

TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

Tomografía por emisión de positrones (PET)

Dra. SONIA NEUBAUER G

Medicina Nuclear, Clínica Las Condes

INTRODUCCIÓN

La tomografía por emisión de positrones o PET es la técnica de imágenes no invasiva con capacidades únicas basadas en las propiedades de los compuestos marcados con isótopos radioactivos emisores de positrones que usa como sondas moleculares para visualizar y medir procesos bioquímicos *in vivo*. Los radioisótopos más usados para sintetizar los cientos de marcadores fisiológicos, bioquímicos, farmacológicos y moleculares para PET son Carbono-11 (C^{11}), Nitrógeno-13 (N^{13}), Oxígeno (O^{15}) o Flúor-18 (F^{18}), los que permiten obtener imágenes de múltiples funciones en condiciones basales y durante diversos estímulos farmacológicos o fisiológicos. Estos radioisótopos son producto de ciclotrón (equipo acelerador de partículas) y, debido a su vida media muy corta (de 2 a 110 minutos), el laboratorio de radioquímica, para la síntesis de los compuestos, y la cámara PET, para las imágenes, deben estar situados a corta distancia.

El compuesto más usado para PET es la 2- F^{18} -Fluor-deoxi-glucosa (FDG) especialmente en aplicaciones oncológicas. Otros compuestos permiten estudiar el flujo sanguíneo, la utilización de aminoácidos y oxígeno, la síntesis de proteínas, la síntesis de ácidos nucleicos, la biodistribución de drogas, la densidad de receptores celulares usando anticuerpos monoclonales y diversos ligandos.

El costoso equipamiento y los requisitos para su funcionamiento hacen del PET una técnica de alto costo. Aun así, en diversas aplicaciones la relación costo/beneficio es favorable al evitar procedimientos innecesarios, determinar la modificación de esquemas terapéuticos inefectivos y diagnosticar precozmente.

Aspectos históricos

En 1930 se construyó el primer acelerador de partículas capaz de producir en forma artificial elementos radioactivos, el llamado ciclotrón (Ernest Lawrence *et al*). En 1932, un físico experimental CD. Anderson demostró la existencia de partículas con la masa de un electrón pero con carga positiva y los llamó "positrones". En 1953 se describe un equipo de multidetectores para localizar tumores cerebrales con sustancias radioactivas emisoras de positrones. Desde 1968, han progresado en forma significativa los métodos de detección y de análisis de la información para la obtención de imágenes cada vez de mejor calidad.

De gran importancia es el trabajo de Louis Sokoloff quien, en 1977, describe el método del C-14-deoxiglucosa para medir utilización local de glucosa en cerebro por método autorradiográfico en ratas. En 1979 se logró la marcación de la deoxiglucosa con Flúor-18 y se aplicó por primera vez PET en estudios cerebrales (Kuhl *et al*). El radiofármaco flúor-18-2-fluoro-2-deoxiglucosa, un marcador del metabolismo de la glucosa, con una vida media de 110 minutos, hizo posible administrar dosis trazadoras con seguridad para los pacientes y baja dosis de radiación.

Este método se vio como una interesante nueva modalidad de investigación que permitiría a los científicos ver, estudiar y entender la biología de la enfermedad humana.¹

Hacia fines de la década de 1970 era necesario contar con costosas instalaciones y un numeroso grupo de personas para implementar un estudio PET: físicos que manejaban el ciclotrón para producir los radioisótopos y supervisar el funcionamiento del equipo de imágenes, químicos para sintetizar

las sustancias como la FDG y médicos dedicados, especializados en PET, para su realización y posterior análisis. Esto limitó su aplicación a unos pocos grandes centros universitarios en el mundo.

En la década de los 80 se produjeron avances notables. Se desarrollaron cámaras PET con mejor resolución y calidad de imágenes, simplificando la realización de los estudios y disminuyendo la complejidad y costo del examen. Ciclotrones pequeños, autoblandados y de operación más simple hicieron posible su instalación en mayor número de centros.

