



TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES EN ONCOLOGÍA

José Manuel López Vega

Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

LOS GOZOS

La Tomografía por Emisión de Positrones (TEP) es una técnica de detección de radiofármacos que mimetizan diversos procesos metabólicos de las células vivas. Mientras que los aparatos de radiodiagnóstico convencional nos informan de la existencia de lesiones sólo cuando el tejido sufre cambios ostensibles de tamaño o densidad, la TEP ofrece una suerte de imagen molecular, en principio más sensible y específica. Sin duda es una técnica de amplios horizontes, que se integrará cada vez más en los razonamientos diagnósticos y terapéuticos de especialidades tan distintas como la Neurología, la Cardiología, la Oncología, por no hablar de áreas más básicas como la Farmacología⁽¹⁾. Parece lógico que los hospitales, especialmente aquellos muy involucrados en investigación biomédica, deseen dotarse de instalaciones para TEP. De hecho, mi Hospital está impulsando que se disponga de esta tecnología a fin de orientar diversos problemas oncológicos⁽²⁾.

Ahora bien, ¿es posible que nos dejemos arrastrar por un entusiasmo desmedido? Sin duda la implantación generalizada de la TEP plantea varias dificultades, y no sólo por ser una técnica económicamente gravosa. Aquí se subrayarán varias reticencias para esa implantación, lo que por contraste llamaremos las “sombras”.

LAS RESERVAS O SOMBRAS TECNOLÓGICAS

1. Si no se dispone de un ciclotrón, la TEP quedará restringida al rastreo de moléculas marcadas con F18, el único emisor de positrones con un período de semidesintegración superior a 100 minutos. Por ahora, mientras F18 no se incorpore eficientemente a moléculas como aminoácidos⁽³⁾, ello equivale a limitar la TEP al rastreo de (F18)-fluorodesoxiglucosa (FDG). Sin embargo, se ha demostrado que poner un ciclotrón –con su coste por instalaciones y capítulo de personal– al servicio de una única unidad de rastreo es financieramente inviable⁽⁴⁾.
2. Las instalaciones de rastreo están en pleno desarrollo tecnológico. No está claro si se necesita un detector “de anillo completo” ad hoc, o bien basta una gammacámara más o menos convencional⁽⁵⁾. No se ha definido el mejor cristal de centelleo ni la mejor arquitectura de los elementos detectores^(6,7). También cabe la posibilidad de que no convenga tener una instalación específica para TEP, sino una unidad dotada con gantry simultáneo para escaner y TEP⁽⁸⁾. Un problema importante, desde el punto de vista “gerencial”, es que todos esos aspectos técnicos (digamos, experimentales) van a influir en la sensibilidad y la especificidad del equipo (que también son aspectos sometidos a investigación). La pregunta es obvia: ¿hasta qué punto es lícito invertir a efectos clínicos en equipos experimentales de probabilísima obsolescencia a corto plazo?
3. La aniquilación de los positrones y la detección de los fotones resultantes entrañan varios “artefactos” y exigen “correcciones”⁽⁷⁾, que se concretan en construcciones estadístico-informáticas conocidas como “algoritmos”. Algunos de ellos se expresan con siglas muy arduas para el clínico, y sin embargo éste debe estar precavido porque influyen decisivamente en la interpretación de las imágenes^(9,10).

LAS SOMBRAS CLÍNICAS

1. Aunque los rastreos de TEP se están expandiendo notablemente, muchas publicaciones contienen información sobre pocos enfermos o de naturaleza fragmentaria. En una revisión de 10.000 artículos sobre TEP en

Oncología, a tenor de la llamada “medicina basada en evidencias”, sólo se seleccionaron 533 artículos, de los cuales sólo 122 (con unos 7.000 pacientes) sirven para sustentar el valor clínico de la TEP ⁽¹¹⁾.

