

VALOR DE LA PET EN LA ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN. TORACOTOMÍAS INNECESARIAS EVITADAS

C. López García*, I. Borrego Dorado**, F. J. de la Cruz Lozano*, A. I. Blanco Orozco*, J. M. Sánchez Navarro*, M. A. Cubiles Ramiro, F. J. García Díaz, Á. Ginel Cañamaque*.

* Servicio de Cirugía Torácica. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. ** Servicio de Medicina Nuclear. Unidad de PET. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La estadificación clínica del carcinoma pulmonar es fundamental para establecer la indicación quirúrgica, diagnóstica o terapéutica y establecer un pronóstico. La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica diagnóstica no invasiva cuyo valor diagnóstico en la estadificación del cáncer de pulmón es variable según las series.

PACIENTES Y MÉTODO: Durante un año hemos estudiado de forma prospectiva a 161 pacientes con carcinoma pulmonar, o sospecha de este, e indicación quirúrgica diagnóstica y/o terapéutica. Se les realizó a todos los pacientes PET además del estudio preoperatorio convencional. Fueron comparados los resultados de la PET en N y M con los de la TAC y a su vez con la histología, que fue considerada prueba de referencia.

RESULTADOS: La PET halló metástasis no detectadas por TAC en 11 pacientes confirmándose 8 casos histológicamente. Igualmente se detectaron 21 nuevos casos de afectación ganglionar mediastínica negativos para la TAC, confirmándose 19 de ellos histológicamente. La Sensibilidad de la PET para N mediastínica fue del 95,8% (la TAC del 72,3%) y la Especificidad del 79% (similar a la de la TAC). El Valor Predictivo Positivo fue similar en ambas pruebas, en torno al 68%. El Valor Predictivo Negativo de la PET, 97,6%, fue superior al de la TAC, 87,5%. En nuestra serie se evitaron 27 intervenciones (16,7%) con intención curativa en estadio avanzado o no quirúrgico (toracotomías innecesarias), debido a la orientación diagnóstica de la PET confirmada histológicamente con técnicas invasivas.

DISCUSIÓN: La PET es una prueba altamente sensible para la detección de metástasis y afectación ganglionar mediastínica en el carcinoma pulmonar. Al ser poco específica precisa de confirmación histológica de sus resultados positivos. Es una prueba de gran validez para evitar la subestadificación y por tanto toracotomías innecesarias.

Palabras clave: Tomografía por emisión de positrones, Cáncer de pulmón, Estadificación, Toracotomías innecesarias.

VALUE OF PET IN THE STAGING OF LUNG CANCER. UNNECESSARY THORACOTOMIES AVOIDED

SUMMARY

INTRODUCTION: The clinical staging of lung cancer is essential to establish the surgical, diagnostic or therapeutic indications and to establish a prognosis. Positron Emission Tomography (PET) is a non-invasive diagnostic technique whose diagnostic value in the staging of lung cancer is variable according to the series.

PATIENTS AND METHODS: We made a prospective study of 161 patients with confirmed or suspected pulmonary carcinoma, and indication for diagnostic and/or therapeutic surgery. PET was performed on all patients in addition to conventional preoperative study. The results of the PET in N and M stagings were compared with those of the CT and with the histology, which was considered the test of reference.

RESULTS: PET found metastasis undetected by CT in 11 patients, and they were confirmed histologically in 8 cases. Also, 21 new cases of affected mediastinal nodes were detected, negatives with CT, 19 of them confirmed histologically. The Sensitivity of PET for mediastinal N was 95.8% (72.3% with CT) and a Specificity of 79% (similar to that with CT). The Positive Predictive Value was similar in both tests, at around 68%. The Negative Predictive Value of PET, 97.6%, was superior to that of CT, at 87.5%. In our series 27 interventions (16.7%), with curative intention in cases of an advanced stage or non-operable nature, were avoided (unnecessary thoracotomies) due to the diagnostic direction of PET, with histologic confirmation.

DISCUSSION: PET is a highly sensitive test for the detection of metastasis and involved mediastinal nodes in pulmonary carcinoma. Its low specificity requires histological confirmation of its positive results. It is a test of great value to avoid up-staging and therefore to prevent unnecessary thoracotomies.

Key words: Positron Emission Tomography, PET, Lung Cancer, Staging, Unnecessary Thoracotomies.

Recibido: 10 de septiembre de 2004. Aceptado: 29 de octubre de 2004.

