

Tomografía por emisión de positrones en el estudio del cáncer digestivo

MARÍA JOSÉ GARCÍA Y JOSÉ ÁNGEL RICHTER

Servicio de Medicina Nuclear. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.

La tomografía por emisión de positrones (PET) es un procedimiento de diagnóstico por imagen que permite el estudio *in vivo* de la perfusión y el metabolismo de los órganos. La PET requiere la utilización de un tomógrafo o cámara de detección de positrones para obtener imágenes tridimensionales de la distribución del radiotrazador en el cuerpo humano. El radiotrazador se administra por vía intravenosa, se distribuye en el cuerpo siguiendo el flujo sanguíneo y es metabolizado de igual forma que su análogo fisiológico. Por tanto, las imágenes pueden reflejar en función del radiotrazador utilizado el flujo sanguíneo, el metabolismo de la glucosa, el transporte de aminoácidos, el metabolismo de las proteínas, el estado de los neuroreceptores, el consumo de oxígeno e incluso la división celular. El radiotrazador más utilizado es la 2-[¹⁸F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG). El metabolismo de la FDG en el tejido tumoral se halla incrementado debido al aumento de la glucólisis en las células malignas respecto a los tejidos sanos. Este fenómeno fue descrito por Warburg, premio Nobel en 1930¹. Debido a esta característica, la FDG permite detectar las lesiones tumorales con aumento del metabolismo glucolítico antes de que los cambios en la estructura sean visibles con otras técnicas diagnósticas.

Puntos clave

 La tomografía por emisión de positrones (PET) es un procedimiento de diagnóstico por imagen que permite el estudio no invasivo de la perfusión y metabolismo de los órganos.

 La FDG es el radiotrazador más utilizado en oncología. Es un análogo de la glucosa y permite obtener imágenes del metabolismo glucolítico.

 La realización de un estudio PET-FDG requiere un período de ayunas no inferior a 6 h, para evitar que los valores altos de glucemia interfieran en la captación de FDG.

 La captación focal elevada de FDG no es específica de patología neoplásica, ya que los procesos inflamatorios con elevado consumo de glucosa también captan FDG.

 La PET-FDG en pacientes con cáncer digestivo permite identificar enfermedad metastásica no identificada por técnicas de diagnóstico convencional, con un claro impacto en el manejo terapéutico.

Lectura rápida

La tomografía de emisión de positrones (PET) es un procedimiento de diagnóstico por imagen no invasivo que permite evaluar la perfusión y la actividad metabólica en los órganos y sistemas del cuerpo humano.

En esta técnica de medicina nuclear se utilizan radiotrazadores marcados con isótopos emisores de positrones, entre los que el ^{18}F es el más utilizado.

La PET requiere la utilización de un tomógrafo o cámara de detección de positrones para obtener imágenes tridimensionales de la distribución del radiotrazador en el cuerpo humano.

El radiotrazador se administra por vía intravenosa, se distribuye en el cuerpo siguiendo el flujo sanguíneo y es metabolizado de igual forma que su análogo fisiológico. Por tanto, en función del radiotrazador utilizado, el flujo sanguíneo, las imágenes pueden reflejar el metabolismo de la glucosa, el transporte de aminoácidos, el metabolismo de las proteínas, el estado de los neuroreceptores, el consumo de oxígeno e incluso la división celular.

El radiotrazador más utilizado es la 2- ^{18}F fluoro-2-desoxi-D-glucosa o FDG. Los tejidos con mayor metabolismo de glucosa, como los tumores, aparecen en la imagen PET-FDG con mayor intensidad de captación del radiotrazador que los tejidos sanos.

En pacientes con cáncer digestivo, la PET-FDG permite realizar la estadificación, el diagnóstico diferencial entre tumor residual y fibrosis postratamiento, la detección de recurrencia local, la localización de la recidiva ante la sospecha clínica o analítica y la reestadificación ante la existencia de recidiva confirmada.



APLICACIÓN CLÍNICA

La utilidad de la PET-FDG en el cáncer digestivo se basa en su capacidad para realizar la estadificación, el diagnóstico diferencial entre tumor residual y fibrosis postratamiento, la detección de recurrencia local, la localización de la recidiva ante la sospecha clínica o analítica y la reestadificación ante la existencia de recidiva confirmada.

