que puede ser mucho más grande (del orden de 10^7 o mayor). Como consecuencia, los electrones recogidos por el ánodo darán lugar a un impulso eléctrico que aparecerá amplificado. Este impulso de corriente presenta una altura proporcional a la energía del fotón incidente.

Finalmente, un sistema discriminador nos seleccionará aquellos impulsos eléctricos generados que estén comprendidos en un rango energético predefinido (ventana de detección), reconociendo únicamente éstos como válidos.

- **Sistema BEACON:**

Para generar las imágenes de transmisión y poder efectuar la corrección de atenuación, el equipo dispone del sistema BEACON. Se trata de dos fuentes radiactivas puntuales de ^{133}Ba , montadas sobre un eje paralelo al eje del gantry y situadas cada una de ellas en las cabezas detectoras 1 y 2 (Figura 6).

Cuando no se utilizan, se encuentran situadas en una posición de garaje blindada que impide la exposición a la radiación del paciente y del operador. Para su uso como fuente de transmisión, cada fuente se desplaza a lo largo de su eje, generando un haz fino en abanico que cubre el detector al que se encuentra enfrentado, de forma que la fuente situada en el detector 1 irradia al detector 2 y viceversa.

Cada fuente de ^{133}Ba tiene una actividad de 370 MBq (10 mCi) y como su periodo de semidesintegración es de 10,5 años, permite que la fuente permanezca estable y no requiera modificaciones del protocolo de imagen debidas al envejecimiento de la fuente, ni la necesidad de reemplazarla con frecuencia. El pico principal de energía de la fuente es de 365 KeV por lo que todas las consideraciones de las imágenes

(penetración y atenuación) se basan en esta energía.

Por tanto, la combinación de una vida media prolongada, baja actividad y adecuado blindaje, crean un dispositivo de transmisión eficiente.

- **Filtro axial (PCD Fixture):**

El fundamento de la detección por coincidencia (PCD) se basa en que el equipo debe ser capaz de discriminar los eventos verdaderos de los dispersos y aleatorios que degradan la calidad de la imagen. Con este objetivo, se utiliza un filtro axial que consiste en unas láminas septales situadas perpendicularmente al paciente (Figura 7).

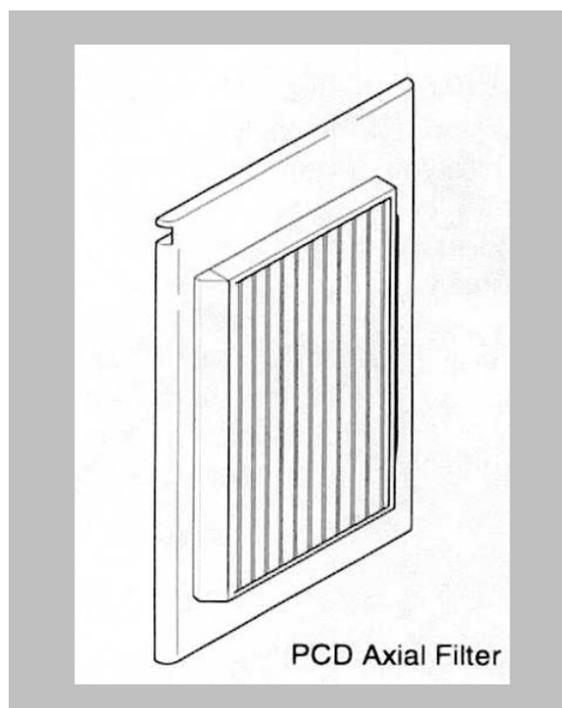


Figura 7.- Filtro axial

- **XP CAP:**

En el interior del gantry se localiza el XP-CAP. Se trata de un circuito que recibe desde el detector los datos en forma de señal digital y posteriormente los envía al ordenador (ODYSSEY, Picker) donde se procesan, analizan y almacenan las imágenes.

1.6 Repercusión de la imagen de PET en el cáncer de pulmón

El diagnóstico del CPCNP y su correcta estadificación son fundamentales para el adecuado manejo clínico de los pacientes y para plantear la opción de tratamiento más idónea en cada caso. La aplicación de la PET en el CPCNP ha demostrado ser un arma diagnóstica eficaz, que de un modo no invasivo permite la selección de aquellos pacientes que podrían optar a una opción terapéutica con fines curativos. No obstante, es en el grupo de los inoperables donde juega un papel más relevante, por su aportación en la caracterización de las adenopatías y de las metástasis, que son aspectos clave para la adscripción correcta a cada una de las opciones.

Independientemente de la tecnología PET utilizada, ésta tiene dos ventajas muy importantes en relación a otras técnicas de imagen: es una exploración de cuerpo completo, lo cual presenta facilidades obvias para el estudio de las metástasis y, por otro lado, aporta información metabólica única.

La valoración del descriptor N en la clasificación TNM se basa únicamente en el criterio del tamaño y morfología aportado por la TAC. La información metabólica que ofrece la PET implementa la eficiencia obtenida en la valoración inicial de la estadificación del CPCNP y, además, evita otros procedimientos invasivos de estadificación (mediastinoscopias, toracotomías)⁶⁴.

La imagen de cuerpo completo permite valorar lesiones hipermetabólicas correspondientes a la afectación metastásica extratorácica, puesto que estudia regiones no exploradas en los protocolos habituales de TAC para el CPCNP.

Una limitación común a estas dos técnicas de diagnóstico por la imagen es la dificultad ocasional para diferenciar las lesiones inflamatorias de las tumorales.

En la actualidad, la PET-c está siendo superada por equipos más sofisticados (PET dedicados y PET-TAC) en aspectos tales como la rapidez de adquisición y la mayor sensibilidad y resolución. Sin embargo, dado que el criterio metabólico se considera ya imprescindible en el diagnóstico de pacientes oncológicos, la PET-c proporcionaría una adecuada equidad al aumentar la disponibilidad de la técnica PET en los lugares en los que no haya acceso a un equipamiento PET de última generación.

Para optimizar el rendimiento de la PET-c se hace imprescindible dominar sus capacidades técnicas con objeto de seleccionar adecuadamente a los pacientes potencialmente beneficiarios de esta exploración.

El Hospital Universitario Dr. Peset dispone de esta técnica desde el año 2000 y en este trabajo se expone la experiencia acumulada durante los últimos siete años en la valoración clínica del CPCNP.

OBJETIVOS e HIPÓTESIS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos generales.

Los objetivos generales de este estudio son:

1. Establecer el límite de resolución espacial real del equipo para realizar la PET mediante una gammacámara de coincidencia.
2. Determinar el rendimiento diagnóstico de la tomografía por emisión de positrones tras tomografía computarizada en la estadificación del CPCNP.

Estos objetivos se abordan mediante 2 proyectos complementarios: 1) un estudio experimental, en banco, utilizando un fantoma cilíndrico compuesto por esferas de distinto tamaño para establecer la resolución espacial de la gammacámara de coincidencia; y 2) un estudio de rendimiento diagnóstico basado en una cohorte retrospectiva de pacientes con CPCNP remitidos durante los últimos ocho años al Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Dr. Peset para la realización de una PET-c.

2.2 Objetivos específicos

Los objetivos específicos del proyecto experimental incluyen:

1. Establecer la resolución del equipo PET-c mediante la utilización de un fantoma provisto de esferas de diferentes diámetros, modificando las condiciones experimentales.
2. Determinar si la corrección de la atenuación influye en la detectabilidad de las esferas que componen el fantoma.

Los objetivos específicos del análisis de rendimiento diagnóstico incluyen:

1. Describir las características de los pacientes estudiados y la estadificación establecida por cada una de las 3 valoraciones diagnósticas realizadas: 1) el estudio con TAC, 2) el estudio con PET-c y 3) el estudio quirúrgico y anatómico-patológico que se adopta como “patrón oro”.
2. Analizar la concordancia entre la estadificación establecida por la TAC y la PET-c.
3. Analizar la concordancia entre la estadificación TAC y el patrón oro, y PET-c y patrón oro.
4. Valorar el rendimiento diagnóstico de la TAC y la PET-c (agrupando las diversas categorías de estadificación en estadios operables e inoperables) respecto al patrón oro diagnóstico (también agrupando la estadificación en estadios operables e inoperables).

3 HIPÓTESIS

La hipótesis conceptual esencial del conjunto del proyecto es que el uso de gammacámaras convencionales para la realización de PET por coincidencia aporta información adicional a la aportada por la TAC, siempre que se trate de lesiones pulmonares de tamaño superior al nivel de resolución espacial de estos equipos. La capacidad de resolución real se determina mediante un estudio experimental. La información de la PET-c debe de contribuir de forma significativa a la mejora del diagnóstico y en especial, a la decisión crítica de considerar el paciente como susceptible o no de cirugía.

Esta hipótesis conceptual se ha formalizado en diversas hipótesis operativas:

1. Los resultados de la estadificación realizada mediante la TAC y la PET-c tienen una elevada concordancia pero, pese a ello, un volumen sensible de pacientes puede ser clasificado en estadios diferentes según la respectiva prueba y estas diferencias se pueden traducir en diferencias en la decisión quirúrgica.
2. La concordancia entre los resultados de la estadificación realizada mediante PET-c y la estadificación real de los pacientes, determinada tras cirugía y estudio anatomopatológico (patrón oro), es superior a la concordancia entre la TAC y el citado patrón.
3. La PET-c debe tener un mayor rendimiento diagnóstico respecto a la TAC en asignar estadios quirúrgicos o no quirúrgicos. La PET-c debe mejorar no sólo la especificidad sino también y sobre todo la sensibilidad.

MATERIAL y MÉTODOS

4 MATERIAL Y MÉTODOS

La estructura de la metodología de la presente Tesis Doctoral, consta de dos partes que han sido realizadas de forma sucesiva: trabajo experimental en banco y revisión clínica.

- 1- En primer lugar, se diseñó una parte experimental en la que utilizando un fantoma estudiamos la resolución espacial de la gammacámara de coincidencia.
- 2- En segundo lugar, se realizó un estudio retrospectivo de los pacientes con CPCNP remitidos durante los últimos siete años, al Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Dr. Peset, para la realización de una PET-c.

4.1 Determinación de la resolución espacial de la PET-c

Se estudió la resolución espacial del equipo basada en la utilización de un fantoma cilíndrico con esferas de distintos diámetros y diferentes condiciones experimentales, referidas a modificaciones en la concentración de actividad entre esferas y fondo.

4.1.1 Material

Radiofármaco

Como radiofármaco se empleó una solución de 2-[¹⁸F]-fluoro-2-desoxi-D-glucosa, la Fluordesoxiglucosa (¹⁸F-FDG). La solución final era estéril, con un contenido de ¹⁸F-FDG no mayor de 10 miligramos, y una pureza radioquímica (PRQ) mayor del 95%.

Activímetro

Es el equipo con el que se realizaron las medidas de la actividad radioactiva presente en las distintas muestras de ¹⁸F-FDG. Se utilizó un equipo CRC-35 R de la marca Capintec. Este detector es una cámara de ionización calibrado para la energía del ¹⁸F.

Gammacámara de coincidencia de triple cabezal

Para la detección se empleó una gammacámara Picker modelo IRIX⁶³ dotada de tres cabezales detectores. Cuando se utiliza como PET-c, a cada uno de los detectores se le instala un “filtro axial” que se coloca en lugar del colimador habitual, utilizado cuando el equipo se emplea como gammacámara convencional.

Fantoma.

El maniquí utilizado fue el modelo Deluxe ECT (Emission Computed Tomography). Este modelo de fantoma ha sido diseñado y fabricado según las especificaciones de Ronald J. Jaszczak⁶⁵. Se trata de un fantoma con forma cilíndrica, realizado con polimetacrilato de metilo (Figura 8).



Figura 8.- Fantoma con las esferas en su interior

Su diámetro interno es de 21 cm., el externo de 22,5 cm. y presenta una altura de 21,5 cm. Su capacidad volumétrica total neta es de 5720 ml.

El fantoma dispone de un conjunto de seis esferas sólidas (Figura 9), diseñadas para ser utilizadas en cilindros modelo ECT, y también de polimetacrilato de metilo. Las esferas permitieron simular

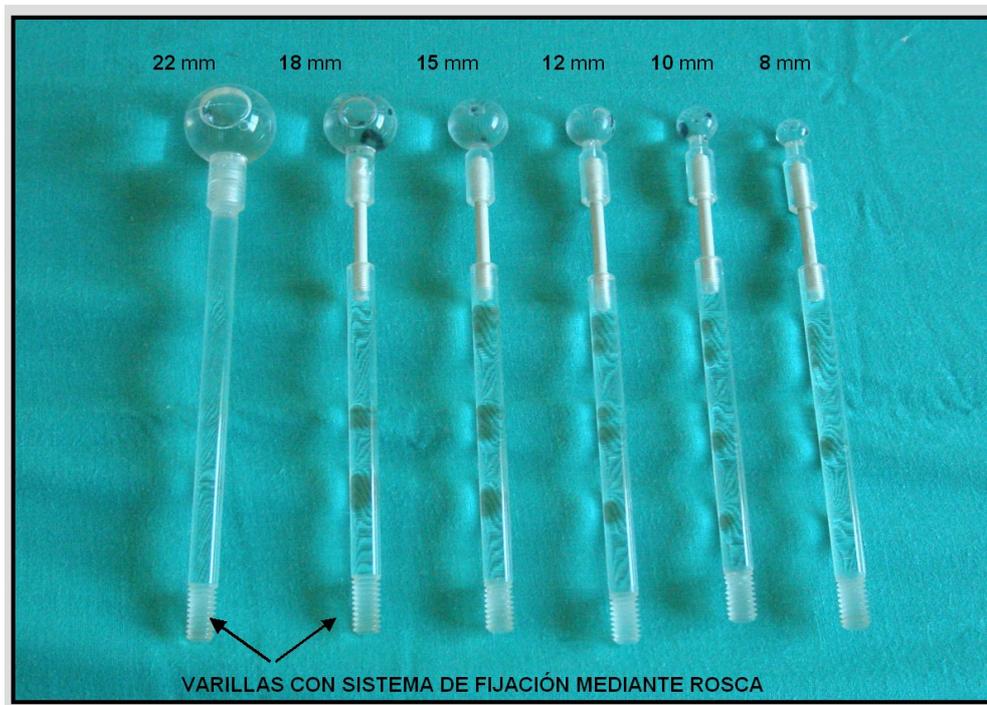


Figura 9.- Conjunto de las seis esferas con la indicación del diámetro interior.

lesiones de distintos diámetros por lo que resultaron útiles para la valoración de la resolución espacial. Para imitar la actividad de fondo, al volumen de agua con que rellenamos el interior del fantoma se le ha añadido una concentración de actividad determinada en cada ensayo y así, se han podido establecer diferentes relaciones de actividad entre esfera y fondo.

La colocación en el interior del fantoma se realiza a través de una varilla, mediante un sistema de rosca que permite su fijación, de este modo, las esferas quedan adecuadamente fijadas en disposición circular, y equidistantes del eje central del fantoma.

Las esferas tienen distintos diámetros interiores y exteriores y, consecuentemente, diferente capacidad volumétrica según se indica en la siguiente tabla (tabla 6).

Tabla 6.- Diámetros interiores y exteriores y capacidad volumétrica de las esferas.

Diámetro exterior (mm)	Diámetro interior (mm)	Volumen (ml)
10	8	0,268
12	10	0,523
14	12	0,904
17	15	1,766
20	18	3,052
24	22	5,572

Se empleó un sistema de bomba de líquido que se ha utilizado para rellenar y vaciar el fantoma de forma automática en cada ensayo (Figura 10).



Figura 10.- Sistema de llenado/vaciado del fantoma

4.1.2 Métodos

Realizamos diversas adquisiciones con el fantoma, utilizando distintas concentraciones de actividad de ^{18}F -FDG tanto para las esferas como para la actividad de fondo.

Hoja de trabajo

Se utilizó un formulario (Ver Anexo 8.1 en página 125) para recoger, en cada una de las adquisiciones, las condiciones variables del ensayo: la hora de inicio, la concentración de actividad utilizada de ^{18}F -FDG y la tasa de conteo en cada cabezal detector al inicio de la adquisición. También se incluían otras condiciones del ensayo que se han mantenido siempre fijas, como son el radio de giro o la altura de la camilla.

Procedimiento

a) Cálculo de las diluciones del fantoma.

Se utilizó un programa de cálculo, desarrollado en Excel[®], para preparar las diluciones de ^{18}F -FDG, una vez preestablecidas las condiciones de cada ensayo (concentración de actividad de ^{18}F en las esferas y en el volumen del fantoma, así como la hora de inicio de cada adquisición). Mediante este programa se calculó el volumen de las diluciones que se precisaba para rellenar las esferas y el interior del fantoma (concentración de actividad en esferas y en el fondo) al inicio de cada adquisición.

Para determinar las condiciones experimentales nos basamos en el trabajo publicado por R. Edward Coleman⁶⁶

En el siguiente ejemplo (tabla 7) se presentan las condiciones iniciales del fantoma 2.

Tabla 7.- Cálculo diluciones preparación fantoma

Periodo semidesintegración ^{18}F	1:50		
	Esferas	Fondo	
Volumen total	12	5730	ml
Hora inicio adquisición (HIA)	15:10		
Concentración esferas	1	---	$\mu\text{Ci/ml}$
Relación concentración esfera/fondo	30		
Concentración fondo	---	0,033	$\mu\text{Ci/ml}$
Hora de medidas (HM)	14:43	14:55	μCi
Actividad mínima necesaria a HM	14,23	209,93	μCi
Actividad extraída en jeringa a HM	113,6	260	ml
Volumen extraído	0,2	0,3	ml
Actividad residual en jeringa	95,4	25,2	μCi
Actividad neta extraída	18,2	234,8	μCi
Actividad neta a HIA	15,35	213,63	μCi
Volumen agua para dilución	15,15	6408,53	ml

Se plantearon tres condiciones de ensayo iniciales (a) y, utilizando el decaimiento del ^{18}F , hemos realizado un segundo ensayo con concentraciones de actividad menores (b). Ver tabla 8.

