

UTILIDAD DE LA PET EN PATOLOGÍA TORÁCICA

Sociedade Galega de Patoloxía
Respiratoria, Pneumoloxía e
Cirurxía Torácica (SOGAPAR)



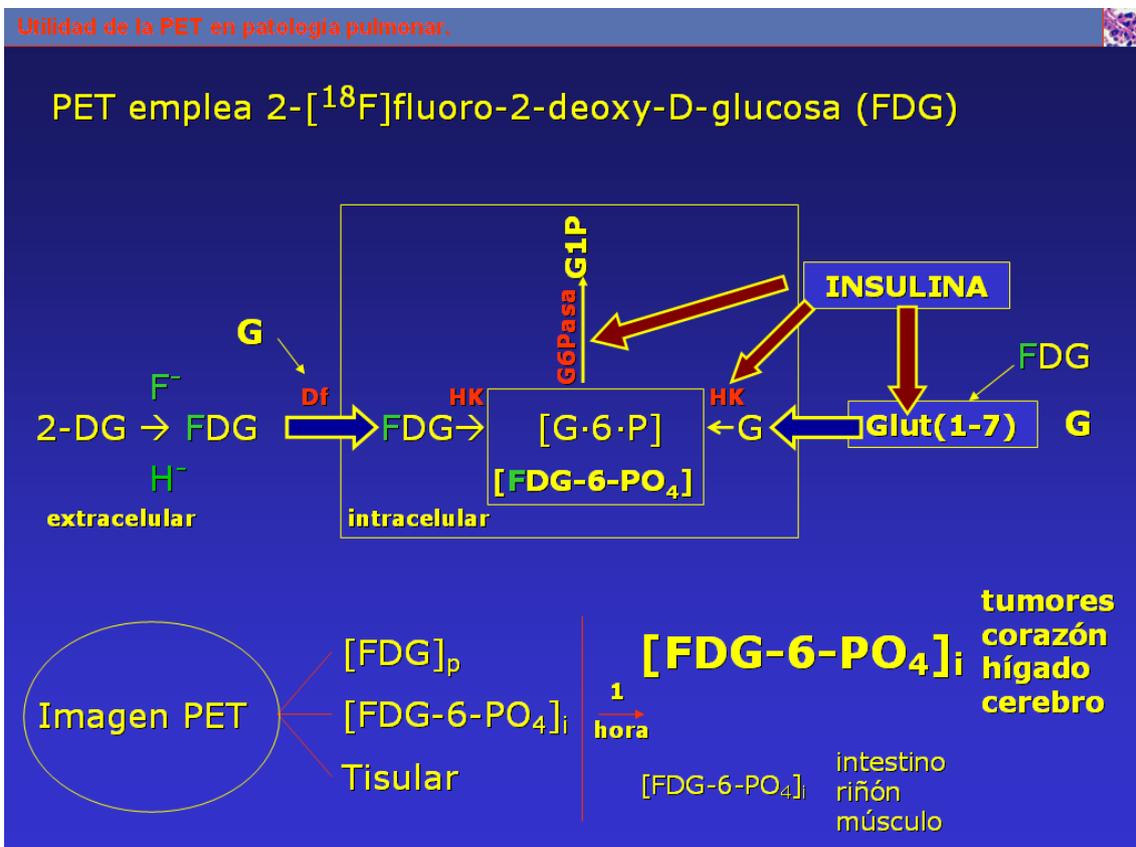
*Milagros Moldes Rodríguez
Servicio de Cirugía Torácica
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago*

UTILIDAD DE LA PET EN PATOLOGÍA TORÁCICA

1. INTRODUCCIÓN

Las imágenes empleadas en medicina representan mapas de la distribución espacial de las propiedades de los tejidos. En las imágenes de la Tomografía de Emisión de Positrones con 2-deoxi-fluoro-glucosa (PET -FDG) se muestran la avidéz de ciertos tejidos por la incorporación de la glucosa marcada (18-Flúor) convertida en un radioisótopo (FDG). La FDG es una fuente emisora de positrones que tras ser administrada intravenosamente al paciente, vehiculizada en el torrente sanguíneo e intersticio celular, llega a ser metabolizada y finalmente detectada por el escáner o cámara que recoge la radioactividad emitida y genera una imagen. La PET-FDG es una técnica de imagen metabólica basada en la función más que en su anatomía ¹.

El mecanismo por el que la FDG se incorpora al espacio intracelular requiere de un proceso mediado por transportador de membrana (descritos siete, de Glut-1 hasta Glut-7) y es fosforilada a glucosa-6-fosfato por la hexokinasa. La FDG-6-fosfato puede desfosforilarse por la glucosa-6-fosfatasa, que actúa más lentamente en células tumorales por su escasa o nula actividad. El marcador radioactivo introducido en el paciente se metaboliza a mayor velocidad por las células tumorales comparado a la vecindad de las células no-malignas, presentando áreas de elevada actividad detectadas en el escáner ².



Una gran batería de potenciales radioisótopos se sigue desarrollando con la esperanza de monitorizar vías moleculares específicas relevantes en el desarrollo del cáncer y su

respuesta. Con la ayuda de un ciclotrón se pueden bombardear isótopos estables con protones, enriqueciendo los núcleos atómicos con cargas positivas. De este modo se generan isótopos emisores de positrones de elementos que son fácilmente incorporados en moléculas biológicas tales como flúor-18 (^{18}F), carbono-11 (^{11}C), nitrógeno-13 (^{13}N) y oxígeno-15 (^{15}O). La principal desventaja de los radioisótopos de la PET es su corta vida media (tiempo que tarda en alcanzar el 50% de su radioactividad inicial). La vida media varía desde 2 horas para ^{18}F a 20 minutos para ^{11}C y 2 minutos para ^{15}O . Esto requiere disponer de un ciclotrón *in situ* para producir radiofármacos que permita su marcaje y rápida administración. La FDG es la única que se ha podido comercializar y es ampliamente empleada en la clínica. Una ventaja de la PET-FDG es su capacidad para cuantificar la distribución de radiofármacos. En patología torácica se han empleado otros como: (1) el [18F] Fluoromisonidazol-PET (FMISO), derivado del nitroimidazol más ampliamente usado en clínica para cuantificar no invasivamente la oxigenación de tumores³; y (2) la [18F]-deoxifluorotimidina (FLT) con potencial desarrollo en una más eficaz detección de nódulos pulmonares⁴.

La captación de una lesión en la PET se cuantifica principalmente a través del parámetro SUV que son las siglas de *Standardized Uptake Value*. El SUV representa una concentración relativa de la sonda de emisión en la estructura de interés comparado con el promedio en el resto del organismo.

$\text{SUV (g/ml)} = \text{concentración regional de radioactividad} \times \text{peso corporal} / \text{dosis inyectada}$

La estimación del SUV requiere varios pasos que incluyen la corrección de la atenuación de la PET, la determinación del nivel exacto de actividad inyectada y la medida de la caída de radioactividad en el intervalo entre la inyección y la toma de la imagen. Patz y cols.⁵ propusieron el punto de corte de 2,5 g/ml para el valor semicuantitativo de SUV. Observaron que un SUV <2,5 tenía una especificidad del 100% para lesiones benignas mayores de 1,2 cm. Otro estudio posterior sugirió similar diagnóstico en lesiones mayores o iguales a 7 mm.⁶ Dado que la incorporación de la FDG representa el metabolismo glucídico del tumor, no debería sorprender que hubiese diferencias en los patrones de incorporación según los diferentes tipos histológicos. El tipo histológico bronquioloalveolar típicamente exhibe baja captación. El rango ampliamente empleado considera moderada entre [2,5-3,5] y alta o maligna [$>3,5$].

La actividad metabólica de las lesiones medida por PET puede comportarse como factor pronóstico independiente⁷. Los nuevos radioisótopos empleados en experimentación (18-F-deoxifluorotimidina) prometen mejorar la estadificación del mediastino, así como la monitorización con citostáticos⁴.

En patología torácica la PET resulta ser una técnica con demostrada utilidad clínica en diversas patologías (cáncer, COPD, asma, pleura, fibrosis quística), y potenciales usos en fase experimental, tanto en humanos como en animales. Su aplicación sistemática en la estadificación del cáncer, ha modificado las estrategias diagnósticas y terapéuticas (72,2%), cambiando su estadificación (22,2%) e identificando otros tumores desconocidos (4%), con consecuencia de vidas potencialmente salvadas (2%)⁸. La menor resolución espacial de la imagen funcional de la PET respecto a las imágenes de anatómicas de TC y MRI han llevado al desarrollo de escáneres concurrentes CT-PET. Esta tecnología combinada permite una localización anatómica más precisa de las

anormalidades, y una cuantificación concomitante de las mismas con la imagen funcional de la PET.

2. INDICACIONES DE LA PET EN PATOLOGÍA TORÁCICA

2.1 Detección de nódulos pulmonares

Un nódulo pulmonar solitario (NPS) se define como una lesión pulmonar intraparenquimatosa menor de 3 cm. en diámetro que no se asocia a atelectasia ni adenopatías ⁹. El número de pacientes con NPS como hallazgo incidental se incrementa paulatinamente debido a la alta resolución de los equipos de la tomografía computerizada (TC). Para proporcionar la posibilidad de un tratamiento curativo a un paciente con un nódulo maligno es necesario exactitud diagnóstica en su etiología ¹⁰. En el diagnóstico diferencial de NPS se incluyen: neoplásico, inflamatorio, vascular, traumático, lesiones congénitas, granulomas y sarcoidosis. Nódulos pulmonares de 1cm. o mayores indeterminados para malignidad detectados por TC deberían ser evaluados mediante PET. La PET-FDG incrementa la posibilidad de un precoz diagnóstico comparado con la estrategia de la simple observación ¹¹.

