

Utilidad de la tomografía de emisión de positrones en el carcinoma de pulmón no microcítico

M.C. Resino, A. Maldonado y L. García

Centro PET Complutense de Madrid. Madrid. España.

El cáncer de pulmón es el tumor más frecuente en el varón y la primera causa de muerte por cáncer. Constituye un importante problema de salud debido a su mal pronóstico, pues en general la supervivencia a los 5 años apenas alcanza el 15% a pesar del tratamiento¹.

El tipo más frecuente de cáncer de pulmón es el carcinoma no microcítico, que engloba el carcinoma epidermoide, adenocarcinoma y carcinoma de células grandes. Al contrario de lo que ocurre con el carcinoma microcítico (de células pequeñas), estos tumores pueden recibir tratamiento quirúrgico porque en el momento del diagnóstico se encuentran en estadios I o II de la enfermedad, mientras que aquellos con frecuencia comienzan clínicamente como enfermedad diseminada y precisan el empleo de otras modalidades de tratamiento primario como la quimioterapia y/o radioterapia. Por lo tanto, el abordaje diagnóstico del cáncer de pulmón requiere un correcto diagnóstico histológico, que en el 70% de los casos se realiza mediante broncoscopia², y una adecuada estadificación de la enfermedad, que depende de procedimientos de imagen.

La estadificación en la evaluación del carcinoma no microcítico mediante el Sistema Internacional TNM (tamaño, afectación nodal, metástasis a distancia) establece la extensión de la enfermedad, lo que permite seleccionar la estrategia terapéutica a la vez que predecir el pronóstico. La correcta determinación de la extensión nos informará de la invasión tumoral (T) y la diferenciación entre afectación nodal homolateral y contralateral, ya que los pacientes con ganglios homolaterales voluminosos técnicamente irresecables (N2) o con afectación ganglionar mediastínica contralateral (N3) no podrían beneficiarse de un tratamiento quirúrgico radical. Para determinar el estadio clínico (cTNM) se recurre a técnicas no invasivas, de imagen (clincorradiológicas), mientras que para determinar el estadio patológico (pTNM) han de emplearse técnicas invasivas como la broncoscopia, la toracoscopia, la mediastinoscopia o la toracotomía.

Según las series^{2,3}, entre un 28 y un 38% de los pacientes presenta adenopatías mediastínicas en el momento del diagnóstico, y la tomografía axial computarizada (TAC) de tórax es la técnica estándar empleada para su detección. Sin embargo, presenta un bajo rendimiento en la detección de adenopatías malignas con diámetro inferior a 1 cm y los resultados son variables en cuanto a su especificidad, lo que justifica el empleo de otras técnicas como la mediastinoscopia, la ultrasonografía endoscópica e incluso la toracotomía, métodos cruentos que no están exentos de morbilidad. Por ello es importante la utilización de nuevas modalidades diagnósticas no invasivas como la tomografía de emisión de positrones (PET) y la biopsia del ganglio centinela, así como los marcadores moleculares y tumorales, que se emplearán en un futuro próximo para determinar el estado global de la enfermedad.

El empleo de la PET con flúor-18-2-desoxi-D-glucosa (PET-FDG) permite poner en evidencia el elevado metabolismo de la glucosa en el tejido tumoral en el pulmón y el mediastino. Actualmente la FDG es el trazador más utilizado en PET. Su sensibilidad, basada en la alta actividad metabólica del tejido tumoral, su volumen, la actividad de los tejidos involucrados y el contraste que presentan las estructuras sanas que lo rodean, permite detectar lesiones de 1 cm de diámetro. Las lesiones inferiores a este tamaño son difíciles de detectar, ya que depende del límite de resolución de la PET y de la interferencia de los movimientos respiratorios del paciente. Esta situación no se presenta al examinar el mediastino, donde la PET puede detectar lesiones de menos⁴ de 1 cm, incluso menores de 0,4 cm cuando se emplean cámaras de anillo completo, y es éste su límite de resolución espacial. Su utilización puede informarnos además de la existencia de metástasis a distancia al permitir la obtención de imágenes de cuerpo completo^{5,6} (fig. 1).

En cuanto a su especificidad, es bien conocida la capacidad que tienen los tejidos inflamatorios benignos de captar FDG, tanto en procesos inflamatorios como infecciosos activos que afecten al pulmón⁷⁻¹⁰, como la histoplasmosis, tuberculosis, coccidioidomicosis, neumonías y granulomatosis, entre otros. Estos procesos dan lugar a la aparición de falsos positivos mediastínicos que requerirían la confirmación quirúrgica para evitar que el error trascienda al paciente.

