

## Original

<sup>18</sup>F-FDG PET-TAC y sincronización respiratoria: efecto en la detección y catalogación de lesiones pulmonares

A.M. García Vicente\*, A. Soriano Castrejón, P. Talavera Rubio, V.M. Poblete García, A. Palomar Muñoz, I. Cepedello Boiso, B. González García, J.M. Cordero García, M. Bellón Guardia y J.P. Pilkington Woll

Servicio de Medicina Nuclear, Hospital General de Ciudad Real, Ciudad Real, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 19 de noviembre de 2008

Aceptado el 4 de marzo de 2009

On-line el 7 de julio de 2009

## Palabras clave:

Gating respiratorio

4D

Lesiones pulmonares

<sup>18</sup>F-FDG PET-TAC

## RESUMEN

El movimiento respiratorio reduce la sensibilidad de la PET en la detección de lesiones pulmonares. La adquisición de la <sup>18</sup>F-FDG PET-TAC sincronizada con el movimiento respiratorio (4D) puede salvar este inconveniente.

Nuestro objetivo fue determinar el efecto de la PET 4D en la actividad metabólica de la <sup>18</sup>F-FDG así como en la catalogación final de lesiones pulmonares.

**Material y métodos:** Se ha valorado a 12 pacientes que presentaban 18 lesiones pulmonares con tamaños de entre 0,8 y 4 cm. Se determinó el SUV<sup>max</sup> en imagen adquirida en condiciones estándares (3D) y el obtenido en el período del ciclo respiratorio con mayor actividad metabólica en imagen 4D. Se calculó el porcentaje de diferencia entre ambos. Asimismo, se evaluaron los cambios en la catalogación de las lesiones pulmonares (benignos o malignos) obtenidos al valorar la imagen PET 4D con respecto a la 3D.

**Resultados:** Diecisiete de las 18 lesiones pulmonares experimentaron un ascenso en su valor SUV<sup>max</sup> en la imagen 4D con respecto al estudio 3D. Cinco lesiones mostraron valores de SUV<sup>max</sup> superior a 2,5 en imagen 4D e inferior a 2,5 en imagen 3D. De éstas, 3 fueron correctamente catalogadas como malignas con la técnica 4D, aunque aumentó el número de falsos positivos a 2.

**Conclusión:** La adquisición de la <sup>18</sup>F-FDG PET-TAC en 4D muestra valores de actividad metabólica más acordes con la realidad, permitiendo la clasificación correcta de lesiones malignas y reduciendo los falsos negativos aunque aumentando los falsos positivos.

© 2009 Elsevier España, S.L. y SEMN. Todos los derechos reservados.

**F-FDG PET-CT and respiratory sincronization: Effect in the detection and catalogation of pulmonary lesions**

## ABSTRACT

The respiratory movement reduces the sensitivity in the detection of pulmonary lesions. The synchronized acquisition of PET with respiratory movement (4D) can reduce this inconvenient.

Our objective was assess the effect of 4D PET-CT in the metabolic activity of <sup>18</sup>F FDG and final classification of pulmonary lesions.

**Material and methods:** 12 patients with 18 pulmonary lesions with sizes within 0.8–4 cm were assessed. The maximum SUV was obtained in the imaging acquired in standard conditions (3D) and the obtained in the respiratory period with higher metabolic activity in 4D images. The difference of percentage between both values was calculated. Moreover were evaluated the changes of the classification of pulmonary nodes (benign or malignant) obtained from the assessment of 4D and 3D PET images.

**Results:** 17/18 pulmonary lesions showed an increase in the SUV<sup>max</sup> value in the 4D with respect to 3D image. 5 lesions showed SUV<sup>max</sup> values >2.5 in 4D image and <2.5 in 3D image. From these 3 were correctly catalogued as malignant with 4D although the number of false positive increased to 2.

**Conclusion:** <sup>18</sup>F-FDG 4D PET-CT shows values of metabolic activity more realistic allowing the correct classification reducing the false negative although increasing the false positive.

© 2009 Elsevier España, S.L. and SEMN. All rights reserved.

## Keywords:

Respiratory gating

4D

Pulmonary lesions

<sup>18</sup>F-FDG PET-CT

## Introducción

El movimiento respiratorio, aunque es generalmente periódico, es más irregular que el movimiento cardíaco y tiene mayor magnitud que el movimiento peristáltico del aparato digestivo. Los parámetros del movimiento respiratorio son dirección, desplazamiento y tiempo. Las lesiones se mueven en todos los ejes, pero sobre todo en dirección craneocaudal, siendo la cuantía del desplazamiento variable y máxima en bases pulmonares<sup>1–4</sup>.

Asimismo, este movimiento es más significativo (desplazamiento máximo) en fase inspiratoria.

En la imagen PET de una lesión pulmonar, el movimiento respiratorio ocasiona, aparte de una distorsión en su morfología con una peor definición de contornos, una disminución en la actividad de FDG detectada, pudiendo limitar su sensibilidad en la detección lesional<sup>5</sup>. Este efecto del movimiento depende de la región pulmonar que analicemos y de la lesión a estudio, causando un mayor detrimento en la detección de un nódulo pequeño que de una masa pulmonar<sup>6</sup>. Aparte, el movimiento respiratorio ejerce acción sobre la TAC empleada en la corrección de atenuación (CA) y en el corrección de las imágenes PET. Por tanto, la disminución del SUV depende no sólo del tamaño de la

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: amgarcia@sescam.jccm.es (A.M. García Vicente).

lesión, sino también de una CA no precisa derivada de la incorrecta alineación espacial entre las imágenes PET y TAC. Esto último es explicado por la diferente resolución temporal de la TAC (fracción de segundo, con lo cual la imagen es adquirida en una porción del ciclo respiratorio) con respecto a la PET (la adquisición se prolonga durante minutos, obteniendo un promediado de muchos ciclos respiratorios, aunque representa sobre todo la fase espiratoria, ya que el ser humano pasa la mayor parte de su tiempo en espiración). Esta falta de coincidencia espacial puede ocasionar una infravaloración de la actividad metabólica de hasta un 30%<sup>7</sup>.

