

La tomografía por emisión de positrones en el estudio de las lesiones focales hepáticas

JOSÉ ÁNGEL RICHTER Y MARÍA JOSÉ GARCÍA
Servicio de Medicina Nuclear. Clínica Universitaria.
Universidad de Navarra. Pamplona.

Puntos clave

- Los estudios de extensión hepática y extrahepática son planteamientos diagnósticos importantes en las tomas de decisión terapéutica de los tumores de hígado.
- Las características enzimáticas del metabolismo hepático facilitan el contraste de los tumores malignos en el parénquima hepático con PET-¹⁸FDG.
- La captación de ¹⁸FDG en los hepatocarcinomas bien diferenciados es menor que en los poco diferenciados y similar a la del parénquima hepático normal.
- Los resultados con PET-¹⁸FDG en la estadificación extrahepática son excelentes, superior al resto de técnicas diagnósticas y muy bueno en la detección intrahepática de tumores poco diferenciados y de alto grado.
- La PET-¹⁸FDG es una técnica decisiva en los cambios de estrategia terapéutica en la enfermedad tumoral hepática.

La incidencia de tumores primarios de hígado es alta, y probablemente son los que se dan con mayor frecuencia dentro de los tumores sólidos de localización orgánica. Destacan los hepatocarcinomas y los colangiocarcinomas, que representan alrededor del 90% de estos tumores, los mesenquimatosos el 3% y los benignos que no superan el 5%. Además, el hígado es asiento de metástasis de un gran número de tumores de otras localizaciones como el pulmón, el colorrectal y la mama¹. A este aspecto epidemiológico hay que añadir que la única alternativa terapéutica con intención curativa es la quirúrgica, ya que otras opciones han demostrado una baja eficacia, lo cual convierte en decisivo el papel del diagnóstico en el tratamiento de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

La detección suele ser tardía, de ahí que la decisión quirúrgica vaya a estar condicionada por el tamaño del tumor y su extensión extrahepática. La cirugía conservadora (tumorrectomía o hepatectomía parcial) está supeditada a criterios de funcionalidad residual, de gran importancia en pacientes con patología de base, como la cirrosis, o a aspectos más anatómicos, como la localización y ocupación parenquimatosa del tumor, la invasión de grandes vasos hepáticos y la coexistencia de una trombosis tumoral. El trasplante hepático es la alternativa en aquellos pacientes a quienes no es posible realizar una cirugía conservadora y no presentan evidencia de diseminación a distancia². Por tanto, el planteamiento diagnóstico de la tomografía por emisión de positrones (PET) en esta patología pasa por:

- Caracterizar la naturaleza del tumor.
- Establecer la extensión de la enfermedad a nivel hepático.
- Identificar la enfermedad extrahepática y realizar una estadificación fiable.

TÉCNICAS

Entre la batería de exploraciones están las de laboratorio, que incluye las pruebas de función hepática y la alfafetoproteína (AFP), y las de imagen, con los ultrasonidos (ECO), la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM), la angiografía, la gammagrafía ósea (GO) y la PET. La caracterización histológica definitiva del tumor se realiza a través de la punción aspiración con aguja fina (PAAF).

Para comprender la aportación de las pruebas de imagen, hay que distinguir aquellas que ofrecen una información estructural (ECO, RM, TC y angiografía) de las metabólicas (GO y PET). Las primeras se caracterizan por una mejor resolución anatómica y las segundas por una mayor especificidad y resolución funcional, de ahí que en conjunto la aportación de unas y otras al proceso diagnóstico sea totalmente complementaria. También hay que distinguir las técnicas que ofrecen una estadificación completa, como la TC, la RM y sobre todo la PET, de aquellas cuya información se limita a un órgano o área anatómica, como la ECO o la GO.

Un correcto planteamiento diagnóstico debe contemplar las pruebas de laboratorio y una combinación de técnicas de imagen capaces de caracterizar y establecer con precisión la extensión tumoral hepática y sistémica.

PET-¹⁸F¹⁸FDG

Concepto

Es una técnica diagnóstica que ofrece información del metabolismo glucolítico orgánico con una aceptable resolución anatómica y una excelente resolución funcional. La técnica PET explora de forma estándar un campo que va desde la zona alta del cuello hasta la región infrapélvica pudiendo ampliarse, en caso necesario, hasta el cerebro y las extremidades inferiores. El radiofármaco utilizado es la fluoro-2-deoxy-d-glucosa marcada con ¹⁸F⁻ (¹⁸FDG).

