

Tomografía por emisión de positrones (PET/TC): presente y futuro de una nueva técnica de imagen en oncología

El desarrollo de nuevas técnicas de diagnóstico por la imagen en medicina ha tenido una importancia fundamental en las estrategias de estudio de los diversos procesos patológicos. En concreto, destaca la aplicación multidisciplinaria de la imagen para el diagnóstico, la estadificación, la reestadificación y la planificación terapéutica de los pacientes con cáncer.

La tomografía computarizada (TC) consiste básicamente en un tubo de rayos X que rota alrededor del paciente (Hounsfield, 1972). Se detecta la atenuación de estos rayos X al atravesar al paciente y se transforma en imágenes tomográficas, las cuales proporcionan una detallada información anatómica basada en las distintas densidades radiológicas de los tejidos. Con las últimas innovaciones (introducción del escáner espiral en 1989, reconstrucciones en 3D y las multicoronas), las exploraciones resultan rápidas y se obtienen cortes muy finos de gran calidad. Hoy día, la TC es la modalidad de imagen oncológica más universal (todos los tipos de tumores y todos los órganos). Otra ventaja es su gran disponibilidad, tanto espacial (en todos los centros sanitarios) como temporal (en cualquier momento). La limitación más importante de la TC es la escasa caracterización tisular; es decir, los criterios morforradiológicos (tamaño, forma, densidad radiológica, etc.) son insuficientes para diferenciar el origen benigno del maligno de las lesiones y la fibrosis posquirúrgica/posradioterapia de la recidiva en las masas residuales. Así, en las adenopatías infra-centimétricas puede haber infiltración tumoral, y no todas las adenopatías supracentimétricas son tumorales. Las masas presacras en el cáncer de recto o las mediastínicas en el linfoma tras los tratamientos pueden ser completamente fibróticas o presentar tejido tumoral residual o recidiva.

La tomografía por emisión de positrones o PET (*positron emission tomography*) se basa en la obtención de imágenes tomográficas de la distribución tridimensional en el organismo de algunos radiofármacos emisores de

positrones, los cuales representan determinados procesos bioquímicos *in vivo*. Los radiofármacos-PET se administran en general por vía intravenosa, se distribuyen según el flujo sanguíneo y son metabolizados del mismo modo, virtualmente, que sus análogos no marcados. Así, su distribución permite la obtención de imágenes e índices cuantitativos de flujo vascular, metabolismo glucolítico, transporte de aminoácidos y consumo de oxígeno, entre otros procesos biológicos. Como el trazador se emplea en cantidades muy pequeñas, no provoca efectos farmacológicos y no hay perturbación del proceso bioquímico diana^{1,2}. En la PET, el parámetro más estudiado es el metabolismo glucolítico tumoral³. El análogo de la glucosa denominado 2-[¹⁸F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG) refleja la utilización de la glucosa por los tejidos. La gran difusión de la FDG se debe a su tropismo por muchos de los tumores malignos y a su mayor disponibilidad respecto a otros radiofármacos. La automatización de la síntesis y el período de semidesintegración (110 min) permiten su comercialización y distribución a otros centros que no poseen ciclotrón. Las células tumorales presentan, respecto a las células normales, un mayor consumo de glucosa como consecuencia de su mayor tasa de glucólisis (Warburg, 1925)⁴, el incremento del transporte de azúcares a través de las membranas celulares (mayor número de transportadores y una activación de los genes que los codifican)^{5,6} y la hiperactividad de algunas de las enzimas participantes en las reacciones de oxidación de la glucosa, como la hexocinasa⁷. La FDG es administrada por vía intravenosa y, tras aproximadamente 1 h de la incorporación, el paciente es explorado por el tomógrafo PET. La distribución corporal de la FDG es detectada gracias a su atrapamiento metabólico en las células en las que se incorpora y al átomo radiactivo de flúor-18 que lleva unido en su segundo carbono. El flúor-18 se desintegra emitiendo positrones (las antipartículas de los electrones), los cuales rápidamente son aniquilados por los electrones orbitales próximos. De esta aniquilación surgen 2 fotones en la misma dirección pero en sentido contrario que inciden en los bloques detectores dispuestos en anillo en el tomógrafo^{8,9}. La limitación práctica más importante es la restringida disponibilidad de tomógrafos PET (elevado coste) y de FDG (corto período de semidesintegración y producción en ciclotrones especializados). Desde su introducción clínica en la década de los años setenta (Pennsylvania, Estados Unidos, 1976), práctica-