Cáncer colorrectal (tabla 1)

El cáncer colorrectal (CCR) presenta unas características que lo hacen merecedor de una consideración especial. Por un lado, no es infrecuente la sospecha de recurrencia basada en un aumento progresivo del marcador tumoral CEA. Por otro lado, en pacientes que presentan recidiva se puede realizar un abordaje terapéutico con intención curativa si se detecta precozmente la enfermedad y su extensión es limitada. De ahí la importancia de disponer de técnicas de imagen eficaces para localizar la enfermedad y valorar su extensión y resecabilidad².

Diagnóstico. La detección del tumor primario mediante PET-FDG es posible pero los datos existentes son insuficientes para determinar su utilidad en el diagnóstico diferencial con lesiones benignas. Aunque la sensibilidad descrita es muy elevada, la especificidad es muy baja con falsos diagnósticos positivos. Hay que tener en cuenta que puede existir captación fisiológica del trazador en el marco cólico. Cuando ésta es difusa y sigue el trayecto intestinal sugiere una actividad inespecífica no atribuible a tejido neoplásico. No obstante, los acúmulos focales de FDG pueden corresponder a adenomas y a lesiones inflamatorias³. Los falsos negativos vienen determinados por lesiones pequeñas y por algunos tipos histológicos como el adenocarcinoma mucinoso o el tumor carcinoide, en los que el metabolismo glucolítico del tumor es escaso.

Tabla 1. Estudios publicados sobre el valor diagnóstico de la PET-FDG en el cáncer digestivo*

	N.º de pacientes	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	Precisión (%)
Cáncer colorrectal						
Estadificación	134	85	71	95	99	94
Recurrencia	2.224	94	87	93	88	94
Cáncer gastroesofágico						
Estadificación	545	73	90	89	–	83
Recurrencia	41	100	43	–	–	73
Cáncer de hígado						
Estadificación	292	77	97	76	94	93
Recurrencia	7	88	–	–	–	–
Cáncer de páncreas						
Diagnóstico	387	94	90	93	92	92
Diagnóstico/Estadificación	461	83	82	91	73	81
Estadificación	201	70	93	65	95	91

*Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DHS, Coleman RE, Phelps ME. A tabulated summary of the FDG PET-FDG literature. J Nucl Med 2001;42:1S-93S.

