

Valor pronóstico de la intensidad de la captación de 18FDG en la lesión pulmonar y de la extensión de captación mediastínica en Cáncer de Pulmón.

Dr. Francisco Pozo Rodríguez
Dr. José Luis Martín de Nicolás

1.- Introducción. En los últimos años, se ha incorporado a la batería de pruebas diagnósticas y pronósticas del Cáncer de Pulmón la Tomografía por Emisión de Positrones (PET). Son numerosas las publicaciones que hacen referencia a su rentabilidad sobre las diferentes características evolutivas del cáncer de pulmón (tumor primario, afectación mediastínica y metástasis a distancia) y es indudable que su aportación puede considerarse como valiosa.

El estudio realizado en nuestro hospital por los servicios de Cirugía Torácica, Neumología y Radiología en colaboración con el Centro PET Complutense puso de manifiesto que la PET aportaba poco sobre la TACH de última generación en la valoración de la N mediastínica controlada como Gold Standar por la Mediastinoscopia (MS) sistemática. Si bien la suma de las dos exploraciones reducía al 3% el margen de error de los falsos negativos.

Esta aportación motivó que en la última puesta al día de nuestro algoritmo la MS haya pasado a realizarse de forma selectiva en función de la positividad detectada por la TACH y posteriormente por la PET en ausencia de adenopatías patológicas en el estudio previo.

El tema que se va a desarrollar hace referencia a la posibilidad de medir la intensidad de captación (SUV) del tumor primario y valorar sus resultados respecto a la positividad del mediastino.

Es necesario establecer previamente algunos conceptos básicos sobre la importancia del N mediastínico en el pronóstico del cáncer de pulmón. Funatsu¹ refiere que la supervivencia global a 5 años de los pacientes operados de cáncer de pulmón alcanza el 47%, cuando la mediastinoscopia es negativa dicha cifra baja al 14% y sólo es del 6% cuando la MS es positiva.

Pearson², en un artículo de referencia primordial, aunque sea de 1982, compara la supervivencia a 5 años entre dos grupos de pacientes operados con N2, los diagnosticados por MS y los rescatados tras la toracotomía. El resultado es del 9% para los primeros frente al 24% de los segundos.

Si se analizan los N2 en función de la T, se comprueba que el incremento de ésta penaliza la supervivencia: pacientes con T1-2 N2 alcanzan una supervivencia global del 25-30% frente al 0-5% de los T3-4 N2 según las aportaciones de Funatsu³ y Mathisen⁴

F. Andre^{5,6} correlaciona el N2 en función de su positividad previa en la TAC y observa que tras la resección pulmonar la supervivencia global es del 29% cuando la TAC era negativa, del 35% cuando la afectación es a un solo nivel, y del 11% cuando hay varios niveles afectados. Por otro lado si la TAC era positiva la supervivencia observada solo alcanzaba el 7%. En estos dos últimos casos los resultados son estadísticamente significativos con una $p= 0,00001$.

Por último en estudio similar de Suzuki⁷ sobre 222 pacientes resecaados con N2, observa que los pacientes con TAC negativo la supervivencia global es del 61%, cuando el CT es negativo y solo hay un nivel N2 la supervivencia es del 57%, pero cuando el CT era positivo y la afectación N2 era múltiple las cifras descienden hasta el 5%.

Estos y otros muchos trabajos similares ponen de evidencia la importancia del factor N en el pronóstico del Cáncer de Pulmón, lo que hace imprescindible una correcta estadificación previa a la decisión terapéutica.

Es preciso seguir investigando en el reconocimiento de factores que puedan dar respuesta a la variabilidad del comportamiento de la enfermedad.

2.- Variables clínicas asociadas con el resultado de la

mediastinoscopia (MS). Para servir de entrada a la exposición específica del tema se ofrecen a continuación los resultados del análisis de las mediastinoscopias efectuadas en nuestro servicio de forma sistemática entre 1974 y 1996. Aunque el número de MS supera en estos momentos las 2.500, el estudio se centra sobre un grupo de 1553 de las que se disponían datos completos sobre la estadificación clínica radiológica, excluyendo los ICP, cuyo comportamiento es diferente al resto.

