MEDICINA NUCLEAR (II): APORTACIONES DE LA PET EN EL ESTUDIO DEL CÁNCER DE PULMÓN Y TÉCNICAS DE DETECCIÓN DEL GANGLIO CENTINELA.

J. L. López Villalobos[1], F. J. García Díaz[2]

[1]Residente 2º año Cirugía Torácica. Hospital Universitario Virgen del Rocío, [2]FEA Servicio Cirugía Torácica Hospital Universitario Virgen del Rocío. Profesor Titular Universidad de Sevilla.

Resumen: La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) ha demostrado ampliamente su utilidad en la estadificación del cáncer de pulmón, el paso más importante para indicar la actitud terapéutica y establecer el pronóstico. Del mismo modo, la técnica de detección del ganglio centinela puede tener interés en el tratamiento de tumores de pequeño tamaño.

Introducción: El cáncer de pulmón constituye un problema de salud de gran importancia. De hecho, actualmente se trata de la neoplasia de mayor prevalencia, por delante del cáncer de mama y el cáncer colorrectal, y su incidencia continúa aumentando progresivamente, con una mortalidad global superior al 80 % a los 5 años.

En España se diagnostican más de 18.500 casos al año[1], y gran número de ellos son inoperables en el momento de su detección. Una vez diagnosticado, la correcta estadificación es fundamental para determinar el pronóstico y establecer el tratamiento más adecuado (tabla 1) [2,3].

Tabla 1: Modalidades de tratamiento y supervivencia estimada a los 5 años en el cáncer de pulmón según estadío

Estadio	Tratamiento	Supervivencia 5 años
Ia	Cirugía	85%
Ib		65%
IIa		65%
IIb		35%
IIIa	Qtneoady+reevaluación	23%
IIIb	Qt (+Rt)	5%
IV		0-5%

El sistema TNM, aceptado de forma internacional, evalúa el tamaño tumoral, la invasividad local (T), la extensión linfática (N) y las metástasis a distancia (M). Tradicionalmente, las técnicas de imagen utilizadas en el diagnóstico y la estadificación del cáncer de pulmón han sido la radiografía simple y la tomografía axial computerizada (TAC), destacando la importancia de esta última por la excelente información anatómica que aporta, siendo incluso capaz de caracterizar la benignidad o malignidad de algunas lesiones, así como de detectar la existencia de metástasis en órganos distantes como hígado o cerebro.

No obstante, en gran parte de las ocasiones los hallazgos encontrados en la TAC son de carácter dudoso, precisando estudios adicionales invasivos dirigidos a la obtención de muestras para estudio anatomopatológico (fibrobroncoscopia con punción transbronquial, punción-aspiración transparietal con aguja fina, ecoendoscopia con punción transesofágica, exploración quirúrgica del mediastino y del territorio pulmonar).

Desde hace relativamente poco tiempo se dispone de una prueba que ha demostrado su utilidad en el diagnóstico del paciente con cáncer de pulmón: la tomografía por emisión de positrones (PET).

Se trata de una técnica de imagen, no invasiva, que en estos últimos años ha surgido como una importante herramienta tanto para el diagnóstico como para la estadificación y seguimiento de diversos tipos de cáncer.

La PET es capaz de ofrecernos una imagen "funcional" de cuerpo completo. Para ello se administra al paciente un análogo de la glucosa marcado con fluor[18], la F2-fluorodesoxiglucosa (FDG), no metabolizable por la vía glucolítica. La FDG es rápidamente incorporada a las células tumorales sin poder ser degradada, mientras que el paso a las células sanas es mucho menor.

Warburg et al. demostraron este hecho, evidenciando un incremento del metabolismo de la glucosa por parte de las células tumorales [4].

Las imágenes se obtienen mediante un tomógrafo, que detecta las distintas concentraciones de la glucosa marcada en los tejidos. Esta técnica, al igual que las demás de imagen, permite una interpretación cualitativa comparando las áreas de captación anómala con la del resto de los tejidos, de forma que una mayor acumulación en la zona de la presunta lesión que en los tejidos circundantes sugiere malignidad, mientras que una acumulación menor o igual es característica de lesiones benignas.

