

Dra. Belén Rivera Bravo,¹
Dr. Jorge Schalch Ponce de León,
Dr. José Rafael García Ortiz

Evaluación del protocolo de adquisición en dos tiempos del 18F-FDG PET para diferenciar lesiones benignas de malignas

RESUMEN

Objetivo: Medir la diferencia entre el SUV_{máx} inicial y tardío de una lesión sospechosa de malignidad a la hora y dos horas postinyección del radiotrazador, para evaluar si mejora la sensibilidad y especificidad del método en determinar su etiología.

Material y métodos: A 26 pacientes se les realizó PET/CT (11 hombres y 15 mujeres) (13

a 82 años), con lesiones sospechosas de malignidad no concluyentes en imágenes de PET iniciales. Se tomaron imágenes en promedio a los 70 y 153 minutos. Se calculó el porcentaje de cambio entre el SUV_{máx} inicial y tardío.

Resultados: Sesenta y dos lesiones, 25 neoplásicas con SUV_{máx} inicial y tardío de 7.9 y 9.2, 22 inflamatorias con 3.2 y 3.7, 15 grasa parda con 4 y 5.1. El porcentaje de cambio entre am-

bos SUV_{máx} fue 20.5 para neoplasias, 0.13 para inflamatorias y 34 para grasa parda.

Conclusiones: El protocolo de imágenes tardías mejora la especificidad diagnóstica de una lesión sospechosa de malignidad.

Palabras clave: Lesión benigna, lesión maligna, radiotrazador, SUV_{máx} inicial y tardío.

continúa en la pág. 14

¹The American British Cowdray Medical Center I.A.P. Hda. Mimihauapan Ote. No. 64, Col. Floresta Coyoacán, 14310, México, D.F.
Copias (copies): Dra. Belén Rivera Bravo E-mail: seraymense@yahoo.com.mx

Introducción

El estudio de PET con flúor-18-fludesoxiglucosa (18F-FDG) se ha convertido en una modalidad de imagen que juega un papel importante en la evaluación del paciente oncológico. Sin embargo, el radiotrazador no es específico de actividad tumoral, ya que se puede encontrar concentración de 18F-FDG tanto en tejido fisiológico como en procesos inflamatorios e infecciosos. Debido a que tanto el pico máximo de concentración del trazador como el lavado del mismo en el tejido fisiológico e inflamatorio ocurre mucho antes que en el tejido neoplásico, se ha propuesto un protocolo de adquisición de imágenes a los 60 minutos postinyección del radiotrazador (adquisición convencional) y otra adquisición de la lesión en estudio después de 90 minutos. Se pretende evaluar la utilidad de este protocolo en nuestro Departamento de Imagen Molecular.

El objetivo de este estudio fue medir la diferencia entre la concentración inicial de 18F-FDG de una le-

sión sospechosa (SUV_{máx} inicial) y compararla con la concentración tardía (SUV_{máx} tardío) de la misma lesión dos horas postinyección del radiotrazador, para evaluar si mejora la capacidad del método para determinar el comportamiento de la lesión (maligna o benigna) y su grado de concentración de glucosa.

Muchos son los métodos anatómicos con los que actualmente contamos y también mucho es lo que han mejorado en resolución espacial. Sin embargo, el papel de la Medicina Nuclear ha sido siempre de relevancia en la Oncología, ya que conocer la función, el metabolismo y los procesos moleculares que ocurren a nivel celular es la pauta para ofrecer un tratamiento efectivo y selectivo.

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) es una técnica de imagen funcional no invasiva de Medicina Nuclear. Utiliza moléculas orgánicas marcadas con isótopos radiactivos emisores de positrones para generar imágenes funcionales que demuestran la actividad metabólica o bioquímica que se produce en algún órgano o tejido^{1,2} (Figura 1).

Los isótopos emisores de positrones (p. ej.: 18Flúor, 11carbono, 13nitrógeno y 15oxígeno) y Moléculas or-

ABSTRACT

Objective: To measure the difference among initial and late SUVmax from a suspicious lesion of malignancy to the hour and two hours of the radiotracer post-injection, to evaluate if sensibility and specificity of the method improves in determining their etiology.

Methods of and materials:

To 26 patients, PET/CT was carried out (11 men and 15 women) (from 13 to 82 years old), with non-concluding suspicious lesions of malignancy in initial PET images. Images were taken on the average to the 70 and 153 minutes. The percentage of change was calculated among initial and late SUVmax.

Results: Sixty two lesions, 25 neoplastic with initial and late SUVmax of 7.9 y 9.2, 22 resulting inflammatory with 3.2 and 3.7, 15 brownish gray fat with 4

and 5.1. The percentage of change between both SUVmax was 20.5 for neoplasias, 0.13 for inflammatory and 34 for brownish gray fat.

Conclusions: The protocol of late imaging improves the diagnostic specificity of a suspicious lesion of malignancy.

Key words: Benign lesion, malign lesion, radiotracer, initial and late SUVmax.

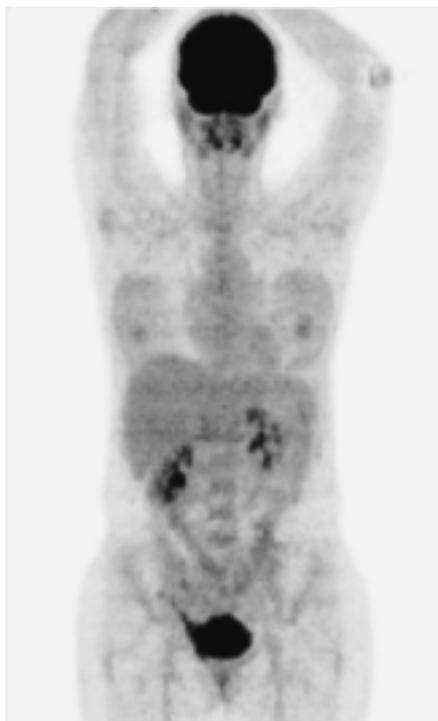


Figura 1. Estudio 18F-FDG PET normal donde se observa la distribución fisiológica del radiotrazador.

forma de anillo del equipo PET, dentro del cual está colocado el paciente. De esta forma se puede localizar el sitio exacto en el cual están ocurriendo las aniquilaciones y por lo tanto crear imágenes diagnósticas de la concentración del isótopo^{1,2} (Figura 2). Dependiendo del trazador utilizado se obtienen imágenes de su biodistribución, su concentración por los tejidos o su unión a receptores y de esta forma se obtienen imágenes funcionales de diversos procesos biológicos como metabolismo de la glucosa, metabolismo óseo, proliferación celular, flujo sanguíneo, viabilidad celular, síntesis proteica, metabolismo de los ácidos grasos, entre otros.¹ En nuestro medio el trazador más utilizado es la 2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa marcada con 18Flúor (18F-FDG), análogo de la molécula de glucosa y por lo tanto sigue su metabolismo. La 18F-FDG sigue la vía glucolítica y una vez inyectada vía intravenosa es llevada al interior de las células por transportadores de glucosa (GLUT-1 al 13) que se encuentran en diferentes tejidos y dependiendo de las necesidades energéticas de éstos transportan la glucosa del espacio intravascular al espacio intracelular.¹ La fosforilación de la 18F-FDG por la enzima hexoquinasa la convierte en 18F-FDG-6-fosfato. En este punto, a diferencia de la molécula de glucosa, ya no continúa con la vía glucolítica sino que permanece dentro de la célula hasta que por acción de la glucosa-6-fosfatasa es defosforilada y de esta forma puede salir de ella (Figura 3). Las características fisicoquímicas de la 18F-FDG y su vida media de 110 minutos permiten hacer de esta molécula un trazador ideal para obtener imágenes que provean información cualitativa y cuantitativa del metabolismo glucolítico de un tejido en específico.

