



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

USOS DE LA COMBINACIÓN PET/CT EN EL
DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN DEL
CÁNCER DE PULMÓN

Autor: Rosa Inmaculada Floro Soler

Fecha: 19.07.2019

Tutor: Ignacio Rodríguez Ramírez de Arellano

ÍNDICE

1. Resumen.....	2
2. Introducción.....	2
2.1. Cáncer de pulmón.....	2
2.2. Diagnóstico y estadificación del cáncer de pulmón.....	3
2.3. Fundamentos de la tomografía computarizada, CT.....	5
2.4. Fundamentos de la tomografía de emisión de positrones, PET.....	6
2.5. Fundamentos de PET-CT.....	8
3. Objetivos.....	9
4. Materiales y métodos.....	9
5. Resultados y discusión.	10
5.1. PET. Utilidad y limitaciones.....	10
5.2. CT. Utilidad y limitaciones.....	11
5.3. PET-CT.Utilidades y beneficios de la combinación.....	11
5.4. Relación coste beneficio de PET-CT.....	14
6. Conclusiones.....	14
7. Bibliografía.....	15

1. RESUMEN

El cáncer de pulmón es un tumor muy frecuente que tiene una supervivencia a los cinco años del 12%, entre otras cosas, porque cuando se diagnostica la enfermedad, ya está muy diseminada. Las técnicas de imagen son cruciales para el diagnóstico de esta enfermedad y dentro de las posibles técnicas de diagnóstico de imagen destaca el híbrido PET-CT, que ha experimentado un notable desarrollo en los últimos años y se está utilizando cada vez más como técnica de diagnóstico de cáncer de pulmón. En el presente trabajo evaluamos los beneficios de la combinación PET-CT en el diagnóstico, estadificación y planificación del tratamiento del cáncer de pulmón, así como las limitaciones que presentan la tomografía de emisión de positrones y la tomografía computarizada por separado en este mismo contexto.

Palabras clave: cáncer de pulmón, tomografía de emisión de positrones, tomografía computarizada, PET-CT, diagnóstico, estadificación.

ABSTRACT

Lung cancer is a very frequent tumor with an overall 5-year survival rate of about 12%, principally because when lung cancer is diagnosed, the disease is already widespread. Imaging diagnosis techniques are essential for the diagnosis of lung cancer. Furthermore, PET-CT hybrid image has undergone an important development in last years and it is been used more and more as a lung cancer diagnosis technique. In this dissertation we evaluate the benefits of PET-CT combination in the diagnosis, staging and treatment planning of lung cancer, as well as the limitations of positron emission tomography and computerized tomography as separate techniques in this context.

Key words: lung cancer, positron emission tomography, computerized tomography, PET-CT, diagnosis, staging.

2. INTRODUCCIÓN

Cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón es uno de los cánceres con más incidencia en España y a nivel mundial. En 2018 se diagnosticaron un total de 2.093.876 nuevos casos de cáncer de pulmón en el mundo, suponiendo un 11,6% del total de tumores diagnosticados. Además, es la primera causa de muerte por cáncer en el mundo. A pesar de ser un tumor muy frecuente, debido a su alta mortalidad presenta una prevalencia relativamente baja a los 5 años¹.

El cáncer de pulmón tiene mal pronóstico, con una supervivencia media a los 5 años del 12%. Esto es debido a que aproximadamente el 60-70% de los pacientes con cáncer de pulmón microcítico tienen la enfermedad diseminada cuando se les diagnostica, y entre los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, la tasa de diagnóstico en estadios iniciales es muy baja².

El principal factor de riesgo del cáncer de pulmón es el tabaquismo, comprendiendo el 85% de los casos³, y el riesgo de padecer la enfermedad variará en función de la edad del paciente, intensidad con la que fuma y período de tiempo que lleva fumando. El 15% restante de pacientes con cáncer (no fumadores) se debe a factores genéticos, contaminación atmosférica

o exposición a gas radón, un gas liberado en el suelo y en materiales de construcción; en Europa y Norteamérica, la exposición a gas radón supone la segunda causa más importante de desarrollo de cáncer pulmonar⁴.

Este tipo de cáncer se puede dividir principalmente en dos grandes grupos en función de las características histopatológicas de las células observadas bajo el microscopio: cáncer pulmonar de células pequeñas (microcítico o SCLC), que supone entre un 10% y un 15% de los carcinomas de pulmón, y cáncer pulmonar de células no pequeñas (no microcítico o NSCLC), comprendiendo el 85-90% restante⁴. Dentro de los cánceres pulmonares de células no pequeñas, podemos diferenciar entre carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma y carcinoma de células grandes. En cuanto al cáncer pulmonar de células pequeñas o microcítico, podríamos distinguir enfermedad limitada y enfermedad extendida. La enfermedad limitada está formada por lesiones confinadas en el hemitorax, mediastino o nódulos linfáticos supraclaviculares; el resto de lesiones se consideran enfermedad extendida, incluyendo aquellas con derrame pleural maligno⁵. El hecho de que casi el 70% de los pacientes padezcan la enfermedad extendida nos da una idea la morbilidad de esta forma de cáncer.

2.1. Diagnóstico y estadificación

El diagnóstico precoz de la enfermedad es crucial para la supervivencia, aunque habitualmente el cáncer de pulmón se detecta en etapas avanzadas. La evaluación inicial en un paciente con sospecha de cáncer de pulmón comienza con la historia clínica y un examen físico; sucedido de un análisis de sangre completo y una radiografía de tórax. La radiografía de tórax es el primer examen de imagen que se realiza en caso de sospecha de cáncer pulmonar, aunque en ocasiones lesiones nodulares pequeñas menores de 2 cm de diámetro, opacidades focales de baja densidad o procesos parenquimatosos en determinadas localizaciones anatómicas pueden pasar desapercibidas⁶. En definitiva, esta técnica es útil para el diagnóstico de tumores avanzados, pero está muy limitada en el estadiaje de la enfermedad y en el diagnóstico de lesiones de menor tamaño⁷, por lo que si la radiografía de tórax no muestra nada pero continúa la sospecha, el siguiente examen será la tomografía computarizada, y si fuese posible, la tomografía de emisión de positrones.

Las técnicas de imagen empleadas para el diagnóstico de cáncer de pulmón son las siguientes:

- Radiografía simple frontal y lateral de tórax.
- Resonancia magnética.
- Tomografía computarizada (CT).
- Tomografía de emisión de positrones (PET).
- Tomografía de emisión de positrones combinada con tomografía computarizada (PET-CT).