En la actualidad existen laboratorios que producen y distribuyen FDG a los centros de imágenes cercanos a sus instalaciones, los que sólo requieren tener la cámara PET obviando el gasto que significaba tener el ciclotrón y el laboratorio.

En Estados Unidos se hicieron 200.000 estudios de PET en más de 700 centros durante el año 2001 a un costo que fluctuó entre USD \$ 1.200-3.500 por examen. En la actualidad los seguros de salud norteamericanos reembolsan por los estudios de PET para cáncer colorrectal, pulmón, linfoma, melanoma, cabeza y cuello, esófago, mama, epilepsia refractaria y viabilidad miocárdica.²

Ciclotrones

Están disponibles comercialmente ciclotrones con distintas potencias, lo que determina los isótopos que es capaz de producir. Algunos han sido diseñados de tal modo de entregar en forma relativamente sencilla FDG en cantidad suficiente para abastecer varias cámaras PET. Otros, de mayor costo y complejidad, tienen la posibilidad de producir mayor variedad de radioisótopos, requieren un laboratorio de radiofarmacia anexa para sintetizar muchos otros compuestos de utilidad clínica con los isótopos de vida media más corta, con los que sólo pueden abastecer cámaras PET situadas a corta distancia.

Positrones y equipos de detección

Los positrones corresponden a electrones con carga positiva que algunos radioisótopos liberan desde el núcleo en su decaimiento radioactivo. El positrón viaja una corta distancia (algunos pocos milímetros) en el tejido antes de colisionar con un electrón cargado negativamente. Esta colisión aniquila la masa completa del positrón y del electrón liberando dos fotones de 511 keV. Estos fotones viajan en direcciones opuestas, siguiendo la llamada línea de coincidencia, interactuando con detectores opuestos del equipo PET (Figura 1). La localización del decaimiento puede ser entonces determi-

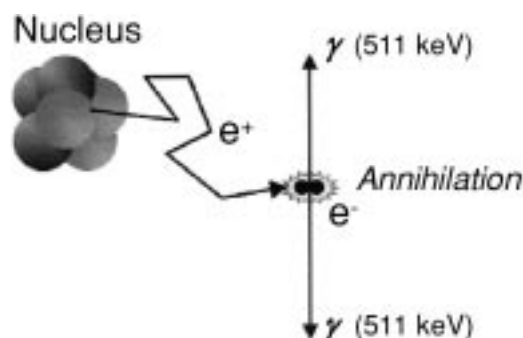


Figura 1. El positrón es aniquilado al interactuar con un electrón emitiendo dos rayos gamma con energía de 511 keV que viajan en dirección opuesta en 180°.

nada con exactitud y permite la reconstrucción tomográfica de la imagen. Los resultados pueden ser entregados, dependiendo del equipo, en forma de imágenes de cuerpo entero, cortes coronales de cuerpo entero a intervalos de 10 a 15 cm, cortes más finos en los ejes transaxial, coronal o sagital segmentarios o en forma de imágenes secuenciales correspondientes a procesos dinámicos con la posibilidad de cuantificar la perfusión de tejidos o las constantes metabólicas.

Los equipos PET pueden ser similares a una gammacámara de 2 o más cabezales, con algunas modificaciones como un aumento en el grosor del cristal de los detectores, el uso de colimadores especiales y la adición de la electrónica necesaria para detectar "coincidencias", siendo útiles tanto para PET como SPECT. Sin embargo, su rendimiento y calidad de imágenes es subóptimo para los estudios de SPECT y también de PET, especialmente por una baja sensibilidad para detectar los positrones, lo que limita su resolución.

Los equipos denominados "PET dedicado" corresponden a aquellos cuya construcción es específica para detectar los fotones procedentes de la aniquilación de un positrón en los tejidos del paciente. Corresponden a uno o más anillos de detectores hechos de materiales especialmente densos como bismuto germaniato (BGO) o lutecio ortosilicato (LSO), que permiten una mayor eficiencia de detección, imágenes tridimensionales y tomográficas de cuerpo entero y tienen resolución menor a 1 cm.

