

## Tomografía por emisión de positrones (PET) en oncología clínica (Parte II)

A CABRERA VILLEGAS\*, C GÁMEZ CENZANO\*\*, J C MARTÍN URRETA\*\*\*

\*Servicio de Medicina Nuclear. Unidad PET. Clínica Vicente San Sebastián. Bilbao. \*\*Centro Andaluz de Diagnóstico PET. Málaga. \*\*\*Servicio de Medicina Nuclear. Clínica Vicente San Sebastián. Bilbao.

### INTRODUCCIÓN

La tipificación de la lesión orgánica subyacente a una determinada sintomatología clínica es el primer paso en la elección de la estrategia terapéutica más adecuada. En el caso de los procesos tumorales, donde es imprescindible el diagnóstico precoz como única forma de establecer una terapia con intención curativa, se hace necesario la evaluación de los parámetros que más precozmente sufren alteraciones. En este sentido, las funciones celulares, y por consiguiente el soporte vital de la célula, dependen primariamente del metabolismo. De ahí que los cambios iniciales en el proceso de malignización celular se produzcan a nivel bioquímico y molecular.

La tomografía por emisión de positrones (PET), como técnica de diagnóstico por imagen que pone de manifiesto cambios en la actividad metabólica tisular, se adelanta a otras exploraciones en el estudio de una gran variedad de procesos oncológicos. Los altos valores predictivo negativo y positivo de la técnica, así como la capacidad de rastreo corporal hacen de la PET un método de exploración idóneo para el diagnóstico de malignidad de lesiones estructurales, estadificación inicial del proceso tumoral, monitorización de la respuesta al tratamiento de quimioterapia, valoración de enfermedad residual al finalizar el esquema terapéutico estándar, así como para el diagnóstico de recidiva y reestadificación.

Debido a la creciente y continua aparición de nuevas aplicaciones clínicas de la PET en el campo de la oncología, parece lógico centrar esta revisión en los

tumores de los que se tiene mayor experiencia con esta técnica y de los que más se ha publicado. Además, no se debe perder de vista los objetivos que debe cumplir una revisión de formación continuada y que en ningún caso debe estar limitada a las indicaciones financiadas por la administración pública o las compañías aseguradoras. Para una mejor comprensión de las aportaciones de la PET es imprescindible conocer la problemática clínica de cada tumor y la incertidumbre asociada a cada situación concreta, por lo que se ha considerado importante abordar aspectos de oncología clínica en cada apartado y la información que podemos esperar de la PET para reducir esa incertidumbre y definir el manejo del paciente.

### CÁNCER DE PULMÓN

El cáncer de pulmón (CP) es la neoplasia más frecuente entre los varones y es la primera causa de muerte por cáncer en países industrializados. La tasa de supervivencia global a los 5 años es menor del 5% y casi no se ha modificado en las últimas décadas a pesar de la intensificación de algunos tratamientos. El CP se presenta a menudo como un nódulo pulmonar solitario (NPS) y es un hallazgo casual en evaluaciones preoperatorias o chequeos médicos rutinarios. Tradicionalmente, se ha empleado el término de NPS para definir cualquier lesión pulmonar de carácter focal, aunque en sentido estricto se debería emplear el término para aquellas lesiones circunscritas al parénquima pulmonar, con un tamaño máximo comprendido entre 3-4 cm y completamente rodeado de parénquima pulmonar. Por el contrario, se hablaría de masa pulmonar cuando la lesión sea mayor de 4 cm. En general, los NPS son asintomáticos y más de la mitad de ellos son benignos<sup>1</sup>. Las masas presentan más frecuentemente síntomas clínicos y la probabilidad de malignidad es mayor. La valoración de

#### Correspondencia:

A CABRERA VILLEGAS  
Servicio de Medicina Nuclear (Unidad PET)  
Rafaela Ibarra, 25  
48014 Bilbao

la naturaleza de estas lesiones es imprescindible para diagnosticar un CP y se debe realizar antes de tomar cualquier decisión terapéutica. A pesar de los avances experimentados por las técnicas convencionales de diagnóstico por imagen, particularmente con la aparición de nuevas generaciones de Tomografía Axial Computerizada (TC), una gran proporción de NPS sigue siendo de características indeterminadas. Los parámetros evaluados por estas técnicas, para definir el carácter maligno del nódulo, incluyen el tamaño de la lesión, la existencia y el tipo de calcificaciones presentes en su interior, la morfología y aspecto de los márgenes, así como el grosor de las paredes en la lesión cavitada y el ritmo de crecimiento. Aunque estos criterios son válidos para determinar la probabilidad de malignidad, adolecen de una baja especificidad que conducen a la utilización de procedimientos invasivos que corroboren los resultados de la imagen mediante estudio histopatológico.

La citología de esputo es una técnica fácil de realizar y su rentabilidad diagnóstica alcanza el 80% en tumores centrales, aunque desciende por debajo del 20% en lesiones de localización periférica o de pequeño tamaño<sup>2</sup>. La proporción de falsos positivos se sitúa entre el 1%-3% y son debido fundamentalmente a los cambios citopáticos producidos por ciertas infecciones virales. La Punción Aspiración por Aguja Fina (PAAF) se reserva para lesiones periféricas y presenta un rendimiento diagnóstico del 95% en estos casos, aunque un resultado no concluyente o indeterminado no descarta totalmente la existencia de malignidad. La fibrobroncoscopia tiene utilidad en tumores que presentan un gran componente exfoliativo y los de localización central con crecimiento endoluminal.

La caracterización de nódulos o lesiones pulmonares mediante PET-FDG ha sido una de las primeras aplicaciones de esta técnica que se encuentra ampliamente aceptada hoy en día. Muchos estudios clínicos han evaluado la utilidad de la PET en el diagnóstico de malignidad de lesiones pulmonares, habiéndose publicado unos valores de sensibilidad y especificidad uniformemente elevados, tanto mediante análisis visual como mediante la obtención del SUV<sup>3</sup>. Como criterio de malignidad para el análisis visual se valora la intensidad de captación del foco en función del fondo vascular del mediastino, considerándose como positivo todo depósito bien definido y con una captación claramente superior al patrón de referencia (Fig. 1). Los trabajos publicados establecen diferencias estadísticamente significativas entre el va-

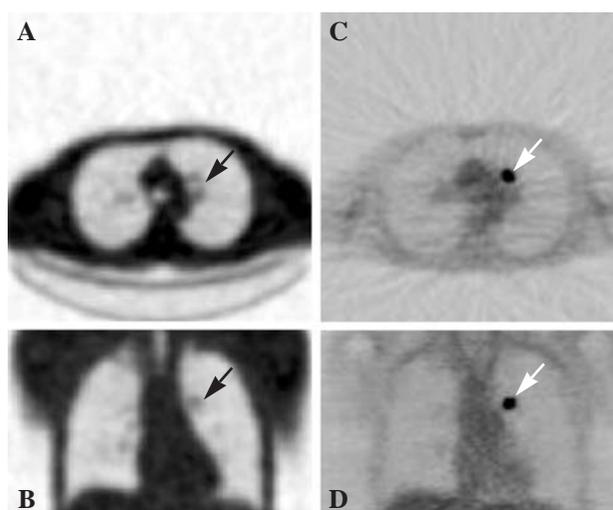


FIG. 1.—Cortes axial y coronal (A y B) del mapa de atenuación del tórax de un paciente con Nódulo Pulmonar Solitario, mostrando un área redondeada de diferente atenuación que el tejido pulmonar en la cara medial del lóbulo superior del pulmón izquierdo (flechas) y congruente con la localización de la lesión conocida. Dicho nódulo presentaba una gran captación de FDG (SUV: 7.6) y en las imágenes de emisión axial y coronal (C y D) corregidas por atenuación se mostraba como hipercaptante (flechas). La lesión resultó corresponder a un Adenocarcinoma.

lor medio del SUV que presentan las lesiones malignas y los procesos benignos<sup>4</sup>. Otros estudios se han llevado a cabo con el objetivo de establecer valores umbrales de SUV que permitan diferenciar ambos tipos de lesiones con un buen compromiso entre sensibilidad y especificidad. En un estudio prospectivo sobre 89 pacientes con NPS, que habían sido etiquetados de naturaleza indeterminada mediante las exploraciones morfológicas, se constató una sensibilidad y una especificidad del 92% y 90%, respectivamente cuando se consideraba un valor de SUV de 2,5 como índice discriminativo<sup>5</sup>. Cuando las imágenes se analizaban visualmente la sensibilidad alcanzaba el 98% y la especificidad disminuía hasta el 69%, aunque este resultado no mostraba diferencias significativas en comparación con el análisis mediante SUV. Cuando se comparaban estos mismos datos referidos a nódulos menores de 1,5 cm, la sensibilidad mediante análisis de SUV disminuía peligrosamente aunque la valoración visual seguía detectando el 100% de las lesiones malignas. En este trabajo se recomienda utilizar un SUV de 2,5 como valor umbral para el diagnóstico de malignidad y valorar el estudio mediante análisis visual cuando se trate de nódulos pequeños (menores de 1,5 cm), debido a la influencia del efecto parcial de volumen en

la valoración semicuantitativa de estas lesiones. En un reciente meta-análisis publicado sobre la precisión de la PET-FDG en el diagnóstico de malignidad del NPS, se han estudiado los resultados de más de 40 trabajos publicados en la literatura durante la última década<sup>6</sup>. En el estudio se incluyen 1.474 lesiones pulmonares focales y se publican unos valores de sensibilidad y especificidad de 96,8% y 77,8%, respectivamente. Además, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la precisión diagnóstica al comparar la interpretación del estudio PET mediante análisis cualitativo o métodos semicuantitativos.

**Punto clave 1**

*Un valor de SUV de 2,5 establece un diagnóstico de malignidad en el NPS con un buen compromiso entre sensibilidad y especificidad, aunque el análisis visual puede ser más sensible en lesiones menores de 1,5 cm.*

Como en toda técnica de diagnóstico por imagen se han descrito casos de falsos negativos y falsos positivos con PET-FDG. Los primeros agrupan lesiones de pequeño tamaño (< 1 cm)<sup>7</sup> y especialmente las localizadas en lóbulos inferiores que pueden quedar desdibujadas por los movimientos respiratorios, casos aislados de adenocarcinoma bronquioloalveolar<sup>8</sup>, liposarcomas<sup>9</sup> y tumor carcinoide<sup>10</sup>. Estos casos están justificados por la limitación de la resolución del tomógrafo o por la escasa acumulación de FDG en lesiones tumorales con una escasa actividad mitótica, poco potencial proliferativo y un prolongado tiempo de duplicación. Por el contrario, los falsos positivos son debidos principalmente a procesos infecciosos o inflamatorios tales como abscesos, granulomas, tuberculosis activa, neumonía, etc.<sup>11</sup>.

