

Tomografía por emisión de positrones y tomografía computarizada (PET/CT) en carcinoma de pulmón

Javier Altamirano-Ley, Gisela Rocío Estrada-Sánchez,** Francisco Javier Ochoa-Carrillo****

Resumen

Introducción: El cáncer de pulmón es la causa más frecuente de muerte por neoplasia en el mundo occidental, con más de 660 mil nuevos diagnósticos al año, según la Organización Mundial de la Salud.

Objetivo: Dar a conocer a todos los profesionales de la salud relacionados con las neoplasias pulmonares, las indicaciones de la tomografía por emisión de positrones.

Discusión: Se han descrito falsos negativos con PET-¹⁸FDG en carcinoides y carcinoma bronquiolo alveolar hasta en 40 % de los casos. Una causa relativamente común de resultado falso positivo es la musculatura y las cuerdas vocales activas que captan ¹⁸FDG, como ocurre en la cuerda vocal del lado contralateral a la lesión pulmonar, por lesiones del nervio laringeo recurrente por infiltración tumoral o lesión quirúrgica, lo cual no debe ser confundido con una zona de metástasis.

Conclusión: El PET/CT en pacientes con cáncer de pulmón resuelve los siguientes aspectos ante la sospecha de una lesión maligna: hacer el diagnóstico temprano (benignidad/malignidad del nódulo pulmonar solitario), localizar el sitio óptimo para la toma de biopsia, hacer el diagnóstico del tumor primario, estadificar inicialmente la enfermedad, detección de metástasis mediastínicas y a distancia, evaluar la naturaleza de la masa residual, análisis de seguimiento tras diversos tratamientos, identificación de recidivas, predicción del pronóstico, así como en la planeación del tratamiento con radioterapia.

Palabras clave: Tomografía por emisión de positrones, PET, tomografía computarizada, cáncer de pulmón, nódulo pulmonar solitario.

Summary

Background: Lung cancer is the most frequent cause of death due to neoplasm in Western populations, with > 660,000 new diagnoses of lung cancer per year according to the World Health Organization.

Methods: We undertook this study to emphasize the role of positron emission tomography to all health care professionals involved in lung cancer diagnosis.

Results: There are false negatives with PET-¹⁸FDG in carcinoids and bronchioalveolar carcinoma in almost 40 % of the cases. One relatively common cause of false positives is the vocal cord and adjacent muscles contralateral and compensatory to the lung lesion that show an increased uptake of ¹⁸FDG because of lesions in the laryngeal nerve by the tumor or secondary to surgery. It should not be confounded with metastases.

Conclusions: There is sufficient scientific evidence pointing to the usefulness of PET studies and its evolution to PET/CT, especially in patients with lung cancer. This can resolve doubts by the oncologist and patient when there is a suspicious malignant lesion by the following: characterizing solitary pulmonary nodules (benign or malignant), localizing the optimal site for the biopsy, diagnosis of the primary tumor for initial staging, evaluation of mediastinal involvement and distant metastasis, evaluate and restage residual tumor, assessment of recurrence, monitoring response, prognostic prediction and radiotherapy planning.

Key words: Positron emission tomography, PET, computed tomography, lung cancer, solitary pulmonary nodule.

Introducción

El cáncer de pulmón es la causa más frecuente de muerte por neoplasia en el mundo occidental, con más de 660 mil nuevos diagnósticos de cáncer pulmonar al año, según la Organización Mundial de la Salud. Los intentos de cribaje poblacional en grupos de riesgo no han resultado eficaces para realizar prevención secundaria de la enfermedad. Si el diagnóstico es temprano, la supervivencia alcanza 60 % a los cinco años en el estadio I. Sin embargo, la mayoría de los pacientes presenta enfermedad avanzada con pronóstico desfavorable.¹ En México, acorde con el Registro histopatológico de las neoplasias en 2002, se obtuvie-

* Jefe de la Unidad PET/CT, Hospital Ángeles de las Lomas.

** Jefa de la Unidad PET/CT, C. T. Scanner del Sur.

*** Cirujano oncólogo, Subdirección de Cirugía, Instituto Nacional de Cancerología.

Solicitud de sobretiros:

Javier Altamirano-Ley,
Hospital Ángeles de las Lomas, Vialidad de la Barranca s/n, Col. Valle de las Palmas, 52763 Huixquilucan, Estado de México.
E-mail: draltaley@yahoo.com

Recibido para publicación: 20-06-2006

Aceptado para publicación: 31-08-2006

ron 2,115 registros histopatológicos de cáncer de pulmón, lo que representa casi 2 % de todos los tumores malignos. Este tipo de tumor se presentó con mayor frecuencia en el sexo masculino, con una frecuencia de dos hombres (4,563) por cada mujer (2,146). En todos los grupos de edad se cuenta con registro de casos, pero es a partir de los 60 años cuando hay mayor incidencia de este tipo de cáncer, guardando relación similar en ambos sexos. En cuanto a la mortalidad, se dieron a conocer 6,709 muertes por cáncer de pulmón, lo que representa 12.4 % del total de las muertes por causas malignas, para una tasa de 6.6 por cada 100 mil habitantes.²

El objetivo del presente trabajo es dar a conocer a los oncólogos clínicos, radiooncólogos, médicos internistas y profesionales de la salud relacionados con las neoplasias pulmonares, las indicaciones de la tomografía por emisión de positrones.

Técnicas de diagnóstico por imagen

La tomografía computarizada y la tomografía por emisión de positrones (PET) con 2-fluorodesoxiglucosa (¹⁸FDG) desempeñan un papel principal en el diagnóstico y estadificación de pacientes con cáncer de pulmón. La tomografía computarizada utiliza criterios morfológicos, aunque presenta limitaciones para distinguir malignidad de benignidad en órganos o ganglios linfáticos. La PET aporta información metabólica de la transformación celular maligna, temprana respecto a las alteraciones anatómicas. La PET reduce el uso de técnicas invasivas para el diagnóstico tanto del tumor primario, como de los nódulos malignos y metástasis.^{3,4} Detecta malignidad en el nódulo pulmonar solitario con alta sensibilidad y especificidad, estadifica a los pacientes con mayor precisión que la combinación de tomografía computarizada y gammagrafía ósea, evita tratamientos quirúrgicos innecesarios, permite distinguir áreas de necrosis de la recidiva o recurrencia en el seguimiento de la respuesta al tratamiento y aporta información pronóstica independiente del tamaño de la lesión y del estadio. Se trata de una técnica de diagnóstico costo-eficiente para todas estas indicaciones, con gran impacto en el manejo clínico de los pacientes.⁵ El corregistro de imagen PET/CT aporta un valor adicional al de la suma de ambas técnicas por separado, mejorando la resolución espacial, la estadificación del tumor y el diagnóstico de infiltración de pared torácica e invasión mediastínica; facilita la localización y determinación de la extensión del tumor y permite planificar la radioterapia.⁶