En un meta-análisis de 40 estudios se evaluó el papel de la PET-FDG en la caracterización de nódulos pulmonares y masas y mostró una sensibilidad de 96,8% y una especificidad del 77,8% para la detección de malignidad. Para el diagnóstico de nódulos benignos, la PET-FDG ha mostrado tener una sensibilidad de 96%, una especificidad de 86% y una exactitud diagnóstica del 94% ¹². Trabajos posteriores tuvieron resultados similares ¹³. Los falsos positivos se debieron principalmente a procesos inflamatorios e infecciosos los cuales también pueden incrementar el metabolismo de la glucosa. De hecho en áreas geográficas con alta prevalencia de infección fúngica, la PET-FDG tiene bajos los valores de la especificidad y el Valor Predictivo Negativo (VPN) para identificar CPNCP, y su empleo no permite prescindir de la biopsia de los NPS ¹⁴.

En un estudio con 64 pacientes se analizó la utilidad de la PET-FDG en el diagnóstico de tumores de tamaño igual o inferior a 2 cm ⁶. El tamaño medio fue de 1,4 [0,7-2,0] cm y el 45% de los tumores fueron negativos en la PET. La mayoría fueron adenocarcinomas y adenocarcinoma-bronquioloalveolar, y entre ambos representaban el 68%, y sólo presentaron captación positiva el 55%. Se encontró que el tamaño tumoral (>1cm vs <1cm) y el tipo histológico (adenocarcinoma-bronquioloalveolar vs otros tipos) fueron factores predictivos altamente significativos de la captación del tumor primario (p=0,05 y p=0,01, respectivamente). El tamaño tumoral y el valor del SUV, usando la correlación de Pearson mostraron una asociación significativa (p=0,3, p<0,05). La PET no permitió reducir el número de toracotomías exploradoras ⁶, como se defiende desde otros estudios anteriores ¹⁵.

En población de alto riesgo (fumadores o exfumadores y diagnóstico de EPOC moderado a severo) y radiografías de tórax negativas, la TC detecta un 3,3% de nódulos pulmonares indeterminados, y resultaron malignos el 50% tras la PET ¹¹. Además los nódulos deberían ser analizados histológicamente si muestran un incremento de su tamaño en la TC o una PET con captación. Estudios prospectivos han demostrado la alta

eficacia de la PET cuando los nódulos son menores de 15 mm e incluso en histologías como el carcinoma bronquiolo-alveolar ¹¹.

Las limitaciones de la PET respecto al tamaño de la lesión han mejorado con la introducción de la TC/PET combinada que logra una resolución espacial de 6-7mm. También hay que tener en cuenta la histología los falsos negativos que son los tumores del subtipo adenocarcinoma y bronquioloalveolar bien diferenciados ¹⁵.

La ¹⁸F-deoxifluorotimidina (FLT) es un radioisótopo que está siendo investigado y ha mostrado resultados alentadores en caracterización de nódulos pulmonares ⁴.

2.2 Cáncer de pulmón no célula pequeña (CPNCP)

La histología mayoritaria del cáncer de pulmón primario es célula no pequeña (CPNCP) (80%). La evaluación inicial de pacientes con sospecha de CPNCP incluye el diagnóstico del tumor primario, así como la extensión del tumor a ganglios regionales y hacia otras estructuras. En el momento del diagnóstico el 38% de los pacientes tienen metástasis extra-torácicas y un 35% tienen ganglios linfáticos mediastínicos afectados. Los rangos de supervivencia del CPNCP varían entre un 50% para pacientes con estadios I, a virtualmente nula en estadios IV ¹⁶. La exactitud en la estadificación (TNMc) del CPNCP es clave para determinar el pronóstico del paciente y además determinar la terapia más apropiada al estadio tumoral, la cual puede ser una combinación de cirugía, quimioterapia y radioterapia ¹⁷.

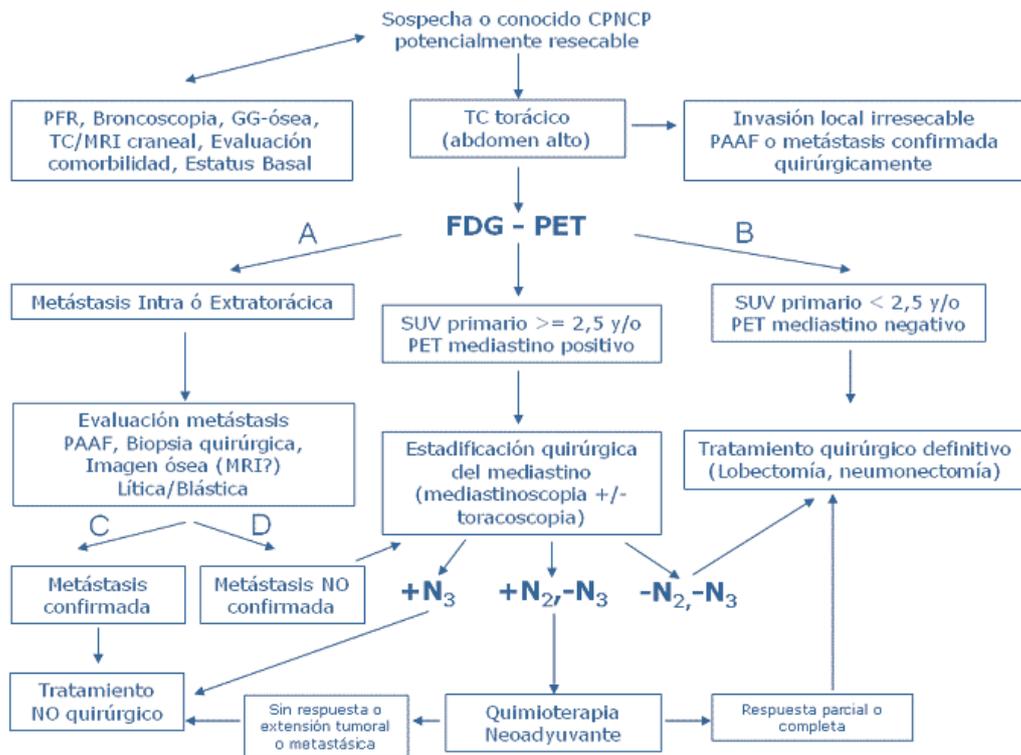
2.2.1 Evaluación del mediastino y del TNM

Existen múltiples técnicas tanto de imagen (entre ellas, TAC y PET) como quirúrgicas (mediastinoscopia y VATS, ecografía transesofágica con punción con aguja fina, entre otras) para la evaluación del factor N. Un metaanálisis basado en la revisión sistemática de 18 estudios que evaluaban la estadificación mediastínica mediante PET-FDG (n=1166), publicado en 2003 por Toloza y Cols. ¹⁷ sentó las bases de la guía clínica de la *American Committee on Cancer Proceedings*. Los criterios de inclusión incluyeron más de 20 pacientes, confirmación histológica o citológica de los ganglios linfáticos mediastínicos o de otro lugar extratorácico, así como el tumor primario. La PET-FDG mostraba una sensibilidad global de 0,84 [IC 95%, 0,78-0,89] y una especificidad de 0,89 [CI 95%, 0,8-0,93]. El promedio de VPP y VPN fueron 0,79 [0,40-1,00] y 0,93 [0,75-1,00] respectivamente. La prevalencia de enfermedad mediastínica en todos los pacientes fue de 32% [5-56%]. Basándonos en esta evidencia y en revisiones sistemáticas similares posteriores, la FDG-PET supera a la TC (S=57%, E=82%) para lograr la estadificación clínica de las adenopatías mediastínicas ¹⁷.

La PET es un método clínico de estadificación del mediastino fiable pero posee limitaciones. En la revisión sistemática de Detterbeck ¹⁸, incluyendo muchos otros estudios revisados por Toloza ¹⁷, el promedio de FN y FP fue de 7% y 16%, respectivamente. La PET-FDG es una prueba funcional, y a veces con pobre localización anatómica, siendo difícil distinguir entre adenopatías hiliares y mediastínicas. Los FN de la prueba también se pueden incrementar cuando los tumores primarios tienen localización central ya que se podría artefactar la captación de metástasis linfática hilar o mediastínica. Aunque el valor de los FP del 16% podría ser aceptable, hubo una variabilidad muy significativa en el rango [0-52%] lo cual refleja

una variación geográfica y una incidencia variable de la enfermedad inflamatoria granulomatosa crónica ¹⁸. Los focos inflamatorios, incluyendo los infecciosos son frecuentemente positivos, pero con moderada-débil captación.

En un estudio se observó que con la PET-FDG, el estadio (N0-N1 vs. N2) era identificado correctamente en el 82%, sobreestimado en 13% e infraestadificado en 4,9%. La enfermedad N2 mediante la estadificación convencional mostró una pobre sensibilidad (33%). La PET tiene un alto valor predictivo negativo y una alta sensibilidad que permiten disminuir hasta en tres veces la necesidad de un procedimiento de estadificación quirúrgica ¹⁹. Según Kernstein se reduce la necesidad de mediastinoscopia un 12% ²⁰. Sin embargo con una PET-FDG positiva debería plantearse un procedimiento diagnóstico quirúrgico para evitar la sobreestadificación y una mejor selección de los pacientes ¹⁹. En el estudio de Port y cols., la sensibilidad y especificidad para las metástasis ganglionares globales (N1 y N2) fue sólo del 45% y 89%, respectivamente ⁶. Estos valores son sustancialmente inferiores a la mayoría de los estudios previamente analizados en el meta-análisis de Toloza, en donde la sensibilidad superaba el 80% ¹⁷.