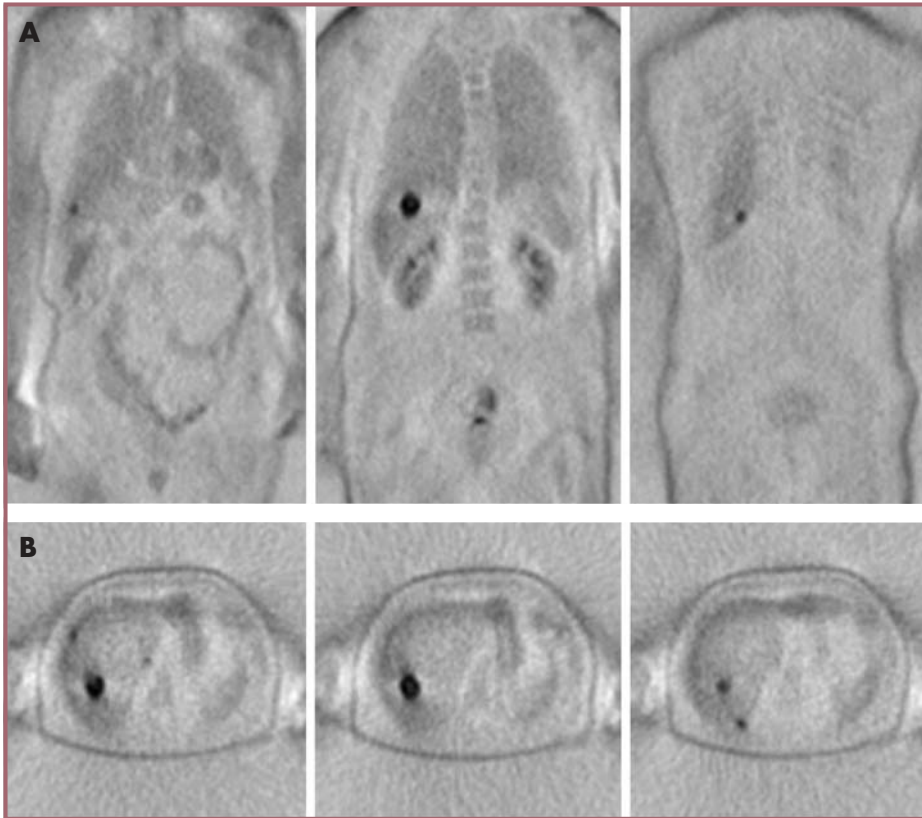


Figura 1. Paciente con adenocarcinoma de colon tratado que presenta en la TAC una imagen de 3 cm en LHD compatible con metástasis. En los planos coronales (A) y axiales (B) de la PET-FDG se aprecia captación elevada en dicha lesión y se pone de manifiesto la existencia de otras imágenes hepáticas de menor tamaño compatibles con infiltración metastásica múltiple.

Estadificación. El rendimiento en la estadificación ganglionar locorregional es pobre, con sensibilidad y valor predictivo negativo bajos, probablemente debido a la proximidad de los ganglios al tumor primario⁴. Pero la identificación de enfermedad metastásica diseminada permite valorar la necesidad de tratamiento quirúrgico del tumor primario (fig. 1). El interés de la PET-FDG se basa en la sensibilidad que presenta esta técnica para la selección de procesos potencialmente curables. La principal aplicación clínica es la detección prequirúrgica de infiltración hepática en la estadificación inicial, ya que si existen metástasis resecables se pueden abordar en el mismo acto quirúrgico de la lesión primaria⁵.

Recurrencia. Una situación frecuente en el seguimiento de los pacientes con cáncer de recto es la identificación de una masa en el espacio presacro que plantea el diagnóstico diferencial entre tejido fibrótico secundario al tratamiento quirúrgico, habitualmente asociado a quimiorradioterapia, o recurrencia pélvica, permitiendo que la PET-FDG diferencie la enfermedad residual del tejido cicatricial^{6,7} (fig. 2). No obstante, cuando el estudio PET-FDG se realiza dentro de los 6 meses posteriores al tratamiento, debe tenerse especial cautela en la interpretación de captaciones focales de FDG en el área presacro por la posi-



Figura 2. Paciente con adenocarcinoma de recto tratado hace 16 meses. En la TAC se describe masa presacro de naturaleza indeterminada. En la PET-FDG se aprecia captación patológica en la región presacro, compatible con recidiva local (A: imagen sagital) y dos focos en pulmón derecho compatibles con metástasis pulmonares, con confirmación histológica de los hallazgos (B y C: imagen coronal).

Lectura rápida ▶▶

Se recomienda retrasar el inicio de la adquisición del estudio con FDG hasta los 90 min postinyección cuando se desee valorar lesiones neoplásicas en hígado.

En pacientes con cáncer de recto y sospecha de recidiva local, cuando el PET-FDG se realiza en los 6 meses posteriores al tratamiento, la captación del área presacra puede deberse a procesos inflamatorios.

La PET-FDG en pacientes con recidiva de cáncer colorrectal permite seleccionar a los que se beneficiarían de resección quirúrgica de la enfermedad metastásica limitada e identificar a aquellos con enfermedad diseminada, con un claro impacto en el manejo terapéutico.

La mayor utilidad clínica de la PET-FDG en pacientes con cáncer de esófago es la detección de metástasis no sospechadas con la consiguiente repercusión clínica, ya que este hallazgo puede contraindicar el tratamiento quirúrgico.

La mayor limitación de la PET en pacientes con cáncer gástrico es la baja avidéz por la FDG descrita hasta en un 50% de los tumores, con diagnósticos falsamente negativos en tumores de tipo mucinoso, de células en anillo de sello y tipo MALT.

La PET-FDG puede ser de gran utilidad clínica en el diagnóstico diferencial entre tumor maligno y pancreatitis crónica en pacientes con una masa indeterminada en la TAC o cuando no existe una imagen definida.



bilidad de falsos diagnósticos positivos debidos a la existencia de procesos inflamatorios secundarios al tratamiento. En estas situaciones, el estudio PET del metabolismo proteico con C-11-metionina, al presentar mayor especificidad, puede ser de gran utilidad clínica⁸.