Diagnóstico diferencial del nódulo pulmonar solitario

Se define al nódulo pulmonar solitario como aquel nódulo único menor de 3 cm de diámetro. Noventa por ciento de los nódulos pulmonares solitarios se descubre casualmente al realizar una

radiografía de tórax o una tomografía computarizada, siendo la presentación radiológica la forma más frecuente del cáncer de pulmón. El manejo de los nódulos pulmonares solitarios radiológicamente indeterminados continúa siendo controvertido. La probabilidad de que estas lesiones sean malignas oscila entre 10 y 70 %.⁷ Puesto que la supervivencia del paciente tras la resección depende del tamaño de la lesión y de la presencia de ganglios afectados, todos los nódulos pulmonares solitarios malignos deben extirparse cuando no existe evidencia de metástasis, ya que en estos casos la supervivencia es superior a 80 % a los cinco años.⁸

A pesar de los importantes avances en las técnicas de diagnóstico por imagen estructural, como la tomografía computarizada y la resonancia magnética, entre 30 y 40 % de los nódulos pulmonares solitarios permanece con diagnóstico indeterminado,⁹ siendo en ocasiones necesarias técnicas diagnósticas y terapéuticas agresivas (biopsia, cirugía) para identificar la naturaleza del nódulo pulmonar solitario. La tomografía computarizada con contraste para evaluar la infiltración de vasos hiliares y mediastínicos tiene una sensibilidad, especificidad y precisión relativamente bajas (68, 72 y 70 %, respectivamente). La baja precisión de la tomografía computarizada torácica en la evaluación de la invasión de la pared torácica o del mediastino y en la diferenciación entre tumor y atelectasia peritumoral, limita la utilidad de la tomografía computarizada en la estadificación del tumor. La PET con ¹⁸FDG resulta útil para distinguir entre neoplasia y atelectasia peritumoral, contribuyendo a modificaciones en la planificación de la radioterapia en 30 a 40 % de los pacientes.

La sensibilidad está en función de la actividad metabólica del tumor, su volumen, actividad metabólica de la reacción inflamatoria asociada, del contraste entre el tumor y el tejido sano, y de la resolución espacial de la cámara PET. La especificidad varía en función de la prevalencia de procesos no neoplásicos con aumento de captación de ¹⁸FDG: sarcoidosis, micosis y tuberculosis activa. Dado el alto valor predictivo negativo de esta técnica, su importancia radica en evitar cirugía innecesaria en pacientes con nódulos benignos.¹⁰ Los estudios semicuantitativos con determinación del valor estandarizado de captación (SUVmax) y la corrección de atenuación aumentan la objetividad del diagnóstico.

Estudios realizados

La PET puede diferenciar la naturaleza de un nódulo pulmonar solitario. Gupta y colaboradores¹¹ valoraron la eficacia diagnóstica de la PET en el nódulo pulmonar solitario radiológicamente indeterminado, concluyendo que muestra alta precisión en lesiones entre 6 y 30 mm. La alta especificidad para el diagnóstico de benignidad indica que sería posible una actitud conservadora cuando la PET es negativa; si resulta positiva, debe realizarse diagnóstico histológico o cirugía. Lowe y colaboradores¹² estudiaron la capacidad de la PET para evaluar el nódulo pulmonar solitario en 89 pacientes. Para un SUVmax de 2.5, la sensibilidad fue de 92 %

y la especificidad de 90 %. Clasificando las lesiones en función del tamaño, la sensibilidad fue de 80 % y la especificidad de 95 % empleando SUVmax, mientras que por análisis visual la sensibilidad fue de 100 % y la especificidad de 74 % para lesiones menores de 1.5 cm de diámetro. En lesiones de mayor tamaño, la sensibilidad utilizando SUVmax fue de 96 % y la especificidad de 80 %, y con análisis visual de 98 y 60 %, respectivamente. Dewan y colaboradores¹³ realizaron un estudio retrospectivo, con sensibilidad de 95 %, especificidad de 87 % y exactitud de 92 % para el diagnóstico de malignidad, con alto valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. En los pacientes con ausencia de captación sería razonable una actitud expectante, que permitiría disminuir el número de intervenciones innecesarias en nódulos benignos, convirtiéndose en una técnica de gran costo-efectividad.

Para estos autores, la PET-FDG es una técnica muy útil en el diagnóstico y manejo del nódulo pulmonar solitario, pudiendo sustituir a la biopsia por aspiración transtorácica, evitando así este procedimiento invasivo y los costos que supone. Gould y colaboradores¹⁴ realizaron un metaanálisis para estimar la seguridad diagnóstica de la PET con ¹⁸FDG en lesiones pulmonares focales malignas. Se incluyeron 1,474 lesiones pulmonares focales, siendo el mejor balance de sensibilidad y especificidad de 91.2 % para ambas.

Un estudio reciente informa que dada la alta sensibilidad y especificidad de la PET, las lesiones con baja captación de ¹⁸FDG deben ser consideradas benignas.¹⁵

Recientemente la fluorotimidina marcada con ¹⁸F (¹⁸FLT) ha sido sintetizada para realizar imágenes de la proliferación tumoral. La ¹⁸FLT se retiene en los tejidos proliferantes a través de la enzima timidincinasa 1 (TK1) que fosforila FLT a FLT fosfato, esencialmente atrapada en las células tumorales. Comparado con ¹⁸FDG en la detección del tumor primario y de las metástasis del cáncer pulmonar no microcítico, el papel de la ¹⁸FLT es limitado, por la baja captación en los tejidos tumorales, por lo que no provee mayor información en cuanto a la estadificación o una mejor caracterización de los nódulos pulmonares. Sin embargo, la correlación entre la captación de ¹⁸FLT y la proliferación celular sugiere que en un futuro podrá ser usado para monitorizar el tratamiento con medicamentos citostáticos anticancerígenos,¹⁶ reduciendo el número de falsos positivos.

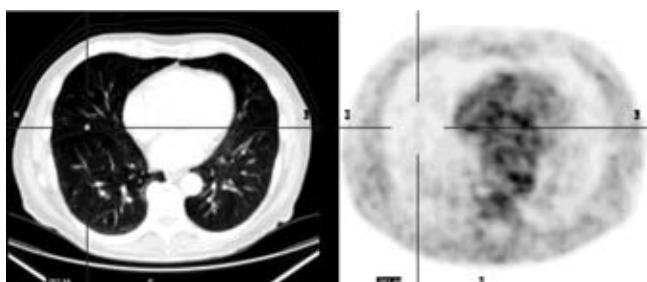


Figura 1. Nódulo pulmonar solitario derecho, sin evidencia de captación anormal con ¹⁸FDG. Menos de 5 % de probabilidad de malignidad.

