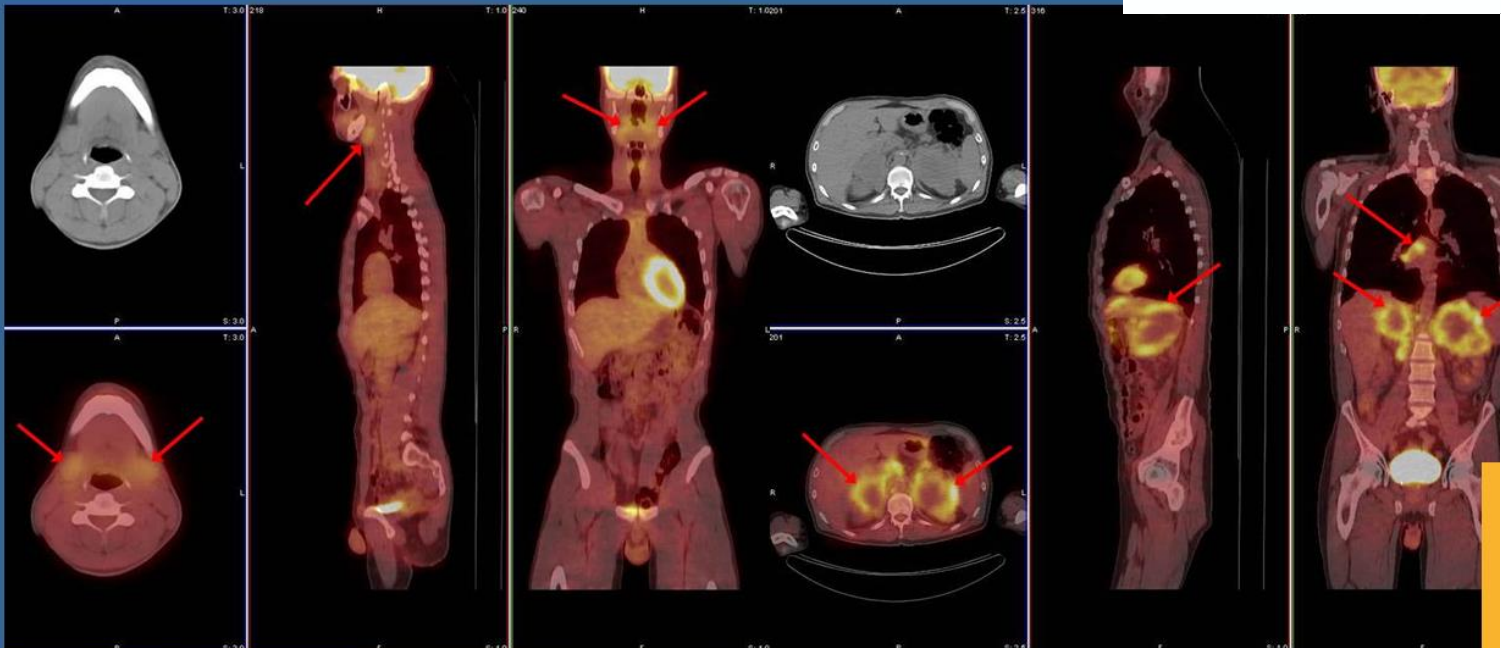


GMD

Facultad Cs. Médicas  
Biblioteca



TFEM2411



# Imágenes y cáncer

La evolución del PET CT y sus indicaciones

Autor

*Dr. Sebastián Torres*

Directores

*Dr. Leandro Duarte*

*Dr. Álvaro Romera*

*Dr. Federico Servera*



**UNR** Universidad  
Nacional de Rosario



**Facultad de Ciencias Médicas**  
Universidad Nacional de Rosario  
Argentina



**CARRERA DE ESPECIALIZACION**  
EN *Oncología Clínica*  
UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO

## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>3</b>
<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>6</b>
<b>HISTORIA DE LA RADIOLOGIA, DESDE LOS RAYOS X HASTA AL PET CT</b>	<b>6</b>
LOS RAYOS "X" .....	6
HISTORIA DE LA TOMOGRAFÍA .....	10
LA RADIOLOGÍA EN LA ARGENTINA .....	18
LÍNEA EVOLUTIVA DEL PET CT .....	19
LAS IMÁGENES Y SU APORTE A LA ONCOLOGÍA.....	24
<b>PET CT</b> .....	<b>28</b>
<b>GENERALIDADES</b>	<b>28</b>
<b>FUSIÓN DE LA TOMOGRAFÍA Y EL PET</b>	<b>31</b>
<b>CICLOTRÓN PARA LA PRODUCCIÓN DE RADIONÚCLIDOS EMISORES DE POSITRONES</b>	<b>33</b>
<b>RADIOFÁRMACOS</b>	<b>36</b>
<b>RADIOTRAZADOR 18F</b>	<b>38</b>
<b>¿QUÉ SUCEDE EN LAS CÉLULAS CANCERÍGENAS?</b>	<b>40</b>
<b>LOGÍSTICA Y PREPARACIÓN DEL PACIENTE</b>	<b>40</b>
<b>CUANTIFICACIÓN DE LA ACTIVIDAD METABÓLICA</b>	<b>44</b>
<b>BASES FÍSICAS DEL FUNCIONAMIENTO DEL PET CT</b>	<b>45</b>
<b>PROCESAMIENTO DE LOS DATOS</b>	<b>50</b>
<b>ADQUISICIÓN DE LAS IMÁGENES</b>	<b>51</b>
<b>ASPECTOS SOBRE LA POSICIÓN DEL PACIENTE Y LA RESPIRACIÓN</b>	<b>52</b>
<b>CAPTACIÓN FISIOLÓGICA DE FLUORDESOXIGLUCOSA</b>	<b>53</b>
<b>CONSTRUCCIÓN DEL OBJETO DE ESTUDIO</b> .....	<b>65</b>
<b>SITUACIÓN PROBLEMÁTICA</b>	<b>65</b>
<b>LAS PREGUNTAS DE LA INVESTIGACIÓN</b>	<b>67</b>
<b>OBJETIVOS GENERALES</b>	<b>68</b>
<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b>	<b>68</b>
<b>MATERIALES Y MÉTODOS</b>	<b>68</b>
<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</b>	<b>69</b>
<b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</b>	<b>69</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>71</b>

<b>CONSTRUCCIÓN DE LOS CRITERIOS DE PRESCRIPCIÓN, SEGÚN LA EVIDENCIA CIENTÍFICA</b>	<b>71</b>
<b>CRITERIOS DE USO Y PRESCRIPCIÓN POR TUMOR</b>	<b>83</b>
CÁNCER DE PULMÓN NO CÉLULAS PEQUEÑAS.....	83
NÓDULO PULMONAR SOLITARIO.....	83
MESOTELIOMA.....	84
CABEZA Y CUELLO.....	84
CÁNCER DE TIROIDES.....	85
CARCINOMA FOLICULAR Y PAPILAR.....	85
CÁNCER DE MAMA.....	85
CÁNCER DE PIEL, MELANOMA.....	86
CÁNCER DE ESÓFAGO.....	86
CÁNCER GÁSTRICO.....	86
CÁNCER DE PÁNCREAS.....	86
CÁNCER DE COLON-RECTO.....	87
SARCOMAS.....	87
CÁNCER DE OVARIO.....	87
CÁNCER DE ÚTERO.....	88
CÁNCER DE CERVIX.....	88
CÁNCER DE VULVA-ESCAMOSO.....	88
CÁNCER DE TESTÍCULO.....	88
CÁNCER DE VEJIGA.....	89
CÁNCER DE PRÓSTATA.....	89
CÁNCER DE RIÑÓN.....	89
CÁNCER DE PENE.....	89
GLÁNDULAS SUPRARRENALES.....	90
CÁNCER DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.....	90
<b>RESULTADOS DE LA ENCUESTA SOBRE USO Y CRITERIOS DE PRESCRIPCIÓN HABITUAL DEL PET</b>	
<b>CT 18F FDG EN ONCOLOGÍA CLÍNICA</b>	<b>91</b>
<b>COMPARACIÓN ENTRE LAS ENCUESTAS Y LA EVIDENCIA CIENTÍFICA</b>	<b>94</b>
<b><u>DISCUSIÓN.....</u></b>	<b><u>98</u></b>
<b><u>CONCLUSIONES.....</u></b>	<b><u>102</u></b>
<b><u>ANEXO 1.....</u></b>	<b><u>107</u></b>
<b><u>BIBLIOGRAFÍA.....</u></b>	<b><u>115</u></b>

# INTRODUCCIÓN

El cáncer en países desarrollados representa la segunda causa de muerte, y se considera que en los próximos años se convertirá en la primera, debido principalmente al rápido envejecimiento de la población o decirlo de otra manera, al aumento de la expectativa de vida.

En los últimos años desde la introducción del PET CT (tomografía por emisión de positrones) en el sistema sanitario, las evaluaciones de los tumores por medio de esta tecnología fueron aumentando en forma exponencial. Sabemos bien, como más adelante veremos y la historia lo demuestra, su origen lleva muchas décadas de estudio, allá por 1927 se descubría el positrón. Por otro lado en la década del 70 surgía la versión más actual en proceso de experimentación, pero hace tan solo unos pocos 30 años aproximadamente, que estos equipos comenzaron a formar parte de nuestros servicios, inicialmente los equipos de PET y a posterior los equipos fusionados, denominados híbridos, que combina ambas tecnológicas, en un mismo dispositivo.

Los avances en tecnología de imagen médica plantean un desafío tanto para el especialista en imágenes como para el clínico. En el campo de la oncología, los estudios de diagnóstico por imágenes permiten establecer el diagnóstico, agilizar el manejo del paciente, y monitorearlos.

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una nueva modalidad de diagnóstico por imagen que sin lugar a dudas ha llegado a ser una poderosa herramienta científica y clínica para el monitoreo de los procesos bioquímicos.

El PET CT vino a cambiar la historia de la medicina nuclear, y por lo tanto la de las enfermedades oncológicas. Antes del PET, el diagnóstico, estadificación y re-estadificación del cáncer se llevaba a cabo por imagenología anatómica. El PET ha producido una imagenología molecular-funcional del cáncer, tiene un alto valor predictivo negativo mediante la exploración del cuerpo entero, diagnostica la benignidad o malignidad de una neoplasia detectada por otros métodos de imagen, establece el diagnóstico de extensión previo al planteamiento terapéutico de un cáncer conocido, identifica un tumor residual y los cambios producidos por la cirugía, la quimioterapia o radioterapia, localiza recidivas tumorales sospechosas

clínicamente o por elevación de marcadores tumorales, permite hacer un nuevo estudio de extensión o re-estadificación tras el diagnóstico de una recurrencia, permite valorar tempranamente la respuesta a un esquema terapéutico y la búsqueda del tumor primario en pacientes con metástasis de origen desconocido

En oncología es esencial un diagnóstico preciso y una estadificación adecuada en la evaluación del cáncer para tener resultados óptimos en el tratamiento del paciente. Las técnicas convencionales de imagen, como la tomografía axial computarizada, se basan en los cambios morfológicos para identificar un cáncer, sin embargo, la experiencia clínica nos enseña que los criterios morfológicos pueden conducirnos a errores y no siempre es posible diferenciar los hallazgos. La fusión de la tomografía con el PET vino a crear una comunión de dos tecnologías de excelencia, dando lugar a poder obtener en un mismo estudio las características anatómicas y metabólicas de un tejido en pocos minutos.

El combinar ambas técnicas en un sistema integrado de PET y TAC, que registra de forma simultánea ambos tipos de imágenes anatómicas y funcionales, permite suplir las carencias de una con los beneficios de la otra.

La principal indicación clínica de la PET-TAC es el estudio de pacientes oncológicos, aunque puede emplearse también en patologías miocárdicas y neurológicas. En general, en la valoración de patología neoplásica, el PET permite discriminar entre tejido tumoral maligno y tejido sano, mientras que la TAC aporta la información necesaria para localizar y definir anatómicamente los tejidos tumorales.

Pero, además, en un PET-TAC los datos de la TAC se emplean para corregir la atenuación fotónica, la dispersión de la radiación y los errores por volumen parcial de la imagen PET.

Se trata de una técnica muy compleja que depende de muchos factores que interactúan entre sí, desde la producción de los radio fármacos en los ciclotrones, hasta al adquisición de las imágenes y su interpretación.

Todo esto representa una encrucijada de desafíos para el sistema de salud, y para quienes formamos parte de él, y por sobre todo, para quienes deben tomar decisiones sobre el uso de estas nuevas tecnologías. Y por qué digo esto, todos sabemos que la salud es un derecho humano universal, pero también sabemos, que en este sistema capitalista, la salud también, por ciertos intereses, es puesta en un

lugar de objeto de negocios, o sea estamos frente a un sistema mercantilista. No significa que estemos de acuerdo con que esto suceda, pero debemos ser conscientes de esta realidad, ya que el avance de nuevas tecnologías, nos empuja a un lugar de tener que evaluar dicha innovación y tener en cuenta si sus costos se correlacionan con sus beneficios, y por sobre todo que los profesionales de la salud estemos debidamente formados en el uso de estos insumos y no caigamos en un mal uso de los mismos, abusando de sus indicaciones y sin tener en cuenta los beneficios, costos, como así también efectos indeseables por su inadecuada utilización. Por tal motivos es más que oportuno, analizar cada nueva tecnología que surge, mantenernos informados y actualizados, no solamente en el concepto de innovación, sino también en el de lograr un hábito prescripto adecuado.

Debemos recalcar que ante la falta de ensayos clínicos durante décadas, ha sido la opinión de expertos, lo que se tomaba como criterios de idoneidad al momento de la utilización de los recursos, y de la práctica médica.

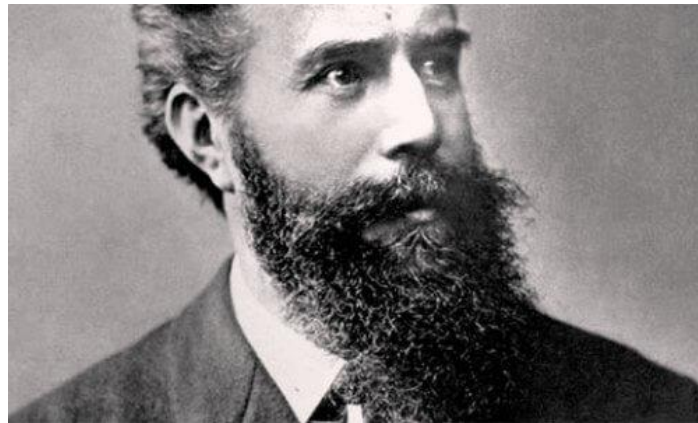
Antes de la llegada del PET, el diagnóstico, estadificación y re-estadificación del cáncer se llevaba a cabo por imagenología anatómica. Esta tecnología, cruzo la línea del ojo humano, para enfocar la actividad metabólica a nivel celular, por lo que hoy hablamos de imágenes metabólicas y funcionales.

# MARCO TEÓRICO

## HISTORIA DE LA RADIOLOGIA, DESDE LOS RAYOS X HASTA AL PET CT

### Los Rayos "X"

La historia de la radiología se remonta a más de 100 años, y hay un responsable, un nombre que marcó un antes y un después en la historia de la física, y en consecuencia de la medicina, un nuevo comienzo, Wilhelm Konrad o Conrad von Röntgen o Roentgen, físico alemán, nació el 27 marzo de 1845.



Wilhelm Conrad Röntgen 1845-

Su investigación célebre, el descubrimiento de los rayos X, por lo que en 1901 obtuvo el primer Premio Nobel de Física. Una frase que marco su nombre, "yo no pienso, investigo", y fue así que en una tarde del 8 de noviembre de 1895, cuando se encontraba experimentando con los tubos de rayos catódicos diseñados por Crookes, Hittorf y Lenard, el poder de penetración de los rayos, observó que una placa de cartón cubierta de cristales de platino-cianuro de bario, emitía una fluorescencia. Ésta desaparecía cuando desconectaba la corriente. Siguió repitiendo el experimento porque era más partidario de investigar que de pensar. Pronto descubrió que esos rayos (que él llamó "X") (también se conocen con el nombre de rayos Röntgen) atravesaban distintos tipos de materiales como papel, madera, una delgada lámina de aluminio, etc., pero el plomo no, probó en repetidas ocasiones colocando la pantalla fluorescente a mayor distancia y, aún más, interponiendo

diferentes elementos entre el tubo y la pantalla, obteniendo de manera constante el mismo resultado. (A. Martinez Noguera, 2012). En el momento de interponer los diferentes objetos, Roentgen se asombraba de visualizar la sombra de los huesos y tejidos blandos de sus propias manos en la pantalla fluorescente, se dio cuenta de que al sostener un aro de plomo con sus dedos, no sólo veía el aro sino también los huesos de su mano. Se le ocurrió que podía "imprimir" la imagen en una placa fotográfica. Fue así como hizo la primera radiografía (Lomba., 2009), una tarde persuadió a su esposa Berta de ser objeto de experimento, le colocó la mano e hizo una exposición de 15 minutos, en la placa revelada, no solo aparecieron claramente los huesos de la mano, también los anillos que llevaba. (Kemerink, 2012)

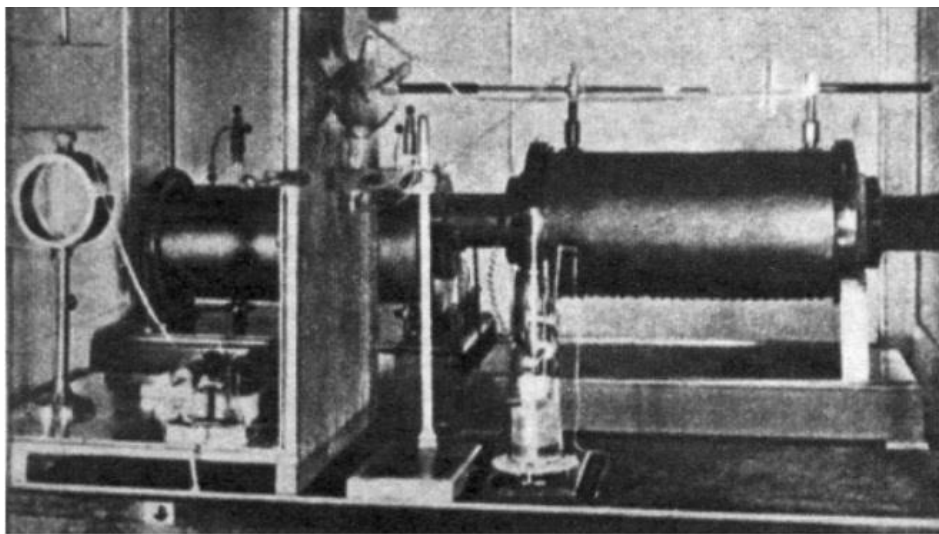


Primer radiografía hecha por Wilhelm Conrad Röntgen a su esposa

El 28 de diciembre de 1895 entregó el trabajo "Sobre una nueva clase de rayos. Comunicación preliminar", (Vorläufigen Mitteilung über Eine neue Art von Strahlen, Verlag und Druck der Stahel'schen K. Hof- und Kunsthandlung Würzburg, 1895) al secretario de la Sociedad Física y Médica de Würzburg (Alemania). Se publicó en pocos días y envió copias a todos sus amigos. Prácticamente en un reducido espacio de tiempo la noticia apareció en todos los periódicos y diarios de gran difusión, produciendo un gran impacto entre el público general. (Guerrero, 1995).

La primera demostración pública de los Rayos X ocurrió el 23 de enero de 1896 delante de una larga y selecta audiencia. Roentgen invitó a su colega universitario, el famoso anatomista Kölliker, a dejarse fotografiar su mano por estos nuevos rayos X. La difusión de la noticia fue inmediata en todo el mundo, y no sólo en el área científica. Se anuncia que el profesor Routgen de la Universidad de Wurzburg ha descubierto una luz, que puede penetrar madera, carne, ropa y muchas otras sustancias orgánicas. (Guerrero, 1995)

Muchos quisieron difamarlo diciendo que el descubrimiento no era real, o mejor dicho que había sido producto de la casualidad, teoría que fue descartada. Un año antes de su descubrimiento, Roentgen citó las palabras del profesor Kircher, que tiempo antes dijera: “La naturaleza a menudo revela los más admirables fenómenos por los medios más simples, pero otros fenómenos solo pueden ser reconocidos por personas que tengan agudeza de juicio, espíritu investigador y que hayan aprendido a obtener la información de la experiencia, maestra de todas las cosas”. (Lomba., 2009).



Equipo de Rayos “x” en el cual W. Roentgen hizo su 1er experimento

Esta historia de los rayos X no fue la excepción a la ciencia de la mitología, ya que alrededor de este descubrimiento surgieron los mitos urbanos, en 1896 una empresa inglesa anuncio la venta de ropa interior a prueba de rayos X, como consecuencia de las opiniones de los defensores de la moralidad otro ejemplo fue

en febrero de 1896, se presentó un proyecto de ley ante la legislatura estatal de Nueva Jersey, Estados Unidos para prohibir el uso de los rayos X en los anteojos de ópera, también se le atribuyeron efectos hipnóticos, los alquimistas soñaban en irradiar cualquier material y en tres horas convertirlo en oro, como así también se dijo que se estaban usando en el Colegio de Médicos y Cirujanos para proyectar dibujos anatómicos directamente en los cerebros de los estudiantes de medicina. Con el mismo método, se haría entrar en razón a los criminales.

Hay un hecho muy llamativo en la historia del uso de los rayos X que fueron las zapaterías, "ver es más confiable que sentir", ese era el eslogan, ya que en comercios habían incorporado pequeños equipo de rayos, fluoroscopio, para ver en el interior del zapato qué tan bien calzaba.

Pero, no obstante la utilidad de los Rx en Medicina, pronto se apreció que muchos de los que los utilizaron con fines terapéuticos se vieron atacados por una nueva y extraña dolencia que se llamó la enfermedad de los Rx, hecho este que llevó a la construcción en los hospitales de cámaras, escudos y guantes de plomo.

En paralelo al desarrollo de los rayos X surgió el problema de no poder ver dentro de las arterias o dentro del tubo digestivo, por ejemplo, y así surgieron los medios de contraste. Para el sistema gastrointestinal, el primer medio de contraste incluía acetato de plomo, que pronto fue reemplazado por bismuto. En 1910, se introdujo el sulfato de bario, que permitió estudios del sistema gastrointestinal. El desarrollo de agentes de contraste intravasculares fue otro hito importante en el desarrollo de la radiología. Se habían probado varios agentes, incluidos el bromuro de estroncio para la venografía y la arteriografía.

En 1962 un filósofo e historiador publicó una importantísima monografía titulada LAS ESTRUCTURA DE LAS REVOLUCIONES CIENTIFICAS, e introdujo el concepto de cambio de paradigma, que se refiere a que la ciencia no siempre progresa en forma lineal, sino que muchas veces surgen inventos o hechos que alteran la forma en la que pensamos y abordamos las cuestiones científicas, por lo que se podría argumentar que el descubrimiento de los rayos X, haya representado un cambio de paradigma.

## Historia de la tomografía

En 1924 este concepto, conocido con el nombre de tomografía computarizada, ya había sido publicado por el físico sudafricano Allan Cormack, pero fue Hounsfield (premio nobel en 1979), un ingeniero informático que trabaja en el Laboratorio Central de Investigación de Electricidad e Industria musical (EMI) en Inglaterra, quien produjo el primer TC, escáner radiográfico utilizado clínicamente en pacientes, denominado MARK 1EMI y el ordenador ICL 1905, dispositivo que procesaba las imágenes. (Friedland1, 1996).



Su experiencia en EMI: (izq.) Godfrey junto al equipo de EMI, al que se unió en 1951. EMI, compañía grabadora de (der) The Beatles.

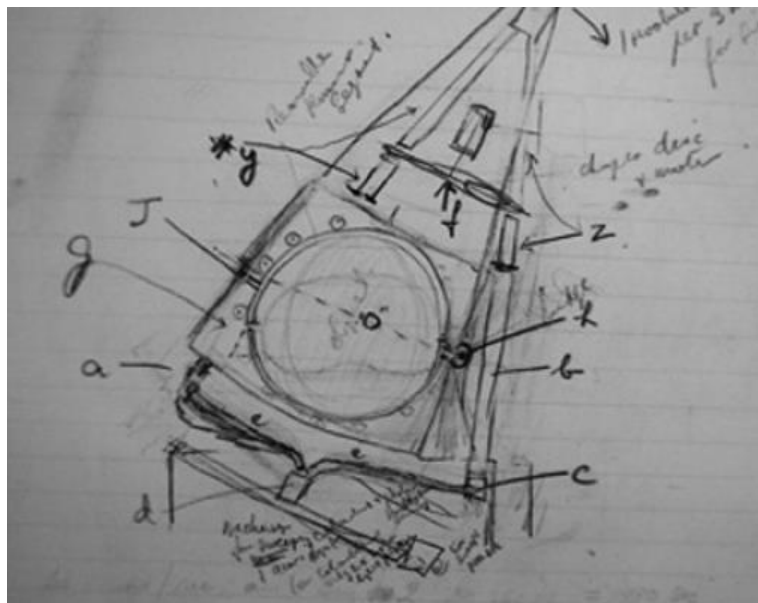
EMI era la compañía grabadora de Los Beatles y le había ido muy bien económicamente. Su nuevo director, John Read, le dio vía libre a Hounsfield, estableciendo un fondo, provenientes de las ganancias de Los Beatles, de investigación para financiar sus proyectos innovadores, y en cierta forma evadir impuestos. (Hrescak, 2012).



Hounsfield Godfrey

Las radiografías de la cabeza mostraban solo huesos del cráneo, pero el cerebro permanecía como un área gris, cubierta de neblina, súbitamente la neblina se ha disipado”, palabras de Hounsfield.

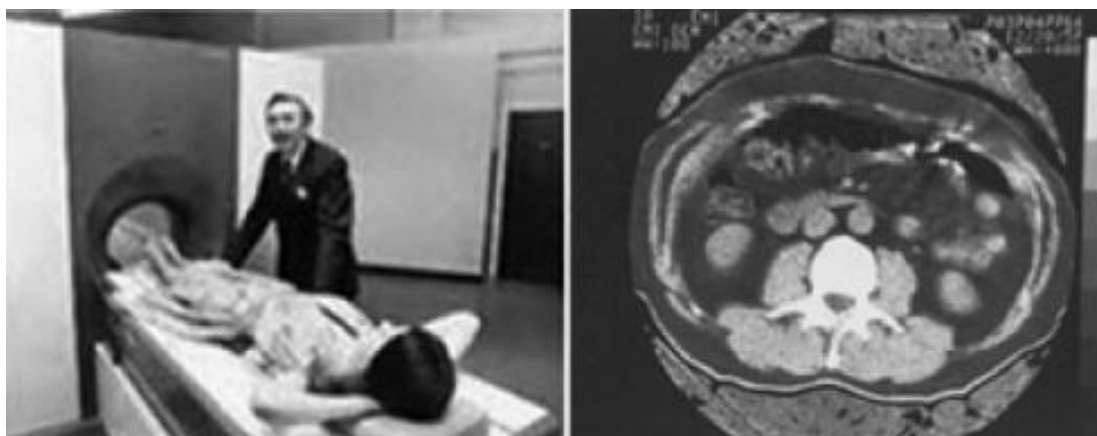
Esta tecnología tenía como objetivo superar tres obstáculos o limitaciones que Hounsfield consideraba claras en la radiología. Primero, la imposibilidad de mostrar en una imagen bidimensional toda la información contenida en una escena tridimensional, debido a la superposición de los objetos en la imagen que se obtenía, segundo, la imposibilidad de cuantificar las densidades de los tejidos y por último la limitada capacidad para distinguir tejidos blandos.



Bosquejo hecho en una

Dos principios guiaron el desarrollo de la tomografía. Primero, un tubo radiográfico que emite rayos X que gira axialmente alrededor del paciente mientras que una serie de detectores en el lado opuesto del cuerpo detecta los rayos X transmitidos a través del paciente. En segundo lugar, algoritmos informáticos (matemática conjuntos de instrucciones) que digitalizan los datos obtenidos de los detectores y crean imágenes axiales del cuerpo. Por lo tanto, el procedimiento fue inicialmente llamado computadora de escaneo tomográfico asistido o TAC, que desde entonces se ha abreviado a tomografía computarizada TC, nos ha permitido ver estructuras invisibles en radiografías convencionales.

En realidad son tres puntos los que marcaron el desarrollo de la tomografía, primero la tomografía en sí mismo, segundo los algoritmos para reconstruir las imágenes, y tercero el desarrollo tecnológico de la computación.



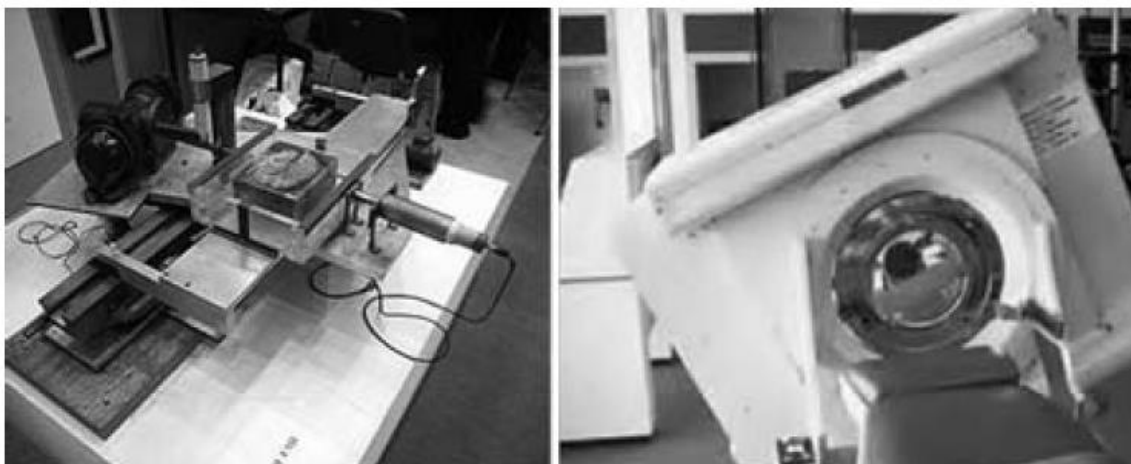
(Izq) Modelo de escáner corporal de alta resolución. (Der) Imagen del abdomen del propio Hounsfield tomada en el laboratorio con el prototipo de escáner del cuerpo.

