

La tomografía por emisión de positrones en la evaluación del cáncer de pulmón*

A.J. Torres García y J.L. Carreras Delgado^a

Servicios de Cirugía Torácica y ^aMedicina Nuclear. Departamentos de Cirugía y ^aRadiología-Medicina Física. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense. Madrid.

La tomografía por emisión de positrones (PET) es un método de imagen que permite analizar la actividad metabólica de tejidos normales y patológicos aprovechando la distribución orgánica de moléculas marcadas con isótopos emisores de positrones tales como ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O y ¹⁸F. Un hecho bioquímico-metabólico bien contrastado y característico de las células neoplásicas es su alto índice de glucólisis, fenómeno favorecido por la hipoxia y por la sobreexpresión de genes que codifican proteínas transportadoras de membrana para la glucosa, especialmente la GLUT-1 y la GLUT-3¹. Por ello, en el estudio con PET de los procesos neoplásicos el radiofármaco más utilizado es la fluorodeoxiglucosa marcada con ¹⁸F (2-¹⁸Fluoro-2-deoxi-D-Glucosa) (FDG). La FDG es un análogo de la glucosa que administrado por vía intravenosa compite con ésta a la hora de ser captadas por la célula; una vez dentro de ésta es fosforilada, por la acción de la enzima hexocinasa, acumulándose en su interior, como ¹⁸F-FDG-6 fosfato al no poder seguir siendo metabolizada, ni tampoco difundir fuera de la célula. La cantidad de ¹⁸F-FDG acumulada en las células a partir de un determinado período de tiempo (estimado en aproximadamente 40 min tras la inyección de FDG) es proporcional a la actividad glucolítica celular². La capacidad de las imágenes obtenidas con la PET para detectar diferencias en el metabolismo glucídico entre tejidos benignos y malignos constituye la base para su empleo en el estudio de procesos neoplásicos.

Con respecto al cáncer de pulmón, numerosos estudios recientemente publicados en la bibliografía científica consideran a la PET como una técnica de imagen que ofrece prometedores resultados en la evaluación clinicodiagnóstica de pacientes con carcinoma pulmonar. Han sido analizados diversos parámetros: su capacidad para diferenciar la naturaleza benigna o maligna de un

nódulo pulmonar; su utilidad en la estadificación locoregional y a distancia; la posibilidad de detectar precozmente recidivas; y su papel en la evaluación de la respuesta a diferentes tratamientos (quimio y radioterapia fundamentalmente). Aunque se han realizado algunos estudios en los cánceres microcíticos, la mayor profusión de éstos se ha llevado a cabo en la evaluación del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM).

En lo que se refiere al diagnóstico diferencial del *nódulo pulmonar solitario (NPS)*, en la actualidad hay que admitir que, a pesar de los importantes avances conseguidos en los últimos años con el desarrollo y perfeccionamiento de las técnicas de imagen morfológico-estructurales (CT y RM fundamentalmente), en numerosas ocasiones el clínico, consciente de que el cáncer de pulmón puede presentarse como NPS, debe elegir entre la observación, la cual no es aconsejable si se trata de una lesión maligna, o la realización de una serie de técnicas diagnosticoterapéuticas más invasivas (punción, cirugía, etc.). Midhun et al³ estimaron que entre el 20-40% de todos los nódulos resecaados quirúrgicamente son benignos, lo que indica que un número sustancial de pacientes son expuestos, sin teórica necesidad, a posibles complicaciones peri o postoperatorias. La utilidad diagnóstica de la FDG-PET en estos casos ha sido estudiada por diversos grupos⁴⁻⁸, los cuales refieren unas cifras medias de sensibilidad del 94-96% con unos índices de falsos negativos menores del 5%. No obstante, la especificidad, aunque alta (82-90%), varía en función del número de falsos positivos, el cual depende de la prevalencia local de aquellos procesos en donde con mayor frecuencia la captación de FDG está aumentada: tuberculosis, micosis, sarcoidosis, etc. Estos falsos positivos detectados en la evaluación del NPS reflejan una de las limitaciones actuales de la PET, la inespecificidad de la ¹⁸F-FDG, la cual puede acumularse en presencia de macrófagos y otros elementos característicos de procesos inflamatorios agudos y crónicos².