En otro trabajo, Mavi y colaboradores¹⁷ refieren que un PET negativo tiene menos de 5 % de probabilidad de malignidad, y se obtiene sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, y valor predictivo negativo de 92, 90, 92 y 90 %, respectivamente, cuando utilizan un nivel de corte de 2.5 en la semicuantificación. Refieren que en lesiones indeterminadas, las imágenes a las cuatro horas después de la inyección aumentan su captación en 167 % y alcanzan un estado estático a partir de este tiempo. Si se realizan estudios a los 90 minutos y existe incremento de 10 %, se considera maligno, con una sensibilidad de 100 % y especificidad de 89 % (figuras 1 y 2).

Manejo clínico

La PET resulta útil clínicamente en pacientes con nódulo pulmonar solitario, especialmente cuando la biopsia implica riesgo o cuando hay baja probabilidad de malignidad basada en la historia clínica o los hallazgos radiológicos. Las lesiones con escasa captación de ¹⁸FDG pueden considerarse benignas y ser monitorizadas periódicamente. Por el contrario, debe considerarse maligna la captación intensa de ¹⁸FDG respecto al parénquima o mediastino circundante sano.¹⁸ En otro estudio se concluye que pacientes con nódulos pulmonares y PET negativo, deben tener un seguimiento por imagen cada seis a 12 meses, para monitorizar cualquier incremento en el tamaño del nódulo.¹⁹

Nuevos equipos PET/CT

Actualmente en México se cuenta con cinco equipos PET/CT en la capital y con dos en la provincia, abastecidos por tres ciclotrones. Estos equipos proporcionan un corregistro de imagen que aumenta la certeza del diagnóstico, porque los datos morfológicos de la tomografía computarizada y los funcionales de la PET están disponibles simultáneamente y permite evaluar la infiltración mediastínica, lo que tiene repercusión diagnóstica y terapéutica.

Nuestra experiencia con los estudios PET comenzó en 2002, tanto en el extranjero como en México, y con los nuevos equipos híbridos PET/CT desde finales de 2004, año en que se instaló el

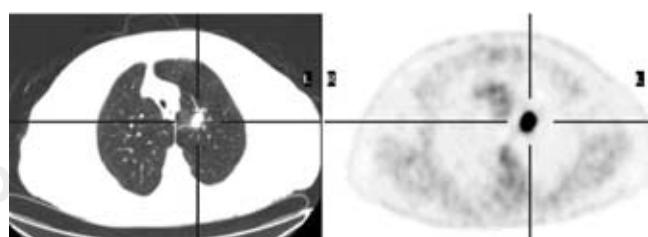


Figura 2. Nódulo pulmonar solitario derecho, con gran captación de ¹⁸FDG, con SUVmax de 11.2, compatible con diagnóstico de malignidad.

primer equipo de este tipo en el país. Nuestra experiencia científica y cada vez mayor evidencia clínica de casi cinco años, concuerda con los conceptos vertidos en la literatura internacional.

Estadificación del cáncer pulmonar

La estadificación mediastínica es esencial en el manejo de los pacientes con cáncer pulmonar no microcítico. La cirugía es el tratamiento de elección en estadios tempranos. Se considera a los pacientes con adenopatías ipsilaterales (N2) susceptibles de resección, mientras que la diseminación mediastínica contralateral (N3) suele contraindicar la cirugía. La afección mediastínica de ganglios contralaterales, la invasión pleural o las metástasis contraíndican la cirugía. La tomografía computarizada y la resonancia magnética utilizan criterios morfológicos para detectar malignidad (forma y tamaño). Sin embargo, los ganglios linfáticos de tamaño normal pueden presentar histología de metástasis y los nódulos aumentados de tamaño pueden deberse a hiperplasia reactiva o ser secundarios a patología no maligna. La sensibilidad y especificidad en la detección de adenopatías en el cáncer pulmonar no microcítico con tomografía computarizada están entre 60 y 70 %.²⁰

En otro trabajo se informa que la tomografía computarizada no detecta ganglios pequeños infiltrados y los ganglios mayores de 2 cm muchas veces son negativos por histopatología; el PET es mejor para la estadificación ganglionar hilar y mediastinal, con sensibilidad de 90 %, especificidad de 79 %, por lo que los criterios morfológicos son menos sensibles que los métodos funcionales.¹⁷

Munden y colaboradores²¹ informan que los estudios PET han demostrado ser más exactos que la tomografía computarizada y la resonancia magnética, reportándose un valor de 81 a 96 % en cuanto a exactitud diagnóstica. También es útil en la diferenciación de ganglios hiperplásicos de ganglios metastásicos y en la detección de metástasis en ganglios de tamaño normal.

El PET/CT reporta una sensibilidad de 89 % y especificidad de 94 % en la estadificación de pacientes con cáncer pulmonar no microcítico. En este mismo trabajo se hace referencia sobre la más reciente versión del Sistema Internacional de Estadificación, el cual establece que los tumores primarios de cualquier tamaño, asociados con nódulos satélite en el mismo lóbulo son clasificados como T4 y los nódulos en otros lóbulos se clasifican como metastásicos (M1). Si existe derrame pleural maligno también se asigna T4, situación en la que la PET ayuda en la caracterización de dicho derrame.²¹

En 30 a 40 % de los casos, la tomografía computarizada sugiere erróneamente la presencia de adenopatías y no es capaz de detectar malignidad ganglionar en 30 a 40 % de los casos. La mediastinoscopia es el estándar de oro para la estadificación del mediastino. Sin embargo, no todos los ganglios son accesibles (paraaórticos, aortopulmonares), y la precisión depende de la