En 1967 creó el tomógrafo cerebral y, luego se dedicó a perfeccionarlo. Tres años después, Hounsfield creó el primer escáner para el cuerpo y en 1972, al concedérsele la patente de su invento, presentó el tomógrafo ante la comunidad científica internacional e inmediatamente se publicaron los primeros resultados clínicos. Su invento representó otro momento histórico de la radiología, en el campo de la tecnología sanitaria, venía a superar a la radiología convencional, (única tecnología con la que se contaba entonces para este fin). Ésta sólo mostraba los huesos del cráneo, los ventrículos cerebrales llenos de aire o material de contraste y

las estructuras vasculares endocraneanas, pero el resto del cerebro se desconocía. En cambio, la tomografía permitía observar el parénquima del cerebro sin necesidad de cirugía. (Hrescak, 2012).

Las rayos emitidos por una fuente, el tubo de rayos X, era recibidos por detectores de radiación que giraban alrededor del paciente, estos transformaban dicha radiación en señales eléctricas y las transmitían a una computadora que reconstruía los valores de densidad detectados en una imagen formada por puntos en una pantalla, la imagen se formaba gracias a que cada valor de atenuación (que en honor a su descubridor se mide en unidades Hounsfield) tenía un tono de gris diferente debido a la capacidad de cada zona explorada para atenuar la radiación, o sea la densidad de cada tejido.

En 1972 por 69 mil libras se instaló el primer tomógrafo en el hospital Atkinson Morley´s, Londres.

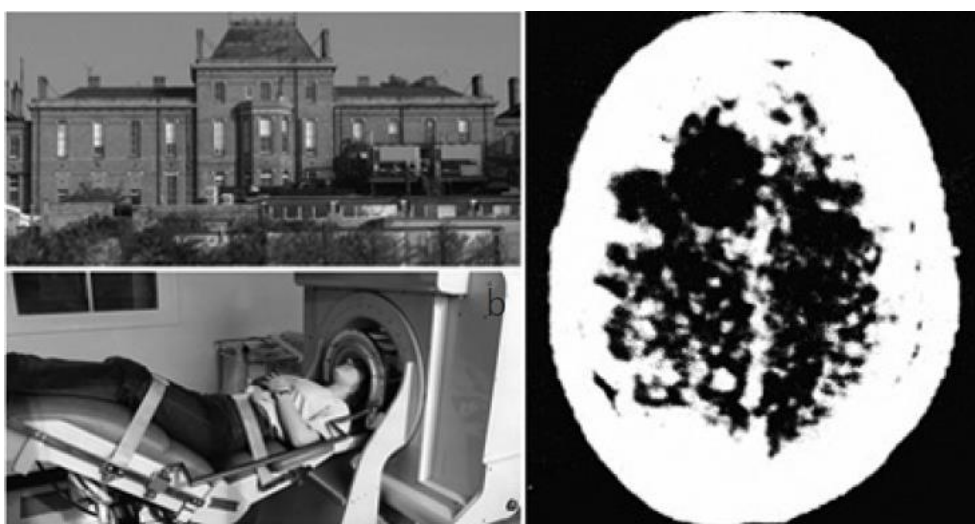


(Izq.) en 1967, modelo primitivo del escáner TAC, usado en el primer experimento en el EMI Central Research Laboratory. (Der) En 1971, primer prototipo de escáner cerebral EMI MARK I, instalado en el Atkinson Morley´s Hospital (Londres).

Pero años antes que eso sea realidad, tuvo que convencer y demostrar su idea a quien se convertiría en un buen amigo: James Ambrose, director del área de Radiología. La mesa en la que estaban sentados se encontraba llena de papeles y mientras describía el tomógrafo y su utilidad, dibujó en una servilleta de papel unos esquemas y fórmulas incomprensibles. Luego sacó una nuez del bolsillo, la abrió en dos por una incisión (dejando al descubierto el fruto interior que recordaba al corte

de un cerebro humano) y le propuso a Ambrose estudiar un cuerpo tridimensional, reduciendo su análisis a cortes paralelos que se podían reconstruir en un ordenador. Para él, sería necesario experimentar en cerebros, y así fue que lo hicieron y los resultados fueron espectaculares.

A este gran inventor también hubo una frase que lo dejó en lo más alto de la evolución de la medicina, "cada nuevo descubrimiento trae consigo las semillas de otras invenciones futuras, hay muchos descubrimientos, probablemente a la vuelta de la esquina, esperando que alguien los traiga a la vida, ¿podría ser esa, tu posibilidad?".



(Izq.) Hospital Atkinson Morley, donde se instaló el primer prototipo de escáner cerebral EMI MARK I, con el que se obtuvo en 1971 la primera TAC cráneo-encefálica (der).

La evolución de la TC ha sido tan impresionante, que la inclusión de los nuevos avances tecnológicos en estos equipos originó la necesidad de hacer una clasificación que dividiera a los exploradores por sus características.

Así se empezó a hablar de las generaciones de TC, que se basan fundamentalmente en las diferencias del método de recolección y almacenamiento de los datos y en el número de detectores, o lo que es lo mismo: en el tiempo que se tarda en realizar un corte. Por lo que en 1972 el tiempo empleado en cada exploración era de 5 minutos pasó a 2 segundos en 1977, y actualmente duran del orden de milisegundos.

Los de **primera generación** se caracterizan por un solo tubo de rayos y un solo detector desplazándose sobre el paciente y girando entre barridos, hasta completar la exploración, debido a estas características, el proceso de trasladarse, parar, rotar y parar, es repetido más de 200 veces hasta obtener un corte, con un giro de 1 grado entre cada uno, demorando 5 min en cada proyección, la calidad de la imagen era de 80 por 80 pixeles, el tiempo de exploración era largo y la dosis de radiación elevada. Estas máquinas estaban diseñadas solo para estudios craneales.

En cuanto a los considerados de **segunda generación**, sucede lo mismo que con lo de primera, ya no se fabrican. Estos se caracterizan por un haz de rayos en forma de abanico, en lugar de forma de lápiz (primera generación), la desventaja de la forma de abanico es la dispersión de rayos, gracias a mayor número de detectores, entre 5 y 35, la velocidad de obtención de las proyecciones eran 20 segundos, a diferencia de los 5 minutos de los de 1era, y al ser un haz en abanico, no era necesario tantas translocaciones, siendo cada giro de 5 grados, sumando además mayor calidad a las imágenes obtenidas.

Con respecto a los de **tercera generación** de tomógrafos, en esta etapa mejoró la calidad y tiempo, ya que hablamos de hasta 750 detectores, y mejores software, ya en esta generación se suprime la traslación, y el haz tipo abanico cubre a todo el paciente.

Ya en los de **cuarta generación** el método de recopilación de datos son por medio del movimiento rotacional del tubo de rayos X alrededor de una corona estática de detectores enfrentados a él. El modo de corte es por un haz en abanico con continuos destellos pulsados durante los 360° que dura la rotación. Los detectores, en mayor cantidad con respecto a otras generaciones anteriores, en número de 424 a 2400, forman un círculo cuyo centro es el paciente. El tiempo empleado en la realización y representación de un corte es de 1 a 12 segundos.

Con respecto a los de **quinta generación**, en esta clase de exploradores hay múltiples fuentes fijas de rayos X que no se mueven y numerosos detectores también fijos, logrando una mejor calidad de imagen con un menor tiempo de exploración y una menor dosis para el paciente, siendo muy costosos.

Ya los de sexta generación consisten en un chorro de electrones, un cañón emisor de electrones que posteriormente son reflexionados (desviados) que inciden

sobre láminas de tungsteno. El detector está situado en el lado opuesto del Gantry por donde entran los fotones. Consigue 8 cortes contiguos en 224 milisegundos, con los equipos actuales 64 y 320 coronas se pueden hacer estudios vasculares milimétricos. (Calzado, 2010) (Calzado, 2010) (Hrescak, 2012).

Durante la mayor parte de los años ochenta, hubo pocas novedades con respecto a la tomografía, lo que llevó a pensar que esta área de investigación estaba acabada, especialmente con la aparición de la RMI. No obstante, 1989 resultó ser un año crucial, con la aparición de la **sexta generación**, cuando Kalender y sus colaboradores inventaron la tomografía llamada, modo helicoidal.

Fines de los 80, para ser más preciso 1989, surge lo que se llamó tomografía axial computada HELICOIDAL, como producto del avance de la tecnologías, no solo en salud, sino también en computadoras, nuevos hardware, nace este concepto de tomografía, que se caracteriza por el giro continuo de detectores y tubo productor de rayos X con el movimiento continuo de la mesa de estudio, la combinación de estos movimientos, le da el título de helicoidal, esta características logro entre muchas cosas mejorar las imágenes de estructuras anatómicas involucradas en los movimientos , da por resultado una reducción de artificios producidos por movimiento, ya sea voluntario o involuntario (Ej. respiración, peristalsis intestinal, latido cardiaco).

Diez años después de la introducción de la TC helicoidal, fines de los 90, en 1998 llegaron los escáneres multidetector de rotación rápida, MULTISLICE, los mismo llevaron que se produzca un enorme avance en la tecnología de TC que facilitó la aparición de nuevas aplicaciones clínicas. Los primeros equipos con 4 filas contiguas de detectores activos, dieron paso a los de 16 y 64 filas respectivamente, lo que hizo posible la adquisición simultánea de perfiles de un gran número de secciones. Además, el tiempo de rotación se redujo desde 1-2 segundos, típicos en equipos de corte único, hasta valores muy inferiores (0,3-0,4 segundos).



Tomógrafo multi-detector

En consecuencia, en estas condiciones es posible escanear prácticamente todo el cuerpo de un adulto en una inspiración con espesores de corte muy por debajo de 1 mm. (Paton, 2005).

En resumen y concretamente el mayor número de filas de detectores tiene las siguientes ventajas: 1- menor tiempo de duración del examen, lo que logra que en 25 segundos evalúe el cuerpo entero, representando una ventaja por ejemplo en pacientes graves, politrauma, como así también pacientes pediátricos disminuyendo las necesidades de anestias, 2- obtiene cortes más finos, logrando así detectar lesiones más pequeñas, 3- reconstrucción multiplanares, en diferentes planos, curvos, irregulares, oblicuos, o sea axial, coronal y sagital, obteniendo reconstrucción volumétrica, útiles por ejemplo en la planificación de ciertos tratamientos como radioterapia, 4-evaluación de los vasos sanguíneos de gran y mediano calibre con detalle similar a las angiografías por cateterismo pero en forma no invasiva, ya que cuenta con un software que permite monitorear la llegada del medio de contraste a la región vascular de interés (arterias aorta, coronarias, renales, etc.). Se evitan de esta forma errores en el tiempo -muy frecuentes en la tomografía helicoidal convencional-, que provocaban exámenes sub- óptimos, 5-menor utilización de volumen de contraste, punto clave por ejemplo en pacientes con problemas renales, 6-endoscopias virtuales de alta calidad, de esta manera, se logra ingresar, virtualmente, a cualquier víscera hueca, y a su vez superando obstáculos, como por ejemplo estenosis infranqueables, que en un endoscopia real no se lograría.

## La radiología en la Argentina

Es muy importante señalar en qué contexto se da paso a los inicios de la radiología en la Argentina, o más precisamente a la institución que dio origen, me refiero a la Sociedad Argentina de Radiología, fundada en mayo del 1917. Se trata de un momento nacional e internacional muy complejo, como para el desarrollo de un hecho científico, ya que se estaba transitando el tercer año de la primera guerra mundial, donde EEUU decidía entrar en el conflicto bélico, mientras en Rusia se gestaba la revolución bolchevique. Ambos eventos traerían aparejados cambios geopolíticos y sociales a nivel mundial.

Y yendo un poco más a lo local, en ese escenario de la política internacional, Hipólito Irigoyen transitaba su primer período de gobierno, en una Argentina azotada por la crisis del año 1913. A pesar de todo, la ciencia y el arte no se detienen. (SAR, 2017).

Es difícil saber quién inicio o hizo la primera radiografía en la Argentina, hay versiones que hablan que Jaime Costa es mencionado como el propulsor de la radiología en nuestro país. El 8 de julio de 1893 asumió el cargo de profesor titular de la cátedra de Física Médica de la Facultad de Medicina de Buenos Aires y en 1897 comenzó la enseñanza de radiología por primera vez en la Argentina. Tiempo después, en 1898, realizó las primeras radiografías de pie y de mano, y también incursionó en la técnica para la localización de cuerpos extraño.

En 1925 bajo su dirección también crearía el Instituto María Curie. El Dr. Alfredo Lanari, nacido en Corrientes, fue su discípulo y continuador en la dirección del Instituto. Posteriormente, fue nombrado decano de la Facultad de Medicina. Lanari luchó y trabajó fuertemente por la incorporación de la radiología en la carrera de Medicina, y en 1920 logró crear la cátedra, y que forme parte del plan de estudios. A mi entender, y el de muchos académicos de la medicina y principalmente de la radiología, su logro más trascendente, el que dejó grabado su nombre para siempre en la historia de la Radiología de Argentina, fue haber sido el mentor de la fundación de la Sociedad Argentina de Radiología en el Instituto de Fisioterapia del Hospital de Clínicas.

Hay otras versiones, no porque algunas sean verdad y otra mentira, sino que se trata de la falta de publicaciones y testigos, que puedan asegurar quien fue el

primero en sacar una radiografía, que hablan de Tomás Varsi, médico graduado en la Universidad de Rosario, que fue un destacado cirujano en Bahía Blanca, quien publicó un libro de sus cirugías incluyendo placas radiográficas tomadas por él en 1902, que según él, realizó en diciembre de 1896.

Por último hay una tercera y última versión que habla de Alejandro Posadas, nacido en 1870, es un nombre clave en estas primeras etapas de la práctica radiológica argentina. De acuerdo a algunos autores fue él quien, a su regreso de Europa, introdujo las prácticas radiográficas sistemáticas en el ámbito porteño, existiendo pruebas de la realización de las mismas en el Hospital de Clínicas hacia 1899. Además, entre esa fecha y 1902, año de su muerte, Posadas creó servicios de radiología en los hospitales Álvarez y Casa Cuna.

Inicialmente describí que sucedió con la historia de la tomografía a nivel mundial, pero con respecto a esta tecnología y su evolución en la Argentina fue en el instituto FLENI (Fundación para la Lucha contra las Enfermedades Neurológicas de la Infancia) de la ciudad de Buenos Aires, donde se instaló el primer tomógrafo de América del Sur. (Hrescak, 2012)

## **Línea evolutiva del PET CT**

El desarrollo del PET, o mejor dicho la aparición de ciertos conceptos que luego hicieron a la definición de esta tecnología, comenzó con el BIG BANG, los científicos, y más precisamente los cosmólogos plantean que toda la materia del universo estaba concentrada en un espacio infinitamente pequeño, que luego explotó produciendo una bola de fuego, toda esa radiación y energía estaba en el espacio correspondiente a un electrón y un positrón.

De este mar hirviente de reacciones nucleares surgieron positrones, electrones y la aniquilación, señal de radiación utilizada por los sistemas actuales de PET. (Rich, 1997).

Desde ese momento, desde el inicio del universo, el avance en diferentes áreas como física, matemáticas, química, informática y biología, hicieron posible lo que conocemos de esta tecnología, pero para llegar a eso, hubo mucho camino por recorrer.

Es clave hacer referencia al nacimiento de la medicina nuclear, ya que sus bases representaron los cimientos de la investigación que dio al PET CT, surgiendo el concepto de "trazador", inventado en 1913 por Georg Hevesy. Se refiere a nuestra capacidad para "Rastrear" moléculas a medida que participan en procesos químicos. Es como si una molécula emitiera una señal de radio que nos dice lo que estaba haciendo en todo momento. En 1931, el físico Ernest Lawrence en California inventó el ciclotrón, gracias a una beca de la fundación Rockefeller, que hizo posible la producción de radio nucleídos que no estaban disponibles anteriormente. Esta invención fue un evento importante en el camino a la medicina nuclear, que se produce más de una década antes del inicio del Proyecto Manhattan, que consistía en construir la bomba atómica y conducir a la invención del reactor nuclear. El ciclotrón fue puesto en un segundo plano en la investigación biomédica como resultado de la invención del reactor nuclear durante la Segunda Guerra Mundial. En diciembre de 1942, Enrico Fermi y sus colegas en Chicago construyeron el primer reactor nuclear en el marco de lo denominado proyecto Manhattan, que dio como resultado la primera bomba atómica.

En 1938 Roberts y Evans realizan los primeros estudios sobre la fisiología tiroidea con radio-yodo, mientras que Hamilton determina las curvas de captación y excreción del I 131 por parte del tiroides. Se inician de esta forma las aplicaciones médicas de los radioisótopos. En 1962 Harper y Lathrop introduce el  $^{99m}\text{Tc}$  como trazador en Medicina.

El descubrimiento del positrón y la radiación artificial, junto con la invención del ciclotrón, fueron fundamentales para el rastreo de vías bioquímicas importantes.

El positrón es una partícula subatómica que posee la misma masa del electrón pero con carga eléctrica opuesta, la cual es la antimateria del electrón. El positrón posee una característica básica y fundamental, que al encontrarse con el electrón se aniquila y el resultado es la generación de dos fotones que viajan en direcciones opuestas. (Fred Alonso López-Durán, 2007).

La versión más moderna del equipo PET, o mejor dicho el inicio de lo que luego dio como resultado el gran invento, llegó a ser una realidad y fue llevada a cabo por Michael Phelps a mediados de 1975. Entre 1972 y 1973, el grupo de la Universidad de Washington de Phelps, Hoffman, Mullani y Ter-Pogossian construyeron un dispositivo, (denominado PET II), que utiliza la detección de

coincidencia de aniquilación para generar tomografías transaxiales reconstruidas. La unidad consistió en una matriz hexagonal de 24 detectores Nai (TI) montado en un soporte horizontal. Los objetos examinados eran colocados en un plato controlado por computadora en el centro y perpendicular al plano del hexágono. Las imágenes tomográficas eran reconstruidas utilizando un enfoque basado en Fourier, desarrollado en la Universidad de Washington, en lugar del método base algebraico, utilizado en los primeros escáneres TC. En 1975, el prototipo de PET (II) se amplió a la cámara de cuerpo entero clínicamente aplicable, PET (III), consistió en 48 detectores NaI (TI) colocado en una matriz hexagonal con ocho detectores en un lado, escaneando simultáneamente en forma lineal y rotativa.

La PET (III) se usó ampliamente tanto para pacientes como para estudios con animales en la Universidad de Washington y más tarde en Laboratorio Nacional Brookhaven. Los instrumentos PET II y III incorporaron las características fundamentales de los modernos dispositivos de imágenes PET.

Durante la década de 1970 y 1980, los avances de PET dieron como resultado un sistema con un solo anillo de detectores Nai (TI) desarrollado por Cho, Chan y Eriksson, este diseño finalmente se amplió a múltiples anillos utilizando.

En 1978 fue cuando el grupo de Wolf y Fowler del Brookhaven National Laboratory describió la primera síntesis del trazador [18F]-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG), radiofármaco con el que se realizan en la actualidad la mayoría de estudios PET. La primera imagen de PET con FDG fue obtenida por Phelps y col. Más tarde, Hamacher y col. del Institut für Nuklearchemie de Jülich en Alemania, desarrollaron un nuevo método de síntesis para la FDG mediante una reacción de sustitución, que es el método de elección en la actualidad.

Los sistemas contemporáneos han evolucionado para proporcionar (a) resoluciones espaciales de 5-10 mm, y en un futuro 2 mm.

Aunque esta nueva modalidad, hasta entonces considerada como joven, tenía un nuevo reto, el cual se centraba ahora en la disponibilidad de generar en grandes cantidades los radionúclidos emisores de positrones necesarios para la producción de los radiofármacos.

Hay autores que hablan que en la década de los sesenta, Louis Sokoloff, un bioquímico del Instituto Nacional de la Salud en Bethesda (Estados Unidos), está

considerado como el «padre» de la PET, porque fue el primero en demostrar la posibilidad de obtener imágenes del metabolismo de la glucosa en un cerebro de ratón utilizando radiografía con  $^{14}\text{C}$ -desoxiglucosa. Su trabajo permitió el desarrollo de la técnica para el estudio *in vivo* del metabolismo de la glucosa en humanos y la primera exploración en el hombre data de 1978. (Cenzano, 2002).

Principios de 1998, MediCare y MedicAid (Estados Unidos) autorizaron el reembolso de las primeras aplicaciones oncológicas de la PET: el carcinoma pulmonar no células pequeñas y nódulos pulmonares solitarios.

Desde entonces, las aplicaciones aprobadas por los sistemas de salud han crecido en forma permanente, y la aceptación por parte de la comunidad científica ha ido creciendo en forma exponencial.

Hay una frase que bien podría resumir el aporte de la imagen diagnóstica en el campo de la oncología: la PET ve las lesiones y la CT y/o RM ayudan a especificar su origen, este fue el punto de partida para la creación de los equipos híbridos.

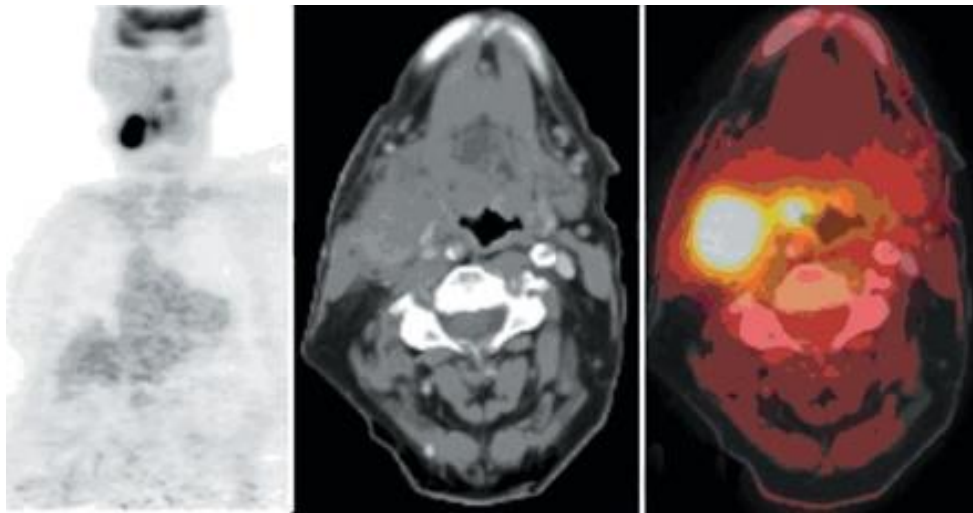
Townsend y Cherry, fueron los primeros en realizar la combinación de ambas modalidades en 2001, o sea de unir la tecnología de la tomografía y el PET, surgiendo así el PET CT, el cual fue rápidamente aceptado en la práctica oncológica, ya que aporta información metabólica y morfológica para la detección, fase de estadio del tumor y control de la terapia.

Esto represento un salto positivo en todos los aspectos, desde el beneficio para el paciente, como para los profesionales, simplificando muchos procesos en el diagnóstico, y principalmente logrando mayor sensibilidad y especificidad como método.

Se unieron de esta manera los especialistas en diagnósticos por imágenes tradicionales y los del campo de la medicina nuclear, dos grandes áreas y disciplinas de la salud y en particular del mundo de las imágenes.



PET CT Discoverv 710 General



Ejemplos de lesiones metastásicas positivas detectadas por  
PET / TC con 18F-FDG.

El avance en las indicaciones médicas y autorizaciones por parte de los prestadores del PET, por su seguridad, eficacia, y coste-efectividad en el campo de la oncología, tanto por la comunidad científica como por las agencias de evaluación de las tecnologías sanitarias, es relativamente reciente, lo que ha llevado a un aumento exponencial de los centros PET en todo el mundo dedicados a las aplicaciones oncológicas con fines de investigación, diagnóstico y seguimiento. (Fred Alonso López-Durán, 2007)

## Las imágenes y su aporte a la oncología

Según las estadísticas el cáncer, con algunas variaciones geográficas y del tipo de tumor, sigue estando dentro de las primeras diez causas de muerte, y es en este escenario donde la radiología tiene un rol fundamental en la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer, el objetivo final es prolongar la vida, y disminuir las comorbilidades.

La radiología en este rol podemos ubicarla en su función intervencionista o diagnóstica, a su vez la información obtenida puede ser morfológica (estática) o dinámica (fisiológica), todos estos avances generan esperanzas, y que exista mayor ilusión con respecto al futuro del Cáncer. (Borrás, 2006).

Los expertos concuerdan que si el cáncer, en su mayoría, se detecta en forma temprana el éxito del tratamiento será mayor, en esta línea, solo ciertos marcadores de laboratorio le llevan una cierta ventaja a las imágenes.

Las imágenes no van a prevenir el cáncer, pero si en algunos casos detectar lesiones muy pequeñas o pre invasoras.

Como mencionamos anteriormente, el rol de la radiología, o para ser más específico, el rol de las imágenes y cierto tumor varía de un país a otro, como por ejemplo en Corea, existen programas nacionales de screenig en cáncer de estómago, hígado, colon, mama y útero, en otros como países de América, tienen programas en cáncer de mama y útero.

Si bien el diagnóstico de certeza se va a obtener con la anatomía patológica, las imágenes tienen un rol clave en el diagnóstico inicial, y por lo tanto en esta etapa, la imagenología es protagonista de lo que en oncología llamamos estadificación, ya que ninguna otra disciplina médica puede reemplazar a las imágenes en esta función, la cual será fundamental, para definir la ubicación del primario y su extensión, pronóstico y tratamiento.

Por otro lado, el tipo de imágenes a utilizar va a estar influenciado por diferentes variables, histología del tumor, ubicación del mismo, sitio posible de metástasis.

Muchas veces la cirugía es complementaria a las imágenes para estadificar un tumor, pero con el avance de la tecnología en imágenes, ha perdido lugar la intervención quirúrgica en este escenario.

Considero que la radiología cada día tiene un rol más importante en la oncología, ya que, el cáncer no solo presenta un desarrollo diferente en cada paciente, sino que incluso en un solo paciente las lesiones metastásicas que surgen del mismo cáncer pueden comportarse de distinta manera, como por ejemplo la variabilidad del resultado de los receptores en cáncer de mama, de hecho, hasta las diferentes regiones dentro de un solo tumor pueden tener sus propias características moleculares distintas. Dado que el diagnóstico por imágenes moleculares puede distinguir diferencias en estas características dentro de los tumores y entre sí, es muy cierto que con el paso del tiempo vaya teniendo más relevancia la imagenología, teniendo en cuenta el progreso de la tecnología en imágenes y terapia dirigida. (Oncológica, 2012). Con estas nuevas herramientas y gracias a su combinación, podemos obtener en un solo estudio, información morfológica (anatómica), fisiológica (funcional) y metabólica.

Como mencione anteriormente las imágenes también tienen un rol en el seguimiento y evaluación de la respuesta al tratamiento, y de esta manera se podrá tomar la decisión terapéutica correcta, cuando haya que cambiar de esquema sino está respondiendo, de aquí es que surgen ciertos conceptos muy conocidos en la oncología, que han permitido definir criterios para evaluar dicha respuesta, como son los criterios RESIST, que define, lo que nosotros clasificamos como respuesta parcial, respuesta completa, enfermedad estable o progresada.

Pero las nuevas tecnologías como son los estudios funcionales y moleculares, van un paso más allá de los cambios morfológicos que podemos definir con los criterios RESIST, y me refiero, a lo que ha aportado por ejemplo el PET CT, ya que podemos definir respuesta o no a un tratamiento, evaluando los cambios en su actividad metabólica, hecho que está ganando cada día mayor consenso.

La radiología en general, tiene un rol fundamental en la planificación del tratamiento, por ejemplo lo que sucede en radioterapia, la función de las imágenes es clave para definir el campo de radiación, y de esta manera el tumor reciba la dosis necesaria, y poder cuidar el tejido vecino sano, otro ejemplo es como los

neurocirujanos utilizan la reconstrucción 3D para planificar una cirugía de cerebro, o situación similar en tumores hepáticos.

También las imágenes y la oncología se unen en un punto aún más prometedor que es la radiología intervencionista, estas técnicas son mínimamente invasiva, con pequeñas incisiones se logra el objetivo, disminuyendo el riesgo para el paciente, por ejemplo la quimio embolización de tumores hepáticos mediante catéteres guiados por imagen, o métodos similar para la administración de micro esferas que emiten radiación. Otro uso de la radiología intervencionista es la ablación térmica en la que se guía mediante imágenes un catéter, hasta el tumor y aplicar temperaturas extremas, por ejemplo en tumores renales, hepáticos o pulmonares.

Con respecto al seguimiento, la radiología y la oncología, también se cruzan en puntos fundamentales, ya que debido a la naturaleza resistente, invasiva y recidivante del cáncer, es necesario e importante que los pacientes se sometan a controles médicos regulares, cuya frecuencia dependerá del tipo de tumor y estadio. La atención de seguimiento implica una serie de exploraciones regulares a fin de controlar la remisión del cáncer e identificar posibles recurrencias. Los pacientes deben someterse a reconocimientos médicos de seguimiento para asegurarse de que la enfermedad permanece en remisión porque cuando antes se detecta la recurrencia, mejor el pronóstico. Aquí es cuando el diagnóstico por imágenes desempeña una de las funciones más importantes ya que puede ayudar a los médicos a detectar de manera no invasiva el estado de la enfermedad o su recurrencia antes de que aparezcan los síntomas. Es la piedra angular de la atención oncológica de seguimiento.

También estos avances tecnológicos en medicina, y en particular en oncología, lleva a preguntarnos si los costos de esta rápida evolución se ven traducido en beneficios en la calidad y expectativa de vida, no es el motivo de esta tesis desarrollar esta discusión sobre los costos de estos estudios y el real beneficio en el paciente, y el acceso por la mayor parte de la población, y por otro lado el costo que deben afrontar los sistemas de salud, pero dejare este tema para otro momento.

