

La tomografía por emisión de positrones (PET/CT). Utilidad en oncología

David Martínez-Villaseñor,* Raquel Gerson-Cwilich**

Resumen

En oncología es necesario el diagnóstico y estadificación precisos del paciente con cáncer, para tener resultados óptimos en su tratamiento. La tomografía por emisión de positrones (PET) tiene alto valor predictivo negativo mediante la exploración del cuerpo entero. Diagnostica la benignidad o malignidad de una neoplasia detectada por otros métodos de imagen; establece el diagnóstico de extensión previo al planteamiento terapéutico de un cáncer conocido; identifica tumor residual y cambios producidos por cirugía, quimio o radioterapia; localiza recidivas tumorales sospechosas clínicamente o por elevación de marcadores tumorales; permite hacer un nuevo estudio de extensión o reestadificación tras el diagnóstico de una recurrencia; permite valorar tempranamente la respuesta a un esquema terapéutico y la búsqueda del tumor primario en pacientes con metástasis de origen desconocido. PET conduce a una imagenología molecular funcional del cáncer en el cuerpo entero.

Palabras clave: imagenología molecular, tomografía por emisión de positrones, tomografía axial computarizada, PET/CT, oncología.

Summary

In order to have optimum results in oncological patients, precise evaluation, diagnosis and staging of the patient is necessary. Positron emission tomography (PET) yields a high negative predictive value through exploration of the entire body. It diagnoses the benign or malignant state of a neoplasm that has been detected by other imaging methods and establishes an extensive diagnosis previous to therapeutic treatment of a known cancer. It identifies residual tumor and changes produced after surgery, chemotherapy or radiotherapy and locates suspicious residual tumor clinically or by elevation of the tumor markers. It allows for a new extension study or re-staging after diagnosis of recurrence and permits early evaluation of response to a therapeutic regime and permits the search for a primary tumor in patients with metastasis of unknown origin. PET leads to a molecular functional imaging of cancer in the entire body.

Key words: molecular imaging, positron emission tomography, computerized axial tomography, PET/CT, oncology.

Introducción

La tomografía por emisión de positrones (PET) es un procedimiento de medicina nuclear que permite obtener imágenes tomográficas en cuerpo entero, de la distribución de moléculas marcadas con radioisótopos de vida media muy corta administradas a un paciente por vía endovenosa. Los tomógrafos PET están en operación en otros países desde el inicio de la década de los noventa. Actualmente en el Distrito Federal existen dos ciclotrones y seis tomógrafos por emisión de posi-

trones, cinco instalados desde los últimos meses del año 2004 hasta la mitad del año 2005 en centros de diagnóstico privados. Estos tomógrafos son de última generación, de los llamados PET/CT, y tienen la característica de integrar en el mismo equipo un tomógrafo por emisión de positrones y uno axial computarizado, lo que permite la adquisición simultánea y la fusión de las imágenes radioisotópicas y radiológicas de un mismo paciente. Los hospitales del Sector Salud todavía no disponen de este recurso.

La exploración con PET se realiza con isótopos radiactivos de vida media muy corta, que necesariamente se producen en un ciclotrón, el cual para mayor eficacia debe estar cercano al centro de diagnóstico. A la fecha hay poca experiencia clínica con la utilización de este recurso diagnóstico. En México, Gerson y colaboradores, del Hospital ABC, en 2004 publicaron un primer estudio clínico sobre la utilización de PET en pacientes con cáncer.¹ Kerik y colaboradores, de la Unidad PET/Ciclotrón de la UNAM, publicaron en el mismo año un artículo de revisión sobre PET y cáncer pulmonar.² Serna y colaboradores, del Hospital Ángeles, presentaron en 2005 un estudio comparativo entre PET y tomografía axial computarizada.³

* Miembro de la Academia Mexicana de Cirugía.

** Directora del Centro de Cáncer, Hospital ABC "Observatorio".
Miembro de la Academia Mexicana de Cirugía.

Solicitud de sobretiros:

David Martínez-Villaseñor,
Bugambillas 28, Col. Brisas de Cuautla, 62757, Cuautla, Morelos, México.
Tel.: (01 735) 353 5866.
E-mail: avicena@prodigy.net.mx

Recibido para publicación: 11-10-2005

Aceptado para publicación: 17-03-2006

En oncología es esencial un diagnóstico preciso y la estadificación en la evaluación del cáncer para tener resultados óptimos en el tratamiento del paciente. Las técnicas convencionales de imagen, como la tomografía axial computarizada, se basan en los cambios morfológicos para identificar un cáncer, sin embargo, la experiencia clínica nos enseña que los criterios morfológicos pueden conducirnos a errores y no siempre es posible diferenciar los hallazgos.

Antes de PET, el diagnóstico, estadificación y reestadificación del cáncer se llevaba a cabo por imagenología anatómica. PET ha producido una imagenología molecular funcional del cáncer; tiene un alto valor predictivo negativo mediante la exploración del cuerpo entero; diagnostica la benignidad o malignidad de una neoplasia detectada por otros métodos de imagen; establece el diagnóstico de extensión previo al planteamiento terapéutico de un cáncer conocido; identifica un tumor residual y los cambios producidos por la cirugía, la quimio o radioterapia; localiza recidivas tumorales sospechosas clínicamente o por elevación de marcadores tumorales; permite hacer un nuevo estudio de extensión o reestadificación tras el diagnóstico de una recurrencia; permite valorar tempranamente la respuesta a un esquema terapéutico y la búsqueda del tumor primario en pacientes con metástasis de origen desconocido.

Fundamentos

El flúor-18 se produce en ciclotrones, es un radioisótopo emisor de positrones que es incorporado a una molécula análoga de la glucosa, la fluoro-2-desoxi-D-glucosa, mejor conocida como FDG en el lenguaje de la imagenología molecular. Este compuesto tiene una vida media muy corta, alrededor de 110 minutos y es el más utilizado en la exploración oncológica. Debido al exceso de protones en su núcleo, el flúor-18 emite positrones durante su decaimiento radiactivo, es decir, electrones cargados positivamente. Los positrones después de un breve trayecto de milímetros, chocan con electrones y la masa de ambos se convierte en energía. En cada evento de aniquilación la masa se convierte en una forma de energía, se producen dos rayos gamma o fotones de aniquilación de 511 keV que se desplazan a 180 grados opuestos el uno del otro.

Los equipos de PET se optimizan para la detección casi simultánea de estos pares de fotones de aniquilación en un concepto que se llama colimación electrónica. Hay un tiempo de ventana predeterminado electrónicamente, dentro del cual los fotones se consideran en coincidencia.