No obstante, la aplicación de estudios semicuantitativos en el diagnóstico del NPS ha mostrado su efectividad y parece aumentar la objetividad del análisis^{9,10}. En este sentido, la determinación del SUV (valor de la captación estándar), que relaciona la captación de la lesión y la captación media corporal corregida en función de

Correspondencia: Dr. A.J. Torres García.
Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Clínico San Carlos.
Dr. Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid.

*Estudio parcialmente financiado por la Universidad Complutense de Madrid (Beca de Investigación 1996-1997).

Recibido: 9-6-97; aceptado para su publicación: 8-7-97.

Arch Bronconeumol 1997; 33: 553-555

los niveles de glucosa) mejora la especificidad de la técnica. Lesiones que no captan FDG de modo significativo, o que captan FDG con valores de SUV < 2,5, tienen una alta probabilidad de ser benignas; mientras que nódulos que captan FDG con valores de SUV > 2,5 tienen una alta probabilidad de ser malignos. Quizá, la posibilidad de diferenciar la naturaleza benigna o maligna de un NPS sea una de las indicaciones de la PET mejor documentadas en la actualidad.

En cuanto a la *estadificación del cáncer de pulmón* ya diagnosticado por otros medios, numerosos estudios han evaluado este aspecto. Estos trabajos pueden dividirse básicamente en dos grupos. Aquellos trabajos que se han centrado en el valor de la PET en la estadificación locorregional (pulmonar y mediastínica)¹¹⁻¹⁵, y aquellos que además de la extensión locorregional evalúan la posible existencia de metástasis a distancia^{16,17}. Estos estudios comunican una sensibilidad en la estadificación linfoganglionar locorregional que varía entre el 82 y el 100%, y una especificidad entre el 73-100%. Bury et al¹⁸ estudiaron prospectivamente 50 pacientes comparando los hallazgos preoperatorios del CT y de la PET, encontrando una prevalencia de afectación tumoral linfática hilar o mediastínica del 58%, obteniendo para la PET una sensibilidad del 85% y una especificidad del 81%, resultados claramente superiores a los obtenidos por el CT (sensibilidad: 64%, especificidad: 68%). Similares resultados han sido recientemente comunicados por Steinert et al.¹⁵

Por lo tanto, en esta indicación la PET parece suministrar una información que en la actualidad sólo es parcialmente proporcionada antes de la intervención por la mediastinoscopia. En consecuencia, dada la alta sensibilidad de la PET para la estadificación mediastínica, un resultado negativo de la PET preoperatorio permitiría al cirujano proceder a operar al paciente sin mediastinoscopia; pero, dado el índice de falsos positivos (15-20%), ante una PET positiva de afectación ganglionar sería obligado la realización de una mediastinoscopia preoperatoria que confirmara o descartara la afectación tumoral ganglionar. Probablemente, los resultados en la estadificación preoperatoria del cáncer de pulmón no microcítico alcance niveles óptimos con el empleo sinérgico de CT espiral y PET, que permite la fusión de imágenes y la correlación entre áreas hipermetabólicas y estructuras mediastínicas. Esto podría mejorar la fiabilidad que por separado tienen ambas técnicas¹⁹.

Así, aunque la PET se ha mostrado claramente superior a otras técnicas de imagen en la estadificación ganglionar hilar y mediastínica, quizá sean necesarios más estudios que analicen con mayor precisión el verdadero papel que la PET frente a la mediastinoscopia desempeñan en el estudio de pacientes con CPNM. Una atractiva estrategia preliminar sería operar directamente a aquellos pacientes con PET negativo, y realizar mediastinoscopia/mediastinotomía o biopsia transbronquial/transtraqueal en aquellos con hallazgos ganglionares positivos en la PET.

La PET también ha detectado lesiones metastásicas a distancia no sospechadas previamente^{16,17} sin incidencia de falsos negativos, pero con algunos falsos positivos

debidos a hiperactividad metabólica en tejidos con componente inflamatorio. En este sentido los estudios con PET pueden ser extremadamente útiles, pues con una sola exploración pueden detectarse posibles focos metastásicos.