Es conocido que la PET tiene unos valores muy altos de sensibilidad y de especificidad globales (en torno a un 91%) en la catalogación de nódulos pulmonares solitarios<sup>8</sup>. Por ello, el grado de captación metabólica de una lesión pulmonar es de extrema importancia, ya que va a permitir su catalogación como benigna o maligna, y como consecuencia va a determinar el manejo del paciente (seguimiento o biopsia, respectivamente). Sin embargo, el efecto contraproducente del movimiento respiratorio puede pasar inadvertido cuando se valoran lesiones pulmonares, sobre todo si son de pequeño tamaño. Es por ello que algunos autores se plantean investigar nuevos valores umbral ante la existencia de una mayor tasa de «falsas catalogaciones» en lesiones infracentimétricas<sup>9,10</sup>.

Con el fin de obtener información del movimiento y evitar los efectos adversos de éste, se ha desarrollado el sistema de sincronización respiratoria (4D). El sistema 4D se introdujo en la década de los 90 en el campo de la radioterapia para localizar el área por tratar de una forma más precisa evitando, en lo posible, la radiación del tejido sano. Este sistema tiene un fundamento similar a la sincronización cardíaca (*gated*) requiriendo la adquisición de muchos ciclos de movimiento a lo largo del tiempo y la división de estos ciclos en varios períodos de tiempo iguales, en cada uno de los cuales se genera una imagen (PET y TAC). Los datos de cada período se graban de forma separada y al final de cada ciclo el proceso se repite de nuevo. Por tanto, dentro de cada período el «emborronamiento» de la imagen derivado del movimiento es muy reducido.

En cuanto a la aplicación del sistema 4D en la imagen metabólica, existe escasa experiencia acerca de su efecto e implicaciones en el manejo de los pacientes portadores de lesiones pulmonares. Por ello, el objeto de nuestro trabajo fue determinar su repercusión en la actividad metabólica y analizar los posibles cambios en la catalogación final de lesiones pulmonares en benignas o malignas.

## Material y métodos

### Pacientes

Se ha valorado prospectivamente a 12 pacientes, 10 varones y 2 mujeres, con una edad media de 65,6 años (51-80). El motivo de solicitud del estudio PET-TAC fue estadiaje de cáncer de pulmón no microcítico en dos casos y valoración de benignidad o malignidad de lesiones pulmonares en el resto. Cinco pacientes tenían antecedente neoplásico y presentaban lesiones pulmonares que requerían valoración. El resto de los pacientes no tenía antecedente neoplásico.

Del total del grupo, 5 pacientes poseían lesiones pulmonares múltiples. Por tanto, se analizaron finalmente 18 lesiones pulmonares cuyos tamaños oscilaban entre 0,8 y 4 cm de eje mayor en plano axial y se localizaban en diferentes regiones de ambos pulmones (9 LSI, 2 LII, 3 LSD, 2 en llingula y 2 LID).

El día de la exploración el paciente acudió en ayunas (período mínimo de 4 h), aunque con hidratación correcta. Previamente a la

administración de una dosis aproximada de 370 MBq de <sup>18</sup>F-FDG se verificó el estado de glucemia, que fue inferior a 180 mg/dl en todos los casos. No se administró ninguna medicación adicional.

### Método de adquisición

Se empleó un equipo híbrido PET-TAC GE-Discovery DST-E de 16 coronas. En primer lugar, se realizó el estudio PET-TAC convencional entre los 60 y los 90 min posteriores a la administración de la <sup>18</sup>F-FDG. Se inició la adquisición tras la imagen de *scout* a 10 mA y a 120 Kv para la selección de los límites (desde línea orbitomeatal hasta tercio superior de miembros inferiores), con la TAC helicoidal a 120 Kv y a 120 mA, y seguidamente el estudio PET en modo 3D a 3 min por campo. Una vez valorada la localización exacta del nódulo pulmonar a estudio, se adquirió el estudio PET-TAC en modo 4D empleando un sistema de sincronización respiratoria Varian RPM (*real time position management*). Para ello, se seleccionó un único campo por explorar en sincronización respiratoria adquiriendo TAC y PET en modo 4D. Primeramente, se obtuvo una imagen de *scout* a 10 mA, 120 Kv y 180 planos, después una TAC helicoidal en 4D de 30 a 120 mA, 120 Kv y con un espesor de corte de 2,5 mm durante 40 segundos, y posteriormente el estudio PET 4D con una duración aproximada de 12 min por campo.

Con la finalidad de generar una onda del ciclo respiratorio se realizó una monitorización del desplazamiento torácico del paciente durante la respiración. Para ello, colocamos un bloque de plástico con dos marcas reflectantes de infrarrojos encima del abdomen (donde evidenciamos el máximo movimiento). Mediante una cámara de infrarrojos posicionada a los pies de la camilla, el sistema RPM recoge en una gráfica el trazado del movimiento en forma de curvas (que son reflejo del componente vertical del movimiento) analizando así las tres dimensiones de éste (*fig. 1*). Posteriormente, se configura en el sistema el número de imágenes por adquirir en cada secuencia del ciclo respiratorio (en nuestro caso seleccionamos 6) para generar, acto seguido, una señal de «disparo» o inicio de adquisición en un determinado momento del ciclo respiratorio, que suele ser en inspiración máxima (*fig. 2*).

Posteriormente se realizó la reconstrucción de las imágenes de forma automática para el estudio 3D y 4D. En esta última se reconstruyeron las imágenes PET adquiridas en 4D utilizando la TAC helicoidal estándar (TAC-he) para la corrección. En algunos casos se realizó posteriormente una tercera reconstrucción de carácter semiautomático aplicando la CA en cada serie de imágenes PET y utilizando la TAC en 4D correspondiente al mismo período del ciclo respiratorio, generándose 6 imágenes PET independientes.