Si bien los fotones emitidos por los puntos de aniquilamiento A y C están en coincidencia, los tiempos para llegar a los detectores o cristales de centelleo son diferentes y aunque sean coincidentes serán rechazados electrónicamente como no coincidentes. Los fotones coincidentes desde el punto B que llegan a los cristales de centelleo dentro del

tiempo de ventana son detectados y aceptados y construyen la imagen.

El flúor-18 es incorporado a moléculas biológicas como FDG para obtener imágenes de varios procesos fisiológicos y patológicos en el cuerpo humano. FDG es un análogo de la glucosa donde el hidroxilo de carbono-2 se sustituye por un átomo de flúor-18.

Captación de FDG

Varios procesos determinan la captación de FDG en las células tumorales, uno de gran importancia es la integridad de la red vascular necesaria para el aporte de nutrientes a la célula. Con un aporte vascular intacto, FDG entra a las células tumorales por el mismo mecanismo de transporte facilitado para la glucosa (proteínas de superficie celular). La proteína transportadora de glucosa más común sobreexpresada en las membranas de las células tumorales es GLUT-1, la cual además es insulinoindependiente.

En estudios *in vitro*⁴ se ha mostrado que la captación de FDG está también determinada por la cantidad de células tumorales viables dentro del tumor (densidad de las células tumorales). La proliferación celular aumentada en los tumores (determinada por el ritmo mitótico) también produce utilización aumentada de la glucosa.⁵ Los tejidos no tumorales, la necrosis o los tejidos fibróticos, pueden reducir la captación de FDG.

La captación de FDG por las células malignas es proporcional a su actividad metabólica. La FDG se fosforila para formar FDG-6-fosfato, pero a diferencia de la glucosa no se metaboliza y permanece atrapada en las células metabólicamente activas, lo que permite la visualización de las neoplasias malignas en PET.

PET utiliza el aumento del metabolismo glucolítico en varios tipos de células malignas por el exceso de captación de glucosa debida a la sobreexpresión de los transportadores de glucosa de la membrana celular, así como a la sobreexpresión de las enzimas celulares fundamentales como la hexoquinasa II, la cual fosforila la glucosa.⁶

La excepción principal a este atrapamiento metabólico sucede en el hígado, donde FDG-6-fosfato es desfosforilada por la alta concentración hepática de enzimas tipo fosfatasas que depuran el FDG del hígado.

PET/CT

En el año 2002 se inician las publicaciones sobre un tomógrafo de fusión que permite la exploración del cuerpo entero en forma casi simultánea y produce imágenes metabólicas combinadas con imágenes estructurales o anatómicas, al cual se denominó PET/CT, que en una sola unidad combina la infor-

mación anatómica obtenida de la tomografía computarizada (CT) con la información metabólica de PET, para formar una imagen que registra los tejidos vivos y sus procesos vitales con gran precisión y detalle, en cortes coronales, sagitales y transaxiales del cuerpo. La actividad metabólica aumentada, anormal, de FDG radiactiva observada en PET, se define con la ayuda de la información de la tomografía computarizada.

FDG es un trazador de un proceso general alterado en los cánceres y no un trazador específico de tumores. Las poblaciones elevadas de células inflamatorias en los tumores pueden producir una captación elevada de FDG que en ocasiones puede confundirse con cáncer. Dicha inflamación es causa común de resultados falsos positivos posteriores a la terapéutica del cáncer. La captación aumentada en las infecciones, sin embargo, puede también servir como una herramienta útil para encontrar infecciones e inflamaciones en algunas circunstancias. La captación de FDG puede aumentar en los tumores como una respuesta celular aguda a la irradiación o a la quimioterapia, porque la célula aumenta la utilización de su glucosa en respuesta al shock del tratamiento en las fases tempranas postoperatorias.

Valor de captación estándar (SUV)

La captación tumoral de FDG puede determinarse mediante la observación visual de las imágenes o por la medición de la captación de FDG en una región de interés (ROI) en la imagen de PET (*standard uptake value, SUV*).

El SUV es una medición semicuantitativa de la captación del radiofármaco en un punto de interés. Se utiliza para definir áreas malignas y benignas. El SUV indica si en una lesión ha aumentado o disminuido la captación de FDG. El SUV compara y mide la respuesta tumoral al tratamiento. Los tejidos normales como el hígado, pulmones y médula ósea tienen un SUV entre 0.5 y 2.5. Las neoplasias malignas tienen un SUV de 2.5 a 3.0. El SUV es una valoración semicuantitativa para determinar:

- La respuesta metabólica a un tratamiento oncológico.
- Los límites de determinación en el diagnóstico diferencial de la presencia de un proceso neoplásico.

El SUV en un tejido dado se calcula con la siguiente fórmula:

$$SUV = \frac{\text{actividad media de FDG en la región seleccionada ROI (tumor)}}{\text{dosis inyectada (mCi) x peso del paciente en kg}}$$

Distribución fisiológica de FDG

La interpretación precisa de los estudios de PET requiere un conocimiento de la distribución normal fisiológica de FDG y de las variantes normales que pueden reducir la precisión.

La captación de FDG no es específica para malignidad, dado que puede observarse captación aumentada por actividad muscular reciente. Es importante tener a los pacientes relajados y sin hablar o masticar durante la fase de captación, especialmente en la exploración de pacientes con cáncer de cabeza y cuello.

Se observa captación aumentada en la grasa café,⁷ que se ve más frecuentemente en las regiones paraespinales del tórax y del cuello. Este fenómeno se relaciona con las bajas temperaturas ambientales a las que están expuestos algunos pacientes.

Es evidente la captación en el tejido linfoides de las amígdalas palatinas y del timo en pacientes jóvenes. La captación elevada en el timo también puede ser observada después de la quimio o radioterapia tiroidea con yodo radiactivo, debido a la hiperplasia tímica de rebote. Hay captación aumentada en tumores benignos como los de Whartin de las glándulas salivales, en los nódulos tiroideos benignos y en los adenomas del colon. Se necesita evaluar los hallazgos de áreas focales de aumento de la captación de FDG para descartar lesiones malignas. Esto se logra con la medición del SUV. Las bronquitis, neumonías, abscesos, vasculitis o cambios inflamatorios posradioterapia producen captaciones de FDG de menor intensidad que las que provocan las lesiones tumorales. En la sarcoidosis, tuberculosis y otras inflamaciones granulomatosas hay captación aumentada de FDG, pero menor a la observada en los tumores malignos.

Posterior a la quimioterapia o al tratamiento con factores de crecimiento hematopoyético, se observa captación aumentada en la médula ósea o en el bazo.