La adopción de las tecnologías del siglo XXI en la lucha contra esta enfermedad ha supuesto un salto cualitativo que no puede menospreciarse, pues significa una mejora en los resultados de los pacientes. El diagnóstico (cada vez más precoz), el conocer en épocas tempranas la capacidad de metástasis del tumor, la

posibilidad de caracterizarlos y clasificarlos, permite cuidados mucho más efectivos y personalizados, lo que conduce a una notable mejora en la vida del paciente. Y ello no sería posible sin la innovación.

Hay un hecho no menor en el avance tecnológico, que fue la digitalización de las técnicas de imagen, que permiten métodos de detección más rápidos y efectivos, y la posibilidad de acceder a la información recabada por los profesionales de distintos sectores del sistema de salud, en tiempo real, son unos de los mayores avances en la medicina personalizada.

Por último para poder dejar una definición del rol de la radiología con la oncología, y sus avances, es la era que vino a marcar la inmunoterapia, un ejemplo es lo que sucede con la vía PD-L1, que están cambiando el panorama del cáncer. Al unirse a sus receptores, los anticuerpos anti PD-L1 reducen la actividad de las células T citotóxicas, la proliferación y la producción de citoquinas que destruyen las células cancerosas, uno de los objetivos de estas terapias es activar las células T contra un tumor, sin embargo, no hay una manera realmente buena de medir la activación de las células T. Así que los investigadores estén desarrollando agentes de imágenes que pueden mostrar poblaciones de células T activadas después del tratamiento con inhibidores de punto de control, es el objetivo de la radiología de precisión.

Esta evolución de la oncología y la radiología están llevando a una medicina personalizada, o sea, estamos realizando el estudio por imagen que nuestro paciente necesita y en el momento correcto.

La convergencia de la radiología, la patología y la genómica también desempeñarán un papel clave en el futuro de la medicina de precisión. (Bassett, 2017).

El aumento de incidencia de nuevos casos de cáncer, cuya línea evolutiva crece de manera exponencial, nos lleva a prender una señal de alerta, y por tal motivo es la necesidad de la prevención, detección temprana y óptimos seguimientos, escenario en el cual la radiología es fundamental.

# PET CT

## GENERALIDADES

La imagenología desempeña un papel fundamental en la mayoría de los puntos de decisión en el cuidado del cáncer desde diagnóstico y estadificación inicial hasta la finalización del tratamiento para la enfermedad avanzada, como muy bien desarrollamos en párrafos anteriores. El uso de imágenes evolucionó de forma desordenada después de la introducción de la tomografía computarizada (TC) y, posteriormente, la resonancia magnética (RMI). En ausencia de ensayos, los criterios de idoneidad basados en la opinión de expertos han sido la fuente predominante de guías de práctica.

En la última década, surgieron cuatro situaciones, o mejor dicho se delinearon algunos escenarios, para poder analizar que sucedía con la imagenología del cáncer. Primero, los costos de las quimioterapias y los agentes dirigidos, un ejemplo es Estados Unidos que en el año 2010 tuvo un gasto de US\$ 125.000 millones en atención oncológica. Para el año 2020, basado sólo en expectativas de crecimiento poblacional, esa cifra aumentaría a US\$ 150.000. Lo interesante es que se calcula que sólo un 5 al 20% de ese presupuesto lo constituye el costo en drogas. (Albarracin, 2018) Si las imágenes del cáncer pudieran guiar al el uso efectivo de estas terapias, entonces el aumento de las imágenes sería más fácil de defender. En segundo lugar, el costo total de las imágenes médicas (no solo para el cáncer) se duplicó entre 2000 y 2006. En tercer lugar, el volumen de tomografía computarizada y resonancia magnética aumentó drásticamente: 9.5% por año para la TC y 13.1% para RMI entre 1998 y 2005. En cuarto lugar, tomografía por emisión de positrones (PET) utilizando 18F-fluorodesoxiglucosa (FDG) y PET / CT integrados: una nueva tecnología basada en un paradigma de caracterización metabólica procesos en lugar de anatomía: se introdujo para su uso en cánceres seleccionados.

Durante muchos años, la tomografía axial computarizada (TAC) ha sido la principal tecnología para la estadificación inicial y el seguimiento del tratamiento en pacientes con cáncer. Mediante la TAC se diferencia entre una anatomía normal y un aumento anormal debido a cambios patológicos.

Sin embargo, tiene ciertas limitaciones que reducen su sensibilidad en la identificación de lesiones: la detección de cambios patológicos en estructuras con un tamaño normal, como los nódulos linfáticos, o lesiones que no presentan un buen contraste con los tejidos circundantes. (Aguilar, 2004)

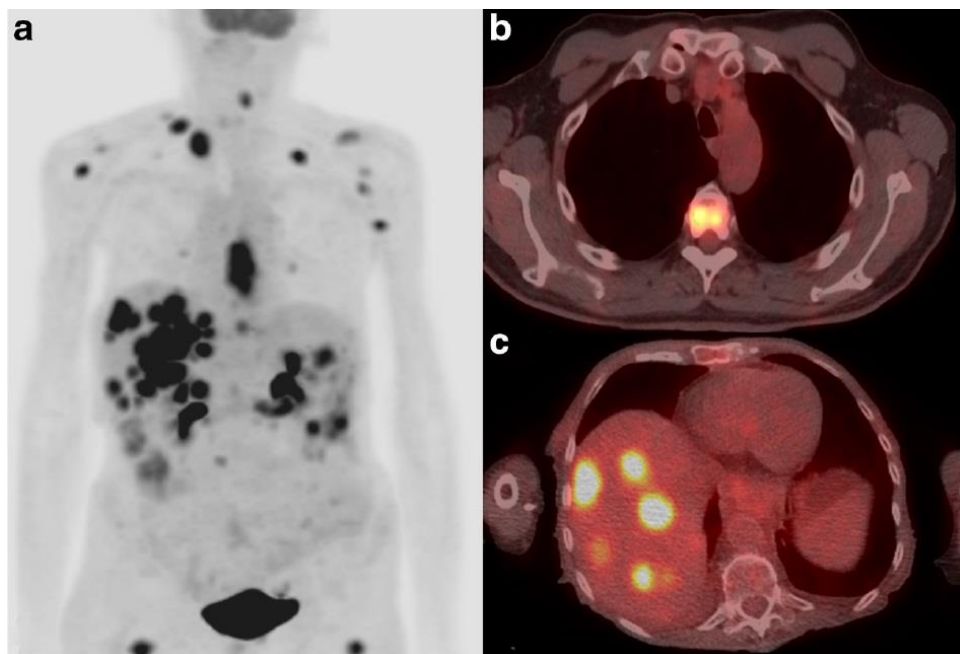
En la última década y algo más, la tomografía por emisión de positrones (PET) ha surgido como una técnica de diagnóstico por imagen de medicina nuclear cuyos inicios, descritos en el apartado anterior, se sitúan desde la década de 1960, en la cual se aplica al paciente un trazador llamado radiofármaco que es la unión de un fármaco o de una sustancia fisiológica con farmacocinética y farmacodinamia conocidas con un átomo radiactivo emisor de positrones.

El fármaco presenta una biodistribución conocida y, el átomo emisor de positrones indica la localización de este fármaco, previo rastreo en una cámara PET. Las aplicaciones del estudio PET en el diagnóstico e investigación de las enfermedades permite el estudio de la cuantificación *in vivo* del metabolismo del tejido local, su bioquímica, así como su farmacología y consiste en la detección, visualización y cuantificación de la distribución radiactiva del radionúclido, los cuales son retenidos de forma selectiva como trazadores, en los sistemas biológicos en estudio. La combinación de una tomografía por emisión de positrones (PET) y de una tomografía computarizada (TC) en un único equipo (PET/TC) representa, en este sentido, un importante hito en los campos de la oncología, de la medicina nuclear y de la radiología, permitiendo fusionar y correlacionar con un elevado grado de precisión imágenes morfológicas (obtenidas mediante TC) y metabólicas (obtenidas mediante PET).

La interpretación correcta de las imágenes de PET/TC requiere, aparte de una comprensión de la fisiopatología del cáncer y del comportamiento de los diferentes tipos de neoplasias, un profundo conocimiento de la distribución fisiológica de la molécula de F-18 fluorodeoxiglucosa (FDG) (el marcador más empleado actualmente en oncología), de las frecuentes variaciones fisiológicas de su distribución y de las posibles causas de captación patológica no maligna de FDG. (L. Gorospe Sarasúaa, 2006)

Esta nueva modalidad diagnóstica representa un importante avance en la medicina, y ha abierto nuevos horizontes desde el punto de vista diagnóstico, terapéutico y de la investigación en muchas disciplinas médicas (medicina nuclear,

radiología, oncología médica, oncología radioterápica, cardiología, etc.). Además de abrir nuevas puertas, esta potente técnica ha introducido una serie de nuevos artefactos específicos y *pitfalls* cuya identificación y correcta interpretación es importante conocer a la hora de informar estudios de pacientes oncológicos.



Imágenes ilustrativas de focos hipermetabolico en PET CT

En los últimos veinte años, el desarrollo tecnológico de la PET ha sido acelerado: la resolución espacial mejoró de 14 mm a 4 mm; el número de detectores se incrementó al pasar de 64 a 24.000 y el volumen de información obtenida por estudio pasó de 4 kilobytes a 4 megabytes.

Desde la comercialización de los sistemas PET/ TC en el 2001, las ventas han crecido exponencialmente, convirtiéndolos en la modalidad imagenológica de mayor auge, con más de 1.000 sistemas vendidos en el 2004, cifra que supera el crecimiento de la RM en los años noventa. La PET/TC es mucho más que la suma de sus partes; es la creación de una nueva técnica de imágenes más sensible y específica que la de sus precursores. (Gutiérrez, 2007)

## FUSIÓN DE LA TOMOGRAFÍA Y EL PET

La resolución espacial es la menor distancia discernible entre dos objetos. Los métodos imagenológicos tradicionales, como la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM), generan imágenes estructurales de alta resolución espacial ( $< 1$  mm), que están orientadas a buscar cambios anatómicos. La resolución espacial de la PET no es tan buena (de 4 mm a 8 mm), pero es un estudio funcional con sensibilidad y resolución de contraste altos. La sensibilidad es la capacidad de detectar pequeñas cantidades de un rastreador molecular, incluso en el rango nanomolar, mientras que la resolución de contraste es la habilidad para diferenciar entre varios tonos. (Gutiérrez, 2007)

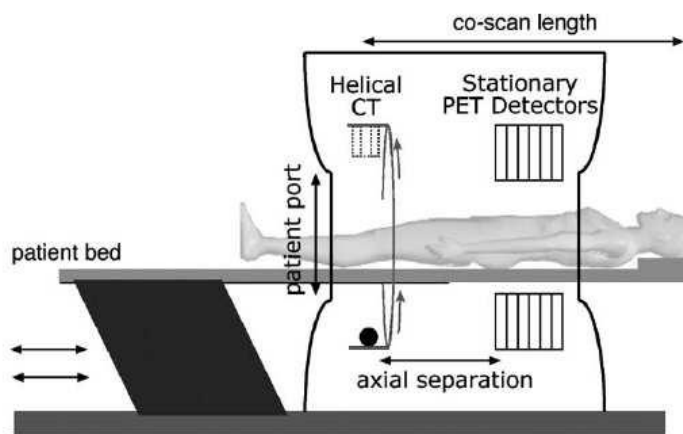
En 1991, Pisani y colaboradores describieron el primer sistema para sobreponer imágenes gamma gráficas con imágenes de TC. Se usaron marcas físicas externas para alinear una imagen con otra. Se obtuvo así una mejor idea de la morfología en estudios gamma gráficas y de PET. Esta sobre-posición de imágenes se llevaba a cabo con estudios adquiridos en tiempos, procedimientos, matrices, personal y equipos diferentes, que producía los errores diagnósticos.

Debido a que el sistema PET carece de una referencia anatómica que determine la localización exacta de estas anomalías, en 1994 el grupo empieza a trabajar en la fusión del sistema a un sistema de tomografía computarizada, o sea un sistema híbrido PET CT.

De esta manera fusiona los dos sistemas en un equipo, los estudios se realizan de manera casi simultánea y se obtiene una muy sensible determinación de la actividad del radiofármaco con el PET, mientras se tiene un marco de referencia anatómica con la TC, la cual además es un verdadero complemento diagnóstico del PET cuando se trata de un sistema de tomografía computarizada multicorte. El tomógrafo PET/CT fue inventado por Ron Nutt y David Townsend en el 2000, año en el cual fue seleccionado por la revista *Time* como invento del año.

Sin embargo, la introducción de este nuevo método diagnóstico presenta retos interesantes, ya que supuso la integración de dos técnicas diagnósticas reconocidas y consolidadas (la TC y la PET), con trayectorias diferentes, y cuyas

imágenes han sido históricamente adquiridas e interpretadas (por separado) en nuestro país por especialidades diferentes (Radiología y Medicina Nuclear respectivamente) (L. Gorospe Sarasúa, 2006)



Esquema de equipo híbrido, fusión PET TC

En el estudio PET/CT se realiza primero el topograma (determinación del área a ser rastreada), después se adquiere las imágenes tomográficas, cuya duración en un equipo multicorte puede ser de 15 segundos y enseguida se realiza el rastreo PET que puede tardar entre 12 a 40 minutos y depende del peso, estatura del paciente y del peso. En ocasiones, o de acuerdo con el protocolo de cada centro, se aplica contraste IV para la tomografía.

Este sistema permite el uso de la tomografía para la corrección de la atenuación de las imágenes PET, y de esta forma el tiempo de adquisición de imágenes PET se reduce en un 30%. Con estos sistemas integrados, el tiempo que lleva realizar un escáner del cuerpo entero disminuye. La corrección de la atenuación es un método establecido para mejorar la exactitud diagnóstica de la PET.

Para ese propósito se utilizan fuentes de radiactividad externas para medir los factores de atenuación. Con los sistemas integrados PET/TAC es posible utilizar el escáner TAC en la corrección del escáner PET para la atenuación de la emisión de fotones por el cuerpo de paciente.

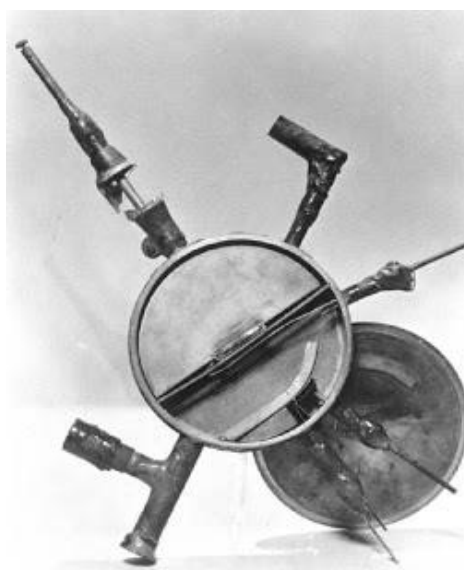
Hay trabajos que han demostrado las ventajas de esta tecnología fusionada, PET-CT, por encima del PET y Tomografía.

Los resultados muestran que PET/TAC modifican el diagnóstico de PET o TAC en el 49% de los pacientes. Si hacemos una distinción por cada tipo de tumor podemos ver que la información aportada por PET/TAC modifica el diagnóstico realizado por PET o TAC en el 32% de las lesiones de cabeza y cuello, 24% de las lesiones en tórax, 41% de las lesiones en abdomen y pelvis, donde más influencia se vio, y en el 31% de las lesiones en tejidos blandos y huesos, en conclusión la información adicional que aporta PET/TAC a los resultados de PET y TAC es mayor en pacientes con tumores gastrointestinales. (Aguilar, 2004). Por otro lado los equipos híbridos modifican en un 14 % los tratamientos en comparación con los otros. Y comparando el PET solo con la Tomografía, se ve que hay una incongruencia en el 42 % de las lesiones. (Aguilar, 2004)

## CICLOTRÓN PARA LA PRODUCCIÓN DE RADIONÚCLIDOS EMISORES DE POSITRONES

Científicos comenzaron a crear elementos radiactivos artificiales, “radioisótopos” o “radionúclidos”. En 1934, Irene Joliot-Curie y Frederic Joliet fueron los primeros en describir la producción de la radiactividad en forma artificial.

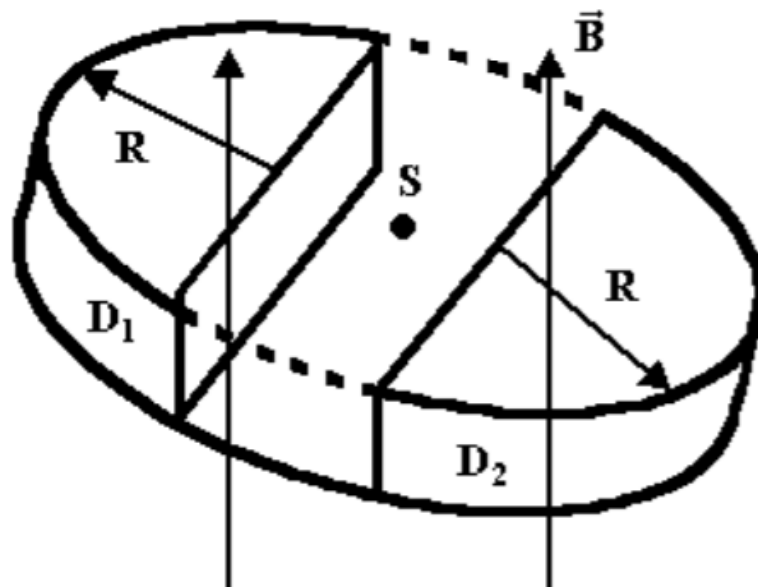
La invención del ciclotrón hecha por el premio Nobel Ernest Lawrence en el año de 1930, marcó el inicio de una nueva era, ya que permitió la producción de grandes cantidades de radioisótopos.



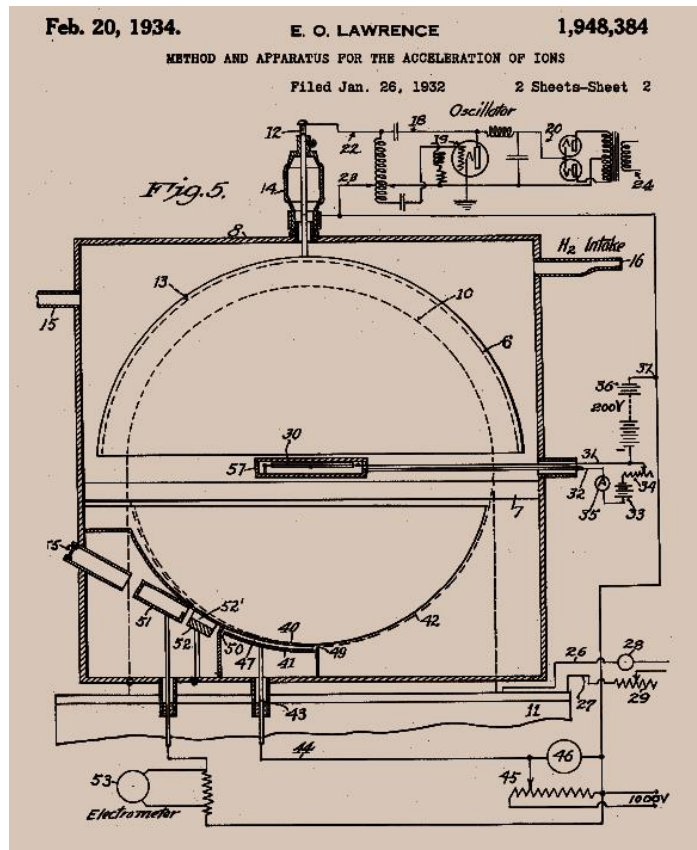
Primer ciclotrón



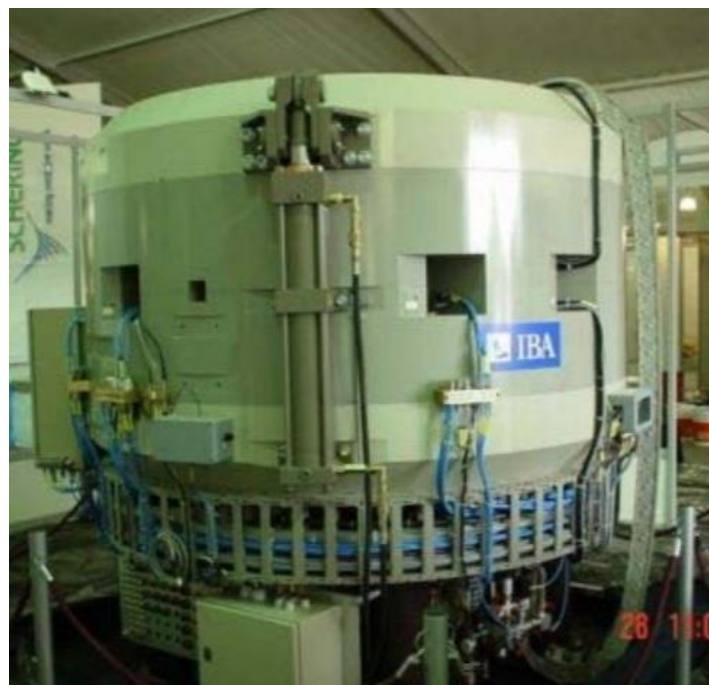
Un ciclotrón es básicamente una cámara cilíndrica de alto vacío en la que mediante un campo magnético paralelo al eje del cilindro y un sistema de radiofrecuencia para generar un campo eléctrico alternante, es posible acelerar a energías muy elevadas, partículas elementales (como protones y electrones) producidas mediante una fuente de iones situada en el centro de la cavidad, se puede ver un dibujo esquemático, abajo descrito, los principios de funcionamiento del ciclotrón. D1 y D2 son dos cámaras metálicas de forma semicilíndrica huecas llamadas “dees”, por su similitud con la letra D. El punto S es dónde se encuentra la fuente de iones situada en el centro de la des. Las dos dees se hallan separadas una de la otra y las dos están en el seno de un campo magnético uniforme y perpendicular (normal) al plano de las “dees”. Las dos dees están conectadas a los bornes de un circuito eléctrico que crea una diferencia de potencial alterna de frecuencia  $\omega$ . (Moreira, 2005)



Esquema de “dees”



Plano hecho por el mismo Ernest Lawrence, sobre su gran invento, el ciclotrón.



Ciclotrón

La partícula cargada entra en D2 con velocidad  $v_1$  debido a la aceleración que le produce el campo eléctrico existente entre las dos dees. Bajo la acción del campo magnético describe una circunferencia de radio  $r_1$  y frecuencia  $w$ . Cuando  $q$  sale de D2 se ha invertido al campo eléctrico siendo la partícula acelerada entre las dos des, por lo cual entra en D1 con una velocidad  $v_2 > v_1$  describiendo una circunferencia de radio  $r_2 > r_1$ . Siendo  $R$  el radio de las des, la velocidad máxima con que sale la partícula. Su energía cinética final será tantas veces mayor que la que corresponde al voltaje aplicado a los electrodos multiplicados por el número de veces que el ion ha pasado por la región intermedia entre las “dees”. (Moreira, 2005).

En conclusión, y simplificando las cuestiones técnicas de cómo funciona un ciclotrón podemos decir es un dispositivo que acelera partículas cargadas. Cuando una partícula cargada se mueve en un campo magnético está sujeta a una fuerza que la desplaza de una manera de espiral. En cierto punto sobre el recorrido de la partícula, se aplica un alto voltaje eléctrico que la acelera cada vez que la partícula pasa por dicha posición al rotar. El movimiento circular asegura que la partícula se mantenga en rotación. Como resultado, la partícula es acelerada hasta una gran energía.

## RADIOFÁRMACOS

Las bases de la Medicina Nuclear radican, por lo tanto, en marcar con algún átomo radiactivo determinadas moléculas cuyo camino biológico pretendemos seguir, de modo que su ubicación pueda ser determinada localizando la radiación emitida. Estas sustancias reciben el nombre de radiofármacos o trazadores debido a que es posible seguir ('trazar') su paso por el organismo mediante detectores externos.

Los Radiofármacos son compuestos químicos a base de isótopos que permiten estudiar la morfología y el funcionamiento de las estructuras corporales, al incorporarse a la fisiología y metabolismo del cuerpo y emitir una pequeña cantidad de radiación que es registrada por equipos.

Se llama radioisótopo, o isótopo radiactivo, a cualquier átomo inestable que sufre desintegración nuclear, emitiendo energía en forma de diferentes tipos de radiación. Se puede decir que en la Medicina Nuclear diagnóstica se utilizan

principalmente dos tipos de radioisótopos, que dan lugar a dos tecnologías de imagen bastante diferentes: emisores de radiación gamma (también llamados de fotón único) y emisores de positrones. .

Cuando un positrón se encuentra con su contraparte, el electrón, ambos se aniquilan, convirtiéndose toda su materia en energía. La energía es liberada en la forma de dos fotones, los cuales son emitidos simultáneamente, en direcciones opuestas y ambos con la misma energía. Mediante la detección simultánea de los fotones de aniquilación, es posible la identificación de la línea a lo largo de la cual se emitieron y así una mejor localización de la acumulación del radiofármaco para la formación de imágenes.

La fluorodeoxiglucosa, una molécula análoga a la glucosa, marcada con  $^{18}\text{F}$ , es el radiofármaco más utilizado en el diagnóstico clínico y en muchas ocasiones es sinónimo de radiofármaco para PET. De hecho, la evolución del PET como una herramienta de diagnóstico tiene sus orígenes en la síntesis del FDG a mediados de los 70 en el Laboratorio Nacional de Brookhaven, en Estados Unidos. Tiene una gran variedad de aplicaciones en oncología, neurología y cardiología. Su captación es preferentemente por aquellas células que tienen una tasa metabólica alta, por lo que el FDG se utiliza ampliamente en estudios oncológicos y de viabilidad miocárdica.

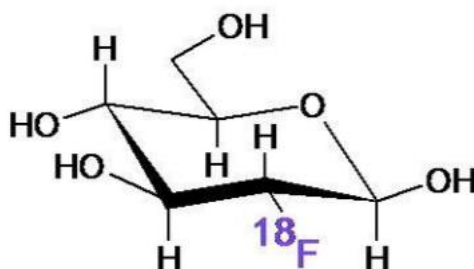
Existen otros radiofármacos, con otras características y funciones:

Radiofármaco	Utilidad diagnóstica
2- $^{18}\text{F}$ - fluoro- 2- desoxi-D- glucosa ( $^{18}\text{F}$ - FDG)	Evaluación del metabolismo de cerebro y corazón. Estudio de tumores
$^{18}\text{F}$ - fluoruro de sodio ( $^{18}\text{F}$ - NaF)	Estudios óseos
$^{18}\text{F}$ -dihidroxifenilalanina ( $^{18}\text{F}$ -DOPA) $^{18}\text{F}$ -Fallypride $^{18}\text{F}$ - desmetoxifallypride ( $^{18}\text{F}$ -DMFP)	Evaluación de enfermedades cerebrales relacionadas con el sistema dopaminérgico
3'- $^{18}\text{F}$ -fluoro-3'-desoxi-L-timidina ( $^{18}\text{F}$ -FLT)	Caracterización de tumores
$^{18}\text{F}$ - colina ( $^{18}\text{F}$ - Ch)	Compuesto específico para el cáncer de próstata, el hepatocarcinoma y algunos tumores cerebrales
$^{15}\text{O}$ - $\text{H}_2\text{O}$	Estudio de la perfusión de miocardio y cerebro
$^{18}\text{F}$ - cloruro de amonio ( $^{13}\text{N}$ - $\text{NH}_4\text{Cl}$ )	Estudio de la perfusión de miocardio

## RADIOTRAZADOR 18F

El radiofármaco más usado para este fin en PET es la  $^{18}\text{F}$ -FDG, una molécula similar de la glucosa utilizada como marcador metabólico que ingresa a las células, tumorales o no, a través de los diferentes receptores de membrana, sigue la misma vía metabólica de la glucosa y es fosforilada por la hexoquinasa, en presencia de la glucosa 6- fosfatasa, convirtiéndola en  $^{18}\text{F}$ -FDG-6 fosfato, a partir de este punto es acumulada intracelularmente con mayor concentración en las células tumorales. Esta diferencia de concentraciones dada por el mayor consumo de glucosa y menor cantidad de glucosa 6-fosfatasa son la base del diagnóstico. En células tumorales, generalmente ocurre un aumento de la actividad de la hexoquinasa y las transformaciones oncogénicas generan un incremento de la expresión de los transportadores de glucosa especialmente GLUT 1 y GLUT 4

La FDG es un análogo de la glucosa, en el que el grupo hidroxilo en el carbono 2 de la molécula de D-glucosa ha sido sustituido por un átomo de flúor 18, radioisótopo emisor de positrones.



Análogo de la glucosa, en el que el grupo hidroxilo en el carbono 2 de la molécula de D-glucosa ha sido sustituido por un átomo de flúor 18

Las características del  $^{18}\text{F}$  son fundamental para la práctica médica, no solo su vida media, sino también la baja energía del positrón (0,64 MeV) implica menor dosis de radiación para el paciente. Por otro lado se agrega la capacidad para marcar la glucosa, constituyendo el radiofármaco idóneo para la evaluación del metabolismo celular de la glucosa, lo que implica su extenso empleo en Oncología, Cardiología y Neurología.

La glucosa es un componente esencial de los organismos vivos, de cuya disponibilidad depende en gran parte la producción de energía en los procesos metabólicos. La glucosa no puede atravesar libremente la membrana celular. La indispensable captación de la glucosa por parte de la célula humana, tiene lugar por dos mecanismos; la difusión facilitada (en la mayoría de las células) y el transporte activo (en el epitelio gastrointestinal y en el epitelio de los túbulos renales). La “difusión facilitada”, es el pasaje de una sustancia a través de una membrana biológica, a favor de su gradiente de concentración y mediado por un transportador (o “carrier”), en general proteico. En la difusión simple a medida que aumenta la concentración, aumenta su traspaso, acá no sucede ese, ya que los transportadores se saturan.