La PET-FDG también puede jugar un papel decisivo en casos con sospecha de recurrencia basada en un aumento progresivo del marcador tumoral CEA con técnicas de imagen convencional negativas. El impacto clínico de la PET-FDG es considerable ya que su influencia en las decisiones terapéuticas alcanza hasta un 30% de los pacientes: permite seleccionar a los que se beneficiarían de la resección quirúrgica de la enfermedad metastásica limitada e identificar a aquellos que presentan enfermedad diseminada con un claro impacto en el manejo terapéutico⁹. Schiepers et al detectaron metástasis extrahepáticas no sospechadas en 10 de 76 pacientes, a quienes afectó la estrategia de tratamiento¹⁰. De ahí que Delbeke et al¹¹ sugieran un algoritmo que incluya la PET-FDG como procedimiento inicial para estadificar la recurrencia del cáncer colorrectal, seguido de técnicas anatómicas para una mejor localización y valoración de la resecabilidad.

Cáncer de esófago

El cáncer de esófago es un tumor que tiene un mal pronóstico y se caracteriza por presentar una elevada captación de FDG con valores altos de sensibilidad para detectar el tumor primario, superiores al 95%.

Estadificación. La PET-FDG ha mostrado una rentabilidad diagnóstica superior al resto de exploraciones complementarias para definir un subgrupo de pacientes en los que sólo existe enfermedad localizada y que son tributarios de cirugía^{12,13}. La mayor utilidad clínica de la PET-FDG es la detección de metástasis no sospechadas por las técnicas de imagen convencional hasta en un 20% de los pacientes, con el consiguiente impacto en el tratamiento clínico, ya que este hallazgo puede contraindicar el tratamiento quirúrgico¹⁴. Las principales causas de falsos negativos son las infiltraciones ganglionares mínimas y las adenopatías metastásicas localizadas en la vecindad de la lesión primaria que no permiten individualizar la existencia de focos independientes. Por este motivo, tras un PET negativo podrían realizarse otras exploraciones complementarias como una ultrasonografía endoscópica o una cirugía mínimamente invasiva para verificar el estado ganglionar locorregional y guiar el tratamiento quirúrgico y la terapia neoadyuvante¹⁵ (fig. 3).

Recurrencia. Durante el primer año postratamiento, alrededor de dos tercios de los pacientes tratados sufren una recurrencia y un 30% de las recidivas aparecen en el lecho quirúrgico. Algunos autores sugieren que la detección temprana de la recurrencia y su abordaje terapéutico puede prolongar la supervivencia libre de enfermedad, y han presentado valores de sensibilidad del 100% para el diagnóstico de recurrencia local con PET-FDG¹⁶. Las causas de falsos positivos se han relacionado con la realización de dilataciones endoscópicas en pacientes que sufrían estenosis quirúrgicas.

Cáncer gástrico

La mayor limitación de la PET es la baja avidéz para la FDG descrita hasta en un 50% de los tumores, con diagnósticos falsamente negativos en pacientes con tumores de tipo mucinoso, de células en anillo de sello y tipo MALT¹⁷. Este hallazgo parece estar relacionado con la expresión del transportador de glucosa de membrana Glut-1 e indirectamente con el pronóstico, ya que los pacientes con tumores que expresan Glut-1 y elevada captación de FDG presentan menor supervivencia que los pacientes cuyos tumores son de baja captación y no expresan este transportador de membrana¹⁸.

Estadificación. La PET-FDG presenta limitaciones en la estadificación ganglionar locorregional, ya que puede no identificar ganglios localizados en la proximidad del tumor primario¹⁹ (fig. 4). Sin embargo, en aquellos pacientes cuyos tumores muestran captación de FDG se ha descrito su utilidad en la valoración de la respuesta a la quimioterapia.

Recurrencia. Entre los pacientes con recurrencia parece existir una distinción entre la subpoblación que desarrolla recurrencia temprana, con un intervalo libre de enfermedad menor de 1 año y una mediana de supervivencia muy acortada, y la subpoblación que desarrolla recurrencia tardía, con intervalo libre de enfermedad mayor de 5 años²⁰. Aunque en el diagnóstico de