Correspondencia: : Dr. A. Maldonado.
Centro PET Complutense de Madrid.
Manuel Bartolomé Cossío, 10. 28040 Madrid. España.
Correo electrónico: director@petmadrid.com

Recibido: 23-7-2003; aceptado para su publicación: 9-9-2003.

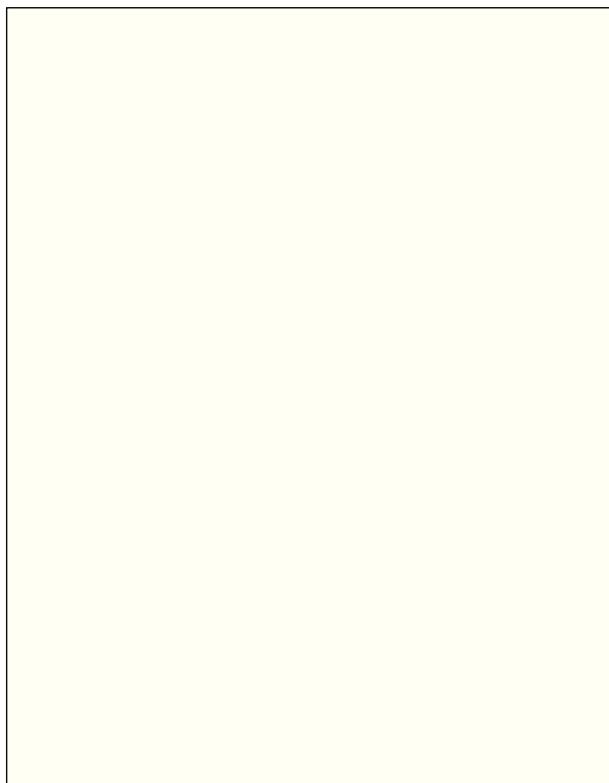


Fig. 1. Paciente con cáncer de pulmón derecho en estadio T2 (> 3 cm) N1-N2 (hiliar, paraatraqueal ipsilateral).

Los primeros trabajos publicados sobre el empleo de la PET en el cáncer de pulmón datan de 1990¹¹, cuando se utilizó como método de diagnóstico diferencial. Posteriormente múltiples estudios¹²⁻²⁴ mencionan su utilidad en la estadificación del cáncer de pulmón al comparar los resultados obtenidos con ella frente a la TAC. Los diversos parámetros obtenidos con ambas técnicas son variables en cuanto a la evaluación del estado de los ganglios mediastínicos, ya que para la TAC la sensibilidad oscila entre el 56 y el 81% y la especificidad es del 56-94%, mientras que la PET alcanza valores muy superiores a éstos, con una sensibilidad del 73-100% y una especificidad entre el 81 y el 100%. La precisión diagnóstica se muestra igualmente superior: para la TAC se sitúa entre el 59 y el 85%, en tanto que para la PET es del 80-100%.

Otro estudio más reciente²⁵ ha evaluado el rendimiento diagnóstico de la TAC, la PET y la ultrasonografía endoscópica (EE) en la estadificación del cáncer de pulmón en pacientes propuestos para cirugía. Mientras que la sensibilidad para la correcta estadificación de la extensión mediastínica de la enfermedad fue superior con la EE (94%) frente a la TAC y la PET (el 57 y el 73%, respectivamente), la especificidad alcanzada con esta última fue del 83%, frente al 74 y el 71% alcanzados con la TAC y EE, respectivamente. El valor predictivo negativo fue del 70% para la TAC, del 79% para la PET y del 92% para la EE. La precisión diagnóstica fue del 67% para la TAC, del 79% para la PET y del 82% para

la EE. Igualmente el estudio demuestra que estos valores mejoran con la combinación de la TAC y la PET, que alcanza valores similares a la EE combinada con la punción aspirativa, con una precisión diagnóstica del 88 y el 91%, respectivamente.

La PET ofrece una gran ventaja sobre la TAC, que es su alto valor predictivo negativo en el mediastino, ya que cuando la imagen mediastínica es positiva se ha de verificar mediante estudio histológico por la posibilidad de obtener falsos positivos, mientras que si la imagen es negativa se puede evitar la mediastinoscopia hasta en un 12% de los casos según algunos autores²⁶. Así, el empleo de la PET en la estadificación del cáncer de pulmón puede cambiar la actitud terapéutica, como queda demostrado en el trabajo de Pieterman et al²⁴, quienes en un estudio con 102 pacientes encontraron que 42 se encontraban en un estadio superior y 20 en uno inferior al que se les habría asignado sin el empleo de esta técnica.