Además, cuenta con parámetros semicuantitativos, el más utilizado en la práctica clínica denominado SUV (standardized Uptake Value), indicador de la concentración de glucosa marcada, que nos permite una evaluación objetiva del metabolismo tisular[2].

Si bien la resolución espacial de la PET es baja (4-6 mm), teniendo menor utilidad en el estudio de la enfermedad local (T), gana importancia en el estudio de la extensión linfática (N) y metástasis a distancia (M), habiendo mostrado en este aspecto clara superioridad a la TAC[1,2,3,5].

No obstante, estas dos técnicas no son excluyentes y, en la actualidad, se debe hacer correlación entre las imágenes obtenidas por TAC y PET para localizar lesiones de pequeño tamaño en campos pulmonares y en mediastino. Así, mediante la fusión de ambas se obtiene una excelente información tanto anatómica como metabólica.

Utilidad en el nódulo pulmonar solitario. Los nódulos pulmonares solitarios son hallazgos relativamente frecuentes. Hasta ahora las pruebas de imagen (fundamentalmente radiología simple y TAC) solo aportaban signos morfológicos acerca del carácter de los mismos, como el aspecto de los bordes, invasividad local, presencia de calcificaciones, etc.

La utilidad de la PET en la filiación de nódulos pulmonares ha sido demostrada en numerosos estudios, encontrándose una sensibilidad y especificidad para la diferenciación entre lesiones malignas o benignas entre el 82-100% y el 75-100% respectivamente [6,7,8].

En un estudio llevado a cabo por Duhaylongsod et al.[9] se determinó la existencia de diferencia significativa entre los valores de SUV de lesiones neoplásicas y no neoplásicas (5.9+/-2.7 y 2.0+/-1.7 respectivamente). Así, tomando como valor de corte 2.5, se obtiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 79% en la discriminación de la naturaleza de los nódulos.

Debido a la baja resolución espacial de la PET, se encuentran dificultades para el estudio de nódulos menores de 0.7 mm de diámetro. Así mismo, se pueden producir falsos positivos en lesiones de carácter inflamatorio, como en tuberculosis, criptococosis, histoplasmosis, aspergilosis y otras infecciones. Del

mismo modo, se han descrito falsos negativos en tumores carcinoides y en algunos carcinomas broncoalveolares [2].

Utilidad en la estadificación ganglionar y estudio de metástasis a distancia. Las técnicas de imagen convencionales siguen un criterio tamaño-dependiente para diferenciar la naturaleza de las adenopatías, considerando aquellas con eje mayor superior a 1 cm como malignas y a las de tamaño menor benignas. No obstante hasta el 40% de los ganglios superiores a 1 cm pueden ser benignos, y hasta el 21% de los menores de dicho diámetro pueden ser malignos [3].

Rohren y Lowe [10], tomando datos de 9 series publicadas entre 1994 y 2000 establecen unos valores promedio, encontrando una sensibilidad y especificidad para la PET del 88% y 91% respectivamente, frente al 66% y 76% de la TAC.

En un estudio con 161 pacientes realizado en nuestro centro para comparar ambas técnicas, se encontró una sensibilidad un 20% mayor para la PET respecto de la TAC, con una especificidad un 7% menor. El valor predictivo positivo (VPP) fue similar para ambas técnicas, no obstante el valor predictivo negativo (VPN) fue un 10% superior para la PET (97.6%), lo que se traduce en una mayor seguridad para descartar la afectación ganglionar si el resultado de la PET es negativo [11].

Del mismo modo, al obtenerse un barrido corporal completo, la PET es realmente útil para detectar la afectación metastásica a distancia, llegando a identificar lesiones extratorácicas no detectadas entre el 6 y el 24% de los casos. No obstante es preciso señalar las limitaciones que presenta a la hora de estudiar tejidos con un alto metabolismo glucídico, como el cerebral. Así como el tracto genitourinario, por ser la principal vía de eliminación de la FDG[18].

Diversas encuestas realizadas a profesionales médicos han mostrado que la información aportada por la PET modificó la estrategia de tratamiento en el 20-40%. Hubo una variación en el estadio clínico en el 44% de los casos, disminuyendo el estadio en el 29% y aumentando en el 15%[(5)].