Las especialidades que más se han beneficiado del uso de la PET con 18F-FDG son la Cardiología, la Neurología y la Oncología (Figuras 4 y 5).

gánicas biológicas: Agua, amonio, análogo de glucosa, receptores específicos (i.e. dopaminérgicos), fármacos (i.e. hormonas, antibióticos), etc., crean así un radiofármaco o radiotrazador.¹ Estos isótopos emiten una carga positiva (e+) y son atraídos por electrones (e-) de la materia cercana con los cuales interactúan. Esta interacción recibe el nombre de "aniquilación", en la que ambas partículas atraídas eléctricamente chocan entre sí y el resultado de esta colisión es la emisión de dos fotones de 511 keV con 180° de separación entre ellos.^{1,2} Los fotones emitidos durante la aniquilación son identificados por múltiples detectores en

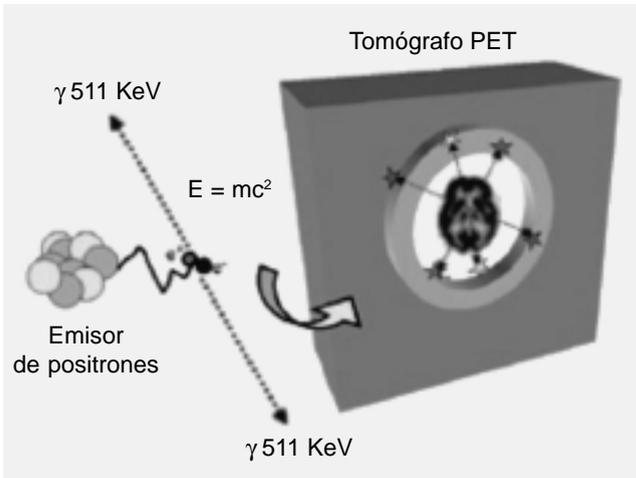


Figura 2. Aniquilación y detección de fotones por el equipo PET.

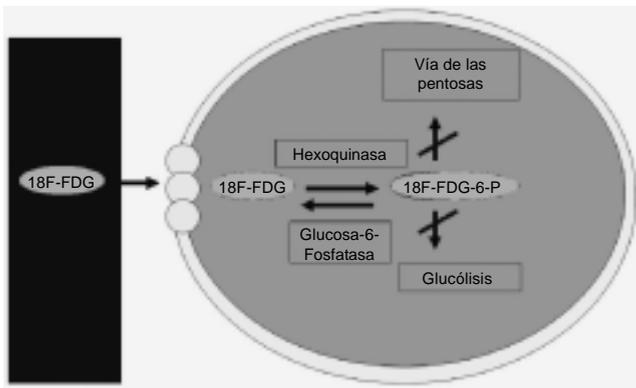


Figura 3. Metabolismo intracelular de la molécula de 18F-FDG. Paso de la molécula desde el espacio intravascular (rectángulo a la izquierda) por transportadores GLUT (círculos pequeños en la membrana celular) hacia el espacio intracelular.³⁸

Desde 1930 el científico Otto Warburg describió que las células tumorales tienen incremento importante del metabolismo glucolítico en comparación con las células normales.⁴ El tejido neoplásico necesita mayor aporte energético para satisfacer sus grandes necesidades metabólicas. Para sustentar su alto consumo energético las células tumorales presentan aumento local del flujo sanguíneo mediante vasos de neoformación, lo que les favorece el aporte de nutrientes, entre ellos la glucosa. Presentan mayor expresión de proteínas GLUT transportadoras (la hipoxia favorece su expresión) e incrementan su metabolismo glucolítico al aumentar la actividad de la enzima hexocinasa y disminuir la actividad de la glucosa-6-fosfatasa.¹⁻³

Existen variables de las que depende la concentración de 18F-FDG por una lesión tumoral. En primer lugar depende del número de células viables que existan en el tumor, ya que no hay captación de 18F-FDG por tejido fibrótico o necrótico, también depende del tipo histológico del tumor, pues se ha visto que tumores bien diferenciados presentan menor concentración de glucosa. Se ha reportado en la literatura que la concentración de 18F-FDG es proporcional al índice de proliferación celular. Por lo tanto, mientras más rápido sea el crecimiento tumoral, menor su grado de diferenciación y mayor su agresividad, concentrarán más glucosa que los tumores de lento crecimiento, bien diferenciados y menos agresivos.^{1-6,8-20} (Figura 6). La concentración de 18F-FDG en un tejido es indicador de su metabolismo glucolítico, del grado de anoxia, de la expresión de transportadores de glucosa, de la actividad enzimática y del grado de malignidad de ese grupo celular.^{1,2}

Sin embargo, la concentración de la 18F-FDG no es específica de neoplasias. Debido a la biodistribución de la glucosa en el organismo existe captación fisiológica de este radiotrazador, además existen procesos

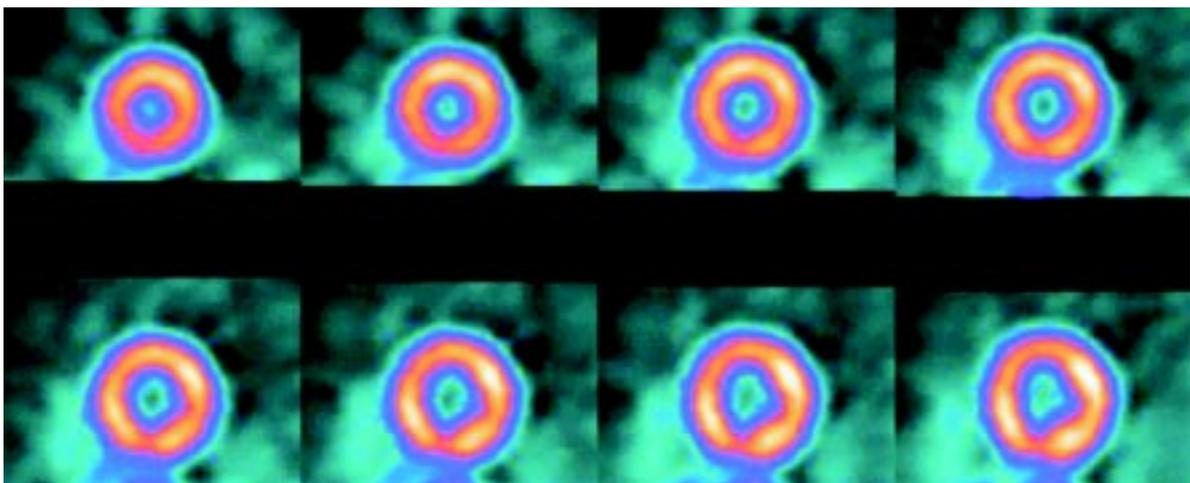


Figura 4. Aplicación de la 18F-FDG PET en Cardiología. Imágenes en eje corto del ventrículo izquierdo del corazón.

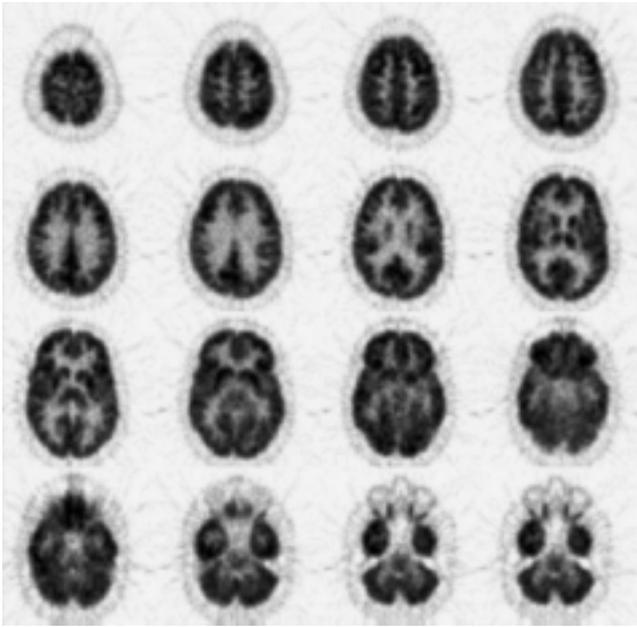


Figura 5. Aplicación de la 18F-FDG PET en Neurología. Imágenes transaxiales del cerebro.

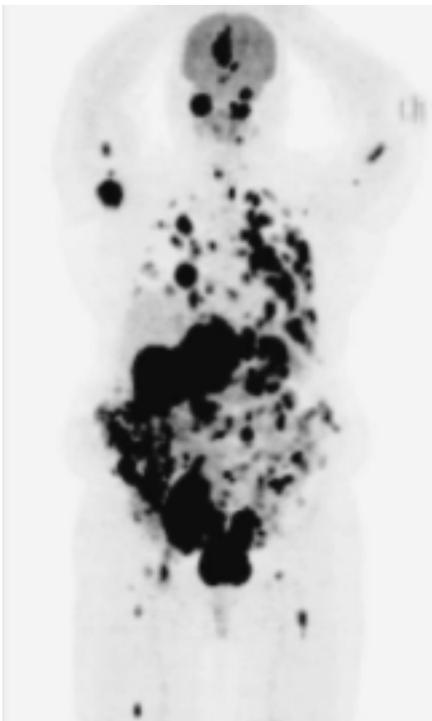


Figura 6. 18F-FDG PET de cuerpo completo que muestra múltiples metástasis en un paciente con melanoma maligno.