Algoritmo modificado de Kernstine et al. ²⁰ coordinando el empleo de la PET en la evaluación de pacientes con carcinoma pulmonar no célula pequeña. Los pacientes operables con CPNPC conocido o sospechoso deberían ser evaluados por una PET añadida a una TC. (A) Entre 10-20 % tendrán metástasis asintomáticas no reconocidas, de las cuales, la mitad 5-10 % (C), serán positivas por una prueba mínimamente invasiva que garantizará la no resección pulmonar quirúrgica. El 10% restante (D) necesitará una evaluación quirúrgica torácica adicional. De este último informe, habrá un 12% adicional (B), que no necesitará mediastinoscopia. Combinando (C) y (B), por el empleo de la PET, parece que la mediastinoscopia no será necesaria en 15-20 % de los pacientes.

Las limitaciones se superan al mejorar la tecnología y en particular con el uso sistemático de la PET/TC integradas. Estudios recientes ya muestran la superioridad de la PET/TC. La clasificación eficaz del estadio "T" examinando los datos de la PET y de

la PET/TC fueron 67% y 97%, respectivamente. En la estadificación global acertada basada en la PET fue del 57% y en la PET/TC fue del 83%. La exactitud global en la estadificación de la PET/TC integrada fue significativamente mayor que la PET ($p < 0,05$). La PET/TC integrada comparada con la PET sola está asociada con 26% de mayor eficacia diagnóstica global ($p = 0,01$)²¹.

También la técnica de imagen integrada PET/TC es superior en lograr el estadio TNM. En un estudio retrospectivo, que comparaba los resultados de imagen con el estadio TNM quirúrgico la PET/TC predecía correctamente el estadio “T”, el “N”, el “M” y el “TNM” siendo respectivamente, 86%, 80%, 98%, y 70% frente a 46%, 70%, 96% y 30% con PET²². La combinación de estas dos pruebas de imagen logra una mayor eficacia en la valoración de adenopatías intratorácicas que cualquiera de las dos por separado²³. La utilización de PET-TC combinado ofrece información añadida en un 40% de los casos²⁴, y puede conducir a un cambio de tratamiento en hasta un 20% de los pacientes²³. En conclusión, la PET/TC integrada mejora la estadificación del cáncer de pulmón a través de una mejor localización y caracterización anatómica de las lesiones. En el futuro tendremos el resultado de ensayos clínicos prospectivos que empleando escáneres PET-TC combinados nos proporcionen el método más óptimo para la estadificación clínica del mediastino.

	S [CI 95%]	E [CI 95%]
CT	0,57 [0,49 – 0,66]	0,82 [0,77 – 0,86]
PET	0,84 [0,78 – 0,89]	0,89 [0,83 – 0,93]
EUS	0,78 [0,61 – 0,89]	0,71 [0,56 – 0,82]

Metástasis	cerebral	adrenal / hepática	Ósea
VPN(PET)	0,94 [0,91 – 0,96]	0,95 [0,93 – 0,96]	0,90 [0,86 – 0,93]
Basado en evolución clínica de metástasis [CI 95%]			

Tolosa et al. "Noninvasive staging of non-small cell lung cancer" Chest. 2003; 123:137S-146S.

La detección de metástasis a distancia (factor M) es también de vital importancia para la decisión terapéutica. El CPNCP suele debutar con 40% metástasis a distancia en el momento del diagnóstico. La PET se realiza desde la región orbitaria hasta la pelvis, y permite incluir la anatomía más común de diseminación tumoral excepto el cerebro, donde la rentabilidad de la PET es escasa. Tras una terapia potencialmente curable un 20% sufren recaída al año en relación con micrometástasis²⁵. Según otros autores²⁶, la PET permitiría detectar 10-40% metástasis y tendría la tasa mas baja de toracotomías evitables¹⁵. La PET es superior a la TC en la detección de metástasis a nivel suprarrenal²⁷ y en ocasiones superior que el rastreo gammagráfico óseo para lesiones en esqueleto²⁸. Bury y cols publicaron una eficacia superior de la PET (96%) frente a escáner óseo (66%) para metástasis de cáncer de pulmón²⁹. Según la guía clínica de la Sociedad Americana de Oncología Clínica las metástasis óseas de cáncer de pulmón potencialmente reseccable deben ser histológicamente confirmadas¹⁸.

Recientemente se ha empezado a utilizar FLT-PET para estadificación tumoral y ha mostrado resultados controvertidos. Según Yap y cols presenta mayor exactitud para la estadificación N comparándola con la FDG-PET⁴. Buck y cols han mostrado que la FLT es más específica que FDG pero menos eficaz por lo que no puede ser recomendada para la estadificación del cáncer³⁰.

2.2.2 Detección de otro tumor maligno concurrente al CPNCP

La PET/TC añade una ventaja adicional sobre las técnicas convencionales de diagnóstico y estadificación del CPNCP, y es la detección de nuevos e inesperados tumores malignos en los pacientes con cáncer³¹. Durante la interpretación rutinaria de la FDG-PET en pacientes diagnosticados de tumores malignos y que se someten a un estudio de extensión mediante PET o PET/TC, aparecen focos de hipermetabolismo que deben ser descartados como metástasis u otro tumor primario maligno concomitante. La evaluación anatómica es más eficaz en la PET/TC que la PET sola para cáncer de colon y de pulmón²⁴. En un estudio retrospectivo de 1912 pacientes con tumores malignos primarios conocidos o sospechados (28,95% de ellos eran carcinoma de pulmón), se encontraron 79 (4,1%) con otra lesión primaria sugestiva de malignidad. Estas lesiones no habían sido detectadas antes de la realización de la PET/TC y su localización era atípica para ser metastásica. Estos resultados de captación anormal se compararon con el diagnóstico final obtenido del resultado patológico definitivo. En el 1,2% (22) de todos los pacientes se demostró malignidad de las lesiones hipercaptantes y hubo 10 FP (0,9%). Aunque la elevada sensibilidad de la técnica incrementa el número de falsos positivos, no cabe duda que la identificación precoz de nuevas lesiones tiene un excelente pronóstico para ser curadas si son tratadas rápida y agresivamente³¹.

Un problema que puede plantear este estudio es que hay tumores malignos dados como FN, ya sea porque debido a su pequeño tamaño tengan una captación FDG modesta, o que se omitan por estar localizados en órganos con elevado índice fisiológico como riñón o cerebro.

La identificación de tumores malignos y lesiones incidentales pre-malignas encontradas por PET-TC presenta una variabilidad órgano específica. En un estudio con PET-TC de 2360 pacientes se encontraron 44 tumores malignos en 41 pacientes (1,7%). Los VPP de la PET-TC tuvieron una variabilidad órgano-específica para tumor maligno primario incidental: 62% para lesiones de colon, 54% para lesiones de pulmón y 24% para lesiones de tiroides³².



A) PET de masa pulmonar y metástasis supraclaviculares bilaterales.



B) PET con masa pulmonar derecha en LSD y metástasis óseas en pelvis derecha.

2.2.3. Medición de la respuesta al tratamiento con Quimioterapia y/o Radioterapia

En pacientes con CPNCP con tratamientos multimodales previos a la cirugía, se debe hacer una evaluación de la situación de la enfermedad mediante una reestadificación. Una exacta estadificación puede ayudar a limitar la morbilidad y coste de prolongar terapias ineficaces.

En la revisión de Detterbeck y cols.²⁶ que evalúa todos los estudios previos de reestadificación mediastínica post-inducción mediante PET, concluyen que no es lo suficientemente eficaz ni fiable. Sin embargo en un trabajo posterior, Hellwig y cols.³³ defendió que la FDG-PET puede ser empleada para detectar metástasis a distancia inesperadas, especialmente tras una escasa respuesta a la terapia de inducción. Su elevado valor predictivo negativo (85%) en la reestadificación del mediastino permitiría omitir una remediastinoscopia. El valor del SUV del tumor tras la terapia de inducción es un factor pronóstico independiente. La media de supervivencia tras la resección para pacientes con un SUV tumoral < 4 fue de 56 meses, y de 19 meses para valores ≥ 4 ($p < 0.001$)^{26, 33}. Sin embargo la fiabilidad de la PET para definir una respuesta completa después de la inducción no es suficiente para evitar la cirugía de estadificación²⁶.

La reestadificación quirúrgica en el CPNCP estadio N2 mediante remediastinoscopia permanece siendo un tema difícil y controvertido sobre todo por la escasez de resultados y la enorme dificultad técnica del proceso. En un trabajo reciente se evalúa la reestadificación mediastínica quirúrgica frente a la clínica con PET/TC integrada tras una terapia de inducción con quimioterapia en CPNCP en estadio IIIA-N2³⁴. En este trabajo todos los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente con una resección completa y sistemática de los ganglios linfáticos. La sensibilidad, especificidad y eficacia de las pruebas de reestadificación fueron para la PET/TC de 77%, 92% y 83% respectivamente y para la remediastinoscopia de 29%, 100%, y 60% respectivamente. La PET/TC integrada sería mejor prueba de reestadificación con una sensibilidad ($p < 0,0001$) y una eficacia ($p = 0,012$) superiores a la remediastinoscopia.