### Análisis de las imágenes

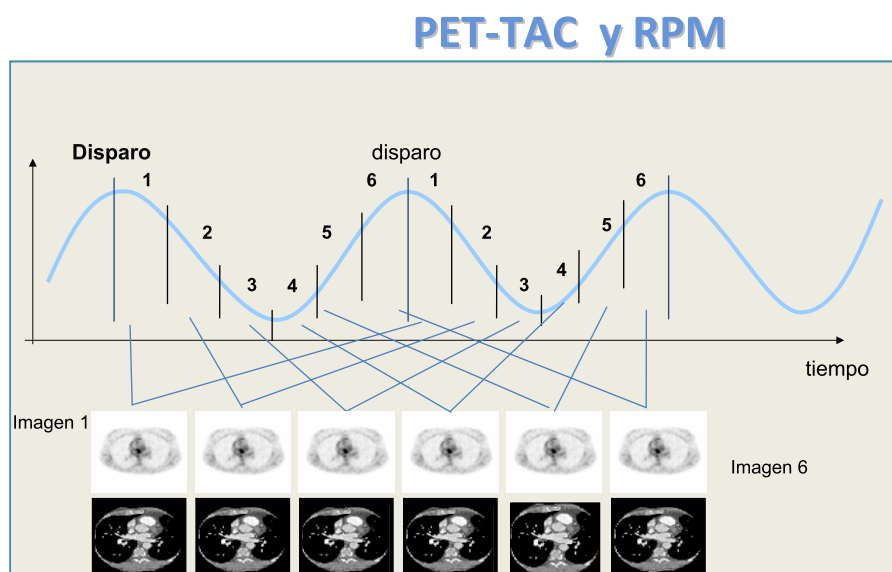
Se valoraron las imágenes PET-TAC de forma visual en 3D y 4D por separado. Asimismo, se realizó análisis semicuantitativo determinando el SUV máx de la lesión a estudio bajo dos condiciones distintas:

- En imagen PET-TAC adquirida bajo condiciones estándares (3D).
- En las 6 imágenes PET procedentes de la adquisición en 4D corregidas con la TAC-he (PET 4D-TAC).

En la primera valoración se obtuvo un valor de SUV máx, mientras que en el segundo análisis se obtuvieron 6 valores de SUV máx, con lo que se recogió el valor superior y el período del ciclo respiratorio (1 a 6) al que pertenecía.



**Figura 1.** Equipamiento utilizado para la técnica PET 4D-TAC. Margen superior izquierdo: cámara emisora y detectora de infrarrojos. Margen inferior derecho: pantalla de monitorización del ciclo respiratorio. En la imagen central se puede ver el posicionado del paciente momentos antes de la adquisición de la exploración.



**Figura 2.** Curva del ciclo respiratorio. Imágenes PET y TAC generadas en cada uno de los periodos del ciclo respiratorio (del 1 al 6). Fase espiratoria: 1,2 y 3. Fase inspiratoria: 4,5 y 6.

#### Criterios de interpretación

Las lesiones se catalogaron como benignas o malignas según el grado de actividad metabólica (SUV máx) seleccionando un valor

umbral, de tal forma que se consideró con alta probabilidad de malignidad (malignas) a aquéllas con un valor de SUV máx superior o igual a 2,5 y con baja probabilidad de malignidad (benignas) a aquéllas con un valor inferior.

### Análisis de los datos

Se calculó el porcentaje de diferencia entre el SUV máx obtenido en imagen PET-TAC estándar y el adquirido bajo condiciones de 4D corregida con la TAC-he. Además, se calculó el porcentaje de diferencia entre estos dos últimos valores. Para ello se aplicó la fórmula siguiente:

$$\% \text{ diferencia SUV máx} = \frac{\text{SUV máx PET 4D} - \text{TAC} - \text{SUV máx estándar}}{\text{SUV máx estándar}} \times 100$$

Consideramos como significativo todo cambio en el SUV máx superior al 25% de la actividad inicial detectada.

Asimismo, se evaluaron los posibles cambios en la catalogación de las lesiones pulmonares (benignos o malignos) obtenidos al valorar únicamente la imagen PET 4D-TAC con respecto a la imagen en 3D.

### Diagnóstico final

El diagnóstico definitivo o de presunción clínica fue determinado según el resultado histológico o seguimiento radiológico estrecho. En este último caso, toda lesión radiológicamente estable en un paciente con baja probabilidad clínica fue considerada benigna. El tiempo medio de seguimiento clínico-radiológico fue de 16 meses.

### Resultados

Diecisiete de 18 lesiones pulmonares experimentaron un ascenso en su valor de SUV máx en la imagen PET 4D-TAC con respecto al estudio 3D estándar, mientras que en un nódulo se evidenció un descenso en la captación. Los valores de SUV máx y sus diferencias para cada una de las condiciones descritas con anterioridad se representan en la [tabla 1](#).

El porcentaje de ascenso en el valor de SUV máx de las lesiones entre la imagen PET 4D-TAC y la 3D osciló entre el 4,5 y el 108%. Nueve lesiones experimentaron un ascenso significativo de su actividad metabólica (superior al 25%).

Todas las lesiones fueron detectadas en imagen PET-TAC estándar, excepto una que se visualizó exclusivamente en imágenes 4D, aunque con un SUV máx bajo (1,1 en PET 4D-TAC).

Cinco lesiones mostraron valores de SUV máx superior a 2,5 en imagen 4D e inferior a 2,5 en imagen 3D.