Un aspecto importante del valor de la PET en la valoración de NPS es su alto valor predictivo negativo, aportando una estimación precisa en cuanto a la probabilidad de malignidad. Gould y cols.<sup>12</sup> valoraron mediante análisis bayesiano la probabilidad de malignidad de una lesión pulmonar según el resultado de la PET-FDG frente al resto de criterios standard como la edad del paciente, el tamaño y morfología del nódulo y la presencia o ausencia de calcificaciones. En este estudio se constató que el resultado de la PET, por sí sola, es mejor predictor de malignidad que el conjunto de las variables consideradas convencionalmente. La probabilidad de un falso negativo en pacientes mayores de 60 años se sitúa alrededor

del 5% y el retraso en el diagnóstico en estos pacientes con PET negativo no parece influir de forma adversa en el pronóstico de la enfermedad, siendo la estrategia habitual en lugares donde no se dispone de la tecnología PET<sup>13</sup>. Partiendo de estas premisas y teniendo en cuenta que alrededor del 50% de los NPS indeterminados presentan una histología benigna, una de las primeras consecuencias de la incorporación de la PET al algoritmo diagnóstico tradicional del NPS sería la disminución del número de procedimientos invasivos necesarios para llegar al diagnóstico de la lesión, al tiempo que se evitaría la morbilidad y se reducirían costes del diagnóstico en un gran porcentaje de casos<sup>14</sup>.

El principal factor pronóstico de los pacientes con CP es la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico inicial, lo que condiciona a su vez la actitud terapéutica. La probabilidad de supervivencia a los 5 años de pacientes con estadio I (enfermedad localizada en la lesión primaria) es del 60-80%, este porcentaje desciende al 25-50% cuando existe afectación ganglionar hiliar ipsilateral y al 10-40% cuando se afectan los ganglios mediastínicos ipsilaterales. Sólo el 5% de pacientes sobreviven más de 5 años cuando existe metástasis ganglionares en mediastino contralateral o metástasis a distancia. Por tanto, la supervivencia en el cáncer no-microcítico de pulmón depende de la posibilidad de resear quirúrgicamente la enfermedad, desestimándose para cirugía los pacientes con afectación ganglionar de mediastino contralateral y regiones supraclaviculares, así como los que presentan afectación a distancia.

La TC es la técnica empleada para la estadificación de estos pacientes, aportando una valiosa información sobre el tamaño de la lesión primaria y su invasividad local que no puede ser determinado con PET. Sin embargo, la sensibilidad y especificidad para la estadificación del mediastino es del 67% y 73%, respectivamente<sup>15</sup>. Estos valores no extrañan si se tiene en cuenta el criterio utilizado para positividad que está basado únicamente en el tamaño. De este modo, un ganglio mayor de 1 cm se considera como metastásico. Pero el simple tamaño anatómico no puede relacionarse directamente con la presencia o ausencia de tumor. Así por ejemplo, se ha encontrado que hasta un 40% de los ganglios extirpados con un tamaño entre 2-4 cm y que eran considerados metastásicos, no contenían tumor<sup>16</sup>.

Todos los trabajos realizados con PET para la estadificación del CP se han centrado en el cáncer no-

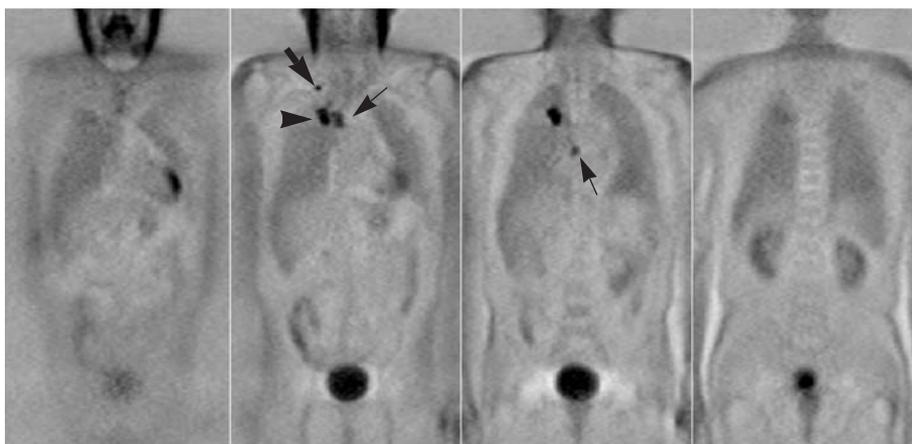


FIG. 2.—Cortes coronales de un paciente con un cáncer no-microcítico de pulmón derecho correspondiente al foco hipermetabólico (cabeza de flecha) y adenopatías hiliares e infracarinales (flechas finas). El estudio también mostró un pequeño depósito patológico en la región supraclavicular derecha, congruente con una afectación ganglionar metastásica (flecha gruesa). La detección de un foco supraclavicular congruente con afectación ganglionar a dicho nivel contraindica cualquier intento quirúrgico de la enfermedad.

microcítico como criterio de operabilidad (Fig. 2). El cáncer microcítico de pulmón (CPM) o carcinoma de células pequeñas, tiene una presentación clínica más agresiva: el 60% de los pacientes presentan metástasis al diagnóstico, cifra que se eleva al 96% en la necropsia, además el hecho confirmado de que su supervivencia no se beneficia del tratamiento quirúr-

gico, obliga a considerar al CPM como una enfermedad sistémica de entrada, siendo la quimioterapia la base de su tratamiento<sup>17</sup>.

Los datos disponibles en la literatura revelan que la PET-FDG es considerablemente más exacta que la TC para la estadificación del mediastino en pacientes con cáncer no-microcítico de pulmón, con unos

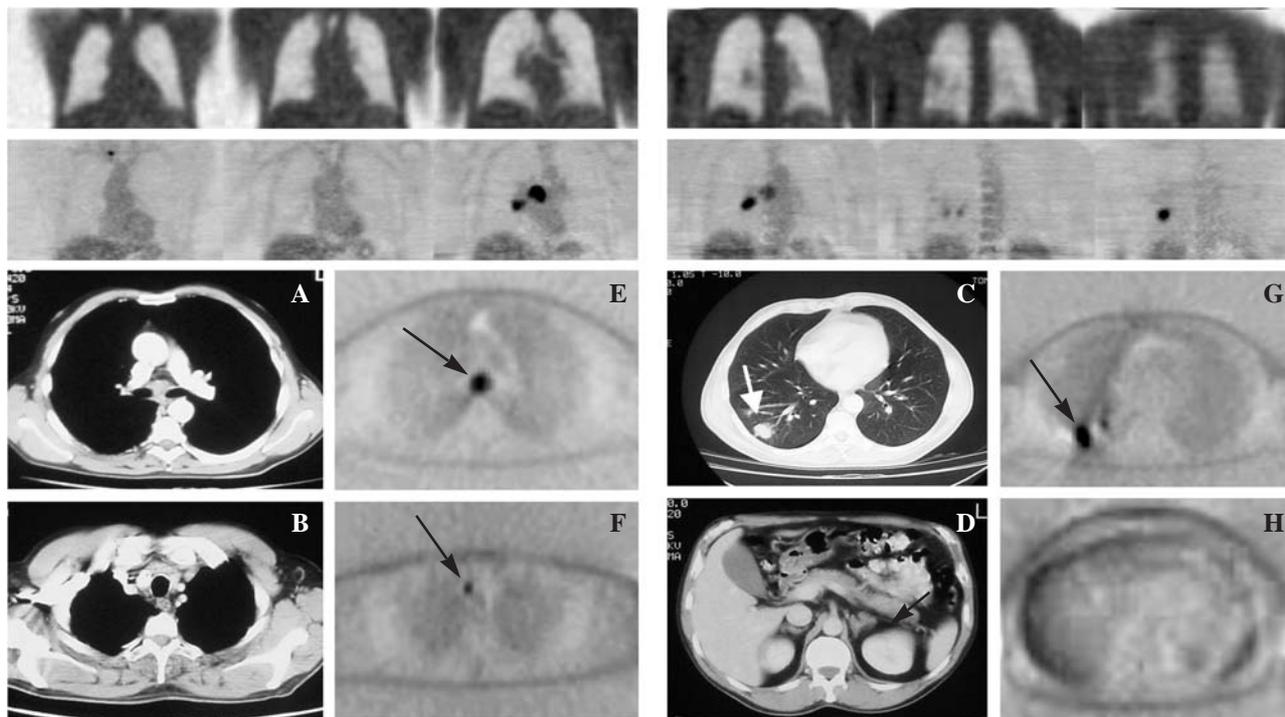


FIG. 3.—Paciente con cáncer no-microcítico de pulmón en la región posterior del lóbulo inferior en el pulmón derecho detectado por TC (C), presentando además una gran adenopatía infracarinal (A) y una suprarrenal izquierda aumentada de tamaño (D). El estudio PET-FDG confirmó el carácter maligno de la lesión, mostrando un foco hipermetabólico en el pulmón derecho (G), junto con otro depósito infracarinal (E). En cambio, no se encontró alteración en la distribución de la captación en la fosa suprarrenal izquierda (H) y sí un foco adicional en la región para-traqueal derecha alta (F), sugestivo de afectación ganglionar adicional. Nótese la importancia de valorar el estudio de emisión junto con el mapa de atenuación (series de cortes coronales superiores de la figura) para localizar topográficamente la localización de los focos hipercaptantes.

valores de sensibilidad y especificidad del 79% y 91% en comparación con el 62% y 73%, respectivamente que presenta la TC<sup>18</sup>. En el trabajo de Pieterman y cols.<sup>19</sup> se valoraron 102 pacientes mediante TC y PET-FDG para la estadificación mediastínica con confirmación anatomopatológica. Quizá lo más significativo de los resultados fue que la PET detectó correctamente 7 de los 8 casos falsos negativos para afectación ganglionar mediante TC. Los valores predictivo positivo y negativo para la PET-FDG encontrados en este estudio eran de 74% y 95%, respectivamente. Otros autores<sup>20</sup> han publicado una mejora de los valores predictivos positivos cuando se utiliza el análisis del SUV en la valoración de los focos mediastínicos, asumiendo un valor umbral de 4,4 para discriminar la afectación ganglionar. Sin embargo, la valoración semicuantitativa puede resultar problemática cuando se trata de focos con un tamaño menor o igual a un centímetro ya que son causa de diagnósticos falsos negativos mediante este método. En general, estos falsos negativos se han descrito en ganglios de tamaño normal o hiperplasiados que contienen sólo enfermedad microscópica<sup>21</sup>. Los falsos positivos se han descrito en hiperplasias reactivas ganglionares<sup>22</sup>, en ganglios granulomatosos<sup>23</sup> o que contienen nódulos antracóticos<sup>24</sup>. Por tanto, la especificidad de la PET-FDG se encuentra influenciada por la prevalencia de enfermedad granulomatosa existente en la población estudiada<sup>25</sup>. Una limitación inherente a la imagen metabólica de la PET es su falta de resolución anatómica, especialmente para distinguir una afectación hiliar de una mediastínica en la región traqueobronquial derecha y subaórtica, así como para detectar focos ganglionares próximos a la lesión primaria cuando ésta se encuentra localizada en la cara hiliar del parénquima pulmonar. Por estos motivos, se aconseja la interpretación la PET en combinación con la TC<sup>26</sup> y confirmar los resultados por mediastinoscopia en casos no concluyentes con PET o cuando existen discordancias entre ambas técnicas<sup>27</sup>.

Un aspecto importante es que la PET es una técnica de rastreo que permite explorar la totalidad del cuerpo y contribuye a la estadificación global de estos pacientes confirmando o descartando afectación a distancia (Fig. 3). Aunque se ha apuntado que por encima del 60% de los pacientes con cáncer no-microcítico de pulmón desarrollarán metástasis adrenales durante su evolución, la gran mayoría de masas encontradas en esta localización en el momento del diagnóstico inicial corresponden a lesiones benignas.