Los cambios en la intensidad de SUV tras inicio de tratamiento con quimioterapia en CBNCP (primer ciclo) se correlacionan bien como buen predictor de la respuesta al tratamiento, esto permitiría ajustar el plan terapéutico³⁵. Un estudio muy reciente en donde el SUV puede evaluar la respuesta al tratamiento con quimioterapia con TC/PET integradas y con resultados prometedores ya que nos permitiría distinguir los pacientes respondedores o no a una terapia, y replantear estrategias de cambio de fármacos^{36, 37}.

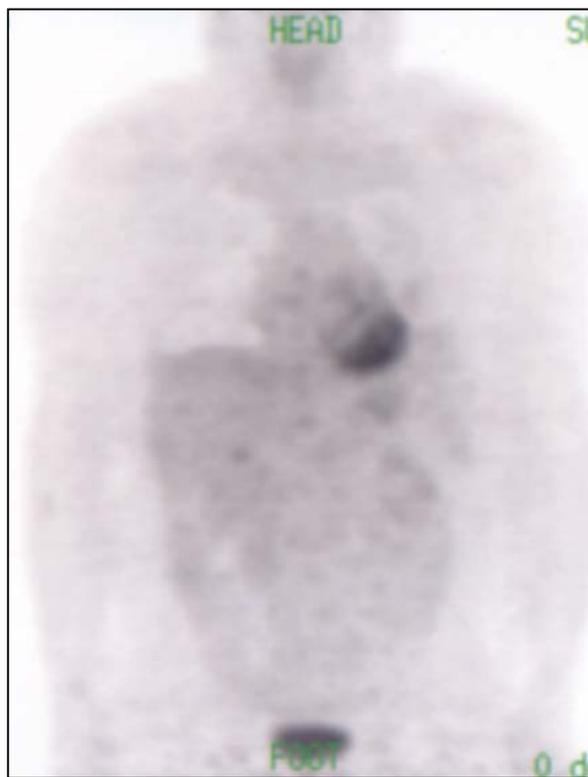
La clásica convicción de que la efectividad de la PET es dudosa para distinguir tumor de la fibrosis³⁸ fue cambiada con los resultados de un reciente estudio³⁹. Los cambios inflamatorios post-radiación no interfieren en la interpretación de la PET, y de hecho esos tales cambios en los alrededores de pulmón normal se corresponden con respuesta tumoral favorable.

La evidencia clínica y experimental sugiere que la hipoxia en los tumores sólidos reduce su sensibilidad a las modalidades de tratamiento convencional modulando la respuesta a los agentes de quimioterápicos o de radiación ionizante. La anemia tumoral y la hipoxia tumoral son consideradas causas de la resistencia al tratamiento. Estudios previos también sugieren que la quimioterapia causa un descenso de la glucosa usada por el tumor dentro de las 1-3 semanas después del inicio de la terapia.

Una novedosa aplicación de la FMISO-PET permite una definición cualitativa y cuantitativa de las áreas de hipoxia tumoral basal y cambios en las medidas de FMISO- y FDG-PET permiten predecir la respuesta temprana a la quimio-/radioterapia y por lo tanto predecir el estado libre de enfermedad así como la supervivencia ². Estos resultados clínicos preliminares deben ser validados con grandes ensayos clínicos, y de confirmarse permitiría emplear la PET para evaluar la eficacia de múltiples novedosas estrategias de tratamiento.



A) Imagen PET pre-quimioterapia con captación en masa pulmonar en LII (SUV = 7,7) y región subcarinal (SUV = 7,1).



B) Imagen PET con captación mínima residual post-quimioterapia en región retrohiliar LII (SUV = 4,0) y subcarinal (SUV = 3,3).

2.2.4. Seguimiento, supervivencia y aparición de recidivas del CPNCP

La PET se ha utilizado para el seguimiento de pacientes post-neumonectomías con alto riesgo de recidivas o sospecha de enfermedad residual. Los datos obtenidos con la PET en estos casos modificaron el manejo en más de un 50% respecto a la TC por demostrar diferente extensión de la enfermedad ⁴⁰.

La estadificación clínica pre-terapéutica mediante FDG-PET en el CPNCP se ha evaluado como parámetro que influye directamente la supervivencia y el periodo libre de enfermedad. Los resultados de un ensayo clínico en fase II (NARCT) con un grupo de 188 pacientes con estadios III CPNCP divididos en 2 grupos; el grupo I (115 pacientes) con diagnóstico y terapéutica adecuada según estadificación y con FDG-PET y un grupo II (73 pacientes), idéntico pero sin FDG-PET. La supervivencia global y el periodo libre de metástasis fue significativamente más prolongado en el grupo I con FDG-PET que en el grupo II ($p=0,006$ y $0,02$, respectivamente). Otro factor significativo para la supervivencia fue la resección completa quirúrgica del tumor. Según este estudio la estadificación pre-terapéutica con FDG-PET influye

significativamente la identificación de los pacientes que, al resultar mejor seleccionados para la cirugía, conduce a una mayor supervivencia a posteriori ³⁶.

Port y cols. ⁶ estudiaron la relación de la supervivencia en tumores ≤ 2 cm. con la presencia de captación positiva o negativa de la PET-FDG, y no encontraron diferencias significativas a los 3 años de seguimiento, siendo del 87% vs 100%, respectivamente.

La FDG-PET se ha empleado en el adenocarcinoma pulmonar para medir la agresividad tumoral mediante el SUV y los hallazgos histopatológicos, así como su correlación con la supervivencia. Se presupone que un tumor metabólicamente más activo predispone a un peor pronóstico. En 38 pacientes con adenocarcinoma se evaluaron los SUVs y se clasificaron según su valor como alto ($SUV \geq 4$) y bajo ($SUV < 4,0$). El grado de SUV se correlacionó con datos de agresividad histopatológica (afectación pleural, invasión vascular o permeación linfática). La media del SUV de los adenocarcinomas agresivos ($4,36 \pm 1,94$, $n = 22$) resultó ser más alta que la de los no agresivos ($1,53 \pm 0,88$, $n = 16$) ($p < 0,0001$). Los tumores con elevada incorporación de FDG tuvieron un comportamiento más agresivo que aquellos con valores bajos ($p = 0,0004$). El grupo con SUV elevado tuvo significativamente peor pronóstico (*log-rank test*, $P = 0,0099$). Con estos resultados, en el adenocarcinoma de pulmón se confirma una correlación muy significativa entre la agresividad tumoral determinada por la patología y el metabolismo de la glucosa medido por FDG-PET ⁴¹.

En un estudio multicéntrico se estudió si la incorporación de [18F]-FDG por el tumor primario podría ser un predictor de la invasión intratumoral de vasos linfáticos y de las metástasis linfáticas en pacientes con CPNCP. La captación de FDG por los tumores primarios fue interpretada con el uso de un sistema de triple puntuación visual (bajo, moderado y alto grado comparado con la actividad mediastínica). Con un análisis de regresión logística multivariable se encontraron que en el grupo de los pacientes clasificados de alto grado la invasión intratumoral de los vasos linfáticos y la afectación de ganglios fue del 39,7% y 38,9%, respectivamente; mientras que en el grupo de bajo grado fueron 7,1% y 5,9%, respectivamente. El factor de FDG incorporado fue el más significativo para predecir la invasión vascular linfática intratumoral; y ambos, el tamaño del tumor y el FDG incorporado, fueron los factores más significativos para predecir la afectación de ganglios. En aquellos pacientes considerados del grupo de alto grado que poseían tumores clasificados como \geq a 3 cm. se encontró una afectación ganglionar del 51,5% y en aquellos pacientes de los grupos de bajo-moderado grado que tenían tumores de tamaño $<$ a 3 cm. tuvieron una afectación linfática de sólo 9,1% ($p < 0,0001$). Por lo tanto en pacientes con CPNCP, la [18F]-FDG incorporada por el tumor primario es un fuerte predictor de la invasión vascular linfática intratumoral, si a ello se une el tamaño tumoral, también se puede predecir la metástasis ganglionar linfática ⁴².

Cerfolio y cols. ⁷ en un estudio con 315 pacientes observó que aquellos tumores CPNCP con valores de $SUV \geq 10$ fueron más pobremente diferenciados ($RR, 1.5$; $p=0.05$), tuvieron estadios más avanzados ($RR, 1.9$; $p = 0.010$) y su resección libre de enfermedad fue menor ($RR, 3.7$; $p = 0.004$). En el análisis específico por estadios se observó que aquellos pacientes con estadios IB y II con valores de SUV superiores a la media respectiva para sus estadios tenían una supervivencia a los 4 años inferior ($p=0.005$ y $p=0.044$). La supervivencia actual a 4 años para pacientes con CPNCP en estadios IB era de 80% vs 66% ($p=0.048$), y para estadio II era de 64% vs 32% ($p=0.012$) para grupos con SUVs bajos y altos, respectivamente. El SUV fue el mejor

predictor de la supervivencia libre de enfermedad (*hazard ratio*, 2.5; $p = 0.039$) y de la supervivencia (*hazard ratio*, 2.8; $p = 0.001$). El SUV se comporta como un predictor independiente del estadio y de las características del tumor, y es un predictor más poderoso que el TNM para la recurrencia y la supervivencia de los pacientes con estadios precoces resecaados.

