PET en Oncología Clínica

Hunsche A, MD, Grossman GB, MD, Santana MC, BS, MS, Santana CA, MD, PhD, Halkar RK, MD, Garcia EV, PhD.

Departamento de Medicina Nuclear,
Emory University School of Medicine, USA.

Abstracto

La utilidad de la PET (Tomografía por emisión de positrones) en Oncología Clínica ha sido conocida desde hace más de 2 décadas, situándola como una técnica sensible para el diagnóstico y la estratificación pronóstica de los pacientes oncológicos. La sensibilidad y especificidad de la PET frente a otros estudios de imagen han demostrado ser mayores.
Por algunos años, se encontró una limitante por el alto costo de los equipos y de los ciclotrones. Sin embargo, se da prioridad a la relación costo/beneficio que brinda esta técnica dada la información clínica obtenida gracias a ella. En este artículo se comentan los resultados observados al utilizarla en diversos tipos de cáncer, así como su eficacia en el estadíaje pre-operatorio, la valoración de enfermedad residual, diagnóstico de recurrencias, seguimiento y estratificación pronóstica del paciente con cáncer.

Palabras Claves: Tomografía por emisión de positrones (PET), radiofármaco, estadíaje, pronóstico.

Abstract

The utility of the PET(Positron emission tomography) in Clinical Oncology has been recognized for more than 2 decades, locating it as a sensible technique for the diagnosis and the prognosis stratification of the oncology patients. The sensitivity and specificity of the PET in comparation to other image studies have demonstrated to be greater.

For some years, there was a restriction of PET because of the high cost of the equipment and the cyclotrons. Nevertheless, the relation of cost/benefits is considered as a priority as this tecnique offers important clinical information. In this article the results observed when using it in diverse types of cancer, as well as the effectiveness shown in the pre-operating evaluation, the evaluation of residual disease, diagnosis of recurrences, pursuit and prognosis stratification of the patients with cancer.

Key words: Positron emission tomography (PET), radiopharmacon, stratification, prognosis.

INTRODUCCIÓN

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica no invasiva de imágenes de tipo funcional que provee información diagnóstica acerca de los procesos bioquímicos y fisiológicos en múltiples entidades cleinicas. La PET es muy útil en el ámbito clínico para evaluar diferentes enfermedades y complementar otras modalidades de imágenes diagnósticas de tipo estructural, como por ejemplo, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética. La PET posee la habilidad de evaluar el metabolismo tumoral cuantitativa y cualitativamente. Por esta razón es un metodo excelente para caracterizar neoplasias.
La imagen de PET se forma a partir de dos fotones de 511 Kev. Estos fotones se originan en una reacción de aniquilación ocasionadas por el encuentro entre un positrón y un electrón, de la cual se desprenden dos 2 fotones con la misma energía, y en direción opuesta. Estos fotones son adquiridos por multiples detectores que conforman un anillo alrededor del paciente.

Para la formación de los positrones se requiere de la utilización de un ciclotrón, que es un acelerador de particulas que produce trazadores radioactivos que emiten positrones. El rango de energía de los ciclotrones médicos modernos permite la producción de la mayoría de los emisores de positrones como por ejemplo: nitrógeno 13, fluor 18, oxígeno 15 y carbono 11, con facilidad y confiabilidad. La producción de estos radiofármacos se ha simplificado por medio del uso de equipos automáticos operados por un personal técnico especializado.
El radiofármaco más utilizado en oncología es la fluoro-deoxiglucosa marcada con Fluor-18 (FDG), que es un isotopo producido por el ciclotrón, con una vida media de 110 minutos. Diferentes factores han influido en que la FDG sea el radiofármaco de opción para los estudios de PET en Oncología; en primer lugar la FDG es un análogo de la glucosa que la mayoría de las células, excepto las celulas tubulares renales, no la diferencian de la glucosa normal (1). Cuando la FDG es captada en las células es convertida a FDG-6 fosfato, quedando entonces atrapada dentro de la célula, participando así del metabolismo celular de la glucosa (Figura 1).

Correspondencia y separatas:
Dr. Hunshe A, MD Grossman GB, MD
Departamento de Medicina Nuclear
Emory University School of Medicine
Atlanta, Georgia, USA.

