



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS  
"ISMAEL COSÍO VILLEGAS"  
MEDICINA NUCLEAR

**Valor pronóstico de la  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmina en el  
cáncer pulmonar.**

**TESIS**

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

**MEDICO NUCLEAR**

**PRESENTA**

**DR. JÉSUS ANTONIO CRUZ SERAFIN.**

**DR. RENE GARIBAY VIRUES**

**TUTOR**

**MÉXICO, D.F.**

**AGOSTO 2014**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **INDICE**

<b>Título.....</b>	<b>3</b>
<b>Resumen.....</b>	<b>4</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>5</b>
<b>Introducción.....</b>	<b>6</b>
<b>Cáncer pulmonar.....</b>	<b>10</b>
<b>Factores de riesgo.....</b>	<b>12</b>
<b>Etiología.....</b>	<b>13</b>
<b>Anatomía patológica.....</b>	<b>15</b>
<b>Cuadro clínico.....</b>	<b>16</b>
<b>Tipos histológicos.....</b>	<b>19</b>
<b>Estadificación.....</b>	<b>23</b>
<b>Justificación.....</b>	<b>27</b>
<b>Hipótesis.....</b>	<b>28</b>
<b>Objetivos.....</b>	<b>28</b>
<b>Análisis.....</b>	<b>29</b>
<b>Material y métodos.....</b>	<b>30</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>33</b>
<b>Conclusión.....</b>	<b>44</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>46</b>

# **Valor pronóstico de la <sup>99m</sup>Tc-Tetrofosmina en el cáncer pulmonar.**

Dr. Jesús Antonio Cruz Serafín<sup>1</sup>, Dr. Jorge Martín Schalch Ponce de León<sup>2</sup>, Dr. René Garibay Virues<sup>3</sup>, Dr. Luis Alberto Villalvazo Gutiérrez<sup>4</sup>, Dr. Manuel de Jesús Castillejos López<sup>5</sup>, Dra. Luz María Torres Espíndola<sup>6</sup>.

1. Médico residente de tercer año de Medicina Nuclear INER. 2. Jefe del Departamento de Medicina Nuclear INER. 3. Médico Nuclear adscrito del Servicio de Medicina Nuclear INER. 4. Médico Radiólogo adscrito del Servicio de Medicina Nuclear INER 5. Adscrito de la Unidad de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria INER. 6. Adscrita del Laboratorio de Farmacología INP.

## Resumen

**Introducción:** El cáncer pulmonar es la tercera causa de muerte en el mundo se estima que la cifra en 2007 ascendió a 1.3 millones, en México es la cuarta neoplasia más frecuente en varones y la quinta en mujeres teniendo una alta relación con el tabaquismo siendo el adenocarcinoma pulmonar el de mayor incidencia.. La  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmina es un radiofármaco de medicina nuclear que se a utilizado para valorar el metabolismo de algunos tumores entre ellos los de pulmón. Este estudio pretende valorar la relación de las muertes por captación de los tumores pulmonares de tipo epiteliales malignos y la intensidad de captación de  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmina. **Objetivo:** Determinar el valor pronóstico de la captación de  $^{99m}\text{Tc}$ -TTF en el cáncer y adenocarcinoma pulmonar. **Metodología:** Se realizó un estudio observacional, transversal y retrospectivo en los diagnósticos histopatológicos de 123 pacientes con diagnóstico de envió de cáncer pulmonar que cuentan con un SPECT/CT realizado con  $^{99m}\text{Tc}$ -TTF en el periodo de enero a diciembre de 2012. A estos pacientes se les dio seguimiento en los expedientes (archivo general) y en la base de datos de mortalidad del 2012 y 2013 (departamento de bioestadística, admisión hospitalaria y registros médicos del Instituto), mismos que se clasificaron por su captación en leve, moderada e intensa, y se realizó una comparación con prueba de Logrank y el graficados con Curvas de Kaplan-Meier. **Resultados:** De los pacientes con adenocarcinoma 47 fueron hombres y 43 mujeres, 14 se observaron sin captación, 11 con captación leve, 42 moderada y 23 de forma intensa esta población tenía una edad entre 53 y 70 años, con lesiones entre 30 y 62mm en su eje corto y 50 y 90mm en su eje largo. El seguimiento de los pacientes fue dado en meses, encontrando 8 defunciones registradas se observó que la sobrevida era la misma para las diferentes intensidades en la captación del radiofármaco en los primeros 10 meses, posterior a este tiempo la probabilidad de sobre vida para los de captación intensa es del 10% a 24 meses y de 50% para los de captación leve a moderada. **Conclusión:** Se observa que la sobrevida de los pacientes con captación intensa de radiofármaco decrece a partir de los 10 meses, se sugiere brindar seguimiento a dichos diagnósticos.

## Abstract

**Introduction:** Lung cancer is the third leading cause of death worldwide is estimated that the figure in 2007 was 1.3 million, Mexico is the fourth most common male malignancy and the fifth in women having a strong association with smoking being the lung adenocarcinoma was the most frequent .. the  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin is a radiopharmaceutical in nuclear medicine used to assess the metabolism of some tumors including lung. This study aims to assess the relationship of deaths from lung uptake of malignant tumors of epithelial type and intensity of  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin. **Objective:** To determine the prognostic value of  $^{99m}\text{Tc}$ -TTF in cancer and lung adenocarcinoma. **Methods:** An observational, cross-sectional and retrospective study of histopathological diagnoses in 123 patients diagnosed with lung cancer sent to have a SPECT / CT performed with  $^{99m}\text{Tc}$ -TTF in the period January to December 2012 These patients were followed in the records (general file) and the mortality database of 2012 and 2013 (Department of biostatistics, hospital admission and medical records of the Institute), same as classified by uptake into mild, moderate and severe and a comparison with test Logrank and plotted with Kaplan-Meier was performed. **Results:** Of the 47 patients with adenocarcinoma were men and 43 women, 14 were observed without uptake, mild uptake 11, 42 moderate and 23 severe form this population were aged between 53 and 70 years, with lesions between 30 and 62mm in her short, 50 and 90mm on its long axis. Monitoring of patients was given in months, finding eight recorded deaths was observed that survival was the same for the different intensities in tracer uptake in the first 10 months, after this time the likelihood of life for catchment intense is 10% at 24 months and 50% for mild to moderate uptake. **Conclusion:** It is observed that the survival of patients with intense radiopharmaceutical uptake decreases from 10 months, it is suggested to provide follow these diagnoses.

## $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmina ( $^{99m}\text{Tc}$ -TTF).

El Tecnecio 99 metaestable ( $^{99m}\text{Tc}$ ) es un isotopo radioactivo con el que se pueden elaborar varios radiotrazadores (los cuales son moléculas elaboradas a partir de una sustancia unida a un isotopo radioactivo) y se utiliza para evaluar la función de diferentes órganos y sistemas. La  $^{99m}\text{Tc}$ -TTF es un complejo catiónico, lipofilico difosforado, con una estructura bioquímica comprendida por un complejo hexacordinado en forma de octaedro  $\text{Tc}(\text{V})\text{O}_2$  tetrofosmina.<sup>1,2</sup>

$\text{Tc}(\text{V})\text{O}_2[1,2\text{bis}(\text{bis}(2\text{-toxielil})\text{fosfina})\text{-etanol}]_2$ , como se muestra en la figura 1.<sup>3</sup>

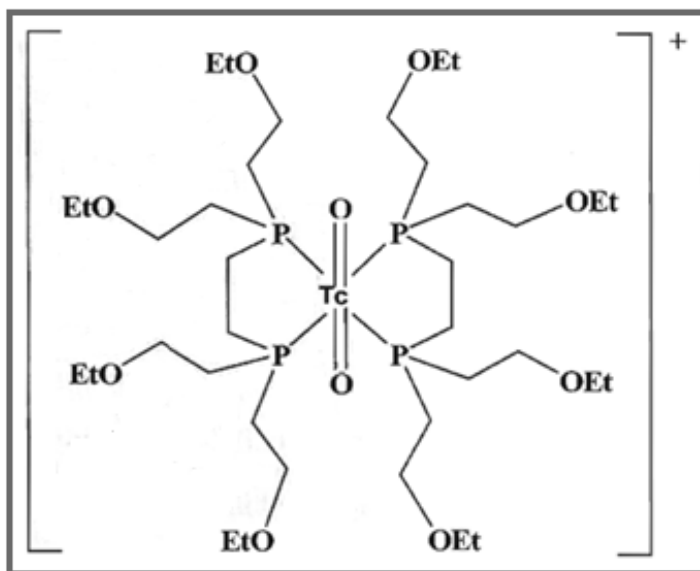


Figura 1. Estructura química de la  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmina<sup>2</sup>

El  $^{99m}\text{Tc}$  tiene una vida media física de seis horas, su forma de decaimiento es por transición isomérica y un pico de energía de 140 KeV, el cual es el ideal para las gammacameras actuales. Su método de producción es por generador de molibdeno 99.

El  $^{99m}\text{Tc}$  al ser un emisor de fotón único (no emite partículas) de baja energía y con vida física y biológica cortas, permite tener una menor exposición de dosis en el paciente y mantener un límite de dosis baja de radiación. Los radiotrazadores marcados con  $^{99m}\text{Tc}$  son utilizados en más del 80% de toda la investigación en la medicina nuclear.

El  $^{99m}\text{Tc}$  se une a una molécula Tetrofosmina para formar el radiofármaco  $^{99m}\text{Tc-TTF}$ . Este radiofármaco se administra de forma intravenosa, presenta una depuración sanguínea rápida (5% en 10 minutos)<sup>4</sup>, es captada en mayor proporción y de forma rápida por glándulas salivales, tiroides, corazón, hígado, bazo y músculos, con una vía de eliminación por intestino y renal<sup>1,5,8</sup>.

La concentración de la  $^{99m}\text{Tc-TTF}$  en la célula se presenta al cruzar la membrana celular y mitocondrial por potenciales negativos transmembrana aumentando así su retención mitocondrial<sup>5</sup>, dada por difusión pasiva, por lo cual se encuentra en estrecha relación con la actividad metabólica celular. La captación de la  $^{99m}\text{Tc-TTF}$  tiene un componente indirecto que esta dado por el flujo sanguíneo y permeabilidad capilar<sup>6</sup>.



Fue desarrollado en 1993 por el inglés Higley y colaboradores como molécula de uso alternativo para estudio de perfusión miocárdica<sup>6</sup>. En estudios posteriores se demostró su utilidad para la búsqueda de neoplasias, así como para predecir la respuesta al tratamiento quimioterapéutico para cáncer de pulmón de células pequeñas y no pequeñas<sup>7</sup>, relacionándolo con la expresión del gen de drogaresistencia y la glicoproteína-P<sup>10</sup>.

Las células tumorales presentan un incremento en la captación de la <sup>99m</sup>Tc-TTF debido al aumento del número mitocondrial<sup>8</sup>.

Los tumores menores de un centímetro de diámetro pueden ser causa de falsos negativos, lo cual está dado por la resolución de la gammacámara, así por una cuenta celular baja, poca vascularidad y un metabolismo bajo. Entre los falsos positivos se encuentran las lesiones benignas en procesos inflamatorios e infecciosos<sup>9</sup>.

La retención celular de la <sup>99m</sup>Tc-TTF depende de la actividad de la glicoproteína-P, por lo tanto la captación depende de la sobreexpresión de dicha proteína, ya que interviene en el lavado del radiotrazador<sup>6</sup>.