2.3. Estadificación de pulmón célula pequeña (CBCP)

Existen pocos estudios sobre el uso de la PET y la PET/TC para el CBCP pero lo publicado hasta ahora es prometedor. El uso rutinario de la PET para estadificar el CBCP no está aceptado en España. Existe un alto grado de captación en este subtipo de cáncer tanto del tumor como las metástasis. Un estudio de Kamel y cols⁴³ mostró que los hallazgos de la PET cambiaron el enfoque de tratamiento en 29% de los pacientes, respecto a los hallazgos inespecíficos de la TC. En otro estudio⁴⁴ con 36 pacientes con CBCP los hallazgos de la PET eran discordantes (63%) respecto a las técnicas de imagen convencionales, y en esos casos la PET incrementó la eficacia un 79%.

2.4. Detección precoz en cáncer de pulmón (*Screening*)

El concepto de *screening* sería detectar la mayoría de los cánceres mucho antes de que se presenten con signos y síntomas clínicos. Con ello se pretende reducir la morbi y mortalidad de algunos cánceres. Los principales inconvenientes del *screening* con tecnologías de imagen altamente sensibles son los falsos positivos, el sobre-diagnóstico y un inaceptablemente elevado coste. Muchas autoridades han argumentado que la eficacia de las intervenciones de *screening* debe ser superior a las intervenciones de diagnóstico y tratamiento en sujetos sintomáticos. Sólo hay registrados dos ensayos clínicos randomizados de *screening* de cáncer de pulmón ya cerrados en cuanto a recogida de población, y ninguno con la PET. El PLCO (*The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial*) que recogía adultos de 55 a 74 años, y empleaba radiografías tórax, está cerrado y sus resultados de mortalidad se esperan para 2015. El otro, NLST (*National Screening Trial*) recogía adultos de 55 a 74 años, empleaba TC helicoidal de baja radiación. Está cerrado y sus resultados de mortalidad se esperan para 2009⁴⁵.

2.5. Patología pleural

La presencia de derrame pleural que muestra captación en la PET-FDG es altamente sugestiva de malignidad. Se deben evaluar críticamente los antecedentes del paciente en relación a procesos previos sobre la pleura (pleurodesis, infección crónica, TBC, etc.) Existe un estudio con 98 pacientes que presentaban derrame o engrosamiento pleural, y la PET-FDG mostró una sensibilidad de 96,8% y una especificidad del 88,5% en la detección de malignidad⁴⁶.

2.6. Patología Intersticial

En la enfermedad pulmonar intersticial (EPID) se ha podido evaluar su permeabilidad vascular mediante medidas de PTCER (velocidad de escape pulmonar transcápicular) realizadas con PET y ⁶⁸Gadolinio-transferrina. En pacientes que poseían una EPID activa por criterios clínicos y biopsia, las medias de PTCER fueron significativamente superiores respecto a sujetos sanos (118+/-46 vs 21 +/-11x10⁽⁻⁴⁾ min⁻¹,

respectivamente ($p < 0,05$). En contraste, en los pacientes con EPID inactiva, la PTCER no fue significativamente diferente a sujetos normales ($32 \pm 10 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}$, $p = \text{NS}$)⁴⁷.

2.7. Valoración de la relación V/Q en patología pulmonar

La imagen PET basada en la cinética pulmonar del $^{13}\text{N}_2$ se puede emplear como método no invasivo y cuantitativo para medir la ventilación y perfusión pulmonar *in vivo*. La perfusión regional y *shunt* se pueden medir mediante la técnica de inyección intravenosa de *bolus* salino- $^{13}\text{N}_2$. Dada su baja solubilidad sanguínea, virtualmente todo el $^{13}\text{N}_2$ es liberado a las regiones pulmonares más aireadas y difunde al espacio alveolar, donde se acumula en proporción a la perfusión regional durante la apnea. En contraste, las regiones pulmonares profundadas pero no aireadas no intercambian gas (unidades “*shunt*”) y no retienen $^{13}\text{N}_2$ durante la apnea y la concentración inicial del marcador $^{13}\text{N}_2$ desciende después del pico inicial. Cuando se restituye la respiración, la ventilación alveolar específica se puede calcular a partir del lavado del marcador debido a que se elimina exclusivamente por ventilación. La secuencia de imágenes de $^{13}\text{N}_2$ -PET permite seguir la rápida eliminación del marcador y su distribución regional fraccionada⁴⁸. Basándose en estas características únicas de la $^{13}\text{N}_2$ -PET se han obtenido imágenes de daño pulmonar agudo, de embolismo pulmonar y de broncoconstricción.

El proceso inflamatorio difuso del parénquima pulmonar puede corresponder a síndrome de *distress* respiratorio agudo o a daño pulmonar agudo. En cualquiera de ellos mediante H_2^{15}O -PET se ha podido observar que los mecanismos que preservan el balance ventilación-perfusión, como la vasoconstricción pulmonar hipóxica se dañan severamente aumentando la perfusión en regiones más edematosas. Con imágenes de $^{13}\text{N}_2$ -PET se observó que cuando la insuflación pulmonar no se acompaña de reclutamiento alveolar sustancial estable, el incremento de presión en la vía aérea empeora el intercambio gaseoso por divergir el flujo de regiones más aireadas a menos, y en consecuencia una mayor fracción de perfusión pulmonar fue *shunt* en regiones pobremente aireadas. Podríamos mejorar el intercambio gaseoso más eficazmente que incrementar la presión en vía aérea mediante la instauración de vasodilatadores pulmonares inhalados con o sin vasoconstrictores pulmonares intravenosos.

El efecto de la posición de prono en el intercambio gaseoso también fue investigado mediante imágenes $^{13}\text{N}_2$ -PET. La mejoría del intercambio gaseoso en esta posición se asoció al restablecimiento de la aireación y una reducción del *shunt* en las regiones pulmonares dorsales, sin una reducción concomitante de la aireación y al incremento del *shunt* en regiones ventrales. La distribución del volumen de gas pulmonar resulta más uniforme en posición de prono. El efecto de la posición prono fue de un desplazamiento hacia las regiones dorsales de una porción más favorable de la relación *shunt* vs fracción gaseosa⁴⁸.

Las imágenes de embolismo pulmonar mediante $^{13}\text{N}_2$ -PET permiten la determinación específica de ventilación de regiones embolizadas, en las que el lavado del marcador $^{13}\text{N}_2$ desciende tras el embolismo y fue menor que las regiones que permanecen profundadas. La relación V/Q es significativamente mayor que basalmente, aunque permanece con distribución unimodal. Después de un embolismo agudo se produce un desplazamiento de la ventilación de regiones embolizadas a regiones con perfusión preservada. Este desplazamiento está causado probablemente por pneumoconstricción

hipocápnica en las regiones embolizadas y representa un mecanismo homeostático que logra reducir el desequilibrio V/Q causado por el embolismo pulmonar ⁴⁸.

Se ha empleado ¹³N₂-PET para estudiar la broncoconstricción aguda en modelos animales y en sujetos con asma. La broncoconstricción inducida con metacolina mostró grandes regiones pulmonares que retienen ¹³N₂, tras su lavado, estas regiones representan áreas que fueron perfundidas pero severamente hipoventiladas. La relación V/Q derivadas de las imágenes de ¹³N₂-PET mostraba un perfil bimodal, por lo que unidades con baja relación V/Q recibían una sustancial fracción de perfusión. Esta distribución bimodal fue parcialmente causada por la heterogeneidad que ocurre en la pequeña vía aérea, menor que la resolución espacial de la PET, añadido al efecto de la retención de marcador en grandes regiones visualizado fácilmente por PET. La información cinética de ¹³N₂ permite cuantificar la heterogeneidad de la relación V/Q que ocurre en escalas inferiores a la resolución espacial de la PET, aunque la localización topográfica de tal heterogeneidad permanece eludida. Estos estudios concluyen que una de las fuentes de la distribución V/Q bimodal permanece dentro de las estructuras pulmonares del pulmón con volúmenes inferiores a 2,2 cm³ que se corresponde al volumen de lóbulos pulmonares secundarios ⁴⁸.

Venegas y cols. ⁴⁹ mostraron que la distribución de ventilación heterogénea durante la broncoconstricción fue bimodal con grandes parches de hipoventilación severa ocupando el 41% de la imagen PET pulmonar. El grado de hipoventilación se correlacionaba bien con el grado de desajuste en la oxigenación. Curiosamente, el grado de hiperventilación en las regiones bien ventiladas antes de metacolina se correlacionó con una mayor hipoventilación durante la broncoconstricción. Estos datos sugieren que mejorar la uniformidad en la ventilación en situación basal puede ser un objetivo terapéutico deseable para minimizar el riesgo de hipoxia severa durante los ataques de asma y/o optimizar la distribución de los fármacos inhalados.

En otro estudio de asma, se utilizó la FDG-PET para identificar la importancia relativa que tenían la pequeña y gran vía aérea en el deterioro simultáneo de la función mecánica y ventilación. Las imágenes de PET muestran la distribución espacial y extensión relativa de los defectos de ventilación en sujetos asmáticos post-broncoconstricción. Los resultados concluyeron que el grado de desajuste mecánico y el tamaño y localización de los defectos de ventilación en la PET requiere o de constricción de pequeña vía aérea (<2,4 mm) sola, o de una simultánea constricción de pequeña y gran vía aérea, pero no únicamente gran vía aérea sola ⁵⁰. La constricción de gran vía aérea puede contribuir a disfunción mecánica durante el asma, mientras que el deterioro de la ventilación requiere distribución heterogénea de cierres confinados a pequeña vía aérea.