habilidad del cirujano. La PET aumenta la eficacia de la mediastinoscopia, e incluso puede sustituirla en casos de neoplasia periférica sin acumulación patológica de ¹⁸FDG en mediastino. La sensibilidad de la PET en la estadificación linfoganglionar locorregional varía entre 82 y 100 %, con especificidad entre 73 y 100 %. La inmensa mayoría de los trabajos se centra en cáncer pulmonar no microcítico, que representa aproximadamente 80 % del cáncer de pulmón. Dwamena²² realizó un metaanálisis que comparaba 14 estudios de PET con 29 de tomografía computarizada en la estadificación mediastínica del cáncer pulmonar no microcítico. La sensibilidad y especificidad medias con un intervalo de confianza de 95 % fueron de 79 y 91 %, respectivamente para la PET, y de 60 y 77 %, respectivamente para la tomografía computarizada, concluyendo que la PET es más precisa en la detección de metástasis ganglionares. Estos resultados fueron confirmados en otro estudio de más de mil pacientes.²³ Una revisión sistemática realizada por el *Institute of Clinical PET* sobre la valoración de la PET-FDG en la estadificación mediastínica del cáncer de pulmón analiza 16 trabajos, la mayoría de ellos prospectivos, comparando con la tomografía computarizada y con confirmación histológica. Todos los estudios concluyen que la ¹⁸FDG-PET es mejor que la tomografía computarizada en la estadificación mediastínica. El promedio de sensibilidad y especificidad en estos estudios es de 88 y 93 % para la ¹⁸FDG-PET y de 63 y 80 %, respectivamente, para la tomografía computarizada. Dada la alta sensibilidad y alto valor predictivo negativo de la PET, si no se detecta afección ganglionar o ésta es solamente hilar homolateral, se puede proceder a cirugía sin mediastinoscopia.

Ante una PET positiva de afección ganglionar, dado el índice de falsos positivos (15 a 20 %), se debe realizar mediastinoscopia preoperatoria para confirmar o descartar la afección tumoral ganglionar. La PET puede contribuir a rescatar pacientes para cirugía o contraíndicarla en casos seleccionados con los criterios convencionales. En los trabajos que han valorado el cambio en la estadificación (ganglionar y mediastínica) y, por tanto, en el manejo de los pacientes, inducido por la introducción de la PET, estos cambios alcanzan hasta 40 % de los casos.^{24,25} La utilización de la PET asociada con tomografía computarizada es claramente costo-eficiente, pues además de mejorar la asistencia a los pacientes y alargar la expectativa de vida, ahorra dinero al evitar cirugía innecesaria y reducir el número de mediastinoscopias.²⁶ Un reciente estudio informa que el diagnóstico de invasión linfática y ganglionar es un factor importante en la planeación de la estrategia terapéutica, reportando que el grado de captación de ¹⁸FDG correlaciona con la agresividad del tumor y que la mayor concentración en el tumor primario *versus* mediastino traduce invasión linfática intratumoral en 40 %, invasión a ganglios linfáticos en 39 % y si el tumor es mayor de 3 cm, el porcentaje aumenta hasta 52 % de los casos. Se concluye que la ¹⁸FDG es un fuerte predictor de invasión linfática y ganglionar.²⁷

En la estadificación del cáncer pulmonar no microcítico, Cerfolio y colaboradores²⁸ evalúan prospectivamente 129 pacientes

y comparan la utilidad de la PET/CT con PET sólo y concluyen que la PET/CT es mejor para el estadio I (52 versus 33 %) y para el estadio II (70 versus 36 %), también fue mejor para evaluar el estado del tumor (79 versus 47 %) y de los nódulos (78 versus 56 %): N1 (90 versus 80 %) y N2 (96 versus 93 %).

En otro trabajo para valorar la estadificación y la reestadificación del cáncer pulmonar no microcítico se estudiaron 50 pacientes con PET/CT, comparando sólo PET, sólo tomografía computarizada y fusión visual; la conclusión es que la PET/CT mejora la localización de los ganglios linfáticos, la identificación de infiltración a la pared torácica, la detección de metástasis a distancia y la diferenciación entre tumor e inflamación, proporcionando información adicional en 41 % de los casos,²⁹ produciendo la ¹⁸FDG cambio en la estadificación de 27 a 62 %, generalmente subiendo el nivel de estadificación por la detección de metástasis a distancia no sospechadas³⁰ (figura 3).

Detección de metástasis a distancia

A pesar del tratamiento quirúrgico radical de los casos potencialmente resecables, la supervivencia global a los cinco años se mantiene baja (20 a 40 %). Una causa de esta situación son las metástasis extratorácicas no detectadas, que infraestiman el estadio. Las localizaciones más frecuentes son el hígado, suprarrenales, hueso y cerebro. Un estudio PET-FDG de cuerpo completo mejora la exactitud diagnóstica en la estadificación del cáncer pulmonar no microcítico (figura 4).

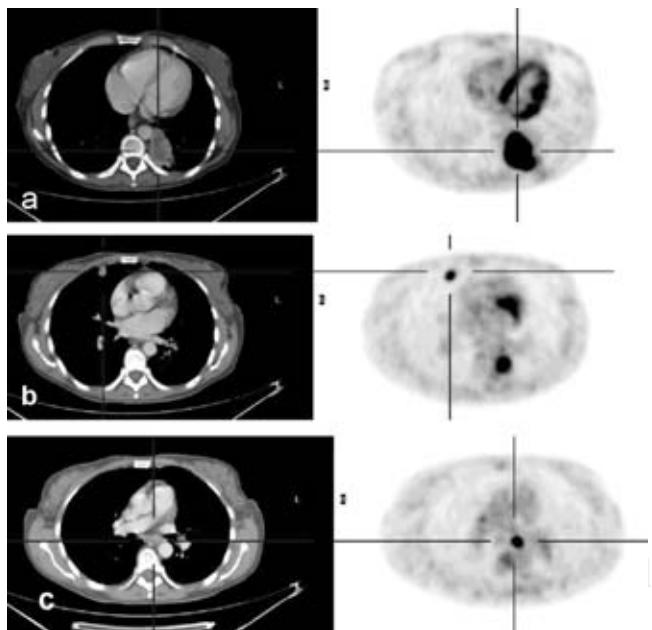


Figura 3. a) Carcinoma pulmonar izquierdo no microcítico; b) nódulo en el pulmón contralateral; c) ganglio mediastinal con SUVmax de 17.2. Estadio IV T2 N2 M1.

Estudios realizados

La PET-FDG ha mostrado gran utilidad en la detección de lesiones metastásicas a distancia no sospechadas previamente, detectando metástasis de las glándulas suprarrenales, hepáticas y óseas, con alta sensibilidad y especificidad. Un estudio realizado por Marom³¹ evaluó 100 pacientes recién diagnosticados de cáncer pulmonar no microcítico con PET y técnicas de imagen convencional (tomografía computarizada torácica, gammagrafía ósea y tomografía computarizada o resonancia magnética cerebral), estableciendo estadificaciones independientes y comparándolas con hallazgos anatopatológicos. En la detección de metástasis óseas, la precisión de la PET (98 %) fue mayor que la de la gammagrafía ósea (87 %), descartó en 10 % diseminación secundaria según las técnicas de imagen convencional y en hígado la PET también fue superior a la tomografía computarizada.