Bases fisiológicas

De forma general la captación intracelular de ¹⁸FDG sigue un proceso análogo al de la glucosa, sufriendo una fosforilación enzimática tras su entrada en la célula, vía hexoquinasa, hasta transformarse en ¹⁸FDG-6-fosfato. A partir de ahí, la ¹⁸FDG-6-fosfato sufre un proceso de atrapamiento constante que, a diferencia de la glucosa-6-fosfato, no sufre degradaciones enzimáticas posteriores. La única alternativa de salida de la célula para la ¹⁸FDG es la vía de la desfosforilación por medio de la glucosa-6-fosfatasa, presente en todos los tejidos orgánicos en distintas concentraciones (fig. 1).

En el hígado, este proceso comparado con otros órganos presenta dos particularidades. La fosforilación del radiofármaco se realiza a través de la glucocinasa, enzima que tiene menor afinidad para la glucosa que la hexocinasa y que no es inhibida por la glucosa-6-fosfato y además presenta unos altos niveles de glucosa-6-fosfatasa, a diferencia de otros órganos como el cerebro, el pulmón o el corazón³. De esta forma el primer mecanismo explica la menor captación de ¹⁸FDG y el segundo una mayor salida desde la célula hepática, y la suma de ambos explica una baja captación fisiológica de ¹⁸FDG por el hígado.

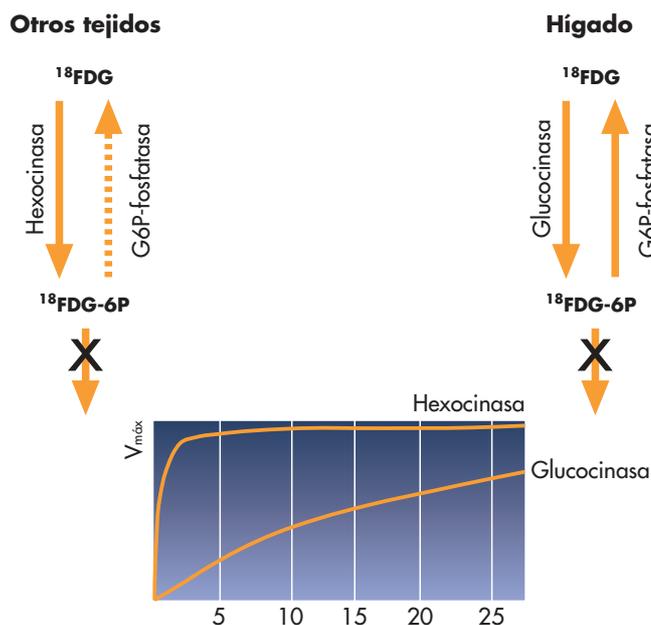


Figura 1. Metabolismo diferencial del radiofármaco ¹⁸F¹⁸FDG en el hígado sano con respecto a otros tejidos. Por ello, la captación fisiológica de ¹⁸F¹⁸FDG es baja en el hígado normal.

Lectura rápida ▶

La enfermedad tumoral hepática es una patología muy frecuente dentro del campo oncológico siendo la cirugía la única alternativa terapéutica con intención curativa.

La detección de los tumores primarios de hígado suele ser bastante tardía y la incidencia de metástasis hepáticas de otros primarios muy alta, de ahí que la estadificación tumoral juegue un importante papel en la decisión del tratamiento.

La ¹⁸F¹⁸FDG es un radiofármaco de comportamiento análogo al de la glucosa, capaz de expresar el metabolismo glucídico de los tejidos a través de imágenes de cuerpo entero.

El aumento de la captación de ¹⁸F¹⁸FDG por los tumores malignos se debe fundamentalmente a su elevado metabolismo glucolítico anaeróbico y a un aumento de la expresión génica de las proteínas transportadoras de la glucosa.