2. Las indicaciones de la TEP en la clínica habitual se basan en un solo radiofármaco, en concreto la (F18)-FDG-6-fosfato que permanece “atrapada” durante un tiempo en las células que captan (F18)-FDG con mayor o menor avidez. La utilidad de la TEP en Oncología viene a confirmar la hipótesis de que la acumulación de (F18)-FDG-6-fosfato refleja con cierta fidelidad la actividad metabólica de un tejido ⁽¹¹⁻¹³⁾. Sin embargo, no existe una correlación unívoca y directa, sino que participan otros muchos factores ^(7,14):

- a) Puede haber cantidades significativas de pro-fármaco (F18)-FDG en el lecho vascular tumoral o en los espacios intercelulares, y obviamente eso no refleja la actividad metabólica del supuesto tumor.
- b) La captación de (F18)-FDG y su fosforilación no dependen sólo de la “avidez” celular –en parte expresada por genes que codifican enzimas de membrana o con actividad kinasa–, sino de factores no neoplásicos, como los niveles de glucemia o de insulina, el flujo sanguíneo regional o la hipoxia.

3. La sensibilidad de la TEP está condicionada, primero, por la tecnología del equipo (cuya resolución espacial determina el “umbral” de tamaño para que una lesión sea detectable); y segundo, por la posibilidad de que una célula tumoral exhiba, constitutiva o temporalmente, una baja actividad glucolítica. Así, se han observado frecuentes falsos negativos en la detección de micrometástasis ganglionares del melanoma ⁽¹⁵⁾ y en ciertas neoplasias bien diferenciadas ⁽¹⁶⁾. Pero su principal escollo es la especificidad, no sólo porque existe una captación fisiológica en tejidos normales (cerebro y corazón, entre otros), sino porque lesiones benignas pueden acumular fuertes cantidades de (F18)-FDG-6-fosfato, en particular las lesiones de tipo inflamatorio ^(17,18). Por otra parte, encontrar un foco “metastásico” –a juzgar por una captación de FDG– puede tener graves implicaciones pronósticas, por ejemplo, en el cáncer de pulmón no microcítico ⁽¹⁹⁾, pero quizás no sea un rasgo igualmente funesto en otros tumores ⁽²⁰⁾.

LAS SOMBRAS FINANCIERAS

No repetiremos la cuestión del ciclotrón ni la idoneidad de invertir recursos “clínicos” en una técnica que, en buena medida, debe tomarse por experimental. Lo que ahora importa es qué medida la TEP va a reemplazar a otras exploraciones ⁽¹³⁾, y por ahora suele subrayarse que la TEP proporciona información “adicional” al usarla “en conjunción” con los métodos convencionales ⁽²¹⁾.

Lo “adicional”, aunque se trate de una técnica no invasiva como la TEP, no debe equivaler a “superfluo”. De entrada, habrá que ver si se reducen las posibilidades de error diagnóstico, y ya hay referencias de artefactos incluso con equipos complejos que combinan escaner y TEP ^(22,23). Por último, más allá de aceptar la superioridad de la TEP en el seguimiento de los pacientes ya tratados (por ejemplo, para distinguir un tumor viable de una zona de fibrosis/necrosis), habrá que demostrar que esa detección “precoz” de una recidiva será relevante a efectos pronósticos o eficiente en términos de gestión sanitaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gupta N, Price PM, Aboagye EO. PET for in vivo pharmacokinetic and pharmacodynamic measurements. *Eur J Cancer* 2002; 38: 2094-107.
2. Gambhir SS. Molecular imaging of cancer with positron emission tomography. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 683-93.
3. Laverman P, Borman OC, Corstens FH, Oyen WJ. Fluorinated amino acids for tumour imaging with positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 681-90 (erratas en p. 834).
4. Keppler JS, Conti PS. A cost analysis of positron emission tomography. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177: 31-40.
5. Haslinghuis-Bajan LM, Hooft L, van Lingem A, van Tulder M, Deville W, Mijnhout GS, et al. Rapid evaluation of FDG imaging alternatives using head-to-head comparisons of full ring and gamma camera based PET scanners. A systematic review. *Nuklearmedizin* 2002; 41: 208-13.