Numerosos reportes avalan el uso de la <sup>99m</sup>Tc-TTF en la detección y localización de neoplasias en glándula mamaria, laringe, cerebro, piel, tejido óseo y linfáticos. En pulmón se ha reportado una sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica de 98%, 90% y 97% respectivamente<sup>6</sup>.

Anteriormente se comparó al  $^{201}\text{Tl}$  y al  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi (radiotrazador con farmacocinética similar al  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TTF) en la modalidad de SPECT contra la tomografía computada (CT) y la resonancia magnética (RM), demostrando el  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi mayor exactitud y valor predictivo positivo con respecto a las otras técnicas de imagen para la detección de enfermedad tumoral residual y recurrencia de carcinoma nasofaríngeo<sup>11</sup>. También se ha descrito que el  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TTF tiene ventajas sobre  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi y el  $^{201}\text{Tl}$  debido a que ofrece menos captación de fondo<sup>12</sup>.

Gianfranco y colaboradores documentaron que la  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TTF comparada con la tomografía computada (CT) en pacientes con cáncer de pulmón, tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 97%, en primario pulmonar y una especificidad del 83% para la detección de ganglios mediastinales metastásicos. Contribuyó en la detección de metástasis a distancia siendo las principales cerebro, hueso, hígado y glándulas suprarrenales. Sin embargo, en este estudio las lesiones no eran menores a 12 mm. En la respuesta a tratamiento se observó disminución de la captación del radiofármaco<sup>13</sup>.

Se realizaron dos estudios diferentes utilizando SPECT con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi y  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TTF para determinar el involucro de ganglios mediastinales en cáncer pulmonar, se observó una sensibilidad alta y ser una alternativa al estudio no invasivo, en combinación con la CT y de la RM para estadificar a los pacientes y tratar de evitar la mediastinoscopia<sup>14</sup>. Llegando en los dos estudios a la conclusión que la fusión de imágenes de la SPECT y de la CT pueden brindar la

localización anatómica exacta de los ganglios linfáticos metastásicos y así mejorar la exactitud de estas técnicas de imagen<sup>15</sup>.

Es muy importante conocer si un nódulo pulmonar solitario (NPS) es de etiología benigna o maligna, en lo cual la <sup>99m</sup>Tc-TTF en la modalidad SPECT, puede ser un estudio de imagen complementario de la tomografía computada teniendo una sensibilidad del 91.7%, especificidad del 88%, exactitud diagnóstica del 91%, valor predictivo positivo (VPP) del 96.2% y un valor predictivo negativo (VPN) de 77.4%<sup>15</sup>.

Se han realizado múltiples estudios demostrando la utilidad de la <sup>99m</sup>Tc-TTF para predecir la respuesta a varios quimioterapéuticos en pacientes con cáncer pulmonar, demostrando su mayor eficacia comparándola con <sup>99m</sup>Tc-Sestamibi y <sup>201</sup>Tl,<sup>16</sup> determinando que a menor retención de la <sup>99m</sup>Tc-TTF mayor resistencia a la quimioterapia y a mayor retención implica una favorable respuesta. En estudios in vitro se ha observado que la <sup>99m</sup>Tc-TTF ingresa a las células por un sustrato de glicoproteína-P<sup>17</sup>.

## **Cáncer pulmonar**

El cáncer pulmonar es una de las principales causas de muerte en el mundo. En México es una de las neoplasias malignas más frecuentes por lo que su detección en etapas tempranas tiene una gran importancia y esto se puede lograr a través de un diagnóstico temprano por métodos no invasivos<sup>18</sup>.

El cáncer pulmonar fue considerado hasta mediados del siglo pasado como una enfermedad poco frecuente, a partir de 1930 su frecuencia ha aumentado drásticamente hasta llegar a ser el tumor maligno más frecuente a nivel mundial y en México <sup>18</sup>.

En el mundo se estima que en el 2007 se registraron 1.5 millones de nuevos casos de cáncer pulmonar y el número de muertos ascendió a 1.3 millones. En México es la cuarta neoplasia maligna más frecuente en varones y la quinta en mujeres. Con una incidencia de 2.3 casos por cada 100,000 y una relación hombre/mujer 2:1, aunque en personas mayores de 50 años la relación se acerca a 1:1. El adenocarcinoma representa entre el 35 y 40 % del total de los tumores siendo el tipo histológico más común <sup>20</sup>.

En México durante el 2001, se informaron 6,426 muertes (de varones y 2013 de mujeres) para una tasa 6.4 por cada 100,000 habitantes <sup>20</sup>. Se ha observado un aumento en la incidencia a partir de 1970, particularmente durante 1998 a 2004, periodo en el que se registraron 397,400 muertes por neoplasias malignas; de estas 45,578 correspondieron a cáncer pulmonar, en este lapso la incidencia de cáncer pulmonar aumentó en aproximadamente un 16%.<sup>19</sup>

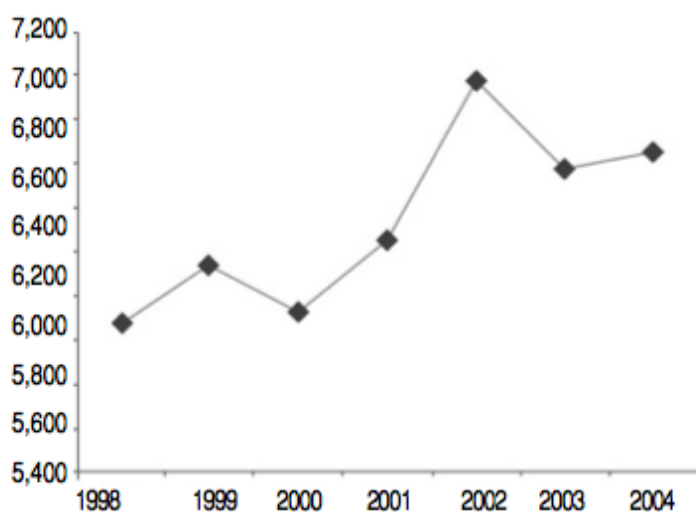


Figura 2. Incidencia de cáncer pulmonar en México, modificado de Meneses-García 2007.

Entre los estados de la república mexicana existen diferencias epidemiológicas, en general las tasas de mortalidad por cáncer pulmonar tienden a ser mayores en los estados del norte que en los del sur <sup>18,19</sup>.

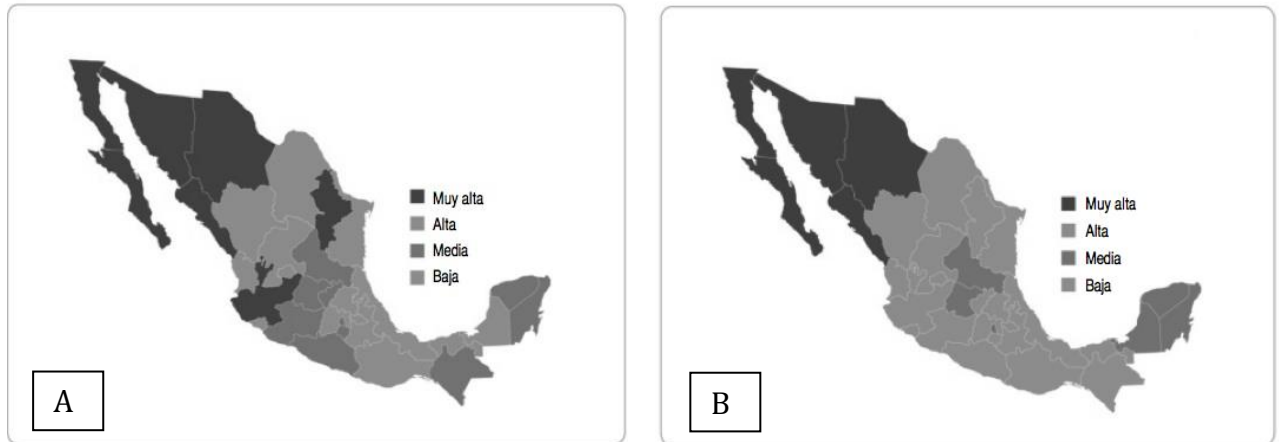


Figura 3. Epidemiología del cáncer pulmonar en México. A mujeres. B hombres, 2007.

### Factores de riesgo

El tabaquismo provoca el 80% de las neoplasias malignas pulmonares, el riesgo relativo entre fumadores alcanza 30%, aunque varía con el tiempo y la intensidad de la exposición. Después de la abstinencia de 10 años, el riesgo relativo a desarrollar cáncer pulmonar se reduce a 50% en comparación con la persistencia en el hábito <sup>18, 21</sup>.

La exposición de asbesto sinergiza el efecto del tabaco, aumenta de forma significativa el riesgo del adenocarcinoma pulmonar en pacientes no fumadores y del cancer de celulas escamosas entre fumadores <sup>20</sup>.

El antecedente familiar directo se acompaña de un riesgo relativo de 2.4. Algunas características genéticas favorecen la aparición de carcinomas; los valores de actividad elevada del citocromo P-450 y de la enzima hidroxilasa de arilcarbohidratos se relaciona con mayor probabilidad de adquirir el hábito de fumar, mayor riesgo de cáncer pulmonar y mayores tasas de mortalidad. También se ha vinculado la deficiencia de glutatión transferasa, una enzima que inactiva carcinógenos<sup>20</sup>. Además se han descrito desequilibrios cromosómicos que implican pérdidas de genes supresores<sup>18,20</sup>.

## **Etiología**

Pueden ocurrir mutaciones, pérdida de células heterocigotas y promover la metilación de estas, así como cambios globales de transcripción (ej. inflamación y apoptosis patológicas). Estos cambios pueden persistir por mucho tiempo y eventualmente ir favoreciendo la activación de caminos aberrantes de la función celular (proliferación no regulada y apoptosis) para producir cambios premalignos, incluyendo displasias y parches clonales, adicionalmente pueden resultar cambios en la angiogénesis, invasión en estadios tempranos, avanzados y metástasis, esto se refiere a muchos cambios moleculares desde estadios tempranos hasta en enfermedades avanzadas<sup>22</sup>.

Las lesiones premalignas contienen clones y subclones que pueden involucrar la pérdida heterocigota de las células pulmonares, inestabilidad microsatelital y mutaciones (ej. factor de crecimiento epidermoide) <sup>22</sup>.

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por epidermal growth factor receptor) pertenece a una familia de cuatro receptores localizados en la superficie celular que tienen actividad de tirosin cinasa (TK), a saber:

- ErbB1 (EGFR, HER1).
- ErbB2 (HER2/neu).
- ErbB3 (HER3).
- ErbB4 (HER4).

Las mutaciones en EGFR se identifican en 51% de los pacientes no fumadores y sólo en 10% de los fumadores. El EGFR se sobreexpresa en 50% de los cánceres pulmonares. Las mutaciones en los axones 18, 19, 20 y 21 del gen corresponden al dominio de cinasa de tirosina y se relacionan con una mejor respuesta al tratamiento con inhibidores de tirosin cinasa del EGFR, sobre todo las deleciones del axón 19 y la mutación puntual L858R del axón 21; mientras que la mutación T790M del axón 20 es reportada de resistencia a dichos inhibidores. La determinación de estas alteraciones genéticas es adecuada y recomendable para la selección de pacientes candidatos para terapia molecular, con un pronóstico significativamente mejor<sup>23</sup>.