Tabla 8.- Condiciones experimentales de los ensayos

Fantoma	Adquisición					
	a			b		
	Concentración ($\mu\text{Ci/ml}$)		Relación esferas/fondo	Concentración ($\mu\text{Ci/ml}$)		Relación esferas/fondo
Esferas	Fondo	Esferas		Fondo		
1	60	---	---	10,95	---	---
2	1	0,033	30,3	0,2	0,013	15,0
3	6	0,2	30,0	1,17	0,078	15,0

El número total de ensayos realizados ha sido de seis.

b) Preparación del fantoma.

Una vez determinados los valores de la actividad de ^{18}F -FDG requerida para alcanzar la concentración y el volumen adecuados tanto en las esferas como en el fondo, se comprobó en el

activímetro que la actividad extraída del vial era la correcta. A continuación, se dispensó la actividad correspondiente en cada una de las esferas, mediante la utilización de las jeringas de 1 ml y se colocaron en el interior del cilindro, enroscándolas para que quedasen fijadas.

Posteriormente, para simular la actividad de fondo diluimos la actividad calculada en los cinco litros de agua que ocupan el volumen total del interior del fantoma y además, con objeto de obtener una dilución lo más homogénea posible, se agitó en un recipiente de plástico. Por último, rellenamos el resto del volumen interior del fantoma con la dilución de agua y ^{18}F -FDG y se cerró herméticamente para a continuación iniciar la adquisición.

c) Adquisición y procesado del estudio.

El fantoma preparado y cerrado herméticamente se colocó (figura 11) en la camilla de la



Figura 11.- Fantoma situado en la posición de adquisición

gammacámara sobre un dispositivo específico que permite que su sujeción sea firme y estable durante la duración de la adquisición.

En todas las adquisiciones el fantoma se posicionó del mismo modo con el objetivo de conseguir idénticas condiciones de ensayo. También se mantuvieron constantes ciertos parámetros como la altura de la camilla (9,7 cm) y el radio de giro (27cm). Se eligió un radio de giro similar al que se utilizaría en el estudio de un adulto con una masa corporal estándar.

La ventana de energía para la adquisición se ajustó al fotopico del ^{18}F : 511 KeV con un ancho de ventana del 30%.

El protocolo de adquisición seleccionado consistió en una adquisición de 120 proyecciones, completando una órbita circular de 360° con un paso angular cada 3° . La matriz utilizada fue de 128 x 128 con un tamaño de píxel de 4,7 mm.

La duración total de cada estudio fue de 45 minutos (13 segundos por paso). El proceso de adquisición comprendió dos fases sucesivas: la primera de emisión, con una duración de 30 minutos y la segunda de transmisión, con una duración de 15 minutos. La primera fase consiste en la detección simultánea de dos fotones de 511 KeV procedentes de la fuente emisora en un espacio temporal menor de 30 nanosegundos. En la segunda fase el equipo efectúa una adquisición de transmisión mediante la cual se realiza la corrección de las imágenes de emisión por la atenuación no uniforme que experimentan los fotones al atravesar el fantoma. Para este fin, el equipo cuenta con unos dispositivos radioactivos de ^{133}Ba (sistema Beacon) instalados en el interior de los cabezales detectores.

Las imágenes se reconstruyeron mediante un procedimiento iterativo, utilizando un filtro de bajo paso (Low Pass 2.0). El procesado de las mismas se realizó con y sin aplicación de la corrección de atenuación.

d) Interpretación de la exploración.

La valoración de las esferas se realizó utilizando un criterio cualitativo visual sobre imágenes sumadas de dos en dos (espesor de corte 9,4 mm). Se consideró como esfera visible aquella que mostró un contorno nítido y claramente distinguible del fondo y se estableció, de forma consensuada entre tres observadores, la esfera nítida de menor tamaño que determinó la resolución real máxima.

4.2 Rendimiento diagnóstico de la PET-c

El análisis de rendimiento diagnóstico se ha basado en una cohorte retrospectiva de pacientes remitidos al Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Dr. Peset para la valoración de lesiones pulmonares con diagnóstico confirmado de CPCNP mediante una PET-c.

El estudio se realizó en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Dr. Peset de Valencia (Área de Salud 9 –o actual Departamento de Salud 10- de la Comunidad Valenciana). El Servicio de Medicina Nuclear de dicho hospital dispone de esta tecnología desde el año 2000 y por tanto ha acumulado amplia experiencia en este campo .

4.2.1 Pacientes

Inicialmente se realizó, a través de la base de datos interna del Servicio de Medicina Nuclear, una búsqueda general de aquellos pacientes que, entre noviembre de 2000 y mayo de 2007, fueron remitidos al Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Dr. Peset para la valoración de lesiones pulmonares con diagnóstico de sospecha de malignidad mediante PET-c (n=325).

Se revisaron las historias clínicas de estos 325 pacientes para seleccionar únicamente aquellos que disponían de diagnóstico histológico y TAC de estadificación inicial realizado en el Hospital Dr.

Peset. El número de pacientes que cumplían estos criterios fue 220. De este grupo, se incluyeron los pacientes con CPCNP y un diámetro de lesión igual o superior a 1,5 cm. De este modo, la serie total de pacientes estudiados fue de 188.

De estos 188, se dispuso de comprobación anatómo-patológica tras la cirugía (pTNM) en 132 casos y, en lo 56 restantes que no se intervinieron, se efectuó seguimiento clínico para la confirmación de la afectación metastásica que incluyó técnicas de imagen complementarias (TAC/RM/PET-c) y biopsia en algunos casos.

4.2.2 Material: Equipos y procedimiento

TAC

Las TAC fueron realizadas por el Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Dr. Peset. La estadificación inicial se realizó en el Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Dr. Peset mediante una TAC (Siemens modelo Somaton Volume Zoom), según el protocolo habitual de estadificación del cáncer de pulmón en dicho centro. Sus especificaciones técnicas son las siguientes: grosor de reconstrucción: 5 mm, grosor de adquisición: 2,5 mm, factor de paso: 15, intervalo de reconstrucción: 5 mm. El protocolo de estadificación incluía estudio del tórax (ventana de parénquima y de mediastino) y de abdomen superior. Se administraba contraste intravenoso (120 ml de contraste yodado, a 3 ml/segundo, lanzando la espira de tórax (120 Kv/90 mAs) con 30 segundos de retraso seguida de la de abdomen (120 Kv/165 mAs) a 60 segundos.

La valoración de las lesiones detectadas en la TAC se interpretó siguiendo el criterio habitual de la clasificación TNM, mediante lectura sistemática del parénquima pulmonar, del mediastino (estaciones ganglionares según la clasificación adaptada de Mountain y Dressler⁶⁷ de 1977) y abdomen superior. La TAC valoró la existencia de lesión o lesiones en el parénquima pulmonar, las características de malignidad (borde espiculado, captación de contraste...), la localización y, sobre

todo, su relación con estructuras adyacentes con la finalidad de asignar un valor al factor T según la Clasificación Internacional TNM.

En el estudio del mediastino se valoró la presencia y diámetro (superior a 10 mm o 12 mm según la estación ganglionar en que se localizaban) de ganglios linfáticos regionales, mediastínicos, intrapulmonares, escalenos y supraclaviculares, siguiendo los mapas de la clasificación adaptada de Mountain y Dressler⁶⁷ de 1977 para caracterizar el factor N de la clasificación internacional TNM.

Por último, se revisó toda el área explorada que incluyó hasta el abdomen superior con la finalidad de detectar masas diagnósticas o sugestivas de afectación metastásica (hígado, suparrenal, hueso...).

Esta información derivada de la TAC era conocida por el médico nuclear que informaba la PET-c.

Equipo PET-c

El equipo utilizado así como el protocolo de adquisición seleccionado para los pacientes fue similar al descrito para el fantoma.

Preparación de los pacientes para la PET-c

La secuencia de actuación realizada con los pacientes ha comprendido los siguientes pasos: información de la exploración, consentimiento informado, preparación del estudio y realización de la exploración.

Todos los pacientes fueron entrevistados y se les informó (Ver Anexo 8.2 en página 126) sobre el objetivo, las características y la preparación previa requerida para la prueba. Tras proporcionar esta información y aclarar posibles dudas, se obtuvo el consentimiento informado. Durante la entrevista, se recogieron datos de interés tales como el peso, la talla, alergias medicamentosas y antecedentes de posible patología concomitante que pudiese interferir en la interpretación de las imágenes. Se hizo especial hincapié en el despistaje de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, con

intención de corregirlo o minimizarlo el día de la exploración, así como en la existencia de posibles problemas asociados (incontinencia urinaria, existencia de estomas, tratamientos médicos o quirúrgicos recientes...).

Se recomienda a los pacientes que durante las 24 h previas a la exploración mantengan una adecuada hidratación, ayuno de seis horas (se aconseja comida ligera el día de antes y evitar el consumo de alimentos hidrocarbonados) y evitar la conducción prolongada y la realización de ejercicio físico.

Durante la hora previa a la exploración, el paciente pasa a una habitación adecuadamente radioprotegida donde deberá permanecer aislado, en reposo y sin hablar. Se canaliza una vía periférica para iniciar la hidratación del paciente mediante una infusión de suero fisiológico, se determina la glucemia y posteriormente, se administra el radiofármaco mediante inyección intravenosa de 10 mCi (370MBq) de ^{18}F -FDG.

Hasta el año 2005 si el paciente presentaba hiperglucemia se procedía a instaurar una pauta adecuada de insulina para tratar de normalizarla. La administración de un relajante muscular se realiza cuando se considera necesaria, según criterio médico . En este caso, durante el tiempo de espera se pautan 5 mg de diazepam vía oral con la intención de evitar contracturas musculares que puedan llevar a falsas interpretaciones de la imagen.

b) Realización de la exploración

Todos los parámetros de este apartado quedaron recogidos en la correspondiente hoja de trabajo. (Ver Anexo 8.3 en página 127). El protocolo de realización es similar al del fantoma, aunque presenta una única modificación referida al radio de giro. Éste no se mantuvo fijo, sino que se ajustó en función de la anatomía de cada paciente, de modo que los cabezales y el área de exploración quedasen situados a la mínima distancia.

c) Interpretación de la exploración.

La valoración de las lesiones se realizó utilizando un criterio cualitativo visual, en función de la captación del radiotrazador en la lesión respecto a la de un área de referencia situada en el mediastino. El informe fue emitido por un médico nuclear experto.

En la figura 12 se muestra una exploración considerada normal.

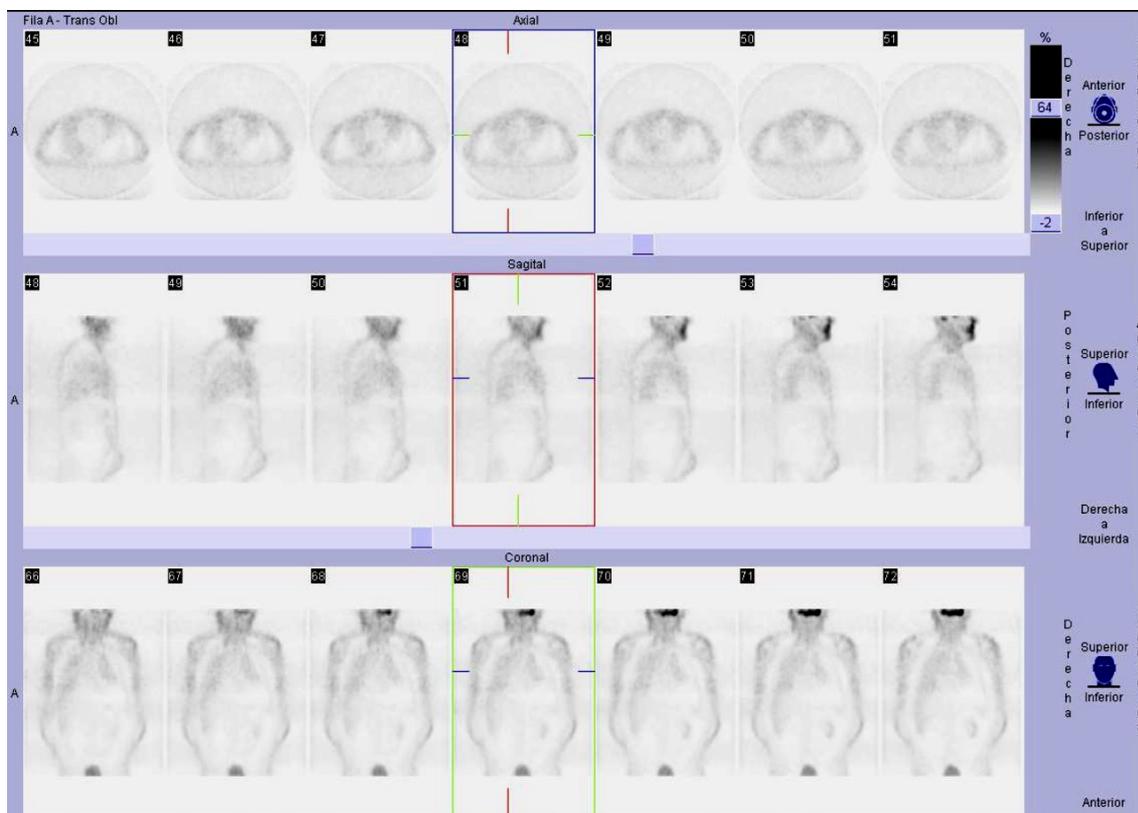


Figura 12.- PET-c normal: (a) cortes axiales, (b) sagitales y (c) coronales

La figura 13 muestra la distinta captación entre las lesiones hipermetabólicas y el área mediastínica tomada como referencia.

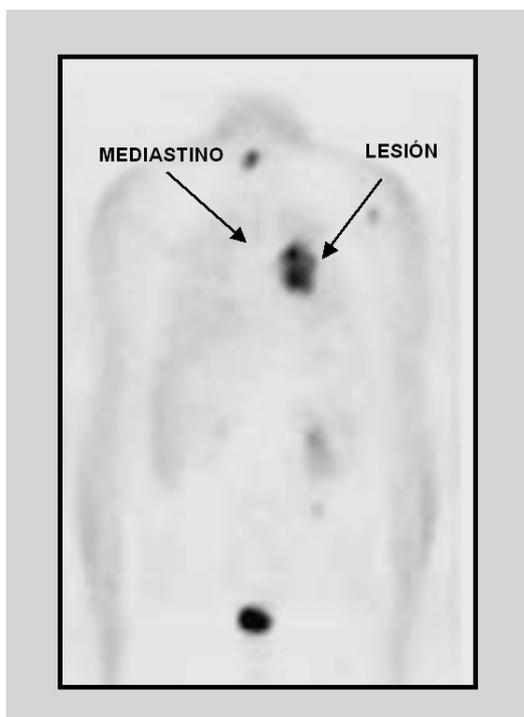


Figura 13.- Actividad hipermetabólica (lesión) en relación con el mediastino.

4.2.3 Método

a) Medida principal de resultados (patrón oro)

El patrón oro para evaluar el rendimiento de la TAC y la PET-c quedó conformado por la clasificación de los pacientes en un determinado estadio del *Sistema Internacional de Clasificación para el Cáncer de Pulmón Revisado*²² a partir de la información obtenida durante la toracotomía y con los datos recogidos después de la evaluación de la pieza quirúrgica. Los resultados de esta clasificación definen la “estadificación patológica” o “postquirúrgica”. Dado el importante papel que desempeña el estadio para establecer o no la indicación quirúrgica, los estadios se agruparon en 2 categorías que se denominaron “estadios quirúrgicos” u “operables” (IA, IB, IIA, IIB y IIIA) y “estadios inoperables” (IIIB y IV). Estas denominaciones deben entenderse en un sentido general,

antes que como una relación unívoca y automática entre estadio y cirugía, ya que en la decisión sobre la terapia a aplicar influyen también otros factores.

En el grupo de 56 pacientes no intervenidos quirúrgicamente no se dispuso, obviamente, de este patrón oro y la clasificación del estadio de los pacientes se realizó a través de los datos disponibles de seguimiento clínico, de otras técnicas de imagen complementarias (nuevas TAC, RM y/o PET-c) y, en algún caso, mediante biopsia. Dadas las diferencias de validez para establecer el patrón oro con respecto a los casos intervenidos, estos pacientes se excluyeron de los análisis específicos de rendimiento diagnóstico.

b) Datos de la TAC y de la PET-c

Al margen de determinada información para caracterizar el tipo de pacientes incluidos (edad, sexo, lado de ubicación de la lesión, diámetro de la lesión, y clasificación anatómo-patológica) las variables independientes esenciales se refieren a la información derivada de la TAC y la PET-c. En ambos casos, y a partir de los correspondientes informes, se recogió información sobre:

- Descriptor T del sistema de clasificación TNM. Este descriptor se obtuvo para la TAC, ya que la PET-c no permite su caracterización, ofreciendo sólo información cualitativo-visual respecto a la T (lesiones hipermetabólicas y lesiones ametabólicas o débilmente metabólicas).
- Descriptor N del sistema de clasificación TNM.
- Descriptor M del sistema de clasificación TNM.

Con los descriptores TNM de la TAC exclusivamente se procedió a clasificar a los pacientes en el correspondiente estadio *Sistema Internacional de Clasificación para el Cáncer de Pulmón Revisado*²², y los resultados de esta clasificación definen la “estadificación inicial” o “estadificación

TAC” . A continuación se procedió a clasificar a los pacientes utilizando el descriptor T de la TAC y los descriptores N y M de la PET-c; los resultados de esta segunda clasificación definen la “estadificación PET-c”. Es importante resaltar que para establecer el estadio mediante la PET-c, el médico nuclear disponía previamente de la información aportada por la TAC (y que incluso la T, uno de los descriptores empleados para determinar la clasificación PET-c, proviene de la TAC). En este sentido, la clasificación PET-c no puede considerarse independiente de la TAC.

Como en el caso de la estadificación patológica, y tanto para la “estadificación TAC” como para la “estadificación PET-c”, los casos se agruparon en “estadios quirúrgicos” u “operables” (IA, IB, IIA, IIB y IIIA) y “estadios inoperables” (IIIB y IV).

c) Análisis de los datos

En primer lugar, se describieron las características más relevantes de los pacientes estudiados, los descriptores TNM y la estadificación obtenida a partir de las dos pruebas diagnósticas en consideración (n=188) y la estadificación definitiva obtenida a partir de los datos quirúrgicos y anatomo-patológicos (n=132 casos intervenidos). Esta descripción se realizó usando distribuciones de frecuencias para las variables categóricas o la media y la desviación estándar (DE) para las continuas.