La estadificación del cáncer de pulmón es fundamental para determinar los criterios de tratamiento, y se lleva a cabo mediante el sistema de clasificación TNM, que se basa en la extensión de la enfermedad clínica e histopatológicamente. El sistema TNM fue creado por la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón y está basado en 100.869 casos recopilados entre los años 1990 y 2000 a los que se van sumando nuevas bases de datos

en cada actualización. Este sistema de clasificación nos permite una descripción estandarizada de los tumores y la agrupación de los pacientes en estadios que tengan estrategias de tratamiento similares². Además, es también importante para determinar el pronóstico, ya que un tumor que se encuentre localizado tendrá mejor pronóstico en comparación con aquellos que se encuentren en estadios más avanzados. Por tanto, los objetivos de llevar a cabo esta clasificación son: planificación del tratamiento, facilitar la comunicación entre los distintos profesionales sanitarios que trabajan en el tratamiento y ayudar a la investigación contra el cáncer de pulmón⁸. La clasificación TNM tiene en cuenta tres aspectos:

- Factor T: extensión del tumor principal.
- Factor N: ausencia o presencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales.
- Factor M: ausencia o presencia de metástasis alejada del tumor principal.

Se añaden números a esos tres factores para indicar la extensión de la enfermedad.

Tabla 16-1. Clasificación TNM (2017) en carcinoma no microcítico pulmonar	
Tumor primario (T)	
Tx	Tumor diagnosticado a base de la detección de células neoplásicas en el esputo o lavado bronquial, pero no visible en pruebas radiológicas o en broncoscopia
T0	No existe evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma preinvasivo (<i>in situ</i>)
T1	Tumor con una dimensión máxima ≤ 3 cm, rodeado del parénquima pulmonar o pleura visceral, en la broncoscopia no invade el bronquio principal ^a
T1(mi)	Adenocarcinoma mínimamente invasivo ^b
T1a	Tumor con una dimensión máxima ≤ 1 cm ^a
T1b	Tumor con una dimensión máxima >1 cm, pero ≤ 2 cm ^a
T1c	Tumor con una dimensión máxima >2 cm, pero ≤ 3 cm ^a
T2	Tumor con una dimensión máxima >3 cm, pero ≤ 5 cm, o ≥ 1 de las siguientes características: – invade bronquios principales sin incluir la bifurcación de la tráquea – invade la pleura visceral – tumor que produce atelectasia o neumonía obstructiva que se extiende hasta el hilio, pero no se extiende a una parte o a todo el pulmón
T2a	Tumor con una dimensión máxima >3 cm, pero ≤ 4 cm
T2b	Tumor con una dimensión máxima >4 cm, pero ≤ 5 cm
T3	Tumor con dimensión máxima >5 cm, pero ≤ 7 cm o con ≥ 1 de las siguientes características: – invade directamente la pleura parietal, pared torácica (incluso el tumor del vértice pulmonar), nervio frénico o pericardio – tumor con varios focos del cáncer en el mismo lóbulo pulmonar
T4	Tumor con una dimensión máxima >7 cm o ≥ 1 de las siguientes características: – invade el diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, carina o cuerpo vertebral – tumor con varios focos del cáncer en otro lóbulo pulmonar del mismo pulmón
Metástasis a los ganglios linfáticos regionales (N)	
Nx	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	No se objetivan metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en los ganglios peribronquiales o hiliares ipsilaterales o invasión directa de dichos ganglios
N2	Metástasis en los ganglios mediastínicos ipsilaterales y/o en los ganglios subcarinales
N3	Metástasis en los ganglios hiliares o mediastínicos contralaterales Metástasis en los ganglios supraclaviculares
Metástasis a distancia (M)	
Mx	No se puede evaluar la presencia de metástasis a distancia
M0	No se objetiva metástasis a distancia
M1a	– Foco(s) de cáncer en el pulmón contralateral – Focos de cáncer en la pleura o pericardio, o derrame pleural/pericárdico ^d
M1b	Metástasis a distancia (fuera del tórax) aisladas ^e
M1c	Metástasis a distancia (fuera del tórax) múltiples en uno o varios órganos
^a La infrecuente diseminación superficial de un tumor de cualquier tamaño, limitada a la pared bronquial (incluso de un bronquio principal) se clasifica también como T1a.	
^b Adenocarcinoma solitario ≤ 3 cm, con patrón de crecimiento lepidico, con infiltración ≤ 5 mm en cualquier foco.	
^c Un tumor T2 con estas características se clasifica como T2a, si su dimensión máxima es ≤ 4 cm o si no puede determinarse su tamaño, y como T2b si su dimensión máxima es de >4 cm pero ≤ 5 cm.	
^d Generalmente la aparición de un derrame pleural o pericárdico en el transcurso del cáncer pulmonar tiene un carácter neoplásico. En una pequeña parte de los enfermos el examen microscópico del líquido pleural o pericárdico no evidencia células neoplásicas, no contiene sangre y no tiene características de exudado. Si no existen elementos clínicos que asocien los derrames con la neoplasia, la presencia de derrames pleurales y/o pericárdicos no debe tenerse en cuenta durante la estadificación de la neoplasia.	
^e Incluye también un ganglio linfático solitario, a distancia (no regional).	

Figura 1. Tabla de clasificación TNM⁹.

La extensión del tumor, T, es el primer paso en la estadificación y se determina mediante tomografía computarizada y broncoscopia. Tras esta primera evaluación, si se sospecha que el tumor es susceptible de ser extirpado mediante cirugía, se evalúan los factores N y M mediante PET-CT, utilizando como trazador la $^{18}\text{F-FDG}^{10}$.

2.2. Fundamentos de la tomografía computarizada, CT

Se trata de una técnica de diagnóstico de imagen que se obtiene mediante la proyección de un haz de rayos X que va girando rápidamente alrededor del cuerpo, dando lugar a señales que son procesadas en el ordenador para producir las imágenes transversales del cuerpo del paciente. Los escáner de CT utilizan una fuente de rayos X que giran alrededor del Gantry, una estructura circular. El paciente permanece recostado durante el escaneo en una cama que atravesará lentamente el Gantry mientras se proyectan los haces de rayos X sobre él. Cuando los rayos X salen del paciente, existen unos detectores que los captan y los transmiten al ordenador para ser procesados, transformándolos en una imagen transversal 2D del paciente. Cada vez que se completa un corte, la imagen es almacenada y la cama se mueve hacia delante en el Gantry para proceder a la obtención del siguiente corte. Así, se pueden obtener las imágenes transversales individuales o conjuntamente para formar una imagen 3D del paciente en la que se muestran esqueleto, órganos y tejidos. Los tejidos densos como el hueso son fáciles de obtener en este tipo de examen, pero los tejidos blandos no detienen los rayos X igual, de manera que serán más difíciles de visualizar. Para solventar este problema, existen medios de contraste formados por sustancias con mayor capacidad de detención de los rayos X¹¹.