© Los derechos de autor de los artículos de la revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer SOLCA. Sede Nacional, Guayaquil - Ecuador

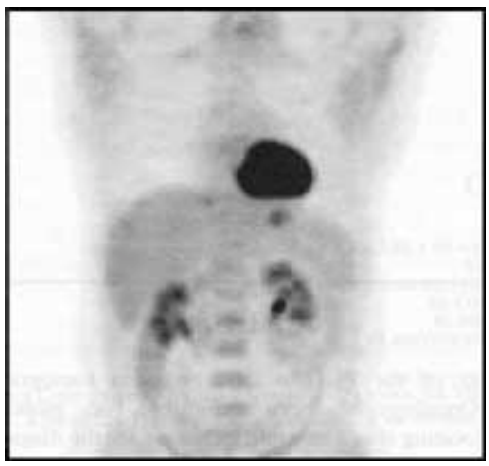

Figura 1.

Esta imagen muestra la distribución normal de la FDG en un sujeto sano. La mayor captación de FDG en la región torácica-abdominal se localiza en el corazón, pudiendose notar también en este paciente actividad en la unión gastro-esofágica (flecha), riñones, intestino y musculatura esquelética.

Un segundo factor es que las células malignas tienen una tasa mas elevada de metabolismo de la glucosa que el de los tejidos normales, por lo que es posible detectar un tumor maligno por la cantidad de FDG acumulado. Por último otra de las ventajas es que a pesar de la FDG ser un producto de ciclotrón, tiene una vida media de 110 minutos, lo que permite ser transportada y usada en centros distantes al ciclotrón.

A diferencia de otros métodos de imágenes (TC, resonancia magnética y ultrasonido), la imagen con PET-FDG caracteriza el tumor maligno por sus características metabeolicas y no morfológicas. Pero se debe de tener en cuenta que existen otras situaciones que aumentan la tasa de incorporación de glucosa por las células como pueden ser procesos inflamatorios, infecciosos o traumátismos.

USO DE LA FDG EN LA ONCOLOGÍA CLÍNICA

El uso de FDG en oncología se conoce por más de 2 decadas [2] . Su utilización clínica fue limitada por muchos años debido al costo de fabricación de los equipos de PET y de los ciclotrones. Sin embargo, en los últimos años empresas privadas aumentaron el interés en esta área motivados por la información clínica derivada de esta tecnología y de la muy buena relación costo-beneficio.

Actualmente la PET-FDG es utilizada entre otras cosas, para el diagnóstico y la estratificación pronóstica de los pacientes con cáncer. Entre los más destacados está el estadiamiento pre-operatorio, la diferenciación de la fibrosis residual, detección de la enfermedad residual, diagnóstico de las recurrencias, seguimiento del tratamiento y la estratificación pronóstica del paciente con cáncer.

Nodulo pulmonar solitario (NPS)

Los NPS son identificados con una radiografía simple y generalmente miden entre 0.7cm y 3.0 cm de diametro. Cuando el NPS es identificado, la TC define la probabilidad de malignidad. Si la probabilidad es baja, series de radiografías son realizadas para identificar el crecimiento del nódulo. Si la probabilidad es intermedia o alta, las opciones pueden ser una biopsia por cirurgía o por punción. La tasa de NPSs malignos que son diagnosticados por TC es de 20-40% (3). En un meta-análisis, Gould y colaboradores demonstraron una alta eficacia de la PET-FDG para diferenciar nódulos benignos de malignos con una sensibilidad de 97% y una especificidad de 73,5% [4].

La especificidad puede ser variable dependiendo de la prevalencia de enfermedades como tuberculosis, histoplasmosis y aspergilosis en la población [5]. Técnicas semi-quantitativas como el valor de captación estandarizado ("standard uptake value" - SUV) son utilizadas para evaluar NPSs. Un valor de captación estandarizado igual o superior a 2.5 presenta una sensibilidad de 100% y una especificidad de 79% [6] (Figura 2). Casos falsos-negativos pueden suceder en el tumor carcinoide pulmonar y en el cáncer broncoalveolar [7]. Tuberculosis, histoplasmosis y otras infecciones activas pueden conllevar al diagnóstico de falsos-positivos [8]. Análisis de multivariancia han demonstrando que PET-FDG ofrece información pronóstica significativa en casos de NPS, independientemente de la información de otras modalidades diagnósticas.[9].