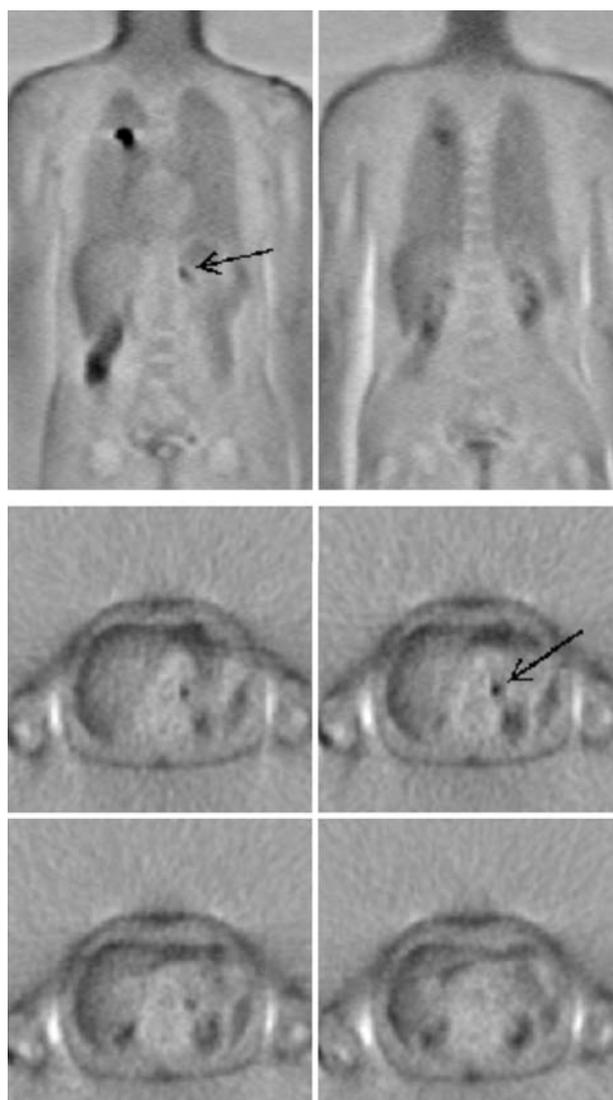


FIG. 4.—Paciente que fue remitido para estadificación de un cáncer no-microcítico de pulmón, encontrándose en el estudio PET-FDG un foco hipermetabólico en el pulmón derecho congruente con la lesión conocida y un depósito patológico en la fosa suprarenal izquierda sugestivo de afectación a distancia y que fue confirmado mediante punción-biopsia.

Erasmus y cols.<sup>28</sup> estudiaron 37 pacientes con CP que presentaban un total de 33 masas adrenales. La PET mostró una sensibilidad de 100% y una especificidad del 80% para el diagnóstico de malignidad en lesiones de 1 a 9 cm de diámetro. Bury y cols.<sup>29</sup> realizaron un estudio prospectivo sobre 109 pacientes donde analizaron el valor de la PET en la estadificación del CP. La sensibilidad para la detección de metástasis a distancia fue del 100%. A pesar de todo, se han descrito falsos positivos en los resultados publicados, por lo que ante la existencia de focos anormales de cap-

tación extratorácicos se aconseja la confirmación mediante otros procedimientos diagnósticos, de forma que no se excluya a estos pacientes de una cirugía curativa basado únicamente en el resultado de la PET. Al contrario, esta máxima también se debe considerar para casos poco probables de presentar afectación a distancia en los que la PET muestra focos extratorácicos<sup>30</sup> (Fig. 4).

## LINFOMAS

Los linfomas son neoplasias del sistema linfoide que asientan preferentemente en los ganglios linfáticos y que constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades definidas por aspectos morfológicos, inmunofenotípicos y genotípicos. Además, presentan rasgos diferenciales desde el punto de vista epidemiológico, etiológico, clínico y biológico. Hoy en día, se consideran potencialmente curables en más del 75% de los casos gracias a los nuevos regímenes de tratamiento de radio y/o poliquimioterapia.

La enfermedad de Hodgkin (EH) se caracteriza por la existencia de una masa tumoral formada por células inflamatorias entre las que se encuentran células malignas (células de Reed-Sternberg). Presenta un patrón de diseminación centrípeto o por continuidad y la afectación extraganglionar es infrecuente. Una vez que se ha establecido el diagnóstico es esencial la correcta estadificación del proceso para la planificación del tratamiento, siendo de menor valor el tipo histológico. El tratamiento se basa en la radioterapia externa (RTE),

con o sin quimioterapia adyuvante, cuando la enfermedad se encuentra limitada a uno o más territorios ganglionares, con o sin afectación extralinfática, pero confinada a un sólo lado del diafragma. En caso de estadios avanzados (afectación ganglionar a ambos lados del diafragma o extraganglionar extensa) el tratamiento se basa en la poliquimioterapia.

Los linfomas No-Hodgkin (LNH) tienen su origen en células B o T y asientan en ganglios de una o más cadenas linfáticas pero raramente comprometen a todo el territorio. La afectación extralinfática es mucho más frecuente que en la EH. El diagnóstico y la estadificación se realiza de forma similar a la EH; sin embargo, el análisis del subtipo histológico es esencial, ya que el tratamiento depende más de la histología que de la extensión de la enfermedad. La diferenciación de los LNH se basa en el grado de malignidad. Esta distinción según el grado de malignidad tiene su importancia en cuanto la capacidad de la PET-FDG para la detección de tejido tumoral. Se ha constatado una relación directa entre el grado de malignidad y captación de FDG, con la consiguiente escasa rentabilidad diagnóstica para los linfomas indolentes o de bajo grado.

El diagnóstico definitivo de malignidad en ambos tipos de linfomas se basa en la interpretación metódica de la preparación obtenida sobre el tejido biopsiado. La imagen metabólica de PET-FDG posee escaso valor de cara a establecer el diagnóstico de malignidad en el momento inicial del proceso. De hecho, se han descrito resultados falsos positivos en casos de adenopatías benignas reactivas y procesos inflamatorios del tipo de sarcoidosis; además, no se ha

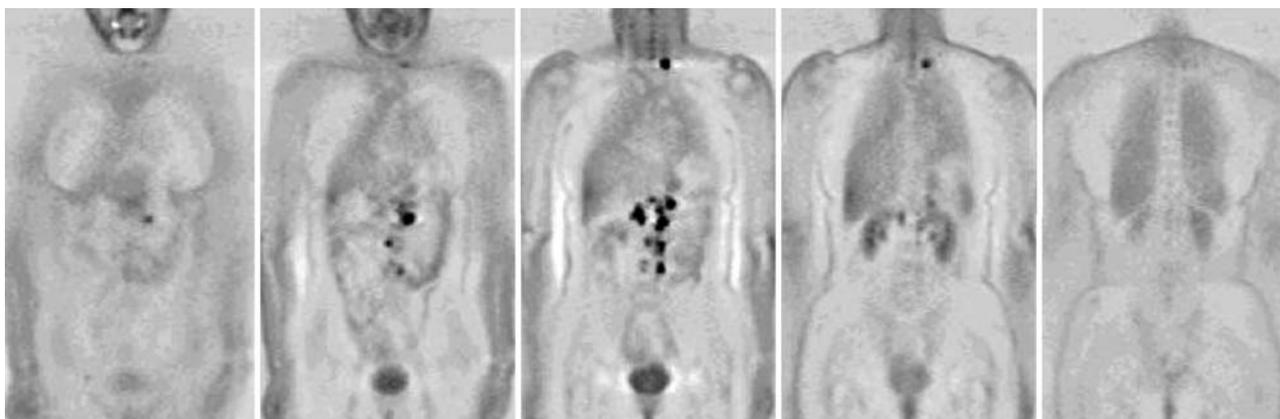


FIG. 5.—Mujer de 50 años que presentaba múltiples adenopatías retroperitoneales en un TC realizado por lumbalgia. El estudio PET con FDG mostraba varios focos hipermetabólicos a lo largo de ambas regiones paralumbares, más abundantes en el lado izquierdo, junto con otro foco solitario en la región medial del área supraclavicular izquierda. La PET permitió localizar un foco accesible para la biopsia que resultó corresponder a un proceso linfoproliferativo.

**Tabla I**  
ÍNDICES DISCRIMINATIVOS (SUV) ENTRE LINFOMAS DE ALTO Y BAJO GRADO

	SUV	
	Alto Grado	Bajo Grado
Lapela y cols. (33)	17,2 ± 8,2	8,7 ± 5,6
Rodríguez y cols (34)	11,8 ± 4,7	6,4 ± 5,3

encontrado diferencias en la captación de FDG que permita discriminar entre EH y LNH. La indicación de la PET en el momento de la valoración inicial se puede establecer de cara a definir el lugar más accesible a la biopsia cuando el paciente presenta una clínica sospechosa y aparecen adenopatías de tamaño limítrofe o una masa de difícil acceso para la obtención de material histológico (Fig. 5). La existencia de ganglios reactivos inflamatorios dificulta la interpretación de estudios PET en el caso de linfomas en particular y para la valoración de procesos oncológicos en general. En un intento de resolver esta problemática ya se han presentado algunos trabajos que utilizan otros trazadores como la  $^{18}\text{F}$ -Fluoroetil-Tirosina que no presenta captación en adenopatías inflamatorias<sup>31</sup>, siendo presumible que en un futuro próximo se encuentre generalizado su empleo para este tipo de estudios.

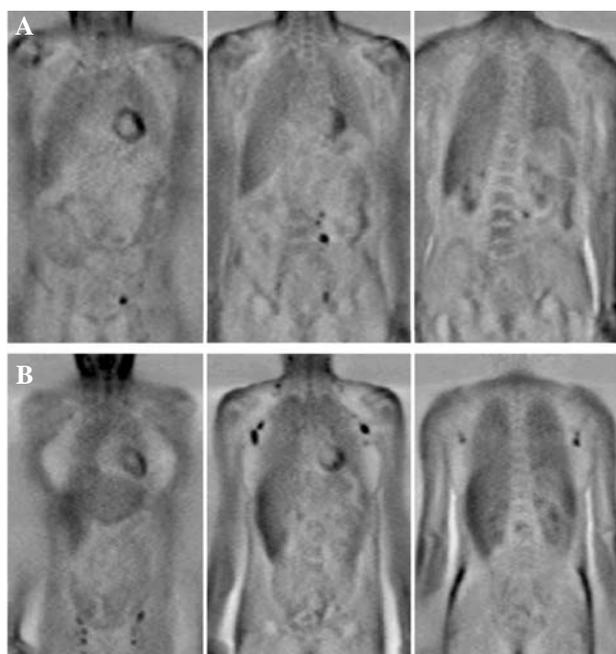


FIG. 6.—Cortes coronales seriados de estudios PET-FDG en dos pacientes diferentes, mostrando focos patológicos solamente a nivel infra-abdominal (A) y a ambos lados del diafragma (B).

De cara al pronóstico, sí se ha constatado una correlación entre el grado de captación de FDG y la actividad proliferativa de la célula. Okada y cols.<sup>32</sup> estudiaron un grupo de pacientes con LNH no tratados que fueron divididos en alto, intermedio y bajo grado de malignidad. En este estudio se encontró una correlación estadísticamente significativa entre el grado de captación de FDG y el número de células Ki-67+. La expresión de receptores Ki-67 se ha definido como factor pronóstico en estos pacientes. Se han obtenido similares resultados en otros estudios que correlacionaban el valor de SUV y el grado de malignidad, estableciéndose diferencias significativas entre ellos<sup>33,34</sup> (tabla I).