Recientemente se ha agregado a estos equipos un tomógrafo computado (CT) que permite realizar la indispensable corrección por atenuación de las imágenes PET y correlacionar imágenes funcionales de PET con imágenes anatómicas CT para localizar las alteraciones funcionales en las estruc-

turas correspondientes. Esta correlación se denomina "fusión" o "corregistro".³

Los desarrollos tecnológicos futuros buscan mejorar el rendimiento en la detección de los fotones de 511 keV con detectores de estado sólido, con electrónica más eficiente, con progreso en el análisis computacional de la información obtenida para tener mejor resolución, datos cuantitativos, mayor precisión en la correlación estructura-función.

FDG

La FDG caracteriza el consumo de glucosa basado en que ingresa a la célula usando el transportador de glucosa y, al igual que la glucosa, usa la hexoquinasa para transformarse en 2-F-deoxi-glucosa-6 fosfato. Esta sustancia no es capaz de seguir el resto del ciclo glicolítico y queda atrapada en la célula, lo que permite tomar imágenes de su distribución representando el consumo regional de glucosa.

Es normal ver importante incorporación de la FDG en tejidos con alta demanda de glucosa como cerebro y tejido miocárdico. La FDG filtrada en los túbulos contorneados es eliminada por los riñones a vejiga debido a la incapacidad de los nefrones de reabsorberla. En los demás tejidos del cuerpo, como en hígado, músculos en reposo y pared intestinal, hay baja concentración de FDG y moderado metabolismo de glucosa tisular.

Algunos estudios sugieren la presencia de hexoquinasa muy activa en las mitocondrias de las células tumorales, lo que causa alta actividad glicolítica e importante captación de FDG en los tumores. PET con FDG detecta, en un mismo estudio, focos tumorales tanto primarios como metastásicos de una gran variedad de tipos histológicos y es capaz de diferenciar masas residuales tumorales de tejido cicatrizal.

El análisis de las imágenes de FDG-PET es especialmente visual. Pero se ha desarrollado métodos de análisis cuantitativo de especial valor en sospecha de malignidad y en la evaluación de respuesta terapéutica. El "*Standard Uptake Value*", cuya sigla es SUV, es el índice de la incorporación de la FDG más usado actualmente. El SUV puede ser conceptualizado como la concentración de radiotrazador en el tumor dividido por la concentración del radiotrazador inyectado distribuido en el volumen corporal.

El efecto de los niveles plasmáticos de glucosa es un importante factor en las determinaciones cuantitativas de la captación tumoral de FDG. Los estudios han mostrado que los niveles de glucosa

plasmática afectarán a los tejidos circundantes que utilizan la glucosa y cambiarán la relación lesión-fondo de la radioactividad. Es sabido que niveles plasmáticos altos de glucosa aumentan la captación de FDG por los tejidos cardíacos y músculo esquelético dificultando la identificación de los tumores, cuya captación de glucosa es independiente de la glicemia. Las variaciones en la captación de FDG con diferentes niveles de glucosa plasmática pueden ser explicados por las diferencias en el grado de saturación de los transportadores de glucosa en los distintos tejidos y diferente sensibilidad a la insulina.

En la práctica los pacientes deben tener al menos 4 horas de ayuno y glicemia normal previo a un estudio de PET-FDG, para mejorar el contraste entre la lesión y los tejidos circundantes.⁴ Para normalizar los efectos de los niveles plasmáticos de glucosa el SUV puede ser corregido multiplicando por el nivel de glucosa plasmática. Otra dificultad que se ha encontrado en la cuantificación del metabolismo tumoral es el efecto parcial de volumen de las lesiones pequeñas que corresponde a una falsa disminución en la radioactividad en la lesión cuando el tamaño de ésta está por debajo de la resolución del sistema de imágenes.