En cuanto a la catalogación de las lesiones, 12 fueron consideradas como probablemente benignas en la imagen PET-TAC estándar, mientras que si se valoraban las imágenes PET 4D la cifra disminuía a 7. En la [tabla 2](#) se refieren las diferentes catalogaciones de las lesiones en la PET-TAC 3D y 4D y su correlación con el diagnóstico final o de presunción clínica.

El diagnóstico final fue determinado histológicamente en 8 pacientes. Dos de éstos poseían dos lesiones pulmonares. La biopsia fue realizada sobre la lesión de mayor tamaño y la otra lesión satélite fue considerada como maligna al tratarse de un cáncer de pulmón no microcítico (estadio) y un cáncer de pulmón microcítico (recidiva). En el resto de los casos el diagnóstico fue considerado por el clínico en función de los hallazgos radiológicos y la probabilidad pretest. Uno de estos pacientes, diagnosticado previamente de un cáncer de laringe, poseía múltiples nódulos pulmonares, por lo que, a pesar de lo inconcluyente del resultado histológico por muestra hemática, fue tratado con quimioterapia visualizándose durante el seguimiento radiológico estabilización de unos y reducción en el tamaño de otros. En uno de estos pacientes el resultado histológico fue no concluyente por muestra hemática. En estos pacientes hubo intento de confirmación histológica, pero se desestimó por la situación clínica o por el resultado no concluyente debido a muestra hemática. Un paciente falleció durante el seguimiento, y aunque no se realizó estudio necrópico, la probabilidad de malignidad de los nódulos fue considerada baja, atendiendo a los antecedentes del paciente.

Finalmente, 6 lesiones fueron consideradas benignas histológicamente o de alta probabilidad de benignidad atendiendo a parámetros clínicos, y el resto (12) fueron consideradas malignas.

De manera global, si consideramos la imagen metabólica en 3D, 6 lesiones hubieran sido catalogadas erróneamente como benignas (falso negativo [FN]), mientras que con la técnica 4D, el

**Tabla 1**  
Valores de SUV máx obtenidos en imagen <sup>18</sup>F- FDG PET 3D y 4D y diferencias

n	AP	cm	Localización del nódulo o lesión a estudio	SUV (A)	SUV (B)	Período	DIF % (A-B)
1-1	TBC	1	LSI	2,4	3,1	2	21,1
1-2	TBC	1,3	LSI	1,4	1,6	1/6	14,3
2	Seminoma	2,1	LSI	17,4	21,5	2	23,6
3	s.i.	2,8	LSI	1,9	3,3	1/6	73,7
4	Ca próstata	2	LID	6,8	9,7	1/6	42,6
5	Melanoma	2,5	LSI	1,3	2,7	5	108
6	Sarcoidosis	1,3	LSI	2,2	2,3	2/5	4,5
7	s.i.	1	LII	1,8	2,2	3	22,2
8-1	Ca laringe	3,5	LSI	4,1	5,2	3	26,8
8-2	Ca laringe	2	LSD	3	2,9	2	-3,3
8-3	Ca laringe	1,7	Lingula	1,7	2,3	2	35,3
9-1	s.i.	1,6	LSD	1,2	1,4	1/3/5	16,6
9-2	s.i.	0,8	Lingula	1,2	1,7	1	41,6
10-1	CPNM (estadio)	3,2	LSI	22,5	30,3	4	34,6
10-2	N satélite	2	LSI	2,4	3,1	2/6	29,2
11-1	CPM (recidiva)	4	LII	8,4	11,1	2	32,1
11-2	CPM (recidiva)	0,9	LID	Indetectable	1,1	2	Detectable
12	CPNM (estadio)	2,1	LSD	2,4	2,6	1	8,3

(A) SUV máx obtenido en tomografía por emisión de positrones adquirida en 3D.

(B) SUV máx obtenido en tomografía por emisión de positrones adquirida en 4D con tomografía axial computarizada adquirida en 3D seleccionando el valor máximo y anotando el período del ciclo respiratorio en el que fue obtenido este valor.

AP: antecedentes personales; CPM: cáncer de pulmón microcítico; CPNM: cáncer de pulmón no microcítico; DIF %: porcentajes de diferencia entre los distintos valores de SUV obtenidos por ambos métodos aplicando la fórmula descrita en el texto; s.i.: sin interés; TBC: tuberculosis pulmonar.

**Tabla 2**

Correlación entre la catalogación de las lesiones (3D vs 4D) con respecto al diagnóstico final de las mismas.

n	AP	cm	SUV 3D PET-TC	SUV 4DPET-TC	3D	4D	Dco final (*)	comentarios	Cat. 3D	Cat. 4D
1-1	TBC	1	2.4	3.1	B	M	B (e.s.)	Estable en TAC	VN	FP
1-2	TBC	1.3	1.4	1.6	B	B	B (e.s.)	Estable en TAC	VN	VN
2	seminoma	2.1	17.4	21.5	M	M	M (*)	Metástasis	VP	VP
3	s.i.	2.8	1.9	3.3	B	M	B (*)	hamartoma	VN	FP
4	Ca próstata	2	6.8	9.7	M	M	M (*)	2.º primario. CPNM	VP	VP
5	Melanoma	2.5	1.3	2.7	B	M	M (*)	CPNM	FN	VP
6	sarcoidosis	1.3	2.2	2.3	B	B	B (e.s.)	Estable en TAC	VN	VN
7	s.i.	1	1.8	2.2	B	B	M (*)	control PAAF (Ca epidermoide)	FN	FN
8-1	Ca laringe	3.5	4.1	5.2	M	M	M (e.s.)	PAAF hemática tras	VP	VP
8-2	Ca laringe	2	3	2.9	M	M	M (e.s.)	QT: una estable y	VP	VP
8-3	Ca laringe	1.7	1.7	2.3	B	B	M (e.s.)	otras ↓ tamaño en TC posterior	FN	FN
9-1	Ca basocelular	1.6	1.2	1.4	B	B	B	(†)	VN	VN
9-2	Ca basocelular	0.8	1.2	1.7	B	B	B		VN	VN
10-1	CPNM (estadiaje)	3.2	22.5	30.3	M	M	M (*)	Adenocarcinoma.	VP	VP
10-2	N satélite	2	2.4	3.1	B	M	M	Nódulo satélite	FN	VP
11-1	CPM (recidiva)	4	8.4	11.1	M	M	M (*)	En tratamiento con	VP	VP
11-2	CPM (recidiva)	0.9	Indet.	1.1	B	B	M	QT (RP)	FN	FN
12	CPNM (estadiaje)	2.1	2.4	2.6	B	M	M (*)	Adenocarcinoma	FN	VP