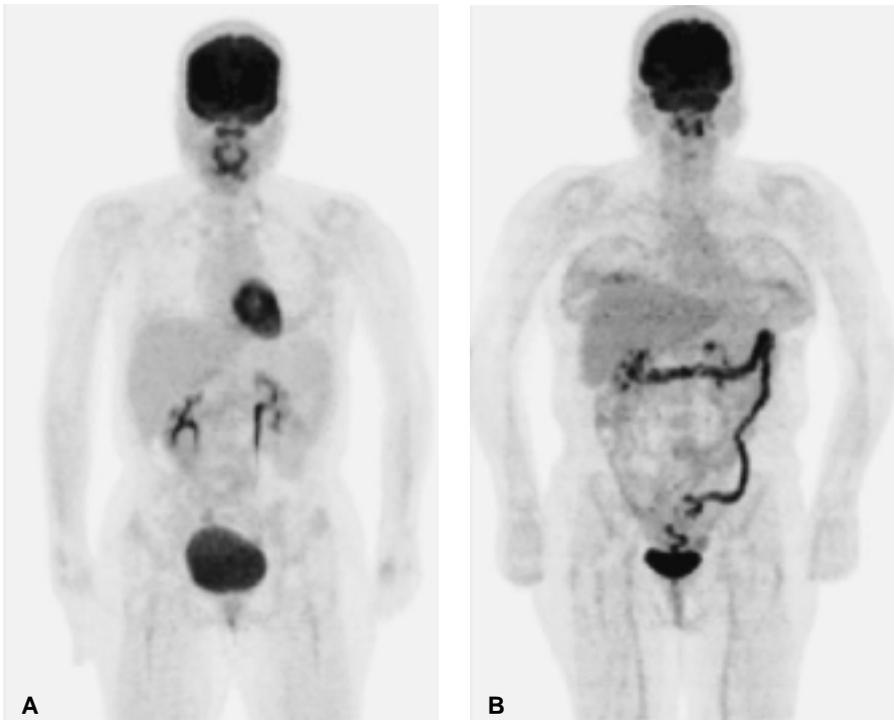
18F-FDG es por filtración glomerular, por lo que se pueden observar los sistemas colectores renales, trayectos ureterales y vejiga. También se observa concentración leve y homogénea en glándula hepática, bazo, tejido linfóide del anillo de Waldeyer y glándulas salivales. La captación en el tracto gastrointestinal, especialmente en colon, es variable y puede ser heterogénea e irregular¹ (Figuras 7 y 8).

Un sitio de concentración fisiológica que puede ser difícil de distinguir de la captación tumoral es la grasa parda, sobre todo la que se localiza a nivel de la unión cervico-torácica. Se observa más frecuentemente en mujeres jóvenes y en los meses fríos del año²²⁻²⁴ (Figura 9). Otros sitios problema son los grupos musculares que estén activos al momento de la inyección del trazador, ya que pueden captarlo de forma importante, como la lengua y las cuerdas vocales si el paciente estuvo hablando en ese momento.¹

Dentro de los sitios de captación fisiológicos menos comunes están la glándula tiroides, la glándula mamaria, sobre todo en pacientes con tejido denso o en lactancia, los ovarios en pacientes alrededor del día de la ovulación, el útero en aquéllas que están menstruando, los testículos en pacientes jóvenes, los cartílagos de crecimiento en niños y adolescentes. Timo en jóvenes o en aquéllos con hiperplasia tímica secundaria a tratamiento. La médula ósea se observa homogénea en pacientes que han recibido quimioterapia o tratamiento con factores estimuladores de colonias de granulocitos.¹ Debe considerarse también la posibilidad de captación de 18F-FDG en procesos tumorales benignos. A continuación se mencionan varias patologías benignas que deben tomarse en cuenta según el contexto clínico del paciente: Tumores de glándulas salivales, schwannoma benigno, adenomas, enfermedad fibroquística de la mama y displasia mamaria, feocromocitoma benigno, pericitoma y angiomiolipoma renal, tecoma, endometriomas, quistes endometriales, encondroma, tumor de células gigantes, quiste óseo aneurismal, condroblastoma y fibromas.¹ Las patologías benignas no tumorales que concentran glucosa son las inflamatorias e infecciosas. Durante estos procesos las células involucradas (neutrófilos, linfocitos y macrófagos) tienen un metabolismo glucolítico incrementado, lo que hace que concentren con avidez el radiotrazador. Ejemplos de estos procesos son: Sitios de inflamación gastrointestinal como gastritis, esofagitis o colitis; osteofitos y procesos inflamatorios osteoarticulares, fracturas recientes, sitios de procedimientos invasivos o quirúrgicos, pancreatitis, colecistitis, enfermedades granulomatosas activas como sarcoidosis, micosis, tuberculosis, histiocitosis, procesos neumónicos, abscesos, mastitis, tiroiditis, entre otros.^{1,5-21,25-35}

Las causas de falsos negativos en el estudio PET, como ya mencionamos, están en relación principal-

benignos que también pueden concentrarla.¹⁻²¹ Dentro de los sitios fisiológicos de concentración del trazador encontramos al cerebro puesto que su único aporte energético es la glucosa, la concentración en el miocardio es variable dependiendo del metabolismo energético que esté utilizando. La vía de eliminación de la



Figuras 7A y B. 18F-FDG PET donde se muestran algunas variantes fisiológicas de la biodistribución del trazador. En la figura de la izquierda **(A)** se puede observar concentración en corteza cerebral, tejido linfóide del anillo de Waldeyer, ventrículo izquierdo y eliminación renal. En la figura de la derecha **(B)** se observa leve concentración del trazador en ambas mamas e hígado, mientras que la captación en el colon es muy llamativa.

mente con la histología y comportamiento biológico del tumor en estudio. Tumores de bajo grado, bien diferenciados, con poca celularidad concentrarán con menor avidéz la 18F-FDG. Se ha observado que el carcinoma bronquioalveolar, el hepatocelular y tumores mucinosos concentran muy poco la glucosa, por lo que no se han diseñado protocolos que involucren al PET en la evaluación de pacientes con estos tipos de patologías. Otra limitante del estudio es el tamaño del tumor, el equipo de PET puede detectar el 100% de las lesiones mayores de 1 cm; sin embargo, debido a la resolución espacial del equipo lesiones menores a 5 mm son difíciles de detectar.¹⁻³

Para evaluar el metabolismo de la 18F-FDG en una lesión específica se pueden utilizar varios métodos. El análisis visual consiste en comparar cualitativamente la captación del trazador de una lesión con el grado de captación del fondo o de algún tejido cuyo patrón de captación conocemos (Ej.: hígado o mediastino).¹

El análisis semicuantitativo corresponde al cálculo del valor estandarizado de captación máximo (SUVmáx). Se calcula mediante la relación de la concentración de 18F-FDG en un área determinada (Bq/mL) y la dosis inyectada al paciente (Bq). Esta relación se multiplica por un factor de normalización determinado por el peso corporal del paciente (kg). El resultado del cálculo corresponde al SUVmáx que es una medida indirecta de la tasa metabólica en el sitio de estudio. Es también un índice que pretende ayudar a caracterizar la con-

centración del trazador de lesiones malignas y benignas. En general se acepta que lesiones con un SUVmáx menor de 2.5 son lesiones benignas, mientras que un SUVmáx mayor de 2.5 corresponde a concentración en tejido neoplásico. Sin embargo, estos parámetros deben tomarse con reserva teniendo muy en cuenta el criterio médico y el contexto clínico del paciente.^{1,2}

Se ha demostrado que los neutrófilos y macrófagos activados incrementan su metabolismo hasta un 20 a 30% para iniciar la quimiotaxis y la fagocitosis. Para lo cual estas células presentan mayor expresión de proteínas transportadoras GLUT-1 y en la activación de enzimas que promueven la glucólisis.^{27,28} Esto se traduce en concentración importante de la 18F-FDG en procesos inflamatorios agudos, enfermedades granulomatosas y autoinmunes. Es por ello que se han propuesto protocolos de 18F-FDG PET como trazador potencial para obtener información metabólica de los procesos inflamatorios o infecciosos, así como para detectar y localizar focos de infección e inflamación y evaluar su respuesta terapéutica.²⁵⁻³⁵

Debido a que la propiedad termogénica de la grasa parda, presenta un metabolismo glucolítico muy incrementado (alta tasa de expresión de GLUT-1 y 4), con gran vascularidad y concentración de mitocondrias en el citosol. Una de sus características principales es que posee inervación adrenérgica (receptores beta 1, 2 y 3) por el sistema nervioso autónomo²²⁻²⁴ (Figura 10). Alrededor del 4% de los pacientes que se realizan un