2.8. Cuantificación de la inflamación pulmonar

La PET-FDG podría ser una alternativa no invasiva para cuantificación de la inflamación pulmonar en fibrosis quística (FQ). La respuesta inflamatoria del hospedador contribuye a causar un deterioro progresivo de la función pulmonar. En un reciente trabajo de Chen y cols.⁵¹ se medía la incorporación de FDG a los pulmones como (Ki) constante de velocidad de influjo y se correlacionaba con el descenso de la función pulmonar. Concluyen que las elevaciones en Ki podrían ser capaces de

identificar pacientes con enfermedad más agresiva y podría ser útil en monitorizar cambios inflamatorios límites en respuesta a nuevos tratamientos.

Los neutrófilos contribuyen a la destrucción pulmonar mediante la liberación de enzimas citotóxicas y superóxidos. Se emplean marcadores indirectos de la inflamación medidos en sangre, en BAL, en esputo y en la biopsia pulmonar, pero ninguno de estos métodos determina la variación regional de la inflamación en el pulmón. En un trabajo con pacientes con FQ se observó que el incremento de actividad de neutrófilos en el esputo no se correspondía con una mayor utilidad de la glucosa por el pulmón ⁵².

En la EPOC y el asma también existen dificultades de monitorizar *in vivo* la patogenia que involucra la progresión de la enfermedad pulmonar. Existe un trabajo que empleó la ¹⁸FDG y ¹¹C-PK11195 como marcadores de la actividad de neutrófilos y macrófagos *in vivo* en sujetos con EPOC y asma. El nivel de ¹⁸FDG fue mayor en EPOC que en sujetos normales, y no se incrementó en asmáticos. La cinética de incorporación para ¹⁸FDG fue 4 veces superior en EPOC frente a asmáticos y sujetos normales. Con estos resultados la PET podría convertirse en un procedimiento no invasivo que permita determinar el nivel de actividad inflamatoria en sujetos con asma y EPOC y ajustar las estrategias terapéuticas en función de la actividad de la enfermedad ⁵³.

2.9. Medición de Permeabilidad Vascular Pulmonar

La PET podría ser útil en la clasificación clínica de los pacientes con edema pulmonar. Se ha estudiado como método de medición de la permeabilidad vascular pulmonar resultando muy sensible pero escasamente específica. En 29 pacientes con infiltrados en la radiografía convencional con diagnósticos de insuficiencia cardiaca (IC), síndrome de distres respiratorio del adulto (SDRA) y neumonía se empleó la PET con ⁶⁸Ga-Transferrina para medir velocidad de escape transcápilar pulmonar (PTCER) y medida de densidad extravascular (DEV). La DEV media resultó elevada en los pacientes de IC, SDRA y neumonía en las regiones que tenían infiltrados en la radiografía ($p < 0,05$), pero no hubo diferencias entre los tres grupos ⁵⁵.

La medida de la PTCER con un abordaje similar, con ⁶⁸Ga-transferrina y PET, puede ser útil para evaluar en el trasplante pulmonar la respuesta de reimplante y el rechazo del órgano. La PTCER se correlacionó (0.77) con el tiempo de isquemia (preservación). La PTCER fue elevado en pacientes con rechazo y normal en pacientes sin evidencia clínica o histología de rechazo. Se produce una caída en su valor tras el inicio del tratamiento inmunosupresor en los pacientes con rechazo ⁵⁵.

3. IMPRECISIÓN DIAGNÓSTICA DE LA PET

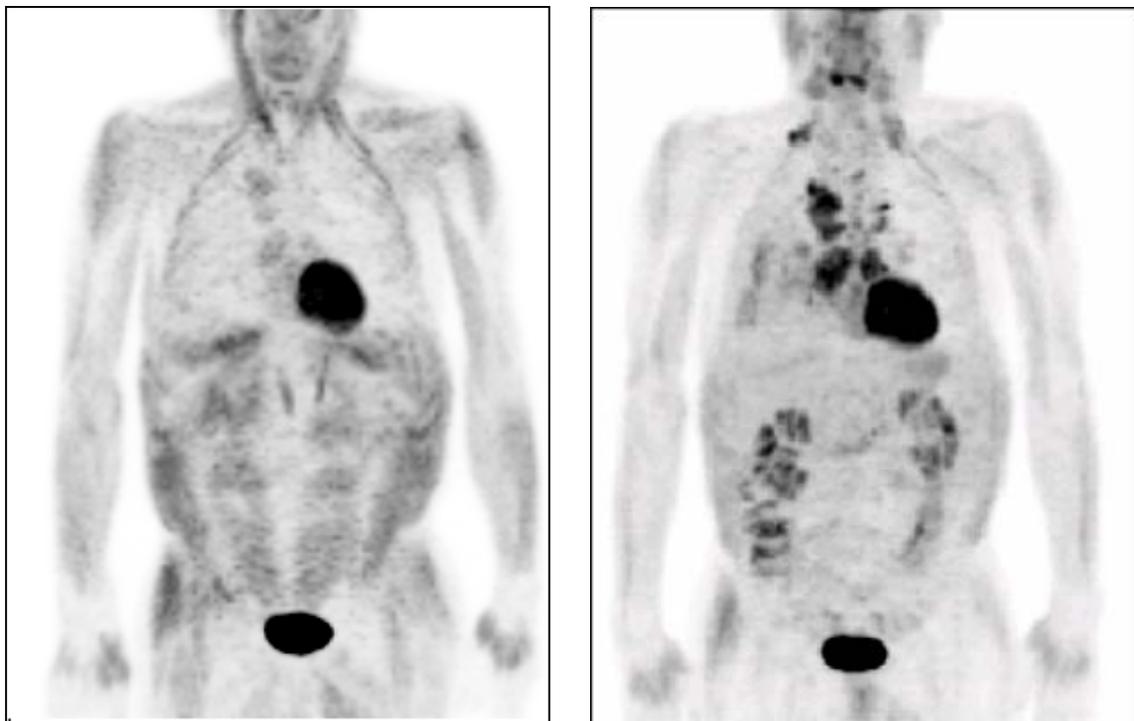
Múltiples factores pueden relacionarse con la aparición de falsos positivos o falsos negativos de la PET-FDG. El conocerlos nos puede permitir interpretar resultados de la imagen de la PET-FDG que en ocasiones puedan ser discordantes con otros métodos diagnósticos. Anticiparnos en el reconocimiento clínico de estos factores nos podría ayudar en una exitosa estadificación linfática con la FDG-PET.

La interpretación visual de los resultados de la PET es superior en S, E, y eficacia para estadio N del CBNCP cuando se evalúan TC y PET en conjunto frente a la PET sola ²⁶.

Los falsos negativos ocurren en aquellas lesiones dos veces menores a la resolución espacial de la PET (lesiones de tamaños <1 a 1,5 cm). En el futuro la cámara será de resolución 3 a 4 mm.

Las células tumorales tienen alterado el mecanismo de incorporación de la glucosa por afectación de varios mecanismos: tienen una actividad reducida o nula de la enzima glucosa-6-fosfatasa (esquema 1); Sin embargo, muestran un incremento del proceso de transporte, por sobreexpresión del transportador de la glucosa Glut-1 y tienen niveles y/o actividad elevados de la hexokinasa. Mediante estos dos mecanismos de atrapamiento metabólicos de la glucosa se nos permite la visualización de la FDG en muchas neoplasias tras la administración intravenosa ⁵⁶.

Se ha publicado que los niveles de glucemia sanguínea pre-prueba elevados interfieren con la captación del isótopo FDG por los tejidos. La diabetes puede reducir la sensibilidad de la PET-FDG para la detección del cáncer. En pacientes diabéticos la velocidad de acumulación de FDG por las células tumorales disminuye y se distorsiona la imagen de PET-FDG ⁵⁷. En los servicios de Medicina nuclear habitualmente se cumple un protocolo pre-prueba con insulina intravenosa que reduce las posibilidades de alteración de la imagen; sin embargo, debemos estar alerta en aquellos estados de hiperglucemia infradiagnosticados. La incorporación de FDG no se influye significativamente por tumores pulmonares en pacientes diabéticos que tienen los niveles de glucemia bien controlados ⁵⁸. Existe una gran correlación entre el valor del SUV de glucosa sanguínea y la concentración de glucosa en sangre ($p < 0.00001$) por lo que se sugiere que en pacientes no-diabéticos en ayunas los SUVs del cáncer de pulmón no deberían ajustarse a la glucosa sanguínea.



Paciente con diabetes mellitus y carcinoma broncogénico metastásico. Se muestra PET en situación de hiperglucemia (izqda.) y normoglucemia (dcha.).

Los algoritmos cuantitativos para determinar si los NPS son malignos o benignos basados en el SUV pueden ser menos eficaces en los diabéticos. Debemos familiarizarnos con las consecuencias que una diabetes o una hiperglucemia infradiagnosticada pueden tener sobre la captación de FDG en la astuta interpretación de las imágenes de PET-FDG.

Otros factores clínico-patológicos son responsables de los falsos resultados de la FDG-PET. En un estudio con 71 pacientes con CPNCP estadificado mediante FDG-PET se determinaron los FP y los FN. Hubo 10 FP (14%) y 14 (20%) de FN con la FDG-PET. Los factores causales de los FP de la PET fueron: condiciones inflamatorias (n=7), alterada interpretación de un ganglio interlobar como un ganglio mediastínico (n=1), incapacidad para diferenciar un tumor primario como pólipo de crecimiento endobronquial respecto a un ganglio linfático lobar (n=1) y desconocido (n=1). Todos los falsos positivos debidos a procesos inflamatorios aparecieron con hiperplasia linfática reactiva en el examen histológico.