PET identifica algunas neoplasias malignas en sus etapas más tempranas y muestra imágenes de la actividad metabólica de los tejidos corporales. En ocasiones puede mostrar la patología tumoral antes de que los cambios anatómicos o estructurales sean evidentes en la imagenología convencional, que puede indicar cambios morfológicos pero no los caracteriza con certeza como malignos o benignos. Un resultado negativo indica que la lesión es benigna y evita biopsias quirúrgicas innecesarias. Cuando PET es positiva y demuestra cáncer diseminado o metástasis, el tratamiento quirúrgico también puede evitarse. PET/CT proporciona a los cirujanos elementos para diferenciar tumores malignos de benignos, muestra dónde están localizados y permite intervenciones más precisas y de menor duración, lo cual disminuye la morbilidad del paciente.

PET en cabeza y cuello

El cáncer de cabeza y cuello es poco común, representa 2 a 4 % de todos los cánceres.⁸ En contraste, en algunos países de Asia representa hasta 40 % de todos los cánceres.

Al tratar de erradicar la enfermedad, se procura mantener la función de las estructuras del cuello. Debido a la necesidad de limitar la cirugía y a que la diseminación a los ganglios es el factor pronóstico más importante, la imagenología tiene un papel bien definido en el manejo de estos tumores. Los procedimientos convencionales de imagen son poco útiles debido a la distorsión de la anatomía causada por la cirugía. PET/CT es de particular ayuda en el seguimiento por imagen de las posibles recurrencias.⁹

Cerca de 99 % de los pacientes con tumores de cabeza y cuello presenta tumores primarios visibles o palpables, por lo que el examen clínico-endoscópico con biopsia constituye el procedimiento diagnóstico definitivo. La demostración de la diseminación a los ganglios cervicales o a otras estructuras que proporciona PET, permite una correcta estadificación que condiciona el tipo de tratamiento y determina el pronóstico del paciente (figura 1).¹⁰

PET produce menos diagnósticos falsos positivos que la tomografía axial computarizada o la resonancia magnética nuclear en la detección de enfermedad locorregional; puede ser útil en la detección de enfermedad residual o recidiva en los pacientes tratados y en los que la distorsión de planos anatómicos y la atrofia de estructuras adyacentes dificulta el diagnóstico diferencial entre recurrencia *versus* fibrosis cicatricial.¹¹ En estos casos detecta tempranamente focos de enfermedad residual al demostrar aumento del metabolismo del tejido tumoral y al diferenciarlo del tejido cicatricial, cuyo consumo de glucosa está disminuido.¹²

Después de la cirugía y la radioterapia, la distorsión resultante de las estructuras tisulares limita la capacidad de la imagenología anatómica (tomografía axial computarizada y resonancia magnética nuclear) para identificar tempranamente la recurrencia. PET/CT tiene una especificidad superior a la tomografía axial computarizada (75 a 100 %) o resonancia magnética nuclear (50 % a 75 %), con una sensibilidad comparable.¹³

En cabeza y cuello, PET/CT se utiliza para localizar el tumor primario, determinar su extensión, estadificar la diseminación a ganglios linfáticos, detectar la recurrencia y valorar la respuesta a la terapéutica.

PET en cáncer pulmonar

PET es una prueba precisa y no invasora para discriminar entre nódulos pulmonares solitarios benignos y malignos.

Los nódulos pulmonares solitarios con hallazgos negativos por PET suponen una muy baja probabilidad de malignidad, aunque no la descarta en grupos de bajo a moderado riesgo.

Los nódulos pulmonares solitarios hipermetabólicos deben ser considerados como malignos hasta no demostrar lo contrario. Los resultados falsos negativos por PET se pueden

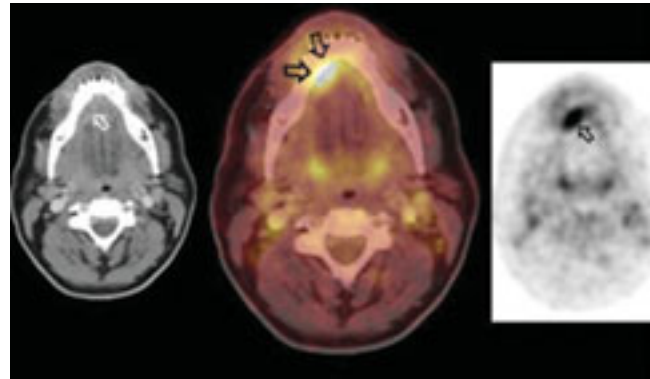


Figura 1. Extensión y reestadificación. Hombre de 48 años. Carcinoma de la base de la lengua. Las imágenes por separado de la tomografía computarizada y de PET muestran las lesiones. PET/CT muestra infiltración ósea, que es confirmada por estudio patológico. Tomado de Patrick Veit, *The University Hospital of Essen*.

dar en nódulos pequeños (efecto de volumen parcial) y en ciertos tipos de cáncer pulmonar como el cáncer broncoalveolar.

Los resultados falsos positivos pueden ser causados por lesiones inflamatorias, como en la tuberculosis, o por infecciones por hongos o sarcoidosis.

La tomografía axial computarizada y la resonancia magnética nuclear basadas en el criterio de tamaño están limitadas en la detección de pequeños nódulos mediastinales metastáticos. PET es superior a la tomografía axial computarizada en la estadificación mediastinal, un paso crucial para decidir la elección de pacientes para resección quirúrgica curativa.

En un metaanálisis reciente, Djamena y colaboradores¹⁴ encontraron sensibilidad de 79 % y especificidad de 91 % para PET, y 60 y 77 % para la tomografía axial computarizada.

Debido a su alto valor predictivo negativo (93 %), una PET preoperatoria negativa puede evitar la necesidad de practicar una estadificación quirúrgica.¹⁵

Aunque PET tiene un alto valor predictivo positivo de 90 %, pueden requerirse otros procedimientos como la biopsia por mediastinoscopia, para evitar la sobreestadificación.¹⁶ PET es bien conocida por su capacidad para identificar metástasis a distancia no detectadas por imagenología convencional, y previene de esta manera la aplicación de terapéuticas curativas inútiles. El número de metástasis a distancia no sospechadas se incrementa hasta 24 % con la PET.¹⁷

PET es más precisa que la centelleografía ósea en la detección de metástasis a hueso, que la tomografía axial computarizada para definir las masas adrenales como benignas o malignas, y que la tomografía axial computarizada en la detección de metástasis hepáticas. PET/CT tiene más precisión que la tomografía axial computarizada sola, que PET como recurso