Los carrier más estudiados son llamados GLUT-1, GLUT-2, GLUT-3, GLUT-4, GLUT-5, y el GLUT-7, no son todos iguales, ya que difieren en su localización, cinética, especificidad por la glucosa. A modo de ejemplo, el GLUT-1 es el más esparcido en todos los tejidos. El GLUT-2 tiene baja afinidad por la glucosa y se encuentra en intestino, riñón, hígado, páncreas y cerebro. El GLUT-3 posee alta afinidad por la glucosa y está presente en el cerebro; asegura el ingreso de glucosa a las neuronas aún en condiciones de baja concentración extracelular. GLUT-4 es un transportador con una muy alta expresión en tejido graso, en músculo esquelético y corazón. (Chain, 2015)

Al ingresar a la célula la glucosa se fosforila al combinarse con un grupo fosfato, este proceso es hecho por la enzima glucoquinasa en el hígado o hexoquinasa en el resto del cuerpo, y el resultado es glucosa-6-fosfato.

Resumiendo el proceso, puede decirse que la glucosa-6-fosfato tiene tres caminos posibles, según el tejido, el metabolismo y de las enzimas.

La glucosa-6-fosfato puede seguir el camino de la glucólisis, una serie de reacciones químicas que liberan energía y resultan en dos moléculas de piruvato. Otro camino es que la glucosa-6-fosfato pase a formar parte de las reservas de glucógeno. La tercera y más improbable posibilidad es que la glucosa-6-fosfato vuelva a convertirse en glucosa. Por lo tanto podemos simplificar diciendo que la glucosa puede terminar en la mayoría de los casos en dos procesos, la glucólisis que libera energía, o glucógeno para almacenarse.

El <sup>18</sup>F- FDG entra a la célula por los mismos mecanismos que ésta, descritos anteriormente y es también fosforilada, dando lugar a la <sup>18</sup>F- FDG-6-fosfato. Y es aquí, con el análogo fosforilado, donde el comportamiento difiere ya que la segunda enzima de la vía glicolítica no puede actuar sobre la <sup>18</sup>F- FDG-6-fosfato. Por lo tanto <sup>18</sup>F- FDG-6-fosfato queda atrapada en el citoplasma de la célula.

## ¿QUÉ SUCEDE EN LAS CÉLULAS CANCERÍGENAS?

El metabolismo en las células cancerígenas está alterado, y es multifactorial, entre ellas podemos mencionar, la alta tasa de proliferación celular, elevada síntesis de proteína y ADN. Por otro lado estas células tienen una alta tasa de sobre expresión de proteínas transportadoras de membrana. También se evidencia una sobreproducción de la hexoquinasa que promueve la fosforilación de la glucosa, y origina su “atrapamiento”. Se considera que la capacidad glicolítica del tumor es directamente proporcional a su malignidad, por lo que podemos decir que su nivel de captación representa su malignidad.

Siempre debemos tener en cuenta que ciertas condiciones basales, ajenas al tumor que también influyen, en el resultado final y en el verdadero propósito del estudio, y me refiero por ejemplo a la competencia que puede generar la glucosa en un estado de hiperglicemia, y la captación de FDG. Debido a esto es que el ayuno debe ser de 4 a 6 horas, se considera que una glicemia de 1,30 gramos por decilitro es aceptable, entre 1.30 y 2 será decisión del médico y deberá dejar asentado para la futura interpretación, y ya valores mayores de 2 no es aconsejado bajo ningún concepto.

## LOGÍSTICA Y PREPARACIÓN DEL PACIENTE

La mayoría de los isótopos radiactivos emisores de positrones para uso médico son producidos en un ciclotrón, como ya anteriormente describimos de que se trataba este dispositivo, que tiene anexa una unidad de radio farmacia donde se producen los radiofármacos.

Desde este lugar se trasladan los radiofármacos a las unidades PET y PET/CT, sin embargo, hay isótopos radiactivos que tienen una vida media tan corta que sólo pueden ser usados en el mismo lugar de producción; ejemplos de lo anterior son la

NH3 (amonía, para uso en cardiología), con una vida media de 9 minutos, o el C11-acetato (para uso oncológico), con una vida media de 20 minutos. El átomo radiactivo emisor de positrones <sup>18</sup>F unido a la FDG tiene una vida media de 110 minutos, lo que lo hace ideal para trasladarlo a los centros PET o PET/CT.

En un apartado anterior hicimos mención a la preparación, aquí voy a ampliarlo, ya que es muy importante la preparación del paciente.

Los pacientes deben guardar ayuno 4 o 6 horas, este ayuno busca lograr un nivel de insulina en plasma, con lo que se consigue minimizar la absorción de FDG en tejido muscular, miocardio y tejido graso. Antes el paciente no debe efectuar esfuerzos físicos desde 24 horas previas, para evitar que el aumento de actividad muscular incremente la concentración del trazador en esas zonas o en el área de representación cortical cerebral. Por otra parte, es necesaria una dieta baja en carbohidratos para evitar la competencia por los receptores de membrana celular entre la glucosa y la <sup>18</sup>F-FDG, lo que llevaría a un incremento de concentración del radiofármaco en el sistema muscular de manera generalizada.

Cuando el paciente llega a la unidad se canaliza una vena periférica y se miden los niveles de glucemia. El trazador sólo puede ser aplicado con niveles de glucemia menores a 130 mg/dl; con cifras mayores se produce el mismo efecto de la falta de ayuno a los carbohidratos y disminuye la concentración en áreas anormales, con la consiguiente disminución de la sensibilidad. Los pacientes diabéticos requieren manejos especiales, pero es importante anotar que el radiofármaco no debe ser aplicado (en el caso de estudios oncológicos) sino hasta dos horas después de la última aplicación de insulina.

Es recomendable que los pacientes vacíen su vejiga antes de comenzar la exploración, en aquellos pacientes incontinentes, o con historia de cáncer rectal o ginecológico puede ser preferible el sondaje vesical para evitar una acumulación excesiva de FDG excretada en la vejiga, la cual podría dificultar la detección de recurrencias locales.

Se recomienda que el paciente tome dos litros de agua previo a la inyección de FDG, si está internado y está recibiendo HP glucosado, debe suspender 4 horas antes. La disminución de la actividad física tiene como objetivo que el tejido muscular no recurra a la glucosa como fuente energética, lo cual, podría disminuir la especificidad del estudio

Es muy importante que durante el estudio el paciente este quieto y en la misma posición, sin hablar ni masticar, sacar cualquier objeto metálico, ya que si no puede generar errores al fusionar las imágenes. El paciente debe estar lo más comodo posible.

Una vez que se inyecta 18F-FDG (150  $\mu$ Ci por kilogramo de peso) se deja al paciente en reposo en una habitación con temperatura cálida, luz y sonido muy tenues. El rastreo PET se realiza 45 a 90 minutos después, ya que es el tiempo que tarda en bio-distribuirse, y se administra medio de contraste oral para complementar la información dada por tomografía.

### **Recomendaciones generales**

1. En pacientes con patología de tórax se recomiendan 6 – 8 horas de ayuno, para disminuir la captación cardiaca
2. En pacientes con patología pélvica, se recomienda 30 minutos antes del FDG, un diurético, por ejemplo furosemida 0.25 mg/kg, para minimizar la captación en uréteres y vejiga
3. En caso de patología rectal u ovárica, se recomienda imagen tardía 2 o 3 horas post inyección
4. Sedación o relajantes, queda a criterio clínico, si es estrictamente necesario
5. Se aconseja un intervalo mínimo entre la última quimioterapia y el estudio, de 10 días
6. El paciente debe tener la capacidad de permanecer quieta 20-45 minutos
7. En cuanto a los pacientes DBT en el apartado anterior ya mencionamos lo recomendado
8. Durante el embarazo está contraindicado el estudio
9. Durante la lactancia se debe esperar 24 horas para reanudarla

10. El paciente no debe consumir cafeína, té, nicotina, bebidas energéticas, alcohol al menos 24 horas antes del examen. Se deberán evitar los alimentos etiquetados como “descafeinados.”
11. El paciente debe evitar lugares con bajas temperaturas 48 horas antes
12. Evitar esfuerzo físico 24 horas antes
13. El ayuno como ya mencionamos debe ser (pueden beber agua pura), por al menos 6 horas antes de la administración de F18 FDG para reducir los niveles de glucosa y reducir los niveles de insulina hasta alcanzar niveles basales
14. Pacientes DBT TIPO II en tratamiento con drogas orales, se recomiendan hacer el estudio al final de la mañana, con el ayuno recomendado, sin interrumpir la medicación
15. En los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (insulinodependiente), debe intentarse alcanzar los valores normales de glicemia antes del estudio. El estudio debe ser programado al final de la mañana; el paciente debe ingerir un desayuno normal a las 7.00 de la mañana y se inyectará la dosis habitual de insulina. El intervalo entre la administración de la insulina y la administración de la FDG será mayor de 4 horas.
16. La inyección de FDG debe ser del lado contralateral del tumor primario
17. Para lesiones cerebrales el paciente deberá estar en un cuarto a temperatura ambiente, en silencio, oscuro. Otras localizaciones deberá esperar en reposo para evitar la actividad muscular
18. Medir la glicemia antes del estudio
19. Recordar que el FDG tiene una vida media de 110 minutos, energía de 511 KeV, dosis 10-20mci, pureza radioquímica 96%
20. Luego de una cirugía se recomienda esperar 6 semanas, y luego de radioterapia 2-6 meses, luego de una biopsia 1-2 semanas, y luego de una quimioterapia, como ya mencionamos, esperar 2 semanas. (Ecuador, 2012)

## CUANTIFICACIÓN DE LA ACTIVIDAD METABÓLICA

La valoración del metabolismo de la FDG en las imágenes de PET se puede realizar de diferentes formas, si bien la más empleada en la práctica clínica es la inspección visual (análisis cualitativo) directa, comparando la actividad metabólica de una lesión con la denominada actividad metabólica “de fondo” (por ejemplo, la actividad que exhibe el parénquima hepático o el mediastino). El índice semicuantitativo más utilizado en los estudios clínicos rutinarios es el denominado valor de captación estandarizado o SUV (standardized uptake value), y que se define como el cociente entre la concentración de FDG en la lesión y la dosis inyectada dividida por el peso corporal del paciente.

No es lo mismo decir que aquí parece haber más actividad que allá, que poder ponerle a esa descripción un valor, verificable y reproducible, y principalmente unificado y universal, en el que todos hablemos en el mismo idioma. El objetivo central de la cuantificación de una imagen de Medicina Nuclear es la obtención de información de la intensidad y eventualmente del tamaño de un proceso fisiológico o metabólico en una región anatómica, considerada de interés diagnóstico. Cuantificar permite objetivar y controlar cambios evolutivos, comparar en forma universal entre dos pacientes, o un mismo paciente, dos imágenes diferentes. La información da un valor del cociente de captación de fármaco/volumen de tejido, y puede surgir de la comparación estadística con imágenes análogas obtenidas de pacientes considerados normales o puede ser fruto de comparaciones intra e interpaciente a lo largo del tiempo.

$$SUV = \frac{\text{Cuentas(ROI en la lesión) x Factor de Normalización (KBq/cuentas)}}{\text{Actividad inyectada / Kg de peso x Peso del Paciente}}$$

En cuanto al valor umbral del SUV, debemos decir que por un lado es relativo. En términos simplificados podemos decir que los tejidos normales como el hígado, pulmones y médula ósea tienen un SUV entre 0.5 y 2.5, las neoplasias malignas

tienen un SUV mayor de 2.5. En tejidos blandos se considera que el valor normal es hasta 2.5/3 y en tejidos óseos 2/2.5, teniendo en cuenta cambian con el tiempo, incluso en estudios de un mismo paciente, no son lineales con el peso corporal, y están inversamente correlacionados con la concentración de glucosa en plasma.

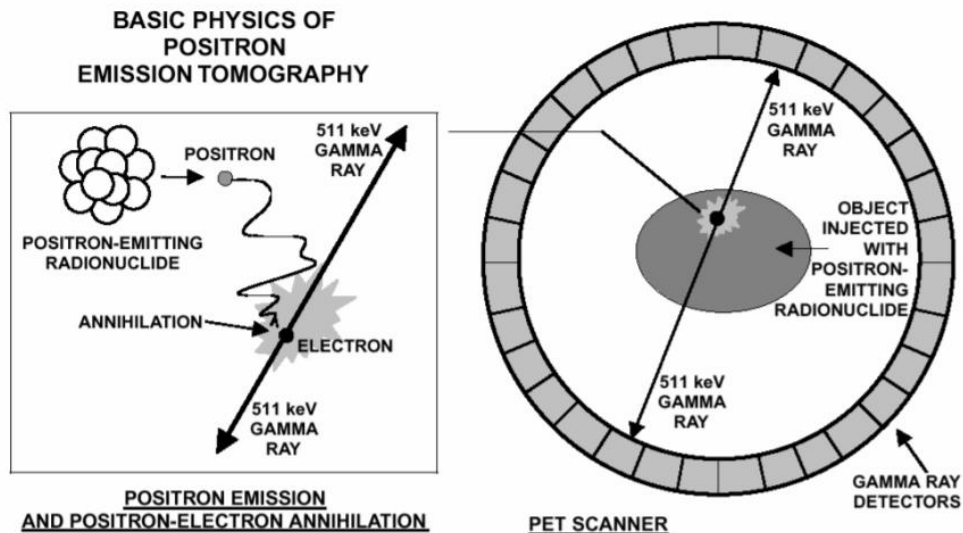
Hay un punto que es clave en el uso del PET CT, en donde la variación del SUV es la columna vertebral, es la evaluación de respuesta al tratamiento, o sea, en el contexto de los criterios RESIST que uno evalúa cambios en el tamaño, actualmente, el uso del PET CT, en este escenario está ganando mucho terreno, al punto de que hoy definir la respuesta o no a un tratamiento depende del cambio metabólico y no anatómico de la lesión. (L. Gorospe Sarasúaa, 2006), más adelante profundizaremos en este concepto.

En el futuro, es probable que métodos cuantitativos mediante imágenes PET de síntesis de proteínas o ADN se conviertan en un procedimiento estándar para la evaluación de la respuesta al tratamiento.

## **BASES FÍSICAS DEL FUNCIONAMIENTO DEL PET CT**

### **Aniquilación**

Cuando un positrón, electrón cargado positivamente, es emitido desde el núcleo, viaja una corta distancia perdiendo energía hasta que interactúa con un electrón del medio, de modo que ambos se aniquilan (desaparecen). La masa del electrón y del positrón se convierte en energía bajo forma de dos rayos gamma, que viajan en sentidos opuestos (a  $180^\circ$ ), es decir es emitido simultáneamente un par de fotones y en consecuencia su detección involucra un par de detectores en situación opuesta que debe registrar eventos en un mismo instante de tiempo (o sea, en coincidencia). Debido a que dos fotones viajan en direcciones opuestas, el punto de aniquilación estará ubicado en una línea recta que une ambos puntos de detección. Esto significa que la información direccional se puede determinar “electrónicamente”. (Peter F. Sharp, 2005)



## Atenuación

En la detección de los fotones, que viajan en sentido opuesto, por parte de los detectores, la atenuación dependerá del recorrido total a través del cuerpo del paciente. Esa detección necesita de la llegada de ambos fotones, la pérdida de cualquier de los dos debido a la atenuación, representa que la coincidencia no se llevara a cabo, es decir que el punto donde se produce la aniquilación genera dos fotones que sufrirán determinada atenuación, por lo que se aplican varias correcciones a los datos antes de la reconstrucción para corregir las variaciones en la sensibilidad del detector, el tiempo muerto, los eventos aleatorios y la atenuación.

El circuito de coincidencia no es instantáneo, sino que registra dos eventos detectados dentro de una pequeña ventana temporal, del orden de 8-12 nanosegundos, para ser considerados originarios de una única aniquilación. Dos fotones detectados dentro de esta ventana de tiempo serán considerados un único evento. (Nuñez, 2008)

## Colinealidad

Este término hace referencia al paralelismo que tienen los dos fotones producto de la aniquilación, muchas veces el exceso de energía hace que las direcciones no sean exactamente en 180 grados, y por lo tanto puede haber variaciones de hasta 0.3 grados.

## Coincidencias accidentales

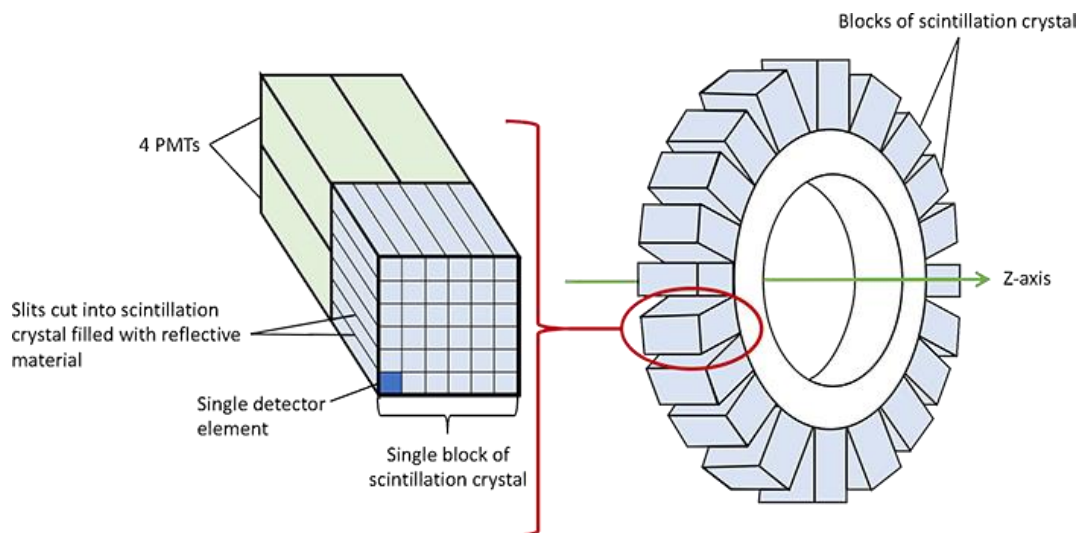
Corresponde a fotones que son detectados simultáneamente el mismo momento pero no provienen de la misma desintegración, dependiendo este fenómeno de la resolución del tomógrafo y de la actividad metabólica del paciente

## Corrección de la dispersión

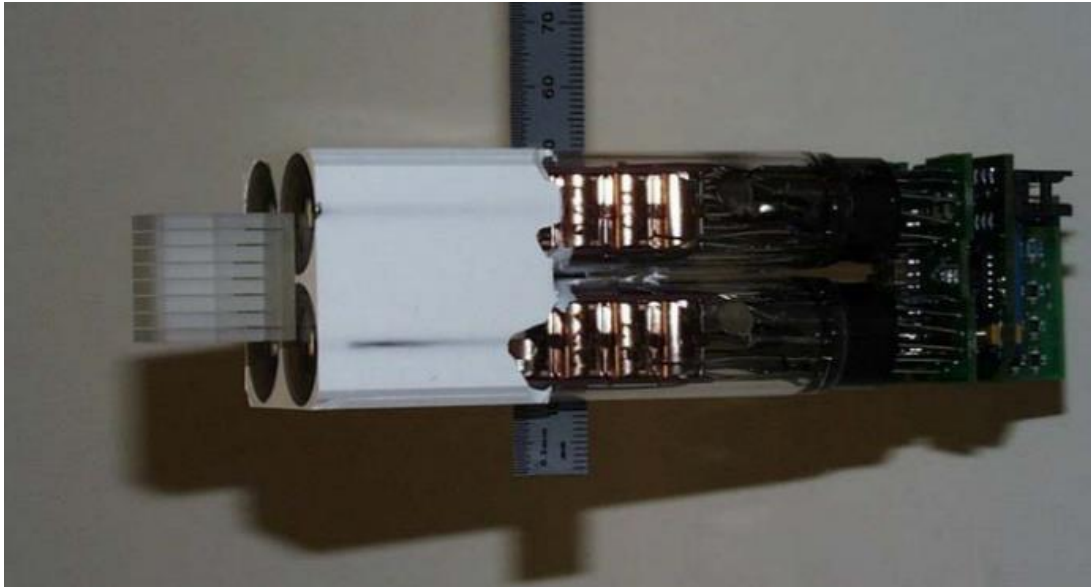
Hay fotones que aun habiendo sufrido alguna dispersión en el interior de objeto, llegan a los detectores con suficiente energía como para ser medidos como una coincidencia más, generando líneas de respuesta falsas. Un método sencillo para intentar no tener en cuenta los fotones dispersados es introducir en la electrónica una ventana de energía fuera de la cual no guardamos la medida.

Por otro lado existen muy diversos métodos que intenta corregir los efectos de la dispersión actuando ya sobre los datos medidos

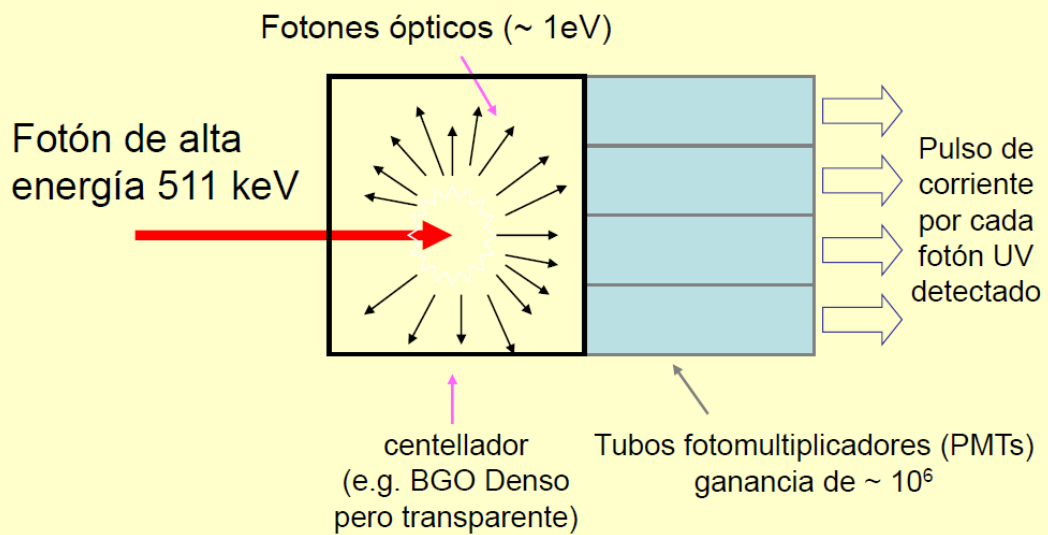
## Detectores



## Bloque detector

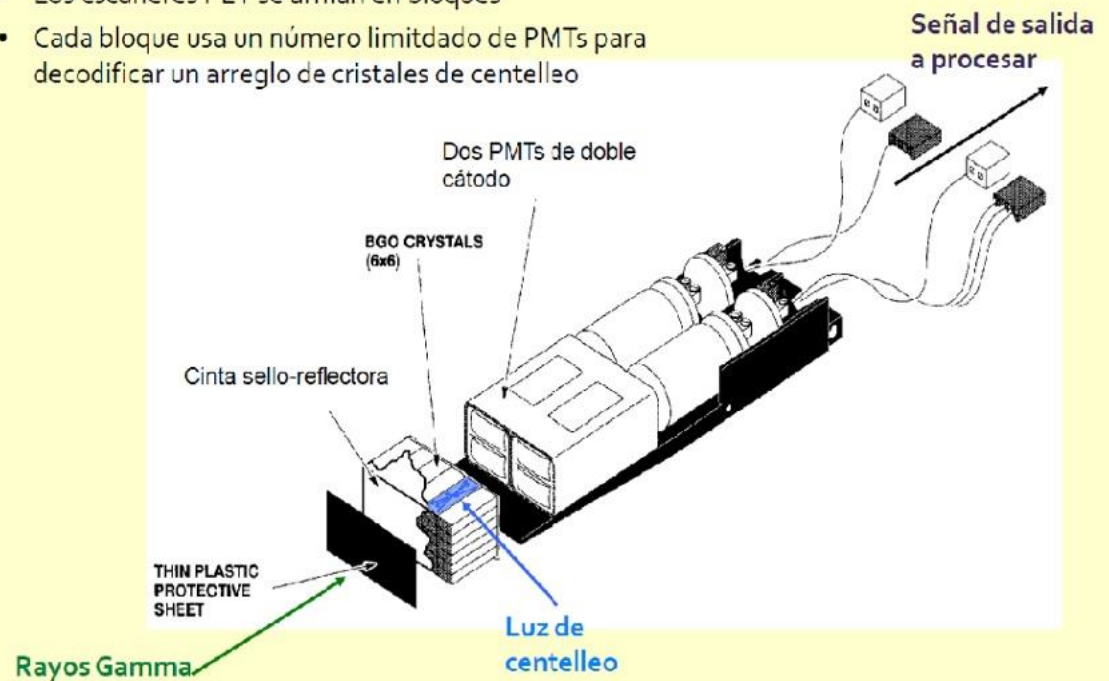


## Centelleo



## PET – Bloque detector

- Los escáneres PET se arman en bloques
- Cada bloque usa un número limitado de PMTs para decodificar un arreglo de cristales de centelleo



(Isoardi, 2010)

Los sistemas de detección utilizados en los PET CT, no son una novedad para la medicina nuclear, ya que hace años que se viene trabajando y utilizando esta tecnología, el anclaje entre el cristal de centello y el fotomultiplicador, para transformar energía electromagnética en señales eléctricas, es un recurso exitoso.

Consiste en una matriz de pequeños cristales de BGO acoplada a un número determinado de tubos fotomultiplicadores, generalmente cuatro, que depende del modelo del equipo y del fabricante, conformando así un bloque detector.

En la detección de los rayos existen tres pasos: 1- los rayos se encuentran con el cristal centellador, donde el fotón se transforma luego de ciertos procesos y reemite la energía en forma de fotones visibles. 2- El fotomultiplicador absorbe los fotones visibles y emite electrones que multiplica para crear una corriente apreciable. 3- la electrónica procesa la información recibida.

En sí, el esquema arriba desarrollado, se trata del fotomultiplicador, que tiene como objeto transformar la señal de luz producida por el cristal de centello en una señal eléctrica, o sea pulsos de luz en pulsos eléctricos.

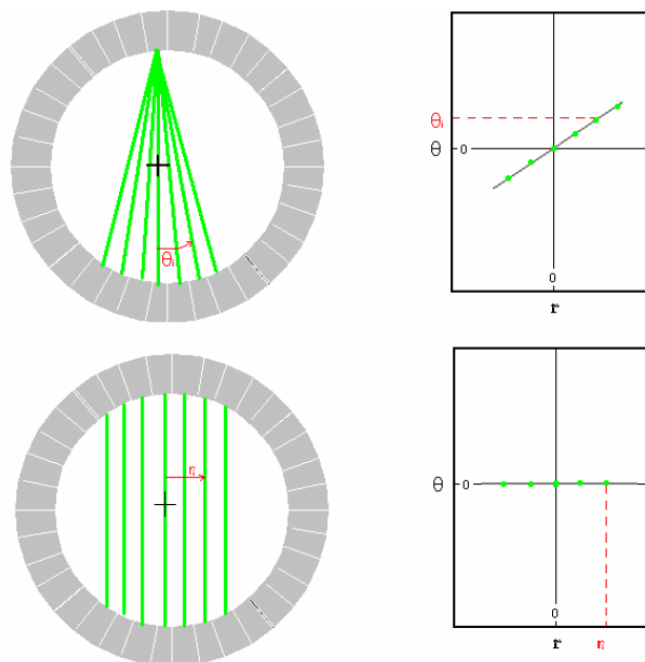
Volviendo al proceso de aniquilación, en el que se generan dos fotones que viajan en sentido opuesto, la línea que une a los dos detectores implicados en la aniquilación se la denomina LINEA DE RESPUESTA (LOR) y al proceso de identificación por parte del equipo, colimación electrónica.

## PROCESAMIENTO DE LOS DATOS

El método empleado por un equipo de PET para almacenar los datos, o sea almacenar los (LOR's) en función de sus coordenadas polares, esto es, un radio y un ángulo se le denomina seno grama.

El seno grama es una representación gráfica que nos permite guardar las coincidencias entre detectores.

El grupo completo de proyección es representado por un juego de sinogramas. Mediante métodos específicos de adquisición de datos, implementación numérica de fórmulas matemáticas de reconstrucción y algoritmos, se llega al procesamiento de las imágenes reconstruidas. Para el método de reconstrucción de imágenes se utiliza un teorema matemático que nos relaciona todas las proyecciones correspondientes a LOR, es el teorema de la sección central de Fourier. (DALCAME, 2018)

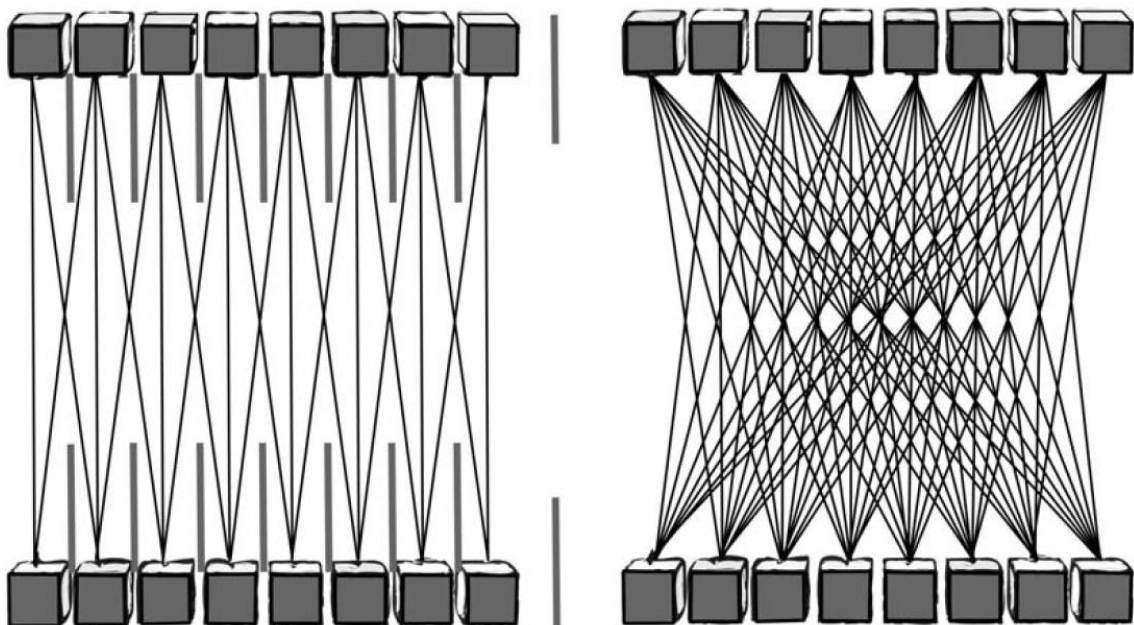


Sinograma

## ADQUISICIÓN DE LAS IMÁGENES

En lo que respecta a 2D, consiste en tener sólo en cuenta las coincidencias entre cristales dentro del mismo anillo. Para ello se colocan unos colimadores de tungsteno o plomo, o septos anulares entre los anillos, definiendo así plano por plano las líneas de respuestas, eliminando fotones fuera del plano, minimizando los eventos aleatorios fuera del mismo, pero que muchas veces son eventos verdaderos, reduciendo la sensibilidad. Las imágenes son re construidas dentro del mismo anillo de detectores y entre dos anillos adyacentes.