Correspondencia:
Cipriano López García. MIR 4 Cirugía Torácica
Espartinas, 2, 5ªA
41010 SEVILLA
lebrigand2002@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La estadificación del carcinoma broncopulmonar tiene una gran importancia en el abordaje diagnóstico-terapéutico. La subestadificación preoperatoria nos lleva a intervenciones quirúrgicas con intención curativa en estadio no quirúrgico o avanzado, aumentando el riesgo de morbilidad para el paciente y privando a este de tratamiento neoadyuvante precoz.

Actualmente contamos con muchos medios no invasivos para orientar la estadificación clínica, como son: La historia clínica detallada, la radiología convencional y la TAC. Fundamentalmente con esta última es con lo que se ha venido estadificando el cáncer de pulmón desde el punto de vista morfológico¹.

Por otra parte contamos con diversas técnicas invasivas como son la fibrobroncoscopia con punción transbronquial, la PAAF transparietal, la ecoendoscopia con punción transesofágica² y la exploración quirúrgica del mediastino u otros territorios mediante mediastinoscopia o mediastinotomía, cirugía video-asistida y biopsias extrapulmonares.

Lógicamente no podemos aplicar todas las técnicas en todos los pacientes por consideraciones éticas, económicas y por la demora que supondría a la intervención³.

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una prueba de reciente incorporación al diagnóstico y estadificación diversos tumores, que se basa en el aumento de captación de glucosa marcada, debida al hipermetabolismo de los tejidos tumorales. Es decir, es una prueba, hasta ahora, metabólica y no morfológica.

En la bibliografía sobre el valor de la PET en la estadificación del carcinoma broncopulmonar encontramos una gran variabilidad de resultados en cuanto al valor diagnóstico de la prueba, la amplitud de las series y el tipo de análisis⁴⁻⁶.

Nosotros hemos pretendido realizar un estudio sobre la utilidad de la PET en la estadificación del cáncer de pulmón, para clarificar, al menos en nuestra experiencia, su valor diagnóstico y su aplicación clínica en cuanto a intervenciones innecesarias evitadas⁷.

Por tanto, el objetivo de nuestro estudio es calcular el valor diagnóstico de la PET en la estadificación N y M de carcinoma pulmonar en una serie de pacientes estudiados de forma prospectiva, comparándola con la TAC y con el examen histopatológico que será considerado prueba de referencia y valorar su repercusión en intervenciones con intención curativa en estadio avanzado evitadas, lo que hemos convenido en llamar: Toracotomías innecesarias evitadas⁷.

PACIENTES Y MÉTODO

Durante el periodo de tiempo comprendido entre el 1 de octubre de 2002 al 31 de octubre de 2003 se realizó

PET corporal total a 161 pacientes diagnosticados de carcinoma broncopulmonar o con sospecha radiológica de este, propuestos para cirugía de resección con intención curativa o exploración quirúrgica del mediastino previa a la cirugía.

Se realizó un pilotaje organizativo con el Servicio de Medicina Nuclear para establecer una demora máxima a la intervención por la realización de la prueba a estudio. Se estableció como condición para formalizar la solicitud de PET una demora máxima de 15 días a la intervención. Los pacientes procedentes de otras áreas sanitarias se realizaron la prueba durante el ingreso preoperatorio, al igual que el estudio preanestésico, para evitar desplazamientos. Los pacientes pertenecientes al área se realizaron la PET de forma ambulatoria.

Los pacientes del estudio fueron 144 hombres con una edad media de 59,79 años desviación estándar (DS) de 12,07 y 17 mujeres con una edad media de 59,99 años y una DS de 14,59. A todos se les realizó estudio preoperatorio convencional con Historia clínica detallada, radiología convencional, analítica completa con marcadores tumorales, electrocardiograma, fibrobroncoscopia con toma de muestras, pruebas funcionales respiratorias y TAC toraco-abdominal. Se definió el estadio clínico en base a estas pruebas y se propuso actitud diagnóstico-terapéutica según estas: 21 pacientes se propusieron para exploración quirúrgica del mediastino previa a cirugía y el resto para resección con intención curativa.

La prueba a estudio se realizó con un tomógrafo HR-Siemens® de última generación, tras inyección de 12 mCi de 18-FDG (fluordesxiglucosa) con previa determinación y control de glucemia, administración de relajante muscular, hidratación y furosemida. Los informes de la TAC y de la PET fueron realizados por los respectivos especialistas sin conocer el resultado de la otra prueba, es decir, cegados entre si. El periodo máximo aceptado para poder comparar los resultados de las dos pruebas fue de 30 días entre la realización de ambas, ya que este periodo de tiempo fue la demora máxima a la intervención desde la inclusión en lista de espera. Los hallazgos en la PET que modificaron la estrategia diagnóstico terapéutica inicial planteada sin dicha prueba fueron: M1 extratorácica o pulmonar contralateral, N2 y/o N3, en cuyo caso se realizaron técnicas invasivas para confirmar dichos resultados y decidir actitud quirúrgica en base a la histología. Los pacientes en los que se demostró estadio IIIA, IIIB o IV fueron remitidos a Oncología para valorar tratamiento neoadyuvante y al resto se les realizó resección mas linfadenectomía.

