

IMPACTO CLÍNICO DE LA MÁQUINA HÍBRIDA PET-CT EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

Dr. Fernando Zalduondo Dubner, San Patricio MRI & CT Center

La tecnología de imágenes ha desarrollado una nueva modalidad a partir del año 2000, fecha en que ésta fue nombrada invento médico del año, que combina la medicina nuclear con la radiología diagnóstica: el equipo híbrido PET-CT. El impacto clínico de los resultados del PET-CT scanner han sido de tal magnitud que los fabricantes principales de equipos médicos han discontinuado de su línea de producción el equipo que sólo realiza PET scan, y otros fabricantes planifican discontinuarlo el año entrante.

Tomografía por Emisión de Positrones (PET)

El PET es una modalidad de la medicina nuclear que establece si una lesión es o no es metabólicamente activa. Las imágenes generadas son un mapa de la actividad a nivel intracelular funcional. Son imágenes sin la precisión anatómica ni de composición física obtenidas por CT. Se inyecta por vena un trazador –el más común al presente es el FDG (fluorodeoxyglucosa), una forma de azúcar radioactiva que emite energía al decaer a lo largo del tiempo, siendo su vida media unos 110 minutos–. El *ciclotrón* es un sofisticado aparato que genera FDG y otras trazadores de medicina nuclear que suple a los centros de imágenes de PET y PET-CT. Esta energía no es emitida en forma de rayos X como los CT scans, radiografías o mamografías, sino en forma de positrones de 511 keV, producto de la colisión de partículas beta. El trazador intravenoso es incorporado intracelularmente. En el caso del FDG, una vez en el compartimiento intracelular, es fosforilado por hexokinasa, evitándose que prosiga su trayectoria bioquímica usual. Al estar atrapados en forma fosforilada, los positrones del FDG son localizados por cristales especializados que acoplados a fotomultiplicadores electrónicos, resultan en una imagen reconocible como alguna región anatómica del cuerpo.

El trazador FDG es incorporado con más avidéz por las células de órganos y ganglios linfáticos metabólicamente activas que por las células con menor actividad. Los cánceres agresivos y pobremente diferenciados son los más ávidos al FDG. Es importante destacar que no todos los cánceres son metabólicamente activos, por lo que el PET no es positivo en tumores de bajo grado tales como algunos carcinoides y cáncer de pulmón con componente bronquioloalveolar puro. Algunas condiciones granulomatosas, tanto infecciosas (tuberculosis e histoplasmosis) como no-infecciosas (sarcoidosis), pueden presentar un PET scan positivo.

El estudio de PET requiere considerable preparación y coordinación. El nivel de azúcar en la sangre tiene que estar controlado (por debajo de 200). De lo contrario, el azúcar del cuerpo y el FDG inyectado competirán para ser incorporados por el cáncer, lo cual podría arrojar un resultado negativo falso. El paciente debe permanecer en reposo y callado durante el tiempo en que el FDG se distribuye en el cuerpo, ya que, de lo contrario, el trazador será redirigido hacia los músculos que estén ejercitándose, incluidas las cuerdas vocales. Para reducir la cantidad de trazador en el ventrículo izquierdo, se ingiere una dieta tipo Atkins. El estudio de PET requiere que el paciente se presente a la hora pautada exacta para recibir la dosis diagnóstica del FDG.

La gran limitación del PET scan es que no establece el tamaño de la lesión ni su composición física, y con frecuencia no precisa dónde está localizada, particularmente en regiones anatómicas complejas tales como el cuello, el abdomen y la pelvis. Por ejemplo, antes de desarrollarse el equipo híbrido de PET-CT, la interpretación de un PET scan quedaba sujeta a que se correlacionara con un CT scan o un MRI scan para poder precisar la localización de la lesión sospechosa. La interpretación del PET scan se limita a describir el área de captación elevada de FDG pero con frecuencia en regiones anatómicas complejas no establece si la lesión está en un ganglio linfático, en músculo, en mesenterio, en pared intestinal, en hueso u otro compartimiento. Véanse las figuras 1A y 1B.

El PET calcula reproduciblemente el SUV (standardized uptake value) de cada lesión, estableciendo si es hipermetabólica o no, logrando cuantificar la actividad metabólica a nivel intracelular, datos numéricos utilizados durante estudios seriados de seguimiento. En pacientes a quienes se ha removido un tumor, los estudios anatómicos de seguimiento como el CT y el MRI con frecuencia no pueden diferenciar entre cambios postquirúrgicos y tumor residual o recurrente.