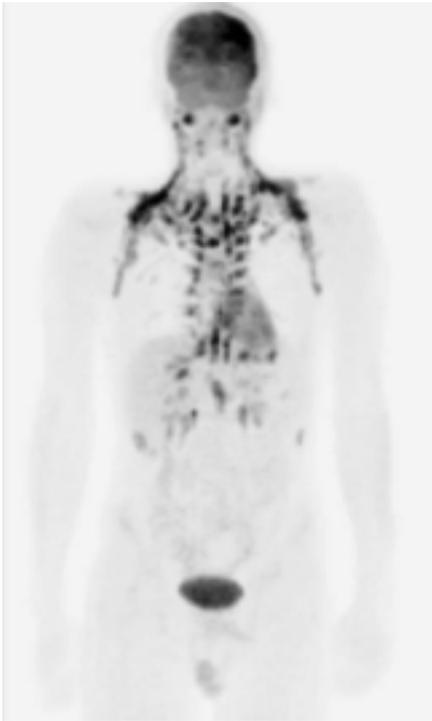


Figura 9. 18F-FDG PET de un paciente que acude a evaluación de respuesta a tratamiento por linfoma de Hodgkin en cuello y mediastino derecho diagnosticado hacía un año y medio. Actualmente la concentración que se observa corresponde únicamente a grasa parda de la unión cervico-torácica y paravertebral (corroborado por CT).

parda. También se propone el uso de fármacos que afectan la inervación adrenérgica como los betabloqueadores (Ej.: propanolol) con el mismo fin; sin embargo, esta medida no es rutinaria en todos los gabinetes de imagen.²²

El patrón de concentración de glucosa por la grasa parda generalmente es simétrico en la unión cervicotorácica y puede ser de ayuda para no confundirla durante la interpretación del estudio, pero la mayoría de las veces sin un estudio anatómico de referencia es una causa importante y considerable de falsos positivos en el resultado final del estudio.²³

El protocolo habitual y estandarizado de la adquisición del estudio 18F-FDG PET como se mencionó, consiste en la adquisición de imágenes entre 45 y 60 minutos después de la inyección del radiotrazador. Se estableció como estándar que las imágenes obtenidas a ese tiempo proveían información suficiente para distinguir las lesiones neoplásicas. Y como elemento complementario se sugirió el punto de corte del SUV_{máx} en 2.5 en ese mismo tiempo (45 a 60 minutos) como el que mejor caracteriza una lesión benigna de maligna.¹⁻³ Sin embargo, con la experiencia que van dando el tiempo y los estudios clínicos y experimentales se observó que el tejido inflamatorio puede concentrar antes y con mayor intensidad la 18F-FDG que las lesiones neoplásicas. Lo que produce que algunas lesiones inflamatorias se vean con mejor contraste en las imágenes adquiridas a los 60 minutos. Además, el SUV_{máx} determinado en ese tiempo puede traslaparse con facilidad, es decir, que lesiones malignas tengan un SUV_{máx} menor que las inflamatorias o viceversa.⁵⁻²⁰

Se propuso que el SUV_{máx} medido en un solo tiempo (45 o 60 minutos) no tiene la capacidad para carac-

PET/CT con 18F-FDG se puede observar la grasa parda subescapular. En algunos casos si no se cuenta con una referencia anatómica para la interpretación del PET la concentración en la grasa parda puede ser indistinguible de la concentración anómala del trazador en ganglios linfáticos o tumores.²²⁻²⁴ Se ha propuesto que el ambiente en el que se encuentra el paciente antes y durante la fase de concentración del trazador sea cálido, para evitar la captación de glucosa en la grasa

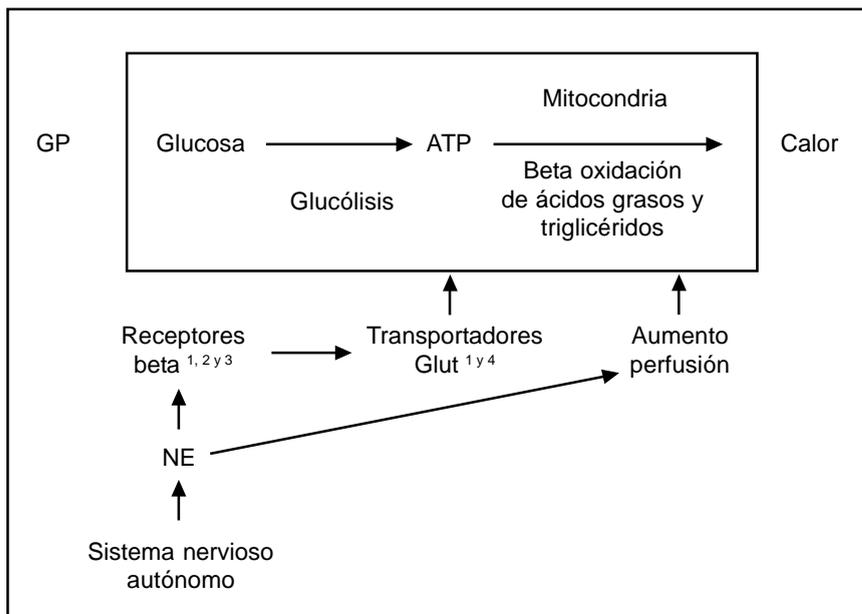


Figura 10. Representación de la inervación simpática de la grasa parda y su activación termogénica.

terizar correctamente algunas lesiones. Al tiempo de adquisición habitual el estudio es muy sensible porque en general la mayoría de las lesiones tienen buen contraste en relación con la captación del fondo. Sin embargo, la especificidad es baja, pues hay lesiones malignas que en este tiempo tendrán menor concentración que las inflamatorias o viceversa, habrá lesiones inflamatorias que presenten igual o mayor captación en este momento y no se puedan diferenciar del proceso neoplásico.⁵⁻²⁰ Estudios clínicos y experimentales en animales e in vitro han demostrado cambios y diferencias en el periodo de concentración y lavado de la 18F-FDG. En las células inflamatorias el pico máximo de concentración de la 18F-FDG ocurre a los 60 minutos de inyectado el trazador, a partir de los cuales comienzan a lavar el mismo. Por otro lado, el periodo de concentración de la 18F-FDG en los tumores malignos es mucho más prolongado, alcanzando un pico máximo de concentración entre los 90 minutos y las seis horas postinyección. Esto en relación con el aumento de expresión de proteínas transportadoras de glucosa y a la baja concentración de la enzima glucosa-6-fosfatasa que evita que el trazador se lave de la célula.⁵⁻²⁰

Estos descubrimientos llevaron a pensar que no era suficiente la adquisición del estudio PET a los 60 minutos y en un afán de aumentar la especificidad del estudio se elaboraron protocolos para adquirir imágenes tardías después de los 90 minutos de inyectado el trazador.⁵⁻²¹ Varios autores han estudiado el protocolo de adquisición en diferentes tiempos, tomando como referencia general la adquisición de imágenes tardías a partir de los 90 minutos postinyección del trazador. Sin embargo, se han encontrado buenos resultados al separar la imagen inicial de la tardía únicamente 30 minutos, lo cual revela que inclusive a ese tiempo ya empieza a haber cambios significativos en la concentración celular de la 18F-FDG.⁵⁻²⁰

A pesar de que la metodología utilizada en estos estudios es diferente entre sí, los resultados encontrados son similares y todos ellos concluyen que la concentración de la 18F-FDG en los procesos inflamatorios y en el tejido fisiológico (otro distinto a la grasa parda), aún con un SUV_{máx} inicial mayor de 2.5, muestran tres tendencias en el estudio tardío: la concentración del trazador no cambia, tiende a disminuir o incrementa de forma no significativa.^{5,6,8-20}

El comportamiento de las lesiones malignas en las imágenes tardías corresponde al incremento significativo de la concentración de la 18F-FDG y por lo tanto del SUV_{máx} comparado con el inicial. Incluso se han correlacionado subtipos histológicos de tumores de mama con los cambios en la concentración de glucosa en imágenes tardías. De modo que en general en la literatura se reportan cambios significativos en la con-

centración de glucosa inicial y la tardía (siempre en aumento) en lesiones malignas.^{5,6,8-20} Estos resultados han sido reportados para varios tipos de procesos neoplásicos dentro de los cuales encontramos cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer cérvico uterino, lesiones neoplásicas de cabeza y cuello, tanto en la evaluación de tumores primarios como metástasis, en donde la correcta etapificación y reetapificación del paciente dependen de la exactitud con que se detecten lesiones tumorales regionales y a distancia.^{5,6,8-20}

El 18F-FDG PET con protocolo de adquisición en dos tiempos ha demostrado ser superior en la reetapificación de pacientes con cáncer cérvico uterino o con tumores de cabeza y cuello que ya recibieron algún tipo de tratamiento (radio o quimioterapia) sobre los métodos anatómicos de imagen, específicamente la Tomografía Computarizada y la Resonancia Magnética. Lo que a su vez implica el poder diferenciar masas residuales de procesos tumorales activos o inflamatorios, logrando además evitar procedimientos invasivos subsiguientes.^{13-15,18-20}

Sin embargo, no hay que perder la información que el contexto clínico del paciente nos brinda, ya que también se ha encontrado que las infecciones granulomatosas activas (Ej.: tuberculosis, sarcoidosis) elevan el SUV_{máx} en imágenes tardías.^{29,30} Únicamente hay un artículo que refiere que tumores con actividad metabólica disminuida pueden presentar SUV_{máx} discretamente menor en la imagen tardía,⁷ además de que el tamaño de la lesión (< 2 cm) puede influir en que la cuantificación del SUV_{máx} sea errónea.¹⁻³ Por lo que hay que tener en cuenta y no subestimar lesiones que se salen de la resolución espacial de nuestro equipo PET.