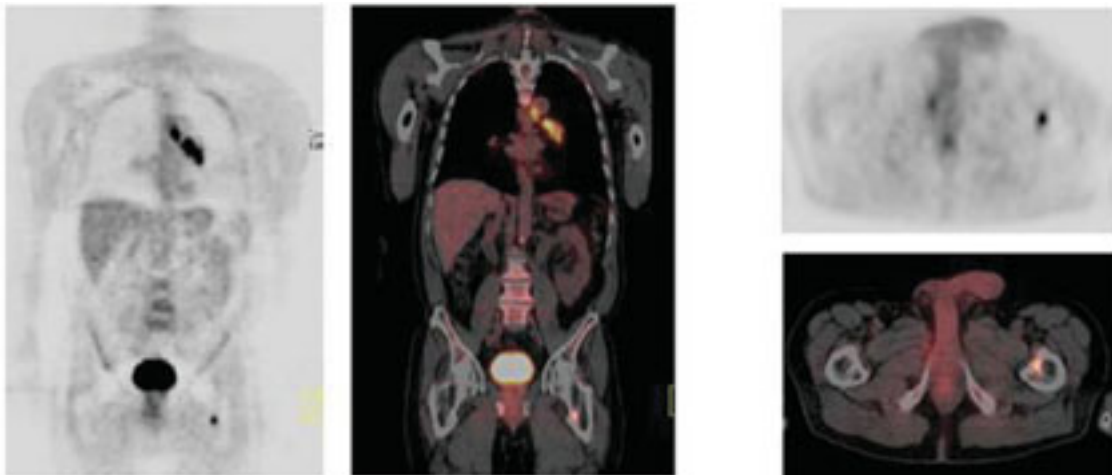


Figura 2. Hombre de 66 años de edad, con antecedentes de cáncer de pulmón, cabeza y cuello. Persisten los focos anormales de FDG vistos en una PET anterior, ubicados en los campos pulmonares posterior y lateral izquierdos, en la región del hilio izquierdo y de la carina. Se observa también captación de FDG en el área de la cadera izquierda por posible metástasis ósea.

único o la correlación visual de tomografía axial computarizada y PET (figura 2).

PET en cáncer de mama

En nuestro país, el cáncer de mama es la segunda causa de muerte en las mujeres. En el 2000 se registraron más de 55 mil muertes por esta causa; 80 % de todos los cánceres de mama se presentan en mujeres en los 50 años de edad y mayores. La edad promedio de presentación es de 47.7, cinco años menor que en la mujer norteamericana y todavía menor que en las europeas. El cáncer de mama puede ser multicéntrico (30 %) o bilateral (7 %).^{18,19}

PET tiene un valor predictivo positivo (resultante de la actividad metabólica aumentada del tejido tumoral) superior al de la mamografía, ultrasonido y resonancia magnética nuclear. Se debe señalar que PET no se afecta por la densidad del tejido glandular, que a veces disminuye el valor diagnóstico de la mamografía. La cirugía mamaria, la radioterapia, el aumento de las mamas o los implantes mamarios no impiden la calidad de la imagen.

Entre las causas de falsos negativos de PET están: lesiones menores de 1 cm, carcinoma ductal *in situ* y lesiones con gran diferenciación histológica y de crecimiento lento, como el carcinoma tubular.

Los falsos positivos se deben a la existencia de lesiones inflamatorias o gran componente de granulocin.

PET/CT también tiene la capacidad de valorar metástasis a ganglios axilares. Se reporta una sensibilidad y especificidad que oscila entre 57 y 100 % y 91 y 100 %, respectivamente.^{20,21}

Más aún, el tejido displásico que a veces produce falsos positivos en la resonancia magnética nuclear (debido al contraste aumentado) resulta un verdadero negativo en PET.²²

Schwarz y colaboradores señalan que la PET secuencial puede predecir tempranamente la efectividad de la quimioterapia en cáncer de mama. Como estudio de base comparan PET obtenida al término del primer ciclo de la quimioterapia, con PET obtenida a los tres y seis ciclos. Pudieron separar a los pacientes que responden y evitar tratamientos ineficaces a los que no responden.²³

El recurso de fusión PET/CT parece promisorio para predecir la respuesta terapéutica a la quimioterapia, particularmente en la administración de quimioterapia neoadyuvante previa a la cirugía para pacientes con cáncer de mama localmente avanzado. Hasta el advenimiento en un futuro próximo de tomógrafos PET especiales de la mama,²⁴ el recurso se ve limitado por su incapacidad para distinguir pacientes con enfermedad residual microscópica de aquéllos con respuesta completa (figura 3).

En pacientes con cáncer de mama avanzado se observa un resplandor metabólico o aumento de la captación de FDG entre siete a 10 días después de la iniciación del tratamiento con tamoxifeno, que al parecer predice quienes responderán a esta terapia hormonal.²⁵

En el cáncer de mama, PET/CT se utiliza para determinar si una masa mamaria es benigna o maligna, tarea bastante difícil en mamas muy densas, con implantes o después de tratamientos; para estadificación de los ganglios linfáticos axilares y de la mamaria interna, identificación de enfermedad metastásica, recurrencia local o a distancia, y para valorar la respuesta del tumor al tratamiento.

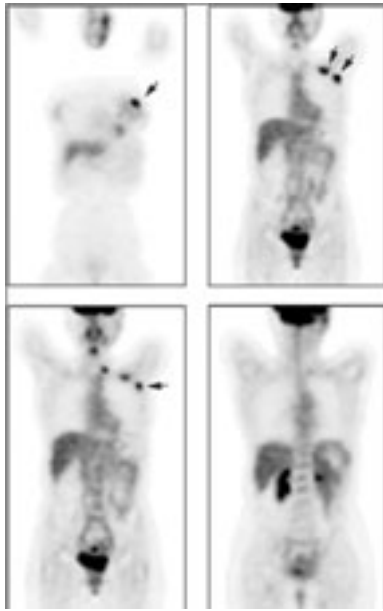


Figura 3. Reestadificación posterior a radio y quimioterapia. Mamograma y resonancia magnética nuclear de axila negativos. En la mama izquierda, PET revela recurrencia tumoral no sospechada, y ganglios positivos supraclaviculares en la axila izquierda. Tomado de Czernin J, Phelps ME. *Annu Rev Med* 2002;53:89-112.