Tomografía Computarizada (CT)

El CT es una modalidad de la radiología que se desarrolló para mediados de la década de 1970 y que utiliza rayos X para estudiar la anatomía del cuerpo con el fin de detectar tejido enfermo. Un tubo emite rayos X con energía establecida que atraviesan una parte designada del cuerpo. Los rayos X son absorbidos o atenuados total o parcialmente por el cuerpo. El

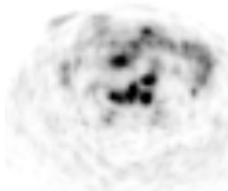
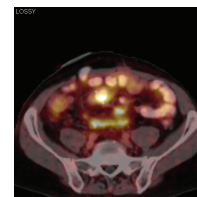


Figura 1A – Pelvis - PET scan en plano axial demuestra focos hipermetabólicos en el abdomen en un paciente con elevación del marcador de tumor CEA (carcinoembriogénico antígeno) y cáncer de colon resectado hace un año atrás. La imagen no permite establecer si el hallazgo es real puesto que podría representar actividad intestinal. Si fuera real, tampoco establece en qué compartimiento está localizado: hueso, ganglio linfático, mesenterio, vaso sanguíneo, intestino grueso o intestino delgado, etc.

Figura 1B – Pelvis - PET-CT scan en plano axial en equipo híbrido de PET y CT.

La imagen establece que las lesiones representan ganglios linfáticos con tumor metastático. Una de las lesiones está en la pared intestinal delineada gracias al contraste oral tomado para el CT scan. El PET-CT logró establecer con precisión dónde estaban localizadas las lesiones de la Figura 1A. Estas lesiones miden menos de 1 centímetro por lo que no llenan el criterio de patología de CT o MRI.



diferencial de la energía de aquellos rayos X que atraviesan el cuerpo es cuantificado por detectores de rayos X. Al presente, el radiólogo está debidamente adiestrado para interpretar los CT scans. El equipo CT scanner evolucionó a la tecnología helical –más comúnmente conocida como espiral– en que el paciente se desliza en forma continua hacia el tubo de rayos X, que gira sin detenerse. También ha seguido evolucionando hacia la tecnología *multislice* o *multidetector*, en la que cada vez que el tubo de rayos X gira se obtiene más de un corte tomográfico de información anatómica. Al presente, los equipos de CT scan más avanzados obtienen 16 cortes de información por cada rotación, aunque recientemente se lanzaron al mercado equipos que obtienen 64 cortes de información por rotación y hay otros de capacidades aún mayores en pleno desarrollo.

El CT precisa el lugar exacto de la lesión y sus medidas en los tres planos, y establece su composición física. Por ejemplo, mediante el análisis de unidades de atenuación Hounsfield, el CT establece si una lesión está constituida por tejido blando, calcio, grasa, agua, sangre, aire, metal o una combinación de éstos. La limitación del CT es que no establece si una lesión es metabólicamente activa o no.

El CT evalúa los ganglios linfáticos a base de su tamaño y otras características tales como su cápsula y su arquitectura interna. Por lo general, dependiendo de la región anatómica, los nódulos linfáticos que miden menos de 1 cm no son sospechosos como indicadores de enfermedad metastásica. Los CT de seguimiento verifican si dicha lesión aumenta o reduce su volumen. Otra limitación del CT estriba en que espera a que los ganglios linfáticos excedan el umbral de 1 cm para establecer la preocupación de que contienen patología.

El equipo híbrido PET-CT es superior a los equipos separados de PET y CT con datos fusionados

El equipo de PET-CT híbrido consiste en el enlace de la tecnología de PET y la de CT (vea la figura 2). Este equipo logra realizar simultáneamente un PET scan y un CT scan en la misma sesión con el paciente. Los resultados del equipo híbrido son robustamente superiores a las imágenes obtenidas en equipos separados de PET y CT posteriormente fusionados electrónicamente. Los códigos *Current Procedural Terminology* de la *American Medical Association* para PET-CT reconocen esta diferencia y establecen que un estudio de PET-CT es realizado en una máquina híbrida, no en máquinas separadas. Mientras que el PET obtiene información molecular detallando la actividad metabólica de una lesión no obtenible por los estudios anatómicos (CT, MRI y sonografía), el CT obtiene imágenes con exquisito detalle anatómico no obtenibles por el PET.