Boland³² realizó un estudio prospectivo en 20 pacientes, mostrando la capacidad de la PET para diferenciar procesos benignos de enfermedad metastásica en las glándulas suprarrenales. Erasmus³³ estudió 33 masas adrenales detectadas por tomografía computarizada en 27 pacientes con carcinoma broncogénico, obteniendo sensibilidad de 100 % y especificidad de 80 % de la PET en la detección de enfermedad metastásica; concluye que la PET-FDG es más precisa que la tomografía computarizada en la detección de metástasis adrenales.

Bury y colaboradores³⁴ realizaron estadificación preoperatoria de cáncer pulmonar no microcítico en 61 pacientes, con técnicas de imagen convencional y PET de cuerpo completo. En

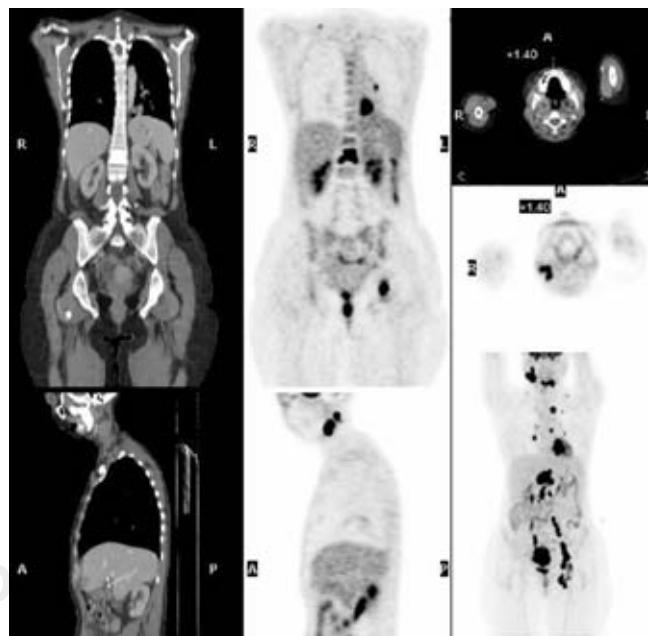


Figura 4. Carcinoma pulmonar no microcítico que presenta múltiples zonas de metástasis ganglionares y óseas, compatible con enfermedad sistémica.

comparación con la tomografía computarizada, la PET identificó correctamente 10 lesiones extratorácicas. Este mismo autor comparó la exactitud de la PET-FDG con las imágenes convencionales en la estadificación del cáncer pulmonar no microcítico. La sensibilidad para la detección de metástasis fue de 100 %, con especificidad de 94 % y exactitud de 96 %. La PET-FDG modificó correctamente la estadificación en 34 % de los pacientes y cambió la estrategia terapéutica en más de 20 %. Weder y colaboradores³⁵ estudiaron una serie de 100 pacientes con técnicas radiológicas, PET-FDG e histología. Sesenta y nueve pacientes fueron clasificados por técnicas de imagen convencionales como N0 o N1, siendo seis reclasificados como M1 con PET; siete de los 25 pacientes con estadio N2 y todos los considerados como N3 en estudios convencionales fueron positivos para metástasis extratorácicas con PET. Un estudio de Pieterman y colaboradores³⁶ evaluaron 102 pacientes con cáncer pulmonar no microcítico, comparando el rendimiento diagnóstico de los métodos convencionales (tomografía computarizada, ecografía, gammagrafía ósea y biopsia) con la PET-FDG en la estadificación preoperatoria. La sensibilidad y especificidad global de la PET para la detección de metástasis a distancia fue de 83 %. Los autores concluyen que la PET en la estadificación inicial de pacientes con cáncer pulmonar no microcítico mejora significativamente la eficacia diagnóstica y terapéutica. Respecto a otras técnicas convencionales, la PET detecta metástasis extratorácicas no sospechadas en 10 a 20 %, con modificaciones terapéuticas en 20 % de los pacientes.

La ventaja del PET/CT se debe a que detecta la localización exacta de una acumulación patológica de ¹⁸FDG, especialmente cuando la tomografía computarizada no identifica alteraciones morfológicas. Los focos microscópicos de metástasis dentro de ganglios de tamaño normal no son detectables por ninguna técnica de imagen.

Munden y colaboradores²¹ refieren que la PET/CT es de gran utilidad en la evaluación de las metástasis de la glándula adrenal, situación muy importante debido a que la resección de éstas mejora la sobrevida, también ha mostrado metástasis óseas en los pacientes con cáncer pulmonar no microcítico, en la ausencia de sospecha clínica.

En pacientes con cáncer pulmonar no microcítico seleccionados para resección curativa, la PET/CT identifica enfermedad metastásica oculta en 11 a 14 %, modificando el manejo de los pacientes hasta en 40 %. La adición de PET/CT en la estadificación inicial del cáncer pulmonar no microcítico cambia la estadificación en 20 % de los casos.

El estudio de Goldsmith sobre detección de metástasis adrenales encuentra que la PET tiene sensibilidad de 100 % y especificidad de 80 %. En la detección de metástasis óseas, la PET es más sensible que el gammagrama óseo, ya que en el cáncer pulmonar no microcítico generalmente las lesiones son líticas, y la detección de estas metástasis a distancia excluye la cirugía hasta en 15 % de los pacientes.¹⁹

Al evaluar el tratamiento radical de la enfermedad aparentemente localizada, en 20 % de los casos se presenta metástasis temprana a las glándulas adrenales, hueso, cerebro o glándula hepática. Para las metástasis óseas por cáncer pulmonar no microcítico, la PET presenta la misma sensibilidad que el gammagrama óseo, pero mayor especificidad (98 *versus* 61 %). Las masas adrenales se encuentran en 20 % de los pacientes, las lesiones mayores de 15 mm indeterminadas por tomografía computarizada generalmente no son metastásicas, con PET negativo. En metástasis hepáticas, la PET tiene mayor especificidad que la tomografía computarizada y no es confiable para metástasis cerebrales.

También detecta otros sitios insospechados de metástasis, como nódulos en el pulmón contralateral, en tejidos blandos, retroperitoneales y ganglios supraclaviculares no palpables.³⁰

En un reciente estudio, Kieninger y colaboradores³⁷ informan sensibilidad de 91 % y especificidad de 96 % en la detección de metástasis a distancia.