## **Anatomía patológica**

Hace algunos años el carcinoma epidermoide fue el tipo histológico más común, aunque ahora el adenocarcinoma representa entre 35 y 40% del total de los tumores; el carcinoma epidermoide lo sigue en frecuencia en este tipo de padecimientos y da cuenta de 25 a 30% de los casos; le sigue el carcinoma de células pequeñas que representa entre 15 y 18% de los casos, para finalizar con el carcinoma de células grandes, que abarca entre 8 y 10% del total de padecimientos. En 10% de los casos es posible encontrar dos tipos histológicos coexistentes.

Entre los tumores menos frecuentes se encuentran el tumor carcinoide, el carcinoma adenoideoquístico, el carcinoma mucoepidermoide, el mesotelioma, el carcinosarcoma, el blastoma pulmonar, así como una gran variedad de tumores secundarios y no clasificables.

El cáncer es más común en el pulmón derecho y en los lóbulos superiores. Existe riesgo significativo de un segundo tumor primario sincrónico (1-7%) o metacrónico (10%). El carcinoma de células escamosas suele localizarse en bronquios proximales. Causa obstrucción, atelectasia y neumonía. De mayor incidencia en varones y tiende a metastizar en ganglios linfáticos hiliares y mediastínicos. Con frecuencia, el adenocarcinoma se localiza en la periferia del pulmón, desde donde invade con facilidad la pleura adyacente. Suele presentarse en mujeres. Se origina



en las glándulas mucosas, el epitelio de bronquios o bronquiolos. Además, se asocia a zonas de fibrosis por afecciones antiguas. Tiene gran capacidad metastásica y etapa por etapa se acompaña de un peor pronóstico que el carcinoma epidermoide. La variedad bronquioloalveolar puede presentarse como un nódulo periférico o como una enfermedad multifocal. Tiene un comportamiento variable, desde metástasis tardías y evolución prolongada hasta una forma neumónica que progresa con celeridad<sup>20</sup>.

## **Cuadro clínico**

Algunos pacientes se presentan con un nódulo pulmonar solitario asintomático. Consiste en una lesión única, redonda u ovalada, menor de 3 cm de diámetro, rodeada por tejido pulmonar, libre de cavitación o infiltrados pulmonares asociados. Entre 15 y 50% de estas, son lesiones malignas primarias. El diagnóstico diferencial incluye afecciones benignas como hamartomas, granulomas, fístula arteriovenosa, infarto pulmonar y tumores benignos (fibroma, quiste broncogénico, secuestros broncopulmonares, hemangioma esclerosante y ganglios linfáticos intrapulmonares)<sup>18,20</sup>.

En un paciente de 50 años de edad, la posibilidad de que un NPS sea maligno alcanza 50%; en uno menor de 36 años es de 1%. Un nódulo que muestra calcificación punteada difusa o laminar o un foco central de calcificación sugiere benignidad<sup>18</sup>. Si la calcificación es mínima o se sitúa en forma excéntrica, no

puede descartarse su condición maligna. En la mayoría de las lesiones, el volumen radiográfico se duplica entre los 37 y 465 días (una lesión esférica duplica su volumen cuando su diámetro aumenta 25%). Si la evaluación retrospectiva del volumen de una lesión no muestra aumento durante dos años, puede considerarse benigna. Los bordes redondeados y lisos se asocian con lesiones malignas en 20% de las veces; el borde irregular alcanza una malignidad de 33%; los bordes espiculados tienen un riesgo de 83% y los bordes multiespiculados (o con forma de corona radiada) están asociados con un proceso maligno en 93% de los casos. Si el diámetro es menor de 1.5 cm, sugiere naturaleza benigna; por el contrario, un diámetro mayor de ese límite, malignidad. Sin embargo, ningún factor aislado es suficientemente patognomónico como para distinguir de forma segura malignidad de benignidad<sup>18, 20</sup>.

Fletcher y colaboradores encontraron que la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) con <sup>18</sup>F-FDG clasifica correctamente al 58% de los nódulos benignos que erróneamente se habían caracterizado como malignos por CT. Del 25% de los nódulos clasificados como indeterminados por CT, la PET sólo clasificó 1%, debido a que la PET <sup>18</sup>F-FDG evalúa metabolismo proporcionándole una mayor especificidad<sup>24</sup>.

El cultivo de esputo en búsqueda de hongos y micobacterias puede contribuir al diagnóstico. La citología seriada de tres muestras es diagnóstica en el 20% de los casos de malignidad. La exactitud diagnóstica de la aspiración transtorácica con aguja puede ser superior a 70%, aunque un resultado negativo no descarta

enfermedad maligna. Una biopsia con aguja o la cuidadosa observación en radiografías seriadas por al menos dos años es aceptable. Ante cualquier indicio de crecimiento se sugiere realizar toracotomía <sup>20</sup>.

Las manifestaciones surgen del tumor primario, la enfermedad metastásica o de síndromes paraneoplásicos <sup>18, 20</sup>. Los síntomas del tumor primario están presentes en un cuarto de los casos. Los tumores ubicados en el centro se presentan con tos, disnea, infecciones pulmonares recurrentes, hemoptisis o estridor, pero el compromiso de estructuras mediastínicas puede causar signos de disfunción de los nervios vago, frénico y laríngeo recurrente. El resultado es disfagia, parálisis diafragmática y disfonía. Las lesiones periféricas se manifiestan con frecuencia con dolor pleurítico, disnea o derrame pleural <sup>20</sup>.

En un tercio de los casos, suelen presentarse manifestaciones derivadas de enfermedad metastásica; las localizaciones comunes incluyen glándulas suprarrenales, hígado, hueso, pulmón y cerebro. Por su parte, entre las manifestaciones se reconocen dolor en el flanco por metástasis suprarrenales, dolor óseo y alteraciones neurológicas. El 34% de los pacientes se presenta con manifestaciones sistémicas e inespecíficas de enfermedad, como pérdida ponderal, anorexia, malestar general y astenia. Entre 10 y 20% de los individuos desarrolla síndromes paraneoplásicos; estos padecimientos se manifiestan en especial en pacientes con cáncer de células pequeñas. Los síndromes más comunes incluyen osteoartropatía hipertrófica pulmonar, secreción inapropiada de hormona antidiurética e hipercalcemia. También ocurren síndromes neurológicos y

miopáticos. Las neuromiopatías alcanzan al 16% de pacientes con todas las variedades histopatológicas.

## **Tipos histológicos.**

El cáncer pulmonar es una neoplasia maligna que se desarrolla a partir de células pulmonares y bronquiales. Existen dos categorías del cáncer pulmonar clínicamente importantes, considerando el origen y el comportamiento celular.

Clasificación histológica de tumores pulmonares por la OMS:

- Tumores epiteliales malignos.
- Tumores epiteliales benignos.
- Tumores linfoproliferativos.
- Tumores misceláneos.

Los tumores epiteliales benignos y malignos representan el 90-95% de los tumores pulmonares, los linfoproliferativos 5% y los miscelánea de 2-5%.

De los tumores epiteliales malignos, tabla 1, los de mayor incidencia son el carcinoma de células escamosas, carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma y el carcinoma de células grandes (broncogénicos). Este grupo tiene un sistema de estadiaje y terapia similar. Además se adicionan las lesiones

pre malignas como son la displasia escamosa, carcinoma en situ (bronquioloalveolar) y la hiperplasia adenomatosa atípica.

- a) El adenocarcinoma es el subtipo histológico más predominante. La subclasificación de estas lesiones fue difícil. Unos de los más grandes problemas con el adenocarcinoma de pulmón, es la frecuente heterogeneidad histológica que presenta. Se subdivide en adenocarcinoma in situ, mínimamente invasivo, de predominio lepidico, de predominio invasivo no mucinoso e invasivo mucinoso.
- b) Carcinoma de células pequeñas: generalmente células menores que el diámetro de un linfocito, cromatina granular, alto grado de mitosis, mayor de 11x10 CSF, áreas de necrosis.
- c) El carcinoma de células escamosas se subdivide en papilar, de células claras y basaloide.
- d) Células Grandes.

Las variantes del tumor carcinoide son el típico y el atípico. Estos expresan/sobreexpresan receptores de somatostatina, por lo que está indicado el uso de  $^{68}\text{Ga}$ -PET/CT DOTATOC o gammagrafía  $^{111}\text{In}$ -octreotido. La captación de este tipo histológico es inversamente proporcional al incremento de del Ki67, por lo tanto con valores mayores de Ki67 el  $^{18}\text{F}$ -DFG PET/CT es de utilidad,<sup>25</sup>.

## Histologic classification of lung cancer<sup>a</sup>

- **Preinvasive lesions**
  - Squamous dysplasia/carcinoma in situ (CIS)
  - Atypical adenomatous hyperplasia (AAH)
  - Adenocarcinoma in situ (AIS) (nonmucinous, mucinous, or mixed nonmucinous/mucinous)
  - Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH)
- **Squamous cell carcinoma**
  - Variants
    - Papillary
    - Clear cell
    - Small cell (probably should be discontinued)
    - Basaloid
- **Small cell carcinoma**
  - Combined small cell carcinoma
- **Adenocarcinoma**
  - Minimally invasive adenocarcinoma (MIA) (≤3 cm lepidic predominant tumor with ≤5 mm invasion)
    - nonmucinous mucinous, mixed mucinous/nonmucinous
  - Invasive adenocarcinoma
    - Lepidic predominant (formerly nonmucinous bronchioloalveolar carcinoma (BAC) pattern, with >5 mm invasion)
    - Acinar predominant
    - Papillary predominant
    - Micropapillary predominant
    - Solid predominant with mucin
  - Variants of invasive adenocarcinoma
    - Invasive mucinous adenocarcinoma (formerly mucinous BAC)
    - Colloid
    - Fetal (low and high grade)
    - Enteric
- **Large cell carcinoma**
  - Variants
  - Large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC)
    - Combined LCNEC
  - Basaloid carcinoma
  - Lymphoepithelioma-like carcinoma

- Clear cell carcinoma
- Large cell carcinoma with rhabdoid phenotype
- **Adenosquamous carcinoma**
- **Sarcomatoid carcinomas**
  - Pleomorphic carcinoma
  - Spindle cell carcinoma
  - Giant cell carcinoma
  - Carcinosarcoma
  - Pulmonary blastoma
  - Other
- **Carcinoid tumor**
  - Typical carcinoid (TC)
  - Atypical carcinoid (AC)
- **Carcinomas of salivary gland type**
  - Mucoepidermoid carcinoma
  - Adenoid cystic carcinoma
  - Epimyoeplithelial carcinoma

<sup>a</sup> Modified from the 2004 WHO Classification<sup>9</sup> and the 2011 IASLC/ATS/ERS Classification of Lung Adenocarcinoma.<sup>10</sup> This classification primarily addresses histology in resected specimens.