Ha quedado ampliamente establecido en la literatura médica de varios sectores que los estudios clínicos en pacientes con los tipos de cáncer principales realizados en un equipo híbrido de PET-CT son superiores a los estudios de PET o los estudios de CT realizados en máquinas distintas y en momentos distintos, aun cuando éstos sean posteriormente fusionados en una estación de trabajo. La superioridad se refleja tanto en sensibilidad como en especificidad y en efectividad de costos.

El PET-CT híbrido ha revolucionado el enfoque diagnóstico y de seguimiento clínico-terapéutico en los pacientes con cáncer. La tecnología de PET-CT es revolucionaria, puesto que ha rediseñado los algoritmos establecidos a seguir en los estudios de imágenes para pacientes con nódulos solitarios pulmonares no calcificados (*solitary pulmonary nodule* = SPN) y pacientes con muchos de los tipos de cáncer principales. Los tipos de cáncer que se aplican al presente son los mismos que para los estudios de PET: linfoma, pulmón, seno, colorectal, melanoma, cabeza y cuello, cervix, ovario, testicular, páncreas y tiroides (requiere scan de yodo 131 negativo y tiroglobulina elevada), entre otros. Notablemente ausentes de la lista están el cáncer de riñón y el de páncreas, puesto que estos defosforilizan el FDG logrando que sea degradado como el resto de la glucosa endógena. Las aplicaciones del equipo híbrido en pacientes con sospecha de demencia y pacientes con enfermedades de viabilidad y perfusión del miocardio no serán discutidas en este escrito.

PET-CT Híbrido

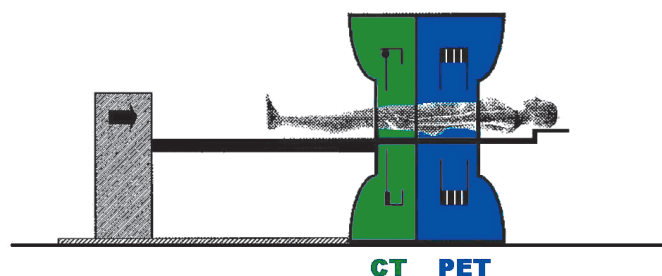


Figura 2 – Máquina Híbrida PET-CT – Esta máquina contiene un PET scanner y un CT scanner en una misma “caja.” El paciente no se mueve entre estudios. Esto logra una fusión del PET scan y el CT scan con mayor precisión que cuando el estudio se realiza en máquinas separadas y posteriormente se fusiona la data. La máquina de PET scan sola fue discontinuada por los principales fabricantes de equipo médico.

El tiempo del estudio de PET en el equipo híbrido PET-CT se reduce a una fracción del tiempo que toma el estudio en máquina no híbrida de PET, puesto que la información de atenuación de rayos X obtenida por el CT scanner es utilizada para calcular la imagen de PET. Esto reduce la probabilidad de movimiento del paciente y mejora los resultados.

Por último, los cristales del PET scanner de algunos equipos híbridos de PET-CT alcanzan una resolución de hasta 4 milímetros, muy superior a la del equipo no híbrido de PET, que se limita a lesiones apenas por debajo de los 10 milímetros. Este avance tecnológico amplía el alcance de esta tecnología a pacientes con lesiones pequeñas.

Aplicaciones oncológicas

El PET-CT establece el estadio o la etapificación del cáncer ya diagnosticado con mayor precisión que el estudio de PET, CT o MRI separado o fusionado, arrojando resultados diferentes en hasta el 40% de las veces.

Estadio o etapificación

Una vez diagnosticado el cáncer, es vital establecer con la mayor precisión posible hasta dónde se ha extendido, es decir, el estadio o etapificación. De acuerdo al estadio se dirige la terapia, ya sea una cirugía potencialmente curativa, cirugía paliativa, quimioterapia, radioterapia, trasplante de médula ósea o una combinación de éstos. El PET-CT reemplaza al gallium scan para monitorear la respuesta del linfoma y el melanoma al tratamiento.

