

Valor de los datos clínicos en la predicción de metástasis óseas estudiadas por rastreo óseo isotópico en el carcinoma broncogénico

F.L. Márquez Pérez, R. Martínez Cruz, A. López Encuentra y A. Gómez Embuena*

Servicio de Neumología. *Servicio de Medicina Nuclear.
Hospital 12 de Octubre. Universidad Complutense. Madrid.

El objetivo del estudio ha sido conocer el valor predictivo de la ausencia de determinados datos clínicos como indicadores de la inexistencia de metástasis óseas (MOS) en la estadificación clínica preoperatoria del carcinoma broncogénico (CB).

Se realizó un estudio prospectivo en el hospital universitario de cuidados terciarios. Test en prueba: valorización de presencia/ausencia de datos clínicos sugerentes de MOS. En relación al "gold standard", consideramos MOS presentes cuando con un rastreo óseo isotópico (ROI) patológico se demostraba una causa metastásica del mismo por radiología o citohistología, y MOS ausentes cuando no existían las circunstancias anteriores, o por evolución clínica.

Se estudiaron 73 enfermos consecutivos con CB, operables y resecables por historia clínica, exploración física, radiografía de tórax, broncofibroscopia, estudio cardiorrespiratorio y bioquímica sérica.

Las medidas y resultados fueron los siguientes: con una prevalencia del 4 % la sensibilidad fue del 100 %, la especificidad del 36 %, el valor predictivo positivo del 6 % y el valor predictivo negativo del 100 %.

Las conclusiones de trabajo son que no está indicado realizar de forma indiscriminada ROI en el estudio preoperatorio del CB, en ausencia de datos clínicos que sugieran MOS.

Arch Bronconeumol 1993; 29:320-323

Introducción

El tratamiento de pacientes con carcinoma broncogénico (CB) depende, además de la estirpe celular, de la extensión de la afectación torácica, y de la presencia o no de metástasis a distancia¹. La modalidad de tratamiento para el CB está determinado por su estadificación². La demostración de metástasis óseas (MOS) hace irresecable a un CB (estadio IV).

Correspondencia: Dr. F.L. Márquez Pérez.
Servicio de Neumología. Hospital 12 de Octubre.
Ctra. de Andalucía, km. 5,40. 28041 Madrid.

Recibido: 24-8-1992; aceptado para su publicación: 23-12-1992.

The value of clinical data in the prediction of bone metastasis studied by isotopic bone sweeping in bronchogenic carcinoma

The aim of the study was to know the predictive value of the absence of determined clinical data as indicators of the inexistence of bone metastasis (MOS) in preoperative clinical staging of bronchogenic carcinoma (BC).

A prospective study was performed in a University Hospital of tertiary care in 73 consecutive patients with BC who were operable and resectable by clinical history, physical examination, thoracic radiography, bronchofibroscopy, cardio-respiratory study and serum biochemistry analysis. Evaluation of the presence/absence of clinical data suggestive of MOS being carried out. MOS was considered present in relation to the "gold standard" when a metastatic cause demonstrated with pathologic isotopic bone sweeping (IBS) was confirmed by radiology or cyto-histology and MOS was absent when the anterior circumstances did not exist or by clinical evolution.

Sensitivity was found to be 100 % with a prevalence of 4 %, specificity was 36 %, positive predictive value 6 % and the negative predictive value 100 %.

Isotopic bone sweeping is not indiscriminately indicated in the preoperative study of bronchogenic carcinoma in the absence of clinical data suggesting bone metastasis.

El CB puede presentar MOS con una frecuencia elevada. Aunque no se conoce con exactitud en qué cuantía, en datos de autopsias realizadas cercanas en el tiempo al momento del diagnóstico, un 30 % tienen MOS³.