2.1.- Análisis univariable. Las variables analizadas que se exponen son aquellas que están asociadas con una $p \leq 0,20$ y/o son clínicamente reconocidas como influyentes.

- **Sexo:** mujeres 44,3%, hombres 24,3% con una $p < 0,001$
- **Edad:** en estudios anteriores el corte estaba situado en los 55 años con una diferencia de 33% en los menores, frente al 26% de los mayores. En el análisis actual el corte se ha realizado en los 45 años y los resultados muestran un 39,3% de positividades en los menores de esa edad y un 24,2% en el otro grupo con una de $p < 0,001$.
- **Localización:** cuando el tumor es central la MS es positiva en el 30,7% frente al 21,5% de los parenquimatosos con una $p < 0,001$.
- **Broncofibroscopia:** al analizar esta variable se ha detectado una circunstancia específica. La MS es más positiva cuando la información endoscópica habla de signos indirectos (39,3%), frente a los tumores no visibles (21,2%) y los visibles directamente (25%). Estos resultados muestran significación estadística con una $p < 0,001$ y se mantienen estables cuando se incorpora la variable de tumor central o periférico.
- **Anatomía patológica:** se ha dividido la muestra en los cuatro grupos más frecuentes, observando que tanto el Adenocarcinoma ($p < 0,02$), el ICG ($p < 0,0001$) y el Carcinoma sin especificación ($p < 0,0001$), tienen un comportamiento significativamente diferente respecto al Epidermoide.

2.2.- Análisis multivariable. Las variables evaluadas se han agrupado (dummy) de la siguiente manera, siendo el primer nivel el de referencia: grupo de edad (≤ 45 , > 45), sexo (mujeres, hombres), periférico/central, visión en fibrobroncoscopia (no visión directa ni signos indirectos, visión directa, signos indirectos), histología (epidermoide, adenocarcinoma, carcinoma, células grandes).

El modelo es eficiente ($\chi^2 98,34$, $p = 0,0001$), e indica que las variables retenidas están en efecto asociadas con el resultado de la mediastinoscopia. Sin embargo como intento predictivo, el modelo explica sólo el 9% de la variabilidad en los resultados de la mediastinoscopia.

Modelo logístico multivariable serie de mediastinoscopias

Variable	OR (95% IC)	P asociada a χ^2
grupo edad (≤ 45 vs. >45)	1,62 (1,02-2,54)	0,036
Sexo (M vs.H)	0,46 (0,26-0,82)	0,007
Rx-central/periférico	1,65 (1,19-2,30)	0,003
localización 3	1,57 (1,15-2,15)	0,005
localización 2	0,79 (0,25-2,10)	0,653
localización 1	1,74 (1,52-2,65)	0,009
Visión FB (directa vs. No)	1,21 (0,87-1,67)	0,263
Visión FB (ssii vs. No)	2,37 (1,49-3,74)	0,0002
Adenocarcinoma vs. epi	1,46 (0,87-1,67)	0,029
Carcinoma vs. epi	3,59 (1,49-3,74)	0,0001
Células grandes vs. epi	2,45 (1,71-3,50)	0,0001

En consecuencia, deben buscarse otras variables, de naturaleza distinta a las hasta aquí estudiadas, que a la vez estén asociadas al resultado de la mediastinoscopia y ayuden a predecirlo.

3.- Nuevas variables. La intensidad de captación de glucosa de la lesión pulmonar (PET) La tecnología PET se basa en la actividad metabólica aumentada para la glucosa, presente en las células tumorales. Para estimar esta actividad se usan las Unidades Estandarizadas de Captación (SUV), que son realmente es semicuantitativas. La SUV se obtiene identificando visual y manualmente Regiones de Interés (ROI) en los cortes transaxiales sobre las zonas de captación de ^{18}F FDG, reteniendo la zona de máxima captación para minimizar el efecto de volumen parcial; se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{intensidad de la emisión } (\mu\text{Ci/mL})}{(\text{dosis inyectada } (\mu\text{Ci})) : ((\text{peso corporal (Kg)}))}$$

Se ha correlacionado la proliferación tumoral con la intensidad de la captación de ^{18}FDG y ciertos autores han publicado sobre el valor pronóstico de SUV del tumor primario pulmonar⁹⁻¹⁴. En la actualidad nosotros estamos inmersos en un trabajo similar, en una serie de 132 pacientes con una mediana de seguimiento de 54 meses. Sin embargo, hasta donde sabemos, no se ha estudiado si existe asociación entre SUV del primario pulmonar y afectación ganglionar mediastínica, que es el objetivo de la segunda parte de esta exposición.