Con frecuencia, el PET-CT detecta el cáncer en un punto de desarrollo en que ya se ha extendido más de lo originalmente sugerido por los estudios anatómicos, de modo que altera las cirugías planificadas reduciendo la morbilidad y la mortalidad. En otros casos, el PET-CT establece con más certeza que los estudios anatómicos (CT y MRI) si un cáncer permanece confinado a su órgano de origen, aumentando la confianza en la capacidad curativa de la cirugía que se realizará.

¿Está siendo efectiva la terapia?

Dependiendo del tipo de tumor, el PET-CT scan se repite luego del PET-CT inicial después de un par de ciclos de quimioterapia para establecer si la enfermedad ha respondido favorablemente. El PET-CT establece si la terapia es o no es efectiva más temprano que cualquier otro estudio, particularmente en pacientes con linfoma y cáncer de seno. El PET-CT detecta si el cáncer está más activo luego de la quimioterapia aun cuando el tamaño del tumor haya permanecido estable. En este escenario, el régimen de terapia que se está utilizando no es efectivo y el PET-CT contribuye a modificar la terapia reduciendo la toxicidad, las complicaciones y los gastos en que incurrir por todas las partes, lo cual ofrece una nueva oportunidad para extender la supervivencia del paciente. El PET-CT cambió el algoritmo actual que depende de estudios de imágenes anatómicos (CT, MRI y mamografía) que a su vez dependen de medir el tamaño del tumor para establecer si está respondiendo favorablemente o no a la terapia. El tumor o el ganglio linfático puede permanecer con el mismo tamaño cuando en realidad la actividad

metabólica del tumor puede haberse reducido o aumentado. Por el contrario, el PET-CT también establece si el tumor ya no es metabólicamente activo aun cuando queda una masa que ocupa espacio, acortando así las terapias innecesarias cuya implementación dependía del tamaño del tumor.

¿Fue efectiva la terapia?

Luego de que el PET-CT ha determinado que el paciente respondió favorablemente a la terapia, se completa la terapia. Repetir un PET-CT inmediatamente luego de completar la terapia puede arrojar un resultado negativo falso. Al presente, en los pacientes con linfoma, se debe esperar entre seis semanas y tres meses para repetir el PET-CT a fin de establecer si la terapia fue exitosa, en cuyo caso el estudio no mostrará focos hipermetabólicos.

Otras aplicaciones

Dirigir biopsias

Otra aplicación del PET-CT es dirigir al médico hacia un depósito canceroso más accesible para biopsia. Un estudio anatómico como el CT o el MRI podría haber detectado una masa en un lugar poco accesible o cuyo acceso presenta un alto riesgo, ya sea mediante biopsia percutánea o abierta. El PET-CT puede ayudar a encontrar focos de tumores adicionales en lugares más accesible y menos peligrosos.

Más aún, el PET-CT ayuda a establecer qué parte de una masa debe ser biopsiada para aumentar la probabilidad de que la biopsia logre mostrar un tumor. El ejemplo clásico es cuando se ha resecado un tumor colorectal que se ha irradiado. En este escenario clínico es común que se forme una masa presacral. Ni el CT ni el MRI establecen con certeza si esa masa representa tumor recurrente, fibrosis relacionada con la radioterapia o una combinación de ambas, a menos que la lesión se vea crecer en estudios seriados o muestre un patrón de captación de contraste intravenoso sospechoso. Con frecuencia, los resultados de las biopsias pueden ser negativos para tumor debido a un *sampling error* o error de muestreo. El PET-CT es muy útil para dirigir biopsias en este escenario.

Planificación de radioterapias

Diversos estudios en pacientes con una variedad de tumores diagnosticados han establecido que el PET-CT aumenta la efectividad de las dosis de radioterapia ya que permite reducir las dosis en el tejido sano y reduce las complicaciones. Los datos del PET-CT son transferibles a los equipos de planificación de los radioterapeutas, facilitando así su integración y la optimización de la planificación.

Búsqueda de cáncer primario

El PET-CT también se ha utilizado en la búsqueda del cáncer primario cuando los estudios anatómicos tradicionales no han podido precisarlos. Con relativa frecuencia, un PET-CT scan obtenido para etapificar un cáncer ya diagnosticado puede detectar un segundo cáncer sincrónico, completamente asintomático, que no se sospechaba que existía.