Asimismo se ha demostrado la utilidad de la PET en el estudio del cáncer de pulmón por su valor pronóstico. El grado de captación de las lesiones pulmonares, determinado de forma semicuantitativa mediante la captación estándar o SUV (*standardized uptake values*), informa del grado de diferenciación de la lesión. Existe una relación directa entre la captación de FDG por el tumor y la malignidad de la lesión. Así, múltiples estudios²⁷⁻³⁰ han puesto de manifiesto cómo el SUV alcanza distintos valores para los diversos tipos de tumores; por ejemplo, según el tipo histológico, el que muestra valores mayores de SUV es el carcinoma escamoso, seguido del adenocarcinoma y por último del bronquioloalveolar, el cual puede presentar falsos negativos en la imagen PET. Jeong et al²⁷ realizaron un análisis multivariante sobre diversos factores que podrían tener significación pronóstica en pacientes con cáncer no microcítico, incluida la información cuantitativa ofrecida por la PET-FDG, y encontraron que la estadificación y un valor de SUV superior a 7 en la lesión pulmonar se correlacionaban adversamente con la supervivencia.

En otro estudio Pandit et al³¹ correlacionaron los hallazgos de la PET de pacientes con y sin tratamiento con los hallazgos anatomopatológicos, la TAC/resonancia magnética y los datos clínicos, determinaron el valor pronóstico de los estudios en los que la PET fue positiva y encontraron que la supervivencia global en los casos en los que la gammagrafía era positiva fue significativamente peor que en los casos con imágenes negativas; además, la correlación entre el SUV máximo y la supervivencia fue significativamente negativa para los pacientes que habían recibido tratamiento. Por lo tanto, la captación de FDG tiene valor pronóstico en el cáncer de pulmón no microcítico; es decir, una menor captación se relaciona con una mayor supervivencia y, según afirman Pugsley et al³², esto se debe a la correlación existente entre la captación de FDG por el tumor y la proliferación celular evaluada por la expresión de la proteína Ki-67.

La PET es pues un elemento diagnóstico no invasivo capaz de detectar alteraciones metabólicas celulares, que ofrece mayor confianza que otras técnicas en la es-

tadificación del cáncer de pulmón no microcítico. Su alto coste podría compensarse disminuyendo la necesidad de procedimientos diagnósticos invasivos y evitando opciones quirúrgicas inapropiadas, lo que tendría una relación coste/eficacia (o eficiencia) favorable. Así, la PET podría indicarse en muchos aunque no en todos los pacientes con neoplasias de pulmón^{33,34}.