Es importante mencionar que se encontró en la literatura revisada análisis de la concentración del radio-trazador en tejido fisiológico en imágenes iniciales y tardías, pero no se encontró ningún reporte que evaluara el comportamiento en el tiempo de la concentración de la 18F-FDG por la grasa parda. A pesar de que es un sitio de concentración fisiológica del trazador que se encuentra con frecuencia en los estudios y que puede ser una causa importante de falsos positivos en la interpretación del PET.

De forma general podemos decir que debido a los cambios en el SUV_{máx} que se generan en una imagen de 18F-FDG PET inicial y en una tardía, este protocolo de adquisición de imágenes está tomando un valor importante como herramienta diagnóstica, aun sobre la adquisición de una sola serie de imágenes a cualquier tiempo^{5,6,8-20} (Figura 11).

Las imágenes tardías además de mejorar la especificidad del estudio también han mejorado la sensibilidad, ya que permiten ver lesiones neoplásicas que concentraron el radiotrazador de forma lenta y no se

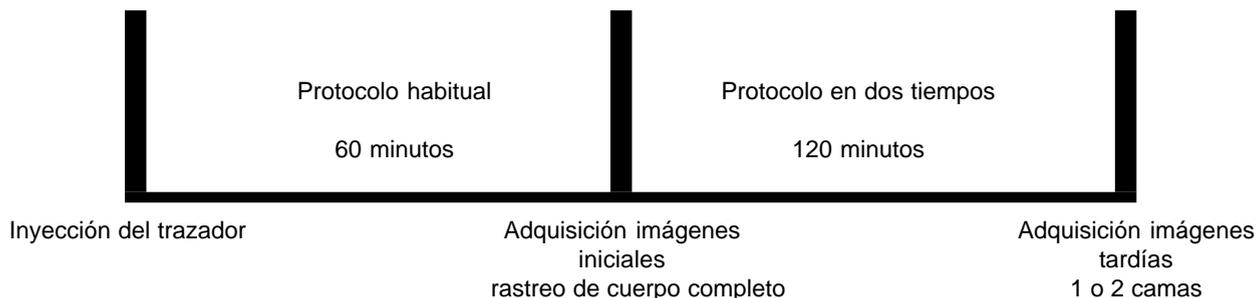


Figura 11. Esquema que representa los tiempos de adquisición de las imágenes iniciales y tardías.

observaban en las imágenes iniciales, puesto que con una sola adquisición temprana no se hubieran detectado.^{5,6,8-20}

Material y métodos

Treinta y un pacientes que acudieron al Departamento de Imagen Molecular del Centro Médico ABC para realizarse un estudio PET/CT para evaluación oncológica del 6 diciembre del 2005 al 14 de agosto del 2006, que presentaron lesiones sospechosas de malignidad, inflamatorias o grasa parda y que no fueron concluyentes en las imágenes de PET iniciales. Se incluyeron a un total de 26 pacientes, 11 hombres y 15 mujeres con edad promedio de 50 años (rango entre 13 a 82 años), que independientemente del tipo de cáncer que presentaban, tuvieran la disponibilidad de tiempo para esperar a realizarse una imagen tardía. De un total de 75 lesiones sospechosas se incluyeron únicamente 62 que tuvieron confirmación histopatológica, seguimiento clínico o con algún método de imagen (Tomografía Computarizada, Resonancia Magnética, Radiografía Simple o PET). Se excluyeron lesiones sin confirmación histopatológica, sin seguimiento clínico o por imagenología. El tiempo promedio de seguimiento fue de nueve meses. A todos los pacientes se les dieron indicaciones para la preparación previa al estudio. Se presentaron en ayuno de por lo menos seis horas. Se les realizó el interrogatorio clínico. Posteriormente firman la hoja de autorización para la realización de estudios y/o procedimientos del Departamento de Imagenología.

Se inyectaron 0.22 mCi/kg peso de 18F-FDG, con una dosis promedio de 15.46 mCi (rango entre 9.98 y 22.84 mCi) vía intravenosa en una vena periférica de las extremidades superiores. Las imágenes se obtuvieron mediante técnica 2D en un equipo PET/CT dedicado (Discovery ST, General Electric Medical Systems). Se administró medio de contraste oral e intravenoso no iónico para la adquisición de la Tomografía Computarizada.

El tiempo promedio entre la inyección del trazador y la adquisición de las imágenes iniciales fue de 69.88 minutos (rango entre 55 y 93 minutos). Se realizó ras-

treo de cuerpo completo desde el vértex del cráneo hasta el tercio medio de los muslos. El tiempo de adquisición fue de cuatro minutos por cama. Una vez terminadas las imágenes de cuerpo completo el paciente se mantuvo en ayuno y en reposo en otra habitación hasta la siguiente toma de imágenes. El tiempo promedio para la adquisición de las imágenes tardías fue de 152.8 minutos (rango entre 98 y 240 minutos) desde la inyección del trazador. Se obtuvieron una o dos camas de 5 minutos de la región en donde se encontró la lesión de interés, realizándose también CT simple de la misma zona. El análisis de las imágenes fue hecho únicamente para el estudio PET por dos médicos nucleares de forma independiente. Se realizó una región de interés sobre la lesión sospechosa para medir el SUV_{máx} en las imágenes iniciales y tardías. Se calculó el porcentaje de cambio del SUV_{máx} tardío en relación al inicial.

Resultados

Se realizó análisis de los datos obtenidos mediante el cálculo de mediana e intervalo intercuartilar. Para calcular la significancia estadística se realizó la prueba de Kruskal Wallis. Se obtuvieron curvas ROC para dos puntos de corte diferentes y la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo para cada uno de estos puntos. Del total de 62 lesiones estudiadas, 22 (35.5%) tuvieron diagnóstico definitivo por patología, 12 (19.4%) tuvieron seguimiento clínico y 28 (45.2%) se siguieron por estudios de imagen (*Cuadro I*).

De las 25 lesiones con diagnóstico definitivo de neoplasia (40.3% del total), el 68% fue por patología, el 16% por clínica y el restante por imagenología. De las 22 lesiones inflamatorias (35.5% del total) el 22.7% se confirmaron por patología, 36.4% tuvieron seguimiento clínico y 40.9% por imagen. Mientras que las 15 lesiones sospechosas de ser grasa parda (24.2% del total) el 100% tuvo confirmación mediante estudio anatómico de imagen (CT) (*Cuadro I*).

Las lesiones diagnosticadas por patología se dividieron en 22.7% inflamatorias y 77.3% neoplásicas. El

Cuadro I. Comparación entre el diagnóstico definitivo de las lesiones y el tipo de confirmación diagnóstica.

			Tipo de confirmación			
			Patológico	Clínico	Imagenología	Total
Diagnóstico Definitivo	Neoplasia	Cuenta	17	4	4	25
		% Diagnóstico Definitivo	68.0%	16.0%	16.0%	100.0%
	Inflamatorio	% Tipo de confirmación	77.3%	33.3%	14.3%	40.3%
		Cuenta	5	8	9	22
	Grasa parda	% Diagnóstico Definitivo	22.7%	36.4%	40.9%	100.0%
		% Tipo de confirmación	22.7%	66.7%	32.1%	35.5%
Cuenta				15	15	
Total	% Diagnóstico Definitivo			100.0%	100.0%	
	% Tipo de confirmación			53.6%	24.2%	
	Cuenta	22	12	28	62	
	% Diagnóstico Definitivo	35.5%	19.4%	45.2%	100.0%	
	% Tipo de confirmación	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

Cuadro II. SUVmáx inicial, SUVmáx tardío y porcentaje de cambio del SUVmáx para cada diagnóstico definitivo (análisis de mediana e intervalo intercuartilar).