**Table 1**  
**Proposed IASLC/ATS/ERS classification for small biopsies/cytology**

<b>2004 WHO Classification</b>	<b>Small Biopsy/Cytology: IASLC/ATS/ERS</b>
Adenocarcinoma Mixed subtype Acinar Papillary Solid	Morphologic adenocarcinoma patterns clearly present: Adenocarcinoma, describe identifiable patterns present (including micropapillary pattern not included in 2004 WHO classification) If pure lepidic growth: mention an invasive component cannot be excluded in this small specimen
No 2004 WHO counterpart: most are solid adenocarcinomas	Morphologic adenocarcinoma patterns not present (supported by special stains): Non-small cell carcinoma, favor adenocarcinoma
BAC (nonmucinous)	Adenocarcinoma with lepidic pattern (if pure, add note: an invasive component cannot be excluded)
BAC (mucinous)	Mucinous adenocarcinoma (describe patterns present)
Fetal	Adenocarcinoma with fetal pattern
Mucinous (colloid)	Adenocarcinoma with colloid pattern
Signet ring	Adenocarcinoma with (describe patterns present) and signet ring features
Clear cell	Adenocarcinoma with (describe patterns present) and clear cell features
Squamous Cell Carcinoma Papillary Clear cell Small cell Basaloid	Morphologic squamous cell patterns clearly present: Squamous cell carcinoma
No 2004 WHO counterpart	Morphologic squamous cell patterns not present (supported by stains): Non-small cell carcinoma, favor squamous cell carcinoma
Small cell carcinoma	Small cell carcinoma
Large cell carcinoma	Non-small cell carcinoma, not otherwise specified (NOS)
LCNEC	Non-small cell carcinoma with NE morphology (positive NE markers), possible LCNEC
Large cell carcinoma with NE morphology	Non-small cell carcinoma with NE morphology (negative NE markers): see comment Comment: This is a non-small cell carcinoma in which LCNEC is suspected, but stains failed to show NE differentiation
Adenosquamous carcinoma	Morphologic squamous cell and adenocarcinoma patterns present: Non-small cell carcinoma, NOS (comment that glandular and squamous components are present) Comment: this could represent adenosquamous carcinoma
No counterpart in 2004 WHO classification	Morphologic squamous cell or adenocarcinoma patterns not present but immunostains favor separate favor glandular and adenocarcinoma component Non-small cell carcinoma, NOS (specify the results of the immunohistochemical stains and the interpretation) Comment: this could represent adenosquamous carcinoma
Sarcomatoid carcinoma	Poorly differentiated NSCLC with spindle or giant cell carcinoma (mention if adenocarcinoma or squamous carcinoma are present)

From Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. The new IASLC/ATS/ERS international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification. *J Thorac Oncol* 2011;6:247.

## **Estadificación**

La CT es la técnica de imagen más utilizada en la estadificación de los pacientes con cáncer de pulmón, sobre todo para la evaluación de los ganglios mediastinales. Sin embargo, al comparar su desempeño con el del método estándar (mediastinoscopia), no es muy alentador (sensibilidad 71%, especificidad 87.7%, certeza global 82.1%). La limitante principal de la CT es que se basa únicamente en criterios morfológicos, está limitada para el diagnóstico de infiltración tumoral en ganglios de tamaño normal y en la detección de enfermedad postratamiento.

La PET proporciona información funcional, permite identificar células activas metabólicamente y es una técnica de imagen utilizada principalmente en la evaluación de pacientes oncológicos.

La PET se ha convertido en una importante herramienta en la evaluación del cáncer de pulmón debido a su alta sensibilidad para identificar metástasis ganglionares (sensibilidad 83%, especificidad 79%-100%) y a distancia.



La PET/CT con <sup>18</sup>F-FDG está indicada para:

- La evaluación de la extensión intratorácica, resecabilidad del tumor y pronóstico.
- Valoración ganglionar.
- Evaluación de recurrencia.
- Valorar la respuesta al tratamiento <sup>25</sup>.

Tolosa y colaboradores compararon la exactitud diagnóstica de la CT, ecografía endoscópica y PET en la estadificación mediastínica de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico. La CT mostró sensibilidad del 57% y especificidad del 82%, la ecografía 78 y 71% respectivamente y la PET sensibilidad del 84% y especificidad del 89% <sup>25</sup>.

Estadio	TNM	Descripción
Carcinoma oculto	TX, N0, M0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TX. No se puede evaluar el tumor primario, o el tumor se prueba mediante la presencia de células malignas en el esputo o lavados bronquiales, pero sin visualización mediante imagenología o broncoscopia.</li> <li>• N0. No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales.</li> <li>• M0. No hay metástasis a distancia.</li> </ul>
0	Tis, N0, M0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tis. Carcinoma in situ.</li> <li>• N0. No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales.</li> <li>• M0. No hay metástasis a distancia.</li> </ul>
IA	T1a, N0, M0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T1a. Tumor ≤ 2 cm en su dimensión mayor, rodeado de pleura pulmonar o visceral, sin prueba broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobular (p. ej., no el bronquio principal).</li> <li>• N0. No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales.</li> <li>• M0. No hay metástasis a distancia.</li> </ul>
	T1b, N0, M0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T1b. Tumor &gt; 2 pero ≤ 3 cm en su dimensión mayor, rodeado de pleura pulmonar o visceral, sin prueba broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobular (p.ej., no el bronquio principal).</li> <li>• N0. No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales.</li> <li>• M0. No hay metástasis a distancia.</li> </ul>
IB	T2a, N0, M0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T2a. Tumor &gt; 3 pero ≤ 5 cm en su dimensión mayor, o tumor con cualquiera de las características siguientes: compromiso del bronquio principal, ≥ 2 cm distal de la carina; invade la pleura visceral (PL1 o PL2); o se relaciona con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hilar, pero no compromete todo el pulmón.</li> <li>• N0. No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales.</li> <li>• M0. No hay metástasis a distancia.</li> </ul>

IIA	T2b, N0, M0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T2b. Tumor &gt; 5 pero ≤ 7 cm en su dimensión mayor, o tumor con cualquiera de las características siguientes: compromiso del bronquio principal, ≥ 2 cm distal de la carina; invade la pleura visceral (PL1 o PL2); o se relaciona con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hiliar, pero no compromete todo el pulmón.</li> <li>• N0. No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales.</li> <li>• M0. No hay metástasis a distancia.</li> </ul>
	T1a, N1, M0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T1a. Tumor ≤ 2 cm en su dimensión mayor, rodeado de pleura pulmonar o visceral, sin prueba broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobular (p. ej., no el bronquio principal).</li> <li>• N1. Metástasis en los ganglios linfáticos e intrapulmonares peribronquiales homolaterales o hiliares homolaterales; incluso compromiso por extensión directa.</li> <li>• M0. No hay metástasis a distancia.</li> </ul>
	T1b, N1, M0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T1b. Tumor &gt; 2 pero ≤ 3 cm en su dimensión mayor, rodeado de pleura pulmonar o visceral, sin prueba broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobular (p. ej., no el bronquio principal).</li> <li>• N1. Metástasis en los ganglios linfáticos e intrapulmonares peribronquiales homolaterales o hiliares homolaterales; incluso compromiso por extensión directa.</li> <li>• M0. No hay metástasis a distancia.</li> </ul>
	T2a, N1, M0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T2a. Tumor &gt; 3 pero ≤ 5 cm en su dimensión mayor, o tumor con cualquiera de las características siguientes: compromiso del bronquio principal, ≥ 2 cm distal de la carina; invade la pleura visceral (PL1 o PL2); o se relaciona con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hiliar, pero no compromete todo el pulmón.</li> <li>• N1. Metástasis en los ganglios linfáticos e intrapulmonares peribronquiales homolaterales o hiliares homolaterales; incluso compromiso por extensión directa.</li> <li>• M0. No hay metástasis a distancia.</li> </ul>
IIB	T2b, N1, M0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T2b. Tumor &gt; 5 pero ≤ 7 cm en su dimensión mayor, o tumor con cualquiera de las características siguientes: compromiso del bronquio principal, ≥ 2 cm distal de la carina; invade la pleura visceral (PL1 o PL2); o se relaciona con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hiliar, pero no compromete todo el pulmón.</li> <li>• N1. Metástasis en los ganglios linfáticos e intrapulmonares peribronquiales homolaterales o hiliares homolaterales; incluso compromiso por extensión directa.</li> <li>• M0. No hay metástasis a distancia.</li> </ul>
	T3, N0, M0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T3. Tumor &gt; 7 cm o tumor que invade de forma directa cualquiera de los siguientes: pared del tórax, pleura parietal (PL3) (incluso tumores del surco superior), diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica o pericardio parietal; o tumor en el bronquio principal (&lt; 2 cm distal a la carina pero sin compromiso de la carina); o se relaciona con atelectasia o neumonitis obstructiva de todo el pulmón o nódulo(s) tumoral(es) separado(s) en el mismo lóbulo.</li> <li>• N0. No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales.</li> <li>• M0. No hay metástasis a distancia.</li> </ul>
	T1a, N2, M0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T1a. Tumor ≤ 2 cm en su dimensión mayor, rodeado de pleura pulmonar o visceral, sin prueba broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobular (p. ej., no el bronquio principal).</li> <li>• N2. Metástasis en el (los) ganglio(s) linfático(s) mediastínico(s) homolateral(es) o subcarinal(es).</li> <li>• M0. No hay metástasis a distancia.</li> </ul>
	T1b, N2, M0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T1b. Tumor &gt; 2 pero ≤ 3 cm en su dimensión mayor, rodeado de pleura pulmonar o visceral, sin prueba broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobular (p. ej., no el bronquio principal).</li> <li>• N2. Metástasis en el (los) ganglio(s) linfático(s) mediastínico(s) homolateral(es) o subcarinal(es).</li> <li>• M0. No hay metástasis a distancia.</li> </ul>
	T2a, N2, M0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T2a. Tumor &gt; 3 pero ≤ 5 cm en su dimensión mayor, o tumor con cualquiera de las características siguientes: compromiso del bronquio principal, ≥ 2 cm distal de la carina; invade la pleura visceral (PL1 o PL2); o se relaciona con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hiliar, pero no compromete todo el pulmón.</li> <li>• N2. Metástasis en el (los) ganglio(s) linfático(s) mediastínico(s) homolateral(es) o subcarinal(es).</li> <li>• M0. No hay metástasis a distancia.</li> </ul>
	T2b, N2, M0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T2b. Tumor &gt; 5 pero ≤ 7 cm en su dimensión mayor, o tumor con cualquiera de las características siguientes: compromiso del bronquio principal, ≥ 2 cm distal de la carina; invade la pleura visceral (PL1 o PL2); o se relaciona con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hiliar, pero no compromete todo el pulmón.</li> <li>• N2. Metástasis en el (los) ganglio(s) linfático(s) mediastínico(s) homolateral(es) o subcarinal(es).</li> <li>• M0. No hay metástasis a distancia.</li> </ul>
	T1a, N3, M0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T1a. Tumor ≤ 2 cm en su dimensión mayor, rodeado de pleura pulmonar o visceral, sin prueba broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobular (p. ej., no el bronquio principal).</li> <li>• N3. Metástasis en el (los) ganglio(s) linfático(s) mediastínico(s) contralateral(es), hiliar(es) contralateral(es), escaleno(s) homolateral(es) o supraclavicular(es).</li> <li>• M0. No hay metástasis a distancia.</li> </ul>
	T1b, N3, M0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T1b. Tumor &gt; 2 pero ≤ 3 cm en su dimensión mayor, rodeado de pleura pulmonar o visceral, sin prueba broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobular (p. ej., no el bronquio principal).</li> <li>• N3. Metástasis en el (los) ganglio(s) linfático(s) mediastínico(s) contralateral(es), hiliar(es) contralateral(es), escaleno(s) homolateral(es) o supraclavicular(es).</li> <li>• M0. No hay metástasis a distancia.</li> </ul>



(Continúa...)