Recurrencia

La tomografía computarizada y la resonancia magnética no siempre son capaces de discriminar entre tumores recurrentes o residuales y cambios posterapéuticos. En estos casos puede requerirse biopsia para determinar viabilidad tumoral, lo que en ocasiones acarrea morbilidad cuando hay errores técnicos. En varios estudios se ha investigado el uso de la PET en la detección de cáncer de pulmón residual o recurrente. Los pacientes deben ser evaluados al menos dos meses después de concluir el tratamiento, para evitar falsos positivos debidos a procesos inflamatorios posterapéuticos o neumonitis posradiación, alteraciones que se resuelven de forma espontánea tras un tiempo. Patz y colaboradores³⁸ demostraron elevada precisión de la PET-FDG en distinguir enfermedad recurrente de alteraciones secundarias al tratamiento. Inoue y colaboradores³⁹ describieron una acumulación curvilínea de ¹⁸FDG, más frecuente en lesiones inflamatorias, mientras que la captación nodular focal era más propia de tumores recurrentes. Estos resultados sugieren que la PET-FDG puede ser útil clínicamente para seleccionar áreas de biopsia, por su alta sensibilidad para detectar cáncer de pulmón recurrente. En otro trabajo se reporta sensibilidad de 88 a 90 % y especificidad de 67 % para la detección de enfermedad residual en el tumor primario.³⁰

Pronóstico y respuesta al tratamiento

La estadificación inicial al momento del diagnóstico es el determinante pronóstico principal, además de la evolución clínica, datos histológicos y marcadores biológicos. Aun así es necesario clasificar a los pacientes para el protocolo terapéutico más adecuado, así como encontrar un método que valore la respuesta al tratamiento con base en el comportamiento biológico de las lesiones.

Se ha estudiado la relación entre el grado de captación de ^{18}FDG en los nódulos positivos con PET-FDG y el pronóstico de los pacientes. Ahuja y colaboradores⁴⁰ estudiaron retrospectivamente 155 pacientes con diagnóstico reciente de cáncer pulmonar no microcítico, correlacionando el valor estandarizado de captación de la lesión primaria con la información clínica para determinar el significado pronóstico de la PET. El análisis multivariante demostró que los resultados de la PET proporcionan información pronóstica independiente de la clínica y otras técnicas de imagen. Se detectó correlación entre la captación de ^{18}FDG en la lesión primaria y la supervivencia del paciente. Las técnicas de diagnóstico por imagen convencional (tomografía computarizada, resonancia magnética) aportan información morfológica excelente en el diagnóstico de lesiones primarias o metastásicas, pero no suelen aportar datos útiles en la diferenciación de tumor recurrente o residual respecto a los cambios postratamiento. Otro estudio realizó en 126 pacientes clasificados en dos grupos de acuerdo con la respuesta temprana aparente (curativa, paliativa), estudios de imagen con tomografía computarizada y PET antes y después del tratamiento. En la detección de cáncer pulmonar no microcítico residual o recurrente, la PET presentó sensibilidad de 100 % y especificidad de 92 %, mientras que la tomografía computarizada consiguió sensibilidad de 71 % y especificidad de 95 %.⁴¹ La PET-FDG identificó correctamente la respuesta al tratamiento en 96 % de los casos, por lo que parece más precisa que las técnicas de imagen anatómica convencional en la distinción de tumor persistente o residual de cambios fibróticos en pacientes tratados por cáncer pulmonar no microcítico.

En otro trabajo, Vansteenkiste y colaboradores³⁰ refieren que los pacientes que presentan SUV menor de 10 en el tumor primario, tienen una sobrevida media de 24.6 meses y de sólo 11.4 meses con valores por arriba de 10, y que una reducción de la captación de ^{18}FDG de 50 % es un mejor predictor de sobrevida que los criterios anatómicos convencionales.

Limitaciones (falsos negativos y falsos positivos)

La inespecificidad de acumulación de la $^{18}\text{F-FDG}$ puede reflejar tanto actividad metabólica de tejido tumoral como de tejido inflamatorio. Una desventaja de la PET es su limitada resolución anatómica, que dificulta la localización exacta de un ganglio linfático individual. Otro problema a la hora de interpretar las imágenes es la captación fisiológica de $^{18}\text{F-FDG}$ por órganos como el cerebro, hígado, corazón y vías urinarias que pueden dificultar la visualización de las imágenes, situaciones que se resuelven con los equipos PET/CT.

Falsos negativos

Se han descrito falsos negativos con PET-FDG en carcinoides y carcinoma bronquioloalveolar hasta en 40 % de los casos.²¹ Los

tumores carcinoides son de origen neuroendocrino, muy diferenciados y con bajo grado de malignidad. Higashi y colaboradores⁴² describieron menor potencial de proliferación y un tiempo de duplicación de volumen más largo que para el cáncer pulmonar no microcítico. Otra causa de falsos negativos es la resolución espacial limitada. La PET no puede detectar adenopatías metastásicas menores de 5 mm, siendo algunas lesiones detectadas en la tomografía computarizada de alta resolución. Un estudio demostró que la PET es menos precisa en el estadificación mediastínica de pacientes sometidos a terapia de inducción respecto a los no tratados, con sobreestimación en 33 % e infraestimación en 15 % de los casos.⁴³

Falsos positivos

Los falsos positivos pueden deberse a falta de especificidad de la ^{18}FDG en lesiones inflamatorias e infecciosas activas, como tuberculosis, histoplasmosis, aspergilosis y otras infecciones,⁴⁴ asbestos, pleuritis, cirugía reciente, radioterapia, infección bacteriana, tuberculosis, derrame paraneumónico, sarcoidosis e infección fungica.¹⁵ La fibrosis por sí misma puede presentar captación incrementada de ^{18}FDG . La toxicidad por drogas como bleomicina, busulfán, carmustina, metotrexate, ciclofosfamida, Ara-C, gemcitabina, etopósido, gefitinib (Iressa) y paclitaxel, puede causar daño pulmonar y semejar infecciones, neumonitis o tumor,²¹ por lo que las lesiones con captación aumentada de ^{18}FDG deben ser confirmadas histológicamente. La musculatura y las cuerdas vocales activas captan ^{18}FDG , como ocurre en la cuerda vocal del lado contralateral a la lesión pulmonar, por lesiones del nervio laríngeo recurrente por infiltración tumoral o lesión quirúrgica.⁴⁵ Hemos encontrado dicho hallazgo frecuentemente, y no debe ser confundido con una zona de metástasis (figuras 5 y 6).