Desde hace años, se está utilizando el rastreo óseo isotópico (ROI) como método diagnóstico de posibles MOS en el CB^{1,4-7}. Sin embargo, someter a todos los enfermos con CB a dicha exploración de forma rutinaria, podría suponer un encarecimiento y retraso en el estudio y en este sentido, existe controversia sobre la conveniencia de efectuar el ROI a todos los pacientes

con CB o sólo a aquéllos que tuviesen clínica más específica de MOS (dolor óseo) y/o en los que presenten datos clínicos inespecíficos de enfermedad metastásica a nivel óseo (síndrome constitucional, síndrome paraneoplásico, o elevación de la fosfatasa alcalina sérica)⁸.

El objetivo del presente trabajo fue conocer el valor predictivo de la ausencia de datos clínicos específicos o inespecíficos con relación a las MOS, en el estudio preoperatorio del CB, y en relación al ROI.

Pacientes y métodos

Los pacientes que accedían al estudio, habían superado las fases A y B del algoritmo diagnóstico-terapéutico de CB elaborado en 1985 por el Grupo Cooperativo Médico-Quirúrgico del Hospital 12 de Octubre de Madrid (fig. 1)⁹. Por tanto, estos pacientes no presentaban datos de inoperabilidad o de irreseabilidad basándonos en la historia clínica, exploración física, estudio radiológico de tórax, broncofibroscopia, pruebas funcionales respiratorias, electrocardiograma y bioquímica sérica.

En esta población así seleccionada no existía ningún CB tipo anaplásico de células pequeñas, ni siquiera en situación T₁N₀M₀, que sería el único grupo con posible indicación quirúrgica para esta estirpe celular⁹.

Durante los 12 meses que duró el estudio, 73 pacientes superaron dichas fases. A todos ellos se les realizó un cuestionario en donde se recogían los datos acerca de la presencia o ausencia de dolor óseo, pérdida de peso (mayor del 10 % del habitual), astenia, anorexia, síndrome paraneoplásico o elevación de la fosfatasa alcalina.

A todos los enfermos se les realizó ROI con ⁹⁹Tc, utilizándose 15 mCi de metil-difosfonato (MDF), con lectura a las 2-3 horas tras la inyección intravenosa. Dicha lectura se efectuó con gamma cámara, en proyección anteroposterior y otras si se precisaba para aclarar zonas con dudas.

El ROI se valoró como positivo cuando existían una o varias captaciones patológicas. Dada la elevada sensibilidad pero baja especificidad del ROI en la demostración de MOS¹⁰⁻¹⁵, una captación positiva no suponía MOS, salvo que el estudio radiológico óseo convencional, tomografía axial computarizada (TAC) o la biopsia ósea demostraran enfermedad ósea tumoral.

Las MOS se consideraron ausentes cuando el ROI era negativo, o bien siendo positivo, cuando por los procedimientos antes mencionados se demostraba la presencia de una enfermedad o situación clínica benigna, o bien cuando la buena evolución clínica del enfermo en un plazo razonable (9-16 meses) así la apoyaba.

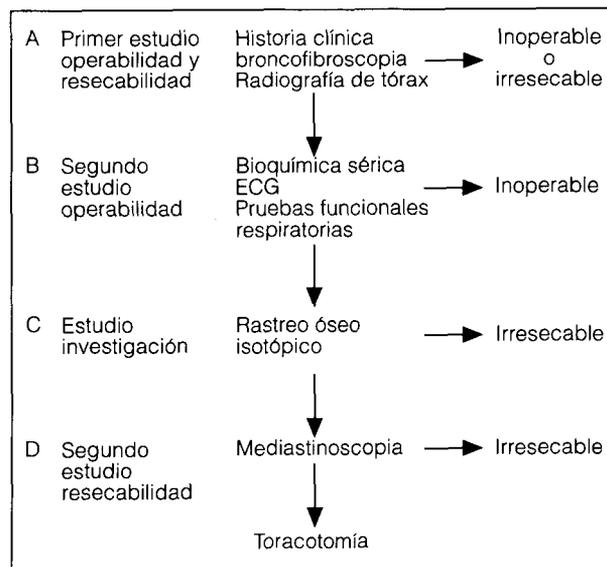


Fig. 1. Algoritmo diagnóstico-terapéutico carcinoma broncogénico (1985). Hospital 12 Octubre (véase texto)⁹.