En que consiste el sistema 3D la sensibilidad puede ser incrementada eliminando los septos e incluyendo eventos de coincidencia en todas las líneas de respuesta (LORs) para todos los detectores. Un sistema con ~10,000 detectores tendrá aproximadamente 100 millones de LORs. La sensibilidad aumenta aproximadamente cinco veces en PET 3D en relación con el 2D, pero con un considerable aumento en la tasa de conteo de eventos aleatorios. (Peter F. Sharp, 2005)



## Aspectos del componente TC a considerar

En todos los estudios oncológicos de PET/TC de cuerpo entero se realiza inicialmente un topograma de TC que ayuda a definir la extensión tanto del componente TC, como del componente PET del estudio. Luego se adquieren las imágenes de TC, y a continuación se obtienen las imágenes de emisión de PET. El protocolo de adquisición del componente PET (imágenes de emisión) de un estudio de PET/TC es relativamente constante, unificado y admite pocas variaciones; sin embargo, es el protocolo de adquisición del componente TC de un estudio de PET/TC es donde se generan mayor variaciones, y hay menos variables unificadas, lo que generan diferentes protocolos de adquisición, y diferencias conceptuales.

Podemos mencionar dos ejemplos extremos de este concepto, por un lado lo que se denomina protocolos de bajas dosis del componente TC, en el que se utilizan una corriente del tubo baja, 20-40 mA, este tipo de protocolos sin contraste, se usa a fines de localizar los focos de hipercaptación de FDG, y de corregir la atenuación, generando imágenes de TC de calidad subóptima. En el otro extremo de protocolos de adquisición del componente TC, el llamado *full dose*, realizado con contraste oral e intravenoso, de esta forma se obtiene imágenes de calidad óptimas.

Son más los estudios que afirman que la utilización de protocolos de bajas dosis con el solo fin de corregir la atenuación, llevara a la infrutilización de esta tecnología, provocando un efecto perjudicial para el paciente. La conclusión de que irradiar al paciente sin darle un beneficio óptimo no sería una buena práctica, y no representaría una ventaja sobre los equipos convencionales de PET, los cuales irradian menos, y no se obtendría ningún beneficio de esa irradiación adicional. Es más muchas veces hay tumores malignos de baja avidéz al FDG que se detectan en la TC. (Sarasúa, 2008)

## ASPECTOS SOBRE LA POSICIÓN DEL PACIENTE Y LA RESPIRACIÓN

Para evitar artefactos, la recomendación para realizar PET CT de cuerpo entero, debe ser con los brazos al costado de la cabeza, o sea por encima de la misma. En el caso que la región a estudiar sea el cuello, colocara los brazos al costado del cuerpo, paralelas al mismo. Si se sospecha la presencia de patología

tanto en la región del cuello como en el tórax o abdomen, algunos autores abogan por la realización de dos series de PET/TC: una primera que incluya la región del cuello y del tórax superior con los brazos paralelos a lo largo del cuerpo, y otra segunda que incluya tórax inferior, abdomen y pelvis con los brazos por encima de la cabeza.

Los equipos de tomografía (especialmente los multidetector de última generación) realizan los estudios de cuerpo entero en pocos segundos de duración con el paciente en un estado ideal de respiración suspendida. Sin embargo, los equipos de PET tardan varios minutos en adquirirse, por lo que el paciente se encuentra respirando espontáneamente durante el proceso, el problema de esto, son los movimientos que se generan en los órganos y tejidos durante cada movimiento respiratorio, cuando se utilizan las imágenes de TC para corregir la atenuación de las imágenes de PET, pueden aparecer artefactos, con errores en las imágenes anatómicas y metabólicas, debido a que las posiciones de la Tc son diferentes a las del componente PET. El mejor ejemplo es lo que sucede en la región de las bases pulmonares, y región hepática, en la que una lesión pulmonar puede ser, luego de la fusión de imagen, puede ser erróneamente en el hígado, o al revés. Sin embargo para evitar esto, se están estudiando y desarrollando protocolos de respiración más eficientes. (Sarasúa, 2008)

## CAPTACIÓN FISIOLÓGICA DE FLUORDESOXIGLUCOSA

En párrafos anteriores describí y desarrolle las características de la glucosa, su metabolismo, y fisiología del FDG en el PET, surgiendo de acá los que denominamos artefactos y *pitfalls*.

Inicialmente cuando aparecieron los equipos de PET, fueron una revolución, ya que permitió evaluar la actividad metabólica de las lesiones, pero a esto se le agrego los errores diagnósticos de procesos fisiológicos normales en los cuales la actividad metabólica esta aumentada, esto se debía por la ausencia de puntos anatómicos de referencias. Con los equipos híbridos de PET CT esto fue superado o minimizado.

La combinación de PET y TC, o sea ambas tecnologías en un mismo equipo permite una mayor interpretación y corrección de dichos artefactos, gracias a poder realizar una correlación entre lo anatómico y lo metabólico en forma detallada.

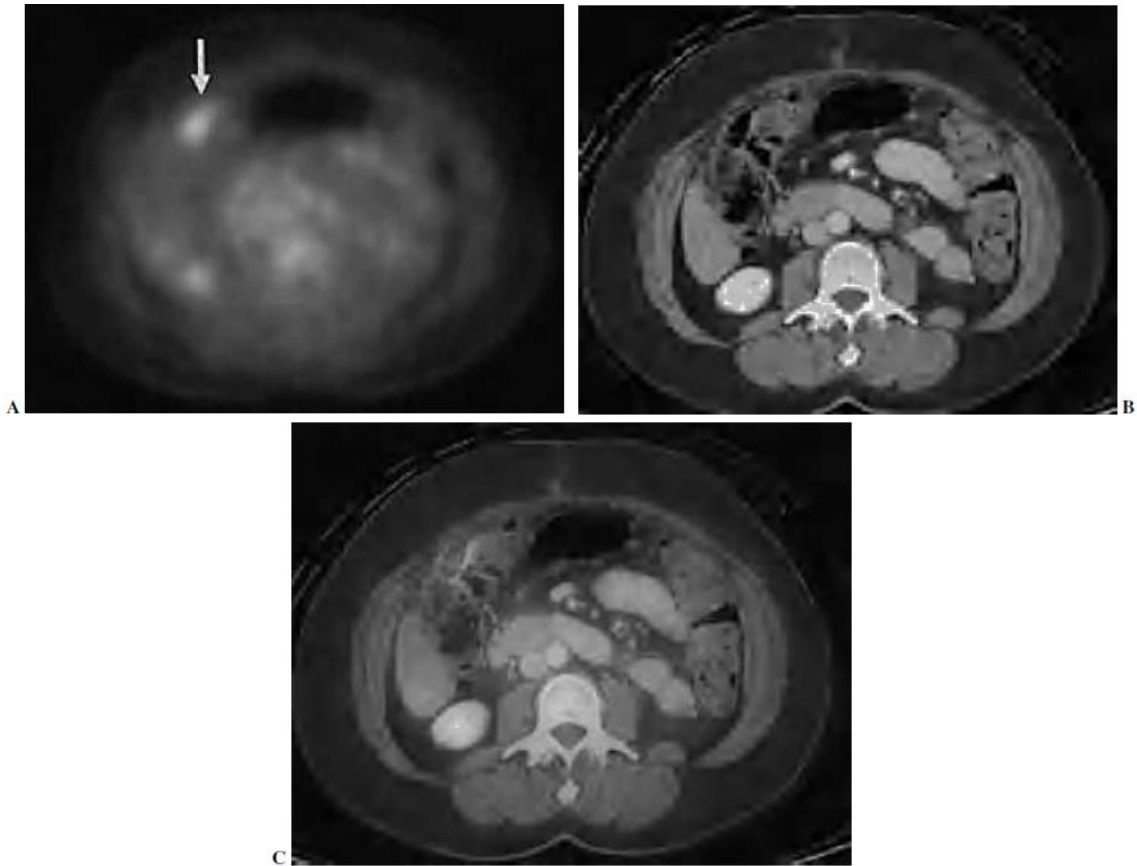
## Tubo digestivo

El aparato digestivo puede tener captación segmentaria, focales, parcheada o difusa, con un nivel de actividad variable, esto se puede deber a diferentes motivos, o sea multi factorial. Dentro de estas podemos mencionar la actividad metabólica del musculo liso de la pared del tubo, de la mucosa, y del tejido linfático asociado, como así también a la propia excreción activa de FDG.

Sin un adecuado protocolo, en el cual se respete y se lleve a cabo todos los requisitos recomendados, y de una inadecuada correlación anatómica precisa, dichas captaciones focales e intensas de FDG (no patológicas) no podrían ser correctamente interpretadas, e incluso podrían confundirse con captaciones de tipo tumoral. Por ejemplo procesos como esofagitis, enfermedades infecciosas, enfermedad inflamatoria intestinal, pueden ser causas de captación aumentada de FDG

La utilización de contraste oral (en el componente de TC de un estudio de PET/TC) permite visualizar el tubo digestivo y ayuda a correlacionar e interpretar mejor las imágenes PET con un intestino normal desde el punto de vista anatómico, por lo que es probable que con la PET/TC disminuya la proporción de falsos positivos con respecto a la PET aislada.

Hay autores que han planteado que el contraste yodado oral puede producir una sobreestimación falsa y provocar un falso positivo, recientemente varios artículos concluyeron que no es clínicamente significativo este fenómeno. (Sarasúa, 2008)



Captación focal de fluorodeoxiglucosa (FDG) en el colon transverso de una paciente con cáncer de cérvix. (A) Imagen de tomografía por emisión de positrones (PET) axial en la que se visualiza una captación focal de FDG (flecha) de intensidad moderada en el hemiabdomen derecho, difícil de interpretar sin una correlación anatómica. Las imágenes axiales de tomografía computarizada (TC) (B) y PET/TC (C) a ese mismo nivel muestran un segmento de colon transverso sin alteraciones

## Aparato genitourinario

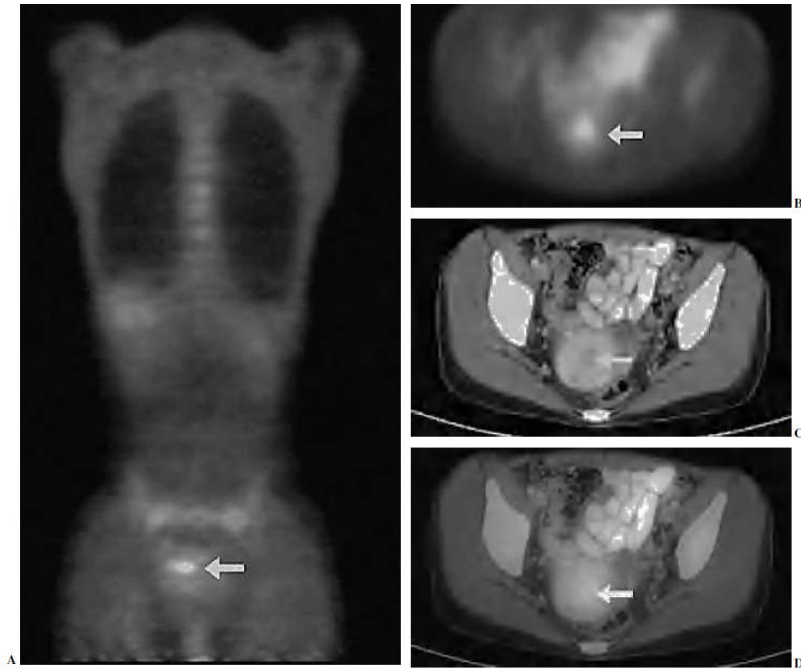
Las vías urinarias son una fuente muy importante de artefactos en relación al radio trazador FDG, principalmente porque no es reabsorbida, como si lo es, en el aparato digestivo, por lo que es frecuente que se vea actividad hipermetabólica en cualquiera de sus trayectos, renal, pelvis, uréteres, vejiga.

En la mayoría de los estudios de PET la morfología, localización e intensidad de la actividad metabólica aumentada, permite saber sin la correlación anatomía de un componente TC que se trata del tracto urinario.

A pesar de esto, hay ciertas circunstancias que dan a la confusión, generando dificultades diagnósticas, por ejemplo pelvis extra renales, divertículos vesicales,

dilataciones uretrales o ureterales, estas se logra corregir con la correlación anatómica del componente TC. En los equipos PET-CT se consiguió una correcta correlación metabólica-anatómica, y permite confirmar que dichas imágenes metabólicamente activas son de las vías urinarias, y no lesiones de órganos vecinos como a tumores suprarrenales, adenopatías, o lesiones de la cola del páncreas. Hay autores que para disminuir estos artefactos recomiendan una adecuada hidratación previa al tratamiento y furosemida, y por otro lado hay otros que recomiendan la colocación de una sonda vesical para evitar acumulación de FDG en la misma, y de esta manera minimizar los errores de interpretación. La aparición de la PET/TC, una vez más, permite correlacionar mejor los hallazgos de las imágenes de PET con los de las imágenes de TC, por lo que en la mayor parte de los estudios puede prescindirse del sondaje vesical, exceptuando en los casos de incontinencia urinaria o de pacientes con historia de cáncer rectal o ginecológico, tal y como se ha mencionado.

Una situación similar sucede en las mujeres durante la ovulación y los cambios inflamatorios en el endometrio y ovario, que pueden generar una interpretación errónea confundiendo con masas pélvicas o pre sacras. (Sarasúa, 2008)

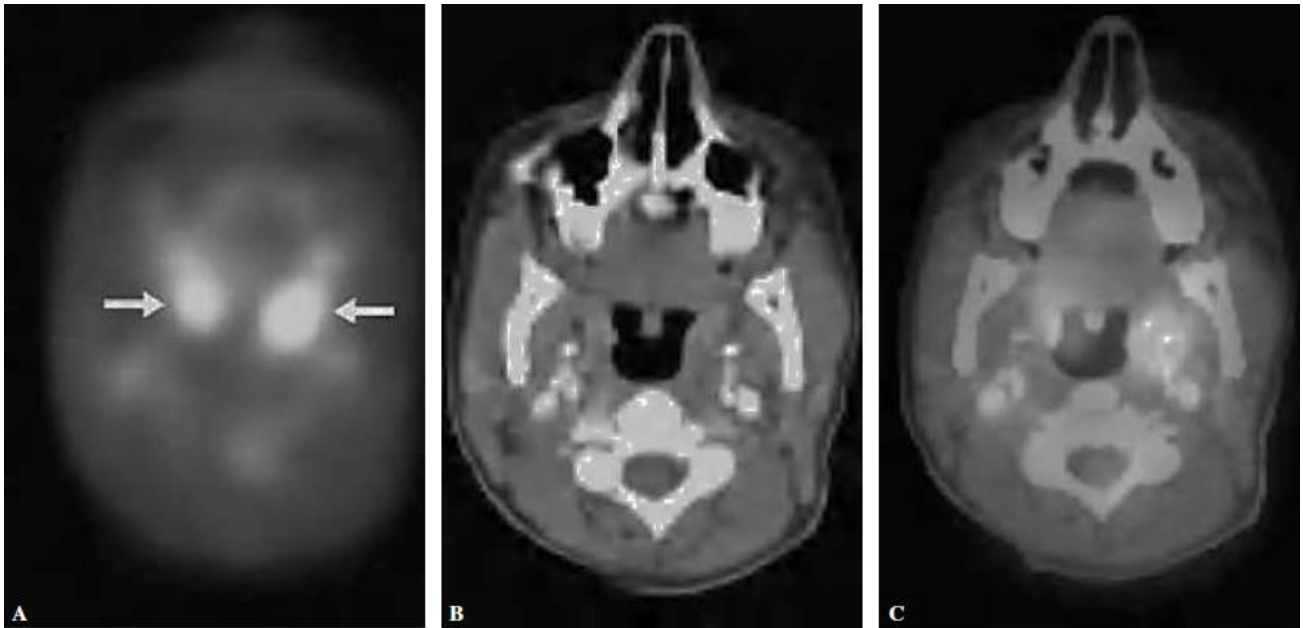


Captación de fluorodeoxiglucosa (FDG) por parte del endometrio de una paciente con carcinoma de colon. Las imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET) coronal (A) y axial (B) muestran una captación de FDG en la región pre sacra (flecha), difícil de localizar sin una correlación morfológica. Las imágenes axiales correspondientes de tomografía computarizada (TC) (C) y PET/TC (D) demuestran que dicha actividad metabólica corresponde a una cavidad endometrial (endometrio) de aspecto radiológico normal (flecha)

### **Glándula tiroidea y la actividad fisiológica del cuello**

Las glándulas salivales, la propia tiroides, como así también el anillo de waldeyer puede presentar actividad metabólicamente aumentada en forma leve o moderada, generalmente estas hipercaptaciones son fáciles de reconocer, pro a veces sin una adecuada correlación anatómica puede surgir errores de interpretación.

Como hemos muy bien descriptos antes lo equipo híbridos, PET/TC, gracias a la correlación de las imágenes anatómicas y metabólicas, permite interpretar correctamente la captación FDG y evaluar si se trata de una lesión patológica o un proceso fisiológico



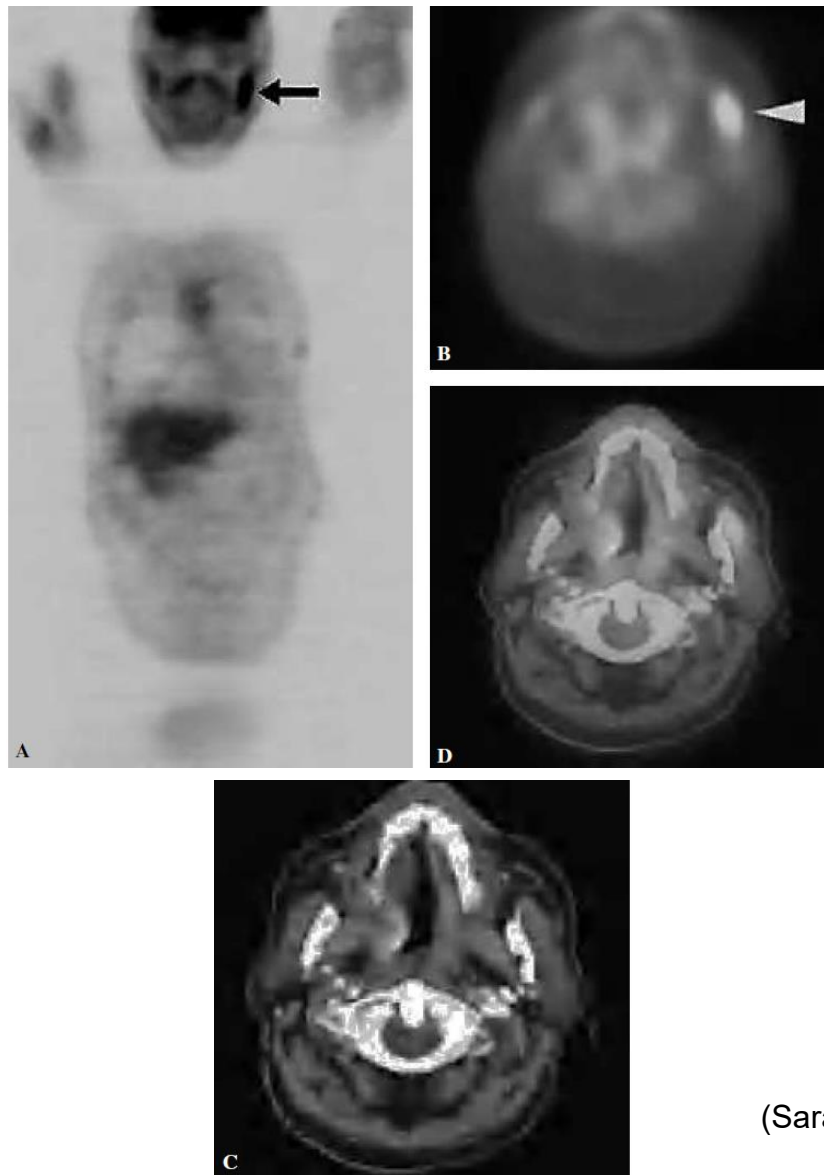
Acumulación de fluorodeoxiglucosa (FDG) en amígdalas palatinas de un paciente joven de 25 años con antecedente de enfermedad de Hodgkin. (A) Imagen de tomografía por emisión de positrones (PET) axial al nivel de la oro faringe que muestra una captación bilateral y discretamente asimétrica (flechas) de ambas amígdalas (izquierda mayor que derecha). Las imágenes axiales correspondientes de tomografía computarizada (TC) (B) y PET/TC (C) revelan una hipertrofia levemente asimétrica de ambas amígdalas. Una biopsia de la amígdala izquierda demostró tejido linfóide normal

(Sarasúa, 2008)

### Sistema osteomuscular y el tejido adiposo

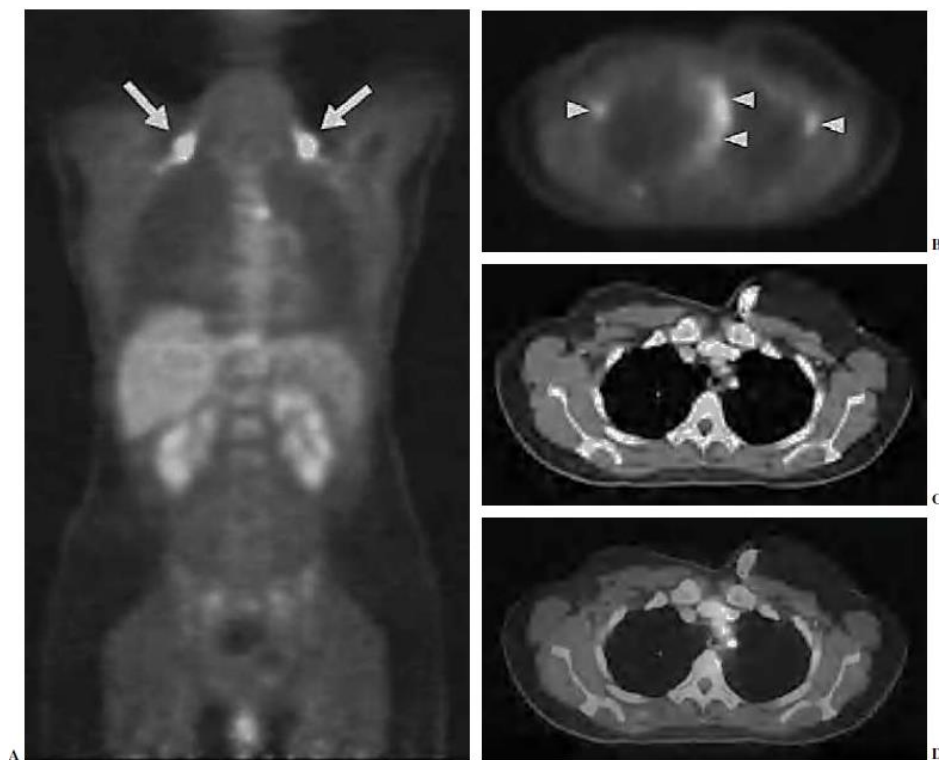
Generalmente la actividad metabólica de los diferentes grupos musculares no genera problemas en la interpretación, pero hay situaciones en las cuales no podemos encontrar con actividad moderada o intensa, y es lo que sucede en aquellos pacientes ansiosos con una importante contracción muscular inconsciente. En estos tipos de pacientes los grupos musculares que con mayor frecuencia se ven afectados son los paravertebrales de la región cervical y dorsal, generalmente con un patrón de captación simétrico, pero otras veces es asimétrico, y eso genera problemas diagnósticos, gracias a la correlación morfológica con el componente TC se logran evitar errores.

La necesidad del reposo previo al estudio es central, ya que si el paciente genera ciertos movimientos musculares, al momento de la biodistribución del FDG, se concentrara en dichos grupos musculares. (Sarasúa, 2008)



Captación muscular asimétrica en un paciente con antecedente de cáncer de pulmón. (A) La imagen de tomografía por emisión de positrones (PET) coronal muestra una captación intensa en la mitad izquierda del macizo facial (flecha). (B) Imagen PET axial al nivel de la oro faringe, en la que se observa dicha captación en la región lateral izquierda del macizo facial (punta de flecha). Las imágenes axiales correspondientes de tomografía computarizada (TC) (C) y PET/TC (D) demuestran que la acumulación de fluorodeoxiglucosa (FDG) corresponde a un músculo masetero izquierdo morfológicamente normal, confirmando la naturaleza funcional de dicha captación.

También se ven otras variaciones en la captación muscular fisiológicas de FDG relativamente frecuentes ocurren en los músculos genioglosos, encargados de evitar que la lengua se desplace posteriormente mientras el paciente permanece en decúbito supino, y en los pilares diafragmáticos de algunos sujetos.



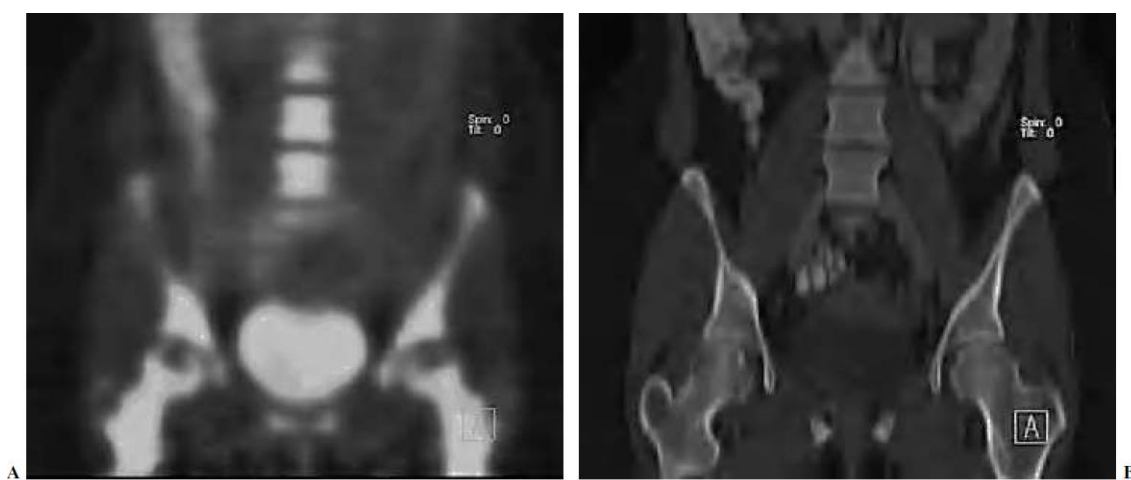
Ejemplo de tejido adiposo metabólicamente activo en una paciente joven con antecedente de linfoma no Hodgkin. (A) Imagen de tomografía por emisión de positrones (PET) coronal en la que se observa una captación de FDG bilateral y simétrica, de elevada intensidad en ambas regiones supraclaviculares (flechas). (B) Imagen PET axial a nivel de los troncos supra aórticos que muestra varios focos de actividad metabólica en mediastino y en la periferia de ambos pulmones (puntas de flecha). La imagen axial de tomografía computarizada (TC) (C) al mismo nivel que la imagen (A) no muestra alteraciones anatómicas. La imagen de fusión PET/TC (D) localiza dichos focos hipercaptantes en el tejido adiposo del mediastino y de ambas fosas axilares.

## Médula ósea

Normalmente la medula ósea presenta una actividad metabólica, al momento de la captación de FDG uniforme y leve, en aquellos pacientes en los cuales su actividad está aumentada o mejor dicho, la regeneración celular está muy activa,

como por ejemplo aquellos que reciben como tratamiento estimulantes de colonias, o también aquellos que presentan hemorragia graves, puedes tener una actividad metabólica alta. Sin embargo en los pacientes con alguna patología en medula osea la captación generalmente es parcheada.

Lo que puede suceder que una MO híper regenerativa, pueda tapar una lesión osea en un paciente con metástasis en los huesos, gracias a los equipos híbridos de PET CT, con la visualización de la ventana osea, se podrá distinguir lesiones en aquellas medulas híper reactivas.



### Actividad metabólica aumentada, no maligna

Un escenario que puede resultar confuso y difícil al momento de diferenciación son las fracturas en su etapa aguda o de consolidación, en relación o no a metástasis óseas. Dicha captación se debe al tejido de granulación y procesos inflamatorios que se desarrolla en el sitio de fractura, que generalmente dura tres meses. Procesos degenerativos o inflamatorios a nivel articular también pueden generar sitios de actividad metabólica aumentada, como por ejemplo a nivel acromio clavicular, esternoclavicular, gleno-humerales, entre otras, generando imágenes asimétricas, que se pueden interpretar como lesiones óseas primarias o secundarias.