**Punto clave 2**

*Se ha constatado una relación directa entre la intensidad de captación de FDG y el grado de malignidad de los linfomas No-Hodgkin, así como con su pronóstico. Por otro lado, la PET-FDG no permite diferenciar entre linfoma tipo Hodgkin y No-Hodgkin.*

De cara a la estadificación, las técnicas de imagen deben resolver, principalmente en la EH, si la afectación se limita a un solo lado del diafragma (Estadio I/II) o si afecta a ambos lados (Estadio III/IV) (Fig. 6). La TC se fundamenta en la valorización de cambios morfológicos como el número, tamaño, localización o reacción periférica de los ganglios linfáticos, que son todos ellos aspectos inespecíficos en cuanto a una afectación linfomatosa. En contraposición, la gammagrafía con Citrato de  $^{67}\text{Ga}$  ( $^{67}\text{Ga}$ ) se ha venido utilizando como imagen funcional para la valorización complementaria a la TC de estos pacientes, habiéndose encontrado una sensibilidad claramente influenciada por la localización supra o infradiafragmática. El  $^{67}\text{Ga}$ , aunque útil como trazador de imagen funcional complementaria, presenta ciertas desventajas respecto a la FDG (Tabla II). En el

**Tabla II**  
CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES ENTRE LA GAMMAGRAFÍA CONVENCIONAL CON  $^{67}\text{GALIO}$  Y PET-FDG

	Galio	PET-FDG
Vm del trazador	78 h	110 mins
Dosis Equivalente/Exploración	44 mSv	10 mSv
Tiempo para la exploración	48-96 h	1,5 h
Calidad Imagen	Poco contrastada	Óptima
Detectabilidad	Menor	Alta
Cuantificación absoluta	No	Sí

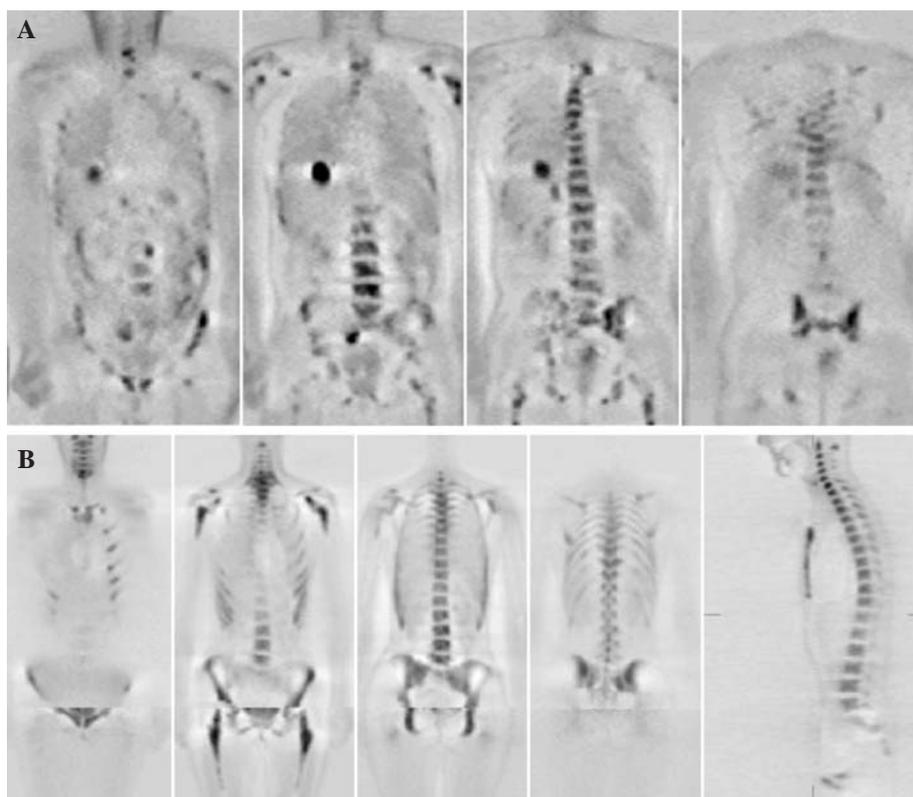


FIG. 7.—(A): Cortes coronales seriados de un estudio PET-FDG mostrando una captación irregularmente distribuida por estructuras óseas sugestivo de proceso infiltrativo secundario a un proceso linfoproliferativo. (B): Cortes coronales y sagital medio mostrando una intensa captación homogéneamente distribuida por estructuras óseas de esqueleto axial, sugestivo de hiperplasia de médula ósea.

ámbito clínico se han realizado estudios comparativos con los dos trazadores, constatándose la superioridad de la FDG tanto en estudios planares como con técnica de SPECT<sup>35-37</sup>. Otros radiofármacos emisores de positrones como la <sup>11</sup>C-Metionina tampoco parecen aportar muchas más ventajas que la FDG<sup>38</sup>, incluyendo la capacidad de discriminar entre LNH de alto y bajo grado y la relación entre grado de captación y pronóstico, por lo que se considera a la FDG el trazador de elección y con el que se tiene mayor experiencia para el estudio de este tipo de neoplasias.

Con fines de estadificación, la PET-FDG se ha mostrado con una rentabilidad diagnóstica similar a la TC para el diagnóstico de extensión ganglionar y hoy en día se deben considerar técnicas complementarias para este fin<sup>39,40</sup>, aunque se han publicado trabajos en los que la PET modificó el estadio de un II a un III en el 5% de los pacientes<sup>41</sup>. La PET puede sustituir a otros métodos invasivos como la laparotomía exploradora para la valoración de afectación esplénica y hepática<sup>42</sup> o la biopsia de médula ósea, donde la PET puede detectar afectación cuando la biopsia de cresta ilíaca es negativa<sup>43</sup>.

Los estudios publicados indican que la simple valoración visual o cualitativa de la distribución de la FDG

a lo largo del cuerpo es suficiente para establecer la extensión de la enfermedad. Se deberá prestar especial atención a la existencia de captaciones viscerales o extralinfáticas, especialmente en hígado, bazo, pulmón y médula ósea. La morfología de las lesiones en estos órganos es variada, presentándose en forma de infiltrados, condensaciones, lesiones cavitadas y/o nódulos únicos o múltiples. En los casos en que se ha descubierto con PET una afectación hepática o esplénica en órganos de tamaño normal o ligeramente aumentados, el patrón de captación de FDG ha sido difuso. Por otro lado, el patrón de captación focal en bazo se asocia característicamente con una captación difusa más o menos intensa de todo el órgano<sup>42</sup>. El patrón de afectación ósea en los procesos linfoproliferativos también es variado dependiendo del subtipo histológico, aunque de forma general, la afectación de médula ósea detectada con PET-FDG suele manifestarse como captaciones focales aisladas o una hipercaptación irregularmente distribuida por el esqueleto afecto. Esta distribución de la captación patológica no debe confundirse con un patrón difuso y homogéneo cuando existe una hiperplasia reactiva de la médula ósea secundaria a la hematopenia inmune que a veces acompaña a las fases

**Punto clave 3**

*En pacientes con linfoma maligno la simple valoración visual o cualitativa de la distribución de la FDG a lo largo del cuerpo es suficiente para establecer la extensión de la enfermedad.*

avanzadas de la enfermedad o tras la administración de tratamientos de quimioterapia (Fig. 7).

Uno de los papeles más importantes que juega la PET en el manejo de este tipo de neoplasias es la valoración de la respuesta al tratamiento, enfermedad residual y el diagnóstico de recidiva. La obtención de respuesta completa va asociada a intervalos de tiempo libres de enfermedad más duraderos y a una mayor supervivencia global. Las masas residuales al finalizar el tratamiento de 1ª línea suelen persistir entre el 60% y 80% de los casos<sup>44</sup>, pero sólo alrededor de un 18% de ellos contienen células tumorales viables que son causa de recaídas precoces<sup>45</sup>. Por otro lado, entre un 10% y 25% de los pacientes con EH y entre un 5% y 10% de los pacientes con LNH presentan resistencia al esquema terapéutico de 1ª línea. Hoekstra y cols.<sup>46</sup> fueron los primeros en estudiar la variación de la captación de FDG durante el tratamiento de los pacientes con linfoma maligno. Estos autores observaron una clara reducción de la captación después del primer ciclo de quimioterapia; además, los cambios en la captación de FDG eran mayores que con <sup>67</sup>Ga y se reconocían más fácilmente. Estos resultados fueron confirmados posteriormente por Dimitrakopoulou y cols.<sup>47</sup>, constatando que una disminución en la captación de FDG estaba asociado a una respuesta al tratamiento, mientras que una enfermedad en progresión se correlacionaba con un incremento en la captación de FDG (Fig. 8). Más recientemente, Romer y cols.<sup>48</sup> evaluaron los cambios evolutivos de la captación en el momento inicial del diagnóstico y tras finalizar el 1º y 2º ciclo de quimioterapia, respectivamente. Además, investigaron el significado de la captación de FDG tras los dos primeros ciclos de tratamiento respecto a la evolución a largo plazo. La captación de FDG disminuyó respecto al valor basal entre un 74% y 90%, dependiendo del método de valoración utilizado (análisis de Patlak, Índice Tumor/Fondo y SUV), en la exploración realizada después del primer ciclo de quimioterapia. El descenso total del SUV entre el estudio basal y el último fue del 79%. Otro hecho significativo de este estudio fue que todos los pacientes con un SUV mayor

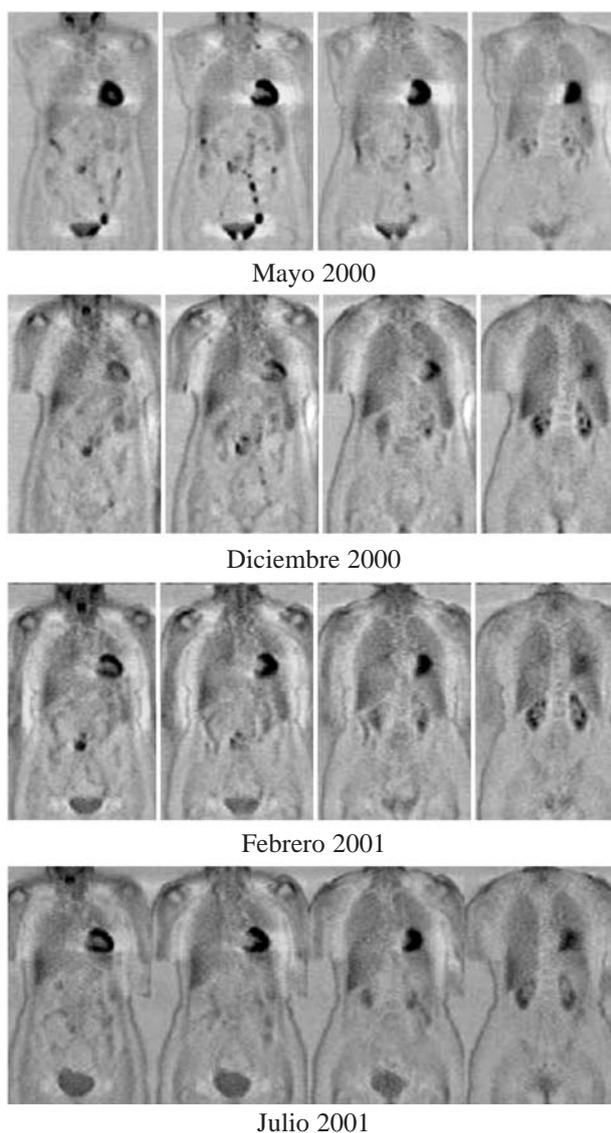


FIG. 8.—Cortes coronales seriados de estudios PET-FDG realizados a una paciente con Linfoma No-Hodgkin de alto grado en los que se pone en evidencia una disminución del número de focos hipermetabólicos, tanto infra como supradiafragmáticos, a lo largo de diferentes fases del tratamiento, llegando prácticamente a desaparecer las captaciones patológicas.