IIIB	T2a, N3, M0	<ul style="list-style-type: none"><li>• T2a. Tumor &gt; 3 pero ≤ 5 cm o tumor con cualquiera de las características siguientes: compromiso del bronquio principal, ≥ 2 cm distal de la carina; invade la pleura visceral (PL1 o PL2); o se relaciona con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hilar, pero no compromete todo el pulmón.</li><li>• N3. Metástasis en el (los) ganglio(s) linfático(s) mediastínico(s) contralateral(es), hilar(es) contralateral(es), escaleno(s) homolateral(es) o supraclavicular(es).</li><li>• M0. No hay metástasis a distancia.</li></ul>
	T2b, N3, M0	<ul style="list-style-type: none"><li>• T2b. Tumor &gt; 5 pero ≤ 7 cm o tumor con cualquiera de las características siguientes: compromiso del bronquio principal, ≥ 2 cm distal de la carina; invade la pleura visceral (PL1 o PL2); o se relaciona con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hilar, pero no compromete todo el pulmón.</li><li>• N3. Metástasis en el (los) ganglio(s) linfático(s) mediastínico(s) contralateral(es), hilar(es) contralateral(es), escaleno(s) homolateral(es) o supraclavicular(es).</li><li>• M0. No hay metástasis a distancia.</li></ul>
	T3, N3, M0	<ul style="list-style-type: none"><li>• T3. Tumor &gt; 7 cm o que invade cualquiera de los siguientes: pared torácica pleural parietal (PL3) (incluso tumores del surco superior), diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica o pericardio parietal; o tumores en el bronquio principal (&lt; 2 cm distal a la carina pero sin compromiso de la carina); o se relaciona con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hilar, pero no compromete todo el pulmón.</li><li>• N3. Metástasis en el (los) ganglio(s) linfático(s) mediastínico(s) contralateral(es), hilar(es) contralateral(es), escaleno(s) homolateral(es) o supraclavicular(es).</li><li>• M0. No hay metástasis a distancia.</li></ul>
	T4, N2, M0	<ul style="list-style-type: none"><li>• T4. Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de los siguientes: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral, carina, o nódulo(s) tumorales separados en un lóbulo homolateral separado.</li><li>• N2. Metástasis en el (los) ganglio(s) linfáticos mediastínico(s) homolateral(es) o subcarinal(es).</li><li>• M0. No hay metástasis a distancia.</li></ul>
	T4, N3, M0	<ul style="list-style-type: none"><li>• T4. Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de los siguientes: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral, carina, o nódulo(s) tumoral(es) separado(s) en un lóbulo homolateral diferente.</li><li>• N3. Metástasis en el (los) ganglio(s) linfático(s) mediastínico(s) contralateral(es), hilar(es) contralateral(es), escaleno(s) homolateral(es) o supraclavicular(es).</li><li>• M0. No hay metástasis a distancia.</li></ul>
IV	Cualquier T, cualquier N, M1a o cualquier T, cualquier N, M1b	<ul style="list-style-type: none"><li>• TX. No se puede evaluar el tumor primario, o se confirmó el tumor por la presencia de células malignas en el esputo o en un lavado bronquial, pero no se observó mediante imagenología o broncoscopia.</li><li>• T0. No hay prueba de tumor primario.</li><li>• Tis. Carcinoma in situ.</li><li>• T1. Tumor ≤ 3 cm en su dimensión mayor, rodeado de pleura pulmonar o visceral, sin prueba broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobular (p. ej., no el bronquio principal).</li><li>• T2. Tumor &gt; 3 cm pero ≤ 7 cm en su dimensión mayor; o tumor con cualquiera de las características siguientes (tumores T2 con estas características se clasifican en T2a si son ≤ 5 cm): compromiso del bronquio principal, ≥ 2 cm distal de la carina; invade la pleura visceral (PL1 o PL2); o se relaciona con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hilar, pero no compromete todo el pulmón.</li><li>• T3. Tumor &gt; 7 cm o que invade cualquiera de los siguientes: pared torácica pleural parietal (PL3) (incluso tumores del surco superior), diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica o pericardio parietal; o tumor en el bronquio principal (≥ 2 cm distal de la carina, pero no compromete la carina); o invade la pleura visceral (PL1 o PL2); o se relaciona con atelectasia o neumonitis obstructiva de todo el pulmón o nódulo(s) tumoral(es) separado(s) en el mismo lóbulo.</li><li>• T4. Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de los siguientes: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral, carina o nódulo(s) tumoral(es) separado(s) en un lóbulo homolateral diferente.</li><li>• NX. No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.</li><li>• N0. No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales.</li><li>• N1. Metástasis a los ganglios linfáticos e intrapulmonares peribronquiales homolaterales o hiliares homolaterales; incluso compromiso por extensión directa.</li><li>• N2. Metástasis en el (los) ganglio(s) linfático(s) mediastínico(s) homolateral(es) o subcarinal(es).</li><li>• N3. Metástasis en el (los) ganglio(s) linfático(s) mediastínico(s) contralateral(es), hilar(es) contralateral(es), escaleno(s) homolateral(es) o supraclavicular(es).</li><li>• M0. No hay metástasis a distancia.</li><li>• M1. Metástasis a distancia.</li><li>• M1a. Nódulo(s) tumoral(es) separado(s) en un tumor lobular contralateral con nódulos pleurales o derrame pleural (o pericárdico) neoplásico.</li><li>• M1b. Metástasis a distancia (en órganos extratorácicos).</li></ul>

## Justificación

El cáncer pulmonar es la neoplasia maligna con mayor incidencia en el mundo, se estima que en el 2007 se registraron 1.5 millones de nuevos casos y el número de muertos ascendió a 1.3 millones. En México es la cuarta neoplasia maligna más frecuente en varones y la quinta en mujeres. Con una incidencia de 2.3 casos por cada 100,000. El adenocarcinoma representa entre el 35 y 40% del total de los tumores siendo el tipo histológico más común<sup>20</sup>.

La CT de tórax es el método no invasivo más utilizado para el estadiaje. Pero la limitante es que el criterio utilizado sólo se basa en el tamaño del tumor.

Medicina Nuclear ha utilizado ampliamente la PET con <sup>18</sup>F-FDG para estadiaje y seguimiento, este último especialmente cuando hay cambios postquirúrgicos que por CT no son del todo valorables. Posteriormente se ha utilizado como alternativa la SPECT con <sup>99m</sup>Tc-TTF con buenos resultados. Con el advenimiento de los equipos híbridos SPECT/CT, ha mejorado la precisión diagnóstica<sup>26</sup>.

En un estudio donde se evaluó la afección del cáncer pulmonar en mediastino con <sup>99m</sup>Tc-Sestamibi marcado (similar a la <sup>99m</sup>Tc-TTF) donde se evaluaron a 47 pacientes, se determinó una sensibilidad del 91% y una especificidad del 84%<sup>26</sup>.

En un estudio se compararon lesiones benignas y malignas con <sup>18</sup>F-FDG-PET, se obtuvo una sensibilidad de 98.5%, especificidad del 92%, valor predictivo positivo

(VPP) del 89.3% y un valor predictivo negativo (VPN) del 100%. Cuando se usa un equipo híbrido PET/CT, la sensibilidad es del 100%, la especificidad del 98%, el VPP del 97% y el VPN del 100%<sup>25</sup>.

## **Hipótesis**

A mayor intensidad de la captación de  $^{99m}\text{Tc}$ -TTF en el cáncer pulmonar existe mayor mortalidad.

El valor pronóstico en la mortalidad de la captación de la  $^{99m}\text{Tc}$  -TTF en adenocarcinoma es igual que en el resto de los tumores pulmonares.

## **Objetivos**

Determinar el valor pronóstico de la captación de  $^{99m}\text{Tc}$ -TTF en el cáncer pulmonar.

## **Objetivos específicos**

Determinar el valor pronóstico de la captación de  $^{99m}\text{Tc}$ -TTF en el adenocarcinoma pulmonar.

## **Análisis**

Se realizó comparación con prueba de Logrank. Se basa en la diferencia entre los casos observados (ej.: fallecidos reales) y los casos esperados si no existiera diferencia entre los grupos de estudio. Si el valor de la diferencia es pequeño, no hay razones para pensar que existen diferencias entre los dos grupos; sin embargo, si el valor es elevado, es más lógico pensar, según criterios probabilísticos, que la diferencia entre los dos grupos no es debida al azar.

Curvas de Kaplan-Meier. Es un método para estimar, para cada tiempo, la probabilidad de que un evento ocurra después. El evento en estudio puede ser muerte (curvas de supervivencia). El tiempo de medida es variable (esto es ventajoso, ya que los resultados no dependen de la elección de los intervalos). También se representa el número de casos expuestos al riesgo en cada momento. Aporta el correspondiente error estándar que permite cuantificar la precisión en dicha estimación, estima en cada tiempo la probabilidad de que suceda el evento en ese instante, condicionado a que no haya ocurrido antes.

## **Material y métodos:**

### **a) Tipo y diseño del estudio:**

Observacional, transversal, retrospectivo.

### **b) Lugar del estudio:**

Instituto Nacional De Enfermedades Respiratorias, Servicio de Medicina Nuclear.

### **c) Descripción de la población de estudio:**

Se analizaron todos los pacientes con diagnóstico de envío de cáncer pulmonar y con SPECT/CT con  $^{99m}\text{Tc}$ -TTF. Esto en el periodo de enero a diciembre del 2012.

Contar con diagnóstico histopatológico.

Fueron incluidos todos los estudios interpretados por médico nuclear y por médico radiólogo.

#### **d) Procedimiento del estudio:**

La SPECT/CT se realizó con una dosis de 30 mCi de  $^{99m}\text{Tc}$ -TTF, de forma intravenosa, con adquisición de imágenes 5-10 minutos después de la administración del radiofármaco, en un equipo SYMBIA T2 Siemens con técnica de SPECT/CT de 360 grados, 32 imágenes de 20 segundos por imagen y en tres camas del vértice del cráneo a los músculos. Interpretados por médico nuclear y médico radiólogo.

Se corroboró el diagnóstico de envío con el diagnóstico histopatológico en el expediente. De los pacientes enviados con diagnóstico de probable neoplasia se obtuvo el diagnóstico histopatológico y fueron incluidos para el estudio, por lo tanto los que no contaban con esta información no entraron en este protocolo.

Fueron incluidos todos los estudios interpretados por médico nuclear y por médico radiólogo.

Se dio seguimiento a los pacientes que fueron incluidos en el estudio, tanto en expediente así como en la base de datos de mortalidad del 2012 y 2013 que nos proporcionó el departamento de bioestadística, admisión hospitalaria y registros médicos del Instituto.



Corroborados los diagnósticos histopatológicos, se obtuvo la siguiente información: sexo, edad, índice de masa corporal (IMC), dimensiones de las lesiones (eje menor y mayor), presencia de ganglios mediastinales, intensidad de la captación del radiofármaco por la lesión y ganglios mediastinales, presencia de metástasis, diagnóstico histopatológico y fecha de defunción en los casos que aplicó.

Los diagnósticos histopatológicos fueron agrupados en dos: en adenocarcinoma por el más frecuente y el resto fueron etiquetados como otros.