Con esta técnica de imagen, podemos buscar cualquier anomalía haciendo rotar la imagen 3D o viendo los distintos cortes, de forma que podríamos localizar el punto exacto donde se encuentra un tumor.

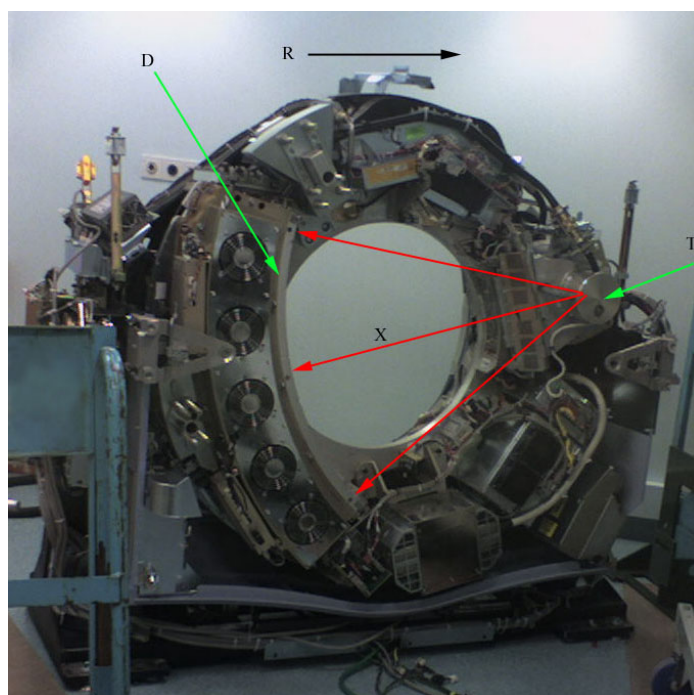


Figura 2. Interior de un tomógrafo axial computarizado. Leyenda: D: detectores de radiación. T: tubo emisor de rayos X. X: haz de rayos X. R: rotación del "gantry"¹².

2.3. Fundamentos de la tomografía de emisión de positrones, PET

La tomografía de emisión de positrones es una técnica no invasiva que permite la obtención de imágenes 3D de procesos dinámicos *in vivo*. Para ello, se utilizan moléculas marcadas con radionucleidos que emitan positrones. Los radionucleidos más utilizados en esta técnica son oxígeno-15 (^{15}O), carbono-11 (^{11}C) y fluor-18 (^{18}F). Se trata de isótopos de elementos que se encuentran presentes de forma natural en moléculas orgánicas¹³. El trazador más comúnmente utilizado es ^{18}F -FDG (18-fluorodeoxiglucosa), que se acumula en tejidos tumorales, ya que estos tienen el metabolismo aumentado y consumen grandes cantidades de glucosa. Tras su administración por vía endovenosa, la ^{18}F -FDG pasa al sistema circulatorio, penetrando en las células tumorales a través de los transportadores sodio-glucosa y los transportadores específicos de membrana, GLUT. Dentro de la célula, las hexoquinas fosforilan el trazador y lo transforman en ^{18}F FDG-6-P. Esta molécula no se metaboliza a través de la glucólisis ni a través de la síntesis de glucógeno y queda atrapada en la célula.

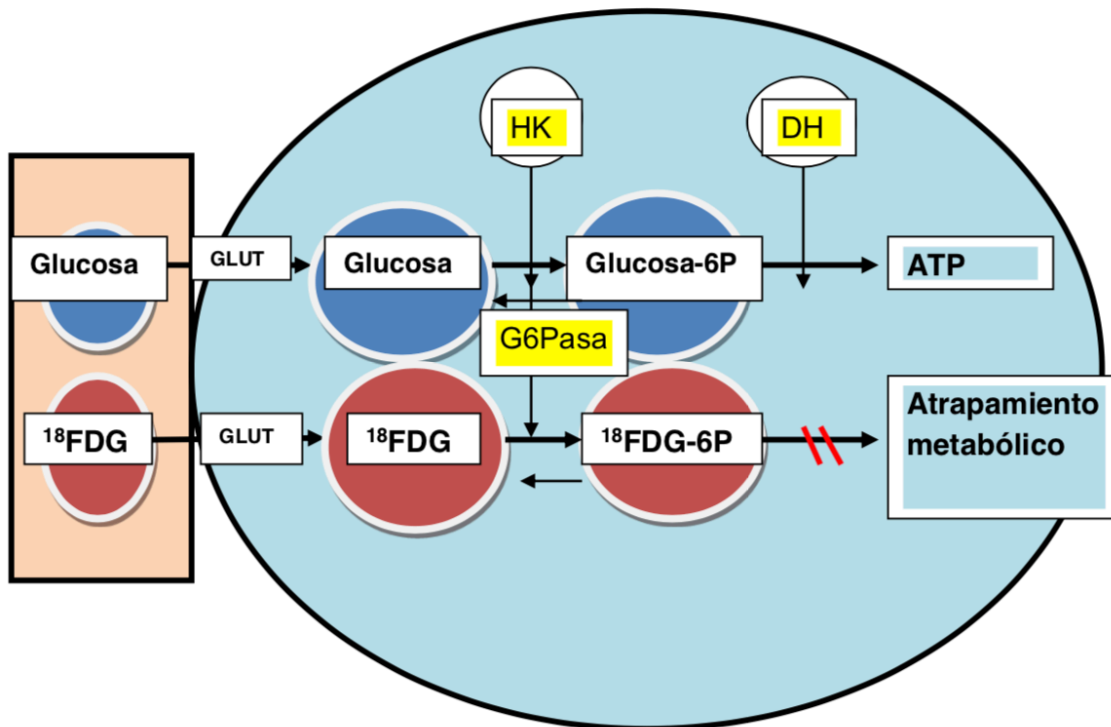


Figura 3. Metabolismo intracelular de la ^{18}F -FDG².