o igual a 2,5 en la exploración posterior al 2º ciclo, sufrían una recaída precoz de su enfermedad. La disminución de la captación medida por el análisis de Patlak era superior al medido por el índice tumor/fondo, pero no se podían establecer diferencias estadísticamente significativas entre la cuantificación absoluta y el SUV, por lo que actualmente no parece que la realización de estudios dinámicos, con extracciones periódicas de sangre y la utilización de sofisticados métodos de análisis, aporte más informa-

**Tabla III**  
CORRELACIÓN ENTRE LA POSITIVIDAD DE PET-FDG  
AL FINAL DEL 3.<sup>ER</sup> CICLO DE TRATAMIENTO Y  
LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES

		PET +	PET -
Supervivencia libre de enfermedad	1 año	20 ± 18%	81 ± 9% *
	2 años	0%	62 ± 12% *
Supervivencia global	1 año	20 ± 18%	87 ± 7% *
	2 años	0%	68 ± 11% **

\* (p = 0,0001); \*\* (p < 0,0001)

ción adicional que la simple determinación del SUV para la monitorización del tratamiento.

Algunos autores han correlacionado la persistencia de captación de FDG después del 3º ciclo de quimioterapia con la supervivencia libre de enfermedad y con la supervivencia global<sup>49</sup> (tabla III). Otros en cambio, han valorado la persistencia de captación de FDG como predictor de recidiva, evaluando a los pacientes entre 1 y 3 meses tras finalizar el esquema de primera línea<sup>50</sup>. En este trabajo se observó que la supervivencia media libre de enfermedad para los pacientes con PET positivo era de 73 días y la de los que no presentaban captación era de 653 días, siendo las diferencias estadísticamente significativas (p < 0,0001). Además, no se encontraron falsos positivos, ya que todos los pacientes con captación persistente recidivaron; si bien, un resultado de PET negativo no excluía totalmente la existencia de enfermedad mínima residual (el 16,4% de los pacientes sin captación de FDG presentaban una supervivencia media libre de enfermedad de 404 días, aunque este valor también presentaba diferencias estadísticas con respecto a los pacientes que sí presentaban captación). Lo que sí parece evidente en este trabajo es que la realización de una exploración PET después de finalizar el tratamiento puede ser suficiente para separar el grupo de pacientes con mejor pronóstico de otro con peor evolución. En este sentido, no tiene el mismo significado, en cuanto a supervivencia se refiere, una recaída tardía después de 12 meses de finalizar el tratamiento que una precoz dentro del primer año de finali-

#### **Punto clave 4**

*La realización de una PET-FDG al terminar el tratamiento de primera línea es útil para valorar la existencia de captación persistente y como predictor de recidiva precoz en pacientes con linfoma.*

zar el mismo, pudiéndose beneficiar estos últimos de regímenes de rescate que prolonguen la supervivencia.

El análisis del SUV frente a la simple valoración visual para la detección de enfermedad residual ha sido determinada por Cremerius y cols.<sup>51</sup>. En este estudio se encontró un amplio rango para valores de SUV (1,4-24,4) en los casos verdaderos positivos y una media de SUV de 4,5 en los casos falsos positivos, por lo que no se pudieron establecer valores umbrales de discriminación. Estos autores concluían que la interpretación cualitativa de las imágenes parece suficiente para determinar la existencia de enfermedad residual. En este trabajo se describió un caso de falso positivo debido a un proceso de neumonitis postrá-dica. Este aspecto también lo hemos observado en nuestra propia casuística en pacientes con enfermedad torácica que han sido tratados con RTE<sup>52</sup>; no obstante, el origen de esta captación se puede identificar atendiendo a la morfología, disposición y localización del área hipercaptante.

## **MELANOMA**

El melanoma maligno (MM) es un tumor agresivo con un comportamiento caprichoso. La lesión primaria puede metastatizar por vía linfática o hematogena a cualquier parte del organismo, de forma que la detección precoz del melanoma y su excisión quirúrgica es decisiva de cara a la supervivencia.

La clasificación TNM subdivide a este tumor en 4 categorías: tumor 1º localizado (estadio I y II), con extensión locorregional (estadio III) y diseminado (estadio IV). La supervivencia a los 5 años es del 85% para pacientes con enfermedad localizada, del 15% al 50% cuando existe enfermedad locorregional y menor del 5% en casos de diseminación. Para todos los tumores sólidos en general y para el melanoma en particular, el factor que más influye en la supervivencia es la afectación de ganglios linfáticos. La existencia de adenopatías metastásicas disminuye la supervivencia a los 5 años en un 40%, en comparación con los que no presentan afectación ganglionar. Además, la probabilidad de extensión ganglionar viene determinada por el grosor de la lesión primaria (Índice Breslow), que es el 2º factor pronóstico más importante<sup>53</sup> (tabla IV).

La correcta estadificación del proceso es fundamental para elegir la estrategia terapéutica con el fin de erradicar la enfermedad, aumentar la superviven-

**Tabla IV**

PROBABILIDAD DE AFECTACIÓN METASTÁSICA DEL MELANOMA MALIGNO EN FUNCIÓN DEL GROSOR

<i>Breslow</i>	<i>Afectación ganglionar</i>	<i>Afectación a distancia</i>
< 1,5 mm	20%	8%
1,5-4 mm	57%	15%
> 4 mm	62%	72%

cia y evitar la morbilidad de los procedimientos terapéuticos. La presencia de diseminación ensombrece cualquier intento de curación y el tratamiento va encaminado únicamente a mejorar la calidad de vida. Un mayor esfuerzo se debe realizar para determinar la extensión regional de la enfermedad resecable, en un intento de disminuir el riesgo de recidiva y aumentar la supervivencia. Incluso si existe enfermedad a distancia en forma de afectación única, se puede plantear su resección como forma de control de la enfermedad.

La mayoría de los MM tienen una elevada tasa glicolítica, de hecho, las células de melanoma muestran *in vitro* un gran consumo de glucosa y una mayor captación de FDG que cualquier otro tumor<sup>54</sup>. Desde los primeros estudios realizados con PET se ha sugerido el valor potencial de esta técnica para la detección de metástasis de melanoma. Hoy en día, es un hecho constatado la utilidad de la PET-FDG en la estadificación inicial, diagnóstico de recidiva y reestadificación prequirúrgica del MM, presentándose incluso como técnica superior a la TC para estos fines. Holder y cols.<sup>55</sup> estudiaron prospectivamente 76 pacientes con MM de intermedio y alto riesgo (estadios II-IV), reportando una sensibilidad y especificidad para la PET de 94% y 83%, respectivamente. Los valores para la TC eran de 55% y 84%, respectivamente. Los falsos positivos para la PET se deben fundamentalmente a la existencia de segundos tumores, tejido de granulación y enfermedades linfoproliferativas benignas. Los falsos negativos, por el contrario, vienen determinados por factores intrínsecos a la técnica como es la resolución anatómica, habiéndose descrito como causas la existencia de lesiones menores de 1 cm. No obstante, habría que considerar factores adicionales como una cinética tumoral lenta o la existencia de grandes áreas necróticas con escaso número de células viables, ya que en algunos trabajos se han detectado metástasis tan pequeñas como 3 y 4 mm<sup>56,57</sup>. Una causa particular de falsos negativos es la existencia de micrometástasis en los ganglios linfáticos<sup>58</sup>. De hecho, la capacidad de la PET-FDG para

detectar afectación ganglionar está en función del tamaño del ganglio, siendo del 100% para ganglios mayor o igual a 1 cm y del 23% para los menores de 0,5 cm<sup>59</sup>. Este último hecho ha llevado a cuestionar el valor de la PET en la estadificación ganglionar. Wagner y cols.<sup>60</sup> evaluaron prospectivamente la PET-FDG para la detección de metástasis ganglionar en 70 pacientes con melanoma cutáneo clínicamente avanzado y compararon los resultados con los hallazgos de la biopsia del ganglio centinela. En este trabajo se evaluaron 89 cadenas ganglionares y la sensibilidad de la PET fue inaceptablemente baja (16,7%) en comparación con el 94,4% de la biopsia del ganglio cen-

**Punto clave 5**

*El melanoma maligno se caracteriza por ser una de las lesiones neoplásicas que presenta un mayor grado de captación de FDG.*

tinela. La especificidad para ambas técnicas era de 95,8% y del 100%, respectivamente.

Una característica de la PET es su capacidad de valorar el cuerpo entero en una sola exploración sin incremento de dosis de radiación recibida y en un período de tiempo de exploración relativamente corto. De esta forma, se podría plantear la realización de una PET como alternativa al resto de exploraciones en la estadificación inicial del MM, especialmente en los de intermedio y alto riesgo de enfermedad a distancia (Breslow mayor de 1,5 mm). En caso de ser negativa, y con el fin de limitar la enfermedad a la lesión primitiva y la primera estación ganglionar, se procedería a analizar el ganglio centinela. En las lesiones de bajo riesgo (Breslow menor o igual a 1,5 mm) habría que considerar la concurrencia de otros factores pronósticos o la sospecha clínica de enfermedad a distancia para la indicación de realizar una PET. Durante el seguimiento de los pacientes tratados, la PET estaría indicada como método de reestadificación antes de cualquier intento de rescate quirúrgico de la enfermedad recidivada.

**CÁNCER COLORRECTAL**

El cáncer colorrectal (CCR) presenta dos características importantes que lo hacen merecedor de una atención especial a la hora de abordarlo terapéuticamente. Por un lado, es un tumor curable si se diag-



FIG. 9.—Cortes axiales de TC con contraste mostrando una lesión hipodensa sobre el parénquima hepático en la fase arterial (A), que presenta un relleno homogéneo en las fases tardías (B), y que planteaba como primera posibilidad diagnóstica la existencia de un hemangioma. La imagen de PET-FDG (C) corresponde a un corte axial al mismo nivel en el hígado mostrando un foco hipermetabólico congruente con afectación metastásica.

nostica en un estadio precoz; de ahí, la importancia de las campañas de *screening* en las poblaciones de riesgo. Por otro lado, en pacientes que recidivan se puede todavía realizar un abordaje terapéutico con intención curativa si se detecta precozmente y la enfermedad se presenta limitada; de ahí, la importancia de disponer de tests sensibles para detectar la recidiva y de técnicas de imagen eficaces para localizarla y valorar su extensión.