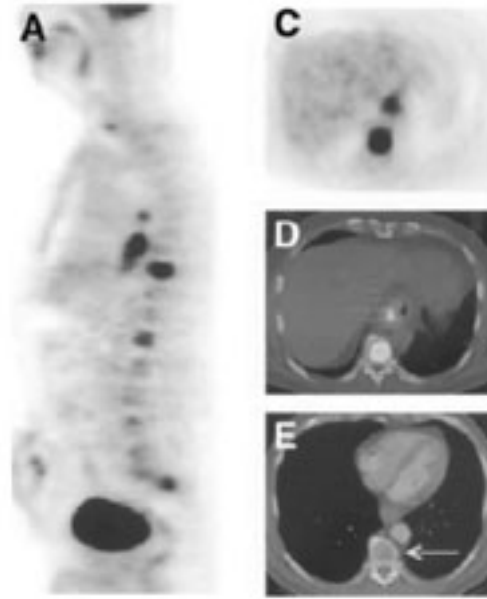


Figura 4. Extensión o reestadificación de cáncer de esófago. PET muestra captación anormal de FDG en el tumor primario (A). Se observa captación anormal de FDG en el tumor primario en la columna dorsal (C) y en la columna vertebral (D), las cuales son claramente visualizadas en PET/CT (E). La tomografía axial computarizada sólo muestra ligera anomalía en esta vértebra. Tomado de Schoder H, Larson S, Yeung WD. *J Nucl Med* 2004;45(Suppl):72S-81S.

PET en cáncer de esófago

La mayor parte de los tumores se localizan en el tercio inferior del esófago. El adenocarcinoma del esófago sobrepasa en frecuencia al carcinoma epidermoide. El cáncer de esófago a pesar de los intentos es raramente curable. Las modalidades primarias de tratamiento son la cirugía sola o la quimioterapia más radioterapia. Se evalúan otros esquemas de tratamiento en los cuales se combinan quimioterapia más cirugía, o quimioterapia más radioterapia más cirugía. La supervivencia a cinco años después de la resección quirúrgica es sólo de 10 a 35 %.²⁶

En la búsqueda de metástasis a distancia, PET tiene una sensibilidad y un valor predictivo positivo de 79 y 94 %, respectivamente, comparada con la tomografía axial computarizada que muestra valores de 64 y 79 % para los mismos parámetros.²⁷

El diagnóstico del cáncer de esófago es tardío debido a una sintomatología larvada e inespecífica. PET define la enfermedad localizada, lo que podría hacer que los pacientes fueran tributarios de la cirugía. PET es superior al resto de exploraciones complementarias para este fin. Para la estadificación ganglionar regional su precisión es similar a otras técnicas convencionales.

Las principales causas de falsos negativos son las infiltraciones ganglionares mínimas y, clásicamente, las adenopatías metastásicas localizadas en la vecindad de la lesión primaria. PET/CT permite individualizar la existencia de dos focos independientes (figura 4).

PET/CT permite la detección temprana de la recurrencia, y su abordaje terapéutico puede prolongar la supervivencia libre de enfermedad.

En el cáncer de esófago, PET/CT se utiliza para estadificación en caso de posible diseminación del tumor y en búsqueda de recurrencias.

PET en linfomas

El linfoma de Hodgkin comienza como una enfermedad unifocal, localizada en un grupo único de ganglios linfáticos malignos, que se disemina a otros grupos de ganglios adyacentes. Los pacientes con enfermedad avanzada tienen mal pronóstico (figura 5).²⁸⁻³⁰

El linfoma no-Hodgkin es una enfermedad multifocal diseminada. En un reporte reciente (2005), Schoeder y colaboradores informan que PET pudo distinguir confiablemente entre

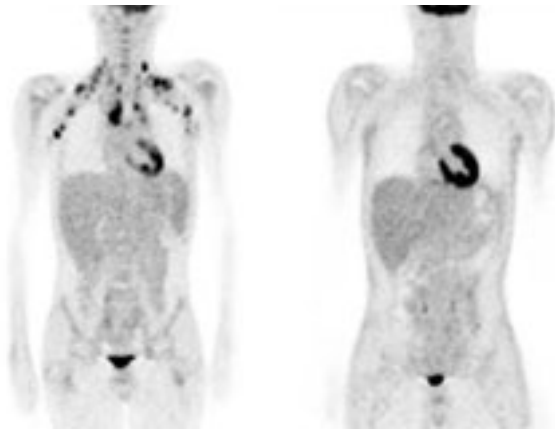


Figura 5. Respuesta a la quimioterapia. Paciente con enfermedad de Hodgkin. PET antes de la quimioterapia muestra al padecimiento confinado por arriba del diagrama. Después de dos ciclos de quimioterapia, muestra resolución completa en todos los sitios afectados por la enfermedad.

diferentes subtipos en 97 pacientes.³¹ Una captación baja de FDG en PET diferencia la variedad indolente de la agresiva. El SUV promedio en los pacientes con linfoma no-Hodgkin indolente es de 6.7 comparado con 17.2 en pacientes con modalidad agresiva. La captación de FDG es significativamente mayor en la enfermedad agresiva. Los linfomas no agresivos nunca tuvieron SUV mayor de 13.

Los hallazgos de PET pueden utilizarse para practicar las biopsias en el sitio de mayor SUV. La estadificación primaria depende primordialmente de los resultados anatómicos de la tomografía axial computarizada. Generalmente la tomografía axial computarizada no identifica si hay linfoma en ganglios de tamaño normal, ni tampoco en las masas residuales comunes al linfoma de Hodgkin y al no-Hodgkin. En términos generales se acepta que no resulta específica para la evaluación de enfermedad residual después de tratamiento, con un índice de falsos positivos hasta de 25 %.³²

La captación de FDG está aumentada en la enfermedad de Hodgkin, así como en el linfoma no-Hodgkin. La exploración de cuerpo completo hace de PET una técnica idónea para la estadificación de los linfomas. Su exactitud diagnóstica para la extensión ganglionar es superior a la de la tomografía axial computarizada, motivando cambios en el estadio y en la actitud terapéutica hasta en 20 % de casos. PET puede evitar laparotomías exploratorias para valorar la participación esplénica o la biopsia de cresta iliaca. También se emplea con éxito en el estudio de masas y adenopatías que persisten aumentadas de tamaño una vez finalizado el tratamiento, sin lograr definir si se trata de cicatriz, fibrosis o de un tumor viable. La captación de FDG indica presencia de enfermedad.