BIBLIOGRAFÍA

- García Girón C, Fernández Pérez Y, Salinas Hernández P, Jara Álvarez MA. Cáncer de pulmón II. En: González Barón M, Ordóñez A, Feliú J, Zamora P, Espinosa E, De Castro J, editores. *Oncología clínica. Patología especial*. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana, 1998; p. 57-80.
- McLoud TC, Bourgouin PM, Greenberg RW. Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph-node mapping and sampling. *Radiology* 1992;182:319-23.
- Dillemans B, Deneffe G, Verschakelen M, Decramer M. Value of computed tomography and mediastinoscopy in preoperative evaluation of mediastinal nodes in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994;8:37-42.
- Gupta NC, Graeber GM, Bishop HA. Comparative efficacy of PET with FDG in evaluation of small (< 1 cm), intermediate (1 to 3 cm) and large (> 3 cm) lymph node lesions. *Chest* 2000; 117:773-8.
- Dahlbom M, Hoffman EJ, Hoh CK, Schippers C, Rosenqvist G, Hawkins RA, et al. Whole-body positron emission tomography: part I. Methods and performance characteristics. *J Nucl Med* 1992; 33:1191-9.
- Hagge RJ, Wong TZ, Coleman RE. Positron emission tomography: brain tumors and lung cancer. *Radiol Clin North Am* 2001;39:871-81.
- Croft DR, Trapp J, Kernstine K, Kirchner P, Mullan B, Galvin J, 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.
- Ortiz Mera J, Pereira Vega A, Ayerbe García R, Gravalos Guzmán J, Maldonado Pérez J. A man with lung cancer and tuberculosis: a false positive by positron emission tomography and its clinical repercussions. *Arch Bronconeumol* 2002;38:90-2.
- Alavi A, Gupta N, Alberini JL, Hickeson M, Adam LE, Bhargava P, et al. Positron emission tomography imaging in nonmalignant thoracic disorders. *Semin Nucl Med* 2002;32:293-321.
- Khandani AH, Keller SM, Blaufox MD. 18Fluorodeoxyglucose positron emission tomography: false-positive lung scan. *Semin Nucl Med* 2002; 32:212-3.
- Kubota K, Matsuzawa T, Fujiwara T, Ito M, Hatazawa J, Iwata R, et al. Differential diagnosis of lung tumor with positron emission tomography: a prospective study. *J Nucl Med* 1990;31:1927-32.
- Chin R Jr, Ward R, Keyes JW, Choplin RH, Reed JC, Wallenhaupt S, et al. Mediastinal staging of non-small cell lung cancer with PET. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:2090-6.
- Valk PE, Pounds TR, Hopkins DM, Haseman MK, Hofer GA, Greiss HB, et al. Staging non-small cell lung cancer by whole-body positron emission tomography imaging. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1573-82.
- Sazon DA, Santiago SM, Soo Hoo GW, Khonsary A, Brown C, Mandelkern M, et al. FDG-PET in the detection and staging of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:417-21.
- Guhlmann A, Storck M, Kotzerke J, Moog F, Sunder-Plasmann L, Reske SN. Lymph node staging in non small cell lung cancer: evaluation by FDG-PET. *Thorax* 1997;52:438-41.
- Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Verschakelen JA, Nackaerts KL, et al. Mediastinal lymph node staging with FDG-PET scan in patients with potentially operable non-small cell lung cancer: a prospective analysis of 50 cases. *Leuven Lung cancer Group. Chest* 1997;112:1480-6.
- Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Bogart J, Maes A, et al. Lymph node staging in non small cell lung cancer with FDG-PET scan: a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. *J Clin Oncol* 1998;16:2142-9.
- Saunders CA, Dussek JE, O'Doherty MJ, Maisey MN. Evaluation of FDG whole body PET imaging in the staging of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1999;67:790-7.
- Berlangieri SU, Scott AM, Knight SR, Fitt GJ, Hennessy OF, Tschon-Danguy HJ, et al. FDG-PET in non-invasive staging of non-small cell lung cancer. *Eur Cardiothorac Surg* 1999;16 (Suppl 1): 25-30.
- Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, Goodman PC, Culhane DK, Coleman RE, et al. Staging non-small cell lung cancer with whole body PET. *Radiology* 1999;212:803-9.
- Bury T, Rigo P. Contribution of PET for the management of lung cancer. *Rev Pneumol Clin* 2000;56:125-31.
- Farrell MA, McAdams HP, Herndon JE, Patz EF. Non-small cell lung cancer: FDG PET for nodal staging in patients with stage I disease. *Radiology* 2000;215:886-90.
- Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, Wahl RL. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s-meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology* 1999; 213:530-6.
- Pieterman RM, Van Putten JW, Meuzelaar JJ, Mooyart EL, Vaalburg W, Koeter GH, et al. Preoperative staging of non-small cell lung cancer with positron emission tomography. *N Engl J Med* 2000;343:254-61.
- Fritscher-Ravens A, Bohuslavizki KH, Brandt L, Bobrowski C, Lund C, Knöfel WT, et al. Mediastinal lymph node involvement in potentially resectable lung cancer. Comparison of CT, positron emission tomography and endoscopic ultrasonography with and without fine-needle aspiration. *Chest* 2003;123:442-51.
- Kernstine KH, McLaughlin KA, Menda Y, Rossi NP, Kahn DJ, Bushnell DL, et al. Can FDG-PET reduce the need for mediastinoscopy in potentially resectable nonsmall cell lung cancer? *Ann Thorac Surg* 2002;73:394-402.
- Jeong HJ, Min JJ, Park JM, Chung JK, Kim BT, Jeong JM, et al. Determination of the prognostic value of [18F] fluorodeoxyglucose uptake by using positron emission tomography in patients with non-small cell lung cancer. *Nucl Med Commun* 2002;23:865-70.
- Heyneman LE, Patz EF. PET imaging in patients with bronchioloalveolar cell carcinoma. *Lung Cancer* 2002;38:261-6.
- Wang T, Sun Y, Zhou N, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose uptake in patients with primary lung cancer. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2002;40:437-40.
- Marom EM, Sarvis S, Herndon JE, Patz EF Jr. T1 lung cancers: sensitivity of diagnosis with fluorodeoxyglucose PET. *Radiology* 2002;223:453-9.
- Pandit N, Gonen M, Krug L, Larson AM. Prognostic value of [18F]FDG-PET imaging in small cell lung cancer *Eur J Nucl Med* 2003;30:78-84.
- Pugsley JM, Schmidt RA, Vesselle H. The Ki-67 index and survival in non-small cell lung cancer: a review and relevance to positron emission tomography. *Cancer J* 2002;8:222-33.
- Scott WJ, Shepherd J, Gambhir SS. Cost-effectiveness of FDG-PET for staging non-small cell lung cancer: a decision analysis. *Ann Thorac Surg* 1998;66:1876-85.
- Weng E, Tran L, Rege S, Safa A, Sadeghi A, Juillard G, et al. Accuracy and clinical impact of mediastinal lymph node staging with FDG-PET imaging in potentially resectable lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2000;23:47-52.