	Neoplasia	Inflamatorio	Grasa parda	P
SUVmáx inicial Med (25-75)	7.9 (4.8-11.7)	3.2 (2.4-4.4)	4 (3.8-5.3)	< 0.001
SUVmáx tardío Med (25-75)	9.2 (6.5-16.3)	3.7 (1.9-5)	5.1 (4.5-6)	< 0.001
Porcentaje de cambio del SUVmáx Med (25-75)	20.5 (14.8-42.6)	0.13 (-13-22)	34 (0.75-39.7)	< 0.004

seguimiento clínico mostró que 66.7% de las lesiones fueron inflamatorias y 33.3% neoplásicas. En cuanto a las lesiones seguidas mediante Imagenología 14.3% resultaron neoplásicas, 32.1% fueron inflamatorias y 53.6% grasa parda (*Cuadro I*).

La mediana del SUVmáx inicial (con percentiles del 25 al 75) para cada diagnóstico definitivo fue la siguiente: para las lesiones neoplásicas fue de 7.9 (4.8-11.7), para las inflamatorias de 3.2 (2.4-4.44) y para la grasa parda de 4 (3.8-5.3). La mediana del SUVmáx tardío fue para las lesiones neoplásicas de 9.2 (6.5-16.3), las inflamatorias de 3.7 (1.95-5) y la grasa parda 5.1 (4.5-6). El porcentaje de cambio del SUVmáx fue para las lesiones tumorales de 20.5 (14.8-42.6), para las inflamatorias de 0.13 (-13 a 22) y la grasa parda de 34 (0.75-39.7) (*Cuadros II y III*).

Se tomaron dos posibles puntos de corte para analizar el porcentaje de cambio del SUVmáx. El primer punto de corte fue un porcentaje de cambio del 15% del SUVmáx inicial. Se observó que de las 37 lesiones que incrementaron el SUVmáx más del 15% en las imágenes tardías, se identificaron 19 como malignas y

Cuadro III. Número de lesiones con diagnóstico definitivo de benignidad o malignidad.

Diagnóstico definitivo	Número de lesiones
Lesiones malignas	25
Lesiones benignas	37

18 lesiones como benignas. Mientras que de las 25 lesiones con porcentaje de cambio del SUVmáx menor o igual al 15% se identificaron seis lesiones como malignas y 19 como benignas. En este corte la sensibilidad es del 76%, la especificidad del 51.4%, el valor predictivo positivo es del 51.4% y el valor predictivo negativo es del 76% (*Cuadro IV*).

El segundo punto de corte fue del 10%. De las 44 lesiones que incrementaron el SUVmáx más del 10%, 24 se identificaron como malignas y 20 benignas. De las 18 lesiones que tuvieron cambio de SUVmáx menor o igual al 10%, una se identificó como maligna y 17 como benignas. La sensibilidad fue del 96%, la especi-

ficidad del 45.9%, el valor predictivo positivo del 54.5% y el valor predictivo negativo del 45.9% (Cuadro V). Se realizaron curvas ROC para demostrar la utilidad de los dos puntos de corte del incremento del SUV para detectar las lesiones malignas, encontrando que el área bajo la curva para el 15% fue de 0.637, mientras que para el corte en 10% fue de 0.710, lo que demuestra mejores resultados estadísticos en este último punto (Figura 12).

Discusión

La 18F-FDG PET es un procedimiento de imagen de gran utilidad clínica en la evaluación del paciente oncológico. Sin embargo, este radiotrazador no es específico tumoral. El protocolo habitual de la adquisición del estudio permite hacer un análisis semicuantitativo de la concentración de la 18F-FDG mediante el cálculo del SUV_{máx}. Dentro de este protocolo las imágenes se obtienen a los 60 minutos de inyectado el

Cuadro IV. Análisis estadístico del porcentaje de cambio del SUV_{máx} del 15%.

			Dx Def Ben vs Mal		
			Maligno	Benigno	Total
Delta de SUV hasta 15	Mayor a 15	Cuenta	19	18	37
		% Delta de SUV hasta 15	VPP 51.4%	48.6%	100.0%
		% Dx Def Ben vs Mal	sens 76%	48.6%	59.7%
	Menor o igual a 15	Cuenta	6	19	25
		% Delta de SUV hasta 15	24.0%	VPN 76%	100.0%
		% Dx Def Ben vs Mal	24.0%	esp 51.4%	40.3%
Total	Cuenta	25	37	62	
	% Delta de SUV hasta 15	40.3%	59.7%	100.0%	
	% Dx Def Ben vs Mal	100.0%	100.0%	100.0%	

Cuadro V. Análisis estadístico del porcentaje de cambio del SUV_{máx} del 10%.

			Dx Def Ben vs Mal		
			Maligno	Benigno	Total
Delta de SUV hasta 10	Mayor a 10	Cuenta	24	20	44
		% Delta de SUV hasta 10	VPP 54.5%	45.5%	100.0%
		% Dx Def Ben vs Mal	sens 96%	54.1%	71.0%
	Menor o igual a 10	Cuenta	1	17	18
		% Delta de SUV hasta 10	5.6%	VPN 94.4%	100.0%
		% Dx Def Ben vs Mal	4.0%	esp 45.9%	29.0%
Total	Cuenta	25	37	62	
	% Delta de SUV hasta 10	40.3%	59.7%	100.0%	
	% Dx Def Ben vs Mal	100.0%	100.0%	100.0%	

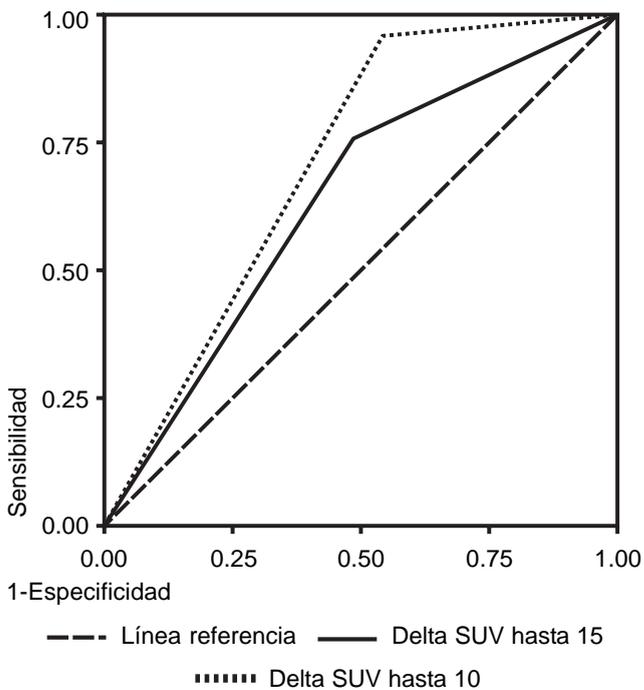


Figura 12. Curva ROC de utilidad de dos puntos de corte de incremento del SUV_{máx} en la detección de lesiones malignas.

trazador.¹⁻³ Se ha estandarizado que a ese tiempo el punto de corte del SUV_{máx} que mejor ayuda a caracterizar las lesiones es el de 2.5.¹⁻³ Pero esta cifra se toma con reserva, ya que dependiendo del tejido que se esté evaluando, la concentración fisiológica del mismo puede tener un SUV_{máx} más elevado. Además se ha demostrado ampliamente que lesiones malignas de pequeño tamaño, bajo grado histológico o lento crecimiento pueden tener un SUV_{máx} menor de 2.5 a los 60 minutos. Mientras que hay lesiones inflamatorias o procesos benignos pueden tener un SUV_{máx} mucho más alto.^{1-3,5,6,8-20,25-35} Este punto de corte es útil, pero aplicado junto al criterio y la experiencia del médico nuclear que interpreta el estudio.