Correspondencia: Dra. Cristina Gámez.
Unitat PET-IDI. Hospital Universitari de Bellvitge.
Avda. Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat.
Barcelona. España.
Correo electrónico: cgomez@csub.scs.es

Manuscrito recibido el 16-12-2004 y aceptado el 16-12-2004.

mente de forma simultánea a la TC, ha ido desarrollándose lentamente en centros universitarios hasta su eclosión en los últimos 10 años. En la actualidad se estima en unos 1.000 el número de centros con PET en el mundo, de los cuales 2 tercios se encuentran en Estados Unidos. En España, los primeros estudios con PET fueron realizados en 1995 en el Centro PET Complutense de Madrid y en la Clínica Universitaria de Navarra. En la actualidad ya se contabilizan más de 20 instalaciones operativas y muchos otros proyectos en marcha. Sus indicaciones clínicamente relevantes son reconocidas por los principales sistemas de financiación de salud de todos los países, donde las aplicaciones oncológicas representan más del 80% del uso clínico de la PET. El gran rendimiento diagnóstico de la PET-FDG está basado en 2 factores: a) la PET-FDG detecta el metabolismo tumoral anormal sin necesidad de que aumente de tamaño y, por tanto, antes de que los cambios resulten aparentes en las técnicas de imagen anatómica, y b) la PET-FDG es una técnica de cuerpo entero global, por lo que los focos tumorales pueden ser detectados en cualquier parte del organismo, incluso en lugares inusuales y no sospechados, siempre que el tamaño sea superior a la resolución del sistema (7-8 mm) y que el origen histológico primario presente una elevada avidéz por la glucosa. Además, la FDG no presenta por sí misma reacciones adversas. Los inconvenientes más importantes de los estudios PET son la escasa definición anatómica y la presencia de falsos positivos (inflamación aguda, infección) y falsos negativos (micro-metástasis, tumores poco celulares como los mucinosos¹⁰ o los necróticos y en pacientes con hiperglucemia¹¹).

Las principales indicaciones clínicas de la PET-FDG en oncología son: a) la estadificación inicial, sobre todo si hay lesiones a distancia sospechosas o no caracterizables mediante otros métodos; b) la evaluación de la recidiva tumoral, donde la PET-FDG ha demostrado el mayor impacto clínico, especialmente en el estudio de las lesiones equívocas o dudosas en las imágenes radiológicas (p. ej., masas presacras, lesiones hepáticas) y en la reestadificación preoperatoria ante una recidiva potencialmente curable mediante resección (p. ej. metástasis hepáticas); c) la elevación de marcadores tumorales sin evidencia de enfermedad con los métodos de diagnóstico de imagen convencionales, y d) el seguimiento del tratamiento. Los principales sistemas de salud de los países desarrollados han ido introduciendo la técnica PET y las diversas indicaciones en cada tipo de tumor tras numerosos informes justificativos y recomendaciones, y es la modalidad de diagnóstico por imagen más evaluada^{12,13}. En 1998, Medicare inició, en Estados Unidos, la financiación de estudios PET-FDG para la caracterización del nódulo pulmonar solitario y la estadificación inicial del cáncer de pulmón no microcítico. Posteriormente, las indicaciones financiadas de la PET-FDG se han ampliado a otros tumores, como el colorrectal, el linfoma, el melanoma y el cáncer de esófago, mama, y cabeza y cuello¹⁴. En España, las indicaciones clínicas recomendadas por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias¹⁵, aunque algo más restrictivas, ya fueron recogidas en el Protocolo de Uso Tutelado de marzo de 2002 como paso previo para su inclusión en las prestaciones del Sistema Nacional de Salud¹⁶. El impacto clí-