(s.i.): sin interés; B: alta probabilidad de benignidad según PET; M: alta probabilidad de malignidad según PET; (\*): Confirmación histológica; (e.s.): en seguimiento; Cat: catalogación; (†) Paciente fallecido durante el seguimiento por causa no neoplásica; QT: quimioterapia; RP: respuesta parcial.

número de FN se hubiera reducido a 3, pero a costa de incrementar la tasa de falsos positivos (2).

## Discusión

El efecto del movimiento respiratorio, en la detectabilidad metabólica de nódulos pulmonares, debe ser siempre tenido en cuenta sobre todo si estamos valorando lesiones próximas a las bases pulmonares, donde existe un mayor desplazamiento debido a su proximidad con el diafragma. Este problema tiene tal relevancia que puede determinar la actitud terapéutica de un paciente, por lo que la simple visualización de actividad metabólica, aunque ésta no supere el valor umbral de referencia en un nódulo de tamaño en torno al centímetro o inferior, puede significar malignidad. Por otra parte, la ausencia de detectabilidad metabólica en un nódulo, especialmente si es subcentimétrico, no permite descartar su malignidad, por lo que se recomienda seguimiento radiológico de éste<sup>11</sup>.

El movimiento respiratorio ocasiona, como efecto principal, una disminución de la concentración por píxel dentro de la lesión que puede, en algunos casos, superar el 50% de su actividad máxima<sup>12</sup>. Boucher et al<sup>13</sup> encontraron, en un estudio con fantasmas móviles, disminuciones que oscilaban entre un 21 y un 45%. Este condicionante se une al derivado de la limitada resolución de la PET, lo que reduce el índice lesión/fondo disminuyendo el contraste. Por ello, se plantea que un valor umbral de 2,5 no debería relacionarse con malignidad en lesiones pulmonares y debería investigarse uno nuevo<sup>9</sup>.

Además, han de tenerse en cuenta otros factores que determinan que el movimiento en sí tenga un mayor o menor efecto, como son el tamaño lesional y la falta de alineación espacial entre las imágenes de emisión y de transmisión en los equipos híbridos. En cuanto al tamaño, se ha demostrado tanto en estudios experimentales como clínicos que las lesiones con diámetros en torno a 3 cm o superiores son las menos afectadas con el movimiento, mientras que aquellas con diámetros similares o menores al rango de desplazamiento sufren variaciones en su

actividad del 20 al 30% con respecto a la obtenida en estado estacionario<sup>6,14</sup>.

La introducción de la TAC ha optimizado la localización de las lesiones detectadas por la PET, aunque sin embargo es, en sí misma, una fuente de artefactos. En la combinación de imágenes PET y TAC, su distinta resolución temporal (aparte de la espacial) puede generar una falta de coincidencia en la fase del ciclo respiratorio en la que son adquiridas, ocasionando un corregistro anómalo o una pérdida de alineamiento entre ambas<sup>1,15</sup>. Este hecho tiene una frecuencia significativa llegando a afectar hasta al 84% de los casos con unas diferencias medias de corregistro de unos 2–3 cm, aunque en otros pueden alcanzar los 6–7 cm<sup>16,17</sup>. Asimismo, se ha demostrado una mayor significación de éstos en el hemitórax derecho y en porciones ínfero-basales, por lo que algunos autores recomiendan visualizar en estudio de emisión sin CA<sup>14,18</sup>. Por otra parte, los artefactos en la fusión entre ambas imágenes parecen ser mayores cuando se emplean equipos híbridos con 4 o menos detectores frente a los que poseen 6 o más<sup>19</sup>.

La falta de corregistro ocasiona una CA no precisa, ya que los factores de CA de la PET son calculados sobre la base de las imágenes de la TAC, de tal forma que cualquier falta de alineación entre ambos puede causar falsos aumentos o disminuciones en los patrones de captación que afecten al diagnóstico. Los datos erróneos de CA y corregistro son mayores si la TAC se adquiere en inspiración máxima y en localización supradiafragmática, con lo que la atenuación medida en esta región es muy baja. Estos artefactos causan una infraestimación de la actividad de la lesión en esta área y conducen a medidas erróneas de la concentración de FDG, ofreciendo valores bajos tanto en áreas de enfermedad como en tejido normal<sup>1,5,15,18,20</sup>. Goerres et al<sup>21</sup> encontraron valores de SUV inferiores (media de 35%) en las imágenes PET corregidas con TAC en inspiración máxima con respecto a las corregidas con la TAC en espiración.

Hasta la fecha, existe escasa aplicabilidad de la técnica 4D en la valoración de su efecto en lesiones pulmonares y aunque los resultados han sido positivos, aumentando la actividad metabólica, aún no se ha valorado su valor añadido en cuanto a cambio de catalogación de las lesiones.