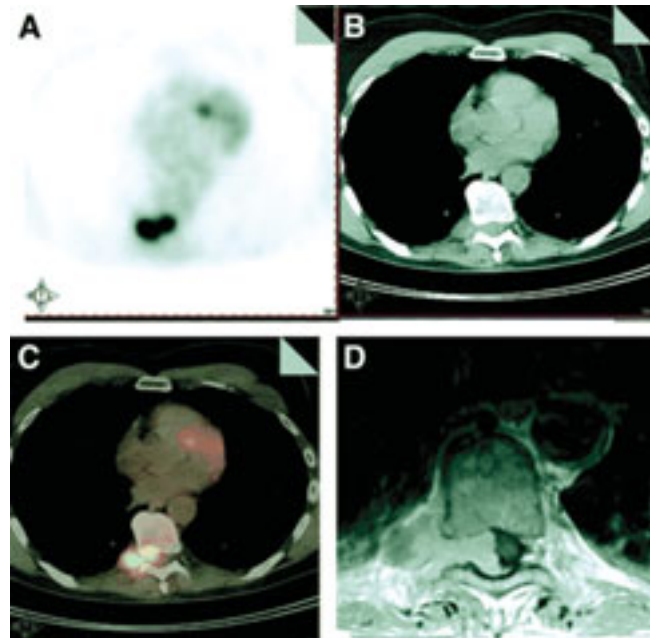


Figura 6. Búsqueda de metástasis. Melanoma maligno con sospecha de metástasis en pulmón izquierdo. El paciente se quejaba de dolor en espalda baja. PET muestra captación intensa de la FDG, irregular en la columna dorsal (A). En la misma región, la tomografía axial computarizada indica aumento del tejido blando paravertebral (B). PET/CT demuestra metástasis en la región paravertebral derecha con invasión a canal espinal (C). La resonancia magnética nuclear confirma estos últimos hallazgos (D). Tomado de Schoder H, Larson S, Yeung WD. J Nucl Med 2004;45(Suppl):72S-81S.

PET en melanoma maligno

Sólo 20 % de los pacientes con melanoma, metástasis linfáticas y extensión linfática locorregional y sin metástasis a distancia, se cura por cirugía. En metástasis únicas (cerebro, pulmones) la cirugía puede mejorar la supervivencia. PET/CT puede identificar verdaderamente las metástasis únicas y contribuir a planear la escisión radical quirúrgica de las mismas (figura 6).

PET se utiliza para la estadificación del melanoma maligno, lo cual es básico para elegir una estrategia terapéutica correcta. La diseminación de la enfermedad contraindica cualquier intento quirúrgico.³³

En el melanoma maligno, PET/CT se emplea para determinar la etapa clínica del melanoma al inicio, determinar la diseminación linfática de lesiones de espesor intermedio, confirmar la recurrencia de la enfermedad, monitorear la respuesta terapéutica y reestadificar antes de la escisión quirúrgica de las metástasis únicas.

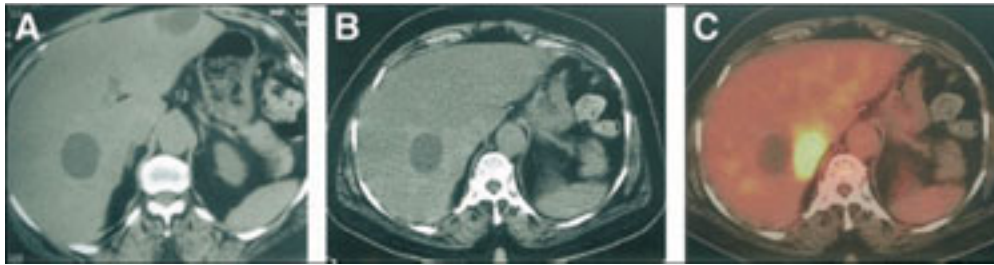


Figura 7. Paciente con cáncer de colon. La tomografía axial computarizada prequirúrgica (A/B) muestra lesiones hepáticas hipodensas interpretadas como quistes benignos. En la imagen de fusión PET/CT (C) se observa un quiste hepático grande y una captación anormal de la FDG hacia la parte interna de uno de los quistes, sin que exista anomalía correspondiente en la tomografía axial computarizada. La lesión es comprobada como metástasis. Tomado de Schoder H, Larson S, Yeung WD. J Nucl Med 2004;45:1(Suppl).

PET en cáncer colorrectal

El diagnóstico del carcinoma colorrectal por lo general está basado en colonoscopia seguida de biopsia confirmatoria. La colonoscopia virtual por tomografía axial computarizada y PET/CT pueden usarse como prueba filtro en grupos de pacientes en riesgo de carcinoma de colon, o en situaciones inexplicables de aumento de los niveles del antígeno carcino-embriionario con tomografía axial computarizada negativa (figura 7).

Las captaciones focalizadas de FDG en el intestino tienen una especificidad limitada para malignidad, ya que los pólipos adenomatosos benignos del colon o las lesiones inflamatorias pueden también captar FDG. PET es de uso limitado en la estadificación del tumor debido a la falta de detalles anatómicos para establecer la profundidad de la invasión. En metaanálisis se ha encontrado que con una especificidad de 85 % o mayor, PET es la modalidad de imagen no invasora más sensitiva (comparada con el ultrasonido, la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética nuclear) en la detección de metástasis hepáticas de cánceres del tracto gastrointestinal.³⁴

Valk y colaboradores encontraron que PET es más sensible que la tomografía axial computarizada para detectar cáncer en hígado, abdomen, retroperitoneo y cavidad pélvica,³⁵ al igual que para metástasis pulmonares.

PET es claramente superior a la tomografía axial computarizada, con una precisión de 95 % *versus* 65 %.³⁶ No obstante, a pesar de la buena sensibilidad (97 %), la especificidad de PET/FDG promedia sólo 76 % según un metaanálisis reciente,³⁷ lo cual refleja un gran número de hallazgos falsos positivos.

PET es importante en el diagnóstico temprano de las recurrencias en el paciente con cáncer colorrectal, cuando el aumento de los marcadores tumorales es la única sospecha de recurrencia. La principal indicación de PET en el cáncer colorrectal es el diagnóstico de las recurrencias posoperatorias. Generalmente se trata de masas presacras en pacientes operados de cáncer de sigmoides o recto, muchos de ellos irradiados, sin poder diferenciar si es tejido cicatricial o recidiva.

PET tiene mayor sensibilidad (93 %) y especificidad (97 %) que la tomografía axial computarizada para diferenciar entre estos dos procesos.³⁸

PET/CT mejora la localización anatómica y aumenta la certeza y detección de la enfermedad metastásica, lo cual ayuda a guiar la decisión quirúrgica. Las captaciones focalizadas de FDG en el intestino tienen una especificidad limitada para malignidad, ya que los pólipos adenomatosos benignos del colon o las lesiones inflamatorias pueden también captar FDG. PET/CT tiene una influencia en el cambio del enfoque terapéutico en 29 % de los pacientes valorados con recurrencia de cáncer colorrectal.