nico de la inclusión de las exploraciones PET-FDG en los algoritmos diagnósticos en oncología puede traducirse en un cambio del manejo terapéutico en el 30-50% de los pacientes. Este impacto se basa en la identificación de metástasis no sospechadas (30%), la correcta caracterización de lesiones indeterminadas en la TC y la adecuada selección de pacientes con metástasis potencialmente resecables. Así, por ejemplo, en la evaluación prequirúrgica de las metástasis hepáticas, la PET-FDG revela la existencia de enfermedad irresecable extrahepática no sospechada o equivoca mediante TC hasta en 2 tercios de los pacientes, lo que permite evitar intervenciones quirúrgicas innecesarias en el 11-40% de ellos^{17,18}. La PET-FDG permite una mejor selección de los pacientes con metástasis hepáticas potencialmente resecables, lo que conlleva un aumento de la supervivencia global¹⁹. Se ha demostrado que la PET-FDG es una técnica con una buena relación coste-efectividad en algunas indicaciones oncológicas, como el nódulo pulmonar solitario, la estadificación del cáncer pulmonar no microcítico y la recidiva del cáncer colorrectal²⁰⁻²². Además del aspecto económico, hay que resaltar la disminución de la morbilidad en los pacientes debido a que se reduce el número de intervenciones quirúrgicas y otros procedimientos invasivos.

Dada la complementariedad de ambas modalidades diagnósticas (TC y PET), se han desarrollado múltiples programas de fusión de imágenes. Sin embargo, la introducción en el año 2000 del equipo híbrido PET/TC²³ ha sido la mejor solución para asociar la información metabólica y anatómica. En Europa, el primer equipo híbrido PET-TC fue instalado en Hospital Universitario de Zurich en el año 2001. En España, las primeras exploraciones PET-TC fueron realizadas en agosto de 2003 en el Hospital de la Paz de Madrid y en nuestra institución. En la actualidad hay más de 300 equipos PET/TC en todo el mundo. Los híbridos PET/TC comercializados combinan en un mismo aparato un escáner helicoidal multicorona y un tomógrafo PET de altas prestaciones. La TC proporciona el mapa anatómico que se correge automáticamente con las imágenes de PET y, además, aporta 2 ventajas técnicas adicionales –la corrección de la atenuación y un menor tiempo de adquisición del estudio PET– respecto a los tomógrafos PET-dedicados convencionales. La experiencia en nuestra institución de más de 1.500 exploraciones PET-TC confirma los resultados de otros grupos de trabajo. La mayor ventaja de la PET-TC es el aumento de la precisión diagnóstica respecto a la que se obtiene con ambas técnicas por separado y la suma de ambas. El estudio prácticamente simultáneo de PET y TC en los equipos híbridos permite la fusión “ideal” y evita los errores de correlación de exploraciones realizadas con un intervalo de tiempo entre ellas. Además, la fusión facilita la correcta interpretación de las imágenes PET al identificar tanto los focos patológicos como las captaciones fisiológicas y las variantes de la normalidad (captación de la grasa parda, de los músculos, del tracto intestinal). A las ventajas de ambas modalidades hay que añadir también que la PET/TC parece reducir el tiempo entre el diagnóstico y la decisión terapéutica. Por ello, la PET/TC ha sido propuesta como la técnica de elección en la estadificación tumoral del

cuerpo entero²⁴⁻²⁶ ya que mejora incluso los resultados de la resonancia magnética corporal²⁷. Con su introducción progresiva en los algoritmos diagnósticos por imagen de muchos de los tumores se puede mejorar la estadificación y la reestadificación de los pacientes, reducir los costes sanitarios, disminuir la morbilidad asociada a los procedimientos invasivos y aumentar la calidad de vida, e incluso la supervivencia, en pacientes seleccionados para resecciones de rescate con intención curativa²⁸.

Cristina Gámez

Unidad PET. Centro Bellvitge. IDI. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