El ^{18}F se puede localizar dentro del organismo por la detección de los fotones emitidos. El radionucleido emite un positrón que, después de viajar una pequeña distancia (mm) en el tejido, se aniquila con un electrón cercano emitiendo dos fotones de alta energía en direcciones opuestas que serán detectados por el anillo detector de la cámara PET¹. El PET se basa en la detección de la emisión de fotones emitidos tras la aniquilación de los positrones (figura 4). Estos dos fotones son captados por el escáner usando un circuito de detección de

coincidencia que proporciona información 3D de la distribución del ^{18}F -FDG con muy alta sensibilidad. De hecho, nos permite obtener imágenes de cuerpo completo que muestran, con alta sensibilidad, aquellos tejidos que presentan un metabolismo acelerado. Para que los fotones conformen la imagen deben detectarse “en coincidencia”, es decir, al mismo tiempo, y además tienen que tener la misma dirección y sentidos opuestos. Esto se consigue gracias a que los detectores del PET están dispuestos en anillo alrededor del paciente¹⁴.

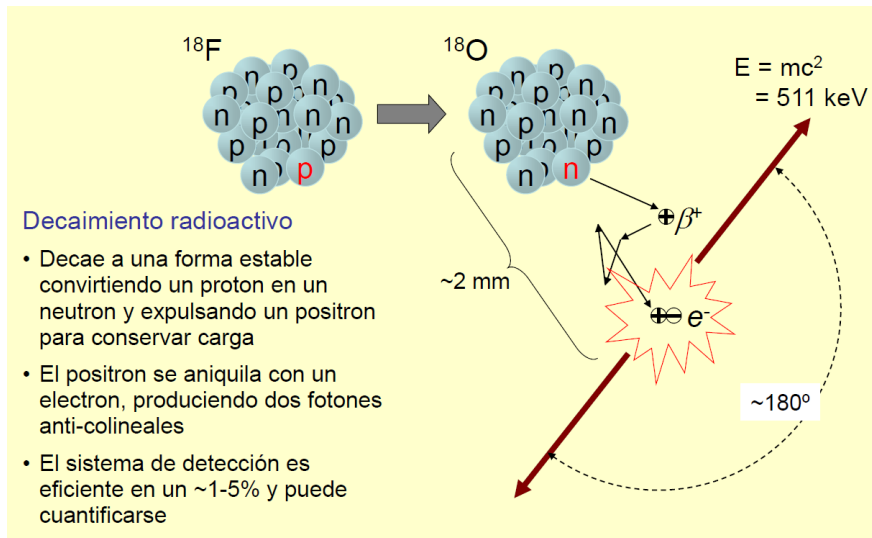


Figura 4. Aniquilación de un positrón con un electrón durante la PET⁹.

Por lo tanto, la información aportada por esta técnica es principalmente metabólica, evidenciando alteraciones moleculares incluso antes de que aparezcan las alteraciones estructurales². Se debe tener en cuenta que los tejidos superficiales absorberán mayor cantidad de fotones que aquellos más profundos, esto es lo que se conoce como fenómeno de atenuación. Por lo que, para conseguir una mayor precisión la señal obtenida de la emisión de positrones debe ser corregida en función del tejido¹³. Cabe destacar que la ^{18}F -FDG no es un trazador específico tumoral, es decir, otros procesos que tengan un metabolismo aumentado de glucosa también mostrarán una mayor captación del trazador, como puede ser una inflamación o infección¹⁵.

La cuantificación de los niveles de radiactividad dependerá de la concentración de trazador en sangre y del tiempo, que a su vez dependerá de la dosis inyectada y el volumen de distribución. SUV o *Standardized uptake value* es el índice más utilizado para determinar la captación del trazador y refleja el grado de metabolismo de la lesión. La intensidad de captación está relacionada con la desdiferenciación celular, es decir, muestra la agresividad del tumor, lo que le confiere gran valor pronóstico. Su uso eleva el rendimiento del método, ya que es una herramienta útil en la diferenciación de lesiones benignas de malignas. Se calcula con la siguiente fórmula¹⁶:

$$\text{SUV} = \frac{\text{Actividad en una lesión (Bq)} / \text{Volumen pixel (mL)}}{\text{Actividad inyectada (Bq)} / \text{Peso paciente (g)}}$$

Un valor SUV máximo mayor de 2,5 es sospechoso de malignidad, aunque pueden afectar múltiples factores.

2.4. Tomografía de emisión de positrones combinada con tomografía computarizada, PET-CT

Tradicionalmente, se obtenían por separado las imágenes PET y TAC en distintas sesiones y máquinas para, posteriormente, realizar una correlación visual comparando los datos de las dos imágenes. Más adelante, se creó un programa informático que fusionaba las dos imágenes obtenidas en distintas sesiones y máquinas y las combinaba en una sola imagen. El problema radicaba en que, al obtener las dos imágenes en máquinas y sesiones diferentes, era muy probable que cambiase la postura del paciente y las imágenes no tuviesen una alineación exacta¹⁷. El PET-CT surgió para solventar este problema; se trata de un sistema que integra un equipo de detección PET y un tubo de rayos X alineados en una misma máquina, lo que nos permite obtener la información metabólica de un tumor proveniente del PET y fusionarla con la imagen anatómica que nos aporta la TC en una única sesión (figura 6). Ambos equipos se encuentran en línea, registrando primero la tomografía computarizada y, acto seguido, teniendo que mover la camilla del paciente apenas unos centímetros del gantry, la tomografía de emisión de positrones¹⁷. El fenómeno de atenuación que ocurre en la tomografía de emisión de positrones se corrige utilizando como fuente de radiación la utilizada en la tomografía computarizada (figura 5). Cabe destacar que gracias a las ventajas que presenta, el uso de PET-CT para el diagnóstico y determinación del tratamiento en pacientes con cáncer de pulmón se ha incrementado considerablemente en los últimos años⁵.