En relación con los factores limitantes de la adquisición en 4D, uno de los más importantes es que la respiración del paciente sea estable, ya que garantiza una mayor homogeneidad en la extensión/duración del ciclo y amplitud, lo que mejora la calidad de la imagen y un seguimiento del movimiento tumoral más preciso. Otro condicionante relevante es el tiempo de programación y realización, aproximadamente unos 30 min, lo que obliga a su planificación para evitar demoras en el resto de los pacientes programados. Acerca de la radiación «extra» que se aplica al paciente, en los modernos equipos con modulación de dosis, la realización de esta técnica sólo significa un pequeño incremento de la dosimetría. En nuestro caso, el paciente recibe aproximadamente 13 mSv con la realización de la TAC torácica en 4D mientras que la dosis es de aproximadamente 9 mSv o ligeramente inferior en la TAC de cuerpo completo adquirida en condiciones no diagnósticas.

Con respecto a los parámetros técnicos, aunque no existe acuerdo en cuanto a la selección del número de imágenes por ciclo respiratorio, la mayoría emplea entre 8 y 10<sup>9,11,14,22</sup>. En nuestro estudio seleccionamos 6 imágenes. Un aumento en el número de éstas no parece ofrecer ventaja alguna y conllevaría una prolongación, aún más significativa, del tiempo de adquisición, ya que de no ser así, la estadística de conteo obtenida para cada imagen sería tan pequeña que generaría una imagen de muy pobre calidad<sup>23,24</sup>.

El efecto de la adquisición en 4D de la imagen TAC y su aplicación en la CA de la imagen PET puede tener una importante repercusión en el valor de actividad metabólica de una lesión. Pan et al<sup>12</sup> aplicaron imagen TAC 4D en la corrección de las imágenes PET estándares en 8 pacientes portadores de 13 lesiones pulmonares encontrando que 8 tumores mostraban diferencias en el SUV mayores del 20% (4 de ellos mayores del 50%) a expensas de una mayor actividad en las imágenes obtenidas en condiciones 4D. Dos lesiones experimentaron una disminución de la actividad en la imagen 4D, aunque no superaron una diferencia del 10%. Las lesiones que experimentaron una mayor variación en la captación se localizaron en el lóbulo inferior del pulmón derecho. En nuestro caso, si nos centramos en las lesiones que experimentaron ascensos en su actividad máxima superiores al 25%, las localizaciones fueron variadas. Sin embargo, dado el predominio de lesiones en LSI y la escasa muestra, no se pueden establecer conclusiones.

Otros autores han encontrado variaciones en el SUV de hasta el 159% y reducciones en el volumen de la lesión de hasta el 34% empleando únicamente sincronización en la imagen PET<sup>9</sup>.

Pevsner et al<sup>6</sup> encontraron, reconstruyendo los datos de emisión PET usando 30 TAC helicoidales adquiridas en distintas fases del ciclo respiratorio, que las medidas del SUV dependían de la fase en la cual la TAC había sido adquirida y que para una amplitud de movimiento dada, el rango de esta fluctuación era inversamente proporcional al tamaño de la lesión.

En cuanto a la PET 4D-TAC, aunque existen escasos trabajos, todos han obtenido resultados similares en cuanto al aumento del

SUV y a la disminución de los volúmenes lesionales<sup>11,14</sup>. En la tabla 3 se refieren de manera resumida los principales trabajos junto con otros que han empleado 4D de forma aislada en PET o TAC. Esta técnica de sincronización combinada ofrece unos valores de cuantificación más precisos si se comparan con los obtenidos de la sincronización de cada una de ellas por separado. Esto es debido a una mejor coincidencia en cada fase del ciclo respiratorio, lo que se traduce en una imagen tumoral y un valor de SUV intralesional más correctos, tal y como demostraron Nehmeh et al<sup>11</sup> y Hamill et al<sup>14</sup> en sus trabajos. Estas diferencias pueden alcanzar el 36% si se comparan los SUV obtenidos en estudios PET 4D-TAC frente a PET 4D con TAC-he<sup>11</sup>. En nuestro caso, no analizamos tales diferencias por no poseer los datos reconstruidos en 4D para ambas técnicas en todos los pacientes.

Se ha demostrado que la mayor coincidencia entre las imágenes PET y TAC ocurre en la fase espiratoria, aunque nunca será exacta, ya que siempre va a existir un inherente desfase (*mismatch*) entre ambas debido a que la geometría metabólica de una lesión no se corresponde con la estructural<sup>1</sup>. Pero si analizamos cómo la fase del ciclo respiratorio influye en los parámetros cuantitativos, la máxima concentración de actividad metabólica suele encontrarse en fase espiratoria debido a que el movimiento es muy bajo en esta fase (mejora el corregistro). Nehmeh et al<sup>7</sup> encontraron diferencias en el SUV en la imagen PET de hasta el 24% si la comparaban con la obtenida en fase inspiratoria máxima. Estos autores realizaron adquisición 4D únicamente en la TAC dividiendo el ciclo respiratorio en 9 períodos y empleando cada una de las imágenes TAC obtenidas en la corrección de la imagen integrada de la PET. Encontraron variaciones en el SUV de hasta el 30% y de hasta el 21% en el volumen de la lesión como consecuencia de las variaciones en los datos de la TAC adquirida en las distintas fases del ciclo. En nuestra casuística las captaciones máximas en 4D correspondieron a la fase espiratoria en la mayoría de las lesiones (16/18), aunque para 6 de ellas también se objetivaron los mismos valores en fase tele-inspiratoria.

Es conocida la alta sensibilidad y especificidad de la PET en la caracterización de lesiones pulmonares con valores medios del 95 y del 82%<sup>25</sup>. Sin embargo, si se valoran lesiones de pequeño tamaño (inferiores a 2 cm), la sensibilidad desciende a valores en torno al 70%<sup>26,27</sup> y el porcentaje de errores en el diagnóstico por PET de lesiones infracentimétricas puede superar el 50%, a expensas, sobre todo, de los FN<sup>10</sup>. Para solventar este hecho, la normalización o la corrección de los valores de captación según el tamaño tumoral no ha demostrado tener efecto, y tampoco el establecer parámetros semicuantitativos más estrictos, ya que según algunos autores, la probabilidad de malignidad en cualquier lesión visualizable metabólicamente es del 60%<sup>27,28</sup>.