En este estudio, el test en prueba era la clínica de los pacientes (dolor óseo, síndrome constitucional, síndrome paraneoplásico o elevación de la fosfatasa alcalina) y el test de referencia la definición de MOS presentes o ausentes, que se ha mencionado en párrafos anteriores.

Los cálculos de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo se efectuaron según métodos descritos en la literatura¹⁶.

Resultados

Los pacientes se clasificaron en tres grupos, dependiendo de la presencia o ausencia de los datos clínicos que se analizaban. La definición de los criterios de clasificación y los resultados figuran en la tabla I.

Los 73 pacientes se distribuyeron en un porcentaje similar entre los tres grupos, presentando el 86 % un ROI negativo.

En el grupo A (dolor óseo con o sin otros datos clínicos) existe un 30 % de ROI positivos (n = 7). De ellos, seis presentaban un único foco de captación y uno captaciones múltiples. En 2 enfermos con captación única se demostró que se trataban de MOS (9 % del grupo A), uno de ellos por imagen de TAC y el

TABLA I
Grupos clínicos en relación al rastreo óseo isotópico y presencia de metástasis óseas

Grupo	Población	Número de casos	ROI negativo*	ROI positivo		Metástasis óseas		
				Única	Múltiple	Segura	Incierta	Descartada
A	Dolor óseo con o sin otros datos clínicos(**)	23 (32 %)	16	6	1	2	-	5
B	Dolor óseo ausente con presencia de otra clínica	25 (34 %)	23	2	-	-	1	1
C	Sin dolor óseo ni otros datos clínicos	25 (34 %)	24	1	-	-	-	1
Total		73	63	9	1	2	1	7

*ROI: rastreo óseo isotópico. **Otros datos clínicos: síndrome constitucional, síndrome paraneoplásico o elevación de la fosfatasa alcalina sérica.

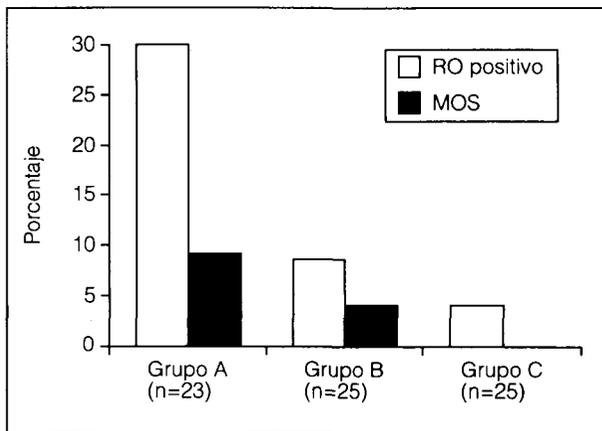
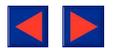


Fig. 2. Relación entre porcentaje de rastreos óseos isotópicos (ROI) positivos y metástasis óseas (MOS) para cada grupo (véase texto).

TABLA II
Resultados del test clínico en prueba

	Metástasis óseas		
	Presentes	Ausentes	
Datos clínicos			
Presentes	3	45	48
Ausentes	0	25	25
	3	70	78
Prevalencia		4 %	
Sensibilidad		100 %	
Especificidad		36 %	
Valor predictivo positivo		6 %	
Valor predictivo negativo		100 %	

otro mediante biopsia ósea. En cinco se demostró la etiología no metastásica: un enfermo presentaba lesión ósea costal por contigüidad del tumor, demostrable por radiografía simple. Otro presentaba un foco de captación único en hueso frontal y en la radiografía simple se demostró causa benigna. Otro enfermo presentaba en el estudio radiológico simple una lesión costal que fue diagnosticada de lesión ósea benigna mediante biopsia ósea. En el cuarto caso existía una captación en columna cervical que en el estudio radiológico se trataba de lesión artrósica. En el último caso, ni la punción-aspiración, ni la biopsia ósea demostraron etiología maligna de un foco de captación costal.