El tipo de lesión fue clasificada de la siguiente manera: sin lesiones, lesiones menores de 3 cm (nódulo, infiltrado pulmonar, engrosamiento septal) y en mayores (masa).

La captación del radiofármaco fue ausente si no presentaba captación, leve si era igual al tejido pulmonar sano pero menor a la médula ósea, moderado igual a medula ósea e intenso mayor a la medula ósea.

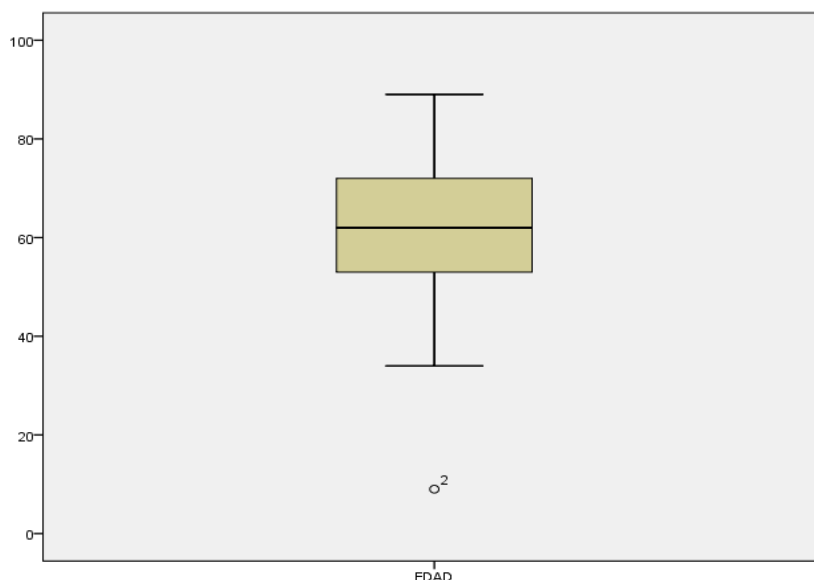
El seguimiento fue a partir de la fecha de su estudio hasta finales del 2013, los expedientes que no contaban con nota de defunción (en el expediente y no aparecían en la base de datos de mortalidad 2012-2013), se consideraron como pacientes vivos.

## Resultados

De 173 estudios con  $^{99m}\text{Tc}$ -TTF realizados e interpretados por medico nuclear y medico radiólogo en el 2012, 128 fueron incluidos en el protocolo. El resto fueron excluidos por varias causas, por ejemplo el no contar con diagnóstico histopatológico se excluyeron por no contar con diagnostico histopatológico o porque no se encontraba el expediente.

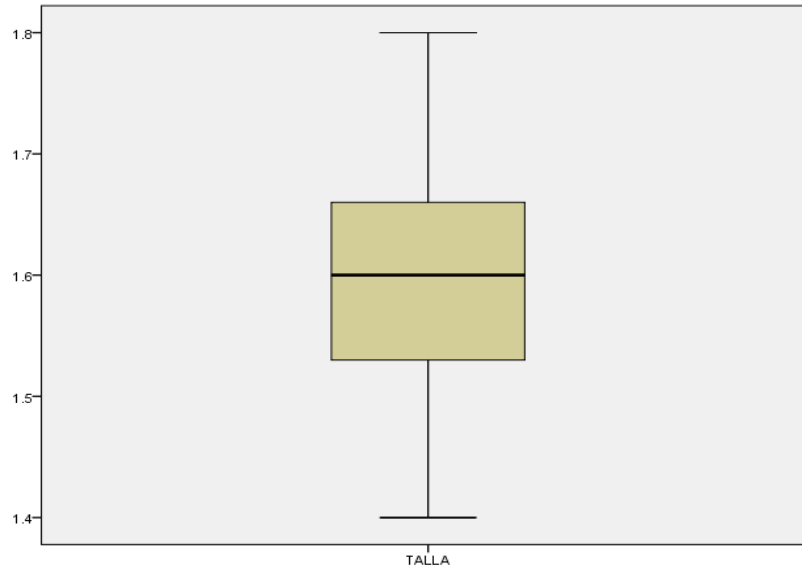
De los excluidos encontramos 5 con diagnóstico de NPS, 4 tenían notas de seguimiento sin alteraciones y el otro se le dió seguimiento por imagen encontrando tomografía de 18 meses sin cambios en la morfología, por lo que podemos concluir que fueron verdaderos negativos. 1 paciente con diagnóstico de probable tumor presentó captación moderada, en el seguimiento en el expediente se encontró como tuberculosis, aunque no entró en el estudio fue un falso positivo.

La mediana de la edad fue de 62 años, de 53 en el percentil 25 y 72 para el percentil 75, con una P de 0.048.



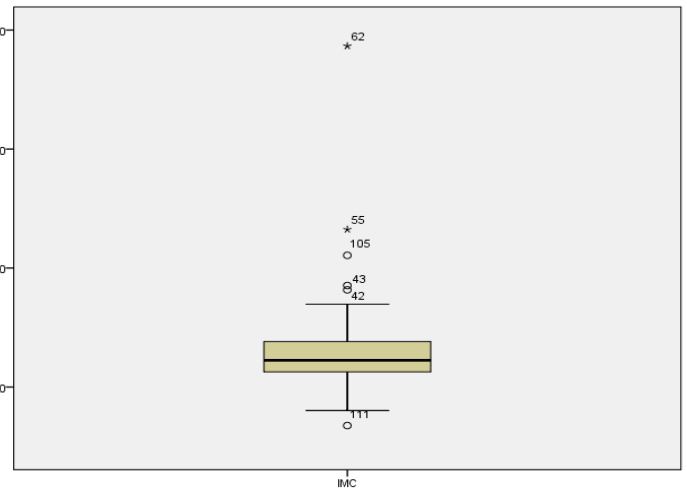
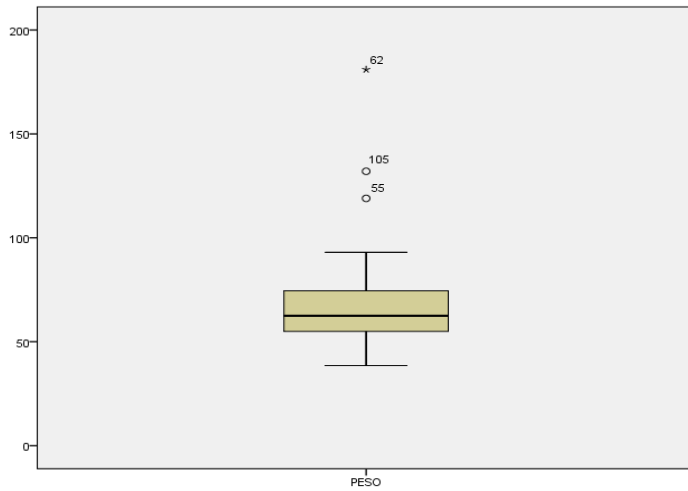
EDAD				
RANGO	PERCENTIL	25	53	P 0.048
	INTERCUANTIL	PERCENTIL	75	
MEDIANA	62			

La media de la talla fue de 1.6 m con una P de 0.546.



TALLA				
RANGO	PERCENTIL	25	1.57	P. 0.546
	INTERCUANTIL	PERCENTIL	75	
MEDIA	1.6			

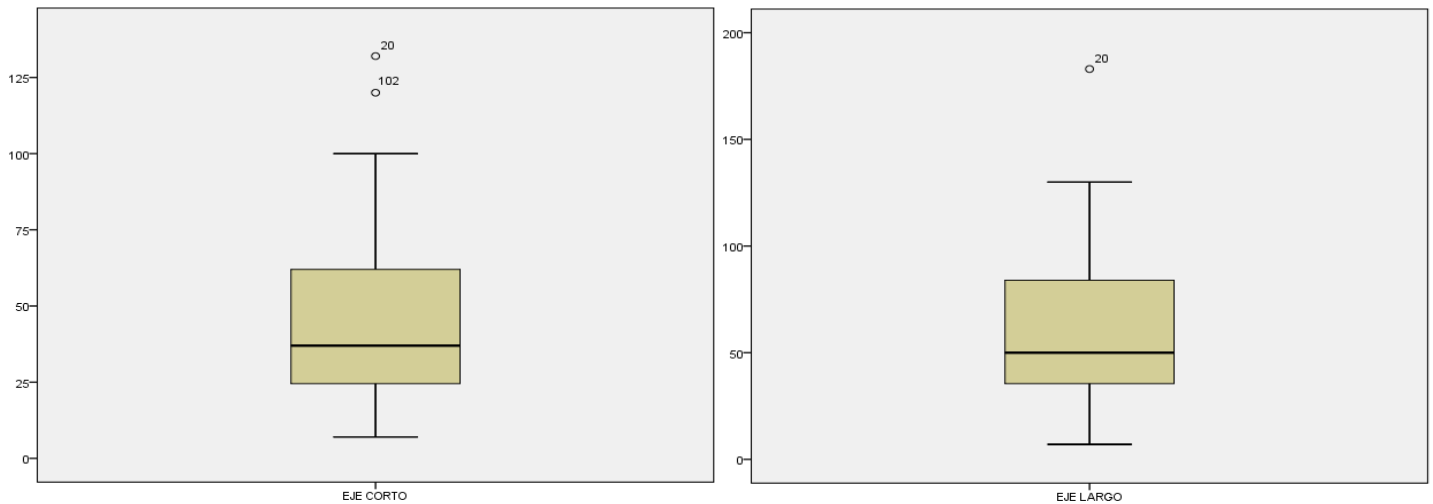
La mediana para peso fue de 62.6 kg y para IMC de 24.5, con una  $P < 0.0001$ .



PESO			
RANGO	PERCENTIL	25	55
	PERCENTIL	75	74.75
MEDIANA	62.5		

IMC			
RANGO	PERCENTIL	25	22.5
	PERCENTIL	75	27.7
MEDIANA	24.5		

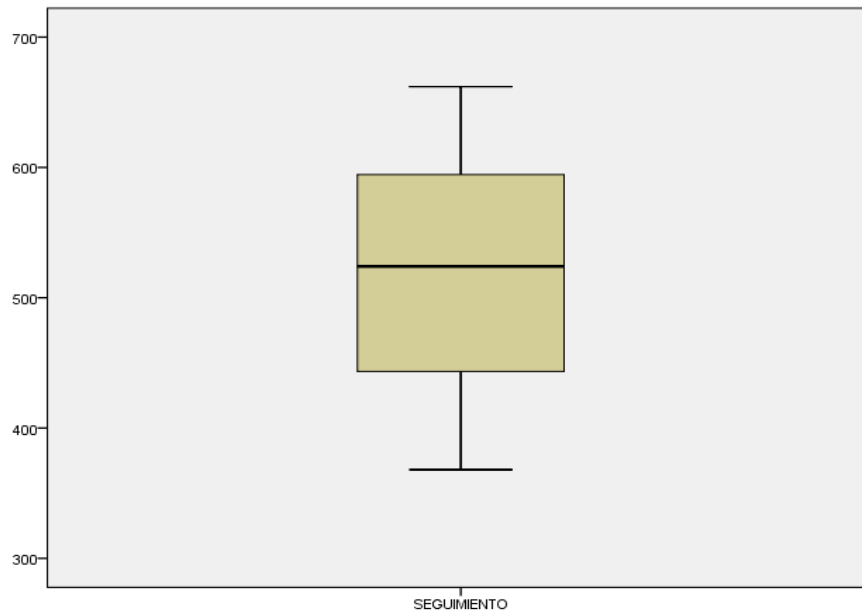
La mediana de las lesiones mayores de 3 cm fue para el eje corto de 37 y 50 mm para el eje largo, una P de 0.00045 y 0.007 respectivamente.