Cáncer Pulmonar

El diagnóstico de linfadenopatía hilar o mediastinal y las metástasis a otros organos es vital en la evaluación del cáncer de pulmón. La sensibilidad y especificidad de TC y resonancia magnética son bajas, 52%, 48% y 69%, 64%, respectivamente para cáncer pulmonar [10]. La mediastinoscopía es un buen método de estadiamiento, pero es una técnica invasiva. Varios estudios publicados en la literatura reportan mejores resultados en la evaluación del cáncer pulmonar con PET-FDG comparado con otros medios diagnósticos como la TC [4]. La excepción son las metástasis en el cerebro, que son diagnosticadas más eficazmente con resonancia magnética. Metástasis en las glándulas suprarenales son frecuentes y la TC no tiene la capacidad de diferenciar la infiltración maligna de anormalidades no especificas.

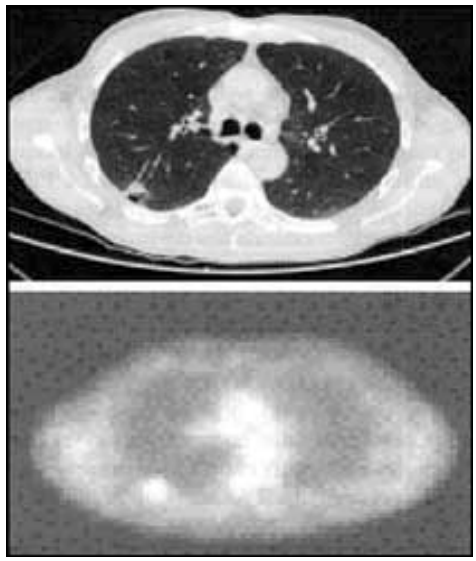

Figura 2.

Estas imágenes corresponden a una tomografía computarizada (panel superior), y un estudio de PET-FDG en el mismo paciente al mismo nivel de corte (panel inferior). A este paciente se le diagnóstico un nódulo solitario en el pulmón derecho (flecha) en la tomografía computarizada. El estudio con PET-FDG demostró un aumento de actividad en la misma región, lo que es indicativo de alta probabilidad de enfermedad maligna.

La PET-FDG puede confirmar o eliminar esta sospecha [13] (Figura 3).

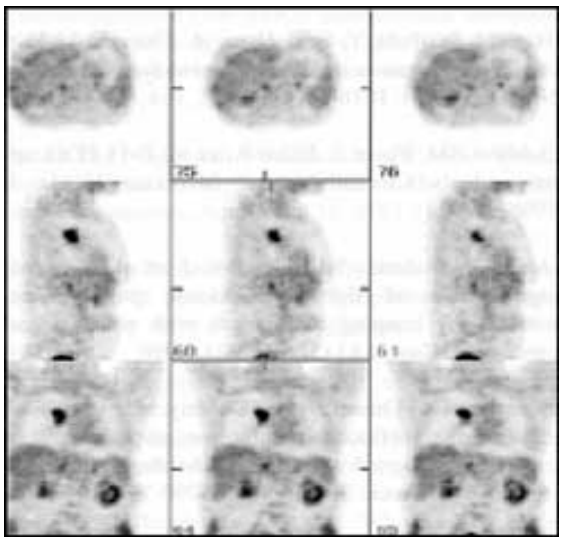

Figura 3.

Estas imágenes corresponden a una paciente con cáncer del pulmón. Las imágenes de FDG-PET fueron realizadas para investigar metastásis nodales y a distancia. El panel superior muestra los cortes tranversal, el medio los sagital y el panel inferior los cortes coronales, respectivamente. En estas imágenes podemos observar un cáncer pulmonar (flecha negra) con metástasis en la supra-renal a (flecha blanca).

La PET-FDG es un método muy eficaz para detectar metástasis a distancia. Lo que permite una estratificación mas adecuada del paciente con cáncer del pulmón. Diferentes estudios han demostrado que el utilizar el PET-FDG cambio la estrategia terapeutica en pacientes con cáncer pulmonar [11]. En un estudio publicado recientemente, Hicks y colaboradores evaluaron 153 pacientes con cáncer pulmonar y demostraron que el uso de PET-FDG provocó un cambio de conducta en 60% de los pacientes. El 22% de los pacientes cambiaron de tratamiento curativo para paliativo, mientras 6 pacientes fueron considerados menos graves y su tratamiento fue potencialmente curativo [12]. Finalmente estos trabajos han demostrado que usar la PET-FDG en la estratificación del paciente con cáncer del pulmón mejora la supervivencia de estos pacientes que son sometidos a tratamiento curativo, evitando así tratamientos agresivos en pacientes que no se beneficiarían de ellos al tener lesiones metastásicas.