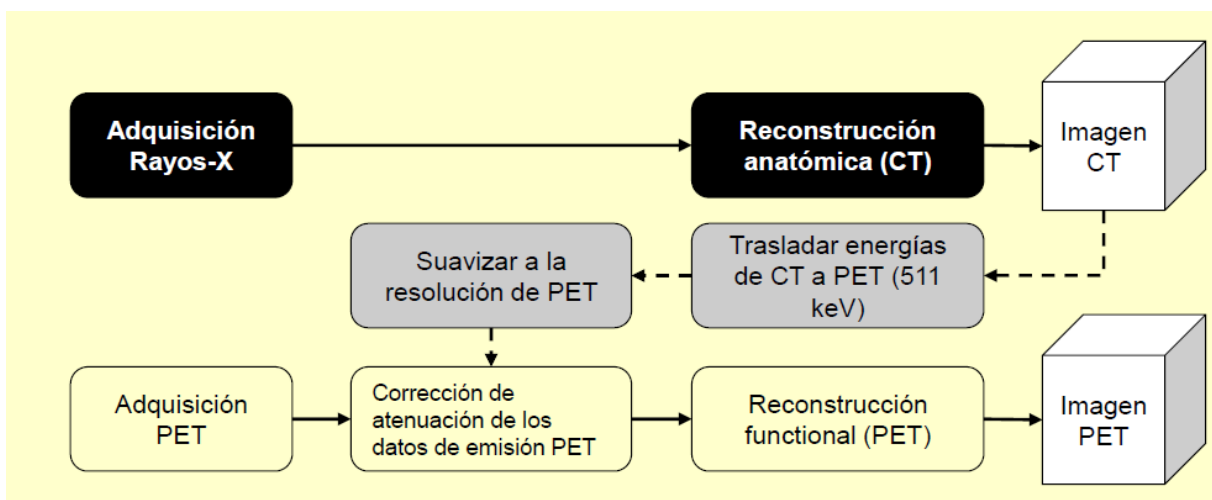


Figura 5. Esquema funcionamiento PET-CT⁹.



Figura 6. En la imagen de la izquierda se muestra una imagen obtenida con PET, en la de la derecha un TAC, y en la del centro la combinación PET-CT⁹.

3. OBJETIVOS

El objetivo del presente trabajo es evaluar el uso, efectividad y seguridad de la combinación de la Tomografía de Emisión de Positrones y la Tomografía Computarizada (PET-CT) en el diagnóstico de cáncer de pulmón, así como en la estadificación de la enfermedad, teniendo en cuenta sus posibles limitaciones y las ventajas que presenta frente a las técnicas de diagnóstico convencionales PET y TC.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de artículos y estudios que evalúan la técnica híbrida PET-CT en el diagnóstico y estadificación del cáncer de pulmón. Para ello se ha realizado una búsqueda exhaustiva de estudios y revisiones en las bases de datos PubMed, Cochrane y Google Scholar utilizando las palabras clave “PET-CT”, “diagnostic”, “staging”, “lung cancer”, y “cost-effectiveness”. Se incluyeron en la búsqueda artículos, estudios observacionales y experimentales, informes de evaluación, revisiones sistemáticas y metaanálisis. Se llevó a cabo una lectura crítica de los artículos y documentos seleccionados, extrayendo la información más relevante y comparándola para sintetizarla en nuestra revisión.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1.Utilidades y limitaciones de la tomografía computarizada

La tomografía de emisión de positrones lleva utilizándose desde 1990 como técnica de diagnóstico y estadificación del cáncer, especialmente en el cáncer de pulmón. Aporta excelente información anatómica y morfológica del tumor, además de si hay infiltración a tejidos colindantes, pero su sensibilidad es limitada en la estadificación ganglionar, N².

Según el estudio López-Encuentra et al.¹⁰, el rendimiento de la determinación de la extensión del tumor, T, con la tomografía computarizada sola es significativamente más bajo que con la tomografía computarizada combinada con la tomografía de emisión de positrones, con una precisión del 68% y 86%, respectivamente¹⁰. Los resultados dependen del estado del tumor, obteniendo un rendimiento mejor con CT para los tumores T4 (precisión del 88%) y tumores T1 y T2 (precisión del 81%), mientras que para los tumores T3 se obtiene una precisión del 43%¹⁰. Esta tecnología presenta ciertas limitaciones que disminuyen su sensibilidad en la identificación de las lesiones como la detección de cambios patológicos en lesiones que no presentan buen contraste con los tejidos circundantes o estructuras de tamaño normal¹⁷. Por ejemplo, mientras que la tomografía computarizada es especialmente útil para llevar a cabo un mapa detallado de los nódulos linfáticos, no resulta efectiva para determinar si se trata de nódulos benignos o malignos, por lo que son necesarias técnicas de diagnóstico adicionales.

Las guías desaconsejan la utilización de la tomografía computarizada como única técnica de diagnóstico, ya que la información obtenida resulta insuficiente para llevar a cabo una evaluación de la enfermedad.

5.2.Utilidades y limitaciones de la tomografía de emisión de positrones

La tomografía por emisión de positrones, PET, con fluoro-2-deoxi-D-glucosa aporta información metabólica, lo que permite tener mayor sensibilidad y especificidad respecto a la tomografía computarizada en la detección y caracterización de metástasis ganglionares (factor N). Sin embargo, cabe destacar que la información anatómica que aporta es muy limitada, lo que dificulta la localización exacta de las lesiones que identifica. Además, tiene una tasa de falsos positivos nada despreciable², ya que la captación de FDG no es específica de tejidos malignos, hay situaciones fisiológicas en las que se puede ver incrementada la captación; tejidos como el miocardio, intestino o músculo esquelético muestran acumulación de FDG, así como tejidos inflamados¹⁷. La revisión de estudios Gupta et al.¹⁸ de PET con ¹⁸F-FDG como trazador en la evaluación de pacientes con afectación ganglionar mostró una sensibilidad que oscilaba entre el 79% y el 90% y una especificidad entre el 89% y el 91%, un valor predictivo positivo, VPP, del 90% y un valor predictivo negativo, VPN, del 93% con una precisión diagnóstica del 93%¹⁸.

Otra limitación de este equipo es que la calidad de imagen puede disminuir por varios factores, entre ellos la absorción y dispersión de fotones. La atenuación es un fenómeno que consiste en una disminución de la absorción de fotones según van atravesando la materia. Por ejemplo, cuanto más denso sea el tejido, mayor espesor tendrán que atravesar los fotones, y habrá mayor fenómeno de atenuación. La absorción de fotones se produce cuando la materia a

través de la que está viajando el fotón lo detiene completamente, mientras que la dispersión se produce cuando se modifica la trayectoria del fotón. Para corregir la atenuación, se utiliza una fuente de radiación externa, creando un mapa de la atenuación del paciente. Así, el ordenador localiza los efectos de atenuación en el cuerpo del paciente y es capaz de corregirlos².