Captación tumoral hepática

La captación de ¹⁸F¹⁸FDG por los tumores malignos se debe a la alta demanda metabólica de estos procesos y está directamente relacionada con las altas tasas de crecimiento y de proliferación celular. Específicamente se produce un aumento de la glucólisis anaeróbica tumoral, como vía energética alternativa y un incremento de la expresión génica de las proteínas transportadoras⁴. Se puede afirmar que la ¹⁸F¹⁸FDG contrasta claramente el tumor maligno del parénquima hepático normal, por diferentes mecanismos metabólicos y enzimáticos, y que los tumores hepáticos captarán más radiofármaco dependiendo del grado de diferenciación y proliferación.

Caracterización

Aunque es exclusivamente histológica, algunas características de los tumores de hígado pueden detectarse y diferenciarse por su metabolismo glucídico. Los bien diferenciados presentan una captación baja, similar incluso a la del parénquima normal o a procesos benignos como la hiperplasia nodular focal⁵, mientras que los hepatocarcinomas menos diferenciados y los colangiocarcinomas presentan una captación muy elevada similar a los nódulos metastásicos de pulmón, colon o mama, los cuales presentan una alta captación y un excelente contraste (fig. 2). La cuantificación de ¹⁸F¹⁸FDG en unidades SUV (*Standard Uptake Value*) permite diferenciar dos grupos, los benignos y malignos de bajo grado proliferativo, con un SUV medio de 2,12 ± 0,38 (rango: 1,5-2,6), y los malignos de alto grado cuyo SUV medio es de 10,07 (rango: 6,20-16). Si este valor se compara tomando como referencia el del propio parénquima hepático, se ha demostrado que el índice tumor/hígado se correlaciona aún mejor con el grado de proliferación tumoral y que de este dato se puede obtener un valor pronóstico al separar grupos con diferentes tasas de supervivencia⁷. El metabolismo glucídico puede realizar una caracterización metabólica del tumor y de su uniformidad que, aunque complementaria, tiene un valor diagnóstico y pronóstico importante.

Lectura rápida ▶

La glucocinasa y los altos niveles de glucosa-6-fosfatasa facilitan el excelente contraste entre los tumores hepáticos malignos y el parénquima normal. Únicamente los hepatocarcinomas bien diferenciados tienen un consumo glucolítico similar al parénquima hepático.

La ^{18}F FDG-PET de cuerpo entero ofrece información de la enfermedad tumoral hepática y extrahepática con una buena resolución anatómica y una excelente resolución funcional.

La detección de enfermedad intrahepática con ^{18}F FDG es pobre en los tumores de bajo grado y muy buena en los de alto grado. En la enfermedad extrahepática es muy superior al resto de técnicas diagnósticas (TC, RM...).

Los resultados diagnósticos de la ^{18}F FDG-PET en la enfermedad tumoral hepática tienen un elevado impacto terapéutico demostrado que justifica la inclusión de la técnica en los protocolos clínicos de estos tumores.

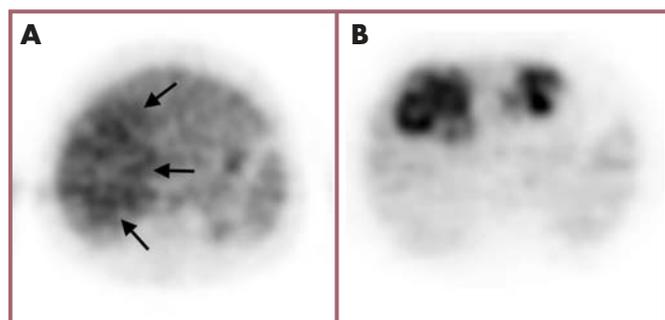


Figura 2. Imágenes PET- ^{18}F FDG, corregidas por atenuación. En A se observa un hepatocarcinoma bien diferenciado que ocupa gran parte del lóbulo derecho. La imagen B corresponde a dos localizaciones diferentes de un hepatocarcinoma pobremente diferenciado, en la zona medial del lóbulo derecho y en el lóbulo izquierdo.

Estadificación

Los estudios de extensión se plantean a dos niveles, el hepático y el sistémico, que en cierta medida obligan a priorizar la metodología de estudio dependiendo de si se trata de un tumor primario o metastásico.