Los factores causales de falsos negativos de la PET fueron: limitación de la resolución espacial de la PET (n=12) (las dimensiones máximas de los focos tumorales en los ganglios linfáticos FN fueron desde 1 a 7,5 mm., con un promedio de 3,4 mm.); alterada interpretación de un ganglio mediastínico como uno hiliar (n=1); debilidad en la incorporación de FDG por foco microscópico de tumor debido a necrosis con sangrado masivo en un ganglio metastático (n=1). Por lo tanto, las condiciones inflamatorias fueron principalmente responsables de los falsos positivos de la PET, mientras que para los FN lo fue la limitada resolución espacial de la FDG-PET ⁵⁹.

En otro trabajo se sugiere una relación de los FP de la FDG-PET en ganglios linfáticos hiliares y mediastínicos con el tamaño ganglionar y el volumen de macrófagos en el examen histológico de los ganglios. En 77 áreas linfáticas analizadas de adenopatías diagnosticadas como N3 por FDG-PET y que fueron histológicamente analizadas tras la cirugía. Los ejes mayor y menor en los ganglios de mayor tamaño de las áreas falso-positivas fueron marcadamente más largos que en las áreas verdaderamente negativas (p=0.01, y 0.001, respectivamente). Los volúmenes de los ganglios linfáticos (150+/-190mm³) y macrófagos (78+/-71mm³) en las áreas falso-positivas fueron mayores que en las áreas verdaderamente negativas (68+/-87mm³, p=0,0009 y 34+/-54mm³, p=0,0001). Menos marcado era el aumento en el volumen de linfocitos en áreas falso-positivas ⁶⁰.

Nomori y cols. ⁶¹ estudiaron 564 estaciones linfáticas en 80 pacientes con CBNCP periférico. Ninguno de los focos metastáticos inferiores a 4 mm pudo ser detectado por la PET, pero este tamaño es poco frecuente en ganglios linfáticos metastáticos de CBNCP. Los verdaderos positivos se encontraban en ganglios menores de 9 mm y los falsos positivos de 9 a 16 mm (p<0.01).

Las diferencias histológicas e inmuno-histoquímicas de las adenopatías mediastínicas se compararon con los resultados de la estadificación de CPNCP por FDG-PET. En 111 ganglios linfáticos (en 68 pacientes) se compararon los resultados de la FDG-PET con el tamaño, la expresión del transportador de la glucosa (Glut1), el grado de hiperplasia folicular y el tipo histológico. Las células foliculares linfoides fueron fuertemente positivas para la expresión de Glut1. El grado de hiperplasia folicular en ganglios FP fue mucho mayor que en ganglios VN (p<0.001). La expresión de Glut1 de tumores

metastáticos fue mucho mayor en ganglios VP que en FN ($p < 0.001$). Los carcinomas escamosos metastáticos muestran una expresión de Glut1 más fuerte que los adenocarcinomas. Los adenocarcinomas metastáticos exhiben débil y focal expresión de Glut1 con frecuentes resultados FN. Los resultados de este estudio indican: (a) que la hiperplasia folicular puede ser responsable de los falsos positivos de la FDG-PET debido a una sobreexpresión de Glut1 y; (b) que la escasa expresión de Glut1 en tumores metastáticos, tales como adenocarcinomas podría ser responsable de los FN de los ganglios linfáticos ⁶².

Finalmente, puede haber falsos positivos en la PET post-tratamiento relacionado con la inflamación de la cirugía, de la radioterapia o necrosis tumoral y se relaciona con células blancas sanguíneas, el tejido de granulación y la proliferación del epitelio ⁶³.

4. APLICACIONES POTENCIALES DE LA PET

La detección de micrometástasis intraoperatoria podría realizarse durante la linfadenectomía sistemática guiada con sonda detector del radiotrazador FDG y una sonda detector de emisión gamma. En un estudio con 10 pacientes con CPNCP potencialmente resecables se inyectó FDG-PET previo a la intervención, siendo localizados con sonda por un incremento de emisión gamma de FDG incorporada. Todas las estaciones ganglionares fueron resecadas y enviadas a análisis histológico, y comparados los resultados con la detección de radioactividad *in situ* de la FDG captada. El 30% de las micrometástasis detectadas *in situ* con FDG se perdieron con el análisis patológico convencional y hubo una sobreestadificación de los pacientes con 3 FP ⁶⁴.

Nuevos radioisótopos permitirán entender los mecanismos y vías celulares diferentes en oncología. Se les exige que tengan similar sensibilidad y mejoren en especificidad para descender los FP de la FDG. El marcador que ha dado los resultados más prometedores para uso clínico ha sido la 3'-[18F] fluoro-3'-deoxy-thymidine (FLT). Se ha correlacionado con la síntesis de DNA y crecimiento celular. En pacientes con NPS, la incorporación de FLT se correlaciona con la velocidad de proliferación ³. También se ha descrito un valor superior para la FLT vs FDG en la reestadificación de CPNCP tras la terapia de inducción ³, ⁶⁵. En CBNCP primario o metastático el empleo de FLT tiene un valor limitado dada su escasa incorporación al tejido tumoral.

5. CONCLUSIONES

La PET es una técnica de imagen tomográfica nuclear cuantitativa y no invasiva con usos clínicos poderosos y otros potenciales en estudio experimental. La FDG-PET se emplea rutinariamente en diagnóstico y estadificación de cáncer de pulmón no célula pequeña. También mejora la estadificación extratorácica al detectar lesiones omitidas o caracterización de nuevas no diagnosticadas por técnicas convencionales. Otras aplicaciones clínicas más avanzadas serían planificar la radioterapia, o evaluar la respuesta a la radioterapia o a la quimioterapia neoadyuvante, seguimiento y detección precoz de recurrencias, o información pronóstica. Otros usos prometedores en investigación y desarrollo en el campo de la patología torácica son: medir efectos fisiológicos tales como flujo sanguíneo, permeabilidad vascular pulmonar, inflamación pulmonar, metabolismo, ventilación, ocupación de receptor, liberación regional de dosis

y farmacocinética de drogas marcadas. Asimismo, el desarrollo de nuevos agentes (11C, 18F, 15O, 13N) potenciales marcadores moleculares para técnicas de imagen funcional, permitirán una evaluación más rigurosa de la estadificación del cáncer de pulmón y de la respuesta a fármacos.

Bibliografía

1. Schnall M, Rosen M. Primer on Imaging Technologies for Cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:3225-3233.
2. Wahl RL, Henry CA, Ethier SP. Serum Glucose: Effects on tumor and normal tissue accumulation of 2-[F-18]-Fluoro-2-deoxy-D-glucose in rodents with mammary carcinoma. *Radiology* 1992;183: 643-647.
3. Gagel B, Reinartz P, Demirel C, Kaiser H et al. [¹⁸F] fluoromisonidazol and [¹⁸F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in response evaluation after chemo-/radioterapy of non-small-cell lung cancer: a feasibility study. *BMC Cancer* 2006; 6:51.
4. Yap CS, Czernin J, Fishbein MC, Cameron RB, Schiepers C, Phelps ME, Weber WA. Evaluation of thoracic tumors with 18F-fluoroThymidine and 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *Chest* 2006;129(2):393-401.
5. Patz EF, Lowe VJ, Hoffman JM, et al. Focal pulmonary abnormalities: Evaluation with 18-F fluorodeoxyglucose PET scanning. *Radiology* 1993; 188:487-490.
6. Port JL, Andrade RS, Levin MA, et al. Positron emission tomographic scanning in the diagnosis and staging of non-small cell lung cancer 2 cm in size or less. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:1611-5.
7. Cerfolio RJ, et al. The maximum standardized uptake values on positron emission tomography of a non-small cell lung cancer predict stage, recurrence, and survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:151-9.
8. Sachs S, Bilfinger TV. The impact of Positron Emission Tomography on clinical decision making in a university-based multidisciplinary lung cancer practice. *Chest* 2005;128:698-703.
9. Tuddenham WI. Glossary of terms for thoracic radiology: Recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *Am J Roentgenol* 1984;43:509-517.
10. Tan BB, Flaherty KR, Kazerooni EA., et al. The solitary pulmonary nodule. *Chest* 2003;123:89S-96S.
11. Fischer BM, Mortensen J, Dirksen A, et al. Positron emission tomography of incidentally detected small pulmonary nodules. *Nucl Med Commun* 2004;25(1):3-9.
12. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, et al. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesion: A meta-analysis. *JAMA* 1996; 285:914-924.