5.3. Beneficios y limitaciones de la combinación PET-CT

La combinación PET-CT en una misma máquina ha beneficiado a la investigación en cáncer de pulmón, solventando las dificultades técnicas que surgen de la realización de los exámenes con PET o CT por separado. La combinación de la información metabólica de la lesión y su localización anatómica otorgan a esta técnica una sensibilidad y especificidad mayor a la de cualquier otro método de diagnóstico de imagen utilizado en cáncer pulmonar⁷. PET-CT detecta lesiones que no pueden ser detectadas con las técnicas convencionales PET o TAC, discriminando entre tejido maligno y tejido inflamado o con captación aumentada de FDG, favoreciendo así la planificación quirúrgica¹⁷. Por otro lado, la capacidad del PET-CT de obtener información anatómica y metabólica con un único examen proporciona información adicional sobre el tumor primario y su relación con estructuras vecinas, el compromiso ganglionar hiliar y mediastínico, con un rendimiento mayor al de la TC, y la existencia de metástasis a distancia, sumando estas poderosas variables al análisis del pronóstico. La detección de un segundo tumor primario extrapulmonar por medio de este examen puede ocurrir en 6-19% de los casos, y sin duda, es otro factor que puede modificar el manejo y pronóstico de estos pacientes⁵.

Además, PET-CT ha demostrado ser una herramienta precisa en la detección de nódulos pulmonares solitarios (SPNs) y en la estadificación del cáncer de pulmón, mejorando la detección de la enfermedad metastásica, la determinación terapéutica y permitiendo la predicción de los resultados clínicos¹³.

El PET-CT es especialmente útil en la evaluación de la enfermedad, tanto si se sospecha de cáncer de pulmón como si está clínicamente probado. Las principales indicaciones del PET-CT son las siguientes: caracterización morfológica y funcional de los nódulos y masas pulmonares; estadificación de los nódulos tumorales metastásicos (TNM) del mediastino y detección de metástasis que podrían no ser detectadas por CT únicamente; planificación de radioterapia; y para reevaluar pacientes de cáncer de pulmón que estén bajo tratamiento¹³.

Cabe destacar que esta técnica permite solventar el fenómeno de atenuación que ocurría en la tomografía de emisión de positrones, ya que, al llevar integrada una fuente de radiación (CT), no es necesario utilizar una externa. Así, la corrección de la atenuación mediante CT es más rápida, suponiendo un ahorro de tiempo de hasta el 30%^{17,19}.

Sin embargo, esta técnica presenta un porcentaje destacable de falsos negativos debido a que la resolución espacial en los equipos PET-CT es limitada, siendo difícil detectar lesiones menores de 5-7mm². Los falsos positivos en esta técnica se deben a antracosis, inflamación, hiperplasia, infección, captaciones fisiológicas o artefactos, siendo mayor en los ganglios hiliares y mediastínicos en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico por un aumento de la actividad metabólica durante el curso de infecciones agudas.

PET-CT en cáncer de pulmón no microcítico

La estadificación de la enfermedad es fundamental para fijar el tratamiento más adecuado en pacientes recién diagnosticados de cáncer de pulmón de células no pequeñas, además de para determinar el pronóstico de la enfermedad. PET-CT ha sustituido al CT como técnica de imagen de elección en la estadificación de NSCLC, ya que recientes informes han demostrado que la integración PET-CT es más precisa en la caracterización del estado TNM que la tomografía computarizada o tomografía de emisión de positrones como únicas técnicas de imagen o por separado²⁰.

En el estudio Cerfolio et al²¹, compararon los hallazgos de PET-CT con PET en 129 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico. En los resultados se vio que PET-CT obtenía mejor exactitud diagnóstica que PET en todos los estadios, siendo estadísticamente significativo en estadios I y II y en el diagnóstico de los estadios T y N global, concretamente en T2, T4, N0 y N1.

Etapificación T

La etapificación T, describe la localización, tamaño y extensión del tumor primario, así como la presencia o ausencia de nódulos pulmonares solitarios (NPS)(7). Generalmente, la extensión del tumor primario puede ser evaluada con la tomografía computarizada, aunque su capacidad para evaluar la invasión de otros tejidos o distinguir lesiones primarias de atelectasia es claramente limitada, por lo que el PET-CT presenta gran utilidad en el estudio de la invasión tumoral de mediastino, pleura y vía aérea mayor. Para el planteamiento de la radioterapia es vital diferenciar el tejido tumoral metabólicamente activo del parénquima atelectásico, llegando a modificar la radiación en hasta el 30-40% de los pacientes(k). Además, en aquellos tumores asociados a neumonías postobstructivas y masas con grandes áreas de necrosis, el PET-CT aporta información para localizar el lugar donde se debe tomar la biopsia.

Los derrames pleurales son muy comunes en pacientes con cáncer pulmonar no microcítico, y determinar su etiología es decisivo para el planteamiento del tratamiento. Mientras que la tomografía computarizada, resonancia magnética y toracentesis muestran escasa especificidad y sensibilidad en este aspecto, el PET-CT puede caracterizar más detalladamente los derrames pleurales.

Etapificación N

En la práctica habitual, la tomografía computarizada es la técnica más utilizada para la etapificación N en pacientes con cancer pulmonar no microcítico a pesar de que la precisión de esta técnica es limitada en este aspecto⁵. Sin embargo, con el PET-CT podemos catacterizar metabólicamente los linfonodos hiliares y mediastínicos mejor que con cualquier otra técnica, ya que identifica los ganglios pequeños hipermetabólicos, que no son detectados como positivos por la tomografía computarizada, así como los linfonodos aumentados que no muestren captación suficiente de FDG. Gracias al PET-CT se reduce el coste y el tiempo de estudio en la etapificación ganglionar, evitando así tener que realizar varias pruebas y estar movilizándolo al paciente. Además, el mapeo metabólico ganglionar facilita la evaluación cito o histológica en aquellos casos que se requiera. No obstante, la mediastinoscopia es la técnica de elección para la detección de metástasis ganglionares⁷.