Linfoma No-Hodgkin y Enfermedad de Hodgkin

La PET-FDG tiene la capacidad de diferenciar fibrosis de enfermedad residual, evaluar la respuesta al tratamiento elegido y diagnosticar recurrencias. Este método tiene una eficacia diagnóstica excelente (96%) y superior a la TC en el estadiamiento inicial de pacientes con linfoma no-Hodgkin y enfermedad de Hodgkin [14,15]. Otros estudios han demostrado muy buenos resultados con la PET-FDG para diagnóstico de comprometimiento extranodal y envolvimiento de la médula ósea [16,17]. El valor de la PET-FDG para la evaluación del tratamiento también está bien establecido por estudios que han demostrado resultados superiores a la TC [18,19]. Zinzani y colaboradores demostraron que la evaluación del tratamiento con la PET-FDG posibilita cambiar el estadiamiento de pacientes en aproximadamiente 70% del total [20]. Su valor pronóstico está también documentado en estudios iniciales que reportan que este método puede predecir la respuesta al tratamiento después de 2 o 3 sesiones de quimioterapia [21,22].

Cáncer de cabeza y cuello.

La mayoría de los tumores de cabeza y cuello son carcinomas epidermoides. La enfermedad se disemina localmente y hacia linfonodos regionales. Las metástasis a distancia son poco comunes en este tipo de cáncer.

Para el estadiamiento de linfonodos, la sensibilidad de la PET-FDG oscila entre el 72% y el 91%, con una especificidad entre 82% y 100% [23,24]. Varios estudios reportan que los resultados de la PET-FDG son equivalentes o superiores a la TC, resonancia magnética o ultrasonido. En pacientes ya tratados con cirurgía y radioterapia, la PET-FDG es significamente superior a la TC y la resonancia magnética en detectar recurrencia tumoral, presentando una sensibilidad entre 80% y 96% y una especificidad entre 81% y 100% [25,26].

Cáncer del Tracto Gastrointestinal

La PET-FDG no es el principal método de diagnóstico primario y de estadiamiento del cáncer colorectal, pero su uso está aumentando. Esta técnica tiene una inmensa utilidad en la evaluación pre-operatoria de metástasis hepáticas y puede detectar metástasis en linfonodos y afectación peritoneal con resultados superiores a la TC [27,28,29,30]. También es útil en la diferenciación del carcinoma pancreático de la pancreatitis crónica y en la evaluación del cáncer de esófago (Figura 4).

La tasa de recurrencia del cáncer de esófago después de tratamiento quirúrgico y con de radio y quimioterapia, es alta. No se ha probado que la PET-FDG sea superior a la TC en el diagnóstico de recurrencia local, pero si para metástasis a distancia. Esta diferencia puede permitir la selección correcta de pacientes que serán enviados para cirugía curativa [23].

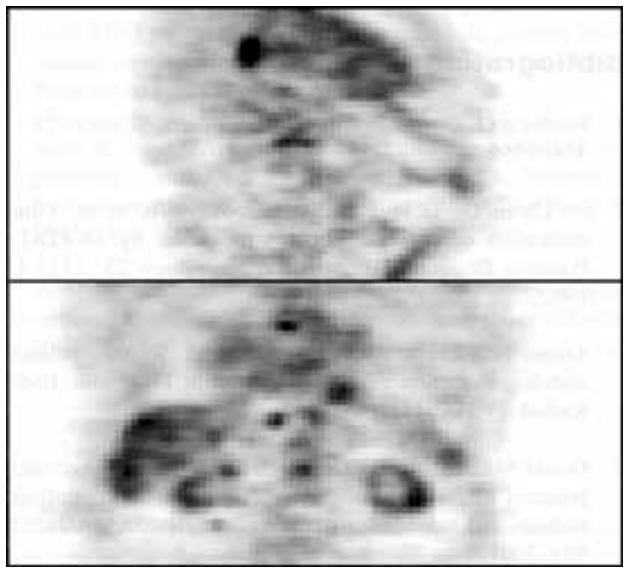

Figura 4.

Estas imágenes muestran los cortes sagital y coronal de un estudio de PET-FDG de un paciente con cáncer esofágico (flecha) con multiples metástasis nodales y hepáticas.