El examen histológico se practicó, mediante fijación en formol al 10%, tinción con hematoxilina-eosina y cortes seriados, por el Servicio de Anatomía Patológica de nuestro centro.

Los datos se recogieron con una base datos creada en access 2000 y fueron analizados con una hoja de cálculo

excel de la misma versión, a la que se habilitaron macros para el análisis estadístico de las tablas.

RESULTADOS

De los 161 pacientes seleccionados la PET detectó M1 en 11, confirmándose histológicamente 8, como se muestra en la tabla 1.

Los métodos de confirmación de las metástasis detectadas por PET fueron: 5 videotorascopias contralaterales que confirmaron metástasis pulmonar contralateral en 4 casos, el quinto fue un falso positivo ya que se trataba de lesión inflamatoria específica; 1 punción de cresta iliaca confirmó la metástasis ósea en dicha localización detectada por la PET, 1 afectación laríngea por biopsia mediante laringoscopia directa, 1 suprarrenal por punción con control ecográfico y 3 colonoscopias, de las cuales 1 confirmó adenocarcinoma de colon y dos fueron falsos positivos de la PET al tratarse de adenomas.

Destacar que la demora media de la intervención que supuso la confirmación de los falsos positivos de la PET fue 10 días.

Los 153 pacientes restantes fueron sometidos a resección mas linfadenectomía y/o exploración quirúrgica del mediastino y fueron los casos empleados para el análisis del valor diagnóstico de la PET en la N mediastínica. En 21 casos la PET detectó afectación ganglionar mediastínica no detectada por la TAC y de estos se confirmó histológicamente en 19. Los dos restantes fueron falsos positivos de la PET para afectación ganglionar mediastínica como demostró el estudio histológico de las adenopatías.

Los procedimientos quirúrgicos se recogen en la tabla 2. Se realizaron 48 lobectomías, 32 resecciones económicas, 26 neumonectomías, 25 mediastinoscopias (dos de ellas negativas), 10 VATS de estadificación, 5 bilobectomías, 4 mediastinotomías, 2 punciones transcarinales con broncoscopia rígida, 2 toracotomías exploradoras y 1 biopsia supraclavicular.

TABLA 1
LOCALIZACIÓN DE LAS M1 DETECTADAS POR LA PET Y MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE CONFIRMACIÓN

LOCALIZACIÓN DE M1	MÉTODO DIAGNÓSTICO
1 Ósea	Punción cresta iliaca
4 Pulmonares contralaterales	Videotorascopia (VT) contralateral
1 Laríngea	Biopsia Directa
1 Suprarrenal	Punción Guiada
1 Colon	Colonoscopia Biopsia
3 Falsos positivos: 2 adenomas colónicos. 1 Lesión Inflamatoria pulmonar específica.	

TABLA 2
PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICOS

Lobectomías	48
Resecciones económicas	32
Neumonectomías	26
Mediastinoscopias	25
VATS de estadificación	10
Bilobectomías	5
Mediastinotomías	4
Broncoscopia rígida y punción transbronquial	2
Toracotomías exploradoras	2
Biopsia territorio N3	1

La histología mas frecuente en nuestra serie fue el carcinoma escamoso en 65 casos seguido del adenocarcinoma en 49. Hubo 14 tumores metastásicos. 9 carcinomas de células grandes, 8 oat-cells y 6 bronquioloalveolares. Hubo otros hallazgos histológicos que se dieron con una frecuencia menor, como puede verse en la tabla 3.

TABLA 3
HISTOLOGÍAS

Escamoso	65
Adenocarcinoma	49
Metastásicos	14
Células grandes	9
Oat-cells	8
Bronquioloalveolar	6
Carcinoides	2
Linfomas	2
Absceso pulmonar	1
Anomalia vascular	1
Neurogénico	1
Lipoma submucoso	1
Pleomorfo rabdoide	1
Neuroendocrino	1

La afectación ganglionar mediastínica fue considerada para el análisis estadístico una variable cualitativa dicotómica y se analizó mediante tablas de contingencia 2 x 2 como muestran las tablas 4 y 6.