A continuación se analizó la concordancia entre los resultados ofrecidos (respecto a N, M, estadificación y estadificación categorizada en “operable” o “inoperable”) por las dos pruebas diagnósticas utilizando el índice de acuerdo observado^{68,69} o proporción de casos en que ambas pruebas han coincidido en la correspondiente valoración, el estadístico kappa de Cohen (κ), que permite corregir el acuerdo debido al azar al estimar la significación estadística de la diferencia entre el grado de acuerdo que sería esperable simplemente por azar (valor 0) y el grado de acuerdo observado (el acuerdo perfecto no debido al azar recibe el valor 1)^{68,69} y el estadístico kappa

ponderado (κ_w) que valora mejor las variables con más de dos categorías ordenadas. Para la interpretación de κ , tanto en la versión simple como la ponderada, se ha sugerido que valores por encima de 0,75 corresponderían a niveles de acuerdo excelentes, entre 0,75 y 0,40 corresponderían a niveles de acuerdo bueno a moderado y, por debajo de 0,40, representarían niveles de acuerdo bajos^{68, 69}.

Este análisis se realizó con todos los pacientes del estudio (n=188).

Seguidamente se analizó la concordancia entre los resultados de las respectivas pruebas (respecto a N, estadificación y estadificación categorizada en “operable” o “inoperable”) y el patrón oro diagnóstico establecido tras cirugía. Este análisis, obviamente, se limitó a los 132 pacientes para los que existía información para establecer el diagnóstico definitivo. Se emplearon los mismos estadísticos (índice de acuerdo observado κ y, sobre todo, κ_w) que en el análisis de concordancia entre TAC y PET-c. De los 56 pacientes no intervenidos quirúrgicamente se realizó un análisis descriptivo de la concordancia entre la TAC y la PET-c respecto al descriptor M.

Finalmente, se valoró el rendimiento diagnóstico de la TAC y la PET-c únicamente en función de la estadificación categorizada en “operable” o “inoperable” respecto al patrón oro diagnóstico. Este análisis se realizó también sobre los 132 casos con información para establecer el patrón oro de estadificación, y se utilizaron los parámetros usuales en la valoración de pruebas diagnósticas: sensibilidad (proporción de pacientes “inoperables” identificados como “inoperables” por la prueba; $a/a+c$), especificidad (proporción de pacientes “operables” identificados correctamente por la prueba; $d/b+d$), valor predictivo positivo (proporción de casos estadiados por una prueba como “inoperables” que son inoperables según el patrón oro), valor predictivo negativo (proporción de casos estadiados como “operables” por una prueba que son “operables” según el patrón oro). También se calculó el cociente de probabilidad, o likelihood ratio, positivo (cociente

entre la probabilidad de que la prueba estadíe como inoperable en los casos “inoperables” y la probabilidad de que la prueba estadíe como inoperable en los casos operables; expresa cuantas veces es más -o menos- probable una estadificación “inoperable” en verdaderos inoperables respecto a los verdaderos operables) y el cociente de probabilidad negativo (cociente entre la probabilidad de una estadificación “operable” en verdaderos inoperables y la probabilidad de una estadificación “operable” en verdaderos operables”).

Para la valoración conjunta del rendimiento diagnóstico se empleó el estadístico C (o área bajo la curva ROC). Gráficamente corresponde al área bajo la curva Receiver Operating Characteristics (ROC), un gráfico en el que se observan todos los pares sensibilidad/especificidad resultantes de aplicar diferentes puntos de corte en todo el rango de resultados observados. En el eje de ordenadas se sitúa la fracción de verdaderos positivos y en el de abscisas la fracción de falsos positivos (1-sensibilidad). Cada punto constitutivo de la curva corresponde a una decisión sobre el punto de corte para la predicción. La curva, en una prueba o modelo con discriminación perfecta, sin solapamiento de resultados o predicciones entre las poblaciones con y sin el suceso, alcanzará el extremo superior izquierdo, donde sensibilidad y especificidad toman su máximo valor en términos del estadístico C. Este estadístico puede tomar valores entre 0,5 (el modelo no funciona mejor que el azar para predecir el resultado) y 1 (el modelo predice perfectamente).

Todos los análisis se realizaron con el programa estadístico STATA[®] versión 9.2 (StataCorp, College Station, Texas, USA).

RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Estudio experimental

5.1.1 Resolución

Las distintas condiciones experimentales de los seis ensayos realizados con el fantoma se han reflejado en la tabla 8, del apartado 4.1.2 en el capítulo de material y métodos.

Los ensayos con el Fantoma 1 se han efectuado en condiciones ideales, ya que no existe actividad de fondo y se ha dispensado una elevada concentración de actividad en cada una de las esferas. En la Figura 14, se observa que en la primera adquisición (a) con una concentración de actividad de

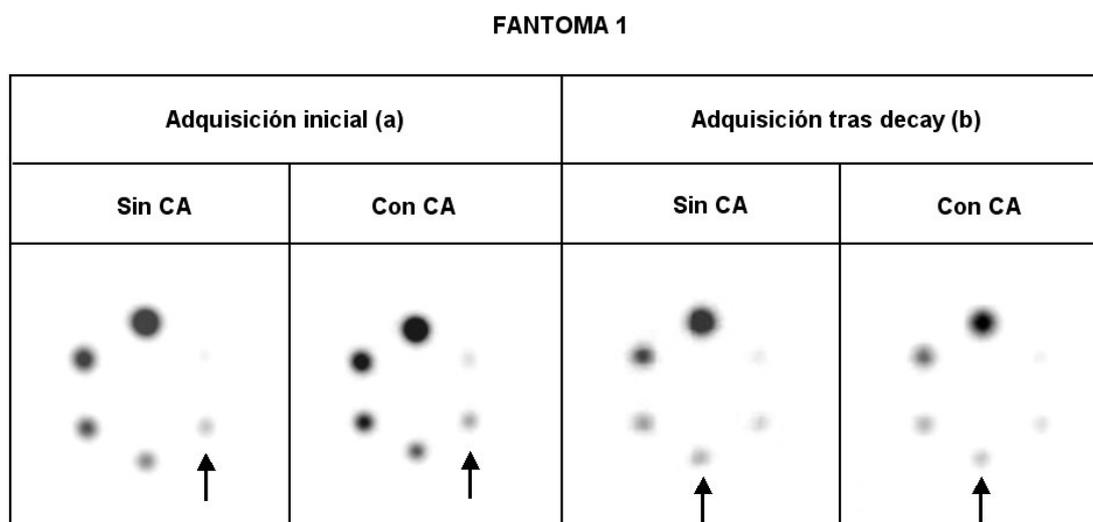


Figura 14.- Imágenes de las adquisiciones realizadas con el fantoma 1 (sin actividad de fondo), sin y con corrección de atenuación (CA). Adquisición inicial (a). Adquisición tras decay (b).

60 $\mu\text{Ci/ml}$, podemos detectar con nitidez hasta la esfera con diámetro de 10 mm, mientras que en la segunda adquisición (b) con una concentración de actividad de 10,95 $\mu\text{Ci/ml}$, únicamente se detecta la esfera de 12 mm. Dichas esferas se han señalado con una flecha.

En los fantomas 2 y 3 se han modificado las concentraciones de actividad en las esferas y además se ha añadido actividad de fondo.

En la Figura 15, correspondiente al Fantoma 2, observamos que en la adquisición inicial (a) con una

FANTOMA 2

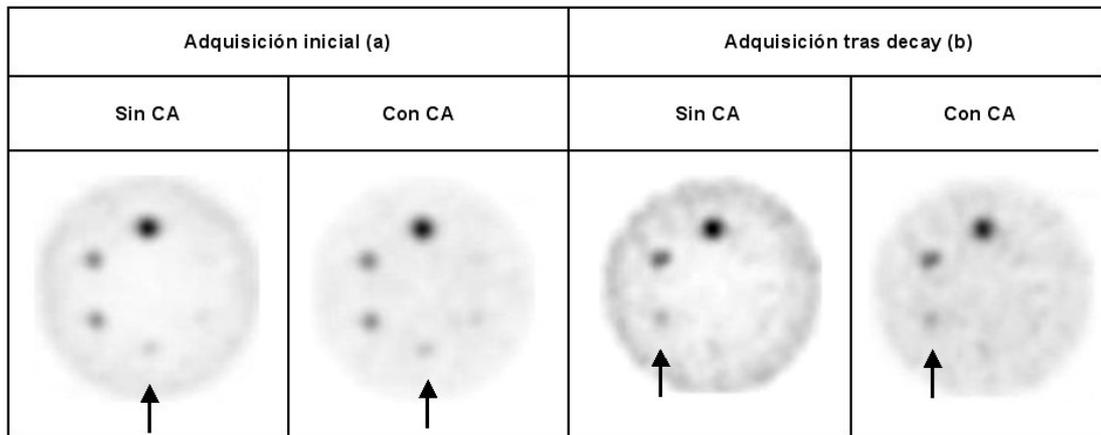


Figura 15.- Imágenes de las adquisiciones realizadas con el fantoma 2 (con actividad de fondo), sin y con corrección de atenuación (CA). Adquisición inicial (a). Adquisición tras decay (b).

relación de esfera/fondo de 30,3 y una concentración de actividad en las esferas de 1 $\mu\text{Ci/ml}$, podemos detectar con nitidez hasta la esfera de diámetro 12 mm; mientras que en la segunda adquisición (b) con una relación esfera/fondo de 15 y una concentración de actividad en las esferas de 0,2 $\mu\text{Ci/ml}$, únicamente podemos detectar hasta la esfera de 15 mm de diámetro.

Finalmente en el Fantoma 3 (Figura 16), se observa en la adquisición inicial (a) con una relación

FANTOMA 3

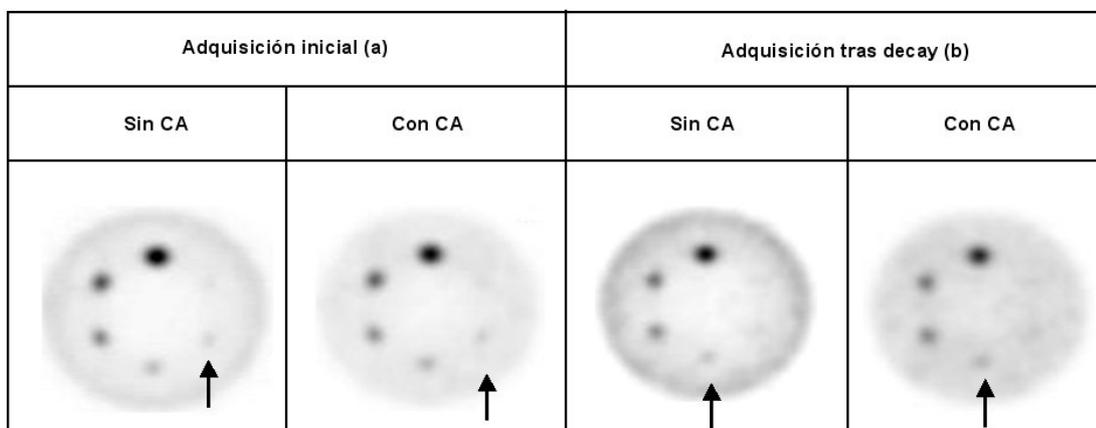


Figura 16.- Imágenes de las adquisiciones realizadas con el fantoma 3 (con actividad de fondo), sin y con corrección de atenuación (CA). Adquisición inicial (a). Adquisición tras decay (b).

señal/fondo de 30 y concentración de actividad de $6 \mu\text{Ci/ml}$, la menor esfera detectada es la de 10 mm de diámetro, mientras que en la segunda adquisición (b), con relación señal/fondo de 15 y una concentración de actividad de $1,17 \mu\text{Ci/ml}$, la menor esfera detectada es la de 12 mm de diámetro.

5.1.2 Influencia de la corrección de atenuación

Cuando las imágenes se han procesado introduciendo la corrección de atenuación, se aprecia una mayor homogeneidad de la imagen, resultando más uniforme en todo el campo de exploración (ver Figura 17). También podemos comprobar que al disminuir la relación esfera/fondo, la corrección de atenuación provoca una disminución en el contraste de la imagen.

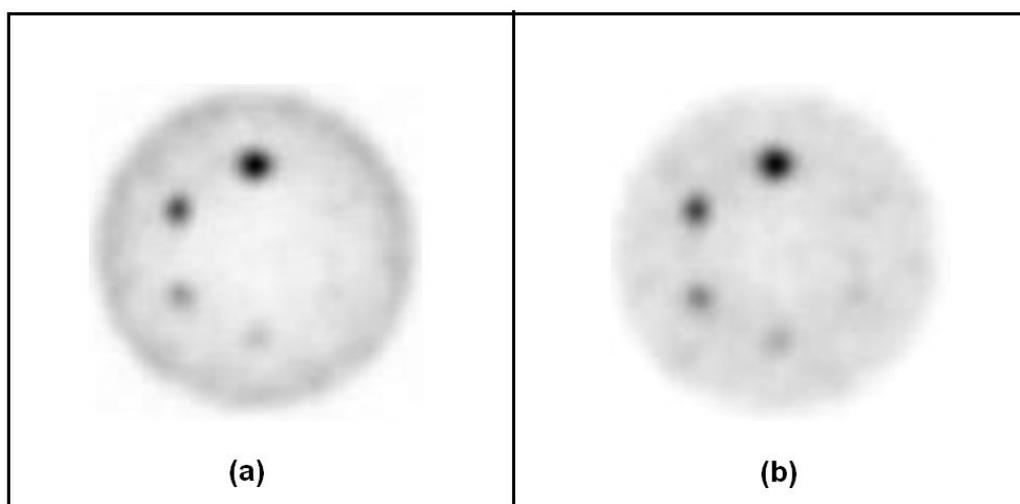


Figura 17.- Efecto de la corrección de atenuación en el caso del fantoma 3. Sin corrección de atenuación (a). Con corrección de atenuación (b).

Sin embargo, la aplicación de la corrección de atenuación no influyó en la resolución, ya que la detectabilidad visual de éstas entre los tres observadores fue la misma que cuando no se aplicaba dicha corrección.

5.2 Estudio de rendimiento diagnóstico

5.2.1 Características de los pacientes incluidos, resultados de las pruebas diagnósticas y del seguimiento postquirúrgico

En la tabla 9 se muestran las características de los pacientes incluidos. La mayoría se situaban en el rango de edad entre los 65 y 74 años (edad media: 69 años; DE: 8,7), pero la amplitud osciló entre los 46 y 85 años. Un 90% eran hombres, el tumor se localizó principalmente en el lado derecho, y en prácticamente 4 de cada 5 casos, el diámetro de la lesión fue superior a los 2,5 cm (diámetro medio: 4,2 cm; DE: 1,7).

La anatomía patológica describió la mayoría de los tumores como epidermoides (46%) o adenocarcinomas (35%).

Tabla 9.- Características de los pacientes

		n	%
Edad	<65 años	55	29,26
	65-74 años	77	40,96
	75+ años	56	29,79
Sexo	Mujer	19	10,11
	Hombre	169	89,89
Lado	Izquierdo	80	42,55
	Derecho	108	57,45
Diámetro	1,5 a 2,5 cm.	38	20,21
	>2,5 hasta 4,0 cm.	72	38,30
	>4,0 cm.	78	41,49
Anatomía Patológica	Epidermoide	87	46,28
	Adenocarcinoma	65	34,57
	Bronquiolo-alveolar	5	2,66
	Carcinoide	2	1,06
	De célula grande	29	15,43
TOTAL		188	100,00

La información diagnóstica aportada por las dos pruebas analizadas para establecer la estadificación se muestra en la tabla 10. Respecto a la T, más de la mitad de las lesiones fueron clasificadas como T2, seguidas por un 21% de T1. La PET-c no permite caracterizar el descriptor T (como se señalaba en Material y Métodos, para la estadificación se asume de la información aportada por la TAC); el criterio cualitativo visual utilizado clasificó como “positivas” a 183 lesiones (97,34%) que se comportaron hipermetabólicamente y como “negativas” a 5 (2,66%) lesiones ametabólicas o débilmente metabólicas. La TAC no fue concluyente para la caracterización de los descriptores N y M en 2 y 14 casos respectivamente, por lo que en un 8,5% del total, la estadificación con TAC no fue concluyente. La PET-c permitió caracterizar todos los casos para ambos descriptores.

Tabla 10.- Información diagnóstica obtenida por la TAC y la PET-c

		TAC		PET-c	
		n	%	n	%
T	T1	40	21,28	*NA	*NA
	T2	100	53,19	*NA	*NA
	T3	26	13,83	*NA	*NA
	T4	22	11,70	*NA	*NA
N	N0	55	29,26	61	32,45
	N1	43	22,87	47	25,00
	N2	71	37,77	58	31,85
	N3	17	9,04	22	11,70
	No concluyente	2	1,06	0	0,00
M	M0	139	73,94	143	76,06
	M1	35	18,62	45	23,94
	No concluyente	14	7,45	0	0,00
TOTAL		188	100,00	188	100,00

*NA: No aplicable ya que La PET-c no permite caracterizar el descriptor T. El criterio cualitativo visual identificó 183 lesiones hipermetabólicas y 5 ametabólicas o débilmente metabólicas.

En la tabla 11 se muestra la estadificación tumoral obtenida a partir de cada técnica, así como una agrupación de estas estadificaciones en dos categorías según pertenezcan a un estadio operable (IA a IIIA) o inoperable (IIIB y IV); una tercera categoría incluye al grupo de pacientes denominados “no concluyentes o indeterminados” a los que resultó imposible asignar estadio. La frecuencia de estadios operables fue similar en ambas técnicas (64,9% en la TAC vs. 65,4% con la PET-c), pero la TAC distribuyó los casos restantes entre inoperables (26,6%) y estadificación no concluyente (8,5%), mientras que con la PET-c se pudieron realizar todas las estadificaciones y no hubieron casos en la categoría de “estadificación no concluyente”.

Tabla 11.- Estadificación final según la TAC y la PET-c

		TAC		*PET-c	
		n	%	n	%
Estadio	IA	17	9,04	16	8,51
	IB	22	11,70	24	12,77
	IIA	15	7,98	12	6,38
	IIIB	21	11,17	30	15,96
	IIIA	47	25,00	41	21,81
	IIIB	15	7,98	20	10,64
	IV	35	18,62	45	23,94
	No concluyente	16	8,51	0	0,00
Estadio Agrupado	IA a IIIA	122	64,89	123	65,43
	IIIB a IV	50	26,60	65	34,57
	No concluyente	16	8,51	0	0,00
TOTAL		188	100,00	188	100,00

*La PET-c no permite caracterizar el descriptor T y la estadificación se realizó adoptando este descriptor de la TAC.