Gambhir et al.[12] pusieron de evidencia la eficiencia de la estrategia de la estadificación del cáncer de pulmón, con el resultado de un ahorro de 1154 dólares por paciente, al disminuir el número de pacientes sometido a cirugía con enfermedad ya irresecable.

Conclusiones. La PET ha demostrado ser una técnica útil tanto en el diagnóstico como en la estadificación y seguimiento de los procesos neoplásicos pulmonares. Es especialmente útil para descartar la presencia de enfermedad ganglionar y metastásica al presentar un alto valor predictivo negativo, mientras que los valores positivos, si no son confirmados histológicamente pueden inducirnos a error.

Así pues, la PET es una técnica que debe ser considerada una prueba más, cuyos resultados, en combinación con las de otras, conducirán al manejo clínico más adecuado del paciente.

Técnicas de detección del ganglio centinela: Parece demostrado que una adecuada resección de las adenopatías regionales optimiza los resultados del tratamiento del cáncer de pulmón[12]. Se define como ganglio centinela al primer ganglio que recibe el drenaje linfático de un tumor primario[13].

Los medios actuales para evaluar la afectación ganglionar durante la intervención pueden resultar insuficientes. En gran número de casos persiste enfermedad residual, que pasa inadvertida y conduce a la infraestadificación.

Más aún, hasta en el 20-30% de la población existen linfáticos que drenan directamente del parénquima hasta el mediastino, de forma que podemos encontrar afectación adenopática a este nivel sin evidencia de metástasis en territorios intrapulmonar hiliar. Son las denominadas "skip metástasis"[(14)]. Así, en más de la mitad de los casos de cáncer de pulmón intervenido aparece recurrencia de la enfermedad, postulándose como principal causa de este hecho la realización de linfadenectomías incompletas [15].

Aspectos técnicos. La detección del ganglio centinela consiste en la inyección intratumoral durante la intervención o previamente a ésta por punción transtorácica guiada por TAC, de un trazador que puede ser un colorante, un isótopo radioactivo (Tc^{99}) o ambos. Posteriormente se evalúa su difusión en las distintas estaciones ganglionares.

El tiempo a esperar entre la administración del trazador y el rastreo, en el caso de la administración intraoperatoria ha sido motivo de varios estudios, estableciéndose entre 63 y 135 minutos, por lo que apenas prolonga el tiempo de intervención[12]. De esta forma se consigue identificar el ganglio centinela en más del 80% de los casos. Una vez localizado se realiza la exéresis y estudio intraoperatorio del mismo, y si el resultado fuese negativo para malignidad, al menos en teoría, no sería necesario continuar la linfadenectomía.

Limitaciones [14, 16, 17]. Aunque la morbilidad es muy baja, podemos encontrar reacciones alérgicas al trazador (en menos del 1%). – Al manipularse sustancias radioactivas es precisa la presencia de especialistas en medicina física, al menos en parte de la intervención. – En masas tumorales de gran tamaño la actividad radioactiva de ésta puede ocultar adenopatías que se hallen en su proximidad. – Algunas adenopatías, también en relación con tumores grandes, presentan obstrucción de los linfáticos aferentes por células tumorales, pudiendo pasar inadvertidas.

Uso clínico. Todo esto hace que la utilidad de la técnica del ganglio centinela sea mucho menor en tumores de gran volumen. Estudios como los de Sugi et al[18] muestran una alta sensibilidad y especificidad (del 90 y 100% respectivamente) cuando se estudian tumores con bajo estadio clínico (T1N0M0), en los que está demostrada la existencia de adenopatías metastásicas entre el 15 y el 20% en el estudio anatomopatológico. Sin embargo, estos valores disminuyen ostensiblemente al aumentar el tamaño tumoral.

Por otro lado, las adenopatías que cumplen criterios clínicos de malignidad (mayores de 1 centímetro, PET positivas) deben ser resecadas independientemente de los resultados del estudio del ganglio centinela para asegurar la resección completa.