13. Lowe V, Lowe VJ, Fletcher JW, et al. Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules. *J Clin Oncol* 1998;16:1075-1084.
14. Croft D, Trapp J, Kernstine K, et al. FDG-PET imaging and the diagnosis of non-small cell lung cancer in a region of high histoplasmosis prevalence. *Lung Cancer* 2002;36:297-301.
15. Reed C., et al. Results of American College of Surgeons Oncology Group Z0050 Trial: The utility of positron emission tomography in staging potentially operable non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1943-51.
16. Silvestri GA, Tanove LT, Margolis ML, Barker J, Detterbeck F. The non-invasive staging of non-small cell lung cancer: the guidelines. *Chest* 2003;123(1Suppl):147S-156S.
17. Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F, McCrory DC. Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of current evidence. *Chest* 2003;123:157S-166S.
18. Detterbeck FC, Jones DR, Parker Jr LR. Intrathoracic staging. In: Diagnosis and Treatment of lung cancer: an evidence-based guide for the practicing clinician. Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG, Eds WB Saunders, Philadelphia, 2001:73-93.
19. Poncelet AJ, Lonneux M, Coche E, Weynand B, Noirhomme P; Groupe d'Oncologie Thoracique des Cliniques Saint-Luc. PET-FDG scan enhances but does not replace preoperative surgical staging in non-small cell lung carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001 ;20(3):468-74.
20. Kernstein KH, McLaughlin KA, et al. Can FDG-PET reduce the need for mediastinoscopy in potentially resectable non small cell lung cancer? *Ann Thorac Surg* 2002;73:394-402.
21. Halpern BS, Schiepers C, Weber WA, Crawford TL, Fueger BJ, Phelps ME, Czernin J. Presurgical staging of non-small cell lung cancer: positron emission tomography, integrated positron emission tomography/CT, and software image fusion. *Chest* 2005;128(4):2289-97.
22. De Weber W, Ceyssens S, Mortelmans L, Stroobants S, Marchal G, Bogaert J, Verschakelen JA. Additional value of PET-CT in staging of lung cancer: comparison with CT alone, PET alone and visual correlation of PET and CT. *Eur Radiol* 2007; 17(1):23-32.
23. Antoch G, Stattaus J, Nemat AT, Marnitz S, Beyer T, Kuehl H, et al. Non-small cell lung cancer: dual-modality PET/CT in preoperative staging. *Radiology* 2003;229:526-33.
24. Lardinois D, Weder W, Hany TF, Kamel EM, Korom S, Seifert B, et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003; 348:2500-7.

25. Vansteenkiste JF. PET scan in the staging of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003;42Suppl 1:S27-37.
26. Detterbeck FC, Vansteenkiste JF, Morris DE, et al. Seeking a home for a PET, part 3: Emerging applications of positron emission tomography imaging in the management of patients with lung cancer. *Chest* 2004;126:1656-66.
27. Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ et al. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology* 1999;212:803-809.
28. Fogelman I, Cook G, Israel O, Van der Wall H. Positron Emission Tomography and bone metastases. *Sem Nucl Med* 2005;35:135-142.
29. Bury T, Barreto A, Daenen F et al. Fluorine-18 positron emission tomography for detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med* 1998;25:1244-1247.
30. Buck AK, Hetzel M, et al. Clinical relevance of imaging proliferative activity in lung nodules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:525-33.
31. Ishimori T, Patel PV, Wahl RL. Detection of unexpected Additional Primary Malignancies with PET/CT. *J Nucl Med* 2005;46:752-757.
32. Even-Sapir E, Lerman H, Gutman M, Lievshitz G, Zuriel L, Polliack A, Inbar M, Metser U. The presentation of malignant tumours and pre-malignant lesions incidentally found on PET-CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33(5): 541-52.
33. Hellwig D, Graeter TP, Ukena D, et al. Value of F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography after induction therapy of locally advanced bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128:892-9.
34. De Leyn P, Stroobants S, De Wever W, Lerut T, Coosemans W, et al. Prospective comparative study of integrated positron emission tomography-computed tomography scan compared with mediastinoscopy in the assessment of residual mediastinal lymph node disease after induction chemotherapy for mediastinoscopy-proven stage IIIA-N2 Non-small-cell lung cancer: a Leuven Lung Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 2006; 24(21):3317-8.
35. Weber WA, Ott K, Becker et al. Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinomas of esophagogastric junction by metabolic imaging. *J Clin Oncol* 2001; 19:3058-3065.
36. Eschmann SM, Friedel G, Paulsen F, Reimold M, Hehr T, Scheiderbauer J, Budach W, et al. Impact of staging with 18F]-FDG-PET on outcome of patients with stage III non-small cell lung cancer: PET identifies potential survivors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:263-9.
37. Pottgen C, Levegrun S, Theegarten D, Marnitz S, et. Al. Value of 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography in non-small-

cell lung cancer for prediction of pathologic response and times to relapse after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Clin Cancer Res* 2006; 12:97-106.

38. Hebert ME, Lowe VJ, Hoffman JM, et al. Positron emission tomography in the pretreatment evaluation and follow-up of non-small cell lung cancer patients treated with radiotherapy :preliminary findings. *Am J Clin Oncol* 1996;19:416-421.

39. Hicks RJ, MacManus MP, Matthews JP, et al. Early FDG-PET imaging after radical radiotherapy for non-small-cell lung cancer:inflammatory changes in normal tissues correlate with tumor response and do not confound therapeutic response evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60:412-418.

40. Roberts KB, MacManus MP, Hicks RJ, et al. PET imaging for suspected residual tumour or thoracic recurrence of non-small cell lung cancer after pneumonectomy. *Lung Cancer* 2005; 47:49-57.

41. Higashi K, Ueda Y, Ayade K, Sakurai A, Seki H, et al. FDG-PET in the evaluation of aggressiveness of pulmonary adenocarcinoma: correlation with histopathological features. *Nucl Med Commun* 2000;21(8):707-14.

42. Higashi K, Ito K, Hiramatsu Y, Ishikawa T, Sakuma T, et al. 18F-FDG uptake by primary tumor as a predictor of intratumoral lymphatic vessel invasion and lymph node involvement in non-small cell lung cancer: analysis of a multicentre study. *J Nucl Med* 2005;46(2):267-73.

43. Kamel EM, ZWahlen D, Wyss MT et al. Whole body (18) F-FDG PET improves the management of patients with small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2003;44:1911-1917.

44. Blum R, MacManus MP, Rischin D, et al. Impact positron emission tomography on the management of patients with small-cell lung cancer:preliminary experience. *Am J Oncol* 2004;27:164-171.

45. Black WC. Randomized clinical trials for cancer screening: rationale and design considerations for imaging tests. *J Clin Oncol* 2006; 24:3252-3260.

46. Duysinx B, Nguyen D, Louis R, et al. Evaluation of pleural disease with 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest* 2004; 125:489-493.

47. Kaplan JD, Trulock EP, Anderson DJ, Schuster DP. Pulmonary vascular permeability in interstitial lung disease. A positron emission tomographic study. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(6):1495-8.

48. Musch G, Venegas JG. Positron Emission Tomography Imaging of Regional Pulmonary Perfusion and Ventilation. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2:522-527.

49. Venegas JG, Schroeder T, Harris S, et al. The distribution of ventilation during bronchoconstriction is patchy and bimodal: a PET study. *Respir Physiol Neurobiol* 2005; 148(1-2):57-64.

50. Tgavalekos NT, Tawhai M, Harris RS, et al. Identifying airways responsible for heterogeneous ventilation and mechanical dysfunction in asthma: an image functional modelling approach. *J Appl Physiol* 2005; 99(6):2388-97.
51. Chen DL, Ferkol TW, Mintun MA, et al. Quantifying pulmonary inflammation in cystic fibrosis with positron emission tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(12):1363-9.
52. Labiris NR, Nahmias C, Freitag AP, et al. Uptake of 18fluorodeoxyglucose in the cystic fibrosis lung: a measure of lung inflammation? *Eur Respir J* 2003;21:848-854.
53. Jones HA, Marino PS, Shakur BH, et al. In vivo assessment of lung inflammatory cell activity in patients with COPD and asthma. *Eur Respir J* 2003; 21:567-573.
54. Kaplan JD, Calandrino FS, Schuster DP. A positron emission tomographic comparison of pulmonary vascular permeability during the adult respiratory distress syndrome and pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1991;143(1):150-4.
55. Kaplan JD, Trulock EP, Cooper JD, Schuster DP. Pulmonary vascular permeability after lung transplantation. A positron emission tomographic study. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(4Pt1):954-7.
56. Marom EM, Aloia TA, Moore M-B, Hara M, Herndon II JE, Harpole DH, Goodman PC, Patz EF Jr. Correlation of FDG-PET imaging with Glut-1 and Glut-3 expression in early-stage non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001; 33:99-107.
57. Torizuka T, Zasadny KR, Wahl RL. Diabetes decreases FDG accumulation in primary lung cancer. *Clin Positron Imaging* 1999;2(5):281-287.
58. Gorenberg M, Hallett WA, O'Doherty MJ. Does diabetes affect [18F] FDG standardised uptake values in lung cancer? 2002; *Eur J Nucl Med* 29:1324-1327.
59. Takamochi K, Yoshida J, Murakami K, Niho S, Ishii G, et al. Pitfalls in lymph node staging with positron emission tomography in non-small cell lung cancer patients. *Lung cancer* 2005;47(2):235-42.
60. Shiraki N, Hara M, Ogino H, Shibamoto Y, Iida A, et al. False-positive and true-negative hilar and mediastinal lymph nodes on FDG-PET-radiological-pathological correlation. *Ann Nucl Med* 2004;18(1):23-8.
61. Nomori H, Watanabe K, et al. The size of metastatic foci and lymph nodes yielding false-negative and false-positive lymph node staging with positron emission tomography in patients with lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127:1087-92.
62. Chung JH, Cho KJ, Lee SS, Baek HJ, Park JH, et al. Overexpression of Glut1 in lymphoid follicles correlates with false-positive (18)F-FDG PET results in lung cancer staging. *J Nucl Med* 2004;45(6):930-2.

63. Ohtsuka T, Nomori H, Watanabe K, et al. False- positive findings on [18]FDG-PET caused by non-neoplastic cellular elements after neoadjuvant chemoradiotherapy for non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2005;35:271-273.
64. Nwogu C, Fischer G, Tan D, Glinianski M, Lamonica D D, Demmy T. Radioguided detection of lymph node metastasis in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2006;82(5):1815-20.
65. Buck AK, Halter G, Schirrmeister H, et al. Imaging proliferation in lung tumors with PET: 18F-FLT versus 18F-FDG. *J Nucl Med* 2003; 44:1426-1431.