En el grupo B (sin dolor óseo, pero sí otros datos clínicos presentes) sólo el 8 % (n = 2) tuvieron ROI con captaciones positivas. En uno la causa fue benigna, al tratarse de una captación en maxilar inferior con radiografía normal y asintomático a los 9 meses tras la cirugía. El otro fue evaluado como incierto, ya que no pudo completarse el estudio por el fallecimiento del enfermo. Para los objetivos de este trabajo de evaluación de una técnica se consideró este caso como MOS presente (MOS en el grupo B, 4 %).

Finalmente, en el grupo C (enfermos asintomáticos) sólo un 4 % (n = 1) presentaban ROI positivo, en los

que se demostró causa benigna (callo de fractura esternal por radiología y asintomático a los 16 meses después de la cirugía de su tumor).

Para cada grupo clínico, la relación entre el porcentaje de ROI positivos y el de MOS, se expresa gráficamente en la figura 2.

Cuando se agrupan los pacientes con presencia de dolor óseo y/o síndrome constitucional o paraneoplásico en un único grupo, y comparándolo con los restantes, en relación a la presencia o ausencia de MOS, se detecta, para una prevalencia de MOS en nuestros enfermos de un 4 %, que el valor predictivo de los datos clínicos para la detección de MOS por ROI es del 100 % (intervalo de confianza del 95 % = 86-100). Los resultados del test clínico en prueba, se detallan en la tabla II.

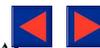
Discusión

Existen trabajos, en cierto sentido contradictorios, en relación a la utilidad o no de la realización de técnicas tales como el ROI, TAC cerebral o hepática o ecografía abdominal, con el objeto de descartar metástasis ocultas en el CB. De tal forma que unos autores recomiendan su realización sistemática¹⁷⁻²⁰, mientras que otros, la mayoría, desaconsejan dicha práctica, y llegan a la conclusión de que en ausencia de datos clínicos más o menos específicos que sugieran metástasis, no estarían indicadas dichas exploraciones^{1,2,4,5,8,21,22}.

En la revisión bibliográfica llevada a cabo, existen trabajos al respecto en los que se estudia la rentabilidad de dichas técnicas para detectar metástasis a distancia en el estudio inicial del CB; es decir, en su estadificación, pero siempre desde una perspectiva de conjunto (todas las técnicas en todos los pacientes). No hemos encontrado, sin embargo, ningún estudio que relacione los tests clínicos que analizamos nosotros, con la detección de MOS mediante ROI y con los criterios de presencia y/o ausencia de MOS de una forma aislada e independiente de otros métodos de estudio de la extensión tumoral (TAC, gammagrafía con galio, etc.).

Es muy importante resaltar que los resultados del presente trabajo no pueden extrapolarse a cualquier grupo de enfermos con CB sin selección previa. Sólo son aplicables a los enfermos con CB "seleccionados" mediante los criterios mencionados en "Pacientes y métodos", y en donde el Grupo Cooperativo Médico-Quirúrgico de CB de nuestro hospital cree que la información del ROI pudiera ser clínicamente útil para modificar o no decisiones en relación al tratamiento quirúrgico. La práctica de este criterio deriva de la objetivación de que un 60 % de los CB diagnosticados en nuestro hospital, no seleccionados, son clasificados como inoperables o irsecables utilizando métodos de estudio más accesibles y menos costosos (fases A y B del algoritmo diagnóstico terapéutico del CB) (fig. 1)²³.