Existen también otros cuadros o enfermedad a nivel del tejido óseo, que pueden generar diagnósticos erróneos debido a su actividad metabólica aumentada, como son la enfermedad de Paget, displasia fibrosa, y osteomielitis. Lo mismo

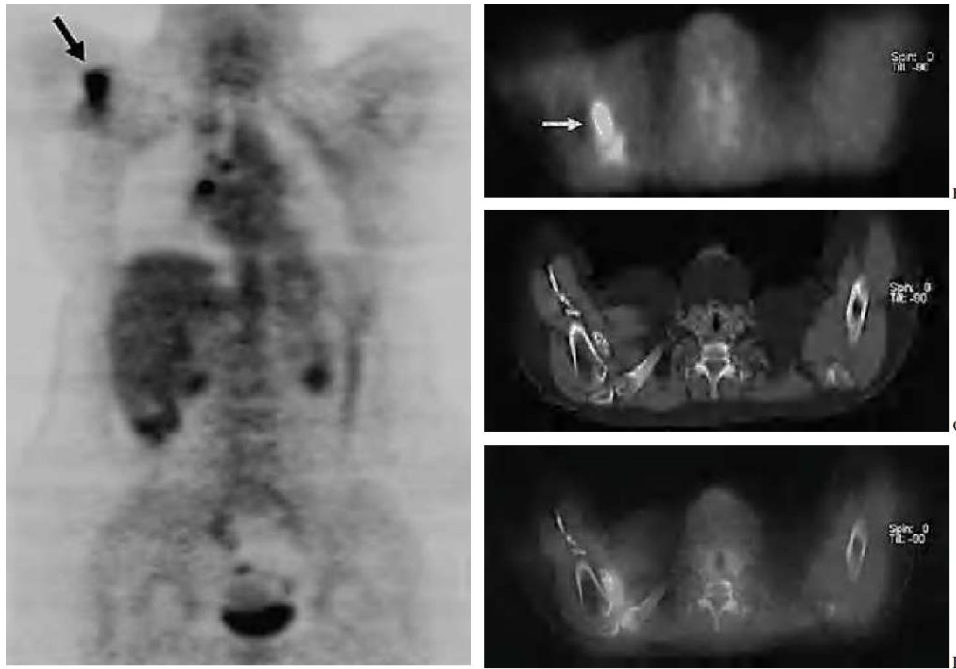
sucede con cualquier proceso inflamatorio, donde existe una infiltración tisular de linfocitos y macrófagos, como por ejemplo una celulitis, neumonía, entre otras. En la misma línea aquellos sitios que recibieron radioterapia muestran híper captación de FDG, por tal motivo es que se recomiendan esperar entre 6 a 8 semanas luego de la RT para minimizar estos errores. (Sarasúa, 2008)

## **Ganglios linfáticos y tumores benignos**

No siempre la captación aumentada de FDG por partes de ganglios linfáticos es patológica o sinónimo de malignidad, procesos infecciosos o inflamatorios, en el contexto de por ejemplo tuberculosis o sarcoidosis son causas de híper metabolismo de FDG.

Cuando existe una extravasación de FDG, este es drenado a los ganglios regionales, y también pueden generar errores de interpretación, por tal motivo no se recomienda la inyección homolateral al sitio del tumor.

Existen situación de tumores benignos que presentan una avidéz importante por el FDG dando como resultado actividad metabólica aumentada, como sucede por ejemplo en adenomas tiroides, leiomiomas uterinos, tumores benignos de las glándulas salivales, encondromas, pero gracias a una adecuada correlación anatómica y metabólica de los equipos híbridos , se logra evitar o disminuir estos errores.



En estas imágenes, se puede ver una paciente con cáncer de mama, que en el hombro derecho presenta una hipercaptación metabólica en el componente PET que se podría interpretar como metástasis. Sin embargo en las imágenes del equipo híbrido PET CT se puede ver que se trata de imágenes de osificación, en ausencia de lesiones blásticas o líticas.

### **Lesiones malignas con baja actividad metabólica, falsos negativos**

Como describí anteriormente la correlación anatómica-metabólica que se logra con los equipos de PET CT permite por un lado evitar errores o malas interpretaciones, de falsos positivos, pero también sucede en sentido contrario, hay lesiones que tienen escasa avidéz por el FDG y puede resultar en falsos negativos, y gracias al componente TC muchas veces se puede aclarar, como por ejemplo los carcinomas bronquio alveolares, los carcinoides, linfoma de bajo grado, carcinomas de células renales, algunos tumores neuroendocrinos. Existen otros tumores que debido a su ubicación en sitios de alta actividad metabólica, que en la fase del PET únicamente son difíciles de detectar o diferencias, por ejemplo en SNC, tumores uroteliales, y en sentido contrario sucede lo mismo con lesiones con grandes áreas necróticas.

De la misma manera sucede con lesiones sub centimétricas, pueden no mostrar captación, debido a variables de la resolución. (Sarasúa, 2008)

Teniendo en cuenta las definiciones descritas en los anteriores párrafos, es que debemos mencionar el concepto de criterios IRECIST. El uso de criterios estandarizados para definir la contracción del tumor, la enfermedad estable y la enfermedad progresiva (EP) son de gran importancia. Los agentes inmuno estimulantes, como los anticuerpos anti-CTLA4 y anti-PD, inducen patrones específicos de respuesta con pseudo-progresión transitoria (probablemente debido a la infiltración de tumores, inflamación o necrosis de las células inmunes), respuesta o enfermedad estable en algunos casos. Como consecuencia, se han propuesto criterios inmunes basados en RECIST (ir-RECIST) para evaluar la pseudo progresión / brote transitorio. La pseudo-progresión es común, y lleva a los pacientes a estar expuestos a un mayor riesgo de continuar una terapia ineficaz o el aumento de la exposición a la radioterapia, o el mayor costo por continuar una terapia ineficaz.

# CONSTRUCCIÓN DEL OBJETO DE ESTUDIO

## SITUACIÓN PROBLEMÁTICA

Tradicionalmente, la mayor parte de las decisiones sobre las tecnologías en salud (un dispositivo, un programa de computación, un equipo, un procedimiento, una determinada forma de proporcionar los cuidados) han sido tomadas por los profesionales de salud y, en particular, por los médicos. La mayoría de las veces, tales decisiones requerirán información sobre si una nueva tecnología es efectiva en aquello para lo que había sido diseñada y si su uso produce efectos inesperados. Hasta bien avanzado el siglo veinte esa información se obtenía, en gran medida, mediante la observación empírica. En estas últimas décadas, ensayos clínicos rigurosos comenzaron a ser diseñados para establecer la eficacia, y de esta manera definir su recomendación en el uso.

Los problemas éticos se presentan continuamente en la práctica médica y especialmente en relación con adelantos tecnológicos de carácter diagnóstico y terapéutico. El alto costo de estos recursos obliga a utilizarlos de manera selectiva y es entonces cuando surge el conflicto de decidir quiénes deben beneficiarse con ellos y quiénes no.

Los problemas debidos al abuso de la tecnología se presentan también en forma permanente en la vida diaria y especialmente en relación con adelantos tecnológicos médicos, es entonces cuando surge el conflicto de decidir cuán beneficiosos son o cuán perjudiciales pueden llegar a ser.

La práctica de la medicina enfrenta al médico continuamente a dilemas de tipo ético. Muchas decisiones conflictivas obligan al médico a hacer juicios de valor eligiendo un camino que respete las esperanzas y los deseos del enfermo.

En estos últimos años han abundado las protestas debido al mal empleo de pruebas diagnósticas por parte de los servicios de salud y no solo en relación con la alta tecnología. Un examen de rutina mal indicado en un número elevado de pacientes puede acarrear pérdidas costosas como la de una prueba diagnóstica sofisticada mal empleada en unos pocos casos.

La gran cantidad de información sin bases científicas, miles de páginas de salud escritas por personas que desconocen el tema, miles de consejos, miles de

medicamentos, miles de instrumentos diagnósticos, miles de terapias alternativas. No solo hacen incurrir a las personas en graves errores, sino, también, hace que el público exija a los servicios de salud, que se utilice en ellos, la última tecnología, el último fármaco patentado, el último dispositivo electrónico, lo que encarece enormemente la atención de salud.

Se estima que en los próximos 20 años de podrán ver más avances en medicina que lo que vimos en el último siglo. La revolución tecnológica está creando oportunidades y desafíos sin precedentes. No existe industria que esté exenta de esta revolución, y en el campo de la medicina y cuidados de la salud, el impacto es más notable aún.

Estas nuevas tecnologías representan importantes desafíos para el mundo de la medicina como así también para los prestadores de salud, ya que estos dispositivos vienen a irrumpir generando grandes cambios en los procesos de salud-enfermedad de nuestros pacientes, pero también en el mundo académico necesita que se establezcan consensos sobre su uso, teniendo en cuenta sus beneficios y la evidencia que lo respalde. Es muy importante saber que conocen los profesionales sobre este dispositivos, y cuál es el uso que le dan al PET CT 18F FDG en su práctica médica, como así también si se actualizan sobre su uso e indicaciones, ya que sino el mal hábito prescriptivo lleva a un mal uso de la tecnología, dando lugar a la sobrestimación.

Considero que es de suma relevancia las actualizaciones, ya que nos permite estar a la altura de las circunstancias, de la buena práctica médica, y no que un nuevo estudio, sea introducido de manera indiscriminada sin tener el suficiente aval científico sobre sus indicaciones.

Este creciente aumento de la prescripción de la PET-TC por los especialistas tanto en indicaciones autorizadas como también en indicaciones no contempladas con bajo nivel de recomendación según la literatura, nos obliga a la realización de una revisión de la evidencia científica con objeto de recoger aquellas recomendaciones que contribuyan a un uso más adecuado de la técnica en base a dicha evidencia, en cuanto a la utilidad y precisión diagnóstica de la misma en las distintas patologías e indicaciones, estableciendo al mismo tiempo los criterios que justificarían de manera excepcional su uso, en determinados supuestos clínicos, fuera de las indicaciones actualmente establecidas.

Generalmente estos conflictos de que tan beneficiosa es el uso de una tecnología en relación a su grado de recomendación y costo, surge mucho antes de que se haga una adecuada investigación sobre cuáles deben ser los escenarios donde realmente tienen beneficio.

Un estudio reciente llevado a cabo en los Estados Unidos en el que se analiza la utilidad de una serie de pruebas diagnósticas pre operatorias, indicó que de los 6200 análisis practicados a 2000 pacientes, más del 60 % no se justifican por la historia clínica del enfermo o por su exploración física.

La realidad que un nuevo medicamento, dispositivo, o para ser más general, cualquier nuevo insumo en medicina, serán los factores económicos los que decidirán a la larga si el advenimiento de una nueva tecnología debe o no tener una repercusión inmediata en una comunidad, ya sea facilitando, limitando o rechazando su uso. Si bien no es el objetivo de esta tesis evaluar los costos del PET CT 18F FDG en relación a su beneficio, si debemos saber que la sub-estimación o sobre-estimación del uso de esta tecnología o como cualquier otra será atravesada por el ojo de lo financiero, quedando este análisis para otra investigación y no esta.

Por todo lo expuesto se plantea la necesidad de analizar cuál es y fue el rol de las tecnologías en imágenes en el ámbito de la oncología clínica, y más precisamente del PET CT, las recomendaciones para ser indicada y su uso en nuestro ámbito médico.

## LAS PREGUNTAS DE LA INVESTIGACIÓN

Ante este contexto surgen las preguntas que dan soporte a esta investigación y motorizan las decisiones teóricas y metodológicas:

¿Existe suficiente evidencia y recomendación sobre el uso del PET CT 18F FDG en oncología clínica? ¿Cuál es el uso de esta tecnología en nuestro ámbito? ¿La utilidad que se le da en nuestro ámbito coincide con lo recomendado en la evidencia científica?

## OBJETIVOS GENERALES

- Analizar el rol de la tecnología en imágenes PET CT en la práctica médica habitual y su comparación con la evidencia científica publicada

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analizar el rol de la tecnología en imágenes a lo largo de la historia y su utilidad en la oncología clínica
- Revisar sistemáticamente la bibliografía disponible sobre la indicaciones y uso del PET CT 18F FDG en oncología clínica
- Conocer el uso habitual y criterios de prescripción del PET CT 18F FDG por parte de los profesionales de la Oncología Clínica y Diagnóstico por Imágenes de la ciudad de Rosario
- Construir criterios de uso de la tecnología PET CT diferenciado para cada tumor en relación a la evidencia publicada

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática y de la literatura científica con el fin de analizar y sintetizar la evidencia actual disponible sobre la tecnología PET-TAC.

La búsqueda de información se efectuó durante el periodo junio-diciembre del 2018, incluyendo estudios desde el año 2000 y sin restricción de idioma. Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos electrónicas (MEDLINE, PUBMED, Yottalook Radiology), bases de datos de fuentes secundarias (Cochrane Database of Systematic Reviews). También se revisaron los sitios web de las

Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, y buscadores de revistas científicas oficiales (AJR).

Por último, se realizó una búsqueda manual a partir de los listados de referencias de los estudios identificados y de las tablas de contenido de las principales revistas relacionadas con la materia.

Las recomendaciones finales se basaron en la revisión de la evidencia aleatoria disponible y una visión general de las revisiones sistemáticas existentes que abordan indicaciones clínicas de interés.

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Estudios donde la tecnología utilizada son los equipos híbridos PET TC en patologías oncológicas
- Radio trazador utilizado 18F FDG
- Se incluyen estudios en los que se evalué la ocurrencia de modificaciones del diagnóstico inicial y del manejo del paciente, después del diagnóstico con PET/TAC
- Se incluyen estudios en los que se aporten datos de seguridad en la utilización de PET/ TAC.
- Se incluyen estudios experimentales y observacionales, revisiones sistemáticas, meta análisis e informes de evaluación.

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Trabajos publicados con fecha anterior al año 2000
- Estudios realizados en diferentes patologías, y que no muestren los resultados desagregados por diagnóstico
- Estudios con una muestra menor a 30
- Estudios que describan resultados en función del número de lesiones y no en función del número de pacientes

En relación a la evaluación del uso habitual del PET CT en la práctica clínica, se realizó una encuesta anónima y semis-estructurada (ANEXO 1), de opción múltiple, no excluyentes una respuesta de otra, o sea el profesional puede optar por más de una opción, destinada a los profesionales de la Oncología Clínica y diagnóstico por Imágenes del ámbito médico de la ciudad de Rosario, en particular a especialistas y residentes de dichas áreas.

Dicha encuesta fue enviada vía WEB, a los profesionales del ámbito de la oncología, mediante el formato de "formularios de Google", perteneciente a la aplicación GOOGLE DRIVE. A cada profesional se le envió el link del formulario, para que pueda completarlo desde cualquiera de sus dispositivos móviles, en forma anónima.

En la siguiente encuesta se formularon una serie de preguntas sobre los diferentes escenarios posibles en los cuales sería útil o no, según el criterio del profesional encuestado, la utilización del PET CT FDG 18 F. Dichas preguntas las formule basándome en la revisión bibliográfica que desarrolle anteriormente sobre las indicaciones de esta esta tecnología en los diferentes tumores.

Link: <https://drive.google.com/open?id=1N59G1Kfn2w8lh21Mee65Y7U-nefoILRjN2P3ko9liQ0>. (LA ENCUESTA LA PODEMOS VER EN EL ANEXO 1)

En otro plano, uno de los más importantes y claves de esta tesis, fue analizar y cotejar los resultados obtenidos de la encuestas y la evidencia científica, o sea, comparar cuales son los escenarios donde nuestros profesionales encuestados optarían por usar el PET CT, y ver si coinciden con lo que recomiendan las guías, y de esta manera definir tres escenarios:

- 1- Utilización correcta: optaron por todos los escenarios clínicos que recomienda la evidencia
- 2- Infra utilización: optaron por escenarios correctos, pero no todos.
- 3- Sobre utilización: optaron por escenarios correctos, sin importar cuantos, pero también eligieron al menos un escenario no recomendado por la evidencia.

# RESULTADOS

## CONSTRUCCIÓN DE LOS CRITERIOS DE PRESCRIPCIÓN, SEGÚN LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

La calidad de la evidencia aportada por los diferentes trabajos y publicaciones, en algunos casos no es alta. Los resultados de muchos de los trabajos, frecuentemente falta la validación de los resultados por una prueba histopatológica. Se necesitan estudios de mayor calidad, con un número de participantes elevado, con verificación de los resultados de las pruebas de imagen por un examen histopatológico y con seguimiento de los pacientes a largo plazo. También se necesitan estudios de evaluaciones económicas que valoren la eficiencia de la PET/TC en comparación con las demás técnicas

A continuación, desarrollo y reflejo algunas de las investigaciones más relevantes sobre la efectividad y seguridad de esta tecnología.

La Agencia Laín Entralgo, en su área de investigación y estudios sanitarios, y la unidad de evaluación de tecnologías sanitarias de la ciudad de Madrid, España, realizó un estudio de efectividad y seguridad de esta tecnología cuya búsqueda bibliográfica arrojó 1369 abstracts, fechados hasta el 2004, y como se describió con anterioridad, los trabajos encontrados no evalúan esta tecnología en forma homogénea, algunos hablan de la eficacia diagnóstica, otro solo de lo que aporta al momento del diagnóstico y tratamiento y otros describen esta tecnología, sus aportes, pero sin compararla con otra. Hay trabajos sobre diferentes localizaciones en forma variada, y otros se centran en un tipo de tumor.

Una serie de casos analizados por esta unidad, donde se presentaron un total de 26 tipos de cáncer, se concluyó que el PET CT modificó el diagnóstico de PET o de TAC en un 49% de los pacientes. Diferenciando según el tipo de tumor, modificó el 32% en cabeza y cuello, 24% en tórax, 41% abdomen y pelvis, y 31% tejidos blandos y huesos. En otra serie de casos describe que PET/TAC, en comparación con FDG-PET, mejora la localización de la lesión para la planificación del tratamiento quirúrgico en 9/13 pacientes y cambia el diagnóstico de la PET en 10/32 pacientes. Por otro lado hacen mención a otro artículo (Journal of Nuclear Medicine 2002; 43(9):1129-1136) en el que se estudiaron 91 pacientes con sospechas de lesiones

malignas, se encontraron resultados incongruentes entre TC y PET en el 42% de los casos. Los sistemas híbridos resultan de valor para identificar la correcta relación entre TC y PET en el 52% de los casos. Otro estudio mencionado en esta investigación (Clinical Nuclear Medicine 2000; 25(11):905-910.) describe que PET/TAC, en comparación con FDG-PET, mejora la localización de la lesión para la planificación del tratamiento quirúrgico en 9/13 pacientes y cambia el diagnóstico de la PET en 10/32 pacientes. El cambio en el diagnóstico de esos pacientes se debe a la mejor localización de las lesiones con PET/TAC, lo que permite diferenciar entre lesión maligna, acumulación fisiológica de FDG o inflamación. (Aguilar, 2004)

Por otro lado un trabajo multicéntrico, publicado en "European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging", se trató de un estudio de seguimiento multicéntrico y prospectivo en una muestra no consecutiva de pacientes oncológicos que fueron examinados con PET y otras pruebas de diagnóstico. Los parámetros de rendimiento de esta tecnología PET FDG 18 F fueron los siguientes: sensibilidad 86% (82-89%), especificidad 83% (79-86%), valores predictivos positivos y negativos 87% (83-90%) y 82% (77-85%) respectivamente, precisión diagnóstica 84% (82-87%) y odds ratio de diagnóstico 28.75 (19.75-41.84). La PET detectó nuevas lesiones insospechadas en el 39% de los pacientes y evitó otras técnicas de diagnóstico y tratamientos innecesarios en el 69% de los casos. En el 88% de los casos, la PET fue considerada útil por los médicos que solicitaron las pruebas PET (se consideró decisiva en el 30% y muy útil en casi el 37%). (Rodríguez-Garrido, 2007).

A partir de la descripción de los resultados obtenidos del análisis bibliográfico, y teniendo en cuenta los objetivos de la tesis, de poder describir los escenarios en cada tipo de tumor donde el PET CT 18F FDG tiene un grado de recomendación, pasare a describir que sucede en cada tumor, considerando que aquellas situaciones en las cuales no es útil, con bajo grado de evidencia no serán analizados, solamente desarrollare los casos donde si existe indicación.

## **Nódulo Pulmonar Solitario**

Con respecto al **nódulo pulmonar solitario** debemos recordar que se considera como tal a una lesión de hasta 3 cm de diámetro redondeada, rodeada de tejido pulmonar normal, sin adenopatías asociadas, siendo en el 90% un incidentaloma, de los cuales un 35% son malignos, y un 23% metástasis solitaria.

Es importante saber que los tumores pulmonares (no células pequeñas) tienen una alta tasa metabólica, o sea alta avidéz por el FDG, visualmente hipertensos. La mayoría de las lesiones benignas, hamartomas, adenomas, nódulos inflamatorios e infecciosos, no acumulan cantidades sustanciales de FDG. La especificidad del PET CT 18F FDG para nódulos pulmonares solitarios es del 77,8 % según algunos autores y otros hablan de 80%, y la sensibilidad 95,8 %. Debemos tener en cuenta que un resultado negativo no descarta la malignidad, en un pequeño %, ya que en histologías como el broco alveolar no es útil esta tecnología, y por otro lado nódulos menores de 1 cm, o siendo más estricto menores de 0,8 cm alimentan el grupo de los falsos negativos, considerando que se debe repetir la TC a los 3 meses. (MJ Jofre, 2006) (Eric M. Rohren, 2004).

## Cáncer de Pulmón no células pequeñas

En relación al paciente con diagnóstico confirmado de **cáncer de pulmón no células pequeñas**, el escenario fundamental es definir o no si son candidatos a cirugía oncológica, y es aquí donde el PET CT tiene su protagonismo en dos puntos. Por un lado en definir la presencia o no de derrame pleural maligno, hecho que convertiría al paciente en no candidato a cirugía oncológica, lo cual según los trabajos la sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica del PET fueron 89%, 94% y 91%, respectivamente. En otro estudio, la sensibilidad, especificidad y exactitud fueron 95%, 67%, y 92%, respectivamente

Y el punto más importante es la estadificación de los ganglios mediastinales, ya que definir el grado de afectación define la conducta quirúrgica o no, y la mediastinoscopia en el procedimiento *Gold estándar*, el inconveniente es su invasividad, si bien es centro especializados la morbilidad y mortalidad es baja. En este punto la TC tiene una sensibilidad del 45% y especificidad del 85%, ya que esta tecnología solo define tamaño y números, teniendo como punto de corte para sugerir malignidad es 1 cm de diámetro en eje corto. Según las publicaciones la sensibilidad y especificidad del PET CT para el mediastino es de 80-90% y 85-100% respectivamente. Aquellos pacientes con mediastino positivo deben someterse a mediastinoscopia confirmatoria o biopsia tras bronquial antes de la cirugía curativa. (Eric M. Rohren, 2004). (Davis Ladrón de Guevara H, 2010). Con respecto a la

presencia metástasis solitaria extra torácica, es clave la confirmación histológica de la misma, ya 54% de los casos se tratará de una metástasis y sólo 19% de una segunda neoplasia<sup>26</sup>, por lo que se requerirá en muchos casos confirmación histológica de la lesión. Existe otro escenario importante en cuanto al rol del PET CT en este tipo de tumor que es la evaluación de la respuesta al tratamiento QMN o QM-RT definitiva, ya que la presencia de necrosis o fibrosis, por TC es baja la sensibilidad y especificidad. Con respecto a la evaluación post RT hay que tener cautela al tiempo de espera a realizar el estudio ya que pueden resultar falsos positivos por la inflamación de los mismos rayos. Según los autores la sensibilidad y especificidad post QMN es del 50% y 71% respectivamente. (M. Provencio<sup>1</sup>, 2007).

## Mesotelioma

Siguiendo con la patología neoplásica en pulmón, el **mesotelioma** también merece su discusión sobre el uso de PET CT, ya que según las guías su uso está recomendado en los estadios I-III, mostrando una sensibilidad del 100%. 94.8% de especificidad, y 97.5% de precisión en la identificación de la enfermedad maligna, que fue confirmado por examen histopatológico. FDG PET / TC excluyó la cirugía en el 41% de pacientes identificando tumor localmente avanzado y metástasis extra torácicas no vistas en imágenes convencionales. (Kruse, 2013).

## Tumores de cabeza y cuello

Por otro lado, en relación a los **tumores de cabeza y cuello**, los cuales representa un 5 % del total de los tumores, son agresivos loco regionalmente, con alta tasa de recidiva, y de tumores sincrónicos, y con alta avidéz por la glucosa. El uso del PET CT 18 F FDG tiene un amplio uso e indicaciones, ya que en base a la revisión bibliográfica, tanto en la estadificación inicial, como así también en el control pos tratamiento, y confirmación de recidivas tiene alto grado de recomendación, como así también en primarios desconocidos. La particularidad de este sitio es la variedad de lugares donde pueden surgir los tumores y heterogeneidad de los tejidos, tanto escamosos, los cuales representan un 90%, como adenocarcinomas principalmente. Por otro lado hay tumores que son de fácil acceso por medio del

examen físico, pero no es lo mismo con otros, por ejemplo los senos. En aquellos pacientes en los que los métodos habituales no detectan el primario, el PET CT logra el diagnóstico en un 45%, y según otras series en el 73% de los pacientes. Un trabajo que compara el PET CT con TC en la detección del primario, el primero diagnóstico el 88% sobre el 51% del segundo.

Por otro lado la evaluación de la afectación de ganglios linfáticos es trascendental para planificar el tratamiento, y según los autores revisados la sensibilidad y especificidad en este plano es del 90% y el 94%, respectivamente, en comparación con los valores de CT de hasta 82% y 85%, respectivamente, y valores de RM de hasta 88% y 79%, respectivamente. En base a la detección de metástasis de tumores de C y C, el PET CT tiene una sensibilidad y especificidad de 90% y 94% respectivamente. Y en relación a la confirmación de recidiva la sensibilidad y la especificidad del PET en este papel son 81% - 100% y 61% - 100%, respectivamente. En este escenario el periodo pos radioterapia para evitar falsos positivos es de 4 meses lo recomendado, y es considerado el escenario donde el PET CT tiene altísimo grado de recomendación según las guías. (Kostakoglu, 2018)

Estos datos hacen que el PET CT 18F FDG en la evaluación de tumores de cabeza y cuello se convierta en un estándar.

## **SNC y tiroides**

Continuando con cabeza y cuello, hay dos tumores que son necesarios discutir por separado, que son **SNC y tiroides**. Con respecto a este último en el sub tipo histológico papilar y folicular, en aquellos pacientes con recaída bioquímica y rastreo corporal negativo, el PET CT 18F FDG tiene una sensibilidad del 95% y especificidad del 88%, principalmente en la estadificación N, llevando a detectar sitios de enfermedad adicionales y cambiar la conducta terapéutica en un 40% de los casos. Y con respecto a la sensibilidad para estadificación M, es del 95%. Desde ya es importante remarcar que los tumores diferenciados de tiroides con avidéz por el yodo, tienen un bajo metabolismo de glucosa, el alto metabolismo de la glucosa significa pobre diferenciación y mayor potencial maligno. Es necesario tener en cuenta que la histología, puede variar en la evolución, en aquellos tumores poco diferenciados, o mejor dicho que eran diferenciados pero se transforman en

indiferenciado, dejan de concentrar yodo, por lo cual el rastreo corporal total no sería útil. (Bomanji, 2018).

Por lo tanto podemos decir que en este tipo de histología, papilar y folicular, con marcadores elevados y rastreo corporal negativo, el PET CT tiene un rendimiento muy alto.

En cambio en el sub tipo medular y analítico, el rastreo corporal total no está recomendado, y ante una recaída bioquímica (calcitonina y CEA elevados) los autores recomiendan inicialmente evaluación con estudios convencionales cuello y tórax, ya que es el lugar de mayor recaída, si estos son negativos, se indicaría PET CT. El PET CT no está recomendado de estadificación rutinaria, ya que la misma según los autores se hace con estudios convencionales. (Szabolcs Szaka ́ll J. , 2002). (Bomanji, 2018).

Siguiendo desde lo anatómico con cabeza y cuello, el **SNC** merece una clara definición del uso y recomendación del PET CT 18F FDG debido a la fisiología y metabolismo normal de glucosa del propio tejido. Como contrapartida entre un 50 y 65% de los pacientes luego de la RT tiene algún tipo de daño cerebral producto del tratamiento. Transcurrido un cierto tiempo algunos de ellos pueden presentar síntomas o imágenes sospechosas que hacen sospechar la recidiva o que son secuelas del tratamiento (fibrosis o necrosis) y es aquí donde el PET CT 18F FDG, podríamos decir tiene su rol clave en el diagnóstico diferencial. Según los trials la sensibilidad en este plano varía desde un 73% a un 100%, y la especificidad del 56 al 100%. Se recomienda previamente evaluar al paciente con RMI. (Macías, 2005 ).

## Melanoma

Por otro lado, continuando con otra neoplasia en donde el PET CT 18F FDG tiene un protagonismo importante, es el turno del **melanoma**, tumor maligno más frecuente a nivel cutáneo, agresivo y cuya frecuencia está en aumento, duplicándose su incidencia en los últimos 30 años. Su estadificación es clave, ya que el pronóstico es pobre a medida que avanza. La detección del MMC es clínica, mientras que el diagnóstico y la microestadificación del grosor del tumor es anatomopatológica. La microestadificación mediante el método de Breslow, predice de manera confiable el riesgo de metástasis considerando que un grosor Breslow < 1 mm, tienen muy baja

probabilidad de metástasis. Pacientes con grosor Breslow de 1 a 4 mm incrementan el riesgo de metástasis a ganglios regionales, pero es bajo el riesgo de metástasis a distancia, por lo cual está indicada la prueba de ganglio centinela y biopsia. Por tal motivo los autores concluyen que aquellos casos de Breslow mayor a 4 mm o ganglio centinela positivo el PET CT sería el estudio indicado para a estadificación, y tener en claro que esta tecnología no reemplaza en absoluto la técnica del GC.

En base a algunas publicaciones su sensibilidad sería del 98% frente al 70 % de la TC, y una especificidad del 90%. (Rakesh Kumar, 2005).Y llevando a que en un 40% de los casos el PET CT cambia la conducta terapéutica. Si es necesario hacer una excepción que es la evaluación del SNC donde la RMI sigue siendo el Gold estándar con una sensibilidad del 90% versus PET CT y TC de 79 y 70% respectivamente. Un plan similar sucede en el hígado donde la RMI tiene mayor grado de recomendación. Debemos también considerar las metástasis que el PET CT no detecta debido al tamaño, según publicaciones el PET detecto el 100% de las metástasis con tamaño de 10 mm o mayores, el 83% de la metástasis con tamaño entre 6-10 mm, pero sólo el 23% de las metástasis con tamaño de 5 mm o menores, comparado con la técnica del GC que detecto el 100%.