Aportaciones de la PET a la radioterapia

La PET-FDG proporciona una mejor estadificación inicial de la enfermedad, permite una mejor planificación, puede cambiar el tratamiento curativo a tratamiento paliativo, evita la radioterapia innecesaria, permite el diseño de dosis más conformadas y el suministro de dosis adicionales en microrregiones específicas del tumor y tiene valor particular para técnicas de alta precisión, como la radioterapia de intensidad modulada y la braquiterapia.^{46,47}

Es importante conocer información detallada en tres dimensiones del espaciamiento tumoral para definir su volumen, lo cual es la mayor causa de error en radioterapia, situación en la que la PET-FDG ha reducido la variabilidad interobservador, permitiendo en los pacientes con cáncer pulmonar no microcítico aumentar las dosis de radioterapia de alta precisión en el tumor macroscópico.⁴⁸

Los pacientes con tumores grandes y captación heterogénea de ^{18}FDG se pueden beneficiar de la radioterapia con dosis pro-

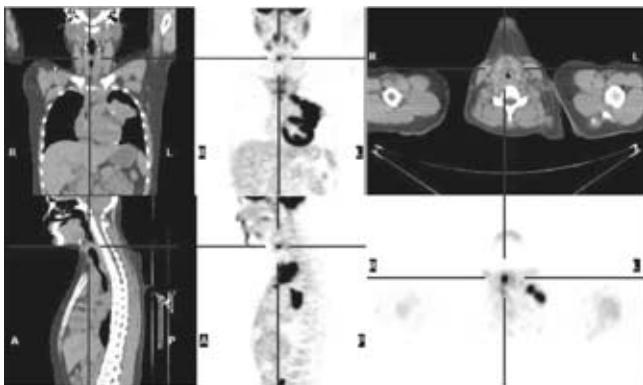


Figura 5. Captación incrementada de ^{18}FDG en pulmón izquierdo y cuerda vocal derecha. La captación en la cuerda vocal derecha es compensatoria secundaria a parálisis del nervio frénico izquierdo, y, por lo tanto, de la cuerda vocal ipsilateral.

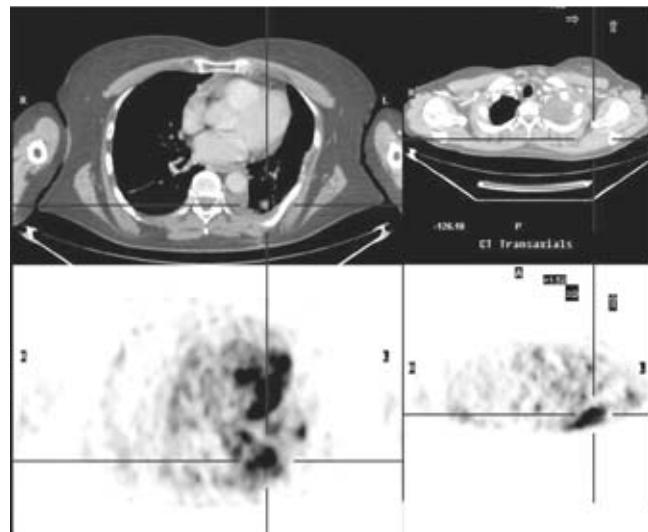


Figura 6. Captación incrementada en pulmón izquierdo y músculos adyacentes, dos meses después del término de la radioterapia.

gresivamente mayores “escaladas”⁴⁹, y la probabilidad de recurrencia del tumor local fuera del volumen de tratamiento es baja después de irradiar sólo el tejido positivo para ^{18}FDG , además de poder incluir a los ganglios mediastinales que captan ^{18}FDG .⁵⁰

Con el objeto de maximizar los resultados del PET en la valoración de la respuesta al tratamiento con radioterapia, el estudio debe realizarse de cuatro a seis meses después terminada ésta.¹⁹

Conclusiones

En nuestra revisión pudimos comprobar que existe suficiente evidencia científica de la utilidad clínica de la PET por sí sola, y de su evolución irreversible hacia la dualidad PET/CT, especialmente en pacientes con cáncer de pulmón. El empleo simultáneo de estos procedimientos de diagnóstico permite resolver los siguientes aspectos ante la sospecha de una lesión maligna: hacer el diagnóstico temprano (benignidad/malignidad del nódulo pulmonar solitario), localizar el sitio óptimo para la toma de biopsia, hacer el diagnóstico del tumor primario, estadificar inicialmente la enfermedad, detección de metástasis mediastínicas y a distancia, evaluar la naturaleza de la masa residual, análisis de seguimiento tras diversos tratamientos, identificación de recidivas, predicción del pronóstico, así como en la planeación del tratamiento con radioterapia. En la mayoría de las ocasiones permite contestar dudas que se presentan al médico y al paciente ante la presencia de una neoplasia: qué tiene el paciente, qué tratamiento hay, qué le puede pasar y qué debe hacer.

Los resultados de numerosos estudios de PET y PET/CT realizados en cáncer pulmonar no microcítico informan de buenas cifras de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, así como buena exactitud diagnóstica de esta novedo-

sa tecnología ya disponible en nuestro país, por lo que debe ser conocida e implementada por los médicos tratantes en todos los pacientes portadores de cáncer pulmonar.

Referencias

- Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics. *Cancer J Clin* 1992;42:19-38.
- Dirección General de Epidemiología. Compendio del Registro histopatológico de las neoplasias en México. Mortalidad y Morbilidad. México: Secretaría de Salud; 2002.
- Richter JA, Torre W, Gámez C, et al. Valor de la tomografía por emisión de positrones (PET)-FDG 18. *Med Clin* 1999;113:567-571.
- Al-Sugair A, Coleman RE. Applications of PET in lung cancer. The coming age of PET (Part 2). *Semin Nucl Med* 1998;30:19.
- Verboon P, van Tinteren H, Hoekstra OS, et al. Cost-effectiveness of FDG-PET in staging non-small cell lung cancer: the PLUS study. *Eur J Nucl Med Mol Im* 2003;30:1444-1449.
- Lardinois D, Weder W, Hany TF, et al. Integrated PET/CT imaging improves staging of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2003;348:2500-2507.
- Gambhir SS, Shepard JE, Shah BD, et al. Analytical decision model for the cost-effective management of solitary pulmonary nodules. *J Clin Oncol* 1998;6:2113-2125.
- Gupta NC, Mallof J, Gunel E. Probability of malignancy in solitary pulmonary nodules using fluorine-18-FDG and PET. *J Nucl Med* 1996;37:943-948.
- Viggiano RW, Swensen SJ, Rosenow EC. Evaluation and management of solitary and multiple pulmonary nodules. *Clin Chest Med* 1992;13:83-95.
- Coleman RE. PET in lung cancer. *J Nucl Med* 1999;40:814-820.
- Gupta NC, Frank AR, Dewan NA, et al. Solitary pulmonary nodules: detection of malignancy with PET with 2 (F-18)- fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 1992;184:441-444.