Melanoma

La incidencia de melanoma está aumentando (31). La extensión vertical de este tumor tiene importancia diagnóstica. Un indice de Breslow menor de 0.76 mm es un muy buen indicador pronóstico, al contrario un índice mayor de 4mm, es un mal indicador pronóstico. Las lesiones intermediarias (entre 0.76 y 4mm) son evaluadas con la detección del linfonodo centinela. Lesiones con extensión vertical mayor de 1.5mm tienen más chance de metástasis a distancia y se benefician de un estudio con PET-FDG.

Recientemente, dos estudios analizaron los datos que existen en la literatura sobre el uso de la PET-FDG en pacientes con melanoma. Mijnhout y Schwimmer encontraron una sensibilidad de 78% y 92% y especificidad de 88% y 90%, respectivamente. Los mejores resultados con este método fueron encontrados para los estudios de cuerpo entero, y no para metástasis nodales o micrometástasis. (32,33).

Cáncer de Tiroides

Varios estudios han demostrado la capacidad de la PET-FDG en detectar cáncer diferenciado de tiroides (23). También existen referencias sobre la utilidad de esta técnica en la evaluación de pacientes con niveles elevados de tiroglobulina y centellografías negativas con Iodo 131 (34,35).

Cáncer de Mama

La sensibilidad de la PET-FDG en diagnosticar tumores en la mama está entre 64% y 100% y su especificidad entre 84% y 100% (36,37). Como el valor predictivo de la PET con FDG para cáncer de mama es superior a 96%, cualquier lesión en la mama con actividad elevada de FDG es altamente sospechosa y debe de ser estudiada mediante biopsia. Los resultados de la PET - FDG en el nódulo de mama es variable. Los resultados para detección de metástasis distantes son buenos, pero el impacto en la conducta del paciente todavía necesita esclarecimiento (38).

Bibliografía

1. Warburg O. On the origin of cancer cells. Science123: 309-314, 1956.

2. Di Chiro G, Dela Paz RL, Brooks RA, et al. Glucose utilization of cerebral gliomas measured by 18-FDG and Positron Emission Tomography. Neurology 23: 1323-1329, 1982.

3. Gupta NC, Frank AR, Dewan ? et al. Solitary pulmonary nodules: detection of malignancy with PET with 18-FDG. Radiology 184: 441-444, 1992.

4. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, et al. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. JAMA 285: 914-924, 2001.

5. Coleman RE. PET in lung cancer. J Nuc Med 40(5): 814-20, 1999.

6. Duhaylongsod FG, Lowe EJ, Patz EF, et al. Detection of primary and recurrent lung cancer by means of FDG-PET. J Thorac Cardiovasc Surg 110 130-139, 1995.

7. Higashi K, Ueda Y, Seki H, et al. Fluorine-18-FDG PET imaging is negative in bronchioloalveolar lung carcinoma. J Nuc Med 39(6): 1016-20, 1998.

8. Bakheet SM, Powe J, Ezzat A, et al. F-18-FDG uptake in tuberculosis. Clinical Nuclear Medicine 23(11): 739-42, 1998.

9. Ahuja V, Coleman RE, Herndon J, et al. The prognostic significance of fluordeoxyglucose positron emission tomography imaging for patients with nonsmall cell lung carcinoma. Cancer 83 (5): 918-924, 1998.

10. Saunders CA, Dussek JE, O'Doherty MJ, at al. Evaluation of fluorine-18-fluordeoxyglucose whole body positron emission tomography imaging in the staging of lung cancer. Annals of Thoracic Surgery 67(3): 790-797, 1999.

11. Bury T, Dowlate A, Corhay JL, et al. Whole body 18-FDG imaging in the staging of the non small cell lung cancer. Eur Resp J 2529-2534, 1997.

12. Hicks RJ, Kalff V, Mac manus MP, et al. Fluorine-18 fluordeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) provides high impact and powerful prognostic stratification in staging new diagnosed non-small cell lung cancer. J Nucl Med 42: 1596-1604, 2001.

13. Boland GW, Goldberg MA, Lee MJ, et al. Indeterminate adrenal mass in patients with cancer: evaluation at PET with 2-(F-18)-fluoro-deoxy-D-glucose. Radiology 194: 131-134, 1995.

14. Hueltenschmidt B, Sautter-Bihl ML, Lang O, et al. Whole body positron emission yomography in the treatment of Hodgkin disease. Cancer 91: 302-310, 2001.