Los índices de valor diagnóstico de las pruebas pueden verse en las tablas 5 y 7. La sensibilidad (S) de la TAC y de la PET para el diagnóstico de afectación ganglionar mediastínica fue del 72,3% y del 95,7% respectivamente siendo la diferencia significativa. La especificidad (E) fue del 85,8% para la TAC y del 79% para la PET. En nuestra serie el valor predictivo positivo (VPP) de la TAC y de la PET fue respectivamente del 69,4% y del 66,2%, el valor predictivo negativo fue de 87,5% y 97,6% siendo esta diferencia también significativa. La exactitud de la TAC fue del 81,7% y la de la PET de 83,7%.

El Índice J de Youden (seguridad diagnóstica) o S+E-1, que mide la calidad del resultado obtenido al realizar la prueba, siendo mayor cuanto mas se aproxima a 1, fue para TAC y PET de 0,6 y 0,7 respectivamente.

La probabilidad preprueba fue la prevalencia de la enfermedad en nuestra serie, es decir, la frecuencia de afectación ganglionar mediastínica confirmada histológicamente, 47 pacientes de los 153 estudiados, el 30,7%.

TABLA 4
TABLA 2 X 2 PARA TA

	Histología (+)	Histología (-)	
TAC (+)	34	15	49
TAC (-)	13	91	104
	47	106	153

TABLA 5
ANÁLISIS DE LA TABLA 2 X 2 PARA EL VALOR DIAGNÓSTICO DE LA TAC EN LA DETECCIÓN DE AFECTACIÓN GANGLIONAR MEDIASTÍNICA

		IC 95%
S	72,3%	58,2% a 83,1%
E	85,8%	78,0% a 91,2%
VPP	69,4%	55,5% a 80,5%
VPN	87,5%	79,8% a 92,5%
Exactitud	81,7%	74,8% a 87,0%
Índice J de Youden	0,6	
CPP o LR (+)	5,11	3,10 a 8, 44
CPN o LR (-)	0,32	0,20 a 0,52
Probabilidad preprueba (Prev.)	30,7%	

Abreviaturas: S: sensibilidad. E: especificidad. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo. CPP: cociente de probabilidad de un resultado positivo. CPN: cociente de probabilidad de un resultado negativo. LR: likelihood ratio. Prev: prevalencia. IC: intervalo de confianza.

TABLA 6
TABLA 2 X 2 PARA PET

	Histología (+)	Histología (-)	
PET (+)	45	23	68
PET (-)	2	38	5
	47	106	153

TABLA 7
ANÁLISIS DE LA TABLA 2 X 2 PARA EL VALOR DIAGNÓSTICO DE LA PET EN LA DETECCIÓN DE AFECTACIÓN GANGLIONAR MEDIASTÍNICA

		IC 95%
S	95,7%	85,8% a 98,8%
E	78,3%	65,5% a 85,1%
VPP	66,2%	54,3% a 76,3%
VPN	97,6%	91,8% a 99,4%
Exactitud	83,7%	77,0% a 88,7%
Índice J de Youden	0,7	
CPP o LR (+)	4,41	3,06 a 6,37
CPN o LR (-)	0,05	0,01 a 0,21
Probabilidad preprueba (prev.)	30,7%	

Los cocientes de probabilidad o razones de verosimilitud (likelihood ratio), tiene un significado parecido al riesgo relativo, indicando cuantas veces aumenta la probabilidad de encontrar un resultado (positivo o negativo) de la prueba, en un paciente que tenga la enfermedad sobre otro que no la tenga. LR (+): S/1-E y LR (-): 1-S/E. La TAC mostró un cociente de probabilidad preprueba positiva (CPP) de 5,11 y un cociente de probabilidad preprueba negativa (CPN) de 0,32. La PET mostró un CPP de 4,41 y un CPN de 0,05.

Resumiendo los resultados, la PET fue hasta un 20% mas sensible que la TAC para la detección de afectación ganglionar mediastínica en el carcinoma pulmonar, y un 7% menos específica. El VPP fue similar en ambas pruebas en torno al 68%, pero la PET mostró en nuestra serie un VPN un 10% superior al de la TAC.

DISCUSIÓN

Nos encontramos con una prueba más en los recursos diagnósticos de estadificación¹. No se puede solicitar todas la pruebas a todos los pacientes por demora y costes añadidos. Como en todas las afecciones, pensamos que hay que seleccionar las pruebas y valorar la rentabilidad de cada una en cada caso particular³.