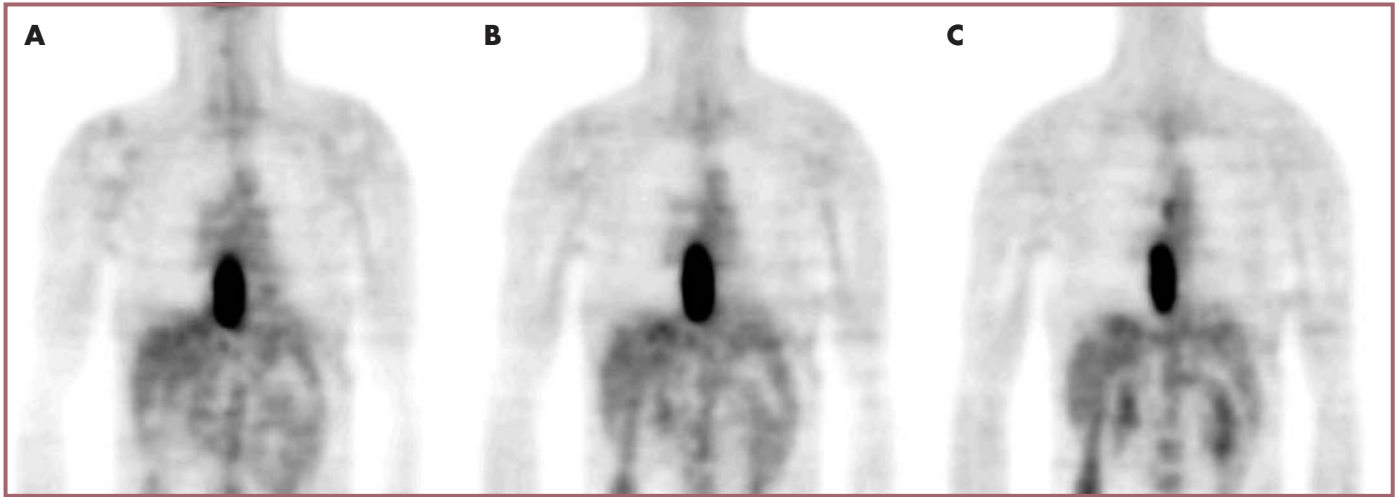


Figura 3. Paciente con adenocarcinoma sobre esófago de Barrett. Los planos coronales de 1 cm en el estudio PET-FDG muestran captación elevada en el tercio inferior del esófago y un foco a nivel paratraqueal derecho (C). La biopsia reveló la existencia de una adenopatía metastásica de adenocarcinoma.