15. Buchmann I, Reinhardt M, Elsner K, et al. 2-(fluorine-18) fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the detection and staging of malignant lynphoma. A biecenter trial. Cancer 91: 889-899, 2001.

16. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, et al. Lynphoma: Role of whole-body 2-deoxy-2-(F-18) fluoro-D-glucose (FDG) PET in nodal staging. Radiology 203: 795-800, 1997.

17. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, et al. Extranodal malignant lymphoma: detection with FDG PET versus CT. Radiology 206: 475-481, 1998.

18. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluordeoxyglucose for postreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. Blood 94: 429-433, 1999.

19. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. Prognostic value of positron emission tomography (PET) with fluorine-18-fluordeoxyglucose (18F-FDG) after fist-line chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: Is 18F FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods? J Clin Oncol 19: 414-419, 2001.

20. Zinzani PL, Magagnoli M, Chierichetti F, et al. The role of positron emission tomography (PET) in the management of lymphoma patients. Ann Oncol 10: 1181-1184, 1999.

21. Romer W, Hanauske AR, Ziegler S, et al. Positron emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma: assessment of chemotherapy with fluordeoxyglucose. Blood 91: 4464-4471, 1998.

22. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, et al. Persistent tumor 18-F-FDG uptake after a few cycles of polychemotherapy is predictive of treatment failure in non-Hodgkin's lymphoma. Haematologica 85: 613-618, 2000.

23. Hustinx R, Benard F, Alavi A. Whole-body FDG-PET imaging in the management of patients with cancer. Semin Nucl Med 32: 35-46, 2002.

24. Adams S, Baum RP, Stuckensen T, et al. Prospective comparison of 18F-FDG PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer. Eur J Nucl Med 25: 1255-1260, 1998.

25. Anzai Y, Carroll WR, Quint DJ, et al. Recurrence of head and neck cancer after surgery or irradiation: prospective comparison of 2-deoxy-2-(F-18)fluoro-D-glucose PET and MR imaging diagnoses. Radiology 200: 135-141, 1996.

26. Li P, Zhuang H, Mozley PD, et al. Evaluation of recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck with FDG positron emission tomography. Clin Nucl Med 26: 131-135, 2001.

27. Huebner RH, Park KC, Shepherd JE, et al. A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. J Nucl Med 41: 1177-1189, 2000.

28. Staib L, Schirrmeister H, Reske SN, et al. Is (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in recurrent colorectal cancer a contribution to surgical decision making? Am J Surg 180: 1-5, 2000.

29. Fong Y, Saldinger PF, Akhurst T, et al. Utility of 18F-FDG positron emission tomography scanning on selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases. Am J Surg 178: 282-287, 1999.

30. Strasberg SM, Dehdashti F, Siegel BA, et al. Survival of patients evaluated by FDG-PET before hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma: a prospective database study. Ann Surg 233: 293-299, 2001.

31. Prichard RS, Hill AD, Skehan SJ, et al. Positron emission tomography for staging and management of malignant melanoma. British Journal of Surgery 89: 389-396, 2002.

32. Mijnhout GS, Hoekstra OS, Van Tulder MW, et al. Systematic review of the diagnostic accuracy of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in melanoma patients. Cancer 91: 1530-1542, 2001.

33. Schwimmer J, Essner R, Patel A, et al. A review of the literature for whole-body FDG PET in the management of patients with melanoma. Quart J Nucl Med 44: 153-167, 2000.

34. Chung JK, So Y, Lee JS, et al. Value of FDG PET in papillary thyroid carcinoma with negative 131I whole-body scan. J Nucl Med 40: 986-992, 1999.

35. Schluter B, Bohuslavizki KH, Beyer W, et al. Impact of FDG PET on patients with differentiated thyroid cancer who present with elevated thyroglobulin and negative 131I scan. J Nucl Med 42:71-76, 2001.

36. Scheidhauer K, Scharl A, Pietrzyk U, et al. Qualitative (18F)FDG positron emission tomography in primary breast cancer: clinical relevance and practicability. Eur J Nucl Med 23: 618-623, 1996.

37. Avril N, Rose CA, Schelling M, et al. Breast imaging with positron emission tomography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose: use and limitations. J Clin Oncol 18: 3495-3502, 2000.

38. Wahl RL. Current status of PET in breast cancer imaging, staging, and therapy. Semin Roentgenology 36: 250-260, 2001.