Bibliografía

- Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, Selin C, Sokoloff L, Kuhl DE. Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: validation of method. *Ann Neurol*. 1979;6:371-88.
- Reivich M, Kuhl D, Wolf A, Greenberg J, Phelps M, Ido T, et al. The [¹⁸F]fluorodeoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization in man. *Circ Res*. 1979;44:127-37.
- Beany RP. Positron emission tomography in the study of human tumors. *Sem Nucl Med*. 1984;14:324-41.
- Warburg O, Wind F, Neglers E. On the metabolism of tumors in the body. En: Warburg O, editor. *Metabolism of tumors*. London: Constable; 1930. p. 254-70.
- Hatanaka M. Transport of sugars in tumor cell membranes. *Biochim Biophys Acta*. 1974;355:77-104.
- Flier JS, Mueckler MM, Usher P, Lodish HF. Elevated levels of glucose transport and transporter messenger RNA are induced by ras or src oncogenes. *Science*. 1987;235:1492-5.
- Monakhov NK, Neistadt EL, Shavlovskil MM, Shvartsman AL, Neifakh SA. Physicochemical properties and isoenzyme composition of hexokinase from normal and malignant human tissues. *J Natl Cancer Inst*. 1978;61:27-34.
- Wahl RL. Clinical oncology update: the emerging role of PET: part I. En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: principles and practice of oncology*. Vol. 11(1). Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 1-18.
- Wahl RL. Clinical oncology update: the emerging role of PET: part II. En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: principles and practice of oncology*. Vol. 11 (2). Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 1-24.
- Berger KL, Nicholson SA, Dehdashti F, Siegel BA. FDG PET evaluation of mucinous neoplasms: correlation of FDG uptake with histopathologic features. *AJR*. 2000;174:1005-8.
- Lindholm P, Minn H, Leskinen-Kallio S, Bergman J, Ruotsalainen U, Joensuu H. Influence of the blood glucose concentration on FDG uptake in cancer: a PET study. *J Nucl Med*. 1993;34:1-6.
- Wahl RL. Positron emission tomography: application in oncology. En: Murray ICP, Ell PJ, editors. *Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment*. London: Churchill Livingstone; 1995. p. 801-20.
- Rigo P, Paulus P, Kascheten BJ, Hustinx R, Bury T, Jerusalem G, et al. Oncological applications of positron emission tomography with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. *Eur J Nucl Med*. 1996;23:1641-74.
- Medicare coverage policy decisions memorandum [web en línea [citado Jun 2001]. Jun. Disponible en: <http://www.hcfa.gov/coverage/8b3-hh2.htm>
- Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Tomografía por emisión de positrones (PET) con 18FDG en oncología clínica (revisión sistemática). Madrid: AETS Instituto de Salud Carlos III; 2001.
- Protocolo de uso tutelado para la recogida de información sobre la utilización de 18FDG-PET (tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodesoxiglucosa). Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Madrid: Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2002.
- 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;38:1196-201.
- Flamen P, Hoekstra OS, Homans F, Van Cutsem E, Maes A, Stroobants S, et al. Unexplained rising carcinoembryonic antigen (CEA) in the postoperative surveillance of colorectal cancer: the utility of positron emission tomography (PET). *Eur J Cancer*. 2001;37:862-9.
- Fernandez FG, Drebin JA, Linehan DC, Dehdashti F, Siegel BA, Strasberg SM. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg*. 2004;240:438-47.
- Valk PE, Pounds TR, Tesar RD, Hopkins DM, Haseman MK. Cost-effectiveness of PET imaging in clinical oncology. *Nucl Med Biol*. 1996;23:737-43.
- Miles KA. An approach to demonstrating cost-effectiveness of diagnostic imaging modalities in Australia illustrated by positron emission tomography. *Australas Radiol*. 2001;45:9-18.
- Zubeldia J, Bednarczyk E, Nabi H. Positron emission tomography in the presurgical evaluation of patients with resectable liver metastases from colorectal carcinoma detected by computed tomography with arterial portography. A Cost Analysis. *Clin Positron Imaging*. 2000;3:164.
- Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R, et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med*. 2000;41:1369-79.
- 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 Suppl 1:S66-71.
- Schoder H, Larson SM, Yeung HW. PET/CT in oncology: integration into clinical management of lymphoma, melanoma, and gastrointestinal malignancies. *J Nucl Med*. 2004;45 Suppl 1:S72-81.
- Wahl RL. Why nearly all PET of abdominal and pelvic cancers will be performed as PET/CT. *J Nucl Med*. 2004;45 Suppl 1:S82-95.
- Antoch G, Vogt FM, Freudenberg LS, Nazaradeh F, Goehde SC, Barkhausen J, et al. Whole-body dual-modality PET/CT and whole-body MRI for tumor staging in oncology. *JAMA*. 2003;290:3248-9.
- Townsend DW, Carney JP, Yap JT, Hall NC. PET/CT today and tomorrow. *J Nucl Med*. 2004;45 Suppl 1:S4-14.