La técnica 4D puede ofrecer una solución en la mejora de la detectabilidad metabólica de las lesiones pulmonares de pequeño tamaño. Sin embargo, hasta el momento se desconoce el valor añadido que puede tener el incremento de la actividad detectada en una lesión. En los escasos trabajos encontrados, la técnica 4D se aplicó

**Tabla 3**

Resumen de los principales trabajos que han empleado técnica 4D

Autores	Año	N.º pacientes (L)	Modo adquisición	Resultados
Nehmen et al <sup>9</sup>	2002	5	4D PET	↑ SUV hasta el 159% y ↓ volumen hasta el 34%
Erdi et al <sup>7</sup>	2004	5 (8)	4D TAC	24-30% variación (FI frente a FE) y ↓ tamaño hasta el 21% (FI frente a FE)
Nehmen et al <sup>11</sup>	2004	4	PET 4D-TAC	Mejora corregistro en el 41%, ↓ volumen lesión PET hasta el 42% y ↑ SUV hasta el 16–36%
Larson et al <sup>29</sup>	2005	1 (5)	4D PET	Hasta el 30% de variación (entre fases)
Pan et al <sup>17</sup>	2005	8 (11)	4D TAC	↑ SUV en 9 de 11. Cuatro lesiones con diferencias >50%
Hamill et al <sup>14</sup>	2008	5 (6)	4D PET-TAC	↑ del SUV

FE: fase espiratoria; FI: fase inspiratoria; L: número de lesiones; PET: *positron emission tomography* 'tomografía por emisión de positrones'; TAC: tomografía axial computarizada.

en pacientes con lesiones malignas conocidas, de tal manera que no se determinó su utilidad en cuanto a definir su probable naturaleza (benigna o maligna). Revisando estos trabajos, la mayoría de las lesiones poseían SUV máx significativos (muy superiores al valor umbral) en el estudio PET estándar, y tan sólo 2 lesiones mostraban valores inferiores a 2,5, que ascendieron a un nivel patológico en estudio sincronizado<sup>7,9,11,14,17,29</sup>. En nuestra casuística se conocía, previa a la realización de la PET-TAC, la naturaleza maligna de 3/18 lesiones, mientras que en el resto de las lesiones el estudio fue solicitado para orientación diagnóstica. En estudio PET-TAC estándar, 12 de un total de 18 lesiones mostraban valores de actividad metabólica bajos (inferiores al valor umbral de 2,5). Sin embargo, en 5 de ellas este valor ascendió a niveles patológicos tras realizar técnica 4D. Este hecho podría tener una importancia trascendente, ya que induciría cambios en la catalogación final (de benigno a maligno), con la implicación en el manejo diagnóstico y terapéutico que ello conlleva. No conocemos ningún otro trabajo que haya determinado este hecho, por lo que nuestro estudio, aunque con limitaciones debido al escaso número de pacientes y a la ausencia de confirmación histológica en todas las lesiones, ofrece un análisis preliminar de cómo la técnica 4D permite una valoración de la actividad metabólica más acorde con la realidad y posiblemente más efectiva al aumentar la sensibilidad de detección.

En nuestro caso, la técnica 4D permitió reducir la tasa de FN a la mitad (de 6 a 3) comparado con la técnica 3D. Atendiendo al resultado de la técnica 4D, 3 lesiones hubieran sido correctamente catalogadas como malignas y 2 se hubieran clasificado erróneamente (falsos positivos). Con respecto a estos dos últimos casos, uno correspondía a una lesión de casi 3 cm de diámetro que hubiera sido tipificada histológicamente de todas formas dado su tamaño y crecimiento progresivo, a pesar de su baja actividad metabólica, y otra pertenecía a un paciente con antecedente de tuberculosis previa, causa conocida de falsos positivos en la técnica PET.

Por otra parte, la aplicación de la técnica 4D no solo se ofrece como útil en la mejoría de la detección de lesiones pulmonares primarias y en la planificación de radioterapia, disminuyendo el campo por tratar y mejorando la definición geométrica de la lesión, sino que puede tener impacto en la valoración de una respuesta terapéutica más efectiva. La influencia del tamaño lesional puede potencialmente complicar la monitorización de la respuesta tumoral a la radioterapia, ya que con el tratamiento se produce una contracción volumétrica, lo que puede ocasionar una falsa interpretación de respuesta a éste. A este respecto, no se ha encontrado ningún trabajo que aplique la técnica 4D en la valoración de este grupo de pacientes, por lo que se ofrece como otra línea abierta a la investigación.

## Conclusión

La adquisición de la <sup>18</sup>F-FDG PET-TAC en 4D muestra unos valores de actividad metabólica más acordes con la realidad aumentando la sensibilidad de detección lesional desde el punto de vista metabólico. Sin embargo, aunque se ofrece como una técnica prometedora, existe limitada experiencia, por lo que es necesario determinar su valor real, ya que puede permitir una clasificación más correcta de las lesiones malignas reduciendo los FN, aunque a expensas de incrementar la tasa de falsos positivos.