Hepática. La PET- ^{18}F FDG presenta mayores limitaciones en la detección tumoral intrahepática debido a la baja captación de los bien diferenciados. El grado de diferenciación y un tamaño < 1 cm son los aspectos más limitantes⁸. No obstante, en algunos pacientes puede llegar a detectar metástasis subcentimétricas de primarios con un alto grado de captación que habían pasado desapercibidas para la TC^{9,10}. En tumores como el carcinoma colorrectal o el pulmonar, entre otros, la capacidad de la PET para distinguir metástasis intrahepáticas es consecuencia de las diferencias de contraste ya descritas y debidas a facto-

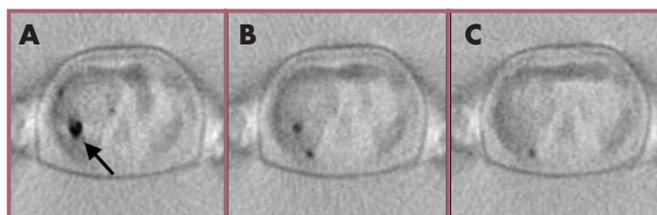


Figura 3. Cortes transversales del hígado a distintos niveles en un estudio PET- ^{18}F FDG realizado a un paciente con un carcinoma de colon. La TC detecta un nódulo único de 3 cm en el lóbulo derecho sospechoso de metástasis (flecha). La imagen de emisión PET (no corregida por atenuación) demuestra la presencia de otros 3 nódulos de pequeño tamaño en diferentes localizaciones del lóbulo derecho, no detectadas por la TC.

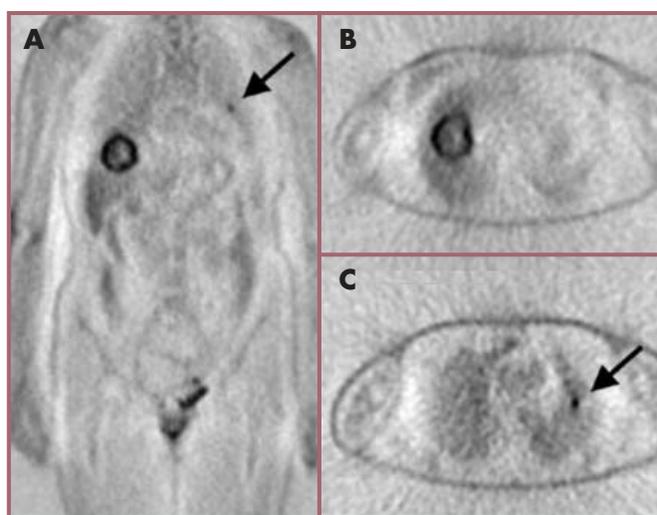


Figura 4. Imagen de emisión (no corregida por atenuación) en proyección de cuerpo entero coronal (A) y transversales de hígado y pulmón (B y C) de un paciente con carcinoma de recto intervenido. Se observa en A y B una gran masa hepática solitaria en lóbulo derecho hepático con una necrosis central. En pulmón izquierdo se detecta una metástasis (flecha) no observada en los estudios de extensión por TC.

res enzimáticos y que, en definitiva, explican la excelente resolución funcional de la técnica (fig. 3). Tampoco hay que olvidar otros factores, como la mayor calidad de los estudios realizados con los nuevos tomógrafos PET, que ofrecen una alta sensibilidad y aplican *softwares* capaces de realizar correcciones de atenuación precisas, que mejoran las posibilidades de detectar pequeños nódulos intrahepáticos.

Sistémica. Los estudios de cuerpo entero con PET han demostrado un alto rendimiento para detectar enfermedad a distancia en una gran variedad de tumores. La evidencia, sobre series amplias de pacientes, es que la PET modifica correctamente y con relativa frecuencia el estadio tumoral realizado por otras técnicas de imagen como la RM o la TC y que su concurso permite un manejo terapéutico de la enfermedad más fiable¹¹ (fig. 4). En los pacientes con primarios de hígado, la PET ha demostrado mayor capacidad para detectar enfermedad a distancia¹², aunque con-

viene tener en cuenta algunos aspectos que correlacionan la captación de FDG con algunas características del tumor, como son la expresión de la proteína p53 y la elevación de la alfafetoproteína (AFP) en el suero¹³. La positividad de una de estas dos determinaciones, o de ambas, son factores a tener en cuenta a la hora de decidir e interpretar la exploración PET en estos tumores.