Un estudio cuantitativo de PET-FDG requiere una adquisición dinámica de imágenes, lo que demora aproximadamente una hora y media. Habitualmente son 20 minutos para un estudio de transmisión (usados para corregir los efectos de atenuación tisular) y 1 hora para el estudio dinámico en sí mismo. Idealmente el paciente no debe moverse durante los 90 minutos de estudio de modo que se pueda aplicar una corrección por atenuación adecuada a cada cuadro del set de imágenes dinámicas y para lograr análisis regionales anatómicamente correctos entre cada imagen.⁵

Ventajas y riesgos

En las actuales condiciones de desarrollo tecnológico de los equipos PET, es posible realizar el PET-FDG de cuerpo entero en tiempo razonable, con dosis de radiación para el paciente de 7-10 mSv comparado con 20-40 mSv para una tomografía computada con medio de contraste. Tampoco hay riesgo de efectos colaterales hemodinámicos, farmacológicos, alérgicos o tóxicos debidos a los radiotrazadores, ya que se usan volúmenes pequeños y cantidades en el orden de los femto a picomoles, lo que se compara favorablemente con el rango milimolar de los medios de contraste para tomografía computada o resonancia magnética.

Aplicaciones actuales rutinarias de PET con fluordeoxiglucosa

En la actualidad las principales indicaciones para el PET-FDG son cáncer, patología neurológica y cardiovascular.

Cáncer

PET-FDG es muy efectivo en cáncer para etapificación, evaluación de la respuesta terapéutica, confirmación de ausencia de enfermedad al término del tratamiento y en la búsqueda de recaídas aun antes que sean detectables como una masa, ya que depende de la actividad metabólica del tumor para ser detectado y no de su tamaño. En un mismo estudio se evalúa la lesión primaria y sus eventuales metástasis al tener imágenes de cuerpo entero.

Los tumores con alta avidéz por la FDG son los de pulmón (Figura 2), linfoma (Figura 3), melanoma, colon, esófago, cabeza y cuello. Se ha aplicado también en algunas circunstancias especiales en tumores cerebrales, sarcomas, pancreáticos, hepáticos, prostáticos, de vejiga, ovárico, uterino y testiculares.



Figura 2. Corte coronal de FDG-PET de paciente con cáncer pulmonar a izquierda y metástasis a dos ganglios hiliares. Se identifica captación normal de la FDG en cerebro y músculo cardíaco.

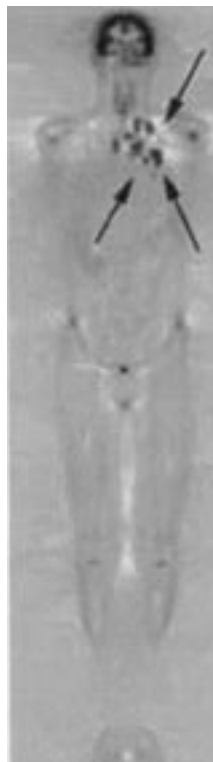


Figura 3. Corte coronal de cuerpo entero con FDG-PET en linfoma con compromiso de hemitórax izquierdo, espacio supraclavicular izquierdo y mediastino.

El rendimiento de FDG-PET en oncología fue evaluado mediante una búsqueda bibliográfica que consideró sobre 10.000 publicaciones, cuyos resultados se resumen en la Tabla 1.

El resultado de PET-FDG modifica la conducta clínica en 20% a 40% de todos los casos de cáncer.⁷

Enfermedades neurológicas

PET-FDG es útil en el estudio de la demencia para el diagnóstico precoz de enfermedad de Alzheimer. Se utiliza una serie de otros compuestos en el estudio de patología neurológica, especialmente para la evaluación de los sistemas de neurotransmisión dopaminérgico, colinérgico, serotoninérgico, en la cuantificación de receptores opioides, benzodiazepínicos.