La capacidad para diferenciar benignidad de malignidad es conceptualmente de extrema utilidad cuando se *evalúan cambios morfológicos tras tratamientos complementarios* quimio y/o radioterápicos. Las imágenes obtenidas por CT y RM no permiten generalmente diferenciar una recurrencia tumoral de un tejido cicatricial o de granulación. La PET también ha sido empleada en la evaluación de la respuesta a determinados tratamientos neo y coadyuvantes, así como en la detección de recidivas tras tratamientos inicialmente exitosos. Knopp et al²⁰ concluyen que los resultados de la PET fueron los indicadores más fiables en la estimación del pronóstico de los pacientes cuando eran comparados con parámetros clínicos y diversos marcadores tumorales. Otros autores han referido una alta eficacia diagnóstica de la FDG-PET en la detección de recidiva tumoral²¹⁻²³. No obstante, se requiere mayor experiencia en este apartado antes de establecer definitivamente la utilidad de la PET en el seguimiento de pacientes afectados de cáncer de pulmón microcítico y no microcítico.

Como se ha comentado previamente la PET, aunque constituye una exploración de gran ayuda en la evaluación de pacientes con cáncer de pulmón, al igual que el resto de técnicas de diagnóstico por imagen, no es un método exento de problemas y posibles errores en su interpretación. Uno de ellos, ya referido con antelación es la inespecificidad del radiotrazador más profusamente empleado (la ¹⁸F-FDG), cuya acumulación puede reflejar tanto una actividad hipermetabólica de tejido tumoral como de tejido inflamatorio. Otro problema a la hora de la interpretación de las imágenes es la captación fisiológica de la ¹⁸F-FDG por otros órganos: cerebro, hígado, aparato urinario y corazón. Estos problemas podrían ser superados, por una parte, identificando agentes metabólicos más específicos que la ¹⁸F-FDG implicados en el metabolismo de la célula neoplásica y, por otra parte, mejorando los parámetros de cuantificación de las imágenes obtenidas con la PET, que permitan aumentar la especificidad y los valores predictivos positivos y negativos^{24,25}.

Otro aspecto importante a la hora de evaluar la implementación de una nueva técnica es el coste. Aunque aparentemente se trata de una exploración cara, Gupta et al²⁶ han sugerido un importante beneficio económico si la PET fuera utilizada en la evaluación de pacientes con nódulos pulmonares solitarios; estimando un ahorro de 250 millones de dólares al año en función de ahorrar entre 20-30.000 toracotomías innecesarias al año.

En resumen, aunque globalmente el beneficio de la PET no es compartido en la actualidad por todos los clínicos que atienden pacientes con cáncer de pulmón, los resultados de numerosos estudios, fundamentalmente en CPNM, proporcionan clara evidencia de su utilidad en la atención de pacientes con cáncer de pulmón evaluando diversos aspectos que incluyen: el diagnóstico diferencial del nódulo pulmonar solitario; la estadificación pre-