De los resultados de la tabla II se deduce que la realización del ROI de forma sistemática en una po-



blación seleccionada de enfermos con CB no estaría indicada si no existe dolor óseo, síndrome constitucional, síndrome paraneoplásico o elevación de la fosfatasa alcalina sérica.

Si consideramos de forma aislada el síntoma dolor óseo, la prevalencia de MOS en esta población sería la misma (4 %), la especificidad del dato clínico aumentaría (70 %), pero disminuiría su sensibilidad (66 %), el valor predictivo positivo sería similar (9 %), y el valor predictivo negativo sería ligeramente menor (98 %). Nuestras conclusiones están de acuerdo con Schutte, al señalar que el dolor óseo tiene gran valor como indicador de realización de ROI en individuos con cáncer²⁴. La inclusión de los llamados síntomas inespecíficos de MOS, suponen aumentar el valor predictivo negativo. Esto coincide con la mayor probabilidad de encontrar metástasis a distancia en pacientes con síndrome general no específico²⁵.

Si excluimos del estudio el caso considerado como dudoso, o se incluyera dentro del grupo de MOS ausentes, el valor predictivo positivo sería aún menor, al igual que la prevalencia, pero el valor predictivo negativo sería el mismo.

La prevalencia de MOS en nuestra población es baja y no se corresponde con la prevalencia de MOS en una población general de CB sin sesgo^{1,2}. Esta selección o sesgo posiblemente sea la causa del bajo número de ROI positivos y el alto número de captaciones únicas en relación a múltiples, lo cual contrasta con los hallazgos de la literatura^{6,11,12}, si bien se corresponde con los porcentajes de ROI positivos en una población similar en un reciente trabajo japonés².

Teniendo en cuenta el teorema de Bayes, en caso de que la prevalencia de una enfermedad aumentara, también lo haría el valor predictivo positivo y disminuiría el negativo¹⁶, lo cual podría conducir a resultados con diferente sentido clínico.

Coincidiendo con otros autores²⁶, en nuestro trabajo también el número de falsos positivos del ROI fue mayor en pacientes asintomáticos. No se consideró en este estudio la problemática de los falsos negativos del ROI, que según las series oscila entre un 3 y un 11 %^{2,3,12,14}, ya que por el propio diseño del mismo, los enfermos con ROI negativos eran excluidos del trabajo, y por la dificultad en detectar posibles MOS con ROI negativo durante un estudio clínico.

En resumen, basándonos en los resultados obtenidos en este trabajo, en ausencia de dolor óseo, síndrome constitucional, síndrome paraneoplásico o elevación de la fosfatasa alcalina, la probabilidad de detectar MOS mediante ROI en una población específica de CB es tan baja que no justificaría el uso rutinario de la técnica en dichos enfermos.

BIBLIOGRAFÍA

- Ramsdell JW, Peters RM, Taylor AT, Alazraki NP, Tisi GM. Multiorgan scans for staging lung cancer. Correlation with clinical evaluation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 73:653-659.
- Ichinose Y, Hara N, Ohta M, Maeda T et al. Preoperative examination to detect distant metastasis is not advocated for asymptomatic patients with stages 1 and 2 non-small cell lung