Patología cardiovascular

Estudiando el metabolismo miocárdico con FDG se puede hacer el diagnóstico de miocardio viable *versus* cicatriz, lo que es de suma importancia en la decisión de cirugía de revascularización de pacientes con antecedente de infarto. Permite predecir la recuperación de la función ventricular

Tabla 1

<i>Aplicación FDG-PET</i>	<i>n</i>	<i>% sensibilidad</i>	<i>% especificidad</i>
Cáncer esofágico: tumor primario		95-100	
Cáncer páncreas	548	85-92	78- 88
Recaída cáncer colorrectal	420	93-100	95- 98
Cáncer de mama	924	68-100	83-100
Cáncer de mama: etapificación axila		84-100	66-100
Cáncer cabeza y cuello: etapificación ganglionar	325	87-90	80- 93
Cáncer cabeza y cuello: recurrencia local	216	80-100	64- 96
Tumor primario desconocido: local	208	87	80
Tumor primario desconocido: metást. regionales	208	80	85
Tumor primario desconocido: metást. a distancia	208	90	94
Linfoma extranodal	58	100	97
Linfoma: masa residual post-tratamiento	162	71-88	83- 86
Melanoma maligno metastásico	356	72-100	83-94
Tumores musculoesqueléticos: primario	301	95-100	66-78
Cáncer pulmonar: dif. nódulo benigno de maligno	2512	96	80
Cáncer pulmonar: etapificació ganglionar	2512	88	92
Cáncer pulmonar: metástasis a distancia	2512	94	97
Cáncer pulmonar: recaída vs cicatriz	2512	99	89
Metástasis cáncer tiroides I-131 negativas	334	85-94	90-95

De los resultados de la 3ª. Conferencia Alemana de Consenso Interdisciplinario respecto al uso clínico de PET-FDG (julio 21 a septiembre 19, 2000).⁶

después de la cirugía cuando existe capacidad metabólica y, por ende, viabilidad en el territorio a revascularizar.⁸

CONCLUSIÓN

Desde el comienzo de la ciencia médica muchas explicaciones se han basado en los conceptos de estructura y función. Las características únicas de imágenes de PET, que analiza y cuantifica *in vivo* procesos bioquímicos o fisiológicos, permiten al médico examinar el tejido corporal vivo desde una perspectiva bioquímica o fisiológica más que una estructural o anatómica. El PET ha aumentado nuestro conocimiento de la fisiología y bioquímica tanto en condiciones de normalidad como en los estados de enfermedad. La forma en que esta tecnología será usada en forma efectiva en la práctica clínica es el próximo desafío.

El PET-FDG está en uso clínico rutinario y su aplicación más frecuente es en oncología, especialmente en el estudio de nódulos pulmonares, después de la demostración favorable del costo-beneficio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wagner Jr H: A brief history of positron emission tomography (PET). *Sem Nucl Med* 1998; 28: 213-20.
2. Coleman E: What is PET. Society of nuclear medicine. <http://www.snm.org/nuclear/what-is-PET.cfm>
3. Israel O, Keidar Z, Losilevsky G *et al*: The fusion of anatomic and physiologic imaging in the management of patients with cancer. *Sem Nucl Med* 2001; 31: 191-205.
4. Nabi H, Zubeldia J: Clinical applications of 18F-FDG in oncology. *J Nucl Med Tech* 2002; 30: 3-9.
5. Challa S *et al*: PET tumor imaging. In: Nuclear Medicine self-study program IV. Nuclear medicine oncology; unit 4. A publication of the Society of Nuclear Medicine 1999.
6. Reske N, Sven, Kotzerke, Jörg: Occasional survey. 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.
7. Seltzer M, Yap C, Silverman D *et al*: The impact of PET on the management of lung cancer: the referring physician's perspective. *J Nucl Med* 2002; 43: 752-6.
8. Preker JA: Cardiac nuclear medicine in monitoring patients with coronary heart disease. *Sem Nucl Med* 2001; 31: 223-37.