En otra línea de recomendación debemos mencionar que para la detección de enfermedad a distancia su sensibilidad y especificidad son del 86 y 91 % respectivamente. (Perng, 2015)

Por lo tanto debemos agregar que esta tecnología está recomendada en la evaluación de la respuesta al tratamiento, en los pacientes que previamente al tratamiento, reunían los criterios de estadificación con PET CT, y en el escenario de recurrencia, donde la sensibilidad y especificidad son del 92 y 94% respectivamente. (Macías, 2005 ).

## Cáncer de mama

En relación a una de las neoplasias más frecuentes en el mundo y por lo tanto en la mujer, el **cáncer de mama** es un tumor donde el PET CT también tiene utilidad, no tan amplia como en otros, pero si en determinados escenarios. Por un lado debemos resaltar que su utilidad en la estadificación inicial sigue es estudio. Hay autores que recomiendan que lo recomiendan como método de evaluación luego de

la neo adyuvancia, para evaluar respuesta al tratamiento, sin embargo se necesitan más estudios. En donde si el grado de recomendación es mayor es la evaluación de enfermedad metastasica y principalmente en la afectación osea, en este caso la sensibilidad es del 95% versus 89% en el COT, con una especificidad del 97% para el PET y 90.5 para el COT. El rol donde más desarrollo y grado de recomendación tiene es en la sospecha de recidiva y confirmación de las mismas, con una sensibilidad y especificidad del 93 y 79 % respectivamente. (Torres, 2016). Debemos destacar, como desarrollamos con anterioridad, la utilización de criterios PERCIST y su aplicación son y serán clave en indicar el PET CT para evaluar respuesta al tratamiento.

## Cáncer de esófago

Con respecto al tubo digestivo, y para ser más concreto, el **cáncer de esófago** es otro tumor donde el PET CT tiene utilidad, teniendo en cuenta que se trata de un tumor agresivo y de mal pronóstico, cuya tasa de supervivencia a 5 años es del 3% para el estadio avanzado y del 42 % para estadios locales.

Definir la categoría T del tumor es algo que con precisión se definirá con la cirugía, pero la categoría N para el cáncer de esófago denota la presencia o ausencia de regional de metástasis en los ganglios linfáticos. Hay un alta prevalencia de metástasis nodales en pacientes con cáncer de esófago, incluso en pacientes con enfermedad T1 o T2, y la presencia o ausencia de enfermedad nodal es una fuerte predictor de supervivencia en pacientes con cáncer de esófago, por lo cual el PET CT tiene un rol fundamental es la estadificación pre quirúrgico. Un estudio mostro que la estadificación pre quirúrgica con TC fue 65% precisa para la presencia de enfermedad resecable versus no resecable, mientras que la PET con FDG fue 88% precisa. (Kostakoglu, 2018). Por lo tanto podemos decir que su utilidad es clave en definir pacientes quirúrgicos. Y el otro plano donde el uso de esta tecnología es recomendada es en la evaluación luego del tratamiento, ya que la SG a 5 años es del 30-50%, existiendo un alto porcentaje de recurrencia, y es aquí donde el PET presenta una sensibilidad del 92% y especificidad del 83% para detectar recurrencia local, en cambio si hablamos de lesiones a distancia 95% y 80% de sensibilidad y especificidad respectivamente. (Eric M. Rohren, 2004).

## Cáncer gástrico

Continuando con la vía digestiva, el **cáncer gástrico** es otro tumor donde el PET CT está recomendado en la estadificación inicial de los pacientes no metastásico, exceptuando los T1 (sensibilidad del 16.8%), con una especificidad del 88% sobre el 62 % de la TC, cuya limitación son ganglios con micro metástasis no detectados por PET y si por histología, luego de la linfadenectomía. Debemos tener en cuenta falsos positivos debidos a gastritis, leiomiomas y pólipos. Y por otro lado la histología es condicionante ya que la sensibilidad en tumores mucinosos o células en anillo de sello es baja. (Corinna Altini, 2015). Y en cuanto a la detección de lesiones a distancia 95% y 97% de sensibilidad y especificidad respectivamente. Otros autores hablan de una S del 90% y E del 88%.

## Cáncer colon - rectal

En un plano continuo a lo que son los tumores del tubo digestivo, debemos hacer mención a las recomendaciones sobre el uso del PET CT en **cáncer colon-rectal**, dicho tumor según las estadísticas es el segundo más frecuente en mujeres y tercero en hombres, con una tasa de supervivencia a 5 años del 60%. En este escenario la sospecha de recurrencia y confirmación de la misma, la S y E es del 97 y 76 %.

Cuando se realiza una evaluación previa a la cirugía por recurrencia, el PET puede llegar a modificar el manejo de estos pacientes en un 21%-48%.

El tratamiento radical de las recurrencias locales, metástasis pulmonares o hepáticas aisladas mejora el pronóstico, teniendo en cuenta que dicha recidiva ocurre en el 10 al 40% de los casos, es importante identificar previo a ello la presencia de metástasis a otros sitios distantes. Los estudios de imagen desempeñan un papel importante en identificar precozmente las recurrencias, mientras la recurrencia sea localizada y resecable. Los trabajos demostraron que los estudios con FDG-PET podían detectar metástasis ocultas en el 32% de los pacientes, y cambiaban el tratamiento en más del 25% de los casos, con una S y E del 97y 76% respectivamente para detectar metástasis, a diferencia de la TC que es del 76 y 56 % respectivamente (Eric M. Rohren, 2004). PET TC permitió la diferenciación de la recurrencia pélvica de fibrosis y superior a la TC, con sensibilidad

de 93% versus 60%, especificidad de 97% versus 72%, y precisión de 95% contra 65%. (Kostakoglu L. , 2003).

Cambiando de capítulo, y siguiendo con el uso y recomendación de PET CT, es el turno de los sarcomas, de los cuales haremos mención a GIST, óseos y partes blandas.

## GIST

Con respecto a **los tumores del estroma gastro intestinal**, el escenario de mayor grado de recomendación descrito es en enfermedad no resecable o metastásica, para evaluar respuesta al tratamiento con ITK. Esta tecnología es altamente sensible a la respuesta temprana y puede mostrar un dramático respuesta tan pronto como 24 horas después de iniciar tratamiento, o sea estos cambios metabólicos preceden en semanas o meses una disminución significativa en el tamaño del tumor en la tomografía. A la inversa, la falta de respuesta metabólica en FDG-PET indica una resistencia primaria al medicamento y puede ayudar a identificar a los pacientes que se beneficiarían con otra terapia, mientras que la reaparición de la actividad metabólica dentro de los sitios del tumor después de un período de respuesta terapéutica indica una resistencia secundaria al medicamento. Sin embargo según otras guías (NCCN Guidelines Version 2.2018 Soft Tissue Sarcoma) plantean que hay un 95% correlación entre la información de la TC con contraste regular y PET / CT, CT con contraste IV es la imagen de rutina preferida modalidad para pacientes con GIST en terapia TKI, donde no hay acceso al PET CT. (Baheti, 2016)

Siguiendo en el apartado de sarcomas, debemos recalcar que en los tumores de tejidos blandos no hay suficiente evidencia y grado de recomendación, solo en los escenarios de sospecha de recidivas, donde otros métodos no son concluyentes.

## Sarcomas

En relación a los **sarcomas de Ewing**, FDG PET fue superior en la detección de metástasis ganglionares (sensibilidad, 90% vs 25%) y metástasis óseas (sensibilidad, 90% vs 57%). En los casos de sarcoma de Ewing, la superioridad de la FDG PET a la gammagrafía ósea en la detección ósea fueron significativas

(sensibilidad, 88% frente a 37%). Esto se debe principalmente a que las metástasis óseas son mediadas por osteoclastos, a diferencia de lo que sucede en osteosarcoma, las cuales son de tipo osteoide - osteoblasticas sin diferencias significativas con centello-grama. (Joseph M. Bestic, 2009). Y con respecto a los osteosarcoma es una neoplasia maligna agresiva en un hueso con una supervivencia a los 5 años de 60% a 70% después de la cirugía, sin embargo, la supervivencia a 5 años se reduce a alrededor del 20% en aquellos pacientes con metástasis o recurrencia.

La alta sensibilidad de F-18-FDG PET / CT en la detección **osteosarcoma** se debe a la relación entre Captación de F-18-FDG y proliferación celular y ósea.

El PET / TC tenía una mayor sensibilidad. (98% vs 83%) y especificidad (97% vs 78%) que las imágenes convencionales para la detección metástasis a distancia, con la excepción de los nódulos pulmonares. Respecto pulmonar nódulos, PET / TC se encontró que tenía una mayor especificidad (96% vs 87%) pero menor sensibilidad (80% vs 93%) que la convencional. (Costelloe, 2014) (Zhang, June 2018). Y el otro plano donde esta tecnología mostro alto grado de recomendación es en la evaluación de la respuesta al tratamiento neo adyuvante donde la sensibilidad, especificidad y exactitud de estos parámetros fueron 71%, 85% y 77%, respectivamente, y cuando se complementa con RMI la sensibilidad, especificidad y precisión podrían ser 83%, 87% y 85%, respectivamente. (Zhang, June 2018)

## Cáncer de Ovario

Dando vuelta la página, e introduciéndome en los tumores ginecológicos, el **cáncer de ovario** es el quinto más común en las mujeres. Más de la mitad se originan después de la menopausia. En nuestro país, se estiman aproximadamente 2300 casos nuevos por año y constituye la sexta causa de mortalidad por cáncer en mujeres

Se trata de otra neoplasia donde el PET CT tiene gran utilidad, y más precisamente en el escenario de recaída bioquímica donde los métodos habituales y recomendados no son concluyentes, con una sensibilidad del 93%, especificidad del 56%, modificando el plan terapéutico en un 44% de los casos. (Prakash, 2010).

## Cáncer de cérvix

Con respecto al **cáncer de cérvix**, es aquí, un tumor donde el PET CT logra tener aún más utilidad y recomendación, que en otros tumores ginecológicos.

A pesar de los avances en detección y prevención, cáncer de cuello uterino sigue siendo una gran amenaza para salud de las mujeres, que representan aproximadamente 150.000 muertes anuales en todo el mundo. Uno de los escenarios con mayor grado de recomendación es en la sospecha de recurrencia donde la sensibilidad y especificidad del PET TC fueron 90% y 76%, respectivamente, teniendo en cuenta que en pacientes con antecedentes de cirugía o RT, diferenciar entre fibrosis o necrosis es un desafío. (Son, 2010). Por otro lado en el plano de los tumores localmente avanzados, escenario donde la afectación de los ganglios linfáticos es más frecuente, y condicionante para planificar el tratamiento, tiene una S y E 79 y 99% a nivel pélvico y 84 y 95% a nivel aórtico. (Mirpour, 2013).

## Cáncer renal

En lo que respecta a las vías urinarias, y en particular los **tumores renales**, el PET CT 18F FDG no tiene suficiente grado de recomendación para ser usado, salvo en aquellos pacientes nefrectomizados, con sospecha de recidiva local, cuando los métodos convencionales no son concluyentes, con una S y E del 90 y 91% respectivamente. Esta limitación se debe a que el FDG se excreta a nivel renal. (Liu, 2016).

## Cáncer de vejiga

Una situación similar sucede con **vejiga**, debido a la vía de eliminación del radio trazador, no es un estudio recomendado para este tumor, excepto, como sucede en todos los tumores, ante una sospecha de recidiva luego de una cistectomía, podría ser útil cuando los estudios convencionales no son concluyentes, pero claramente se trata de una recomendación ante un escenario de descarte, y no un criterio absoluto de indicación, con una S y E a la descripta en el plano renal.

## Cáncer de testículo

Por otro lado en lo que respecta a **cáncer de testículo**, solo existe suficiente evidencia y grado de recomendación para determinados escenarios del tipo histológico seminoma, ya que en el no seminoma, el tejido de tipo teratoma genera falsos negativos, por lo cual no se recomienda. Con respecto al uso del PET CT 18F FDG en seminoma, el estadio donde mayor utilidad y recomendación tiene, es en la evaluación de masa residual detectada por TC mayor a 3 cm, luego del tratamiento, con una E del 100% y S del 80%. (Sohaib, 2008).

En el siguiente capítulo puntualizaré dichas indicaciones en cada tipo de tumor.

## CRITERIOS DE USO Y PRESCRIPCIÓN POR TUMOR

### Cáncer de pulmón no células pequeñas

- Evaluación inicial en todos los pacientes, potencialmente curables con cirugía. (Davis Ladrón de Guevara H, 2010) (M. Provencio1, 2007) (NCCN, 2016)
- Valoración de la respuesta al tratamiento QMN o QM-RT definitiva (M. Provencio1, 2007)
- Pacientes con metástasis solitarias que son candidatos potenciales para la resección quirúrgica para descartar metástasis. (Nora E. Kerik, 2004)

### Nódulo pulmonar solitario

- Tomografía previa que demuestre un nódulo pulmonar radiológicamente indeterminado. (Radiology, 2015)
- La lesión debe ser menor de 3 cm para ser considerada NPS, y debe tener más de 8-10 mm para que el PET tenga utilidad. (MJ Jofre, 2006) (NCCN, 2016)

- Considerar los falsos negativos tumores carcinoides, bronco alveolares, mucinosos.

## **Mesotelioma**

- Estadificación inicial en pacientes con diagnóstico de mesotelioma estadio I-III. (Kruse, 2013) (Larry T. Nickell, 2014) (NCCN, NCCN Practice Guidelines, Narrative Summary of Indications for FDG PET and PET/CT, 2016)

## **Cabeza y cuello**

- Pacientes con diagnóstico de tumor maligno de cabeza y cuello de primario desconocido. (NCCN, 2016) (MEDICARE 2018) (muface, 2011)
- Estadificación inicial. (Juan Antonio Pasamontes Pingarrón, 2012)(MEDICARE 2018)
- Evaluación de respuesta al tratamiento (en caso que el haya sido radioterapia esperar el tiempo recomendado para evitar falsos positivos). (Luis Illanes, 2013) (muface, 2011) (Juan Antonio Pasamontes Pingarrón, 2012)(MEDICARE 2018)
- Sospecha de recurrencia, susceptible de cirugía radical. Imprescindible que tenga imagen de tórax, examen ORL. (muface, 2011)(MEDICARE2018)
- En cuanto al seguimiento-control, siempre y cuando los hallazgos de pruebas convencionales no sean concluyentes y la recurrencia pueda ser curada con cirugía radical.

## **Cáncer de tiroides**

### **Carcinoma medular**

- Recurrencia bioquímica de marcadores tumorales específicos, calcitonina y CEA, previa evaluación de cuello con ecografía y tórax con tomografía negativas. (Szabolcs Szaka´ll, Olga E´ sik, Ga´bor Bajzik, Imre Repa, & Gabriella Dabasi, 2002) (Gopinath, 2018) (Mine Araz, 2017)

### **Carcinoma anaplásico**

- Detección de enfermedad residual, recurrente o metastasica, previa evaluación de cuello con ecografía y tórax con tomografía (Gopinath, 2018) (Holger Palmedo, Jan Bucerius, Alexius Joe, Holger Strunk, & Niclas Hortling, 2006) (Macapinlac, 2018)

### **Carcinoma folicular y papilar**

- Pacientes con recaída bioquímica, anticuerpos antitiroglobulina positivo, y rastreo corporal negativo. (Gopinath, 2018) (Holger Palmedo, Jan Bucerius, Alexius Joe, Holger Strunk, & Niclas Hortling, 2006) (NCCN, 2016)

## **Cáncer de mama**

- Evaluación de respuesta al tratamiento en enfermedad metastasica. (NCCN, 2016)
- Confirmación de enfermedad recurrente, donde los métodos convencionales no sean concluyentes, incluyendo pacientes con elevación

de marcadores tumorales elevados e imágenes negativas. (Eric L. Rosen M. W., 2007)

### **Cáncer de piel, melanoma**

- Evaluación inicial en estadio I y II con ganglio centinela positivo (José Antonio Serna-Macías, Melanoma maligno cutáneo. El rol del PET-CT, 2012)
- Evaluación inicial en estadio III y IV para evaluación de metástasis distancia (MEDICARE, National Coverage Determination (NCD) for PET (FDG) for MELANOMA 220.6.6, 2018 PUBLICACION 100-3) (Danielsen, 2016)
- Evaluación de sospecha de recurrencia susceptible de cirugía oncológica (Etchebehere EC1, 2010) (K Facey, 2007)
- Monitorización de respuesta al tratamiento (José Antonio Serna-Macías, Melanoma maligno cutáneo. El rol del PET-CT, 2012) (MEDICARE, National Coverage Determination (NCD) for PET (FDG) for MELANOMA 220.6.6, 2018 PUBLICACION 100-3)

### **Cáncer de esófago**

- Evaluación inicial sino se evidencia enfermedad a distancia M1 (NCCN, PET en cáncer de esófago , 2018) (muface, 2011)
- Evaluación de respuesta al tratamiento. (NCCN, PET en cáncer de esófago , 2018) (John F. Bruzzi, 2007)

### **Cáncer gástrico**

- Estadificación inicial, sino hay evidencia de enfermedad metastasica M1, no recomendado en T1 (NCCN 2018) (Corinna Altini, 2015)

### **Cáncer de páncreas**

- Sospecha de recurrencia, cuando los métodos habituales no son concluyentes (NCCN 2018)

## **Cáncer de colon-recto**

- Aumento del antígeno carcino-embriionario (CEA) mínimo 2 mediciones u otros marcadores biológicos con imágenes convencionales negativas o dudosas. (NCCN, 2016)
- Detección de enfermedad extra-hepática previa a la cirugía de metástasis hepáticas. (Shim JR1, 2018)
- Sospecha de recurrencia con posibilidad de cirugía oncológica. (NCCN 2018)
- Diferenciación entre recidiva local y fibrosis, diagnosticado con tomografía o RMI previamente.

## **Sarcomas**

- GIST: Enfermedad no resecable o metastasica, para evaluar respuesta al tratamiento con ITK. (Baheti, 2016) (NCCN, NCCN Practice Guidelines, Narrative Summary of Indications for FDG PET and PET/CT, 2016)
- Sarcomas partes blandas: no hay suficiente evidencia y grado de recomendación, para definir criterios de prescripción. (MEDICARE,2018) (NCCN, NCCN Practice Guidelines, Narrative Summary of Indications for FDG PET and PET/CT, 2016) (Fletcher, 2008)
- Sarcomas óseos-Ewing: 1- Estadificación inicial. 2- Re – estadificación luego de la neo – adyuvancia. (Joseph M. Bestic, 2009) (NCNN, 2018) (Nilendu C Purandare, 2016)

## **Cáncer de ovario**

- Pacientes con recaída bioquímica, (dos determinaciones de CA 125). (NCCN, NCCN Practice Guidelines, Narrative Summary of Indications for FDG PET and PET/CT, 2016) (Iye, 2010) (Hongju Son, 2011)(NCCN 2018)

## **Cáncer de útero**

- Sospecha de recurrencia cuando otros métodos no son concluyentes. (NCCN 2018)

## **Cáncer de cervix**

- Estadificación del cáncer cervical localmente avanzado que se considera para quimio radioterapia (Radiologists, 2014)
- Evaluación de respuesta del cáncer cervical localmente avanzado después de la quimio radioterapia (Amish Lakhani, 2017)
- Sospecha de carcinoma recurrente cervical cuando otros métodos convencionales no son concluyentes (NCCN, NCCN Practice Guidelines, Narrative Summary of Indications for FDG PET and PET/CT, 2016)
- Evaluación extra pélvica de enfermedad antes de realizar la excenteración pélvica (Amish Lakhani, 2017)

## **Cáncer de vulva-escamoso**

- Estadificación inicial en T2 o más, o si se sospecha metástasis. (NCCN, vulvar cancer, 2018) (Corinna Altini, 2015)
- Sospecha de recurrencia, cuando imágenes convencionales no son concluyentes. (Kim, 2013) (Viswanathan, 2013)

## **Cáncer de testículo**

- Evaluación de masa residual mayor de 3 cm diagnosticada por tomografía, en cáncer de testículo tipo seminoma, luego de seis semanas de finalizada la quimioterapia, con marcadores tumorales normales(NCCN 2018) (Kreydin, 2013)

### **Cáncer de vejiga**

- No hay suficiente evidencia , ni grado de recomendación para su prescripción (NCCN 2018) (Inter-Sociedades, 2013)

### **Cáncer de próstata**

- No hay suficiente evidencia o grado de recomendación sobre el PET-CT 18F-FDG para definir criterios de prescripción.

### **Cáncer de riñón**

- Sospecha de recurrencia, cuando las imágenes convencionales no son concluyentes. (H. Portilla-Quattrociocchi, 2015) (Alonso López Durán \*, 2007) (Jiri ferda , 2013) (Liu, 2016)

### **Cáncer de pene**

- Pacientes con diagnostico confirmado de cáncer de pene, con ganglios pélvicos agrandados de tamaño, no factibles de biopsia. (NCCN, NCCN Practice Guidelines, Narrative Summary of Indications for FDG PET and PET/CT, 2016)

## Glándulas suprarrenales

- Pacientes con masa adrenal, cuyas imágenes convencionales con protocolos específicos, no son concluyentes. (Brinda Rao Korivi, 2013)
- Pacientes con diagnóstico de cáncer extra-adrenal, con lesión suprarrenal sospechosa, como único lugar de metástasis (Francisco Cruz O., 2011) (Michael A. Blake, 2010) (Boland, 2009)

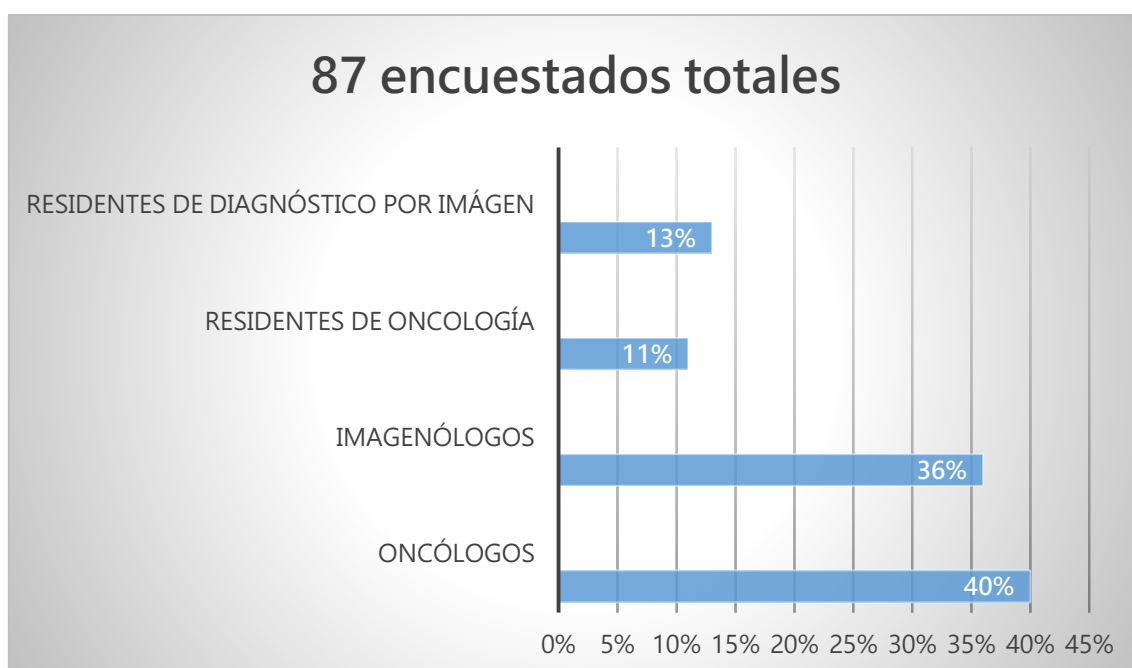
## Cáncer de sistema nervioso central

- Imágenes sospechosas, para diferenciar tumor viable de necrosis o fibrosis por radioterapia (EM, 2003) (Shah, 2015)(NCCN 2018)

## RESULTADOS DE LA ENCUESTA SOBRE USO Y CRITERIOS DE PRESCRIPCIÓN HABITUAL DEL PET CT 18F FDG EN ONCOLOGÍA CLÍNICA

Mediante el formato de "formularios de Google", perteneciente a la aplicación GOOGLE DRIVE, se obtuvieron un total de 87 encuestas completadas, el 36 % fueron especialistas en oncología, 32,9% especialistas en diagnósticos por imágenes, 10,6% residentes de oncología y 11,8% residentes de diagnóstico por imágenes.

### Total de encuestados por especialidad



### Resultados por tumor

A continuación describiré los resultados obtenidos de la encuesta sobre el uso del PET CT en cada escenario tumoral, teniendo en cuenta que se trata de un cuestionario de **opción múltiple, cuya respuesta no son excluyentes**, para ser más claro, cada encuestado podía elegir más de una respuesta, con un total de 87 encuestados.

Con respecto a la pregunta **N-1**, donde evaluamos el uso del PET CT 18F FDG en cáncer de pulmón no células pequeñas, 59 de ellos respondió que lo utilizaría

para estadificación inicial con posibilidad quirúrgica, 17 en todos los pacientes, 9 en el seguimiento de rutina, 54 en sospecha de recidiva como metástasis única, 7 en recidiva con metástasis múltiples y 2 en otras situación.

En relación a la pregunta **N-2**, cáncer de pulmón células pequeñas, 56 lo utilizaría en enfermedad limitada, 23 en enfermedad extensa, y 4 no lo usaría en este tipo de tumor. Siguiendo con la pregunta **N-3**, nódulo pulmonar solitario, 77 lo indicaría en lesiones mayores de 8 mm, 9 también lo usaría en menores de 8 mm, y 3 en otros escenarios. Con respecto al escenario planteado en el punto **N-4**, en relación al mesotelioma, con un total de 80 respuestas, 29 lo indicaría en todos los pacientes con diagnóstico de mesotelioma, 45 en enfermedad limitada, estadio I-III, y 7 no lo usaría. En relación a la pregunta **N-5**, tumores de cabeza y cuello, un tumor donde el PET CT tiene amplio grado de recomendación, 47 lo usaría para estadificación inicial, 35 evaluaciones de la respuesta al tratamiento, 71 sospecha de recidiva, y 8 no lo usarían.

Siguiendo con tumores de cabeza y cuello, pero ahora yendo específicamente a lo que sucede con cáncer de tiroides de tipo medular, pregunta **N-6**, 5 profesionales lo indicaría para estadificación inicial, 27 en recurrencia bioquímica, 49 indicarían en situaciones de recaída bioquímica con ecografía y tomografía de tórax previamente, 4 en otras situaciones. Con respecto al tipo histológico papilar, escenario **N-7** donde el rastreo corporal completo si es útil, 63 respondieron que usarían PET CT en recaída bioquímica con RC negativo y 15 con recaída bioquímica solamente y 5 no lo usa.

Por otro lado, continuando con uno de los tumores más frecuente a nivel mundial, el de mama, en la pregunta **N-8**, 80 profesionales lo usarían en sospecha de recidiva cuando métodos habituales no son concluyentes, 30 en evaluación de respuesta al tratamiento en enfermedad metastasica, 3 en similar escenario pero enfermedad localizada, 2 estadificación inicial.

Otro escenario donde el PET CT 18F FDG tiene gran utilidad, es en el cáncer de piel de tipo melanoma, pregunta **N-9**, 55 lo indicarían en estadificación inicial con ganglio centinela positivo, y 9 con centinela negativo, 51 profesionales también en estadificación inicial de estadio III y IV, 56 sospecha de recidiva, 15 en evaluación de respuesta al tratamiento, y 7 en seguimiento. Y por otro lado, los tumores de piel no

melanocíticos, pregunta **N-10**, 50 no lo indicarían en ningún escenario, 28 en estadificación inicial, 5 en otros escenarios.

En relación a las neoplasias del tubo digestivo, en el cáncer de esófago, pregunta **N-11**, 21 utilizaría el PET CT 18F FDG para estadificación inicial de todos los pacientes, similar escenario pero no M1 44 profesionales, 36 para evaluación de respuesta al tratamiento, 6 para seguimiento, 46 para sospecha de recidiva y 4 en otros escenarios. En relación al cáncer gástrico, escenario **N-12** un tumor donde esta tecnología en imágenes tiene una utilidad similar que en esófago, 15 en estadificación inicial de todos los pacientes, 48 lo indicarían para estadificación inicial de todos los pacientes excepto los M1, 35 en evaluación de la respuesta al tratamiento, 11 en seguimiento, y 5 en otros escenarios o no lo usaría. En relación al cáncer colon rectal, situación **N-13**, 83 lo indicaría en sospecha de recidiva con posibilidad quirúrgica, y un 5 en otros escenarios. Y por último en relación a las neoplasias digestivas en el cáncer anal, pregunta **N-14**, 73 en sospecha de recidiva, 9 en evaluación inicial, 7 en evaluación de respuesta al tratamiento, y 6 no lo usaría.

En otro plano, en el capítulo de sarcomas, la bibliografía describe y coloca a los tumores del estroma gastro intestinal, GIST, donde aquí, como fue desarrollado anteriormente el PET CT es clave en la evaluación de la respuesta al tratamiento y no por un cambio anatómico en el tamaño de las lesiones, sino en su metabolismo, producto del efecto del tratamiento, y como consecuencia la necrosis tisular, según la encuesta en el punto **N-15**, 43 profesionales lo indicarían para estadificación inicial, pero también 68 en evaluación de la respuesta al tratamiento, y 3 en otros escenarios.

En otro escenario, pregunta **N-16** de la encuesta en relación a su utilidad en sarcomas de partes blandas, 68 médicos lo indicaría en la sospecha de recidiva, 12 estadificación inicial, 9 en evaluación de la respuesta al tratamiento y 5 para otros escenarios.

Dando vuelta la página y metiéndonos en las neoplasias ginecológicas, y más precisamente la de ovario, pregunta **N-17**, de los cuales 80 utilizarían el PET CT 18f FDG en situaciones de recaídas bioquímicas sin evidencia de enfermedad por métodos convencionales, 3 en seguimiento y 4 en otras escenarios. Con respecto al cáncer de cérvix, pregunta **N-18**, 7 en estadificación inicial, 15 en evaluación de respuesta al tratamiento, 72 sospecha de recidiva, y 8 no lo usaría.