Conforme a lo revisado en la literatura realizar el protocolo de adquisición en dos tiempos con imágenes tardías a los 120 minutos encontramos imágenes con mejor contraste en relación de la lesión evaluada y la concentración del fondo. Pudiéndose observar lesiones que en imágenes iniciales no se observaban (*Figuras 13 y 14*), mejorando la sensibilidad del estudio.^{5,6,8-20} La metodología de los estudios reportados en la literatura es variable tanto en el tiempo de adquisición de las imágenes tardías como en el cálculo del

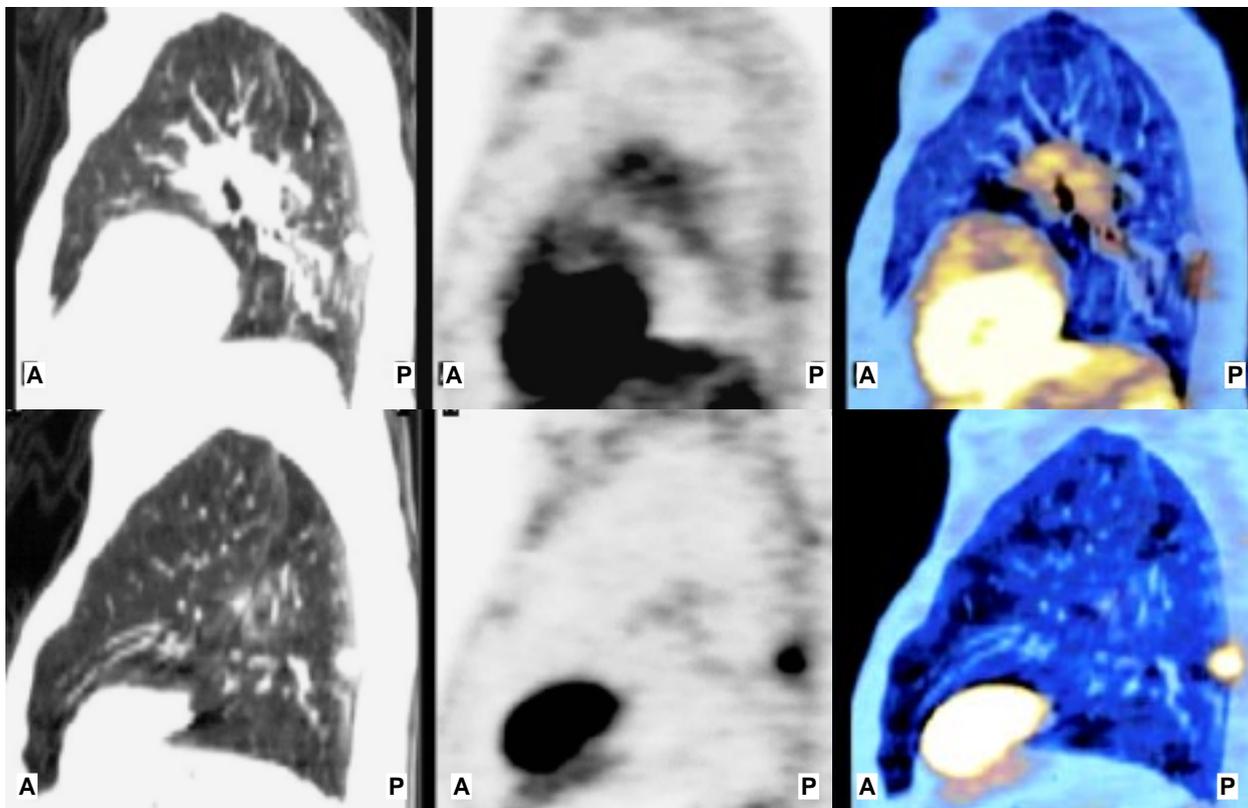


Figura 13. 18F-FDG PET/TC. Izquierda TC, en medio PET, derecha fusión. Se observa en la TC un nódulo en segmentos posteriores del pulmón izquierdo. En las imágenes iniciales (fila superior) se observa apenas captación del trazador en dicha lesión, la cual se aprecia con claridad en imágenes tardías (fila inferior). El porcentaje de cambio del SUV_{máx} fue de 130%.

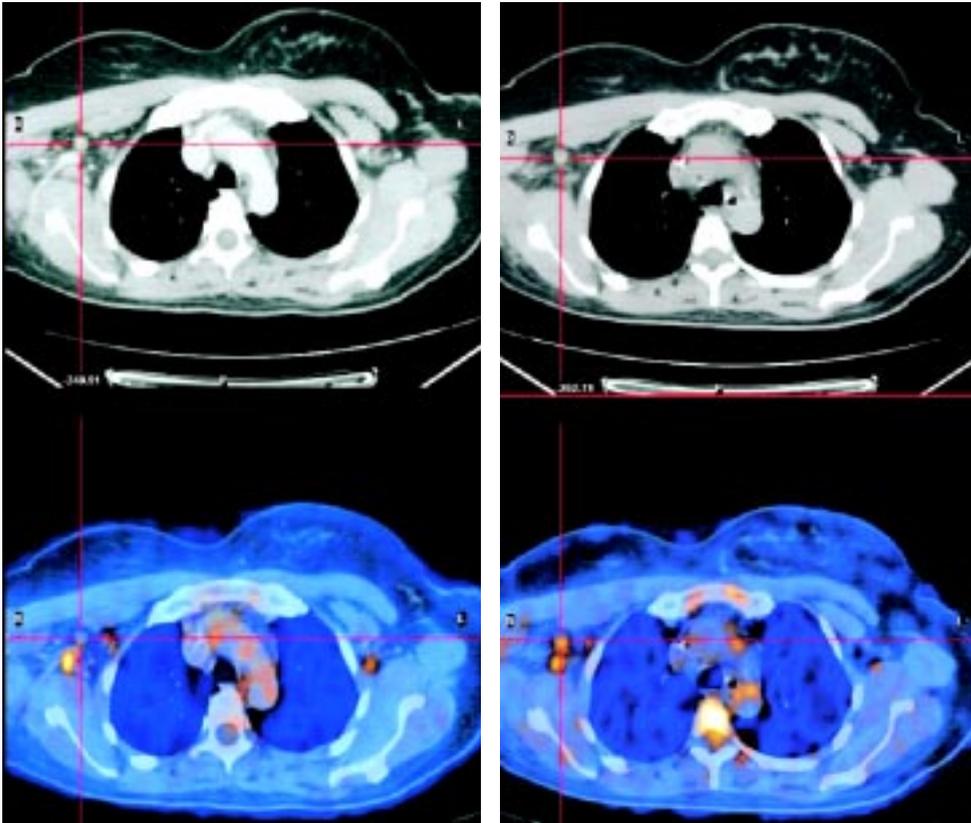


Figura 14. 18F-FDG PET/TC. Arriba TC, abajo fusión PET/TC. Se observa en la TC un ganglio axilar derecho que en imágenes iniciales no concentra FDG (izquierda), en las imágenes tardías (derecha) se observa la concentración incrementada de dicho ganglio. El porcentaje de cambio del SUV_{máx} fue de 48%.

porcentaje de cambio del SUV_{máx} inicial al tardío y en el punto de corte de este último para la caracterización de lesiones benignas o malignas.^{5,6,8-20} En nuestro protocolo las imágenes tardías se obtuvieron en un tiempo promedio de 152 minutos postinyección del trazador, el porcentaje de cambio del SUV_{máx} fue calculado para cada lesión tomando en cuenta el tiempo en el que se adquirió la imagen tardía.

El punto de corte en el que mejores resultados estadísticos se obtuvieron fue cuando el SUV_{máx} tardío aumenta más del 10% en comparación con el inicial. En este punto de corte la sensibilidad para caracterizar las lesiones en benignas o malignas fue del 96% con un valor predictivo negativo del 94.4%. Es decir, que si una lesión sospechosa en la imagen tardía no incrementa el SUV_{máx} más del 10% del inicial, la posibilidad de que sea maligna es muy baja.

A pesar de la gran variedad de patologías malignas que se evaluaron (*Cuadro VI*), en general observamos que independientemente del tipo de cáncer, en la mayoría de los casos, se pueden diferenciar mejor las lesiones benignas de malignas con el protocolo de adquisición de las imágenes tardías. Los diagnósticos definitivos de benignidad (*Cuadro VII*) en donde encontramos grasa parda y procesos inflamatorios. Dentro de estos últimos tenemos pancreatitis, heridas quirúrgicas, ganglios reactivos y neumonía. Con el in-

cremento del SUV_{máx} mayor del 10% se encontraron falsos positivos en las siguientes lesiones benignas: cicatriz quirúrgica granulomatosa que incrementó 52.81%, proceso neumónico que incrementó 24.64%, inflamación inespecífica o cicatrices posquirúrgicas con incremento hasta del 37.78%, grasa parda que incrementó hasta 63.31%.

En los estudios clínicos y experimentales revisados, se presenta una mejoría considerable de la especificidad del PET al evaluar las imágenes tar-

Cuadro VI. Diagnósticos histopatológicos de los pacientes que fueron motivo de envío para evaluación por 18F-FDG PET.

Cáncer de mama
GIST
Tumor neuroendocrino de cervix
Cáncer de pulmón
Masa pulmonar en estudio
Cáncer de páncreas
Linfoma no Hodgkin
Seminoma
Fibrosarcoma de hueso
Adenocarcinoma endocervical
Melanoma
Linfoma Hodgkin

Cuadro VII. Diagnóstico definitivo de las lesiones benignas encontradas por 18F-FDG PET.