operatoria locorregional y a distancia; la identificación de recidivas; y el análisis del seguimiento de los enfermos tras diversos tratamientos. Sin duda, próximos estudios lograrán identificar el lugar que la PET ocupa en la evaluación de pacientes afectados de cáncer de pulmón.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carreras JL. La tomografía por emisión de positrones en oncología. Madrid: Toravilla, 1995: 1-117.
2. Lamki LD. Positron emission tomography in oncology: general acceptance of its role is overdue. *Cancer* 1996; 78: 2.039-2.042.
3. Midthun DE, Swensen SJ, Pett JR. Clinical strategies for solitary pulmonary nodules. *Ann Rev Med* 1992; 93: 195-208.
4. Dewan NA, Gupta NC, Redepenning LS, Phallen J, Frick M. Diagnostic efficacy of PET-FDG imaging in solitary pulmonary nodules. *Chest* 1993; 104: 997-1.002.
5. Patz EC, Lowe VJ, Hoffman JM. Focal pulmonary abnormalities: evaluation with F-18 Fluorodeoxyglucose PET scanning. *Radiology* 1993; 188: 487-490.
6. Dewan NA, Reeb SD, Gupta NC. PET-FDG imaging and trans-thoracic needle lung aspiration biopsy in evaluation of pulmonary lesions. A comparative risk-benefit analysis. *Chest* 1995; 108: 441-446.
7. Bury T, Dowlati A, Paulus P, Corhay JL, Benoit T, Kayembe JM et al. Evaluation of the solitary pulmonary nodule by positron emission tomography imaging. *Eur Resp J* 1996; 9: 410-414.
8. Duhaylongsod FG, Lowe VJ, Patz EF Jr, Vaughn AL, Coleman RE, Wolfe WG. Lung tumor growth correlates with glucose metabolism measured by fluoride-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1.348-1.352.
9. Lowe VJ, DeLong DM, Hoffman JM, Coleman RE. Optimum scanning protocol for FDG-PET evaluation of pulmonary malignancy. *J Nucl Med* 1995; 36: 883-887.
10. Minn H, Zasadny KR, Quint LE. Lung cancer reproducibility of quantitative measurements for evaluating 2-(F-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake at PET. *Radiology* 1995; 196: 167-173.
11. Berlangien SU, Scott AM, Knight S. Mediastinal lymph node staging in non-small cell lung carcinoma: comparison of F-18 FDG positron emission tomography with surgical pathology. *Eur J Nucl Med* 1994; 21: S62.
12. Sasaki M, Ichiya Y, Kuwabawa Y, Akashi Y, Yoshida T, Fukumura T et al. The usefulness of FDG positron emission tomography for the detection of mediastinal lymph node metastases in patients with non-small cell lung cancer: a comparative study with X-ray computed tomography. *Eur J Nucl Med* 1996; 23: 741-747.
13. Patz EF Jr, Lowe VJ, Goodman PC, Herndon J. Thoracic nodal staging with PET imaging with 18FDG in patients with bronchogenic carcinoma. *Chest* 1995; 108: 1.617-1.621.
14. Valk PE, Pounds TR, Hopkins DM, Myers R, Haseman M, Lutrin CL. Staging lung cancer by PET imaging. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1.573-1.582.
15. Steinert HC, Hauser M, Allemann F, Engel H, Berthold T, Von Schulthess GK et al. Non-small cell lung cancer: nodal staging with FDG PET versus CT with correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 1997; 202: 444-446.
16. Lewis P, Griffin S, Marsden P, Gee T, Nunan T, Malsey M et al. Whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in preoperative evaluation of lung cancer. *Lancet* 1994; 344: 1.265-1.266.
17. Bury T, Dowlati A, Paulus P, Hustinx T, Radermecker M, Rigo P. Staging of non small cell lung cancer by whole-body 18FDG-PET. *Eur J Nucl Med* 1996; 23: 204-206.
18. Bury T, Dowlati A, Paulus P, Lamproye A, Rigo P, Radermecker M. Positron emission tomography versus computed tomography in the staging of mediastinal non-small cell lung cancer [resumen]. *Eur Resp J* 1995; 22: 846.
19. Whahl RL, Quint LE, Greenough RL, Meyer CR, White RI, Orringer MB. Staging of mediastinal non-small cell lung cancer with FDG PET, CT, and fusion images: preliminary prospective evaluation. *Radiology* 1994; 191: 371-377.
20. Knopp MV, Bischoff H, Rima A. Clinical utility of positron emission tomography with FDG for chemotherapy response monitoring. A correlative study of patients with small-cell lung cancer. *J Nucl Med* 1994; 35: 75.
21. Duhaylongsod FG, Lowe VJ, Patz EF. Detection of primary and recurrent lung cancer by means of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 139-140.
22. Frank A, Lefkowitz D, Jaeger S. Decision logic for retreatment of asymptomatic lung cancer recurrence based on positron emission tomography findings. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 1.495-1.512.
23. Inoue T, King E, Komaki R. Detecting recurrent or residual lung cancer with FDG-PET. *J Nucl Med* 1995; 36: 788-793.
24. Wu HM, Huang SC, Choi Y, Hoh CK, Hawkins RA. A modeling method to improve quantitation of fluorodeoxyglucose uptake in heterogeneous tumor tissue. *J Nucl Med* 1995; 36: 297-306.
25. Hoh CK, Schiepers C, Seltzer MA, Gambhir SS, Silverman DHS, Czernin J et al. PET in oncology: will it replace the other modalities? *Semin Nucl Med* 1997; 27: 94-106.
26. Gupta NC, Maloof J, Gunel E. Probability of malignancy in solitary pulmonary nodules using fluorine-18-FDG and PET. *J Nucl Med* 1996; 37: 943-948.