El papel que juega la PET para el diagnóstico inicial del CCR es limitado. Desde el punto de vista práctico hay que tener en cuenta que en muchos pacientes existe acumulación del trazador en el marco cólico, incluso a veces de gran actividad, más frecuentemente en sigma y recto. Dicho patrón cuando es difuso y su trayecto delimita la morfología intestinal sugiere una captación inespecífica no atribuible a tejido maligno. Algunos grupos han administrado a los pacientes antiperistálticos y enemas de limpieza intestinal para disminuir esta actividad fisiológica sin mucho éxito y su empleo no se recomienda rutinariamente en la mayor parte de centros PET. Los acúmulos puntiformes de captación de FDG también pueden corresponder en algunas ocasiones a adenomas<sup>61</sup>. La detección del tumor primario en el momento del diagnóstico parece posible pero los datos existentes son insuficientes para determinar el valor de la PET en esta fase de la enfermedad. A pesar de todo, los trabajos publicados al respecto han demostrado una mayor precisión diagnóstica para la PET que para la TC, siendo los VPP y VPN de 93% y 50% frente a 100% y 27%, respectivamente<sup>62,63</sup>.

El interés de la PET viene determinado por la sensibilidad que presenta esta técnica para la detección de un proceso potencialmente curable y como método que permita excluir la cirugía en casos de enfermedad diseminada en los que este procedimiento no tiene ningún beneficio de cara a la supervivencia. Así, si se descubren metástasis hepáticas potencialmente resecables en la estadificación inicial se deben aco-

meter en el mismo acto quirúrgico de la lesión primaria, ya que se ha constatado una mejoría de la supervivencia con este tipo de abordaje quirúrgico. Algunos trabajos sobre la exactitud diagnóstica de las técnicas convencionales para la detección de lesiones hepáticas son calificados de no concluyentes<sup>64</sup>. La TC espiral bifásica con imágenes de fase arterial y venosa y la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se han descrito más sensibles que la TC convencional en la detección del hepatocarcinoma y podrían ser también útiles para las metástasis<sup>65</sup>. Varios estudios han analizado el valor de la PET-FDG en la detección de las metástasis hepáticas, reportándose unos valores de sensibilidad que oscilan entre 92%-100% y unos valores de especificidad entre 87-100%<sup>66-69</sup> (Fig. 9).

Hay que tener en cuenta que el contraste entre la captación de las metástasis y el tejido hepático normal aumenta con el transcurso del tiempo como resultado de los altos niveles de actividad de la glucosa-6 fosfatasa en el tejido hepático sano. Esto provoca una disminución de la actividad en el tejido normal a lo largo del tiempo y mejora la visualización de la lesión<sup>70</sup>. Por esta razón, la adquisición de las imágenes hepáticas con

#### **Punto clave 6**

*Se recomienda retrasar el inicio de la adquisición del estudio con FDG hasta los 90 minutos post-inyección cuando se desee valorar lesiones neoplásicas en hígado.*

PET-FDG en pacientes con sospecha de metástasis se debe realizar a los 90 minutos post-inyección.

La PET juega un papel decisivo en el seguimiento de los pacientes con CCR. El riesgo de recidiva, sobre todo en los dos años posteriores a la finalización del tratamiento, obliga al seguimiento periódico de estos pacientes. En términos generales, alrededor de dos tercios de los pacientes recidivan, aunque el riesgo está en función del estadio inicial. Pacientes con estadios

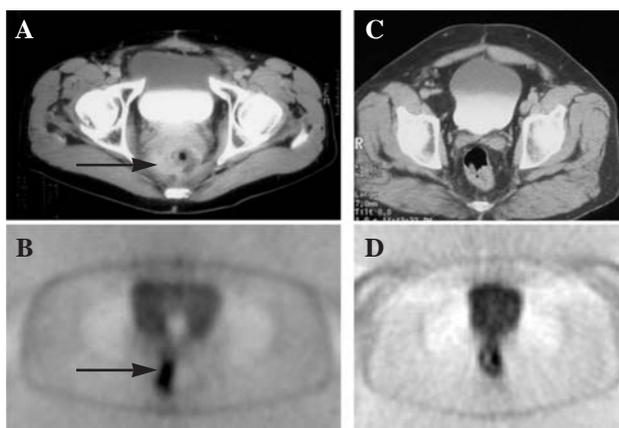


FIG. 10.—A y B: Paciente que presentaba clínica sospechosa de recidiva de CCR, consistente en molestias sacras con crisis suboclusivas y rectorragias esporádicas. El CEA era normal y la imagen de TC (A) mostraba una masa presacra que desplazaba la luz intestinal (flecha). En la imagen de PET-FDG (B) se observa un foco hipermetabólico sobre el lado derecho de la luz intestinal (flecha) que también se intuye desplazada y que era congruente con una recidiva. Dicha posibilidad se confirmó con toma de biopsia dirigida a dicha área. C y D: Paciente con sospecha de recidiva de CCR por una elevación progresiva del CEA (última determinación: 40 ng/mL). La imagen de TC (C) muestra una masa en el espacio presacro, por detrás de la luz intestinal, que presentaba carácter hipermetabólico en la exploración con FDG (D).

A y B1 (tumor no invasor) presentan una probabilidad del 10% frente al 50% que presentan los pacientes con estadio C2 (tumor invasor con afectación adenopática). De los pacientes que recidivan, el 80% lo

hacen en forma de enfermedad resecable y por tanto son tributarios de cirugía de rescate con intención curativa. En el 20% restante, la recidiva se presenta como enfermedad diseminada con un pronóstico sombrío y el tratamiento es paliativo en estos casos.

El protocolo de seguimiento de los pacientes con CCR comprende la valoración clínica y determinaciones analíticas, entre las que se incluye el marcador tumoral CEA. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los valores de sensibilidad y especificidad de la monitorización de dicho marcador para la detección de recidiva son del 59% y 84%<sup>71</sup>, respectivamente. En algunos trabajos<sup>72</sup> se ha encontrado que hasta el 34% de los pacientes con recidiva probada mostraban unos valores de CEA dentro de los límites normales. Estos porcentajes pueden explicarse teniendo en cuenta la existencia de subpoblaciones celulares con un contenido diferente de DNA, menor sensibilidad a ciertos citostáticos y que no secretan esta glicoproteína. También se ha constatado una influencia directa de la radioterapia, con la que son tratados los tumores de rectosigma, sobre el valor crítico que determina la sospecha de recidiva<sup>73</sup>. No hay que olvidar que el aumento en sangre de este marcador no es exclusivo del CCR, sino también de otras neoplasias y procesos benignos entre los que se incluyen: enfermedades inflamatorias del intestino, afecciones hepatobiliares y pulmonares, etc. Por tanto, la indicación de realizar una exploración PET viene

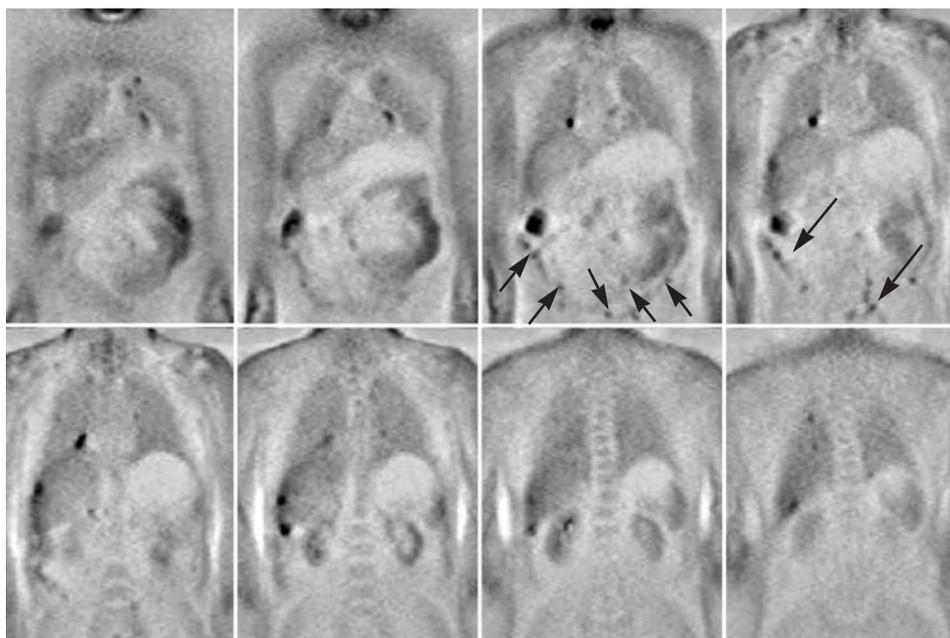


FIG. 11.—Cortes coronales seriales de una exploración PET-FDG de un paciente con una recidiva de CCR diseminada, donde se muestran múltiples focos hipermetabólicos irregularmente distribuidos por tejidos blandos de la región anterior del abdomen (flechas), que son congruentes con implantes peritoneales.

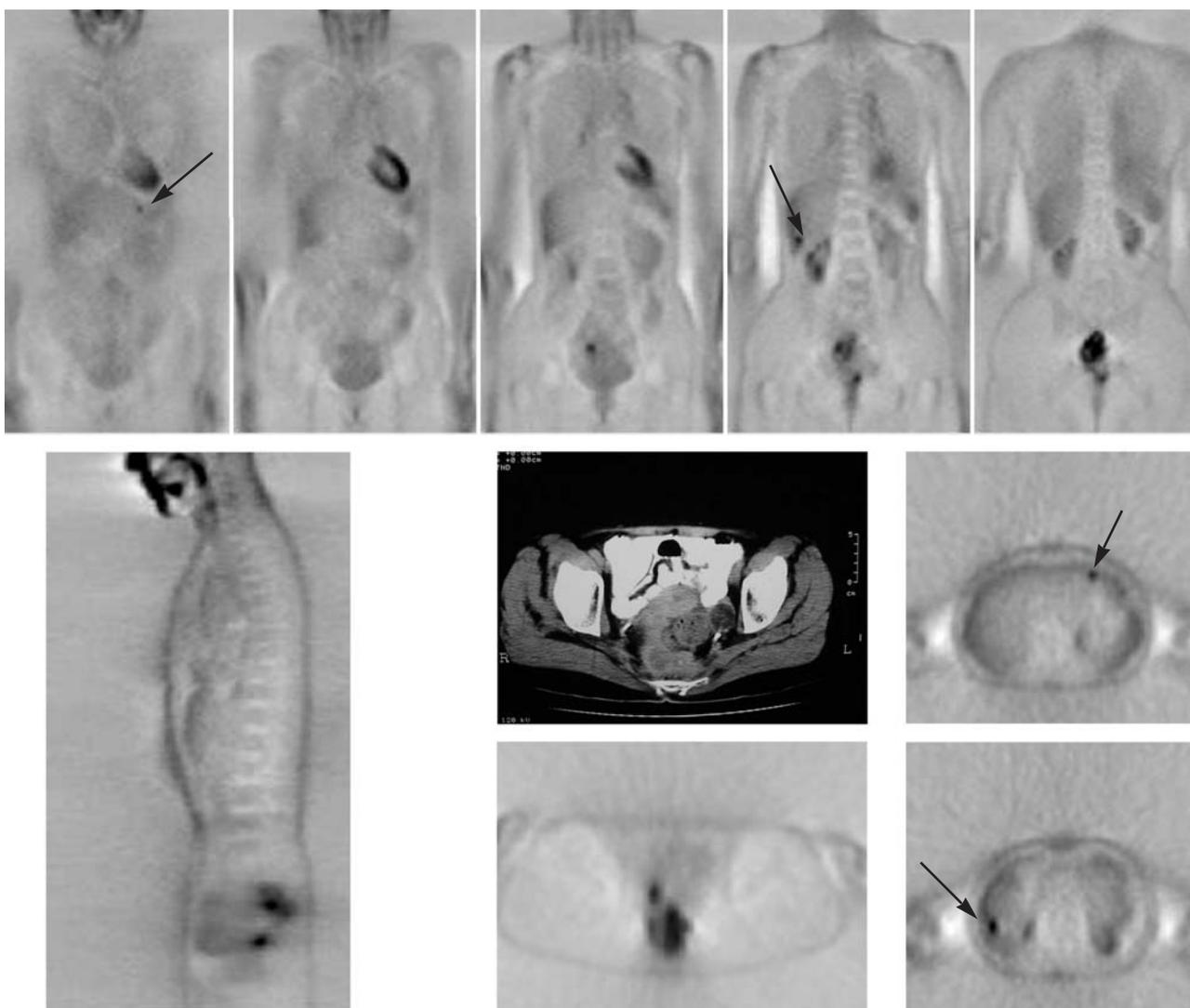


FIG. 12.—Paciente de 53 años y con el antecedente de CCR tratado. Durante la evolución presentó una sintomatología sospechosa de recidiva. El valor del CEA era normal (3,3 ng/mL). La TC presentaba una imagen de masa presacra que fue biopsiada y resultó corresponder con una recidiva. La exploración PET-FDG puso de manifiesto un área hipermetabólica en el espacio retrovesical congruente con el hallazgo de la biopsia. Pero además, se descubrieron dos pequeños depósitos en el lóbulo hepático izquierdo y en la lengüeta del lóbulo derecho (flechas), sugestivos de afectación metastásica.

determinada ante cualquier situación clínica o analítica que haga sospechar una recidiva.