Etapificación M

La detección de metástasis tiene gran relevancia en el planteamiento del tratamiento y el pronóstico del cáncer de pulmón no microcítico, ya que la enfermedad metastásica está presente en casi la mitad de los casos. Las lesiones metastásicas secundarias se localizan principalmente en cerebro, huesos, hígado y médulas adrenales⁵. Esta técnica permite la detección de metástasis extratorácicas en pacientes que muestran un estudio convencional negativo. Además, muestra mayor sensibilidad en la detección de metástasis óseas que el cintigrama óseo, y es más sensible en lesiones metastásicas hepáticas. La morfofuncionalidad de esta técnica aumenta la especificidad de la detección, permitiendo identificar la captación de FDG en vías urinarias e intestino.

No obstante, muestra un bajo rendimiento en lesiones secundarias cerebrales, ya que éste órgano tiene gran captación de FDG en condiciones normales, lo que enmascararía lesiones metastásicas. La resonancia magnética ha demostrado ser más precisa que el PET-CT en la detección de metástasis cerebrales y por ello, se recomienda complementar el estudio con resonancia magnética o tomografía computarizada con contraste cerebral en todos los pacientes con neoplasia pulmonar⁷.

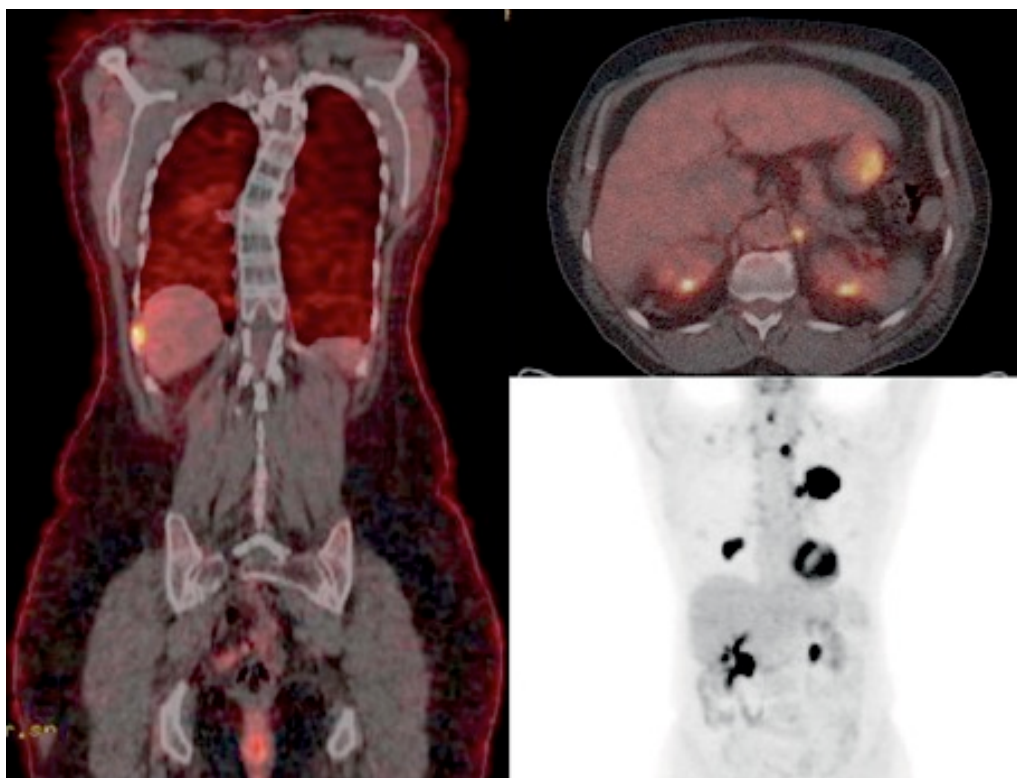


Figura 7. Paciente de 79 años con cáncer no microcítico. PET/CT que muestra metástasis en hueso(1). Metástasis adrenal (2). Las lesiones metastásicas se pueden intuir en la imagen obtenida por PET solo(3), pero no se puede determinar su localización exacta sin la adición de la CT⁵.

Utilidad de PET-CT en cáncer microcítico

El cáncer microcítico pulmonar es el más agresivo debido a la alta probabilidad que existe de desarrollar metástasis, por lo que un diagnóstico correcto es crucial para establecer el

tratamiento adecuado e intentar disminuir la morbilidad de la enfermedad lo máximo posible. El PET-CT constituye el método de elección para la etapificación, detectando correctamente el compromiso ganglionar regional no visible por otros métodos convencionales en el 25% de los pacientes⁷. Por ello, esta técnica de imagen es de gran valor en la planeación de la radioterapia, definiendo de manera más precisa el volumen de radiación a emplear y la zona a irradiar.

5.4.Relación coste/beneficio

La técnica PET-CT ha mostrado beneficios económicos en el manejo de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico. La mayor precisión en la estadificación de la enfermedad comparado con las técnicas convencionales deriva en una reducción de los costes por la prevención de tratamientos innecesarios o inefectivos y sus efectos secundarios asociados. Ésta técnica permite a los clínicos clasificar los pacientes que requieren tratamientos más o menos agresivos, lo que lleva a tratamientos más apropiados y podría mejorar las opciones de curación²². En el estudio Schreyögg et al.²³ se evaluó coste-efectividad del híbrido PET-CT frente a la técnica CT sola en la estadificación del cáncer de pulmón no microcítico, diferenciando entre coste de diagnóstico, coste del tratamiento no quirúrgico acorde con el diagnóstico, y coste del procedimiento quirúrgico acorde con el estadio de la enfermedad. Los resultados mostraron un beneficio de la técnica PET-CT respecto a CT de 3508\$ por paciente bien diagnosticado y un beneficio de 79878\$ ajustados en años de calidad de vida ganados para el PET-CT vs CT sola.

6. CONCLUSIONES

La combinación de la información anatómica y funcional en una sola imagen otorgan a la técnica PET-CT una sensibilidad y especificidad mayor en el diagnóstico y estadificación del cáncer de pulmón respecto a las técnicas convencionales utilizadas, solventando las dificultades técnicas que surgen de la realización de los exámenes PET y CT por separado. Además, la técnica PET-CT es capaz de solventar el fenómeno de atenuación que ocurría en la técnica PET convencional, utilizando como fuente de radiación la energía proveniente del CT. La técnica PET-CT es más precisa en la caracterización del estado TNM del tumor respecto a la tomografía computarizada y la tomografía de emisión de positrones como técnicas aisladas, siendo el método más adecuado para la planificación quirúrgica y la elección de un tratamiento adecuado para la enfermedad, aunque cabe destacar que no es efectiva en la detección de metástasis cerebrales, por lo que en caso de sospecha habría que utilizar, además, otras técnicas de diagnóstico.