Por lo que respecta a las masas hepáticas de origen metastásico, la PET ha demostrado una alta seguridad tanto en la detección de enfermedad¹⁴ como en la localización de metástasis a dis-

tancia¹⁵. Aun teniendo limitaciones para detectar mínima enfermedad y presentar falsos positivos en procesos proliferativos benignos, los resultados globales son superiores a los del resto de técnicas de imagen.

La coincidencia a la hora de destacar el valor de la técnica en la toma de decisiones terapéuticas es una constante avalada por los resultados de la cirugía^{16,17} y que justifica en términos de eficiencia la incorporación de la técnica PET a los protocolos clínicos de los tumores hepáticos.

BIBLIOGRAFÍA



● Importante ●● Muy importante

- López Gómez LJ, Chacón JI, Martínez Martínez B, Cruz MA. Tumores hepáticos primarios malignos. *Oncología Clínica. Patología Especial*. En: González Barón M, Ordóñez A, Feliu J, Zamora P, Espinosa E, De Castro J, editores. Madrid: Ed McGraw-Hill/Interamericana de España, 1998; p. 163-76.
- Fong Y, Kemeny N, Theodore S, Lawrence. *Cancers of the Gastrointestinal Tract. Cancer of the Liver and Biliary Tree*. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. En: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- Hughes JMB. 18F-Fluorodeoxyglucose PET scans in lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:2090-6.
- 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.
- Kurtaran A, Becherer A, Pfeffel F, Muller C, Traub T, Schmaljohani J, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose (FDG)-PET features of focal nodular hyperplasia (FNH) of the liver. *Liver* 2000;20:487-90.
- Iwata Y, Shiomi S, Sasaki N, Jomura H, Nishiguchi S, Seki S, et al. Clinical usefulness of positron emission tomography with fluorine-18-fluorodeoxyglucose in the diagnosis of the liver tumors. *Ann Nucl Med* 2000;14:121-6.
- Shiomi S, Nishiguchi S, Ishizu H, Iwata Y, Sasaki N, Tamori A, et al. Usefulness of positron emission tomography with fluorine-18-fluorodeoxyglucose for predicting outcome in patients with hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1877-80.
- Fong Y, Saldinger PF, Akhurst T, Macapinlac H, Yeung H, Finn RD, et al. Utility of 18F-FDG positron emission tomography scanning on selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases. *Am J Surg* 1999;178:282-7.
- Khan MA, Combs CS, Brunt EM, Love VJ, Wolverson MK, Solomon H, et al. Positron emission tomography scanning in the evaluation of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2000;32:792-7.
- Richter JA, Torre W, Gámez C, Aramendia JM, Crespo A, Nicolás A, et al. Valor de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET)-18FDG en el cáncer de pulmón. *Med Clin (Barc)* 1999;113:567-71.
- Delbeke D. Oncological Applications of FDG-PET Imaging. *J Nucl Med* 1999;40: 1706-15.
- Hann LE, Winston CB, Brown KT, Akhurst T. Diagnostic imaging approaches and relationship to hepatobiliary cancer staging and therapy. *Semin Surg Oncol* 2000;19:94-115.
- Trojan J, Schroeder O, Raedle J, Baum RP, Herrmann G, Jacobi V, et al. Fluorine-18FDG positron emission tomography for imaging of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3314-9.
- Zhuang H, Sinha P, Pourdehnad M, Duarte PS, Yamamoto AJ, Alavi A. The role of positron emission tomography with fluorine-18-deoxyglucose in identifying colorectal cancer metastases to liver. *Nucl Med Commun* 2000;21:793-8.
- Topal B, Flamen P, Aerts R, D'Hoore A, Filez L, Van Cutsem E, et al. Clinical value of whole-body emission tomography in potentially curable colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2001;27:175-9.
- Johnson K, Bakhsh A, Young D, Martin TE Jr, Arnold M. Correlating computed tomography and positron emission tomography scan with operative findings in metastatic colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001;44:354-7.
- Strasberg SM, Dehdashti F, Siegel BA, Drebin JA, Linehan D. Survival of patients evaluated by FDG-PET before hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma: a prospective database study. *Ann Surg* 2001;233:293-9.