6. Melcher CL. Scintillation crystals for PET. *J Nucl Med* 2000; 41: 1051-5.
7. Ruiz Guijarro JA, Carreras Delgado JL. Bases de la tomografía por emisión de positrones. En: Carreas JL, Lapeña L, Asensio C (eds): PET en Oncología. Nova Sidonia, Madrid, 2002, pp. 7-31.
8. Townsend DW, Beyer T. A combined PET/CT scanner: the path to true image fusion. *Br J Radiol* 2002; 75 (núm. esp.): S24-30.
9. Lartizen C, Kinahan PE, Swensson R, Comtat C, Lin M, Villemagne V, Trebussen R. Evaluating image reconstruction methods for tumor detection in 3-dimensional whole-body PET oncology imaging. *J Nucl Med* 2003; 44: 276-90.
10. Delbeke D, Martin WH, Patton JA, Sandler MP. Value of iterative reconstruction, attenuation correction, and image fusion in the interpretation of FDG PET images with an integrated dual-head coincidence camera and X-ray-based attenuation maps. *Radiology* 2001; 218: 163-71.
11. Reske SN, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use. Results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, "Onko-PET III", 21 July and 19 September 2000. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1707-23.
12. Kubota K. From tumor biology to clinical PET: a review of positron emission tomography (PET) in oncology. *Ann Nucl Med* 2001; 15: 471-86.
13. Delbeke D, Martin WH. Positron emission tomography imaging in oncology. *Radiol Clin North Am* 2001; 39: 883-917.
14. Bacharach SL, Sundaram SK. 18F-FDG in cardiology and oncology: the bitter with the sweet. *J Nucl Med* 2002; 43: 1542-4 (comentarios en pp. 1530-41).
15. Wagner JD, Schauwecker DS, Davidson D, Wenck S, Jung SH, Hutchins G. FDG-PET sensitivity for melanoma lymph node metastases is dependent on tumor volume. *J Surg Oncol* 2001; 77: 237-42.
16. Eriksson B, Bergstrom M, Sundin A, Juhlin C, Orlefors H, Oberg K, Langstrom B. The role of PET in localization of neuroendocrine and adrenocortical tumors. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 970: 159-69.
17. Yang SN, Liang JA, Lin FJ, Kwan AS, Kao CH, Shen YY. Differentiating benign and malignant pulmonary lesions with FDG-PET. *Anticancer Res* 2001; 21: 4153-7.
18. Shreve PD, Anzai Y, Wahl RL. Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG PET imaging: physiologic and benign variants. *Radiographics* 1999; 19: 61-77 (ver pp. 150-1).
19. Hicks RJ, Kalff V, MacManus MP, Ware RE, McKenzie AF, Matthews JP, Ball DL. The utility of (18)F-FDG PET for suspected recurrent non-small cell lung cancer after potentially curative therapy: impact on management and prognostic stratification. *J Nucl Med* 2001; 42: 1605-13.
20. Solakoglu O, Maierhofer C, Lahr G, Breit E, Scheunemann P, Heumos I, et al. Heterogeneous proliferative potential of occult metastatic cells in bone marrow of patients with solid epithelial tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 2246-51.
21. Kollmannsberger C, Oechsle K, Dohmen BM, Pfannenberger A, Bares R, Claussen CD, et al. Prospective comparison of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography with conventional assessment by computed tomography scans and serum tumor markers for the evaluation of residual masses in patients with nonseminomatous germ cell carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 2353-62.
22. Antoch G, Freudenberg LS, Egelhof T, Stattauss J, Jentzen W, Debatin JF, Bockisch A. Focal tracer uptake: a potential artifact in contrast-enhanced dual-modality PET/CT scans. *J Nucl Med* 2002; 43: 1339-42.
23. Beyer T, Antoch G, Blodgett T, Freudenberg LF, Akhurst T, Mueller S. Dual-modality PET/CT imaging: the effect of respiratory motion on combined image quality in clinical oncology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003 (pre-publicación electrónica, 12 de febrero).