- cancer. Preoperative examination for lung cancer. *Chest* 1898; 96:1.104-1.109.
- Covelli HD, Zaloznik AJ, Shekitka KM. Evaluation of bone pain in carcinoma of the lung. Role of the localized false-negative scan. *JAMA* 1980; 244:2.625-2.627.
- Gutiérrez AC, Vincent RG, Bakshi S, Takita H. Radioisotope scans in the evaluation of metastatic bronchogenic carcinoma. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1975; 69:934-941.
- Hooper RG, Bechler CR, Johnson MC. Radioisotope scanning in the initial staging of bronchogenic carcinoma. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118:279-286.
- Donato AT, Ammerman EG, Sullesta O. Bone scanning in the evaluation of patients with lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1979; 27:300-304.
- Merrick MV, Merrick JM. Bone scintigraphy in lung cancer: A reappraisal. *Br J Radiol* 1986; 59:1.185-1.194.
- Rodríguez Salvanes F, Orueta A, Fernández Fau L, Prieto Vicente J, Yatwah P. Los indicadores de enfermedad generalizada en el diagnóstico de extensión del cáncer de pulmón. *Rev Clin Esp* 1988; 182:253-257.
- López Encuentra A, Roca Serrano R. Algoritmo Diagnóstico y Terapéutico del carcinoma broncogénico 1985. *Arch Bronconeumol* 1989; 25(s):38.
- Merrick MV. Review article-bone scanning. *Br J Radiol* 1975; 48:327-351.
- Pistenma DA, Mc Dougall IR, Kriss JP. Screening for bone metastases. Are only scans necessary? *JAMA* 1975; 231:46-50.
- Corcoran RJ, Thrall JH, Kyle RW, Kaminski RJ, Johnson MC. Solitary abnormalities in bone scans of patients with extraosseous malignancies. *Radiology* 1976; 121:663-667.
- Citrin DL, Bessent RG, Greig WR. A comparison of the sensitivity and accuracy of the 99 Tc^m phosphate bone scan and skeletal radiograph in the diagnosis of bone metastases. *Clin Radiol* 1977; 28:107-117.
- Thrall JH, Ellis BI. Skeletal metastases. *Radiol Clin North Am* 1987; 25:1.155-1.170.
- Fletcher JW, Solaric-George E, Henry RE, Donati RM. Radioisotopic detection of osseous metastases. Evaluation of ^{99m}Tc polyphosphate and ^{99m}Tc pyrophosphate. *Arch Intern Med* 1975; 135:553-557.
- Griner PF, Mayewski RJ, Mushlin AI, Greenland P. Selection and interpretation of diagnostic tests and procedures. Principles and applications. *Ann. Intern Med* 1981; 94:557-592.
- Kelly RJ, Cowan RJ, Ferree CB, Raben M, Maynard CD. Efficacy of radionuclide scanning in patients with lung cancer. *JAMA* 1979; 242:2.855-2.857.
- Modini C, Passariello R, Iascone C et al. TNM staging in lung cancer: role of computed tomography. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84:569-574.
- Fordham EW, Ali A. The use of radionuclide scans in lung cancer: the case of multiorgan scans. In: Kittle F.C. ed. *Current controversies in thoracic surgery*. Filadelfia, WB Saunders, 1986; 132-142.
- Quinn DL, Ostrow LB, Porter DK, Shelton DK, Jackson DE. Staging of non-small cell bronchogenic carcinoma. Relationship of the clinical evaluation to organ scans. *Chest* 1986; 89:270-275.
- Gravenstein S, Peltz MA, Pories W. How ominous is an abnormal scan in bronchogenic carcinoma? *JAMA* 1979; 241:2.523-2.524.
- Mark JBD. The use of radionuclide scans in lung cancer: the case against routine multiorgan scans. En: Kittle FC, ed. *Current controversies in Thoracic surgery*. Filadelfia, W.B. Saunders, 1986; 129-131.
- Roca Serrano R, López Encuentra A. Experiencia en la aplicación de un algoritmo diagnóstico-terapéutico de carcinoma broncogénico. *Arch. Bronconeumol.* 1989; 25:46-47.
- Schutte HE. The influence of bone pain on the results of bone scans. *Cancer* 1979; 44:2.039-2.043.
- Hopper RG, Tenholder MF, Underwood GH, Beechler CR, Spratling L. Computed tomographic scanning of the brain in initial staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1984; 85:774-776.
- Kies MS, Baker AW, Kennedy PS. Radionuclide scans in staging of carcinoma of the lung. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 147:175-176.