Comentarios

PET es el medio diagnóstico no invasor más favorable para determinar el estado metabólico del tumor después del tratamiento, así como para descartar actividad tumoral residual. Para valorar la etapa postoperatoria es preferible la alta sensibilidad a la especificidad, porque las consecuencias de una interpretación falsa negativa son menos deseables que las de una interpretación falsa positiva. La identificación temprana por PET de tumores que no están respondiendo a la terapia convencional permitiría la institución a tiempo de un tratamiento alternativo que pudiera ser más efectivo. PET es de gran utilidad para evaluar las masas residuales que pueden persistir en los estudios de imagen convencional.

PET es poco confiable para lesiones pequeñas (de 7 a 8 mm) y para la enfermedad microscópica. Algunos tumores tienen una baja avidéz por FDG, como el carcinoma broncoalveolar, que tiene una captación más baja que los adenocarcinomas mucinosos y mucho más baja celularidad que otros tumores como el adenocarcinoma mucinoso, el linfoma no-Hodgkin de bajo grado, en particular el MALT y el de linfocitos pequeños, el cáncer diferenciado de tiroides ávido de yodo, el carcinoma de células renales, el cáncer prostático, el

carcinoma hepatocelular, los sarcomas de bajo grado y los tumores carcinoides.

PET puede evaluar la respuesta tumoral desde el punto de vista molecular antes de que se produzcan o se observen cambios anatómicos.

La recurrencia es desafortunadamente frecuente en muchos tipos de cáncer. El componente PET del tomógrafo PET/CT tiene la habilidad de diferenciar entre las recurrencias tumorales y los cambios causados por el tratamiento. PET es el procedimiento de imagen más preciso para lograr esta diferenciación. El beneficio es que la recurrencia puede ser detectada más temprano y con mayor precisión, sin necesidad de recurrir a procedimientos invasores. Al monitorear el metabolismo de la glucosa con información muy sensible, PET precisa si un crecimiento dentro del cuerpo es maligno o no. Por su parte, la tomografía computarizada proporciona información detallada de la localización, tamaño y forma de las lesiones, pero no puede diferenciar las lesiones malignas de las estructuras normales con la misma precisión que PET. La tomografía computarizada demuestra el detalle anatómico exquisito, pero no proporciona información funcional, mientras que FDG revela aspectos de la función del tumor y permite mediciones metabólicas.

Por otra parte, los hallazgos equívocos de la tomografía computarizada que podrían representar tumores malignos, cambios reactivos o fibrosis, pueden ser aclarados con la ayuda de la información metabólica proporcionada por PET simultánea. PET/CT permite realizar los estudios simultáneamente, lo cual deja poca posibilidad de error en la interpretación de los resultados.

Conclusiones

La mayor parte de los estudios publicados sobre PET/CT son de tipo retrospectivo y tienen limitaciones. PET/CT ha demostrado su utilidad en la valoración de pacientes con cáncer de pulmón, cáncer de mama, linfoma, melanoma, en neoplasias malignas ginecológicas, gastrointestinales y en sarcomas.

En el futuro las investigaciones con PET/CT deberán estar orientadas a responder preguntas clínicas específicas, a comparar resultados con los de la resonancia magnética nuclear, a valorar el costo/beneficio y a determinar el efecto en el manejo del paciente.

El futuro de PET/CT en la oncología clínica y en la investigación oncológica ciertamente es brillante y alentador.

Como otras modalidades diagnósticas, hay una curva de aprendizaje para lograr una interpretación correcta. Hay muchas variantes normales y patrones específicos de captación de FDG en diferentes enfermedades y tratamientos que dificultan el diagnóstico. Son frecuentes los problemas en la interpretación de las imágenes en el componente PET. La tomografía PET/CT disminuye estas dificultades al mejorar la localización anatómica de los hallazgos del PET y así reducir las

interpretaciones erróneas, con la consiguiente mejoría en el manejo del paciente.

En la evaluación del cáncer probablemente la diferencia fundamental entre PET y las técnicas de imagen convencionales como la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética, estriba en que la primera evalúa las características funcionales o metabólicas del tumor, mientras que las otras valoran predominantemente las características morfológicas o anatómicas de la neoplasia, entre ellas densidad, tamaño y forma, y debido a la naturaleza no específica de estas características morfológicas, la diferenciación entre un proceso benigno o maligno por estos métodos es generalmente inferior a la determinación metabólica por PET. Además, PET en algunas ocasiones detecta mínimos cambios clínicos relevantes que no son evidentes por imagenología morfológica. Esta particularidad permite una valoración de mayor precisión después del tratamiento y facilita la detección temprana de lesiones malignas. A continuación se mencionan ejemplos de las contribuciones de PET:

- Diferenciación entre tumor recurrente persistente y fibrosis ante residual radiográfico, en cáncer de células no pequeñas de pulmón.
- Selección de sitios de biopsia para la confirmación de recurrencia.
- Determinación de la extensión locorregional o distante de la recurrencia.
- Determinación en cáncer de mama, de la extensión de la recurrencia y diferenciación entre plexopatía braquial metastásica y la benigna.
- Detección de recurrencia en cáncer de colon, ante la elevación de antígeno carcinoembrionario, mediante la distinción entre tumor viable y fibrosis después del tratamiento.
- Diagnóstico más certero en cáncer de esófago, entre recurrencia regional o distante; mayor precisión para la recurrencia perianastomótica.
- En cáncer de cabeza y cuello proporciona una valoración de mayor precisión de la respuesta a la terapia y la detección temprana de enfermedad persistente o recurrente, locorregional o distante.
- Facilita la detección de la extensión del linfoma en su etapa temprana de diagnóstico y ante recurrencia; así mismo, permite el seguimiento de la respuesta terapéutica desde el inicio, lo que abre una ventana de oportunidades para la conducción del tratamiento y un impacto en el pronóstico.
- Permite la diferenciación entre tumor viable y necrosis o fibrosis en pacientes con masa residual, y una diferenciación más precisa entre respuesta completa y parcial que la imagenología convencional.
- Evalúa la respuesta metabólica de las terapias biológicas actuales, por ejemplo el GIST.

Puede concluirse que para la mayoría de las neoplasias es

el método que contribuye predominantemente en la determinación de la extensión de la enfermedad, de la respuesta al tratamiento y de la localización y extensión de las recurrencias.