Grasa parda	
Proceso inflamatorios	Pancreatitis, heridas quirúrgicas, ganglios reactivos, neumonía

del protocolo de adquisición de imágenes tardías es mayor del 95%, lo cual concuerda con lo revisado en la literatura.^{5,6,8-20}

El protocolo de adquisición de imágenes tardías puede ser de mucha utilidad para diferenciar lesiones sospechosas, pero debe ser utilizado con base en los datos clínicos del paciente y en el criterio del médico nuclear que debe evaluar con conocimiento las imágenes del estudio.

En el Departamento de Imagen Molecular de nuestra institución se ha demostrado la utilidad del protocolo de adquisición de imágenes en dos tiempos para mejorar la exactitud en la caracterización de las lesiones benignas o malignas. Este procedimiento bien utilizado es capaz de mejorar la sensibilidad y especificidad global del método independientemente del tipo de cáncer que se evalúe. Tal vez no sea del todo práctico implementarlo como protocolo de rutina, pero evaluar al paciente que se beneficiará de una imagen tardía es relativamente sencillo y nos da la oportunidad de mejorar la información diagnóstica de su estudio. La organización adecuada en el Departamento de Imagen Molecular, la disposición de los técnicos, la correcta evaluación médica y la comunicación adecuada con el paciente y con su médico tratante son los principales factores que influyen en la correcta realización de un estudio de Medicina Nuclear. El beneficio principal es para la salud del paciente, pero no hay que dejar de recordar la satisfacción del médico que sabe guiar el camino para recuperar esa salud. Y nosotros que eso somos: médicos.

días.^{5,6,8-20} Sin embargo, ninguno de ellos evalúa el comportamiento de la concentración tardía de la grasa parda. La evaluación que presentamos del metabolismo glucolítico de la grasa parda es que tiende a incrementar la concentración de glucosa con el tiempo. No se encontraron en la literatura referencias sobre el tiempo en el que este tejido alcanza el pico máximo de concentración de la 18F-FDG. Sin embargo, dados los resultados que presentamos, la grasa parda puede incrementar el SUV_{máx} de forma considerable (en nuestro estudio fue de hasta 63.31% del inicial). Hallazgo que disminuye considerablemente la especificidad del protocolo comparado con la literatura. Es importante mencionar que si se conoce el patrón de concentración del radiotrazador que generalmente presenta la grasa parda es mucho menos probable confundir este tejido con una lesión neoplásica.²²⁻²⁴ Si se tiene un método anatómico de referencia o se puede realizar un estudio fusionado (PET/CT) la concentración de la 18F-FDG en la grasa parda no es un problema diagnóstico. Si excluimos del análisis estadístico la concentración de glucosa en la grasa parda, la especificidad



**La Sociedad Mexicana de
Anales de Radiología**

Les hace una cordial invitación de visitar su página web

www.smri.org.mx

Referencias

1. Altamirano L, Estrada S, Carreras D. PET y PET/CT en Oncología. México: Editorial Intersistemas; 2005.
2. Jadvar H, Parker JA. Clinical PET and PET CT. EU: Springer Verlag; 2005.
3. Carreras, Lapeña, Asensio. PET en Oncología. España: Nova Sidonia Oncología-Hematología; 2002.
4. Warburg O. The metabolism of tumors. London, England: Constable; 1930.
5. Zhuang H, et al. Dual time point 18F-FDG PET imaging for differentiating malignant from inflammatory processes. *J Nucl Med* 2001; 42: 1412-17.
6. Kubota K, et al. Advantage of delayed whole-body FDG-PET imaging for tumor detection. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 696-703.
7. Beaulieu S, et al. SUV varies with time after injection in 18F-FDG PET of breast cancer: characterization and method to adjust for time differences. *J Nucl Med* 2003; 44: 1044-50.
8. Boerner AR, et al. Optimal scan time for fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 226-30.
9. Kumar R, et al. Potential of dual-time-point imaging to improve breast cancer diagnosis with 18F-FDG. *J Nucl Med* 2005; 46: 1819-24.
10. Mavi A, et al. Dual time point 18F-FDG PET imaging detects breast cancer with high sensitivity and correlates well histologic subtypes. *J Nucl Med* 2006; 47: 1440-6.
11. Gupta N, et al. Dynamic positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose imaging in differentiation of benign from malignant lung/mediastinal lesions. *Chest* 1998; 114: 1105-11.
12. Demura Y, et al. 18F-FDG accumulation with PET for differentiation between benign and malignant lesions in the thorax. *J Nucl Med* 2003; 44: 540-8.
13. Hustinx R, et al. Dual time point fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a potential method to differentiate malignancy from inflammation and normal tissue in the head and neck. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 1345-8.
14. Kubota K, et al. FDG-PET delayed imaging for the detection of head and neck cancer recurrence after radio-chemotherapy: comparison with MRI/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 590-5.
15. Tzu-Chen Yen, et al. Are dual-phase 18F-FDG PET scans necessary in nasopharyngeal carcinoma to assess the primary tumour and loco-regional nodes? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 541-8.
16. Nakamoto Y, et al. Delayed 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography scan for differentiation between malignant and benign lesions in the pancreas. *Cancer* 2000; 89: 2547-54.
17. Higashi T, et al. Relationship between retention index in dual-phase 18F-FDG PET, hexokinase-II and glucose transporter-1 expression in pancreatic cancer. *J Nucl Med* 2002; 43: 173-80.
18. Shih-Ya Ma, et al. Delayed 18F-FDG PET for detection of paraaortic lymph node metastases in cervical cancer patients. *J Nucl Med* 2003; 44: 1755-83.
19. Tzu-Chen Yen, et al. Value of dual phase 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in cervical cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3651-8.
20. Chyong-Huey Lai. Restaging of recurrent cervical carcinoma with dual-phase 18F-Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography. *Cancer* 2004; 100: 544-52.
21. Nishiyama Y, et al. Dual-time-point 18F-FDG PET for the evaluation of gallbladder carcinoma. *J Nucl Med* 2006; 47: 633-8.
22. Tatsumi M, et al. Intense 18F-FDG uptake in brown fat can be reduced pharmacologically. *J Nucl Med* 2004; 45: 1189-93.
23. Hany F, et al. Brown adipose tissue: A factor to consider in symmetrical tracer uptake in the neck and upper chest region. *Eur J Nucl Med* 2002; 29: 1393-8.
24. Weber W. Brown adipose tissue and nuclear medicine imaging. *J Nucl Med* 2004; 45: 1101-3.
25. Love Ch, et al. FDG PET of Infection and Inflammation. *Radiographics* 2005; 25: 1357-68.
26. Stumpe K, et al. Infection imaging using whole-body FDG-PET. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 822-32.
27. Mochizuki T, et al. FDG uptake and glucose transport subtype expressions in experimental tumor and inflammation models. *J Nucl Med* 2001; 42: 1551-5.
28. Ishimori T, et al. Increased 18F-FDG uptake in a model of inflammation: concanavalin A mediated lymphocyte activation. *J Nucl Med* 2002; 43: 658-63.
29. Jin Mo Goo, et al. Pulmonary tuberculosis evaluated by jeans of FDG PET: findings in 10 cases. *Radiology* 2000; 216: 117-21.
30. Okumura W, et al. Usefulness of fasting 18F-FDG PET in identification of cardiac sarcoidosis. *J Nucl Med* 2004; 45: 1989-98.
31. Zhuang H, et al. The promising role of 18F-FDG PET in detecting infected lower limb prosthesis implants. *J Nucl Med* 2001; 42: 44-8.
32. Keidar K, et al. The diabetic foot: initial experience with 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2005; 46: 444-9.
33. Blecker-Rovers Ch, et al. 18F-FDG PET in detecting metastatic infectious disease. *J Nucl Med* 2005; 46: 2010-19.
34. Beckers C, et al. Assessment of disease activity in rheumatoid arthritis with 18F-FDG PET. *J Nucl Med* 2004; 45: 956-64.
35. Brenner W. 18F-FDG PET in rheumatoid arthritis: There still is a long way to go. *J Nucl Med* 2004; 45: 927-9.
36. Zhuang H, et al. PET/CT: Panacea, redundancy or something between. *J Nucl Med* 2004; 45: 15-24.
37. Medicare National Coverage Determinations Manual. Chapter 1, Part 4 (Sections 200-310.1).
38. Cancer and indications eligible for entry in the NOPR. Version: 4/26/06 pp 43.
39. Macheda J. *Cellular Physiology* 2005; 202: 654-62.