Conclusiones. La exploración del ganglio centinela es una técnica que, en grupos de pacientes seleccionados, y con un bajo estadio clínico (T1N0M0), puede ser útil al aportar información acerca de la invasividad local del tumor. Así podría limitarse la extensión de la linfadenectomía, con lo que disminuirían las potenciales complicaciones que se derivan de la misma (fundamentalmente vasculares y nerviosas).

A pesar de ser una técnica firmemente establecida en el abordaje del melanoma y el cáncer de mama, en el cáncer de pulmón[19] presenta numerosas limitaciones y su eficiencia deberá ser aún demostrada mediante estudios más exhaustivos antes de instaurarla de forma segura en la práctica clínica diaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez-Gómez B. Informe sobre la salud de los españoles. Cáncer. Información disponible a diciembre de 2003. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Disponible en: http://cne.isciii.es/htdocs/cancer//salud-cancer-2003.pdf
2. Coleman R E. PET in lung cancer. J Nucl Med. 1999; 40: 814-820.
3. Ysamat Marfá R. Estadificación del carcinoma pulmonar no microcítico. Neumosur. 2004; 16: 236-238.
4. Warburg O. Posener K. Negelein E. The metabolism of cancer cells. Biochem Z. 1924:152:129-169.
5. Seltzer M A, Yap C S, Silverman D H, Meta J, Schiepers C, Phelps M E. The impact of PET on the management of lung cancer: the referring physician´s perspective. J Nucl Med. 2002 jun; 43(6): 752-756.
6. Lowe V J, Hoffman J M, DeLong D M, Patz E F, Coleman RE. Semiquantitative and visual analysis of FDG-PET images in pulmonary abnormalities. J Nucl Med. 1994; 35(11): 1771-1776.
7. Patz E F, Lowe V J, Hoffman J M, Paine S S, Burrowes P, Coleman R E, et al. Focal pulmonary abnormalities: evaluation with F-18 fluorodeoxyglucose PET scanning. Radiology. 1993; 188(2): 487-490.
8. Wahl R L, Quint L E, Greenough R L, Meyer C L, White R I, Orringer M B. Staging of mediastinal non-small cell lung cancer with FDG-PET, CT and fusion images: preliminary prospective evaluation. Radiology. 1994; 191(2): 371-377.
9. Duhaylongsod F G, Lowe V J, Patz E F jr, Vaughn A L, Coleman R E, Wolfe W G. Detection of primary and recurrent lung cancer by means of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET). J Thorac Cardiovasc Surg. 1995 Jul; 110(1): 130-139; discussion 139-140.
10. Rohren E M, Lowe V J. Update in PET imaging of non-small cell lung cancer. Semin Nucl Med. 2004 Apr; 34(2): 134-153.
11. López García C, Borrego Dorado I, De la Cruz Lozano F J, Blanco Orozco A I, Sáncez Navarro J M, Cubiles Ramiro M A, et al. Valor de la PET en la estadificación del cáncer de pulmón. Toracotomías innecesarias evitadas. Neumosur. 2004;16:241-246.
12. Gambhir SS. Hoh CG. Phelps ME. Madar I, Maddahi J. Decision tree sensitivity analysis for cost-efectiveness of FDG-PET in the staging and management of non-small cell lung carcinoma. J Nucl Med. 1996 Sep;37(9):1428-1436.
13. Morton D L, Wen D R, Wong J H, Economus J S, Cagle L A, Storm F K, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Ach Surg. 1992 Apr;127(4):392-399.
14. Tiffet O, Nicholson A G, Khaddage A, Prévot N, Ladas G, Dubois F, et al. Feasibility of the detection of the sentinel lymph node in peripheral non-small cell lung cancer with radio isotopic and blue dye techniques. Chest.2005 Feb;127(2):443-447.
15. Faries M B, Bleicher R J, Ye X, Essner R, Morton D L. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for primary and metastatic pulmonary malignant neoplasms. Arch Surg. 2004 Aug;139(8):870-876; discussion 876-877.
16. Schmidt F E, Woltering E A, Webb W R, García O M, Cohen J E, Rozans M H. Sentinel nodal assessment in patients with carcinoma of the lung. Ann Thorac Surg .2002 Sep;74(3):870-875.
17. Liptay M J. In vivo sentinel lymph node mapping in lung cancer. Ann Surg Oncol. 2005 Feb;12(2):102-103.
18. Sugi K, Kaneda Y, Sudoh M, Sakano H, Hamano K. Effect of radioisotope sentinel node mapping in patients with cT1N0M0 lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 200 Aug;126(2):568-573.
19. Little A G, DeHoyos A, Kirgan DM, Arcomano TR, Murray KD. Intraoperative lymphatic mapping for non-small cell lung cancer: the sentinel node technique. J Thorac Cardiovasc Surg 1999 Feb;117(2):220-224.