## Bibliografía

- Goerres GW, Kamel E, Seifert B, Burger C, Buck A, Hany TF, et al. Accuracy of image coregistration of pulmonary lesions in patients with non-small cell lung cancer using an integrated PET/CT system. *J Nucl Med*. 2002;43:1469–75.
- Seppenwoolde Y, Shirato H, Kitamura K, Shimizu S, Van Herk M, Lebesque JV, et al. Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to

- breathing and heartbeat, measured during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;53:822–34.
- Plathow C, Ley S, Fink C, Hosch W, Schmähle A, Debus J, et al. Analysis of intrathoracic tumor mobility during whole breathing cycle by dynamic MRI. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59:952–9.
- Bundschuh RA, Martínez-Moeller A, Essler M, Martínez MJ, Nekolla SG, Ziegler SI, et al. Postacquisition detection of tumor motion in the lung upper abdomen using list-mode PET data: Feasibility study. *J Nucl Med*. 2007;48:758–63.
- Osman MM, Cohade C, Nakamoto Y, Wahl RL. Respiratory motion artifacts on PET emission images obtained using CT attenuation correction on PET-CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30:603–6.
- Pevsner A, Hehme SA, Humm JL, Mageras GS, Yusuf. Effect of motion on tracer activity determination in CT attenuation corrected PET images: A lung phantom study. *Med Phys*. 2005;32:2358–62.
- Erdi Y, Nehmeh SA, Pan T, Pevsner A, Rosenzweig KE, Mageras G, et al. The CT motion quantitation of lung lesions and its impact on PET-measured SUVs. *J Nucl Med*. 2004;45:1287–92.
- Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: A meta-analysis. *JAMA*. 2001;285:914–24.
- Nehmeh SA, Erdi Y, Ling CC, Rosenzweig E, Shoder H, Larson SM, et al. Effect of respiratory gating on quantifying PET images of lung cancer. *J Nucl Med*. 2002;43:876–81.
- Bryant AS, Cerfolio RJ. The maximum standardized uptake values on integrated FDG-PET/CT is useful in differentiating benign from malignant pulmonary nodules. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:1016–20.
- Nehmeh SA, Erdi YE, Ling CC, Pevsner A, Rosenzweig KE, Yorke E, et al. Four dimensional (4D) PET/CT imaging in the thorax. *Med Phys*. 2004;31:3179–86.
- Pao T, Mawlawi O, Nehmeh SA, Erdi YE, Luo D, Liu HH, et al. Attenuation correction of PET images with respiration-averaged CT images in PET/CT. *J Nucl Med*. 2005;46:1481–7.
- Boucher L, Rodríguez S, Lecomte R, Bénard F. Respiratory gating for 3-dimensional PET of the thorax: Feasibility and initial results. *J Nucl Med*. 2004;45:214–9.
- Hamill JJ, Bosmans G, Dekker A. Respiratory-gated CT as a tool for the simulation of breathing artifacts in PET and PET-CT. *Med Phys*. 2008;35:576–85.
- Osman MM, Cohade C, Kakamoto Y, Marshall LT, Leal JP, Wahl RL. Clinically significant inaccurate localization of lesions with PET/CT: Frequency in 300 patients. *J Nucl Med*. 2003;44:240–3.
- Osman MM, Cohade C, Nakamoto, Wahl RL. Respiratory motion artifacts on PET emission images obtained using CT attenuation correction on PET-CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30:603–6.
- Pan T, Mawlawi O, Nehmeh SA, Erdi YE, Luo D, Liu HH, et al. Attenuation correction of PET images with respiration-averaged CT images in PET/CT. *J Nucl Med*. 2005;46:1481–7.
- Beyer T, Antoch G, Blodgett T, Freudenberger LF, Akhurst T, Mueller S. Dual-modality PET/CT imaging: The effect of respiratory motion on combined image quality in clinical oncology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30:588–96.
- Beyer T, Rosenbaum S, Veit P, Stattaus J, Müller SP, DiFilippo FP, et al. Respiration artifacts in whole-body 18F-FDG PET/CT studies with combined PET/CT tomographs employing spiral CT technology with 1 to 16 detector rows. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32:1429–39.
- Goerres GW, Kamel E, Heidelberg TN, Schwitzer MR, Burger C, Von Schulthess GK. Dual-modality PET-CT image co-registration in the thorax: Influence of respiration. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29:351–60.
- Goerres G, Burger C, Kamel E, Seifert B, Kaim AH, Buck A, et al. Respiration-induced attenuation artifact at PET/CT: Technical considerations. *Radiology*. 2003;226:906–10.
- Nehmeh SA, Erdi YE, Ling CC, Rosenzweig KE, Squire OD, Braban LE, et al. Effect of respiratory gating on reducing lung motion artifacts in PET imaging of lung cancer. *Med Phys*. 2002;29:366–71.
- Wolthaus JW, Van Herk M, Muller SH, Belderbos JSA, Lebesque JV, Bois MMG, et al. Fusion of respiration-correlated PET and CT scans: Correlated lung tumor motion in anatomical and functional scans. *Phys Med Biol*. 2005;50:1569–83.
- Vines DC, Keller H, Hoisak J, Breen SL. Quantitative PET comparing gated with nongated acquisitions using a NEMA phantom with respiratory-simulated motion. *J Nucl Med Technol*. 2007;35:246–51.
- Cronin P, Dwamena BA, Kelly AM, Carlos RC. Solitary pulmonary nodules: Meta-analytic comparison of cross-sectional imaging modalities for diagnosis of malignancy. *Radiology*. 2008;246:772–82.
- Degirmenci B, Wilson D, Laymon CM, Becker C, Mason NS, Bencherif B, et al. Standardized uptake value-based evaluations of solitary pulmonary nodules using F-18 fluorodeoxyglucose-PET/computed tomography. *Nucl Med Commun*. 2008;29:614–22.
- Kim SC, Machac J, Krynyckiy BR, Knesaurek K, Krellenstein D, Schultz B, et al. FDG PET for evaluation of indeterminate lung nodules: Assigning a probability of malignancy may be preferable to binary readings. *Ann Nucl Med*. 2008;22:165–70.
- Hashimoto Y, Tsujikawa T, Kondo C, Maki M, Momose M, Nagai A, et al. Accuracy of PET for diagnosis of solid pulmonary lesions with 18F-FDG uptake below the standardized uptake value of 2.5. *J Nucl Med*. 2006;47:426–31.
- Larson SM, Nehmeh SA, Erdi Y, Humm JL. PET-CT in non-small-cell lung cancer: Value of respiratory-gated PET. *Chang Gung Med J*. 2005;28:306–14.