En los trabajos publicados existen algunas disparidades en cuanto la sensibilidad, especificidad y valores predictivos, a causa de los criterios de selección, el número de pacientes incluidos en las series o el tipo de análisis⁶. Nosotros hemos enfocado la realidad clínica

cotidiana de los paciente con los que tratamos, para evitar agresiones quirúrgicas innecesarias y hacer una valoración individualizada para que nuestra experiencia, con la acumulada por otros grupos, nos ayuden a una selección adecuada del paciente candidato a la resección con intención curativa.

Por todo ello y de acuerdo con otras publicaciones⁸, hemos de insistir en que la PET es una prueba mas que nos va a dar información, no infalible¹⁻⁹. Los resultados negativos y, sobre todo, los positivos¹⁰⁻⁵, pueden inducirnos a errores si no se confirman histológicamente¹⁻⁸⁻¹⁰. En cuanto a las estructuras afectadas por la tumoración y a la localización de las adenopatías positivas, la PET no supera la fiabilidad diagnóstica de la TAC al ser una prueba metabólica y no morfológica. Los avances en la llamada TAC-PET, que fusiona ambas imágenes han constituido un avance importante en este sentido¹⁻¹¹.

Finalmente, podemos concluir que la PET es una prueba altamente sensible para el diagnóstico de afectación ganglionar mediastínica y de metástasis a distancia; pero su baja E y VPP, precisa la confirmación histológica de los hallazgos positivos⁴⁻⁷.

Aunque en mediastino tiene un alto VPN, la exploración quirúrgica sigue siendo la prueba de referencia para el diagnóstico de N2 y N3¹⁰⁻⁸.

En nuestra serie evitó 27 intervenciones de intención curativa en estadio no quirúrgico por subestadificación inicial sin la PET (16,7%).

La PET en paciente seleccionados procura un beneficio clínico y económico al evitar procedimientos quirúrgicos innecesarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aquino SL, Asmuth JC, Alpert NM, Halpern EF, Fischman AJ. Improved radiologic staging of lung cancer with 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography and computed tomography registration. *J Comput Assist Tomogr.* 2003 Jul-Aug;27(4):479-84
2. Fritscher-Ravens A, Bohuslavizki KH, Brandt L, Bobrowski C, Lund C, Knofel WT et al. Mediastinal lymph node involvement in potentially resectable lung cancer: comparison of CT, positron emission tomography, and endoscopic ultrasonography with and without fine-needle aspiration. *Chest.* 2003 Feb;123(2):442-51.
3. Weber WA, Dietlein M, Hellwig D, Kirsch CM, Schicha H, Schwaiger M. PET with (18)F-fluorodeoxyglucose for staging of non-small cell lung cancer. *Nuklearmedizin.* 2003 Aug;42(4):135-44.
4. Pastorino U, Veronesi G, Landoni C, Leon M, Picchio M, Solli PG et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography improves preoperative staging of resectable lung metastasis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003 Dec;126(6):1906-10.
5. Konishi J, Yamazaki K, Tsukamoto E, Tamaki N, Onodera Y, Otake T et al. Mediastinal lymph node staging by FDG-PET in patients with non-small cell lung cancer: analysis of false-positive FDG-PET findings. *Respiration.* 2003 Sep-Oct;70(5):500-6.
6. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, Maclean CC, Demas AN, Shigemitsu H et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2003 Dec 2;139(11):879-92.
7. Reed CE, Harpole DH, Posther KE, Woolson SL, Downey RJ, Meyers BF et al. Results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0050 trial: the utility of positron emission tomography in staging potentially operable non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003 Dec;126(6):1943-51.
8. Graeter TP, Hellwig D, Hoffmann K, Ukena D, Kirsch CM, Schafers HJ. Mediastinal lymph node staging in suspected lung cancer: comparison of positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose and mediastinoscopy. *Ann Thorac Surg.* 2003 Jan;75(1):231-5; discussion 235-6.
9. Mezzetti M, Calati AM, Schubert L. Positron emission-computed tomography in diagnosis and staging of lung neoplasms. Personal experience. *Minerva Chir.* 2002 Aug;57(4):461-5.
10. Gonzalez-Stawinski GV, Lemaire A, Merchant F, O'Halloran E, Coleman RE, Harpole DH et al. A comparative analysis of positron emission tomography and mediastinoscopy in staging non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003 Dec;126(6):1900-5.
11. Ciernik IF, Dizendorf E, Baumert BG, Reiner B, Burger C, Davis JB et al. Radiation treatment planning with an integrated positron emission and computer tomography (PET/CT): a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Nov 1;57(3):853-63.