EXPLORACIÓN QUIRÚRGICA DEL MEDIASTINO: MEDIASTINOSCOPIA Y MEDIASTINOTOMÍA

E. Bermejo Casero[1], R. Arrabal Sánchez[2].

[1]*Médico residente de tercer año. Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Regional Universitario Carlos Haya de Málaga,* [2]*Médico Adjunto y Tutor de Residentes. Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Regional Universitario Carlos Haya de Málaga.*

Resumen: La mediastinoscopia y la mediastinotomía son técnicas quirúrgicas ideadas para la exploración del mediastino. Su principal indicación es diagnóstica. Permiten la biopsia de los ganglios mediastínicos y así la correcta estadificación del carcinoma broncogénico. Son técnicas seguras con un índice de complicaciones mínimo.

Introducción: En 1959, Carlens publica por primera vez una técnica quirúrgica endoscópica que permitía la exploración del mediastino superior[1]. Ayudado por un cilindro hueco, que se introducía por una pequeña incisión supraesternal, se podía acceder a las cadenas linfáticas paratraqueales. Comenzaba así el desarrollo de la mediastinoscopia tal y como hoy la aplicamos.

Mc Neil y Chamberlain, en 1966, describían otro acceso quirúrgico endoscópico para la exploración de los grupos ganglionares subaórticos y periaórticos a los que hasta entonces la mediastinoscopia no tenía acceso[2]. Se describía así la mediastinotomía anterior izquierda.

En 1984, Ginsberg proponía la exploración conjunta de todos los gupos ganglionares antes referidos a través de una nueva y única técnica quirúrgica, la mediastinoscopia cervical extendida.[3]

La exploración quirúrgica del mediastino se ha convertido en práctica cotidiana y fundamental en los servicios de cirugía torácica. La estadificación ganglionar correcta del cáncer de pulmón es hoy en día, sin duda, su aplicación más importante. Además, estas técnicas permiten la toma de biopsias para el diagnóstico de procesos tan diversos como la sarcoidosis, linfomas, tuberculosis o tumores mediastínicos. La mediastinoscopia también ofrece la posibilidad terapeútica de la resección de algunas lesiones mediastínicas.

Instrumental: Tres elementos básicos lo conforman:el mediastinoscopio, aspirador de punta roma y pinza de biopsia. *1. El mediastinoscopio*. Es la herramienta fundamental. Se trata de un cilindro hueco a través del cual se mira; está conectado en su extremo distal a una fuente de luz que ilumina el campo. Más moderno es el videomediastinoscopio. Es el mismo instrumento al que se le añade una pequeña cámara que permite la visualización del campo en una pantalla de televisión de forma magnificada, sin tener que mirar directamente a través del mediastinoscopio. (Fig.1). *2. Aspirador de punta roma*. Ejerce la función de limpieza del campo y, sobre todo, de elemento de disección roma de las estructuras que queremos biopsiar para separarlas del resto del mediastino. *3. Pinza de biopsia*.Tiene un tallo largo para poder acceder a través del mediastinoscopio a la zona escogida para la biopsia.

Técnica quirúrgica: El enfermo se coloca en decúbito supino con una almohada puesta transversalmente bajo los hombros para permitir la hiperextensión cervival. Para disminuir el retorno venoso, la mesa se inclina hacia los pies.

Mediastinoscopia. Comenzamos con una incisión transversal de 3-4 cm a un través de dedo de la horquilla esternal. Diseca-