12. Lowe VJ, Fletcher JW, Gobar L, et al. Prospective investigation of PET in lung nodules. *J Clin Oncol* 1998;16:1075-1084.
13. Dewan NA, Shehan CJ, Reeb SD, et al. Likelihood of malignancy in a solitary pulmonary nodule. *Chest* 1997;112:416-422.
14. Gould MK, MacLean CC, Kuschner WG, et al. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a metaanalysis. *JAMA* 2001;285:914-924.
15. Hartman TE. Radiologic evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Radiol Clin North Am* 2005;43:459-465.
16. Yap CS, Czernin J, Fishbein MC, et al. Evaluation of thoracic tumors with 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *Chest* 2006;129:393-401.
17. Mavi A, Lakhani P, Zhuang H, et al. Fluorodeoxyglucose-PET in characterizing solitary pulmonary nodules, assessing pleural diseases, and the initial staging, restaging, therapy planning, and monitoring response of lung cancer. *Radiol Clin North Am* 2005;43:1-21.
18. Reske SN, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use: results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference. *Eur J Nucl Med* 2001;28:1707-1723.
19. Goldsmith SJ, Kostakoglu L, Somrov S, et al. Radionuclide imaging of thoracic malignancies. *Radiol Clin North Am* 2005;43:571-588.
20. McLoud TC, Bourgouin PM, Greenberg RW, et al. Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 1992;182:319-323.
21. Munden RF, Bruzz J. Imaging of non-small cell lung cancer. *Radiol Clin North Am* 2005;43:467-480.
22. Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, et al. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s? A meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology* 1999;213:530-538.
23. Hellwig D, Ukena D, Paulsen F, et al. Metaanalyse zum Stellenwert der Positronen-Emissions-Tomographie mit F-18-Fluorodesoxyglucose (FDG-PET) bei Lungentumoren. *Pneumologie* 2001;55:367-377.0
24. Lewis P, Griffin S, Marsden P. Whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the preoperative evaluation of lung cancer. *Lancet* 1994;344:1265-1266.
25. Valk PE, Pounds TR, Hopkins DM, et al. Staging lung cancer by PET imaging. *Ann Thor Surg* 1995;60:1573-1582.
26. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, et al. Lymph node staging in nonsmall 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.
27. Higashi K, Ito K, Hiramatsu Y, Ishikawa T, Sakuma T, et al. ¹⁸F-FDG uptake by primary tumor as a predictor of intratumoral lymphatic vessel invasion and lymph node involvement in non-small cell lung cancer: analysis of a multicenter study. *J Nucl Med* 2005;46:267-273.
28. Cerfolio RJ, Ojha B, Bryant AS, Raghubeer V, Mountz JM, Bartolucci AA. The accuracy of integrated PET-CT compared with dedicated PET alone for the staging of patients with nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1017-1023.
29. Lardinois D, Weder W, Hany TF, Kamel EM, Korom S, Seifert B, et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003;348:2500-2507.
30. Vansteenkiste JF, Stroobants SD. Positron emission tomography in the management of non small cell lung cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004;18:269-288.
31. Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, et al. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology* 1999;212:803-809.
32. Boland GW, Goldberg MA, Lee MJ. Indeterminate adrenal mass in patients with cancer: evaluation at PET with 2-(F-18)-fluoro-deoxy-D-glucose. *Radiology* 1995;194:131-134.
33. Erasmus JJ, Patz EF, McAdams HP, et al. Evaluation of adrenal masses in patients with bronchogenic carcinoma by using ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *AJR* 1997;168:1357-1360.
34. Bury T, Dowlati A, Paulus P, et al. Wholebody ¹⁸FDG positron emission tomography in the staging of non-small cell lung cancer. *Eur Respir J* 1997;10:2529-2534.
35. Weder W, Schmid RA, Bruchhaus H, et al. Detection of extrathoracic metastases by positron emission tomography in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1998;66:886-892.
36. Pieterman RM, van Putten JWG, Meuzelaar JJ, et al. Preoperative staging of nonsmall-cell lung cancer with positron emission tomography. *N Engl J Med* 2000;343:254-261.
37. Kieninger AN, Welsh R, Benedict PJ, et al. Positron emission tomography: tool for early stage lung cancer. *Am J Surg* 2006;191:433-436.
38. Patz EF, Connolly J, Herndon J. Prognostic value of thoracic FDG PET imaging after treatment for non-small cell lung cancer. *AJR* 2000;174:769-774.
39. Inoue T, Kim EE, Komaki R, et al. Detecting recurrent or residual cancer with FDG-PET. *J Nucl Med* 1995;36:788-793.
40. Ahuja V, Coleman RE, Herndon J, et al. The prognostic significance of fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for patients with nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 1998;83:918-924.
41. Bury T, Corhay JL, Duysinx B, et al. Value of FDG-PET in detecting residual or recurrent nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J* 1999;14:1376-1380.
42. Higashi K, Ueda Y, Seki H, et al. Fluorine-18-FDG imaging is negative in bronchioloalveolar lung carcinoma. *J Nucl Med* 1998;39:1016-1020.
43. Akhurst T, Downey RJ, Ginsberg MS. An initial experience with FDG-PET in the imaging of residual disease after induction therapy for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2002;73:259-266.
44. Strauss LG. Fluorine-18 deoxyglucose and false-positive results: a major problem in the diagnosis of oncological patients. *Eur J Nucl Med* 1996;23:1409-1414.
45. Kamel E, Goerres GW, Burger C, et al. Detection of recurrent laryngeal nerve palsy in patients with lung cancer using PET/CT image fusion. *Radiology* 2002;224:153-156.
46. Chapman JD, Bradley JD, Eary JF, Haubner R, Larson SM, et al. Molecular (functional) imaging for radiotherapy applications: an RTOG symposium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:294-301.
47. Goerres GW, Von Schulthess GK, Steinert HC. Why most PET of lung and head-and-neck cancer will be PET/CT. *J Nucl Med* 2004;45:66S-71S.
48. Nestle U, Kremp S, Schaefer-Schuler A, Sebastian-Welsch C, Hellwig D, et al. Comparison of different methods for delineation of ¹⁸F-FDG PET-positive tissue for target volume definition in radiotherapy of patients with non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2005;46:8-9.
49. Rosenzweig KE, Amols H, Ling CC. New radiotherapy technologies. *Semin Surg Oncol* 2003;21:190-195.
50. De Ruysscher D, Wanders S, van Haren E, Hochstenbag M, Geeraerts W, et al. Selective mediastinal node irradiation based on FDG-PET scan data in patients with non-small-cell lung cancer: a prospective clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:988-994.