La tabla 12 muestra la información referente a la distribución del descriptor N y a la estadificación definitiva obtenida tras la intervención quirúrgica de los 132 casos que fueron operables. Lógicamente, dado que como norma los pacientes clasificados clínicamente en estadios IIIB-IV no son intervenidos, la gran mayoría de los casos (92,4%) corresponden a estadios IA a IIIA, si bien, obtuvimos 10 casos (7,6%) que fueron clasificados como IIIB-IV. Estos casos provienen mayoritariamente de pacientes a los que se decidió intervenir, exclusivamente estadios IIIB, y en un caso la estadificación quirúrgica (estadio IV) varió respecto a la estadificación diagnóstica.

Tabla 12.- Información post-cirugía

		n	%
N	N0	49	37,12
	N1	41	31,06
	N2	38	28,79
	N3	4	3,03
Estadio	IA	17	12,88
	IB	25	18,94
	IIA	11	8,33
	IIB	33	25,00
	IIIA	36	27,27
	IIIB	9	6,82
	IV	1	0,76
Estadio agrupado	IA a IIIA	122	92,42
	IIIB a IV	10	7,58
TOTAL		132	100,00

5.2.2 Concordancia entre la TAC y la PET-c

Los resultados del análisis de concordancia entre la TAC y la PET-c para la caracterización del descriptor N se muestran en la tabla 13. La TAC y la PET-c coincidieron exactamente en la asignación del descriptor N en el 74,47% de los casos (140 sobre 188, diagonal de la tabla 13). El índice Kappa ponderado (0,69) se situó en niveles de acuerdo “bueno” según los criterios de Landis.

Tabla 13.-Concordancia entre la TAC y la PET-c en la caracterización del descriptor N

		PET-c					TOTAL
		N0	N1	N2	N3	*N?	
TAC	N0	47	3	3	2	0	55
	N1	9	32	2	0	0	43
	N2	2	12	49	8	0	71
	N3	1	0	4	12	0	17
	*N?	2	0	0	0	0	2
TOTAL		61	47	58	22	0	188

Acuerdo Observado: 74,47%; Kappa simple: 0,646; $(K) < 0,0001$;
 Kappa_w: 0,694; $p(K_w) < 0,0001$.
 *N?: No concluyente

Respecto a la caracterización del descriptor M (tabla 14), la TAC y la PET-c coincidieron en el 78,72% de los casos, y el índice Kappa ponderado (0,50) se situó en niveles de acuerdo “moderado-bueno”.

Tabla 14.- Concordancia entre la TAC y la PET-c en la caracterización del descriptor M

		PET-c			
		M0	M1	*M?	
TAC	M0	127	12	0	139
	M1	14	21	0	35
	*M?	2	12	0	14
TOTAL		143	45	0	188

Acuerdo Observado: 78,72%; κ : 0,459; $p(\kappa) < 0,0001$; κ_w : 0,503; $p(\kappa_w) < 0,0001$.

* M?: No concluyente

Respecto a la asignación de estadio (tabla 15), la TAC y la PET-c coincidieron en asignar el mismo estadio en el 58,51% de los casos. El índice Kappa ponderado (0,61) se situó en niveles de acuerdo “bueno”.

Tabla 15.- Concordancia entre la TAC y la PET-c en la asignación de estadio

		PET-c								TOTAL
		IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV	*E?	
TAC	IA	12	0	1	0	1	0	3	0	17
	IB	0	16	0	1	1	2	2	0	22
	IIA	3	0	9	0	2	0	1	0	15
	IIB	0	2	0	17	0	0	2	0	21
	IIIA	1	0	1	11	28	4	2	0	47
	IIIB	0	1	0	0	5	7	2	0	15
	IV	0	1	1	1	4	7	21	0	35
	*E?	0	4	0	0	0	0	12	0	16
TOTAL		16	24	12	30	41	20	45	0	188

Acuerdo Observado: 58,51%; κ : 0,510; $p(\kappa) < 0,0001$. κ_w : 0,607; $p(\kappa_w) < 0,0001$.

* E?: Estadio no concluyente.

Al analizar la asignación de estadio (tabla 16) agrupada por categorías, la TAC y la PET-c coincidieron en el 87% de los casos.

Tabla 16.- Concordancia entre la TAC y la PET-c en la información sobre la indicación quirúrgica

		PET-c			TOTAL
		IA-IIIA	IIIB-IV	*E?	
TAC	IA-IIIA	106	16	0	122
	IIIB-IV	13	37	0	50
	*E?	4	12	0	16
TOTAL		123	65	0	188

Acuerdo Observado: 86,97%; κ : 0,501; $p(\kappa) < 0,0001$. κ_w : 0,517; $p(\kappa_w) < 0,0001$.
* E?: Estadio no concluyente.

El índice Kappa ponderado (0,52) se situó en niveles de acuerdo “moderado-bueno”. De los 16 casos que la TAC no pudo estadiar, 12 fueron clasificados en estadios “inoperables” y 4 en estadios “operables”.

5.2.3 Concordancia entre pruebas diagnósticas y diagnóstico post-quirúrgico

En la tabla 17 se muestran los resultados del análisis de concordancia para la caracterización del descriptor N entre la TAC y la PET-c con el diagnóstico definitivo establecido mediante la cirugía. El índice de acuerdo con el diagnóstico definitivo fue del 68,2% para la TAC, mientras que la PET-c alcanzó una concordancia del 91,7%. El estadístico κ_w se situó en valores “moderado-bueno” para la TAC (0,55), y en niveles de acuerdo excelente (0,89) para la PET-c.

Tabla 17.- Concordancia entre las pruebas diagnósticas y el resultado definitivo post-cirugía en la caracterización del descriptor N

TAC		Diagnóstico Post-cirugía					Total
		N0	N1	N2	N3	*N?	
TAC	NO	33	3	4	0	0	40
	N1	8	26	3	0	0	37
	N2	4	11	29	2	0	46
	N3	2	1	2	2	0	7
	*N?	2	0	0	0	0	2
Total		49	41	38	4	0	132

Acuerdo Observado: 68,18%;
 κ : 0,544; $p(\kappa) < 0,0001$;
 κ_w : 0,551; $p(\kappa_w) < 0,0001$
 *N?: Estadio no concluyente.

PET-c		Diagnóstico Post-cirugía				Total
		N0	N1	N2	N3	
PET-c	N0	46	2	0	0	48
	N1	0	37	2	0	39
	N2	3	2	34	0	39
	N3	0	0	2	4	6
Total		49	41	38	4	132

Acuerdo Observado: 91,67%;
 κ : 0,879; $p(\kappa) < 0,0001$;
 κ_w : 0,892; $p(\kappa_w) < 0,0001$

Tras la cirugía, los falsos positivos de la PET-c de coincidencia en la valoración de las adenopatías se atribuyeron a hiperplasias reactivas y sílicoantracosis, mientras que los falsos negativos se condicionaron a lesiones subcentimétricas y por afectación adenopática adyacente a tumores centrales.

Respecto al análisis de concordancia para la caracterización del estadio (tabla 18), la TAC mostró una concordancia del 62,12% con el diagnóstico definitivo establecido mediante la cirugía, y el estadístico κ_w se situó en 0,55 (“moderado-bueno”). En el caso de la PET-c el índice de acuerdo con el diagnóstico definitivo fue del 91,7% y el estadístico κ_w se situó en valores de acuerdo excelente (0,90).

En este último análisis hay que reseñar la presencia de 2 casos que la PET-c etiquetó como IIA y IIB, y que por tanto fueron operados, pero acabaron siendo IV y IIIB respectivamente en el diagnóstico definitivo, la ausencia –lógica– de pacientes intervenidos entre los clasificados como estadio IV por la PET-c, y la presencia de 10 casos que fueron etiquetados por la PET-c como IIIB operados, de los cuales 2 casos acabaron siendo IIIA en el diagnóstico definitivo.

Tabla 18.- Concordancia entre las pruebas diagnósticas y el resultado definitivo post-cirugía en la asignación del estadio.

TAC		POST-CIRUGÍA								TOTAL
		IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV	*E?	
TAC	IA	12	0	1	0	1	0	0	0	14
	IB	0	15	0	2	3	0	0	0	20
	IIA	3	0	9	0	2	0	0	0	14
	IIB	0	2	0	16	0	1	0	0	19
	IIIA	1	1	1	12	26	2	0	0	43
	IIIB	0	2	0	2	2	3	0	0	9
	IV	1	1	0	1	2	3	1	0	9
	*E?	0	4	0	0	0	0	0	0	4
TOTAL		17	25	11	33	36	9	1	0	132

Acuerdo Observado: 62,12%;
 κ : 0,537; $p(\kappa) < 0,0001$;
 κ_w : 0,545; $p(\kappa_w) < 0,0001$.

*E?: Estadio no concluyente

PET-c		POST-CIRUGÍA							TOTAL
		IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV	
PET-c	IA	16	0	0	0	0	0	0	16
	IB	0	23	0	1	0	0	0	24
	IIA	0	0	11	0	0	0	1	12
	IIB	0	0	0	29	0	1	0	30
	IIIA	1	2	0	3	34	0	0	40
	IIIB	0	0	0	0	2	8	0	10
	IV	0	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL		17	25	11	33	36	9	1	132

Acuerdo Observado: 91,67%;
 κ : 0,896; $p(\kappa) < 0,0001$;
 κ_w : 0,900; $p(\kappa_w) < 0,0001$.

Al analizar la concordancia entre la estadificación clasificada por cada prueba y la definitiva, agrupada ahora por categorías según las posibilidades de intervención quirúrgica (tabla 19), la TAC clasificó correctamente la categoría de la estadificación en el 114 casos (86,4%). De los 18 casos restantes, 4 corresponden a casos en los que la TAC no pudo establecer la estadificación, 11 corresponden a casos operables que la TAC clasificó en estadios “inoperables”, y 3 a casos de estadios “inoperables” que la TAC clasificó como IIIA o inferiores. El estadístico κ_w ofreció valores de concordancia pobres (0,33). La PET-c clasificó correctamente el estadio final de 128 de los 132 casos intervenidos (97%), ofreciendo valores de κ en el rango de concordancia excelente (0,78). De los 4 casos restantes, la PET-c clasificó en estadios IA-IIIA a 2 pacientes que resultaron tener estadios IIIB o superiores y, viceversa, 2 pacientes con estadios IIIA o inferiores fueron clasificados como IIIB-IV.

Tabla 19.- Concordancia entre las pruebas diagnósticas y el resultado definitivo post-cirugía en la indicación quirúrgica.

TAC		POST-QUIR			Total
		IA-III A	IIIB-IV	*E?	
TAC	IA-III A	107	3	0	110
	IIIB-IV	11	7	0	18
	*E?	4	0	0	4
TOTAL		118	10	0	132

Acuerdo Observado: 86,36%;
 κ : 0,379; $p(\kappa) < 0,0001$;
 κ_w : 0,326; $p(\kappa_w) < 0,0001$.

*E?: Estadio no concluyente

PET-c		POST-QUIR		TOTAL
		IA-III A	IIIB-IV	
PET-c	IA-III A	120	2	122
	IIIB-IV	2	8	10
TOTAL		122	10	132

Acuerdo Observado: 96,97%;
 κ : 0,784; $p(\kappa) < 0,0001$;
 κ_w : 0,784; $p(\kappa_w) < 0,0001$.

5.2.4 Descripción de los casos no intervenidos.

De los 56 pacientes no intervenidos y cuyo patrón oro se estableció mediante seguimiento, en 27 (48%) se consideró que existía concordancia entre la TAC y la PET-c en la asignación del descriptor M (21 M1 y 6 M0). De los 6 M0, 4 no fueron intervenidos porque la existencia de otras comorbilidades lo desaconsejaba, y 2 por negativa del paciente.

Los 29 casos restantes (52%), en los que se consideró no coincidente la caracterización de la M entre pruebas diagnósticas y seguimiento, se distribuyeron del siguiente modo:

- 5 casos considerados M1 en la TAC fueron catalogados como M0 en la PET-c. En el seguimiento se consideró que correspondían a 4 metástasis cerebrales y una afectación metastásica pulmonar subcentimétrica.
- 12 casos considerados M0 en la TAC y, por consiguiente, potencialmente quirúrgicos, fueron re-estadiados con la PET-c a estadio IV (7 con afectación ósea y 5 suprarrenal). El seguimiento confirmó la estadificación PET-c.
- En los 12 casos restantes, la TAC no consiguió definir el descriptor M. La realización de la PET-c, permitió clasificar a los 12 casos como estadios IV (5 casos con aumento de glándula suprarrenal, 4 lesiones hepáticas y 3 óseas) que también se valoraron como confirmados por el seguimiento.

5.2.5 Rendimiento diagnóstico de la TAC y la PET-c.

En la tabla 20 se muestran los resultados del análisis del rendimiento diagnóstico de la TAC y la PET-c, agrupado por categorías, respecto al diagnóstico final también agrupado por categorías. Un total de 10 pacientes con datos de seguimiento pertenecían a estadios “inoperables” (prevalencia de “inoperables”: 7,6%). La TAC había etiquetado correctamente a 7 de estos 10 pacientes en estadios

“inoperables” (sensibilidad: 70%) mientras que la PET-c clasificó correctamente a 8 pacientes alcanzando la sensibilidad del 80%. De los 122 casos con que pertenecían a estadios operables la TAC etiquetó adecuadamente a 111 (especificidad: 91%) y la PET-c a 120 (especificidad: 98.4%).

Tabla 20.- Rendimiento diagnóstico de la TAC y la PET-c respecto a la prueba oro diagnóstica

		Estadio TAC		TOTAL			Estadio PET-c		TOTAL
		IIIB - IV	IA - IIIA		IIIB-IV	IA-III A			
Estadio post-cirugía	IIIB + IV	7	3	10	Estadio post-cirugía	IIIB + IV	8	2	10
	IA a IIIA + *E?	11	111	122		IA a IIIA	2	120	122
TOTAL		18	114	132	TOTAL	10	122	132	

*E?: Estadio no concluyente

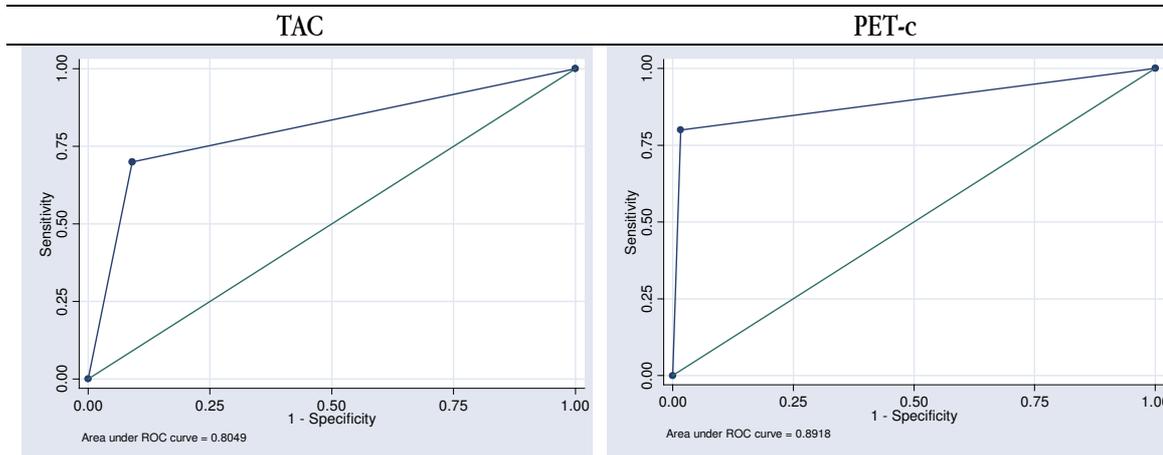
	TAC		PET-c	
Prevalencia (%)	7,6	3,7 – 13,5	7,6	3,7 – 13,5
Sensibilidad (%)	70,0	34,8 – 93,3	80,0	44,4 – 97,5
Especificidad (%)	91,0	84,4 – 95,4	98,4	94,2 – 99,8
Estadístico C	0,80	0,65 – 0,96	0,89	0,76 – 1,00
Likelihood ratio +	7,76	3,88 – 15,55	48,80	11,93 – 199,68
Likelihood ratio -	0,33	0,13 – 0,85	0,20	0,06 – 0,70
Odds ratio	23,55	5,69 – 96,11	240,00	32,86 – 1775,00
Valor predictivo + (%)	38,9	17,3 – 64,3	80,0	44,4 – 97,5
Valor predictivo - (%)	97,4	92,5 – 99,5	98,4	94,2 – 99,8

Para la prevalencia señalada, estas características de baja sensibilidad y relativamente buena especificidad, permiten que el valor predictivo de un resultado “negativo” de la TAC sea elevado (el 97,4% de los pacientes clasificados por la TAC como “operables” serán verdaderos operables y, por tanto, una clasificación en estadios IA a IIIA excluye casi completamente que el paciente sea inoperable), mientras que el valor predictivo de un resultado positivo sea muy bajo (sólo el 38,9% de los pacientes etiquetados por la TAC como “inoperables” son verdaderos “inoperables”) y, en consecuencia, que la TAC clasifique a un paciente en estadios IIIB-IV no excluye que fuera un paciente operable.

Para la misma prevalencia, la PET-c muestra un aumento de la sensibilidad y de la especificidad que permiten que el valor predictivo de un resultado “negativo” se mantenga elevado (98.4%) respecto al de la TAC y sobre todo que el valor predictivo de un resultado “positivo” sea sensiblemente mayor que la TAC (80%) y , en consecuencia, aumenta la seguridad cuando al etiquetar a un paciente en estadio IIIB-IV realmente se trate de un “verdadero inoperable”.

En la tabla se muestran también el cociente de probabilidad positivo, que indica que la probabilidad de que la PET-c clasifique a un paciente en estadio IIIB o IV es 48,8 veces mayor en verdaderos estadios IIIB o IV que en pacientes en otros estadios, y el cociente de probabilidad negativo que fue sólo de 0,20. Los intervalos de confianza de los diversos parámetros analizados se solapaban, no pudiendo identificarse diferencias estadísticamente significativas entre la TAC y la PET-c en ninguno de ellos. El estadístico C o área bajo la curva ROC fue de 0,80 para la TAC y 0,89 para la PET-c (Figura 18), aunque los intervalos de confianza también se solapaban.