Como consecuencia de lo expuesto, podemos concluir que la técnica combinada PET-CT aumenta la efectividad y reduce el coste y el tiempo utilizado en el diagnóstico y estadificación del cáncer de pulmón, teniendo más evidencias de ello en el cáncer de pulmón no microcítico.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Informe SEOM: Las cifras del cáncer en España [Internet]. 2019 [cited 2019 May 31]. Available from: www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-epidemiologia-am-
2. Bustos García de Castro A, Bustos García de Castro A. La PET-TAC en la estadificación ganglionar prequirúrgica y tras el tratamiento de inducción del carcinoma de pulmón de células no pequeñas. 2016 Jan 20 [cited 2019 Jul 1]; Available from: <https://eprints.ucm.es/41187>
3. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. N Engl J Med [Internet]. 2011 Aug 4 [cited 2019 Jun 2];365(5):395–409. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1102873>
4. José Miguel CR. Estado actual del tratamiento del cáncer pulmonar. Rev Médica Clínica Las Condes [Internet]. 2013 Jul 1 [cited 2019 Jun 2];24(4):611–25. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864013702001>
5. Hochhegger B, Alves GRT, Irion KL, Fritscher CC, Fritscher LG, Concatto NH, et al. PET/CT imaging in lung cancer: indications and findings. J Bras Pneumol [Internet]. 2015 [cited 2019 May 19];41(3):264–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26176525>
6. Raúl Pefaur D. Imaginología actual del cáncer pulmonar. Rev Médica Clínica Las Condes [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2019 May 19];24(1):44–53. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864013701287>
7. Ladrón de Guevara D, Pefaur D. PET/CT en cáncer pulmonar. Rev Med Chil [Internet]. 2010 Nov [cited 2019 May 10];138(11):1441–50. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003498872010001200015&lng=en&nrm=iso&tlng=en
8. Poce RM. Diagnóstico y estadificación. 6.4 8ª Edición de la clasificación TNM del cáncer de pulmón [Internet]. Vol. 29, Sumario Rev Esp Patol Torac. 2017 [cited 2019 Jun 3]. Available from: <https://www.neumosur.net/files/publicaciones/consensos/CAPITULO-6-4.pdf>
9. Isoardi RA. Fundamentos de PET/CT [Internet]. [cited 2019 Jul 1]. Available from: <http://medica.fisica.edu.uy/docs/ri/01 - Fundamentos de PETCT.pdf>
10. López-Encuentra A, García-Luján R, José Rivas J, Rodríguez-Rodríguez J, Torres-Lanza J, Varela-Simo G, et al. Comparison Between Clinical and Pathologic Staging in 2,994 Cases of Lung Cancer. Ann Thorac Surg [Internet]. 2005 Mar [cited 2019 Jul 1];79(3):974–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15734416>
11. Tomografía Computarizada (TC) | National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering [Internet]. [cited 2019 Jul 1]. Available from: <https://www.nibib.nih.gov/espanol/temas-cientificos/tomografia-computarizada-tc>
12. Disección aortica: ¿Cómo es un Tomógrafo Computado? [Internet]. [cited 2019 Jul 1]. Available from: <http://tecnologiamedica10.blogspot.com/2010/07/como-es-un-tomografo-computado.html>
13. Verwer EE, Boellaard R, van der Veldt AA. Positron emission tomography to assess hypoxia and perfusion in lung cancer. World J Clin Oncol [Internet]. 2014 Dec 10 [cited 2019 May 10];5(5):824–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25493221>

14. Sopena R, Martí-Bonmatí L. Técnicas de imagen multimodalidad. *Todo Hospital* 2009; 255:190-196
15. Truong MT, Viswanathan C, Carter BW, Mawlawi O, Marom EM. PET/CT in the Thorax. *Radiol Clin North Am* [Internet]. 2014 Jan [cited 2019 Jul 1];52(1):17–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24267708>
16. Ladrón de Guevara D, Fuentes A, Fariña C, Corral C, Pefaur R. Valor pronóstico del PET/CT en cáncer pulmonar: Estudio de sobrevida y caracterización metabólica tumoral. *Rev Med Chil* [Internet]. 2013 Jan [cited 2019 May 19];141(1):41–8. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872013000100006&lng=en&nrm=iso&tlng=en
17. Efectividad, seguridad e indicaciones del sistema híbrido pet/tac [Internet]. [cited 2019 Jul 1]. Available from: www.cege.es
18. Gupta NC, Tamim WJ, Graeber GG, Bishop HA, Hobbs GR. Mediastinal Lymph Node Sampling Following Positron Emission Tomography With Fluorodeoxyglucose Imaging in Lung Cancer Staging. *Chest* [Internet]. 2001 Aug [cited 2019 Jul 1];120(2):521–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11502653>
19. Flechsig P, Mehndiratta A, Haberkorn U, Kratochwil C, Giesel FL. PET/MRI and PET/CT in Lung Lesions and Thoracic Malignancies. *Semin Nucl Med* [Internet]. 2015 Jul [cited 2019 Jul 1];45(4):268–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26050655>
20. Sheikhabaei S, Mena E, Yanamadala A, Reddy S, Solnes LB, Wachsmann J, et al. The Value of FDG PET/CT in Treatment Response Assessment, Follow-Up, and Surveillance of Lung Cancer. *Am J Roentgenol* [Internet]. 2017 Feb [cited 2019 Jul 1];208(2):420–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27726427>
21. Cerfolio RJ, Ojha B, Bryant AS, Raghuvver V, Mountz JM, Bartolucci AA. The accuracy of integrated PET-CT compared with dedicated pet alone for the staging of patients with nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2004 Sep [cited 2019 Jul 1];78(3):1017–23. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003497504004667>
22. Khiewvan B, Ziai P, Houshmand S, Salavati A, Ziai P, Alavi A. The role of PET/CT as a prognosticator and outcome predictor in lung cancer. *Expert Rev Respir Med* [Internet]. 2016 [cited 2019 Jul 1];10(3):317–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26822467>
23. Schreyogg J, Weller J, Stargardt T, Herrmann K, Bluemel C, Dechow T, et al. Cost-Effectiveness of Hybrid PET/CT for Staging of Non-Small Cell Lung Cancer. *J Nucl Med* [Internet]. 2010 Nov 1 [cited 2019 Jul 1];51(11):1668–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21051648>