Una situación frecuente en el seguimiento de estos pacientes es la aparición de una sintomatología sospechosa y la presencia de una masa en el espacio presacro. En varios estudios se ha demostrado el valor de la PET para diferenciar el tejido cicatricial del tumoral en esta localización con una sensibilidad y especificidad del 93% y del 97%, respectivamente. Por el contrario, cuando una masa presacra es identificada por la TC es muy difícil determinar su naturaleza, pudiendo corresponder a una cicatriz, tejido fibrótico o

recurrencia tumoral. La biopsia es necesaria pero es solamente útil si es positiva, ya que los resultados falsos negativos son frecuentes y debidos a errores inevitables en la recogida de las muestras (Fig. 10).

Se debe tener especial cautela en la interpretación de captaciones del área presacra cuando el estudio PET se realice dentro de los 6 meses posteriores a la finalización del tratamiento de cirugía y/o radioterapia debido a la posibilidad de falsos positivos. En estos casos, la valoración mediante índices semicuantitativos como el SUV puede mejorar la especificidad del estudio. Es aconsejable valorar el área que presente la mayor acti-

vidad, asumiendo un valor umbral de 3 para establecer el diagnóstico de recidiva<sup>74</sup>. Se han descrito falsos positivos en captaciones focales abdominales debidas a abscesos en la línea de cicatriz y, en general, a todos los procesos que comportan la formación reciente de tejido de granulación. Los falsos negativos vienen determinados por lesiones de pequeño tamaño, que se encuentran influenciadas por el efecto parcial de volumen y por determinados tipos histológicos, como el CCR mucic

#### **Punto clave 7**

*Se debe tener especial cautela en la interpretación de captaciones del área presacra cuando el estudio PET se realice dentro de los 6 meses posteriores a la finalización del tratamiento de cirugía y/o radioterapia, debido a la posibilidad de falsos diagnósticos positivos.*

noso, donde la actividad metabólica del tumor es escasa y la sensibilidad de la PET se ha mostrado menor.

Existen situaciones en las que se sospecha una posible recidiva y se hace necesario una reestadificación previa a cualquier intento terapéutico. Aproximadamente el 30% de los pacientes con CCR recurrente tienen una enfermedad limitada cuando la reestadificación se ha realizado mediante técnicas convencionales como la TC. Sin embargo, sólo el 25% de estos pacientes son curables mediante cirugía. Por otro lado, alrededor del 50% de los pacientes que se someten a cirugía por recidiva limitada a hígado, se descubre enfermedad no resecable en el acto quirúrgico. Además, las técnicas convencionales de diagnóstico por imagen son incapaces de detectar enfermedad adicional en lugares como el peritoneo, mesenterio, ganglios linfáticos retroperitoneales con un tamaño normal o la ya mencionada masa en el espacio presacro; por tanto, la indicación de realizar una exploración PET se podría plantear incluso como paso previo a cualquier otra técnica de imagen (Fig. 11).

Los resultados demostrando el valor de la PET-FDG en la identificación de pacientes con metástasis aisladas resecables y en distinguirlas de los pacientes con enfermedad metastásica diseminada tiene su origen en el grupo de Leuven. Utilizando PET de cuerpo entero, Schiepers y cols. evaluaron 76 pacientes con sospecha o diagnóstico de recidiva local o a distancia de CCR. Se detectaron metástasis extrahepáticas no sospechadas en 14 localizaciones de 10 pacientes. En un estudio previo en 35 pacientes, Beets y cols.<sup>75</sup> del mismo grupo, evaluaron el impacto

clínico de la PET en el manejo de pacientes con recidiva de CCR. En este trabajo, 16 pacientes fueron diagnosticados de metástasis resecables, 8 de recurrencias pélvicas resecables, 8 de una masa presacra de naturaleza indeterminada y 3 con una elevación del CEA aislada. La PET afectó a la decisión en el manejo terapéutico en 7 de los 16 pacientes con enfermedad metastásica, detectó lesiones adicionales en 2 pacientes con recurrencias pélvicas, así como la localización de la enfermedad en 2 de los pacientes con aumento del CEA. Globalmente, la PET afectó al manejo en 14 de los 35 pacientes. Otros estudios<sup>76-79</sup> también han remarcado el valor del PET-FDG de cuerpo entero para la reestadificación de la enfermedad recurrente del CCR, destacando que la PET determina un cambio en la actitud terapéutica en alrededor de un 29% de casos (Fig. 12).

#### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Mack MJ, Hazelrigg SR, Landreneau RJ, Acuff TE. Thoracoscopy for the diagnosis of the indeterminate solitary pulmonary nodule. *Ann Thorac Surg* 1993;56:825-30.
2. Ginsberg RS, Vokes E, Raben A. Non-Small cell cancer of the lung. En: De Vita VT, Hellman S, Rsenberg SA (ed): cancer principles and practice of oncology. Philadelphia, PA, Lippincott-Raven. 1997. p. 858-911.
3. Patz EF, Erasmus JJ. Positron emission tomography imaging in lung cancer. *Clinical Lung Cancer* 1999;1:42-8.
4. Hubner KF, Buonocore E, Gould HR, Thie J, Smith GT, Stephens S, et al. Differentiating benign from malignant lung lesions using «quantitative» parameters of FDG PET images. *Clin Nucl Med* 1996;21:941-9.
5. Lowe VJ, Fletcher JW, Gobar L, Lawson M, Kirchner P, Valk P, et al. Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules. *J Clin Oncol* 1998;16:1075-84.
6. Gould MK, McLean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA* 2001;285:914-24.
7. Slosman DO, Spiliopoulos A, Couson F, Nicod L, Louis O, Lemoine R, et al. Satellite PET and lung cancer: a prospective study in surgical patients. *Nucl Med Commun* 1993;14:955-61.
8. Higashi K, Ueda Y, Seki H, Yuasa K, Oguchi M, Noguchi T, et al. Fluorine-18-FDG PET imaging is negative in bronchioloalveolar lung carcinoma. *J Nucl Med* 1998;39:1016-20.
9. Kubota K, Matsuzawa T, Fujiwara T, Ito M, Hatazawa J, Ishiwata K, et al. Differential diagnosis of lung tumor with positron emission tomography: a prospective study. *J Nucl Med* 1990;31:1927-32.
10. Erasmus JJ, McAdams HP, Patz EF Jr, Coleman RE, Ahuja V, Goodman PC. Evaluation of primary pulmonary carcinoid tumors using FDG PET. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170:1369-73.
11. Bakheet SM, Powe J. Benign causes of 18-FDG uptake on whole body imaging. *Semin Nucl Med* 1998;28:352-8.
12. Gould MK, Lillington GA. Strategy and cost in investigating solitary pulmonary nodules. *Thorax* 1998;53 Supl 2:S32-7.