EJE CORTO			
RANGO	PERCENTIL	25	24.5
	PERCENTIL	75	63
MEDIANA	37		P 0.00045

EJE LARGO			
RANGO	PERCENTIL	25	34.7
	PERCENTIL	75	84.5
MEDIANA	50		P 0.007

El seguimiento de los pacientes en meses con una mediana de 19, P de 0.001.



SEGUIMIENTO			
RANGO	PERCENTIL	25	442.7
INTERCUANTIL	PERCENTIL	75	594.7
MEDIANA	524		P 0.001

De los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma, 47 fueron del sexo masculino y 43 del sexo femenino. De este grupo 44 tuvieron lesiones mayores a los 3 centímetros, 38 fueron menores y 8 sin lesión. 14 se observaron sin captación del radiofármaco, 11 de forma leve, 42 moderada y 23 de forma intensa.

Se detectaron ganglios mediastinales en 65 pacientes, de estos todos presentaron algún tipo de captación, se encontraron 11 de forma leve, 42 moderada y 23 de forma intensa.

El otro grupo, con el resto de los diagnósticos, fueron 24 hombres y 14 mujeres, sólo un paciente se encontró sin lesión, 17 con lesiones menores a 3 cm y 20 con masas. Los niveles de captación del radiofármaco 6: no presentaron, 5 de forma leve, 16 moderada y 11 de forma intensa. 27 pacientes se encontraron con ganglios mediastinales presentes, 15 con captación leve, 10 con moderada, ninguno presentó captación intensa y sólo dos pacientes no presentaron captación.

De los 9 pacientes que no presentaban lesiones 9 no tenían captación del radiofármaco, se les dio seguimiento, los cuales ya habían recibido tratamiento quirúrgico (hemineumectomía o lobectomía) y en el seguimiento no había cambios anatómicos. Los consideramos como verdaderos negativos.

El resto de los pacientes que no presentaron captación eran pacientes con quimioterapia o lesiones pequeñas calcificadas.

GENERO / DIAGNÓSTICO			
SEXO	ADENOCARCINOMA n (%)	OTRO n (%)	VALOR P
MASCULINO	47 (52.2)	24 (63.2)	0.25
FEMENINO	43 (47.8)	14 (36.8)	

TIPO DE LESIÓN / DIAGNÓSTICO			
LESIÓN	ADENOCARCINOMA n (%)	OTRO n (%)	VALOR P
MASA	44 (48.9)	20 (52.6)	0.43
MENOR A 3CM	38 (42)	17 (44.7)	
SIN LESIÓN	8 (9.1)	1 (2.6)	

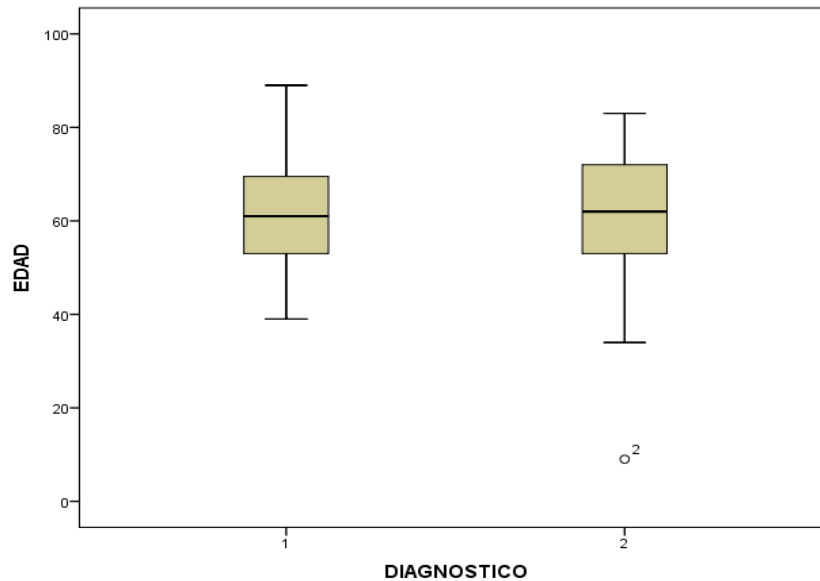
CAPTACIÓN / DIAGNÓSTICO			
CAPTACIÓN	ADENOCARCINOMA n (%)	OTRO n (%)	VALOR P
SIN CAPTACIÓN	14 (15.5)	6 (15.8)	0.97
LEVE	11 (12.4)	5 (13.2)	
MODERADA	42 (46.1)	16 (42.1)	
INTENSA	23 (25.8)	11 (28.9)	



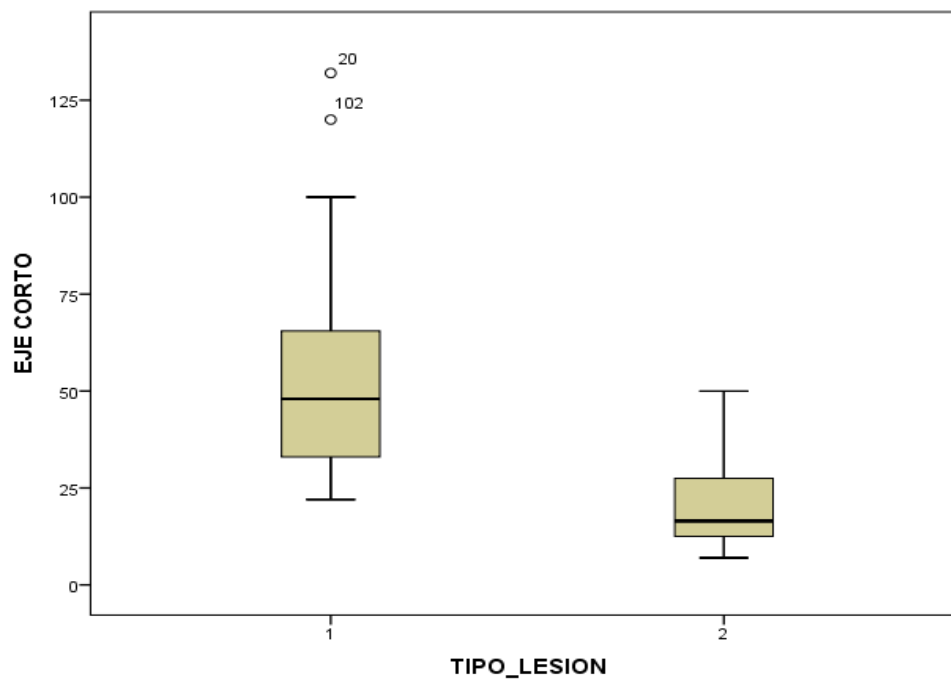
GANGLIOS MEDIASTINALES / DIAGNÓSTICO			
GANGLIOS	ADENOCARCINOMA	OTRO	VALOR P
	n (%)	n (%)	
PRESENTE	65 (72.2)	27 (71.1)	0.89
AUSENTE	25 (27.8)	11 (28.9)	

CAPTACIÓN / GANGLIOS MEDIASTINALES			
LESIÓN	ADENOCARCINOMA	OTRO	VALOR P
	n (%)	n (%)	
AUSENTE	0 (0)	2 (7.4)	0.09
LEVE	36 (55.4)	15 (55.6)	
MODERADA	25 (38.5)	10 (37%)	
INTENSA	4 (6.3)	0 (0)	

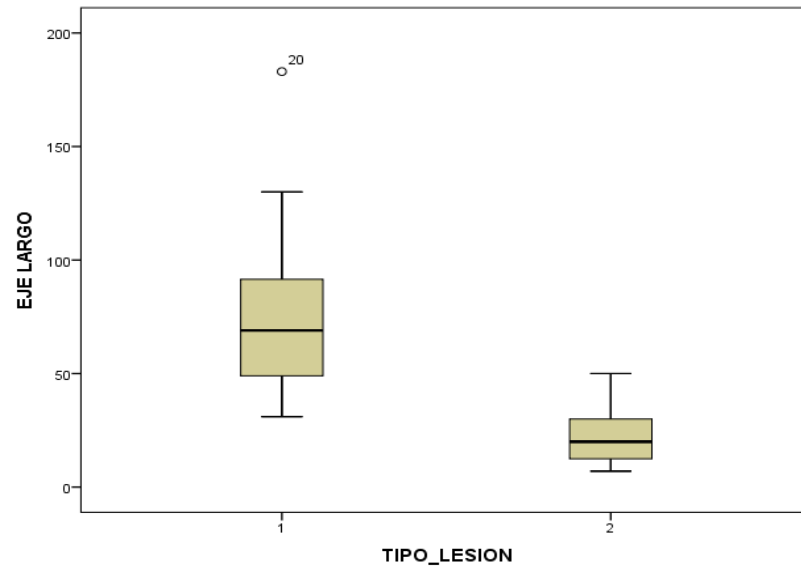
Para el diagnóstico de adenocarcinoma la mayoría de la población tenía una edad de 53 y 70 años, para el resto de los diagnósticos entre 55 y 73 años.



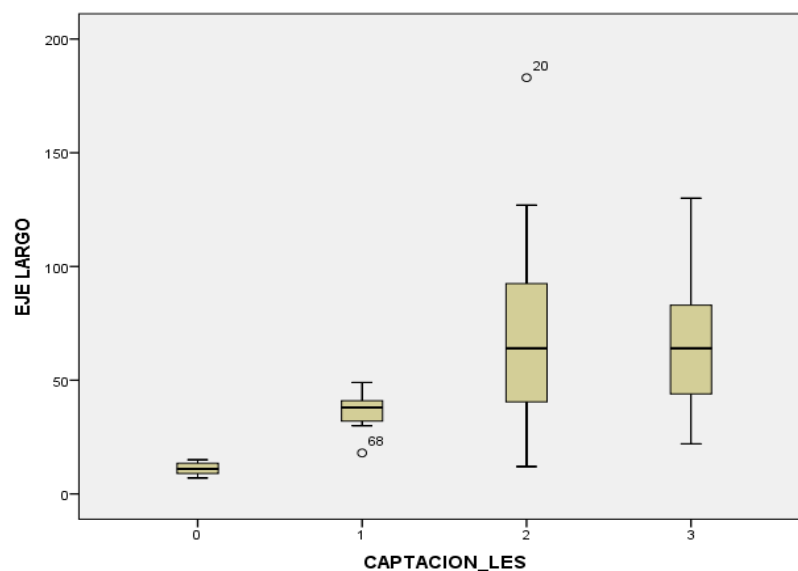
En el adenocarcinoma el eje corto de las lesiones la mayoría se encuentran entre 30 y 62 mm, en los otros diagnósticos de 20 a 27 mm.