Figura 18.- Curvas ROC del rendimiento diagnóstico de la TAC y la PET-c respecto a la prueba oro diagnóstica



DISCUSIÓN

6 DISCUSIÓN

El cáncer de pulmón es un importante problema de salud pública, especialmente en los países occidentales, del que todavía quedan muchos puntos por resolver. A principios del siglo pasado el cáncer de pulmón era una enfermedad infrecuente. Adler⁷⁰ únicamente recoge 374 casos de cáncer de pulmón en la revisión que realizó en 1912. En la actualidad, nos hallamos ante una situación bien diferente: el cáncer de pulmón es una enfermedad prevalente, que supone el 12% de los casos nuevos de cáncer al año^{71,72}. Representa la mayor causa de mortalidad por cáncer en la población adulta⁶ y supone la causa más frecuente de muerte prematura por cáncer.

En el momento del diagnóstico del cáncer de pulmón los pacientes que muestran extensión extratorácica de la enfermedad pueden alcanzar entre el 60% y 80%⁷³. La resección quirúrgica con intención curativa únicamente se puede contemplar en aproximadamente un 5% de los casos⁷⁴. Pese a los avances logrados en el diagnóstico y la terapia, la supervivencia del cáncer de pulmón sigue siendo baja. Así, en el CPCNP la supervivencia global a los cinco años oscila entre el 10% y el 15%⁷⁵.

El aumento progresivo en la incidencia de cáncer de pulmón, sobre todo en mujeres, junto a la elevada mortalidad, como ya hemos visto, ha generado la necesidad de optimizar las herramientas de las que disponemos para su diagnóstico, su abordaje terapéutico y la predicción del pronóstico de esta enfermedad.

Se ha de resaltar la prevención primaria como un instrumento básico en la lucha contra esta enfermedad, incluyendo todas aquellas medidas encaminadas a la disminución y abandono del consumo de tabaco, principal factor de riesgo asociado a esta enfermedad. El control de este factor debe incidir de forma positiva al lograr una consecuente disminución de la incidencia y prevalencia

de la enfermedad.

La posibilidad de establecer un programa de detección precoz eficaz sería otro pilar básico que, al diagnosticar en fases iniciales de la enfermedad, haría posible la instauración de una opción terapéutica radical curativa con un consiguiente aumento en la supervivencia, si bien se trata de un tema actualmente controvertido.

Hay trabajos publicados que abogan por la posibilidad de realizar cribado en población de riesgo (fumadores y edad superior a 50 años) a través de la TAC torácica de baja dosis^{76,77}. Se apoyan en la necesidad de la detección en fase presintomática, puesto que describen un elevado número de diagnósticos precoces que se traducen en aumentos de supervivencia de hasta el 80%(estadio I). Este sistema de cribado no está exento de desventajas que se traducen, por ejemplo, en un aumento de procedimientos invasivos (PAAF) necesarios para obtener una confirmación histológica de la lesión detectada; que además en la mayoría de casos son nódulos milimétricos, con las dificultades técnicas que conlleva. Por otra parte, los autores describen que el cribado tiende a una sobreestimación de tumores T1 y que si no se establecen criterios de interpretación muy rígidos aparece un alto porcentaje de casos falsos positivos⁷⁷.

La situación actual sobre el tema de la detección precoz mediante la TAC es todavía controvertida y permanentemente debatida.

Dado que la puesta en práctica y el control adecuado de estas medidas es todavía difícil de establecer, y ya que la cirugía es la única modalidad terapéutica con intención curativa, es mandatorio conseguir un adecuado diagnóstico y estadificación del cáncer de pulmón, puesto que el pronóstico y el tratamiento más apropiado están en relación directa no sólo con la histología del tumor sino principalmente con la extensión de la enfermedad.

El diagnóstico y estadificación correctos permiten establecer un mejor manejo clínico en cada caso,

evitándose de este modo la realización de técnicas diagnósticas y tratamientos innecesarios. Éstos no siempre están exentos de riesgos, resultan penosos para los pacientes y generan un coste sanitario alto.

La asignación correcta del estadio de la enfermedad en cada caso es un hecho fundamental, que repercute en el manejo terapéutico y designa la supervivencia teórica de estos enfermos. De un modo general, se considera que los estadios I, II, y la práctica totalidad de IIIA son potencialmente curables con la resección quirúrgica tumoral, mientras que la gran mayoría de estadios IIIB y la totalidad de los IV se consideran irresecables, por lo que optan a tratamientos paliativos consistentes en QT y RT⁷⁸.

La supervivencia del CPCNP está directamente relacionada con el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Para estadios I, II, III y IV la supervivencia a los cinco años es del 42%, 22%, 5% y 3% respectivamente⁷⁹.

Sin embargo, con las técnicas diagnósticas emergentes en los últimos años, resulta posible incidir en la selección del tratamiento más adecuado para cada paciente mediante una mejor caracterización y estadificación de los enfermos. Son numerosos los estudios que demuestran el papel que aporta la información funcional y metabólica de la PET^{80,81,82,83,84}. Este hecho es prioritario ya que repercute tanto en la selección de los pacientes que podrían optar a un tratamiento radical quirúrgico como en la de aquellos que deben ser excluidos de dicha opción. No se considera aceptable privar a un paciente de un tratamiento quirúrgico potencialmente curativo ni tampoco someter a una intervención quirúrgica a aquellos enfermos cuya extensión de la enfermedad y pronóstico la contraindiquen.

Es por tanto en la fase de diagnóstico y estadificación del cáncer de pulmón, donde los especialistas de diagnóstico por imagen pueden influir de forma positiva en el manejo de esta enfermedad; a

través de pruebas diagnósticas que ofrezcan a los clínicos y terapeutas información correcta, segura y eficaz.

Disponemos de una serie de pruebas para establecer este diagnóstico, útiles todas ellas, aunque no exentas de limitaciones.

Habitualmente, la TAC es la primera prueba diagnóstica que aporta información en pacientes afectos de cáncer de pulmón^{85,31,86} ya que es una técnica muy accesible que permite valorar la lesión pulmonar primaria (tamaño, morfología, y características semiológicas) así como la extensión mediastínica y extratorácica. Algunos hallazgos como el borde espiculado, el crecimiento rápido, las calcificaciones excéntricas y la captación significativa de contraste en las lesiones estudiadas orientan hacia malignidad⁸⁷.

La información aportada por la TAC es básica en la estadificación y condiciona la clasificación TNM. Sin embargo, desde el trabajo publicado por Lahde⁸⁸, al inicio de la década de los años 90, es conocido que existe una proporción de casos en que existe desacuerdo entre la TNM obtenida a partir de la TAC y la TNM definitiva tras la cirugía. A pesar de ello y pese a los inconvenientes que supone la necesidad de administrar contraste yodado intravenoso, la TAC es la técnica que inicialmente permite la valoración del tamaño y morfología de la lesión tumoral, y dicha información no es sustituible por la PET.

Hay puntos que generan mayor dificultad en el estudio de la lesión tumoral con la TAC, tales como la invasión de la pared torácica, la diferenciación entre neumonitis/atelectasia del tumor, la invasión y la relación con el mediastino y también la afectación del sulcus. La evolución tecnológica que supone la aparición de nuevos equipos de TAC multicorte, que se traduce en mayor calidad de imagen y mayor resolución de los equipos, permite minimizar estos problemas^{89,38}.

En los últimos años, la PET surge como una herramienta diagnóstica adicional, no invasiva, capaz de aportar información metabólica y, por tanto útil para el estudio de lesiones malignas. Se trata de una técnica diagnóstica con amplia aceptación en el campo de la Oncología^{86,87}. Destaca su utilidad para diferenciar lesiones malignas de benignas y su elevada sensibilidad y valor predictivo negativo en el estudio del nódulo pulmonar solitario⁸⁹.

Existen múltiples estudios que han intentado establecer la seguridad diagnóstica de la PET para identificar lesiones pulmonares de etiología maligna, pero encontramos ciertas limitaciones y gran heterogeneidad en la literatura publicada: muchos estudios se realizan con pequeño número de pacientes⁹⁰, otras series son heterogéneas en cuanto a los distintos tamaños de lesión pulmonar estudiados⁹¹. Por otra parte, otros estudios publicados^{92,93} se realizan con diferentes equipos de detección (equipos PET-d, PET-c), así como con diferente metodología para la valoración e interpretación de los hallazgos (criterios cualitativos, semicuantitativos).

El meta-análisis publicado por Gould en el año 2001 establece la alta rentabilidad y seguridad diagnóstica de la PET para el diagnóstico de lesiones pulmonares⁹⁴. En su amplio y exhaustivo trabajo se incluyen estudios publicados desde 1966 hasta el año 2000, realizados con PET-d y PET-c. De su revisión se deriva una elevada rentabilidad de la PET, en especial para equipos PET-d. Sin embargo, los estudios con PET-c presentan resultados menos alentadores en cuanto a capacidad de resolución se refiere.

En 1999 Wolfgang Weber⁹⁵ publicó un trabajo de evaluación de lesiones pulmonares que incluyó 96 pacientes con un elevado número de lesiones pulmonares malignas, de diversos diámetros, pues en este trabajo no se estableció limitación para este criterio (el rango de tamaño de las lesiones incluidas osciló entre 1 cm hasta 7 cm). De sus resultados se deduce que la información de la TAC

fue útil para valorar el tamaño y la localización de las lesiones y que la sensibilidad global obtenida para detectar lesiones malignas mediante PET-c fue del 97%. Al analizar dicha sensibilidad en función del tamaño de las lesiones observó que para lesiones con diámetro entre 2 y 4 cm ésta alcanzaba el 100%. Sin embargo, para tamaños entre 1-2 cm la sensibilidad de la PET-c disminuyó al 88%. Esta serie resulta similar a la evaluada en nuestro trabajo en el sentido de que muestra una elevada prevalencia de lesiones malignas pulmonares y con sensibilidades muy elevadas para lesiones de diámetro superior a 2 cm.

Kim en 1999⁹¹ establece la utilidad de la PET-c realizando un estudio comparativo entre una PET-c de doble cabezal y otras técnicas diagnósticas (TAC/RM) en una serie de 42 pacientes. Su serie es corta y heterogénea al incluir lesiones pulmonares benignas y malignas y únicamente en 9 casos se estableció estadió patológico tras cirugía. Incluye una amplia variabilidad referida a los diámetros de las lesiones estudiadas cuyo rango osciló entre 1,5 y 9 cm. Sus falsos positivos se deben a enfermedades benignas de tipo granulomatoso y sus falsos negativos corresponden a lesiones de tamaño inferior a 1 cm; no obstante, la seguridad diagnóstica de la PET-c superó a la de la TAC, en especial en la valoración de adenopatías.

En la actualidad, la PET-c ha sido superada por otras tecnologías más sofisticadas que ofrecen mejor resolución y calidad de imagen con mayor rapidez de adquisición y procesado. Entre ellas destaca la PET-TAC. Sin embargo, sus mejores prestaciones también van asociadas a un coste más elevado y a una menor disponibilidad.

La PET-c es una tecnología de doble uso, por lo que tiene la ventaja añadida de que puede ser también utilizada para exploraciones convencionales de Medicina Nuclear.

Hay una gran mayoría de publicaciones que establecen que tanto la PET-d como, especialmente la PET-c, presentan dificultades significativas en la detección de lesiones con diámetro inferior a 1

cm⁹⁴. Por este motivo hemos realizado un estudio experimental previo mediante un fantoma para determinar la resolución real de nuestro equipo.

El fantoma utilizado es un cilindro con esferas huecas en su interior y no es por tanto un fantoma anatómico de tórax; sin embargo reproduce con bastante fidelidad las condiciones reales de trabajo cuando valoramos pacientes con lesión pulmonar.

Las condiciones experimentales de trabajo realizado con este fantoma se basan en el trabajo previo de Coleman y colaboradores⁶⁶. Este autor realizó un estudio comparativo entre PET-c y PET-d, utilizando un fantoma anatómico de tórax con el que simulaba lesiones pulmonares con esferas de diámetros similares a las utilizadas en nuestro trabajo. Utilizó una concentración media de actividad (expresada en $\mu\text{Ci/ml}$) entre lesión y fondo que estableció a partir de datos clínicos obtenidos de un estudio llevado a cabo con pacientes afectos de cáncer de pulmón. Partiendo de estos datos clínicos reales de pacientes, la relación que establece entre lesión y pulmón es de 30.

En nuestro trabajo hemos empleado esa misma relación (30/1), y además hemos preparado otros ensayos con relaciones similares a las utilizadas por los otros autores^{96,97,98,99} que en sus estudios experimentales han establecido otras relaciones lesión/fondo. Así, Knight y colaboradores⁹⁷ establecen una relación lesión/fondo de 16,6 y Bengel y colaboradores⁹⁶ utilizando un fantoma cilíndrico establecen una relación lesión/fondo de 4.

La detectabilidad obtenida por el grupo de Coleman para la PET-c es de 10 mm. Por otra parte, la aplicación de la corrección de atenuación se traduce en una disminución considerable del fondo con un aumento del contraste o señal entre la lesión y el fondo. En su experiencia concluyen que la corrección de atenuación mejora la detectabilidad de las lesiones⁶⁶.

Los resultados obtenidos en nuestro trabajo difieren parcialmente de los expuestos por Coleman.

En primer lugar, aunque la resolución establecida para nuestro equipo en situación ideal es de 10mm, cuando simulamos situaciones similares a las reales, la detectabilidad de las lesiones oscila entre 12 y 15 mm. Por tanto, hemos seleccionado los 15 mm como límite real de resolución en nuestro equipo.

Respecto a la corrección de atenuación no apreciamos en nuestros ensayos un aumento en la detectabilidad de las lesiones, además, en la imagen obtenida se aprecia una disminución de la relación tumor/fondo. Estos resultados también contrastan con los publicados por Zimny y colaboradores⁹⁸ que analizan comparativamente el efecto de la corrección de atenuación mediante PET-c y PET-d. En sus resultados afirman que hay una mejor calidad de imagen tras aplicar esta corrección, debido a una mejor relación entre tumor/fondo, especialmente para lesiones de pequeño tamaño (< 20 mm); llegando incluso a afirmar que la detección de lesiones con estos diámetros se aproxima a la de un equipo PET-d, lo cual contrasta con la experiencia publicada por la gran mayoría de autores^{90,99}.

La presente Tesis Doctoral consiste en la revisión de la experiencia acumulada en los siete últimos años en nuestro Servicio, centrada en el CPCNP por ser éste uno de los estudios más solicitados y además, por la demostrada utilidad de la PET en el manejo de esta enfermedad⁶⁴. Hemos valorado la información de la PET-c y la TAC en pacientes con lesiones pulmonares de diámetro igual o superior a 1,5 cm.

Estos dos criterios de selección (sesgo de selección) suponen un sesgo favorable tanto para la PET-c como para la TAC porque aumentan su sensibilidad. La elección exclusiva de pacientes con CPCNP excluye la existencia de FP para el factor T en ambas técnicas, por lo que su efecto queda compensado.

Únicamente se han incluido los pacientes con TAC y PET-c realizados en el Hospital Universitario

Dr. Peset, con lo que se consigue uniformidad técnica y de criterios de valoración.

En la revisión retrospectiva de los pacientes no se han reevaluado las exploraciones, sino que se han utilizado los datos contenidos en los informes de las historias clínicas.

Hay que referirse a las limitaciones derivadas de la naturaleza retrospectiva del estudio, que implica la ausencia de control de los investigadores sobre la homogeneidad de los criterios con que se diagnosticaron a los pacientes y sobre la calidad de las mediciones realizadas. Todas las pruebas - unas más que otras- requieren cierto grado de pericia en su realización e interpretación y, sobre todo en el caso de las pruebas de imagen, el profesional que las interpreta forma parte de la propia prueba diagnóstica. Así, profesionales diferentes –o en diferentes momentos de su formación y experiencia- pueden tener diferencias en su sensibilidad y especificidad e incluso diferencias en su exactitud. El hecho de que ambas exploraciones, PET-c y TAC, se hayan realizado siempre en el mismo Servicio, por el mismo equipo, debe haber mitigado, al menos en parte, este tipo de problemas, aunque cabe esperar que las habilidades del equipo humano para interpretar las exploraciones hayan mejorado con la propia experiencia.

Para la valoración de la PET-c, el médico nuclear disponía previamente de la información de la TAC, dado que ésta es la práctica habitual de trabajo con PET-c y PET-d, debido a que el tamaño, las características del tumor y sus relaciones no pueden valorarse correctamente sólo con la PET. Por tanto, en este trabajo la información generada por la PET-c no se puede considerar independiente de la TAC. Esto es llamado sesgo de interpretación de pruebas no independientes, que se produce porque la PET-c se valora teniendo ya en cuenta la información ofrecida por la TAC (e, incluso, incorporando parte de esta información: la estadificación PET-c incorpora la caracterización del descriptor T desde la TAC). Este sesgo sería una limitación muy importante –e insalvable- si el objetivo del estudio hubiera sido evaluar una prueba contra otra. Pero en este caso se trataba de valorar, de forma más cercana a las condiciones usuales de práctica, la información ofrecida por la

TAC frente a la adición –y no sustitución- de una segunda prueba, la PET-c. En este sentido, este sesgo no afecta a la interpretación o conclusiones del estudio, siempre que se interprete en términos de “TAC” versus “PET-c tras TAC”, que son las alternativas realmente comparadas.

Entre la realización de la TAC y la PET-c nunca transcurrieron más de 15 días.

La preparación de los pacientes ha sido muy cuidadosa lo cual repercute en una mayor calidad de la imagen y una adecuada valoración de las imágenes. En la valoración de la PET-c se ha utilizado únicamente un criterio cualitativo. Al igual que otros autores que trabajan con PET-c no hemos utilizado parámetros de semicuantificación de las imágenes ya que el equipo no dispone de un sistema que permita realizarlos de forma adecuada.

En nuestra serie, tal y como se presenta en el análisis descriptivo de los resultados, la edad, el sexo y la distribución de las distintas variantes histológicas de tumores no difieren de la gran mayoría de series publicadas¹⁰⁰.