13. Marom EM, Erasmus JJ, Patz EF. Lung cancer and positron emission tomography with fluorodeoxy-glucose. *Lung Cancer* 2000;28:187-202.
14. Kazerooni EA, Lim FT, Mikhail A, Martínez F. Risk of pneumothorax in CT-guided transthoracic needle aspiration biopsy of the lung. *Radiology* 1996;198:371-5.
15. Primack SL, Lee KS, Logan PM, Miller RR, Muller NL. Bronchogenic carcinoma: utility of CT in the evaluation of patients with suspected lesions. *Radiology* 1994;193:795-800.
16. McLoud TC, Bourgouin PM, Greenberg RW, Kosiuk JP, Templeton PA, Shepard JA, et al. Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 1992;182:319-23.
17. Ihde DC, Pass HI, Glatstein E. Small cell lung cancer. En: *Cancer: principles and Practice of Oncology*. Vol I. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. 5th Ed. Philadelphia-New York. Lippincott-Raven, 1997. p. 911-49.
18. 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.
19. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, Mooyaart 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.
20. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Bogaert 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.
21. Gupta NC, Graeber GM, Bishop HA. Comparative efficacy of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in evaluation of small (<1 cm), intermediate (1 to 3 cm), and large (>3 cm) lymph node lesions. *Chest* 2000;117:773-8.
22. Guhlmann A, Storck M, Kotzerke J, Moog F, Sunder-Plassmann L, Reske SN. Lymph node staging in non-small cell lung cancer: evaluation by [<sup>18</sup>F]FDG positron emission tomography (PET). *Thorax* 1997;52:438-41.
23. Wahl 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;191:371-7.
24. 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 tomographic imaging. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1573-82.
25. Saunders CA, Dussek JE, O'Doherty MJ, Maisey MN. Evaluation of <sup>18</sup>fluorine-fluorodeoxyglucose whole body positron emission tomography imaging in the staging of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1999;67:790-7.
26. 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. *Chest* 1997;112:1480-6.
27. Hoh CK, Schiepers C, Seltzer MA, Gambhir SS, Silverman DH, et al. PET in oncology: will it replace the other modalities? *Semin Nucl Med* 1997;27:94-106.
28. Erasmus JJ, Patz EF Jr, McAdams HP, Murray JG, Herndon J, Coleman RE, et al. Evaluation of adrenal masses in patients with bronchogenic carcinoma using <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168:1357-60.
29. Bury T, Dowlati A, Paulus P, Corhay JL, Hustinx R, Ghaye B, et al. Whole-body <sup>18</sup>FDG positron emission tomography in the staging of non-small cell lung cancer. *Eur Respir J* 1997;10:2529-34.
30. Farrell MA, McAdams HP, Herndon JE, Patz EF Jr. Non-small cell lung cancer: FDG PET for nodal staging in patients with stage I disease. *Radiology* 2000;215:886-90.
31. Rau FC, Ziegler SI, Weber W, Daum S, Herz M, Wester HJ, et al. *In vivo* differentiation of tumor and inflammation in mouse lymph nodes by <sup>18</sup>F-Fluoroethyl-L-Tyrosine with a small animal PET. *J Nucl Med* 2001;42 (Sup):280 P.
32. Okada J, Yoshikawa K, Itami M, Imaseki K, Uno K, Itami J, et al. Positron emission tomography using fluorine-18-fluorodeoxyglucose in malignant lymphoma: a comparison with proliferative activity. *J Nucl Med* 1992;33:325-9.
33. Lapela M, Leskinen S, Minn HR, Lindholm P, Klemi PJ, Soderstrom KO, et al. Increased glucose metabolism in untreated non-Hodgkin's lymphoma: a study with positron emission tomography and <sup>18</sup>fluorine-fluorodeoxyglucose. *Blood* 1995;86:3522-7.
34. Rodríguez M, Rehn S, Ahlstrom H, Sundstrom C, Glimelius B. Predicting malignancy grade with PET in non-Hodgkin's lymphoma. *J Nucl Med* 1995;36:1790-6.
35. Paul R. Comparison of <sup>18</sup>fluorine-2-fluorodeoxyglucose and <sup>67</sup>gallium citrate imaging for detection of lymphoma. *J Nucl Med* 1987;28:288-92.
36. Okada J, Yoshikawa K, Imaseki K, Minoshima S, Uno K, Itami J, et al. The use of FDG-PET in the detection and management of malignant lymphoma: correlation of uptake with prognosis. *J Nucl Med* 1991;32:686-91.
37. Kostakoglu L, Leonard J P, Coleman M, Vallabhajosula S, Spangler T, Goldsmith SJ. Comparative Evaluation of FDG-PET and <sup>67</sup>GA SPECT in Staging of Patients with Lymphoma. *J Clin Oncol* 2000;19:31.
38. Sutinen E, Jyrkkio S, Varpula M, Lindholm P, Gronroos T, Lehtikoinen P, et al. Nodal staging of lymphoma with whole-body PET: comparison of [<sup>11</sup>C] Methionine and FDG. *J Nucl Med* 2000;41:1980-8.
39. Hoh CK, Glaspy J, Rosen P, Dahlbom M, Lee SJ, Kunkel L, et al. Whole-body FDG-PET imaging for staging of Hodgkin's disease and lymphoma. *J Nucl Med* 1997;38:343-8.
40. Thill R, Neuerburg J, Fabry U, Cremerius U, Wagenknecht G, Hellwig D, et al. Comparison of findings with <sup>18</sup>FDG PET and CT in pretherapeutic staging of malignant lymphoma. *Nuklearmedizin*, 1997;36:234-9.
41. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, Guhlmann A, Kotzerke J, Merkle E, et al. Lymphoma: role of whole-body 2-deoxy-2-[<sup>18</sup>F]fluoro-D-glucose (FDG) PET in nodal staging. *Radiology*, 1997;203:795-800.
42. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, Guhlmann A, Merkle E, Frickhofen N, et al. Extranodal malignant lymphoma: detection with FDG PET versus CT. *Radiology* 1998;206:475-81.
43. Moog F, Bangerter M, Kotzerke M, Guhlmann A, Frickhofen N, et al. <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography as a new approach to detect lymphomatous bone marrow. *J Clin Oncol*. 1998;16:603-9.
44. Coiffier B, Gisselbrecht C, Vose JM, Tilly H, Herbrecht R, Bosly A, et al. Prognostic factors in aggressive malignant lymphomas: description and validation of a prognostic index that could identify patients requiring a more intensive therapy. The Groupe d'Etudes des Lymphomes Aggressifs. *J Clin Oncol* 1991;9:211-9.
45. Canellos GP. Residual mass in lymphoma may not be residual disease. *J Clin Oncol* 1988;6:931-3.
46. Hoekstra OS, Ossenkoppele GJ, Golding R, van Lingen A, Visser GW, Teule GJ, et al. Early treatment response in malignant lymphoma, as determined by planar <sup>18</sup>fluorine-fluorodeoxyglucose scintigraphy. *J Nucl Med* 1993;34:1706-10.
47. Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Goldschmidt H, Lo-

- renz WJ, Maier BW, Van Kaick G. Evaluation of tumor metabolism and multidrug resistance in patients with treated malignant lymphomas. *Eur. J Nucl Med* 1995;22:434-42.
48. Romer W, Hanauske AR, Ziegler S, Thodtmann R, Weber W, Fuchs C, et al. Positron emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma: assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose. *Blood* 1998;91:4464-71.
  49. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, et al. Persistent tumor <sup>18</sup>F-FDG uptake after a few cycles of polychemotherapy is predictive of treatment failure in non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2000;85:613-8.
  50. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Van Steenweghen S, Thomas J, Vandenberghe P, et al. Prognostic value of positron emission tomography (PET) with Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose (<sup>18</sup>F]FDG) after first-line chemotherapy in Non-Hodgkin's Lymphoma: Is [<sup>18</sup>F]FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods? *J Clin Oncol* 2001;19:414-9.
  51. Cremerius U, Fabry U, Neuerburg J, Zimny M, Osieka R, Buell U. Positron emission tomography with <sup>18</sup>F-FDG to detect residual disease after therapy for malignant lymphoma. *Nucl Med Commun* 1998;19:1055-63.
  52. Cabrera A, Cánovas A, Martín Urreta JC. Neumonitis postradiación en un caso de Linfoma Hodgkin evaluado con PET-FDG por masa mediastínica residual. *Rev Esp Med Nucl* 2000; 19:288-92.
  53. Balch CM, Murad TM, Soong SJ, Ingalls AL, Halpern NB, Maddox WA. A multifactorial analysis of melanoma: prognostic histopathological features comparing Clark's and Breslow's staging methods. *Ann Surg* 1978;188:732-42.
  54. Gritters LS, Francis IR, Zasadny KR, Wahl RL. Initial assessment of positron emission tomography using 2-fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose in the imaging of malignant melanoma. *J Nucl Med* 1993;34:1420-7.
  55. Holder WD Jr, White RL Jr, Zuger JH, Easton EJ Jr, Greene FL. Effectiveness of positron emission tomography for the detection of melanoma metastases. *Ann Surg* 1998;227:764-9.
  56. Damian DL, Fulham MJ, Thompson E, Thompson JF. Positron emission tomography in the detection and management of metastatic melanoma. *Melanoma Res* 1996;6:325-9.
  57. Rinne D, Baum RP, Hor G, Kaufmann R. Comment in: *Cancer*. 1999 Mar 1;85(5):1199-201 Primary staging and follow-up of high risk melanoma patients with whole-body <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: results of a prospective study of 100 patients. *Cancer* 1998;82:1664-71.
  58. MacFarlane DJ, Sondak V, Johnson T, Wahl RL. Prospective evaluation of 2-[<sup>18</sup>F]-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in staging of regional lymph nodes in patients with cutaneous malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1998;16:1770-6.
  59. Crippa F, Leutner M, Belli F, Gallino F, Greco M, Pilotti S, et al. Which kinds of lymph node metastases can FDG PET detect? A clinical study in melanoma. *J Nucl Med* 2000;41:1491-4.
  60. Wagner JD, Schauwecker D, Davidson D, Coleman JJ 3<sup>rd</sup>, Saxman S, Hutchins G, et al. Prospective study of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging of lymph node basins in melanoma patients undergoing sentinel node biopsy. *J Clin Oncol* 1999;17:1508-15.
  61. Yasuda S, Ide M, Takagi S, Shohtsu A. <sup>18</sup>F FDG uptake in colonic adenoma. *Clin Nucl Med* 1998;23:99-100.
  62. Falk PM, Gupta NC, Thorson AG, Frick MP, Boman BM, Christensen MA, et al. Positron emission tomography for preoperative staging of colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1994;37:153-6.
  63. Gupta NC, Falk PM, Frank AL, Thorson AM, Frick MP, Bowman B. Pre-operative staging of colorectal carcinoma using positron emission tomography. *Nebr Med J* 1993;78:30-5.
  64. Baker ME, Pelley R. Hepatic metastases: basic principles and implications for radiologists. *Radiology* 1995;197:329-37.
  65. Hollett MD, Jeffrey RB Jr, Nino-Murcia M, Jorgensen MJ, Harris DP. Dual-phase helical CT of the liver: value of arterial phase scans in the detection of small (< or = 1.5 cm) malignant hepatic neoplasms. *AJR Am J Roentgenol* 1995;164:879-84.
  66. Schiepers C, Penninckx F, De Vadder N, Merckx E, Mortelmans L, Bormans G, et al. Contribution of PET in the diagnosis of recurrent colorectal cancer: comparison with conventional imaging. *Eur J Surg Oncol* 1995;21:517-22.
  67. Gupta NC, Frank A, Mailliard, J et al. Accuracy detection of liver metastases in patients with primary malignancies using PET-FDG imaging. *J Nucl Med* 1993;34:6P.
  68. Shields AT, Graham MM, Helton S, et al. Utility <sup>18</sup>F FDG PET in preoperative evaluation of patients with colon carcinoma metastatic to liver. *J Nucl Med* 1995;36:106 P.
  69. Hustinx R, Paulus P, Daenen F, et al. PET imaging of liver metastases: a retrospective study. *J Nucl Med* 1996;37:250 P.
  70. Messa C, Choi Y, Hoh CK, Jacobs EL, Glaspy JA, Rege S, et al. Quantification of glucose utilization in liver metastases: parametric imaging of FDG uptake with PET. *J Comput Assist Tomogr* 1992;16:684-9.
  71. Moertel CG, Fleming TR, MacDonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen C. An evaluation of the carcinoembryonic antigen (CEA) test for monitoring patients with resected colon cancer. *JAMA* 1993;25,270:943-7.
  72. Haberkorn U, Strauss LG, Dimitrakopoulou A, Engenhart R, Oberdorfer F, Ostertag H, et al. PET studies of fluorodeoxyglucose metabolism in patients with recurrent colorectal tumors receiving radiotherapy. *J Nucl Med* 1991;32:1485-90.
  73. Balslev I, Pedersen M, Teglbjaerg PS, Hanberg-Soerensen F, Bone J, Jacobsen NO, et al. Postoperative radiotherapy in Dukes' B and C carcinoma of the rectum and rectosigmoid. A randomized multicenter study. *Cancer* 1986;58:22-8.
  74. Gupta NC, Bowman BM, Frank AL, et al. PET-FDG imaging for follow-up evaluation of treated colorectal cancer. *Radiology* 1991;199:181 P.
  75. Beets G, Penninckx F, Schiepers C, Filez L, Mortelmans L, Kerremans R, et al. Clinical value of whole-body positron emission tomography with [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose in recurrent colorectal cancer. *Br J Surg* 1994;81(11):1666-70.
  76. Vitola JV, Delbeke D, Sandler MP, Campbell MG, Powers TA, Wright JK, et al. Positron emission tomography to stage suspected metastatic colorectal carcinoma to the liver. *Am J Surg* 1996;171:21-6.
  77. Delbeke D, Vitola JV, Sandler MP, Arildsen RC, Powers TA, Wright JK Jr, et al. Staging recurrent metastatic colorectal carcinoma with PET. *J Nucl Med* 1997;38:1196-201.
  78. Valk PE, Abella-Columa E, Haseman MK, Pounds TR, Tesar RD, Myers RW, et al. Whole-body PET imaging with [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose in management of recurrent colorectal cancer. *Arch Surg* 1999;134:503-11.
  79. Flamen P, Stroobants S, Van Cutsem E, Dupont P, Bormans G, De Vadder N, et al. Additional value of whole-body positron emission tomography with <sup>18</sup>fluorine-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose in recurrent colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:894-901.