Al objeto de aumentar la sensibilidad de la pregunta de investigación hemos indagado sobre la posible asociación de SUV pulmonar con

- 1.- mediastinoscopia positiva/negativa (OUTCOME 1)
- 2.- mediastinoscopia negativa/infiltración pulmonar de una región pulmonar/infiltración pulmonar de más de una región pulmonar (OUTCOME 2)
- 3.- mediastinoscopia sin afectación ganglionar, con afectación ganglionar sin infiltración capsular y con afectación ganglionar con infiltración capsular (OUTCOME 3),

La muestra está compuesta por 132 pacientes consecutivos con CBNM potencialmente operables, estudiados con mediastinoscopia, TAC helicoidal y PET entre Febrero 1999 y Mayo 2001

3.1.- Análisis univariable. El análisis se ha realizado con las variables retenidas en el modelo multivariable expuesto en el análisis de la serie de mediastinoscopias, excepto para el *tipo de visión endobronquial*, que no fue recogida en el estudio de 132 casos. Sin embargo, se ha añadido la variable tamaño del tumor pulmonar.

3.1.1.- Categorización de las variables continuas. Se ha descrito dos estratos para la edad, el tamaño y la SUV, según su mediana de distribución, debido a que la que la distribución no es normal, y al limitado número de eventos (36

mediastinoscopias positivas), que impide incorporar al modelo multivariable más de 5 variables. Mediana de distribución de las variables continuas:

edad..... 68 años
 tamaño lesión pulmonar.....4 cm
 SUV.....6,35

3.1.2.- Medidas de asociación para variable respuesta binomial (Ms+, MS-)

Variable	OR (95% IC)	P (χ^2 Pearson)
Otros vs. EPI	2,37 (1,08-5,24)	0.030
Central vs. Periférico	2,51 (1,14-5,50)	0.020
grupo edad (≤ 68 vs. > 68)	1,03 (0.48-2.22)	0.943
Tamaño (≤ 4 , >4)	0,67 (0.30-1,50)	0.328
SUV ($\leq 6,35$, $>6,35$)	1,16 (0,54 -2.51)	0.696

3.1.3.- Test de asociación para variable respuesta multinomial: número de estaciones mediastínicas afectadas (0, 1, >1)

Variable	P (χ^2 Pearson)
Otros vs. EPI	0.030
Central vs. Periférico	0.020
grupo edad (≤ 68 vs. > 68)	0.943
Tamaño (≤ 4 , >4)	0.328
SUV ($\leq 6,35$, $>6,35$)	0.696

3.1.4.- Test de asociación para variable respuesta multinomial: grado de infiltración ganglionar (No, Si , 1, >1)

Variable	P (χ^2 Pearson)
Otros vs. EPI	0.048
Central vs. Periférico	0.004
grupo edad (≤ 68 vs. > 68)	0.887
Tamaño (≤ 4 , >4)	0.636
SUV ($\leq 6,35$, $>6,35$)	0.506

3.2.- Análisis multivariable. Se han utilizado modelos logísticos binomiales y multinomiales, introduciendo en el modelo inicial las siguientes variables:

- 1.- Edad: $\leq 68, >68$ años
- 2.- tamaño: $\leq 4, > 4$ cms.
- 3.- SUV: $\leq 6,35, > 6,35$
- 4.- Centralidad: periférico/central
- 5.- Histología: epidermoide/resto
- 6.- Interacción: tamaño*SUV

3.2.1.- Modelo logístico binomial. MS+/MS-. La variable edad se desestima porque no es estadísticamente significativa ni factor de confusión

Variable	OR (IC 95%)	p	Eficacia del modelo
Otros vs. EPI	3,39 (1,40-8,17)	0,007	$X^2 = 17,427$ P= 0,004 RSQ=0,18
Central vs. Periférico	3,08 (1,23-7,73)	0,016	
Tamaño ($\leq 4, >4$)	1,77 (0,47-6,66)	0,397	
SUV ($\leq 6,35, >6,35$)	1,98 (0,65-6,03)	0,229	
Tamaño*SUV	0,17 (0,03-1,02)	0,05	