Nuestros resultados muestran que la PET-c visualizó una lesión pulmonar hipermetabólica en 183 de los 188 pacientes estudiados (S: 97,3%). En los 5 casos (2,7%) en que no se detectó hipercaptación se comprobó que correspondían a 5 carcinomas bronquioloalveolares. En la literatura científica se ha descrito como causa de falsos negativos la existencia de ciertos tumores, como es el caso del bronquioloalveolar, que muestran menor actividad metabólica y consecuentemente, débil o nula captación de ¹⁸F-FDG¹⁰¹. La tasa de crecimiento de dicho tumor es más baja que la de otros adenocarcinomas¹⁰² y es conocido el hecho de que la tasa proliferativa consecuentemente es menor que la de un adenocarcinoma bien diferenciado. También se ha descrito como posible causa de FN el tumor carcinoide¹⁰³. Sin embargo, los 2 tumores carcinoideos de nuestra serie se comportaron como lesiones hipermetabólicas.

La otra fuente principal de falsos negativos en la PET-c es la debida a lesiones tumorales de tamaño

inferiores al límite de resolución del equipo (por lo general descrito para lesiones subcentimétricas)⁸⁰. Nuestra serie está sesgada dado que uno de los criterios de exclusión fue la existencia de una lesión de tamaño inferior a la resolución límite del equipo (1,5 cm).

Por último, como causa de falsos positivos (FP) se han descrito lesiones de etiología inflamatoria/infecciosa^{91,95}. En nuestra serie no se recogen ya que se incluyen únicamente pacientes con CPCNP.

Hay que señalar también la presencia en nuestro estudio del llamado sesgo de confirmación diagnóstica, ya que al limitarlo a los pacientes con patrón oro, que suelen ser los que más probablemente tienen la enfermedad (en nuestro estudio, los que son “operables”), las pruebas positivas están sobre-representadas (sobreestimación de la sensibilidad) y las negativas infra-representadas (infraestimación de la especificidad). Este sesgo es común a todos los estudios en que la obtención del patrón oro implica riesgos importantes para los pacientes y en general, es imposible evitarlo por razones éticas.

Por otro lado, la correcta valoración de adenopatías resulta fundamental para seleccionar la opción terapéutica más adecuada para cada paciente¹⁰⁴. La TAC es la técnica de imagen que clásicamente se utiliza para definir este descriptor e identifica una adenopatía como patológica según un criterio morfológico: diámetros mayores de 1 centímetro con mínimas variaciones en función de la estación ganglionar⁶⁷. Sin embargo, está demostrado¹⁰⁵ que adenopatías mayores de 1 centímetro pueden ser reactivas¹⁰⁶, del mismo modo que pequeñas adenopatías pueden estar infiltradas por células tumorales¹⁰⁷. Por ello, son numerosas las publicaciones que corroboran la superior eficacia de la PET para detectar la infiltración ganglionar, dado que se basa en el criterio metabólico. Su única limitación son las lesiones subcentimétricas^{90,94}.

Según el metaanálisis publicado por Dwamena⁸⁰ en 1999, la sensibilidad de la PET para la detección de metástasis linfáticas mediastínicas fue del 79% frente al 60% de la TAC, la especificidad de la PET fue del 91% frente al 77% de la TAC y la seguridad diagnóstica de la PET fue del 92% y la de la TAC del 71%. Muchos trabajos corroboran estos resultados: Valk¹⁰⁸ publica una serie de 99 pacientes con una sensibilidad y especificidad para diagnosticar enfermedad N2 del 83% y 94% para PET y del 63% y 73% para la TAC (155). Maron¹⁰⁴ publica otro estudio de 100 pacientes, en el que los nódulos linfáticos mediastínicos se estadificaron correctamente en el 85% de casos por la PET frente al 58% con la TAC. Roman y colaboradores¹⁰⁹ publicaron en el 2001 un estudio mediante PET-c de triple cabezal en 60 pacientes afectos de cáncer de pulmón en el que valoraban TAC versus PET-c para establecer la afectación adenopática. Sus resultados demostraron que la PET-c mejora la especificidad de forma significativa respecto a la TAC. Sus casos de FN fueron debidos a la existencia de adenopatías de pequeño tamaño (< 15 mm) que se confirmaron tras el examen histopatológico.

De los 132 pacientes de nuestra serie intervenidos quirúrgicamente se realizó la comparación de PET-c y TAC respecto al patrón oro. Los 7 falsos positivos con la PET-c fueron debidos a procesos de etiología benigna (adenopatías antracóticas). Los 4 falsos negativos con la PET-c se debieron a la presencia de adenopatías de pequeño tamaño (inferiores a 1 centímetro), no objetivadas con nuestro equipo en dos casos y, en los dos restantes a lesiones pulmonares grandes, de localización central (hiliar/parahiliar), en las que la captación relacionada con la lesión primaria fue causa de interpretación errónea, al quedar incluida la captación de la afectación adenopática en la de la masa tumoral. Sin embargo, aunque la TAC detectó mayor número de adenopatías que la PET-c, ello no modificó la asignación de indicación quirúrgica.

En nuestra serie, la PET-c ha permitido clasificar adecuadamente los dos casos que fueron

indeterminados para la TAC y en consecuencia carecían de estadio según la clasificación TNM; se trataba de dos casos dudosos para el radiólogo por una adenopatía en el límite de tamaño y otra posiblemente adherida a la masa tumoral primaria. La información que aportó la PET-c permitió clasificar a estos pacientes en estadio IIIB por existencia de adenopatía supraclavicular (figura 19) en el primer caso y, en estadio IV por la presencia de una adenopatía cervical en el segundo.

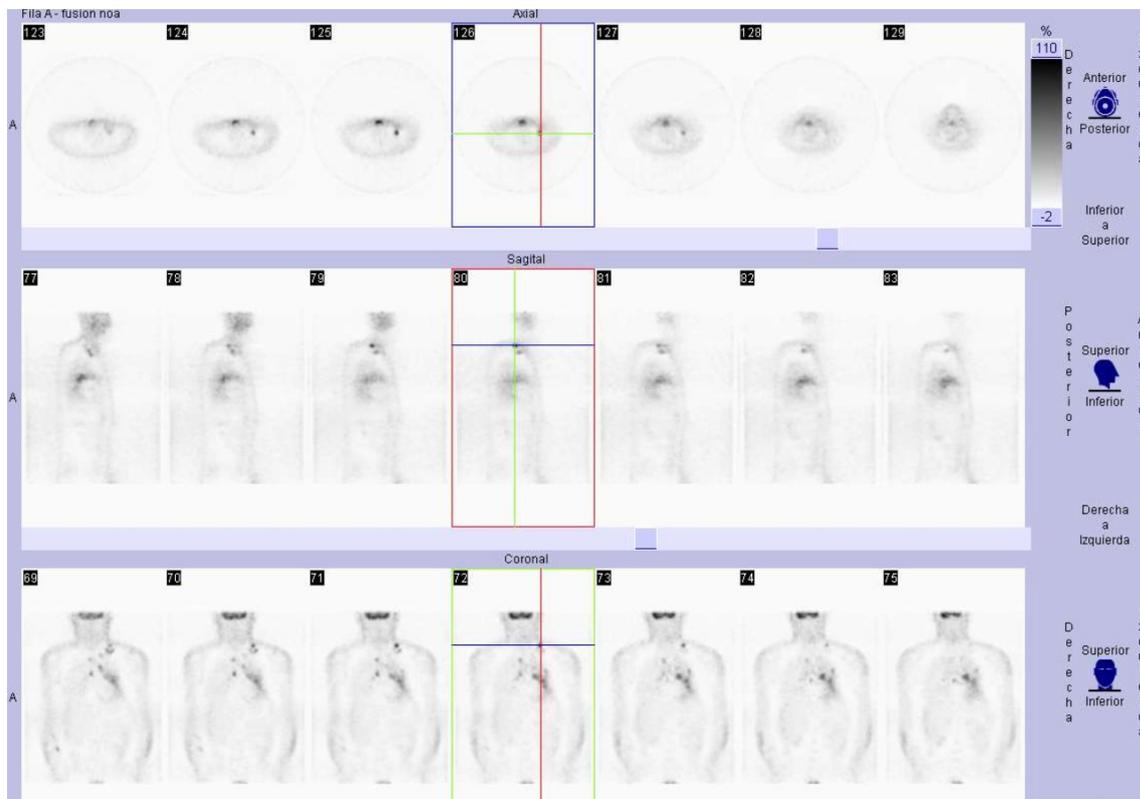


Figura 19.- Imágenes de PET-c en donde se observan lesiones hipermetabólicas en pulmón izquierdo, mediastino y adenopatía supraclavicular izquierda.

En el estudio de concordancia entre la TAC y la PET-c y de cada una de ellas respecto al patrón oro para la asignación del descriptor “N” se obtiene buena concordancia, si bien ésta resulta excelente para la PET-c en relación con el patrón oro (κ :0,90). Estos resultados son acordes con la mayoría de trabajos que comparan la valoración ganglionar entre ambas técnicas^{81,104,110}.

En relación con la valoración de las metástasis, la existencia de enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico contraindica la cirugía radical con intención curativa. En nuestra serie el porcentaje de lesiones metastásicas ha sido del 24%; valor que se sitúa en el límite inferior de algunas series publicadas, por ejemplo la de Marom en la que se llega al 40-50%¹⁰⁴; sin embargo, la distribución de lesiones metastásicas por órganos es similar.

La PET es una exploración de cuerpo completo que presenta la ventaja de permitir la valoración de la posible diseminación metastásica, por lo cual ha demostrado un mayor rendimiento diagnóstico respecto a la TAC⁸⁰. Ver figura 20.

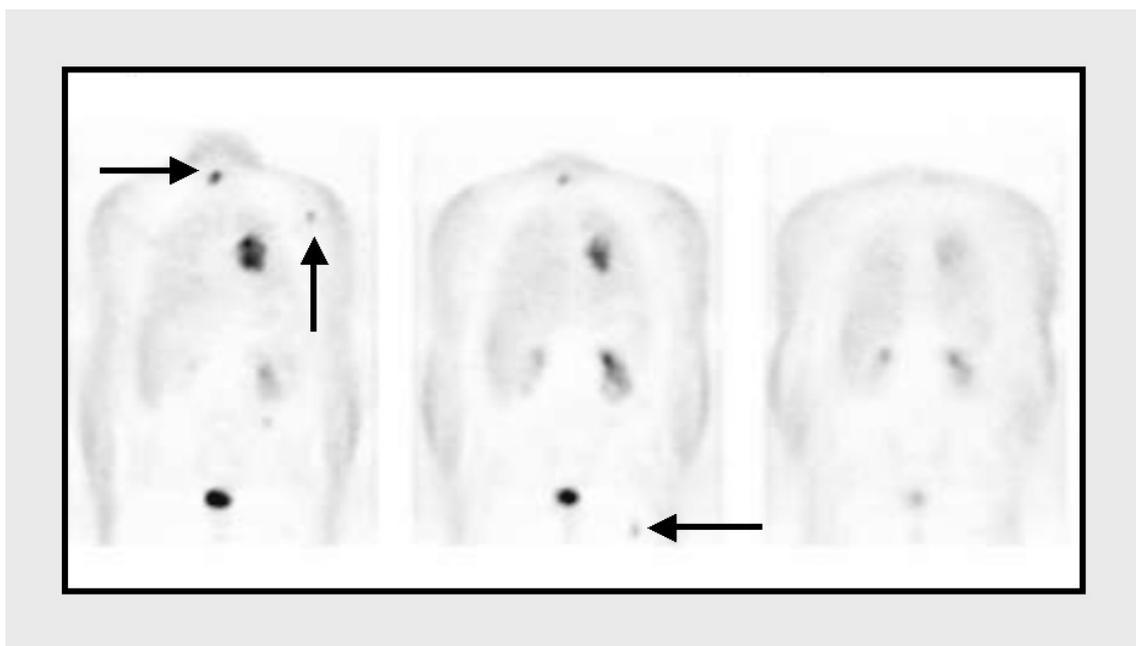


Figura 20.- PET-c corte coronal: Lesión hipermetabólica en pulmón izquierdo, columna cervical, húmero y fémur izquierdos.

En nuestra serie, la concordancia entre TAC y PET-c para asignar el descriptor M presentó un valor kappa de 0.50, considerándose como buena, a pesar de que en 29 de 45 pacientes (52% de los casos) no hubo concordancia.

Con la PET-c tuvimos 5 casos que hemos considerado como falsos negativos (4 lesiones cerebrales y

una metástasis pulmonar de diámetro inferior al límite de resolución establecido para nuestro equipo). El protocolo de estadificación habitual con la PET-c no incluye la exploración del cerebro debido a que el elevado consumo de glucosa por parte del córtex dificulta la valoración de posibles metástasis cerebrales. Tampoco está indicada la valoración cerebral con la TAC en pacientes asintomáticos. No obstante, hemos clasificado como falsos negativos los 4 casos de metástasis cerebrales, siendo conscientes de que la inclusión de estos pacientes incrementa, quizá de forma artificial, el número de falsos negativos. La enfermedad metastásica cerebral se presenta aproximadamente en un 18% según las series publicadas⁷⁸. Ante la sospecha clínica de afectación cerebral la RM es la técnica de elección¹³.

Por otro lado, en 12 pacientes clasificados con la TAC como M0, y por tanto potencialmente operables, fueron re-estadificados como M1 con la PET-c, contraindicándose la cirugía en todos ellos.

De los 14 casos discordantes por indefinición de la TAC para valorar metástasis, 2 pacientes fueron asignados como M0 tras la PET-c e intervenidos quirúrgicamente (estadios IB). Ver figuras 21 y 22.

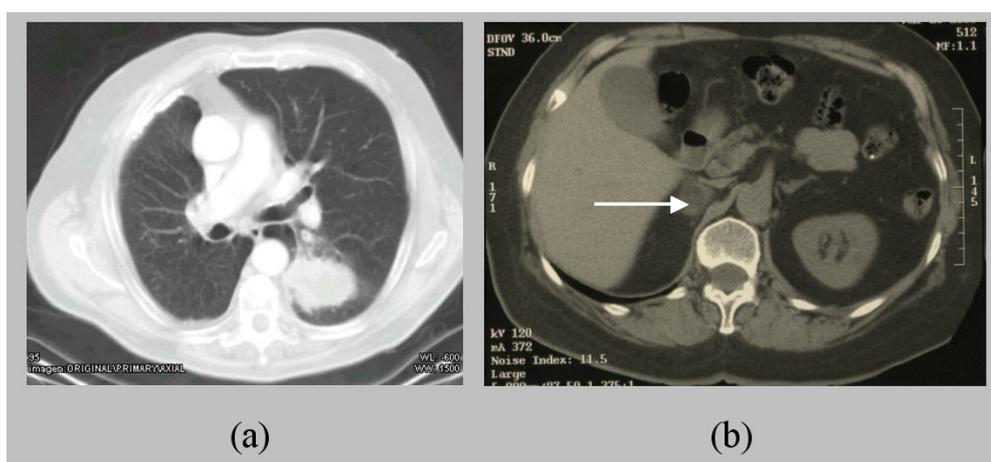


Figura 21.- TAC tóraco-abdominal (a) masa pulmonar izquierda y (b) suprarrenal derecha aumentada de tamaño.

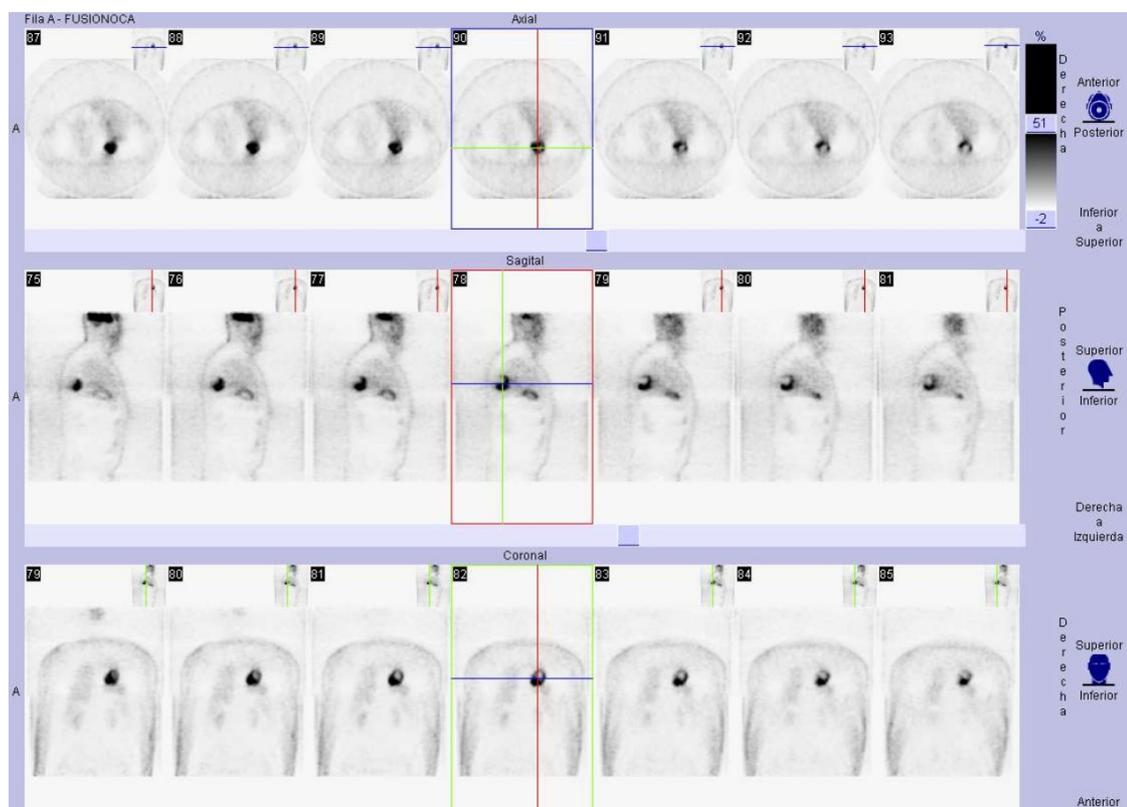


Figura 22.- Mismo paciente de la figura anterior. En las imágenes de la PET-c se observa una lesión hipermetabólica pulmonar coincidente con masa pulmonar y ausencia de hipermetabolismo en área suprarrenal derecha.