Referencias

- Gerson R, Serrano A, Villalobos A, Martínez-Villaseñor D. Tomografía por emisión de positrones (PET) en pacientes con cáncer: primer estudio descriptivo mexicano. *An Med Asoc Hosp ABC* 2004;49:58-65.
- Kerik N, Alexanderson RE, Fermon SS, Ruiz-Ramírez L, Alonso-López F. Utilidad de la tomografía por emisión de positrones (PET) en el cáncer pulmonar. *Gac Med Mex* 2004;140:525-529.
- Serna JA, Luviano C, Martínez-Villaseñor D. El PET en la práctica clínica oncológica. XXXIX Reunión Anual de la Sociedad Mexicana de Medicina Nuclear, 2005, Tuxtla Gutiérrez, México.
- Kostakoglu L, Agress H, Goldsmith SJ. Clinical role of FDG PET in evaluation of cancer patients. *Radiographics* 2003;23:315-340.
- Kubota R, Yamada S, Kubota K, et al. Intratumoral distribution of F18-fluorodeoxyglucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by micro-autoradiography. *J Nucl Med* 1992;33:1972-1980.
- Phelps ME. PET: the merging of biology and imaging into molecular imaging. *J Nucl Med* 2000;41:661-681.
- Cohade C, Osman M, Pannu HK, Wahl RL. Uptake in supraclavicular area fat ("USA-Fat"): description on 18F-FDG PET. *J Nucl Med* 2003;44:170-176.
- Valdés-Olmos RA, Balm AJM, Koops W, Loftus BM, Hoefnagel CA, Hilgers FJ. La medicina nuclear en el diagnóstico por la imagen del cáncer de cabeza y cuello. *Rev Esp Med Nucl* 1997;16:128-137.
- McGuirt WF, Greven K, Williams D, et al. PET scanning in head and neck oncology: a review. *Head Neck* 1998;20:208-215.
- Kostakoglu L, Goldsmith SJ. PET in the assessment of therapy response in patients with carcinoma of the head and neck and of the esophagus. *J Nucl Med* 2004;45:56-68.
- Lowe VJ, Dunphy FR, Varvares M, et al. Evaluation of chemotherapy response in patients with advanced head and neck cancer using [F-18]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Head Neck* 1997;19:666-674.
- Laubenbacher C, Saumweber D, Wagner-Manslau C, Kau RJ, Herz M, Avril N, et al. Comparison of 18fluorine-fluorodeoxyglucose PET, MRI and endoscopy for staging head and neck squamous-cell carcinomas. *J Nucl Med* 1995;36:1747.
- Pieterman R, van Putten J, Meuzelaar J, et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron emission tomography. *N Engl J Med* 2000;343:254-261.
- Dwamena B, Sonnad S, Angobaldo J, Wahl R. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s—meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology* 1999;213:530-536.
- Lowe V, Duhaylongsod F, Patz E, et al. Pulmonary abnormalities and PET data analysis: a retrospective study. *Radiology* 1997;202:435-439.
- Wahl RL, Quint L, Greenough R, et al. Staging of mediastinal non-small cell lung cancer with FDG-PET, CT, and fusion images: preliminary prospective evaluation. *Radiology* 1994;191:371-377.
- Vansteenkiste J, Stroobants S, De Leyn P, et al. Lymph node staging in non small-cell lung cancer with FDG-PET scan: a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. *J Clin Oncol* 1998;16:2142-2149.
- Susan G. Komen Breast Cancer Foundation. Available at <http://www.komen.org/>.
- Delbeke D. Oncological applications of FDG PET imaging. *J Nucl Med* 1999;40:1706-1715.
- Avril N, Schelling M, Dose J, et al. Utility of PET in breast cancer. *Clin Positron Imaging* 1999;2:261-271.
- Avril N, Rose CA, Schelling M, et al. Breast imaging with positron emission Tomography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose: use and limitations. *J Clin Oncol* 2000;18:3495-3502.
- Flanagan FL, Dehdashti F, Siegel BA. PET in breast cancer. *Semin Nucl Med* 1998;4:290-302.
- Schwartz JD et al. Early prediction of response to chemotherapy in metastatic breast cancer using sequential 18F-FDG PET. *J Nucl Med* 2005;46:1144-1150
- Lobrano ME, Berg WA, Narayanan D, Weinberg IN, et al. High resolution positron emission mammography (PEM) is highly accurate in depicting DCIS. Abstract #99, Soc Nucl Med 52nd Annual Meeting, Toronto; June 2005.
- Mortimer JE, Dehdashti F, Siegel BA, Trinkaus K, Katzenellenbogen JA, Welch MJ. Metabolic flare: indicator of hormone responsiveness in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:2797-2803.
- Muller JM, Erasmi H, Stelzner M, Zieren U, Pichlmaier H. Surgical therapy of oesophageal carcinoma. *Br J Surg* 1990;77:845-857.
- Townsend DW, et al. Evaluation of distant metastases in esophageal cancer: 100 consecutive positron emission tomography scans. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1133-1136.
- Cremerius U, Fabry U, Neuerburg J, et al. Prognostic significance of positron emission tomography using fluorine-18-fluorodeoxyglucose in patients treated for malignant lymphoma. *Nuklearmedizin* 2001;40:23-30.
- Barrington SF, O'Doherty MJ. Limitations of PET for imaging lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:S117-S127.
- Kostakoglu L, Coleman M, Leonard JP, Kuji I, Zoe H, Goldsmith SJ. Positron emission tomography predicts prognosis after one cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease. *J Nucl Med* 2002;43:1018-1027.
- Schoder H, et al. PET scan differentiates indolent from aggressive NHL. *J Clin Oncol* 2005;23:4643-4651, 4577-4580.
- Romer W, Hanauske AR, Ziegler S, et al. Positron emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma: assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose. *Blood* 1998;91:4464-4471.
- Tyler DS, Onaitis M, Kherani A, et al. Positron emission tomography scanning in malignant melanoma. *Cancer* 2000;89:1019-1025.
- Huebner RH, Park KC, Shepherd JE, Schwimmer J, Czernin J, Phelps ME, et al. A meta-analysis of the literature for whole body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med* 2000;41:1177-1189.
- Valk PE, Abella-Columna E, Haseman MK, Pounds TR, Tesar RD, Myers RW, et al. Whole-body PET imaging with [18F]fluorodeoxyglucose in management of recurrent colorectal cancer. *Arch Surg* 1999;134:503-511.
- Flamen P, Stroobants S, Van Cutsem E, Dupont P, Bormans G, De Vadder N, et al. Additional value of whole-body positron emission tomography with 18fluorine-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose in recurrent colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:894-901.
- Schiepers CF, Penninckx F, De Vadder N, et al. Contribution of PET in the diagnosis of recurrent colorectal cancer: comparison with conventional imaging. *Eur J Surg Oncol* 1995;21:517-522.
- Delbeke D, Vitola JV, Sandler MP, Arildsen RC, Powers TA, Wright JK Jr, et al. Staging recurrent metastatic colorectal carcinoma with PET. *J Nucl Med* 1997;38:1196-1201.