3.2.2.- Modelo logístico multinomial. N° de estaciones afectadas (0, 1, >1)

Variable	OR (IC 95%)	p	Eficacia del modelo
1 estación afectada vs. ninguna			$X^2 = 30,956$ P= 0,001 RSQ=0,27
Otros vs. EPI	1,64 (0,53-5,05)	0,386	
Central vs. Periférico	1,08 (0,32-3,58)	0,904	
Tamaño cm. ($\leq 4, >4$)	0,53 (0,06-6,66)	0,572	
SUV ($\leq 6,35, >6,35$)	2,02 (0,54-7,55)	0,295	
Tamaño*SUV	0,31 (0,2-5,2)	0,416	
2 ó mas estaciones afectadas vs. ninguna			
Otros vs. EPI	7,0 (2,02-24,22)	0,002	
Central vs. Periférico	9,89 (2,41-40,53)	0,001	
Tamaño cm. ($\leq 4, >4$)	4,89 (0,86-27,93)	0,074	
SUV ($\leq 6,35, >6,35$)	1,98 (0,40-9,76)	0,400	
Tamaño*SUV	0,17 (0,03-1,02)	0,046	

3.2.3.- Modelo logístico multinomial. Grado de afectación ganglionar (no afectación, afectación sin infiltración capsular, afectación con infiltración capsular)

Variable	OR (IC 95%)	p	Eficacia del modelo
Afectación ganglionar sin infiltración capsular vs. No afectación ganglionar			$\chi^2 = 25,900$ P= 0,004 RSQ=0,23
Otros vs. EPI	2,86 (0,74-11,06)	0,129	
Central vs. Periférico	0,87 (0,20-3,78)	0,904	
Tamaño cm. (≤ 4 , >4)	1,33 (0,14-12,74)	0,802	
SUV ($\leq 6,35$, $>6,35$)	0,44 (0,09-2,12)	0,308	
Tamaño*SUV	6,82 (0,27-174)	0,246	
Afectación ganglionar con infiltración capsular vs. No afectación ganglionar			
Otros vs. EPI	3,57 (2,02-24,22)	0,002	
Central vs. Periférico	6,05 (1,90-19,40)	0,002	
Tamaño cm. (≤ 4 , >4)	0,35 (0,07-1,66)	0,185	
SUV ($\leq 6,35$, $>6,35$)	0,50 (0,31-91)	0,310	
Tamaño*SUV	6,68 (0,86-51,99)	0,069	

3.3.- Resultados.

4.1.- El *tipo histológico* y la *centralidad* del tumor se mantienen como variables fuertemente asociadas a la afectación mediastínica y a la extensión de la afectación mediastínica.

4.2.- El tamaño y la intensidad de captación de FDG por parte del primario pulmonar no se asocian individualmente a la afectación mediastínica pero interaccionan evidentemente, y lo hacen en sentido contrario. En tamaños mayores, la SUV se asocia positivamente con la afectación mediastínica.

4.- Interpretación de los resultados.

4.1.- Es preciso ser muy precavido en la interpretación de los resultados, y tomarlos como resultados para ser contrastados en estudios ulteriores:

1.- La serie retrospectiva de mediastinoscopias (1,533 casos) y la prospectiva de PET (132 casos) son distintas en tamaño, en composición y en experiencia de los médicos que intervienen.

2.- La medición de la intensidad de captación (SUV) está sujeta a errores aleatorios que tienden a diluir artificialmente una asociación real.

3.- El establecimiento de sólo dos categorías para variables continuas limita la flexibilidad del modelo, lo hace conservador.

4.- El tamaño muestral de la serie PET limita el número de clasificaciones y subclasificaciones y en algunos casos, por números pequeños, puede producir estimadores aritméticamente inestables.

4.2.- A pesar de ello se aprecia

4.2.1.- Con mucha claridad que la localización central del tumor pulmonar está asociada con una mediastinoscopia positiva y con la extensión y tal vez el grado de infiltración.