En los 12 pacientes restantes la PET-c detectó lesiones hipermetabólicas que correspondieron a 5 metástasis suprarrenales, 4 hepáticas y 5 óseas. Así, mediante la PET-c se clasificó a todos ellos como M1 (estadio IV).

Uno de los lugares más frecuentes de afectación metastásica (hasta en un 20% de casos) son las glándulas suprarrenales⁷⁸. Es conocida la frecuencia del aumento de tamaño de la glándula suprarrenal (incidentaloma) ante una exploración abdominal realizada mediante TAC¹³. Los adenomas e hiperplasias suprarrenales benignos se presentan entre el 2% y el 10% de la población¹⁰⁴. Aproximadamente dos tercios de las masas adrenales detectadas en pacientes con cáncer de pulmón son de etiología benigna. La valoración correcta de este hallazgo es importante

ya que se han descrito mejorías en la supervivencia en aquellos casos con lesión metastásica única y posibilidad de resección aislada de la glándula afecta¹¹¹. Estudios preliminares de finales de los años 90^{112,113} demuestran que la PET caracteriza las masas adrenales y así logra la distinción entre lesiones adrenales benignas y malignas. De los 12 casos con afectación suprarrenal de nuestra serie, 5 fueron indeterminados en la TAC y se evaluaron correctamente tras la PET-c.

Las metástasis hepáticas también pueden ser adecuadamente valoradas mediante PET. Está descrita su utilidad respecto a la de la TAC para confirmar lesiones benignas que pueden ser causa de falsos positivos en la TAC (hemangiomas, hiperplasias nodulares)¹³. En nuestros resultados, de los 12 casos metastásicos que fueron indeterminados para la TAC, 4 fueron debidos a lesiones hepáticas, siendo todos ellos valorados adecuadamente mediante la PET-c.

La incidencia de afectación ósea en el cáncer pulmón en necropsias oscila entre el 10-40%¹¹⁴. Hay una diversidad de trabajos que establecen la utilidad de la PET para la valoración de las lesiones metastásicas óseas, en especial de las líticas, destacando su elevada especificidad, que es superior a la de la gammagrafía ósea¹³.

En el trabajo de Maron y colaboradores¹⁰⁴ se realiza un estudio comparativo entre la PET-d y las pruebas convencionales diagnósticas (TAC, RM y gammagrafía ósea) para establecer la seguridad diagnóstica en la valoración de enfermedad metastásica ósea. De sus resultados destaca la mayor seguridad diagnóstica obtenida para la PET-d. De los 44 pacientes con metástasis la PET-d detectó 40 (91%) frente a 35 (80%) detectadas mediante el resto de técnicas. El rastreo corporal completo mediante PET-d permite mostrar afectación metastásica que no pudo ser detectada con la TAC, RM y gammagrafía ósea.

En nuestra serie, la PET-c permitió valorar la localización y el número de lesiones óseas, superando

a las descritas por la TAC (7 casos catalogados como M0 y 3 como indeterminadas mediante TAC se correspondieron con afectación ósea metastásica). Ver figura 23.

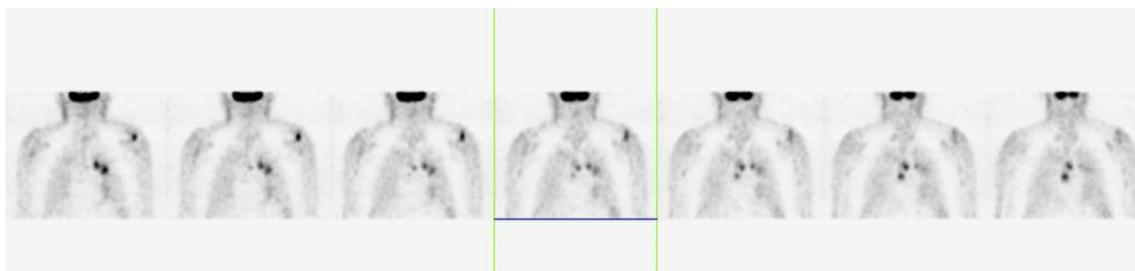


Figura 23.- Imágenes de PET-c en donde se observan lesiones hipermetabólicas en pulmón izquierdo, mediastino y húmero izquierdo.

La TAC presenta ciertas limitaciones en la valoración ósea. Las exploraciones de TAC para estadificación de cáncer de pulmón incluyen un campo de exploración que se limita al tórax y al abdomen superior, por lo que no se efectúa una valoración de cuerpo completo como la realizada con la PET. Las lesiones costales y vertebrales pueden ser de difícil interpretación y requieren ser analizadas con un ajuste de ventana adecuado que difiere del utilizado para valorar el parénquima pulmonar y el mediastino.

Cuando se analiza la concordancia para la asignación de estadio, agrupando a los pacientes en operables (desde IA hasta IIIA) y en no operables (III-B y IV), la asignación correcta ha sido muy superior con la PET-c (κ : 0,90 versus κ : 0,55 con la TAC). Esta diferencia radica fundamentalmente, en que la PET-c ha permitido asignar estadio según la clasificación TNM a todos los casos que con la valoración inicial de la TAC quedaron como indeterminados: 2 por indefinición del factor N y 14 por el factor M.

Cuando se realizan análisis de concordancia con variables con más de 2 categorías ordenadas (variables ordinales) usualmente no es lo mismo que la discordancia se produzca asignando categorías más próximas o más lejanas. Por ejemplo, en este estudio no tiene el mismo valor que la

TAC y la PET-c discrepen al estadificar un paciente en estadios muy próximos (IB y IIA, por ejemplo) que en estadios muy lejanos (IB y IIIB, por ejemplo). En estas situaciones el estadístico Kappa ponderado (κ_w) por la distancia entre categorías valora mejor el grado de acuerdo que el κ simple, y por ello se ha preferido esta variante.

El análisis del estadístico C (área bajo la curva ROC) para la valoración conjunta del rendimiento diagnóstico de la TAC y la PET-c apoya los resultados ya comentados, si bien hay que señalar la presencia de algunas limitaciones estadísticas.

La primera de ellas es, sin duda, la falta de poder para detectar diferencias estadísticamente significativas entre la TAC y la PET-c tras TAC en la evaluación del rendimiento diagnóstico. La mejora del rendimiento detectada en este estudio (de 0,80 a 0,89 en el área bajo la curva ROC) hubiera necesitado varios cientos de pacientes para ser estadísticamente significativa. Este tamaño supera ampliamente los límites de lo realizable en un hospital con un sólo equipo de PET-c y durante toda la vida útil del mismo, requiriendo otro tipo de diseño. Esta falta de poder estadístico es un elemento que, sin duda, introduce incertidumbre en las conclusiones.

No obstante, el trabajo actual se añade al cuerpo previo de literatura médica y, junto a la experiencia clínica acumulada, contribuye a consolidar las evidencias sobre las ventajas en información derivadas de añadir una PET-c a la TAC en la estadificación del cáncer pulmonar. No debe olvidarse que 0,09 puntos de diferencia en el rendimiento diagnóstico entre ambas pruebas suponen una mejora trascendental en términos de pacientes inoperables que no son operados y pacientes operables que sí son intervenidos.

CONCLUSIONES

7 CONCLUSIONES

1. La resolución espacial máxima de la PET de coincidencia con el equipo utilizado en este estudio está comprendida entre 10 y 15 mm, dependiendo de la concentración de actividad y de la relación esfera/fondo, independientemente de la aplicación de la corrección de atenuación.
2. Los resultados de la estadificación realizada con la TAC y la PET de coincidencia tras TAC muestran una concordancia “buena” y estadísticamente significativa. No obstante, hay discrepancia en la estadificación en un 40 % de casos. En un 15 % de casos esta discrepancia puede afectar a la decisión sobre la indicación quirúrgica.
3. La PET de coincidencia tras TAC permitió establecer la estadificación de todos los casos en que no pudo ser establecida por la TAC, al quedar como “indeterminada” la caracterización de los descriptores N y M.
4. La concordancia entre la estadificación TAC y la estadificación post-cirugía es moderada-buena, mientras que la PET de coincidencia tras TAC se sitúa en un nivel de concordancia excelente con la estadificación post-cirugía.
5. Respecto a los pacientes intervenidos, la PET de coincidencia tras TAC mejora la sensibilidad y especificidad de la TAC sola, situación que se traduce en un importante incremento del valor predictivo de un resultado positivo (estadificación “no quirúrgica”) que pasa del 38,9% al 80,0%.
6. El rendimiento diagnóstico global de la PET de coincidencia tras TAC, medido por el área bajo la curva ROC, es mayor que el de la TAC individual, aunque las diferencias entre ambas áreas no alcanzaron a ser estadísticamente significativas.

Como conclusión final, la PET de coincidencia es un instrumento útil en el estudio de los pacientes con carcinoma pulmonar de célula no pequeña de diámetro igual o mayor de 15 mm.

ANEXOS

8 ANEXOS

8.1 HOJA DE RECOGIDA DE DATOS DEL FANTOMA.

FECHA: _____

FANTOMA Nº: _____

ADQUISICIÓN INICIAL (a)

1- CONDICIONES EXPERIMENTALES:

- CONCENTRACIÓN DE ACTIVIDAD EN ESFERAS ($\mu\text{Ci/ ml}$): _____
- CONCENTRACIÓN DE ACTIVIDAD EN FONDO ($\mu\text{Ci/ ml}$): _____
- RELACIÓN ESFERAS / FONDO: _____

2- DATOS DE LA ADQUISICIÓN:

- RADIO DE GIRO: _____ cm
- ALTURA DE LA CAMILLA: _____ cm
- ÓRBITA: _____
- VENTANA DE ENERGÍA: _____
- TASA DE CONTAJE EN DETECTOR: 1 _____ Kcps 2 _____ Kcps 3 _____ Kcps
- MATRIZ: _____
- TAMAÑO DE PÍXEL: _____ (mm)
- HORA DE INICIO ADQUISICIÓN: _____

3- DETERMINACIÓN DE RESOLUCIÓN:

- APLICANDO CA: _____ (mm) SIN APLICAR CA: _____ (mm)

ADQUISICIÓN TRAS DECAY (b)

- CONCENTRACIÓN DE ACTIVIDAD EN ESFERAS ($\mu\text{Ci/ ml}$): _____
- CONCENTRACIÓN DE ACTIVIDAD EN FONDO ($\mu\text{Ci/ ml}$): _____
- RELACIÓN ESFERAS / FONDO: _____
- HORA DE INICIO ADQUISICIÓN: _____

4- DETERMINACIÓN DE RESOLUCIÓN:

- APLICANDO CA: _____ (mm) - SIN APLICAR CA: _____ (mm)

8.2 INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE SOBRE LA EXPLORACIÓN PET.

SERVICIO PET-MEDICINA NUCLEAR. HOSPITAL DR. PESET.

Su médico le ha prescrito una exploración PET.

PET son las siglas de Tomografía por Emisión de Positrones, nueva técnica de diagnóstico funcional.

Para que esta exploración sea lo más eficaz posible debe informarnos si es diabético, de la medicación que esté tomando para su enfermedad y si se ha realizado cirugía u otro tipo de tratamientos.

PREPARACIÓN DEL PACIENTE PARA LA EXPLORACIÓN: en su domicilio.

El día anterior evite el ejercicio físico y la conducción prolongada de vehículos.

La noche anterior tome una dieta blanda.

Guarde ayuno durante las 6 horas previas a la exploración.

Aproximadamente una hora antes de llegar ingiera varios vasos de agua.

CARACTERÍSTICAS DE LA EXPLORACIÓN.

La PET es una exploración no dolorosa ni agresiva. Su duración es variable, oscilando entre 3 y 4 horas, incluyendo desde la preparación hasta la obtención de imágenes.

Antes de realizarse la exploración (1 hora) se determinará su nivel de azúcar en sangre (glucemia) y se le administrará (vía oral) un sedante. Se le colocará una vía venosa y una sonda urinaria (si se precisa). Tras la inyección de una muy pequeña cantidad de una sustancia radioactiva, deberá permanecer en reposo aproximadamente durante una hora. A continuación, pasará a la cámara PET donde, en función de la exploración solicitada estudiaremos la distribución en su cuerpo del producto inyectado. La duración de obtención de las imágenes es variable (45-90 minutos).

Cuando termina la exploración PET puede reincorporarse a su vida habitual, pero debe evitar el contacto prolongado durante el resto del día con niños y mujeres embarazadas. También es conveniente que ingiera agua en abundancia.

ESTA EXPLORACIÓN ESTÁ CONTRAINDICADA DURANTE EL EMBARAZO.

8.3 HOJA DE TRABAJO PARA LA PET.

FECHA: _____ NMN: _____ NHC: _____

PROCEDENCIA: _____

APELLIDOS: _____ NOMBRE: _____

EDAD: _____ años PESO: _____ Kg TALLA: _____ cm SEXO: _____

ALERGIAS: _____ SEGURIL: _____ SONDAJE: _____

GLUCEMIA: _____ mg/dl INSULINA: _____ VALIUM: _____ mg

DOSIS ¹⁸F-FDG: _____ mCi VOLUMEN: _____ ml HORA INYECCIÓN: _____

PUNTO INYECCIÓN: _____ INCIDENCIAS: _____

MOTIVO EXPLORACIÓN: _____

CIRUGÍA: _____ FECHA: _____

QT: _____ nº CICLOS: _____ INICIO: _____ FIN: _____

RT: _____ DOSIS: _____ INICIO: _____ FIN: _____

OTROS: _____

ADQUISICIÓN:

- ABDOMEN: HORA INICIO: _____ RADIO: _____ cm

INCIDENCIAS: _____

- TÓRAX: HORA INICIO: _____ RADIO: _____ cm

INCIDENCIAS: _____

- RASTREO: HORA INICIO: _____ VELOCIDAD: _____ cm/seg

INCIDENCIAS: _____

HALLAZGOS:

BIBLIOGRAFÍA

9 BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC, eds. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics. Tumours of lung, pleura, thymus and hearth. Volume 10. Lyon, France: IARC Press 2004.
- ² Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J.* 2001;18:1059-68.
- ³ Travis WD, Lubin J, Ries L, Devesa SS. United States lung cancer incidence trends: Declining for most histologic types among males, increasing among females. *Cancer.* 1996;77:2464-70.
- ⁴ Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer.* 1993;54:594-606.
- ⁵ Pisani P, Parkin DM, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancer in 1985. Implications for prevention and projections of future burden. *Int J Cancer.* 1993; 55(6):891-903.
- ⁶ Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin.* 2005;55:10-30.
- ⁷ Peto R, Boreham J, López AD, Thun M, Heath C. Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from national vital statistics. *Lancet.* 1992;339:1268-78.
- ⁸ Hoffman PC, Mauer AM, Vokes EE. Lung Cancer. *Lancet.* 2000;355:479-85.
- ⁹ López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez-Gómez B. Informe sobre la salud de los españoles. Cáncer. Información disponible: diciembre de 2003. CNE, Instituto de Salud Carlos III, 2004.
- ¹⁰ Instituto Nacional de Estadística. España y Comunidades Autónomas. Mortalidad por causas y sexo (1992-2001). Disponible en: <http://cne.isciii.es/htdocs/mortal/mortal2001/web01.htm>.
- ¹¹ Miñarro R, Black RJ, Martínez C, Navarro C, Garau I, Izarzuaga I. Incidencia y mortalidad

por cáncer en España. Patrones y tendencias. Technical Report nº 36. Lyon: International agency for Research on Cancer; 2000.

¹² Wingo PA, Ries LA, Giovino GA, Millar DS, Rosenberg HM, Shopland DR, et al. Annual report to the nation on the status of cancer 1973-1996 with a special section on lung cancer and tobacco smoking. *J Natl cancer Inst.* 1999;91:675-90.

¹³ Müller NL, Fraser RS, Colman NC, Paré PD. Radiologic diagnosis of diseases of the chest. 1st ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001.

¹⁴ Fumai K, Yoskose T, Ishii G, Araki K, Yoshida J, Nishimura M, et al. Clinicopathological characteristics of peripheral squamous cell carcinoma of the lung. *Am J Surg Pathol.* 2003;27:978-84.

¹⁵ Quint LE, Tummala S, Brisson LJ, Francis IR, Krupnick AS, Kazerooni EA, et al. Distribution of distant metastases from newly diagnosed non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1996;62:246-50.

¹⁶ Teraski H, Niki T, Matsuno Y, Yamada T, Maeshima A, Asamura H, et al. Lung adenocarcinoma with mixed bronchiolo-alveolar and invasive components: clinicopathological features. *Am J Surg Pathol.* 2003;27:937-51.

¹⁷ Ishida T, Kaneko S, Yokohama H, Inoue T, Sugimachi K. Adenosquamous carcinoma of the lung. Clinicopathologic and immunohistochemical features. *Am J Clin Pathol.* 1992;97:678-85.

¹⁸ Parkin DM, Wheland SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. Cancer incidence in five continents (vol. VIII). IARC Scientific Publications N° 155. Lyon, France: IARC Press; 2002.

¹⁹ Armstrong P. Lung cancer. In: Husband JE, Reznik RH, editors. *Imaging in Oncology.* United Kingdom: Taylor and Francis; 2004. p. 95-125.

²⁰ Osterlind K, Hansen M, Hansen HH, Dombernowski P. Influence of surgical resection prior to chemotherapy on the long-term results in small cell lung cancer. A study of 150 operable patients. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1986;22:589-93.

²¹ Souhami RL, Law K. Longevity in small cell lung cancer. A report to the Lung cancer

subcommittee of the United Kingdom Coordinating Committee for Cancer Research. *Br J Cancer*. 1990;61:584-9.

²² Mountain CF. Revisions in the International System for staging lung cancer. *Chest*. 1997;111:1710-17.

²³ Greene FL, Page DL, Fleming ID, Balch CM, Haller DG, et al. eds. *AJCC Cancer Staging Handbook*, 6 th ed. TNM classification of malignant tumors. New York, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2002.

²⁴ De Castro J, Belda-Iniesta C, Feliu J, González M. Cáncer de pulmón (II). Tratamiento médico. *Medicine*. 2006;9(66):4265-9.