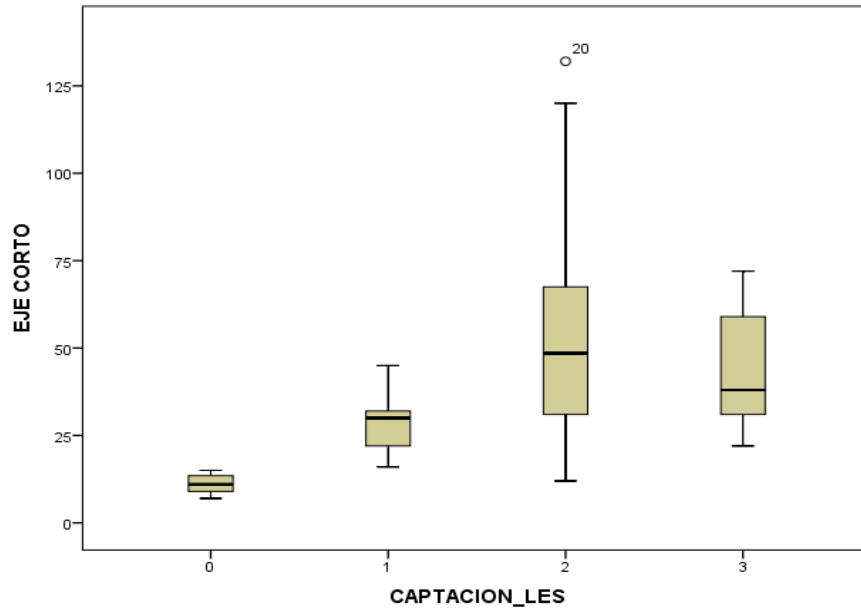
En el adenocarcinoma, la mayoría de las lesiones en su eje largo se encuentran entre 50 y 90 mm. En las otras estirpes histológicas la mayoría se encuentra entre 20 y 30 mm.



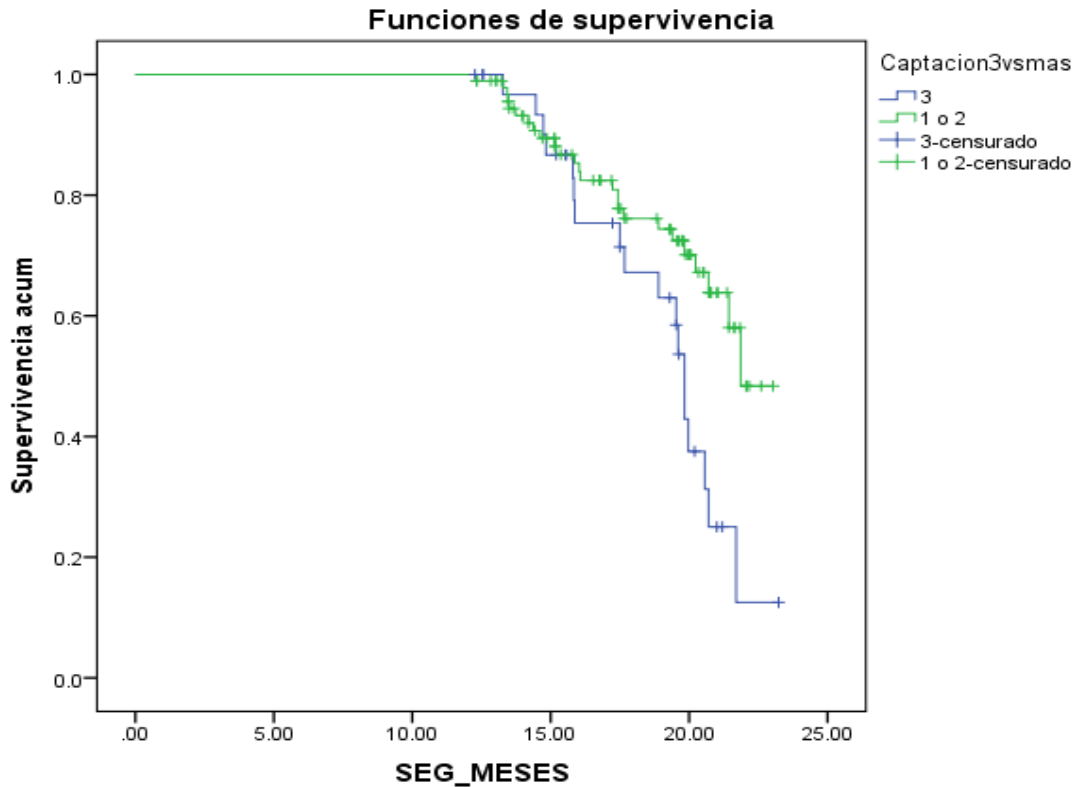
La intensidad de la captación con respecto al eje largo mostró que las lesiones más pequeñas no presentaban captación, las lesiones con captación leve la mayoría tenía un eje entre 30 y 40 mm, con respecto a captación moderada la mayoría tenían un diámetro de 40 a 90 mm y las que tenían una captación intensa entre 45 y 75 mm.



Las lesiones que no presentaron captación la mayoría se encontraba entre 10 y 12 mm. Las que presentaron captación leve entre 25 y 35 mm, las de captación moderada entre 30 y 80 mm, y las que presentaron una intensa captación entre 30 y 60 mm.



El seguimiento de los pacientes fue dado en meses, se encontraron 8 defunciones registradas y aunque no es una muestra significativa, se observó que la sobrevida era la misma para las diferentes intensidades en la captación del radiofármaco en los primeros 10 meses, sin embargo posterior a este tiempo empieza a haber una diferencia, siendo para los de captación intensa una probabilidad de sobrevida del 10% a 24 meses y de 50% para los de captación leve a moderada.



En los pacientes con adenocarcinoma, 19 presentaron metástasis intensas, 9 moderado y 6 de forma leve. En el otro grupo 23 presentaron metástasis a distancia, 10 con captación intensa, 8 moderada y 5 de forma leve.

## Conclusiones

El adenocarcinoma, como se mencionó en la epidemiología, es el cáncer pulmonar con más incidencia en nuestro estudio. No hubo diferencia entre el tamaño de los tumores entre los diferentes diagnósticos histopatológicos, ni predilección en cuestión a género.

Se observó que los tumores de mayor tamaño tenían una captación del radiofármaco entre moderada e intensa, comportándose de la misma forma en los dos grupos de diagnóstico histológico.

La mayor incidencia de las lesiones se presentaron alrededor de los 48 a 72 años de edad para ambos grupos.

La determinación del pronóstico de la sobrevida con respecto a la captación del radiofármaco no fue significativa, debido al pequeño número de pacientes con que se contó para el estudio. Sin embargo se observó que los pacientes con mayor captación del radiofármaco en las lesiones tienen una sobrevida menor, la cual va decreciendo a partir de los 10 meses.

En la revisión de los expedientes nos encontramos con la limitante de que muchos pacientes con este tipo de diagnóstico, no regresan a consulta, encontrado ultimas notas del 2012, por lo que acudimos a la unidad departamento de bioestadística, admisión hospitalaria y registros médicos del Instituto, donde sólo encontramos información de las muertes hospitalarias, por lo que se propone que, por lo menos trabajo social, debe de dar seguimiento a estos pacientes y poder así determinar la sobrevida.

## Bibliografía

1. **Ilse Zolle.** Technetium-99m Pharmaceuticals and Quality Control in NM, Springer, Berlin 2007.
2. **Henkin.** Nuclear Medicine, E. Henkin Robert, Mosby, 2nd edition, 2006.
3. **Arteaga Murphy, Ferro Flores.** Compuestos de Tecnecio, INCMNSZ, México 2003.
4. **J. Duncan Kelly** Technetium-99m-Tetrofosmin as a New Radiopharmaceutical for Myocardial Perfusion Imaging. J Nucl Med 1993; 34, 2: 222-227.
5. **García-Reyna.** 99mTc Tetrofosmin en la evaluación de tumores músculo esqueléticos Acta Ortopédica Mexicana 2008; 22(6): Nov.-Dic: 390 – 396.
6. **García-Reyna y Chia-Hung Kao.** Technetium-99-Tetrofosmin SPECT Imaging of Lung Masses: A Negative Study. J Nucl Med 1997; 38, 7: 1015-1018.
7. **Chia-Hung Kao.** Paclitaxel-Based Chemotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer: Predicting the Response with <sup>99m</sup>Tc-Tetrofosmin Chest Imaging. J Nucl Med 2001; 42, 1: 17-20.
8. **Ali S Arbab** Uptake of Technetium-99m-Tetrofosmin, Technetium-99m-MIBI, and Thallium-201 in Tumor Cell Lines. J Nucl Med 1996;37, 9: 1551-1556.
9. **Tiling, Reinhold** Tissue effects on <sup>99m</sup>Tc-Sestamibi by Breast Lesions: A Targeted Analysis of False Scintigraphic Diagnoses. J Nucl Med 2004;45,11:1822-1828.
10. **A. Kao.** Technetium-99m Methoxybutylisonitrile chest imaging for small-cell lung cancer Annals of Oncology 2001;12:1561-1566.

11. **Lale Kostakoglu.** Monitoring Response to Therapy with Thallium-201 and Technetium-99m-Sestamibi SPECT in Nasopharyngeal Carcinoma. J Nucl Med 1997;38,7:1009-1014.
12. **Peter Lind** Technetium-99m-Tetrofosmin Whole – Body Scintigraphy in the Follow-up of Differentiated Thyroid Carcinoma. J Nucl Med 1997; 38, 3; 348-352.
13. **Gianfranco Buccheri** <sup>99m</sup>Tc Tetrofosmin Scintigraphy Lung Carcinoma Staging and Follow-up Evaluations CANCER 2002;94, 6:1796-1807.
14. **Arturo Chiti** Assessment of Mediastinal Involvement in Lung Cancer with Technetium-99m-Sestamibi SPECT J Nucl Med 1996;37,6: 938-942.
15. **Orazio Schillaci** Mediastinal Lymph Node Involvement in Non-Small Cell Lung Cancer: Evaluation with <sup>99m</sup>Tc-Tetrofosmin SPECT and Comparison with CT. 2003;44,8:1219-1224.
16. **Angela Spanu** <sup>99m</sup>Tc-Tetrofosmin SPECT in solitary pulmonary nodule evaluation. Oncology. 2006;15:763-769.
17. **Yuka Yamamoto** Comparative Study of Technetium-99m-Sestamibi and Thallium-201 SPECT in Predicting Chemotherapeutic Response in Small Cell Lung Cancer. J Nucl Med 1998;39,9:1626-1629.
18. **Moctezuma Velasco** Cáncer de Pulmón Anales de Radiología, Artículo de revisión. 2009.
19. **Oscar Arrieta** Consenso Nacional de Diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas, Revista de investigación clínica 2013; 65:1.
20. **Martin Granados Garcia,** Manual de Oncología Procedimientos Médicos 4ta edición Mc Graw Hill 2010.



21. **Anthony J. Alberg** Epidemiology of Lung Cancer ACCP Evidence – Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition).
22. **Roy S. Herbst** Lung Cancer Molecular origins of cancer NEJM 2008;359 (13):1367- 1377.
23. Patología y alteraciones moleculares del cáncer de pulmón, OMS 2004
24. **Jeremy J Erasmus**, Solitary Pulmonary Nodules:Part I. orphologic Evaluation for Differentition of Bening and Malignant Lesions RadioGraphics 200; 20:43-58.
25. **Javier Altamirano Ley**, Tomografía por emisión de positrones y Tomografía computarizada, Aplicaciones Clínicas, Ed. Panamericana 2013.
26. **Orazio Schillaci**, Mediastinal Lymph Node Involvement in Non-Small Cell Lung Cancer: Evaluation with <sup>99m</sup>Tc-Tetrofosmin SPECT and Comparison with CT (J Nucl Med 2003; 44:1219-1224)