4.2.2.- Otro tanto cabe decir de la estirpe histológica: los tumores no epidermoides están positivamente asociados con mediastinoscopias positivas, extensión y grado de infiltración.

4.2.2.- El tamaño de la lesión pulmonar y la intensidad de captación medida en SUV no aparecen asociados individualmente con la mediastinoscopia positiva, pero interactúan entre sí en sentido inverso: para tamaños de >4 cms. la SUV se asocia negativamente con afectación ganglionar mediastínica y a la inversa.

Este hallazgo no ha sido comunicado previamente que sepamos, y podría ser explicado como que, en tumores grandes, parte de la emisión de positrones captada por la cámara PET pudiera ser debida a actividad inflamatoria secundaria a necrosis tumoral.

No obstante, hay que recordar que tanto el tamaño del tumor (medido en una imagen en dos planos puede no representar bien su volumen) como la actividad metabólica en unidades SUV (que no miden la actividad metabólica de todo el tumor sino sólo de una variable región de él, la más hipermetabólica a los ojos del petólogo) pueden ser variables sujetas a un amplio margen de error.

Bibliografía

- 1.- Funatsu T, Matsubara Y, Hatakenaka R, et al.
The role of mediastinoscopic biopsy in preoperative assessment of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992, 104 (6): 1688-1695
- 2.- Pearson F.G, DeLarue NC; Ilves R, et al.
Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with cancer of the lung.
J. Thorac Cardiovasc Surg, 1982; 83: 1-11
- 3.- Funatsu T, Matsubara Y, Yasuda Y, et al.
Surgical treatment of lung cancer with mediastinoscopic positive lymph nodes. *Kyobu Geka* 1992; 40: 930-936
- 4.- Mathisen D.J.
Surgical therapy for stage III-A non-small-cell lung cancer.
American Society of Clinical Oncology. Session Speaker 1998
- 5.- Andre F, Grunenwald D, Pignon J, et al.
Survival of patients with resected non-small-cell lung cancer: heterogeneity of prognosis and evidences for subclassification.
Proceed ASCO 1999
- 6.- Andre F, Grunenwald D, Pignon J, et al.
Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: evidence for subclassification and implications.
J Clin Oncol 2000; 18: 2981-2989
- 7.- Suzuki K, Nagai K, Yoshida J, et al.
The prognosis of surgically resected N2 non-small-cell lung cancer: the importance of clinical N status.
J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 118, 1: 145-153.
- 8.- Vesselle, H. et al.
"Lung cancer proliferation correlates with [F-18]fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography." *Clin.Cancer Res.* 6.10 (2000): 3837-44
- 9.- Sugawara, Y. et al.
"Does the FDG Uptake of Primary Non-Small Cell Lung Cancer Predict Prognosis?. A Work in Progress." *Clin.Positron.Imaging* (1999): 111-18.

**10.- Vansteenkiste JF, Stroobants SG Dupont PJ De Leyn PR Verbeken EK Deneffe GJ Mortelmans LA Demedts MG.
Prognostic importance of the standardized uptake value on (18)F-fluoro-2-deoxy-glucose-positron emission tomography scan in non-small-cell lung cancer: An analysis of 125 cases. Leuven Lung Cancer Group. J Clin Oncol 17, 3201-06. 1999.**

**11.- Patz, E.-F. Jr, J. Connolly, and J. Herndon.
"Prognostic value of thoracic FDG PET imaging after treatment for non-small cell lung cancer." AJR Am.J.Roentgenol. 174.3 (2000): 769-74.**

**12.- Higashi, K. et al.
"18F-FDG uptake as a biologic prognostic factor for recurrence in patients with surgically resected non-small cell lung cancer." J.Nucl.Med. 43.1 (2002): 39-45.**

**13.- Jeong, H. J. et al.
"Determination of the prognostic value of [(18)F]fluorodeoxyglucose uptake by using positron emission tomography in patients with non-small cell lung cancer." Nucl.Med.Comm. 23.9 (2002): 865-70.**

**14.- Sasaki R, Komaki R Macapinlac H Erasmus J Allen P Forster K Putnam JB Herbst RS Moran CA Podoloff DA Roth JA Cox JD.
[18F]Fluorodeoxyglucose Uptake by Positron Emission Tomography Predicts Outcome of Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 23, 1136-43. 2005.**