²⁵ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in Oncology™. Non-Small Cell Lung Cancer. Versión 1.2007. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nscl.pdf

²⁶ Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, Asamura H. Prognosis and survival after resection for bronchogenic carcinoma based on the 1997 TNM-Staging Classification: the Japanese Experience. *Ann Thorac Surg*. 2001;71:1759-64.

²⁷ Padilla J, Calvo V, García Zarza A, Pastor J, Blasco E, París F. El pronóstico tras resección del carcinoma broncogénico de células no pequeñas de acuerdo a la nueva clasificación 1997: un análisis de 1.433 pacientes. *Arch Bronconeumol*. 1999;35:483-7.

²⁸ Henschke CI, Yankelevitz DF, Mc Cauley DI, Pasmantier MW, Smith JP. Guidelines for the use of spiral computed tomography in screening for lung cancer. *Eur Resp J*. 2003;21(Suppl.39):45S-51S.

²⁹ Henschke CI, Mc Cauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, Mc Guinness G, Miettinen Os, et al. Early lung Cancer Action Project: Overall design and findings from baseline screening. *Lancet*. 1999;354:99-105.

³⁰ Romney BM, Austin JH. Plain film evaluation of carcinoma of the lung. *Semin Roetgenol*. 1990;25:45-63

-
- ³¹ Quint L E, Francis I R. Radiologic staging of lung cancer. *J Thorac Imaging*. 1999;14:235-46.
- ³² Webb R,W. Lung cancer and bronchopulmonary neoplasms. In: Webb RW, Higgins CH. B, editors. *Thoracic Imaging. Pulmonary and Cardiovascular Radiology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkin; 2005. p. 66-111.
- ³³ Porta RR, Duque JL, Hernández JR, López A, Sánchez J. Diagnóstico y estadificación del carcinoma broncogénico. *Recomendaciones "SEPAR" 2002*, 20:972-5.
- ³⁴ Dasgupta A, Jain P, Sandur S. Utility of transbronchial needle aspiration in the diagnosis of endobronchial lesions. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:A703.
- ³⁵ Caglayan A, Aka Aktruk U, Fidan A, Salepci B, Ozdogan S, Sarac G, et al. Transbronchial needle aspiration in the diagnosis of endobronchial malignant lesions. *Chest*. 2005;128:704-8.
- ³⁶ Herth FJF, Ernst A, Becker HD. Endobronchial ultrasound guided transbronchial lung biopsy (TBBX) in solitary pulmonary nodules and peripheral lesions. *Eur Respir J*. 2002;20:972-5.
- ³⁷ Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F, McCrory DC. Invasive staging of non-small cell lung cancer. A review of the current evidence. *Chest*. 2003;123 (Supl 1):157-66.
- ³⁸ Pallardó Y, Revert AJ, Castañer E. Actualización en la estadificación del cáncer de pulmón. *Radiología*. 2007;49(2):83-96.
- ³⁹ Kiyono, K, Sone S, Sakai, F. The number and size of normal mediastinal lymph nodes: A postmortem study. *AJR*. 1998;150:771-6.
- ⁴⁰ Gruden JF, Ouanounou S, Tigges S, Norris SD, Klausner TS. Incremental benefit of maximum-intensity-projection images on observer detection of small pulmonary nodules revealed by multidetector CT. *AJR*. 2002;179:149-57.
- ⁴¹ Carlson SK, Bender CE, Classic KL, Zink FE, Quam JP, Ward EM, et al. Benefits and safety of CT fluoroscopy in interventional radiologic procedures. *Radiology*. 2001;209:515-20.
- ⁴² Yokoi K, Kamiya N, Matsuguma H, Machida S, Hirose T, Mori K, et al. Detection of brain metastasis in potentially operable non-small cell lung cancer: a comparison of CT and MRI.

Chest. 1999;115:714-9.

⁴³ Gambhir SS. Molecular imaging of cancer with positron emission tomography. *Nature*. 2002;2:683-93.

⁴⁴ Gilman A. State -of-the-art FDG-PET imaging of lung cancer. *Semin Roentgenol*. 2005;40:143-53.

⁴⁵ Ronald N. The history of positron emission tomography. *Molecular Imaging and Biol*. 2002; 4(1):11-26.

⁴⁶ Ido T, Wan CN, Casella JS. Labeled 2-deoxy-D-glucose analogs: ¹⁸F labeled 2-deoxy-D-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-mannose- and ¹⁴C-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *J Labeled Compds Radiopharmacol*. 1978;14:175-83.

⁴⁷ Hamacher K, Coenen HH, Stöcklin G. Efficient stereospecific synthesis of no-carrier- added-2 [¹⁸F] fluoro-2-deoxy-D-glucose using aminopolyether nucleophilic substitution. *J Nucl Med*. 1986;27:235-38.

⁴⁸ Padgett HC, Schmidt DG, Luxen A, Vida GT, Satyamurthy N, Barrio JR. Computer-controlled radiochemical synthesis: a chemistry process control unit for the automated production of radiopharmaceuticals. *Appl Radiat Isot*. 1989;40:433-5.

⁴⁹ Gallagher BM, Fowler JS, Gutterson NI, MacGregor RR, Wan CN, Wolf AP. Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design: some factors responsible for the biodistribution of [¹⁸F] 2-Deoxy-2-Fluoro-D-Glucose. *J Nucl Med*. 1978;19:1154-61.

⁵⁰ Anger H. Gamma-ray and positron scintillation cameras. *Nucleonics*. 1963;21:56-9.

⁵¹ Ruiz JA, Melgarejo M, Ossola G, Martín R, Ordovas A, Kostvintseva O. Tomógrafos PET. *Rev Esp Med Nuclear*. 2001;20:561-74.

⁵² Robertson JS, Marr RB, Roseblum M, Radeka V, Yamamoto YL. 32-Crystal positron transverse section detector. In: Freedman GS, ed. *Soc Nuclear Med*. 1973; p 142-53.

⁵³ Phelps ME, Hoffman E, Mullani N, Higginns C, Ter-Poggosian M. Design considerations for a

-
- positron emission transaxial tomograph (PET III). IEEE Trans Biomed Eng. 1976; NS23:516-22.
- ⁵⁴ Hoffman E, Phelps M, Mullani N, Higgins C, Ter-poggosian M. Design and performance characteristics of a whole-body transaxial tomograph. J Nucl. Med. 1976;17:493-503.
- ⁵⁵ Schmand M, Eriksson L, Casey ME, Andreaco MS, Melcher C, Wienhard K, et al. Performance results of a new DOI detector block for high resolution PET-LSO research tomograph HRRT. IEEE Trans Nucl Sci. 1998;45:3000-6.
- ⁵⁶ Nester OH, Huang CY. Bismuth germanate: a high-z gamma-ray and charged particle detector. IEEE Trans Nucl Sci. 1975;NS-22:68-73.
- ⁵⁷ Cherry SR, Shao Y, Silverman RW. MicroPET: a high resolution PET scanner for imaging small animals. IEEE Trans Nucl Sci. 1977;44:1161-6.
- ⁵⁸ Schmand M, Dahlom M, Eriksson L. Performance of a LSO/Nal (TI) phoswich detector for a combined PET/SPECT imaging system. J Nucl Med. 1998;39:9P-12P.
- ⁵⁹ Burnham CA, Bradshaw J, Kaufman D, Chesler DA, Brownell GL. Positron source position sensing detector and electronics in United States Patent; Patent number 4, 531, 058; July 23, 1985.
- ⁶⁰ Casey M, Nutt R. A multislice two-dimensional BGO detector system for pet. IEEE Trans Nucl Sci. 1986;NS-33:760-3.
- ⁶¹ Casey M, Nutt R, Douglas TD. Two dimensional photon counting position encoder system and process. U.S. Patents 4, 743, 764 & 4, 749,863; May 10, 1988.
- ⁶² Delbeke D, Martin WH. Positron emission tomography imaging in oncology. Radiol Clin North Am. 2001;39:883-917.
- ⁶³ Service manual AXIS/IRIX Overview. © 1998 Picker International, Inc., Nuclear Medicine Division.
- ⁶⁴ Pieterman RM, van Putten JWG, Meuzelaar JJ, Mooyaart EL, Vaalburg W, Koëter GH et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. N Engl J

Med. 2000;343:254-61.

⁶⁵ Greer KL, Scarfonos C. Data spectrum corporation SPECT phantom user's manual. Data Spectrum Corporation. Manual number ECT/DLX/M. August 1996.

⁶⁶ Coleman RE, Laymon CM, Turkington TG. FDG imaging of lung nodules: A phantom study comparing SPECT, camera-based PET, and dedicated PET. *Radiology*. 1999;210:823-8.

⁶⁷ Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer. Staging. *Chest*. 1977;111:1718-23.

⁶⁸ Fleiss JL. The measurement of interrater agreement. In: Fleiss JL, editor. *Statistical methods for rates and proportions*. New York: John Wiley & Sons; 1981. p 212-36.

⁶⁹ Hernández Aguado Y, Porta Serra M, Miralles M, García Benavides F, Bolúmar F. La cuantificación de la variabilidad en las observaciones clínicas. *Med Clin (Barc)*. 1990;95:424-9.

⁷⁰ Adler I, editor. *Primary Malignant Growths of the Lungs and Bronchi*. New York: Green and Co; 1912.

⁷¹ Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest*. 2003;123 Suppl 1:21S-41S.

⁷² Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer*. 2002;38:99-166.

⁷³ Abrams J, Doyle LA, Aisner J. Staging, prognostic factors, and special considerations in small cell lung cancer. *Semin Oncol*. 1988;15:261-77.

⁷⁴ Osterlind K, Hansen M, Hansen H H, Dombernowsky P. Influence of surgical resection prior to chemotherapy on the long-term results in small cell lung cancer. A study of 150 operable patients. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1986;22:589-93.

⁷⁵ American Cancer Society. *Cancer facts and figures: 2003*. Atlanta; 2003.

⁷⁶ New York Early Lung Cancer Action Project Investigators. CT Screening for Lung Cancer: Diagnoses Resulting from the New York Early Lung Cancer Action Project. *Radiology*. 2007;243:239-49.

-
- ⁷⁷ Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, Midthun DE, Mandrekar SJ, Hillman SL, et al. CT Screening for Lung Cancer: Five-year Prospective Experience. *Radiology*. 2005;235:259-65.
- ⁷⁸ Munden RF, Bruzzi J. Imaging of Non- Small Cell Lung Cancer. *Radiol Clin N Am*. 2005;43: 467-80.
- ⁷⁹ Fry WA, Menck HR, Winchester DP. The national cancer data base report on lung cancer. 1996;77:1947-55.
- ⁸⁰ Dwamena BA, Sonnad S, Angobaldo S, Wahl RL. Metastases from non-small cell lung cancer. Mediastinal staging in the 1990's: meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology*. 1999;213:530-36.
- ⁸¹ Lardinois D, Weder W, Hany TF, Kamel E, Stephan K, Seifert B. Staging of non-small cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med*. 2003;348:2500-7.
- ⁸² Kalf V, Hicks RJ, MacManus MP, Binns DS, McKenzie AF, Ware RE. Clinical impact of (18)F fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with non-small- cell lung cancer: a prospective study. *J Clin Oncol*. 2001;19:111-18.
- ⁸³ Von Haag DW, Follette DM, Roberts PF, Shelton D, Segel LD, Taylor TM. Advantages of positron emission tomography over computed tomography in mediastinal staging of non-small cell lung cancer. *J Surg Res*. 2002;103:160-64.
- ⁸⁴ Gupta NC, Graeber GM, Rogers JS II, Bishop HA. Comparative efficacy of positron emission tomography with FDG computed tomography scanning in preoperative staging of non-small cell lung cancer. *Ann Surg*. 1999;229:286-91.
- ⁸⁵ The American Thoracic Society and the European Respiratory Society. Pretreatment evaluation of non- small- cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:320-32.
- ⁸⁶ Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, Barker J, Detterbeck F. The non invasive staging of non-small cell lung cancer: the guidelines. *Chest*. 2003;123:Suppl 147S-56S.

-
- ⁸⁷ Winer HT, Muram MD. The solitary pulmonary nodule. *Radiology*. 2006;239(1):34-49.
- ⁸⁸ Ladhe S, Paivansalo M, Rainio P. CT for predicting the resectability of lung cancer. A prospective study. *Acta Radiol*. 1991;32:449-54.
- ⁸⁹ Bastarrika G, Cano D, Hernández A, Alonso-Burgos A, González A, Villanueva I, et al. Detección y caracterización del nódulo pulmonar por tomografía computarizada multicorte. *Radiología*. 2007;49(4):237-46.
- ⁹⁰ Shevre P, Steventon R, Deters E, Kison P, Gross M, Wahl R. Oncologic diagnosis with 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose imaging: Dual-head coincidence gamma camera versus positron emission tomographic scanner. *Radiology*. 1998;207:431-37.
- ⁹¹ Kim S, Park C, Han M, Hwang S, Lee C, Pai M. The clinical usefulness of F-18 coincidence PET without attenuation correction and without whole-body scanning mode in pulmonary lesions: comparison with CT, MRI and clinical findings. *Clin Nucl Med*. 1999;24(12):945-54.
- ⁹² Oturai PS, Mortensen J, Enevoldsen H, Eigved A, Backer V, Olesen KP, et al. Gamma-camera ¹⁸F-FDG PET in diagnosis and staging of patients with suspected lung cancer and comparison with dedicated PET. *J Nucl Med*. 2004;45(8):1351-7.
- ⁹³ Zhang H, Tian M, Oriuchi N, Higuchi T, Tanada S, Endo K. Detection of lung cancer with positron coincidence gamma camera using fluorodeoxyglucose in comparison with dedicated PET. *Eur J Radiol*. 2003;47(3):199-205.
- ⁹⁴ Gould M, Maclean C, Kushner W, Rydzak C, Owens D. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions. *JAMA*. 2001;21:914-24.
- ⁹⁵ Weber W, Young C, Abdel-Dayem HM, Sfakianakis G, Weir G, Swaney C. Assessment of pulmonary lesions with ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose positron imaging using coincidence mode gamma cameras. *J Nucl Med*. 1999;40(4):574-8.
- ⁹⁶ Bengel FM, Ziegler SI, Avril N, Weber W, Laubenacher C, Schwaiger M. Whole-body positron emission tomography in clinical oncology: comparison between attenuation-corrected and uncorrected images. *Eur J Nucl Med*. 1997;24:1091-8.

-
- ⁹⁷ Knight SB, Delbeke D, Stewart JR, Sandler MP. Evaluation of pulmonary lesions with FDG-PET. *Chest*. 1996;109:982-8.
- ⁹⁸ Zimny M, Kaiser HJ, Cremerius U, Reinartz P, Schreckenberger M, Sabri O, Buell U. Dual-head gamma camera 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in oncological patients: effects of non-uniform attenuation correction on lesion detection. *Eur J Nucl Med*. 1999;26:818-23.
- ⁹⁹ Kadmas DJ, Christian PE. Comparative evaluation of lesion detectability for 6 PET imaging platforms using a highly reproducible whole-body phantom with ²²Na lesions and localization ROC analysis. *J Nucl Med*. 2002;43:1545-54.
- ¹⁰⁰ Armstrong P. Lung cancer. In: Husband JE, Reznick RH, editors. *Imaging in Oncology*. London: Taylor and Francis; 2004; p 95-125.
- ¹⁰¹ Higashi K, Ueda Y, Seki H, Kokichi Y, Oguchi M, Noguchi T, et al. Fluorine-18-FDG PET imaging is negative in bronchioloalveolar lung carcinoma. *J Nucl Med*. 1998;39:1016-20.
- ¹⁰² Kitamura H, Kameda Y, Nakamura N, Nakatani Y, Inayama Y, Lida M, et al. Proliferative potential and p53 overexpression in precursor and early stage lesions of bronchioloalveolar lung carcinoma. *Am J Pathol*. 1995;147:876-87.
- ¹⁰³ Erasmus JJ, Mc Adams HP, Patz EF, Coleman RE, Ahuja V, Goodman PD. Evaluation of primary pulmonary carcinoid tumors using positron emission tomography with fluorodeoxyglucose. *AJR*. 1998;170:1369-73.
- ¹⁰⁴ Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, Goodman PC, Culhane DK, Coleman RE. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology*. 1999;212:803-9.
- ¹⁰⁵ McKenna RJ, Libshitz HI, Mountain CE, McMurtrey MJ. Roentgenographic evaluation of mediastinal nodes for preoperative assessment in lung cancer. *Chest*. 1985;88:206-10.

-
- ¹⁰⁶ Arita T, Matsumoto T, Kuramitsu T, Kawamura M, Matsunaga N, Sugi K. Is it possible to differentiate malignant mediastinal nodes from benign nodes by size?. *Chest*. 1996;110:1004-8.
- ¹⁰⁷ Arita T, Kuramitsu T, Kawamura M, Matsumoto T, Matsunaga N, Sugi K. Bronchogenic carcinoma: incidence of metastases to normal sized lymph nodes. *Thorax*. 1995;50:1267-9.
- ¹⁰⁸ Valk PE, Pounds TR, Hopkins DM, Haseman MK, Hofer GA, Greiss HB, et al. Staging non-small cell lung cancer by whole-body positron emission tomographic imaging. *Ann Thorac Surg*. 1995;60:1573-82.
- ¹⁰⁹ Roman MR, Rossleigh MA, Walker BM, Dixon J. Staging and managing lung tumours using F-18 FDG coincidence detection. *Clin Nucl Med*. 2001;26(5):383-8
- ¹¹⁰ Hagge RJ, Wong TZ, Coleman RE. Positron Emission Tomography. Brain tumours and lung cancer. In: HA Ziessman editor. *The Radiologic Clinics of North America*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001. p 871-81.
- ¹¹¹ Porte H, SIAT J, Guibert B. Resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer: a multicenter study. *Ann Thorac Surg*. 2001;71:981-5.
- ¹¹² Erasmus JJ, Patz EF, Mc Adams HP, Murray JG, Herndon J, Coleman RE. Evaluation of adrenal masses in patients with bronchogenic carcinoma using F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Am J Roentgenol*. 1997;168:1357-60.
- ¹¹³ Maurea S, Mainolfi C, Bazzicalupo L, Panico MR, Imperato C, Alfano B. Imaging of adrenal tumors using FDG PET: Comparison of benign and malignant lesions. *Am J Roentgenol*. 1999;173:25-9.
- ¹¹⁴ Clain A. Secondary malignant disease of bone. *Br J Cancer*. 1965;19:15-29.