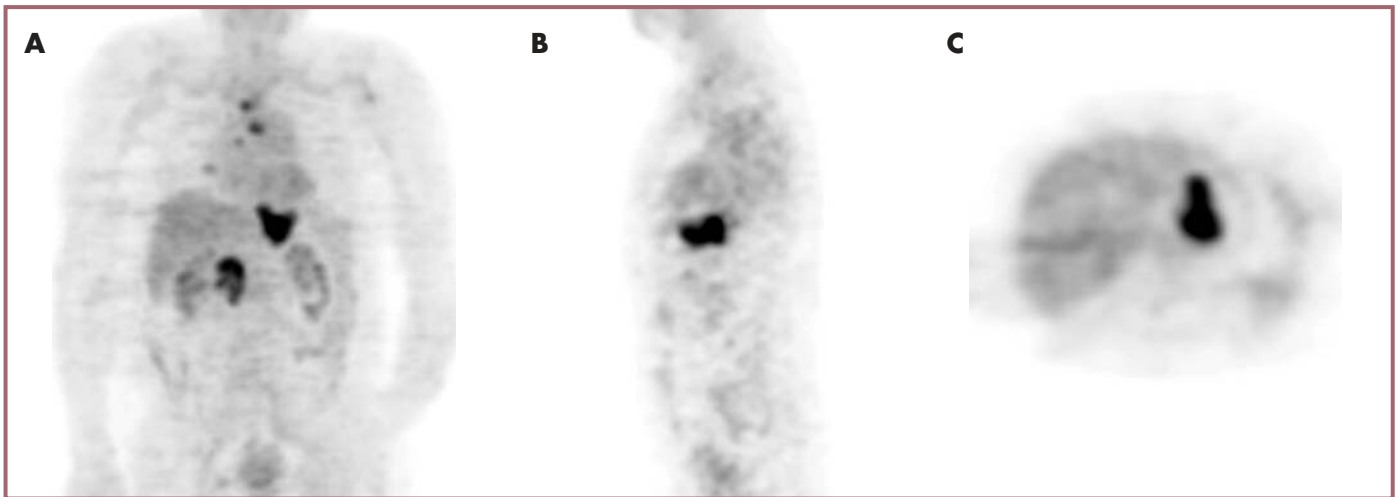


Figura 4. Paciente tratado por recidiva de adenocarcinoma de recto remitido para valoración de enfermedad residual. La PET-FDG muestra persistencia de enfermedad conocida a la altura de la vena cava inferior (A) y captación patológica en adenopatías mediastínicas y en la unión esofagogástrica con confirmación diagnóstica posterior de un adenocarcinoma gástrico no conocido, visible en los planos coronal(A), sagital (B) y transaxial (C).

recurrencia la PET-FDG ha mostrado una baja precisión diagnóstica, debido al elevado número de falsos negativos, la positividad del estudio PET en pacientes con sospecha de recurrencia ha demostrado estar en relación con una supervivencia menor²¹.

Cáncer de páncreas

El cáncer de páncreas es la neoplasia más agresiva dentro de los tumores de la esfera abdominal. La detección del tumor primario así como la valoración de su extensión y reseccabilidad se realizan habitualmente mediante las técnicas convencionales de diagnóstico por imagen. Pero las principales limitaciones son la detección de lesiones de pequeño tamaño y el diagnóstico diferencial entre tumor maligno y pancreatitis crónica.

Diagnóstico. En pacientes con masa indeterminada en TAC o cuando no existe una imagen definida, la PET-FDG puede ser de gran ayuda en el diagnóstico diferencial. La interpretación de

los hallazgos se basa en la morfología y la intensidad de la captación: cuando la captación es focal y de intensidad elevada, apoya el diagnóstico de carcinoma, mientras que sugiere una pancreatitis cuando ésta es más difusa y leve. Los valores de sensibilidad oscilan entre un 85 y un 95% y los de especificidad entre un 78 y un 90%²². Los valores de captación media en lesiones malignas son significativamente más elevados que en las benignas²³. En un trabajo se apreció un mejor rendimiento diagnóstico cuando las imágenes se obtuvieron tardíamente, entre 90 y 120 min tras la administración del radiofármaco²⁴. Se determinó un diagnóstico de cáncer cuando el valor de captación estándar (SUV) era mayor de 4 y de pancreatitis crónica para los casos con SUV entre 3 y 4. Los valores de sensibilidad y especificidad para la detección de cáncer fueron de 96 y 100%, respectivamente. Los falsos negativos encontrados con PET-FDG incluyen pequeños tumores del tipo de carcinomas ampulares o los que se deben a la interferencia con altos valores de glucosa endógena, especialmente en pacientes diabéticos.



● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis

■ Ensayo clínico controlado

■ Epidemiología

1. ●● Warburg O, Wind F, Neglers E. On the metabolism of tumors in the body. En: Warburg O, editor. Metabolism of tumors. Constable: 1930; p. 254-70.
2. ● Akhurst T, Larson SM. Positron emission tomography imaging of colorectal cancer. Semin Oncol 1999;26:577-83.
3. Yasuda S, Ide M, Takagi S, Shohtsu A. F-18 FDG uptake in colonic adenoma. Clin Nucl Med 1998;23:99-100.
4. Abdel-Nabi H, Doerr RJ, Lamonica DM, Cronin VR, Galantowicz PJ, Carbone GM, et al. Staging of primary colorectal carcinomas with Fluorine-18 fluorodeoxyglucose whole-body PET: Correlation with histopathologic and CT findings. Radiology 1998;206:755-60.
5. ● Ruers TJM, Langenhoff BS, Neeleman N, Jager GJ, Strijk S, Wobbes Th, et al. Value of positron emission tomography with [F-18] Fluorodeoxyglucose in patients with colorectal liver metastasis: a prospective study. J Clin Oncol 2002;20:388-95.
6. Ogunbiyi OA, Flanagan FL, Dehdashti F, Siegel BA, Trask DD, Birnbaum EH, et al. Detection of recurrent and metastatic colorectal cancer: comparison with positron emission tomography and computed tomography. Ann Surg Oncol 1997;4:613-20.
7. Gámez C, Ramón y Cajal T, García Velloso MJ, Azinovic I, Giménez M, Richter JA. Detection and staging of residual of recurrent colorectal cancer with 18-F-FDG-PET. Eur J Nucl Med 1998;25:1028.
8. Gámez C, García Velloso MJ, Villar L, Calvo E, Azinovic I, Brugarolas A, et al. F18-FDG and C11-Metionine PET for evaluation of suspected recurrent colorectal cancer. J Nucl Med 2000;41:141P.
9. Vitola JV, Delbeke D, Sandler MP, Campbell MG, Powers TA, Wright JK, et al. Positron emission tomography to stage suspected metastatic colorectal carcinoma to the liver. Am J Surg 1996;171:21-6.
10. ● Schiepers C, Penninckx F, De Vadder N, Merckx E, Mortelmans L, Bormans G, et al. Contribution of PET-FDG in the diagnosis of recurrent colorectal cancer: comparison with conventional imaging. Eur J Surg Oncol 1995;21:517-22.
11. Delbeke D, Vitola JV, Sandler MP, Arildsen RC, Powers TA, Wright JK. Staging recurrent metastatic colorectal carcinoma with PET. J Nucl Med 1997;38:1196-201.
12. Flamen P, Lerut A, Van Cutsem E, De Wever W, Peeters M, Strobants S, et al. Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma. J Clin Oncol 2000;18:3202-10.
13. Villar L, García-Velloso MJ, Gámez C, Crespo-Jara A, Giménez M, Arbizu J, et al. Value of 18FDG PET in staging esophageal cancer. Comparative study with CT. Eur J Nucl Med 2000;27:1171.
14. Luketich JD, Friedman DM, Weigel TL, Meehan MA, Keenan RJ, Townsend DW, et al. Evaluation of distant metastases in esophageal cancer: 100 consecutive positron emission tomography scans. Ann Thorac Surg 1999;68:1133-6.
15. Block MI, Patterson GA, Sundaresan RS, Bailey MS, Flanagan FL, Dehdashti F, et al. Improvement in staging of esophageal cancer with the addition of positron emission tomography. Ann Thorac Surg 1997;64:770-7.
16. Flamen P, Lerut A, Van Cutsem E, Cambier JP, Maes A, De Wever W, et al. The utility of positron emission tomography for the diagnosis and staging of recurrent esophageal cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2000;120:1085-92.
17. Stahl A, Ott K, Weber WA, Fink U, Siewert JR, Schwaiger M. Correlation of FDG uptake in gastric carcinomas with endoscopic and histopathological findings. J Nucl Med 2001;42:78P-9P.
18. ● Kawamura T, Kusakabe T, Sugino T, Watanabe K, Fukuda T, Nashimoto A, et al. Expression of glucose transporter-1 in human gastric carcinoma. Association with tumour aggressiveness, metastasis, and patient survival. Cancer 2001;92:634-41.
19. McAteer D, Wallis F, Couper G, Norton M, Welch A, Bruce D, et al. Evaluation of 18F-FDG positron emission tomography in gastric and oesophageal carcinoma. Br J Radiol 1999;72:525-9.
20. Shiraishi N, Inomata M, Osawa N, Yasuda K, Adachi Y, Kitano S. Early and late recurrence after gastrectomy for gastric carcinoma. Cancer 2000;89:255-61.
21. De Potter T, Flamen P, Van Cutsem E, Penninckx F, Filez L, Bormans G, et al. Whole-body PET with FDG for the diagnosis of recurrent gastric cancer. Eur J Nucl Med 2002;29:743-8.
22. Kato T, Fukatsu H, Ito K, Tadokoro M, Ota T, Ikeda M, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in pancreatic cancer: an unsolved problem. Eur J Nucl Med 1995;22:32-9.
23. Stollfuss JC, Glatting G, Friess H, Kocher F, Berger HG, Reske SN. 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET-FDG in detection of pancreatic cancer: value of quantitative image interpretation. Radiology 1995;195:339-44.
24. Imdahl A, Nitzsche E, Krautmann F, Hoyerle S, Boos S, Einert A, et al. Evaluation of positron emission tomography with 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose for the differentiation of chronic pancreatitis and pancreatic cancer. Br J Surg 1999;86:194-9.
25. ●● Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DHS, Coleman RE, Phelps ME. A tabulated summary of the FDG PET-FDG literature. J Nucl Med 2001;42:1S-93S.