En lo que respecta al punto **N-19**, sobre el uso de esta tecnología en cáncer de testículo, 60 médicos lo usarían para evaluar masa residual mayor de 3 cm de seminoma, 15 en similar escenario pero menor de 3 cm, 34 frente a una masa residual de estirpe no seminoma, 4 evaluación de respuesta al tratamiento y 4 en otros escenarios o no lo usaría. Siguiendo en el capítulo urogenital masculino, y puntualmente en cáncer de vejiga, pregunta **N-20**, 43 no lo indicaría, 11 en estadificación inicial, 10 en evaluación de respuesta a tratamiento, 5 en seguimiento, y 1 en sospecha de recidiva. En relación al cáncer renal, escenario **N-21**, 51 profesionales lo indicarían ante sospecha de recidiva, 28 no lo usaría y 3 para estadificación inicial.

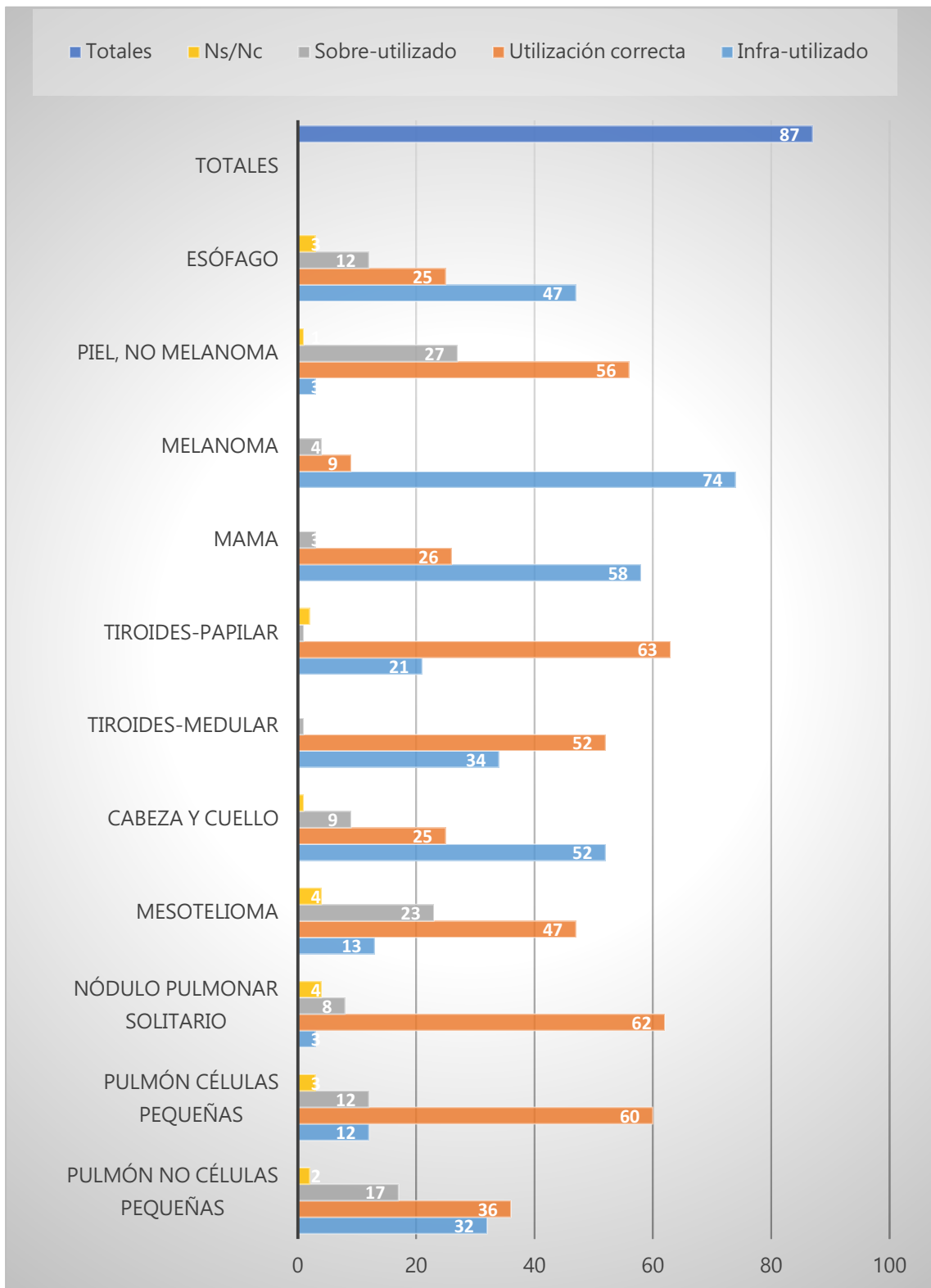
Siguiendo por las neoplasias urogenitales, y en particular las más frecuente en el hombre, el cáncer de próstata, pregunta **N-22**, de los cuales 28 médicos lo usarían en sospecha de recidiva, 55 no lo usarían y un 5 en otros escenarios.

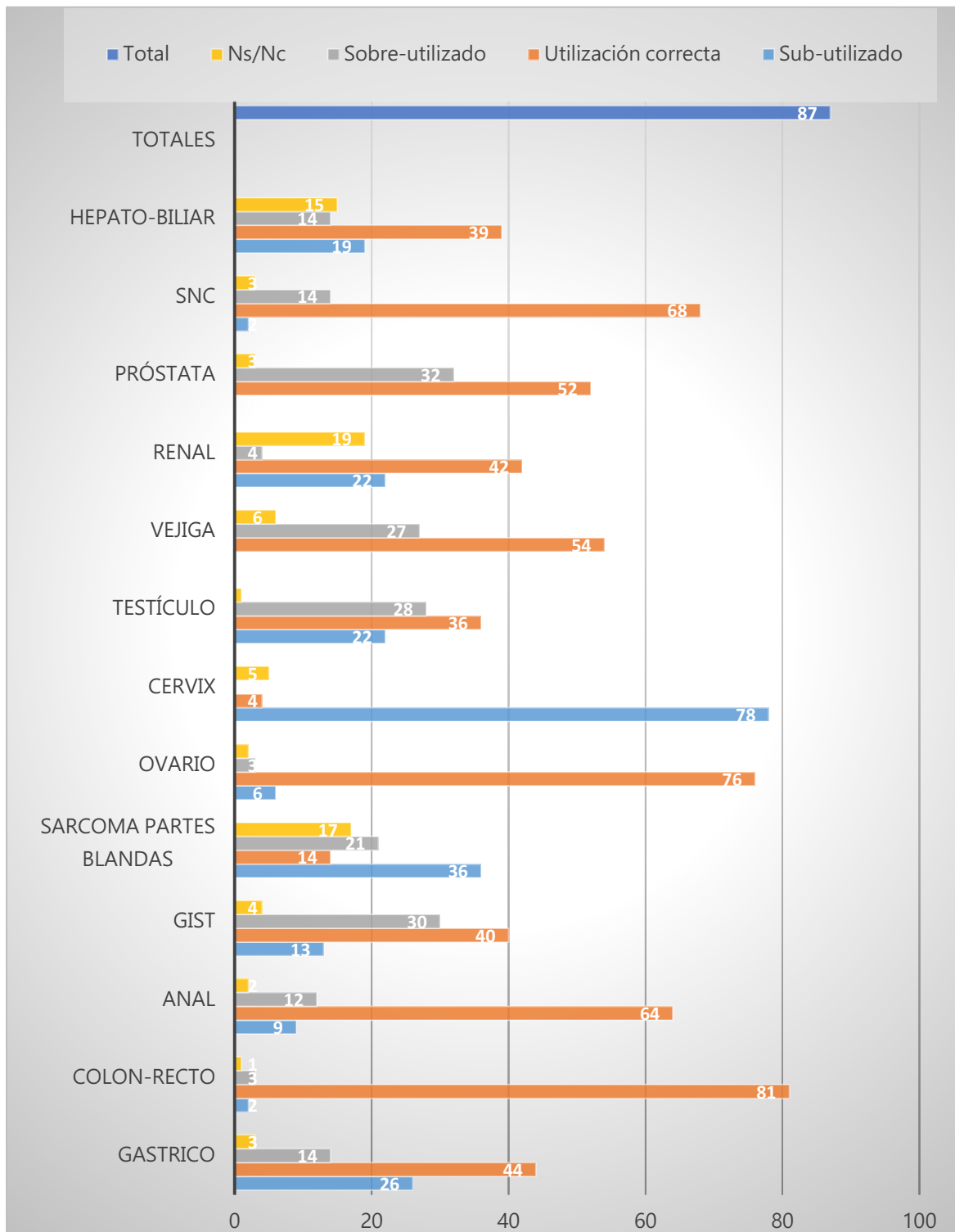
Para ir finalizando en lo que presenta los resultados de la encuesta realizada a los profesionales de la oncología clínica e imagenólogos, sobre el uso y hábito prescriptivo del PET CT 18F FDG, en la pregunta **N-23**, se preguntó sobre el su uso en tumores del SNC, 66 no lo usaría, 10 para diferenciar necrosis versus fibrosis, 8 para evaluar respuesta al tratamiento, 5 para estadificación inicial y 2 para seguimiento. Y por último, escenario **N-24**, tumores hepato- biliare, 44 no lo usarían, 26 en sospecha de recidiva, 7 en estadificación inicial, y un 5 en otras situaciones.

## COMPARACIÓN ENTRE LAS ENCUESTAS Y LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

En los siguientes gráficos, representé por cada tumor analizado, el número de encuestados, 87 en total, que según sus respuestas, coinciden o no, con la evidencia sobre el uso y recomendación de esta tecnología en oncología, teniendo en cuenta los tres escenarios planteados, la sobre-utilización, la sub-utilización, y la utilización correcta, ya detallados en el capítulo de materiales y métodos, este análisis consistió en cotejar lo que haría cada profesional y lo que recomienda la bibliografía según la situación clínica.







## DISCUSIÓN

El avance continuo en medicina, y la innovación permanente en nuevas tecnologías nos obliga en forma permanente a estar actualizados sobre el mejor uso de las mismas, conocer la evidencia científica disponible y grado de recomendación para su uso. Esto no es un trabajo fácil y sencillo, pero es sumamente necesario el proceso de revisión bibliográfica y análisis de guías sobre su uso, para de esta manera evitar la mala utilización de las mismas. Y esto porque es así, por una sencilla razón, los recursos en medicina son finitos, o sea limitados, y su adecuada administración hace a una mejor utilización y aprovechamientos de ellos. Por otro lado no exponer en forma indiscriminada a nuestros pacientes a prácticas innecesarias, con las consecuencias que eso tiene para la salud. Por tales motivos es que el análisis de los resultados de esta tesis lo planteamos sobre tres ejes, por un lado el rol de las tecnologías en imágenes, y en este caso el PET CT, en la oncología clínica a lo largo de la historia. En segundo lugar cual son las recomendaciones sobre uso que encontramos en la evidencia científica, y por último que uso le dan nuestros profesionales a este recurso.

En cuanto al primer eje nuestra revisión muestra que hace más de un siglo se descubrían los rayos X, y la medicina no volvería a ser lo mismo, no queda duda que significo un salto en la evolución. Esta línea evolutiva ha sido tan trascendental, que momentos claves de la historia y de la cultura se vieron involucrados, por ejemplo con Los Beatles y el primer tomógrafo, como muy bien lo describimos. También otros hechos marcados de la historia del mundo como la segunda guerra mundial se ven presentes en esta línea, ya que el desarrollo de la bomba atómica y el desarrollo nuclear se vio mezclado con el evolución de la medicina nuclear.

El PET CT vino a revolucionar la oncología clínica, hasta ese momento conocíamos las características morfológicas o anatómicas, esta tecnología dio un paso más y nos mostró la fisiología y el metabolismo.

Queda claro a partir del análisis de la bibliografía consultada, que el avance de la tecnología en imágenes en el último siglo, pensar que estemos hablando de un periodo de 100 años o más resulta vertiginoso, fue muy acelerada. Pasamos de ver una radiografía de una mano como primer hito en la historia de las imágenes en

medicina, hasta hoy poder tener imágenes de lo que sucede a nivel celular o molecular dentro de un tumor. Esto demuestra el lugar central que ocupó y ocupa la especialidad de diagnóstico por imágenes en el estudio de los pacientes oncológicos, no solo es su diagnóstico y tratamiento, sino también en la prevención de nuevos tumores.

Lo nuevo en diagnóstico por imágenes, y en particular el PET CT viene a mostrarnos lo que hasta ahora el ojo humano no podía ver ni medir, que es el metabolismo celular, y sumado a la innovación en radio trazadores, la especificidad será cada vez es más alta, de la mano de los nuevos equipos de PET CT con mayor tecnología, consiguiendo mayor sensibilidad y especificidad al momento de estudiar los pacientes.

Siguiendo en el segundo eje de análisis de los resultados, y más precisamente sobre la revisión bibliográfica sobre los escenarios recomendados para el uso del PET CT 18F FDG en oncología clínica, podemos ver que este tipo de estudio no es útil, ni tampoco presenta igual grado de recomendación y evidencia científica en todos los tipos de tumores y escenarios, no solo porque la sensibilidad y especificidad de otras tecnologías sea mayor en algunas neoplasias, sino que también porque este tipo de radio trazador, directamente no es útil, por ejemplo en cáncer de próstata, donde se recomienda un radio trazador diferente. Sumado a esto, el PET CT 18F FDG no está recomendado en algunas situaciones debido a lo que llamamos *artefactos* y *pitfalls*, por ejemplo a lo que ocurre por la eliminación del radio trazador por vías urinarias, y las limitaciones que surgen para evaluar tumores de vejiga o renales.

En otro plano lo que sucede por la propia fisiología del metabolismo de la glucosa en el cuerpo, por ejemplo en SNC, limitando de esta manera su uso para evaluar tumores en el cerebro, sucediendo lo mismo nivel hepático.

A partir de estas observaciones y revisiones vemos que el PET CT 18F FDG tiene alta sensibilidad y especificidad en ciertos tumores y dentro de cada uno en ciertos escenarios, con alto grado de recomendación, convirtiéndose en el Gold estándar en dichos casos, por encima de otras tecnológicas, no solo la bibliografía refleja los altos valores de S y E, sino que también destaca que esta tecnología resume en un solo estudio, y un solo momento, el estudio morfológico y fisiológico del paciente, a diferencia de lo que sucede con otras tecnologías, donde se necesitan

varias intervenciones, en diferentes momentos para estudiar al paciente en su totalidad.

No es el objetivo de esta tesis, pero los autores en sus trabajos, donde también evalúan costo efectividad, analizan el costo que tiene estudiar al paciente con diferentes tecnológicas, o más aun, pacientes que terminan iniciando ciertos tratamientos de quimioterapia o quirúrgicos, con los costos que esto representan, donde tal vez el PET CT hubiera cambiado dicha conducta, y es aquí donde también los autores se basan para definir las recomendaciones y evidencias, que mostramos en los resultados de esta tesis, que demuestran los beneficios del PET CT 18F FDG, sobre otras prácticas, en los escenarios y tumores descriptos.

Y por último en relación a este eje de análisis, o sea recomendaciones sobre el uso de PET CT, expuestas en los resultados de este trabajo, reflejan que el PET CT FDG 18F es un estudio innovador, que supera a otras prácticas, pero que está condicionado, por la histología y localización del tumor, y también por características técnicas propias, como por ejemplo su resolución espacial, como sucede en el estudio de nódulo pulmonar solitario, donde lesiones menores de 7 mm, no sería de utilidad.

Y como último eje de análisis tenemos los resultados de las encuestas sobre el uso y habito prescriptivos del PET CT 18F FDG por parte de los profesionales integrantes de los equipos de oncología, eje íntimamente relacionado con el anterior. Si observamos los resultados de las respuesta en cada tumor y escenario podemos ver, que existe un grado variable de coincidencia entre el uso que le darían en cada tumor los encuestados, con los resultados de cuándo se recomienda esta tecnología para el estudio de pacientes oncológicos según la bibliografía. Podemos resaltar que en tumores donde el PET CT, según la evidencia está ampliamente recomendado, esta infra-utilizado según las respuestas de los profesionales. Esto lo podemos observar en los resultados obtenidos en relación a melanoma, cabeza y cuello, esófago, cáncer de mama y cáncer de pulmón no células pequeñas, dicha situación nos obliga a plantear la necesidad de mantener guías actualizadas y en conocimientos de los prescriptores, para que su utilización sea las más adecuada, primero para el paciente y luego para el sistema de salud. Y por otro lado en el resto de los tumores predominaron las respuestas en relación a una utilización correcta. Seria tema de otra tesis, pero deberíamos poder analizar, por ejemplo si en las estadísticas del

sector público y privado, coinciden con estos resultados, o sea si lo que se ve en la practica diaria, es lo reflejado por las respuestas obtenidas.

Si podemos afirmar sobre la necesidad de poder contar con las recomendaciones actualizadas, y que como integrantes de equipos médicos estemos al tanto de las mismas, para poder hacer un uso razonable de los recursos, si desperdiciar los mismos, ni tampoco perjudicar las conductas terapéuticas que tomamos. Por lo cual, esto va de la mano de la mayor oferta que exista en los sistemas de salud, para poder acceder a este tipo de estudios, actualmente en el mundo se estima que hay 1000 equipos de PET CT, de los cuales el 75% están en EEUU, 20% el resto en Europa y el resto en América Latina, los principales motivos de estos números son su alto costo, y la vida media de los radio trazadores y la tecnología necesario para producirlos. Y yendo más precisamente a nuestro ámbito, en la provincia de Santa Fe, hay tres equipos, uno en la ciudad capital, y dos en Rosario.

## CONCLUSIONES

La técnica integrada de PET/TC es una novedosa y potente herramienta diagnóstica en el campo de la fusión de las imágenes médicas, permitiendo fusionar y correlacionar imágenes anatómicas y metabólicas con un elevado grado de precisión.

Los estudios publicados disponibles sobre esta tecnología avalan su utilidad y sus múltiples aplicaciones en los pacientes con cáncer, optimizando su manejo clínico. El desarrollo y puesta en marcha de una unidad de PET/TC plantea una serie de interesantes retos y aspectos relacionados con los protocolos de adquisición de las imágenes, supervisión del estudio, interpretación de las imágenes, elaboración de los informes y con la competencia y responsabilidad de los especialistas encargados del estudio de PET/TC.

La PET/TC aporta una “cuarta dimensión”, que es la información funcional que puede ayudar a visualizar incluso focos no detectables en las pruebas convencionales como la TC o la RM.

Primero, la PET/TC puede aportar nueva información sobre el estadio de la enfermedad. La detección de nuevas lesiones o de enfermedad loco regional puede modificar el tratamiento al añadir una disección de ganglios regionales, una RT o una RQT, mientras que la detección de metástasis a distancia suele llevar a un cambio en la estrategia terapéutica de curativa a paliativa con el consecuente ahorro del tratamiento, que añade sufrimiento al paciente y tiene un elevado costo en recursos (tanto económicos como humanos).

En segundo lugar, la prueba puede ayudar a resolver incertidumbres en cuanto a la malignidad por ejemplo de ganglios linfáticos aumentados de tamaño y evitar así conductas invasivas innecesaria si resulta negativa. Esto es especialmente importante en la detección de las recurrencias donde la PET/TC ayuda a estimar la extensión real de la enfermedad, ya que los márgenes del tejido tumoral suelen ser difusos en el terreno afectado por cambios anatómicos importantes, como puede ser tras la resección de un tumor y debido a la cicatrización inducida, o debido al edema y a la fibrosis post-irradiación en los casos tratados con RT primaria previamente.

De esta manera el PET CT aporta información complementaria, el PET ha modificado el diagnóstico y/o estadio tumoral en un alto porcentaje de casos (57%) y ha conducido a cambios en el tratamiento que se tenía previsto establecer antes de realizar la PET en un 79% de los casos, además, los hallazgos del PET han evitado la realización de otras pruebas diagnósticas.

Ha evitado terapias innecesarias igualmente en el 76%, unas veces suspendiendo el tratamiento cuando se confirma por PET remisión total de la enfermedad, otras veces finalizando la administración de quimioterapia y decidiendo realizar otro tratamiento, y en otras ocasiones indicando una cirugía que no estaba prevista o descartándola cuando se detectan más lesiones de las sospechadas inicialmente. (Aguilar, 2004)

La PET parece una tecnología segura, a la que no se han asociado efectos adversos ni complicaciones en el momento de la realización de la prueba. Los avances tecnológicos han contribuido a mejorar la efectividad de la técnica (mayor resolución de imagen), además de acortar los tiempos necesarios de exploración, lo que sumado a su mínima invasividad han hecho que la prueba sea bien tolerada por los pacientes.

No cabe duda de que el PET/CT es una excelente herramienta diagnóstica cuyo ámbito de actuación supera ya el de la oncología, área en el que cada vez gana más protagonismo, superando a otras técnicas claramente en rendimiento diagnóstico en las fases de estadificación, evaluación de la respuesta al tratamiento y de detección de recidivas, en la mayoría de las neoplasias. El problema es que por ser una técnica con una oferta muy limitada, es necesario seleccionar correctamente las indicaciones para garantizar el acceso a los pacientes que más se beneficiarán de esta tecnología, o sea el costo beneficio, sin olvidar que la necesidad de un ciclotrón, equipo necesario para producir los radio trazadores, también limita la disponibilidad de esta tecnología y su acceso.

Lo mencionamos en un párrafo anteriormente, el PET CT está dando un paso más en su utilidad, en muchos lugares, está siendo usado para evaluar respuesta al tratamiento, mediante medidas cuantitativas, a diferencia de lo que sucede con la medida SUV, que es semicuantitativo. El PET CT mediante nuevos radio trazadores permitirá evaluar cambios genéticos, y determinar la evolución

de la respuesta al tratamiento en forma muy temprano, a nivel molecular, algo hasta hace muy poco, impensado.

En general es difícil realizar estudios prospectivos aleatorizados para evaluar nuevas tecnologías diagnósticas. Entre las razones principales están la difícil accesibilidad a las nuevas tecnologías debido a su alto precio, lo poco atractivo que resulta comparar una tecnología nueva, con todas sus ventajas, frente a una tecnología antigua, por lo que la aparición de varias tecnologías innovadoras en el mismo periodo de tiempo, dificulta estos análisis.

En resumidas líneas, se hace necesario estudiar los beneficios que incluir la PET-CT en los algoritmos diagnósticos tendría para el paciente, en términos de reducción del número de pruebas diagnósticas, algunas de ellas invasivas, con lo que se podría disminuir la morbi-mortalidad asociada, tratamientos no efectivos retirados precozmente, cambios inducidos en la modalidad terapéutica, efectos adversos evitados. Por otro lado, es necesario valorar los potenciales beneficios sociales, incluyendo el ahorro en costes económicos por procedimientos diagnósticos innecesarios, que no añaden más información, tratamientos ineficaces o inadecuadas estancias hospitalarias.

Es, igualmente, imprescindible desarrollar trabajos con la metodología adecuada para valorar la repercusión de los falsos positivos y falsos negativos del diagnóstico con PET-TAC, así como analizar las consecuencias que sobre el paciente tendría adelantar el diagnóstico mediante PET-TAC si esto no se acompaña de opciones terapéuticas realistas.

El análisis final al cual podemos concluir es que estamos frente a una tecnología en diagnóstico por imágenes revolucionaria, que si bien ya llevamos varios años entre nosotros, todavía no es masiva, y accesible a toda la población, como si lo es la TC o RMI.

Anteriormente hicimos mención a que si bien no es el tema central de nuestra tesis, pero es algo que no podemos dejar de mencionar cuando hablamos de nuevas tecnología en salud, que es el costo-efectividad, y esto sucede en un escenario donde disponemos de un sistema de salud fragmentado, con falta de correlación entre el nivel de gasto sanitario y los indicadores de salud. El precio medio de lanzamiento de las nuevas tecnologías en oncología

aumenta en cada década muy por encima de los ingresos por cápita en cada uno de los países con un gasto exponencial interanual que afecta a todas las economías. Muchos trabajos destacan la desproporción en cuanto al valor de las nuevas tecnologías y los beneficios reales a la hora de evaluar su costo-efectividad, un panorama aún más incierto en pacientes fuera de ensayos clínicos.

A modo de referencia hoy un PET CT tiene un valor (grilla octubre 2018 Instituto Autárquico Provincial de Obra Social-IAPOS) aproximadamente de 15 mil pesos, un tomografía de abdomen, pelvis o tórax, 2700 pesos cada una aproximadamente, y un centellograma oseo, 2800 pesos.

El gasto inefectivo e ineficiente lleva a la imposibilidad de hacer sustentable la financiación de los sistemas de salud. La judicialización se presenta como una amenaza en situaciones que proveen incentivos para utilizar determinadas insumos sin tomar muchas veces en cuenta consideraciones de eficiencia y efectividad económicas, así como clínicas y efectos adversos.

Se impone la necesidad de contar con una evaluación de tecnologías sanitarias como un puente entre el mundo de la investigación y el mundo de la toma de decisiones, en particular la toma de decisiones en políticas de salud. Esto podría ser la herramienta para que los sistemas de salud puedan amortiguar el impacto en el gasto.

Nuevas estrategias en la innovación tecnológica en salud, propuestas de costos compartidos con la industria, así como pagos por desempeño hacia los profesionales por prescripción costo/efectiva serán necesarias para poder continuar financiando la innovación en oncología.

Parándome por un momento en el desarrollo de este trabajo, y mirando cuales fueron los objetivos que inicialmente me propuse y analizando los resultados obtenidos puedo concluir resaltando que la tecnología ha avanzado a pasos agigantados, a niveles, que hace 50 años atrás no podríamos haber imaginado, con un nivel de evidencia muy alto, y una certeza muy fina, pero me pregunto si esta innovación hoy beneficia a la mayoría de la población o a una minoría, punto que seguramente dejaremos para próximas investigaciones. De lo que si estamos seguros es que estos avances en medicina, en materia de

prevención, tratamiento y control, han sido uno de los factores condicionantes para que la expectativa de vida hoy duplique la esperada hace 100 años atrás, y esto toca de lleno a la oncología, ya que hoy y como reflejamos en este trabajo, el rol del PET CT ha llevado a diagnósticos más precoces y certeros, como así también seguimientos de pacientes con mayor sensibilidad y especificidad que otras tecnologías. Hoy frente a algunas situaciones clínicas, como describimos más arriba en la construcción de recomendaciones para el uso del PET CT, en un solo estudio, podemos obtener la información que tal vez nos llevaría 3 o 4 si optamos por otras tecnologías, y más aun teniendo en cuenta lo que sucede con la sensibilidad y especificidad de cada uno de ellos, siempre condicionado por la accesibilidad.

Uniendo lo que inicialmente me propuse y observando lo obtenido, y teniendo en cuenta lo mencionado en el párrafo anterior, la accesibilidad y estudios serios de costo efectividad, con miradas a largo plazo, hoy condicionan el uso y acceso de esta tecnología, ya que, una sola intervención en un único momento, no ahorra tal vez 3 o 4, que nos llevarías mucho más tiempo, con los costos que eso implica, ya que muchas veces no se tienen en cuenta, como medicamentos para la preparación del pacientes, traslados, personal técnico para ejecutar el estudio, entre otras variables.

Poniendo el foco en otro de los objetivos que me puse, que fue conocer el hábito prescripto de esta tecnología por parte de los profesionales de la salud, especialmente oncología y diagnóstico por imagen, podemos concluir, a modo de títulos finales, que es una tecnología ampliamente conocida y usada, y que la relación entre lo que dice la evidencia y lo que obtuvimos de las encuestas, es variable cada escenario, según tipo de tumor y situación clínica, por lo cual la arista que dejo pendiente, y que formara parte de futuros trabajos, y nuevas líneas de investigación, es conocer las estadísticas de las auditorias de las obras sociales, para ver lo que sucede en la práctica con respecto a los pedidos, y si realmente estos se ajustan a las recomendaciones.

# ANEXO 1

## Encuesta

### “Encuesta sobre uso y criterios de prescripción habitual del PET-CT FDG 18F en Oncología Clínica”

- Puede marcar más de una opción
- Marque con una cruz

#### -Especialidad

- Oncólogo:
- Diagnóstico por imagen:
- Residente de oncología:
- Residente de diagnóstico por imagen:

- 1- Paciente con diagnóstico de cáncer de pulmón no células pequeñas, en qué escenario utilizaría el PET CT.
  - a- Estadificación inicial con posibilidad quirúrgica
  - b- Estadificación inicial de todos los pacientes
  - c- Seguimiento como control de rutina
  - d- Sospecha de recidiva con metástasis única
  - e- Sospecha de recidiva con múltiples metástasis
  - f- Otro, cual:

- 2- Paciente con diagnóstico de cáncer de pulmón celular pequeñas, en qué escenario utilizaría PET CT.
  - a- Estadificación inicial en enfermedad limitada
  - b- Estadificación inicial en enfermedad extensa
  - c- Otro, cual:
- 3- Paciente con imagen sospechosa única en pulmón, en qué escenario utilizaría PET CT.
  - a- Imagen menor de 8 mm
  - b- Imagen mayor de 8 mm
  - c- En todos los casos
  - d- Otro, cual:
- 4- Paciente con diagnóstico de mesotelioma, en qué escenario utilizaría el PET CT.
  - a- Estadificación inicial de todos los pacientes
  - b- Estadificación inicial de los estadios I-III
  - c- Otro, cual:
- 5- Paciente con diagnóstico de tumor de cabeza y cuello, en que escenario solicitaría PET CT.
  - a- Estadificación inicial
  - b- Evaluación de respuesta al tratamiento
  - c- Seguimiento
  - d- Sospecha de recidiva
  - e- Otro, cual:

- 6- Paciente con diagnóstico de cáncer de tiroides medular, en qué escenario solitaria PET CT-
- a- Estadificación inicial
  - b- Recurrencia bioquímica
  - c- Recurrencia bioquímica con ecografía de cuello y tomografía de tórax normal
  - d- Otro, cual:
- 7- Paciente con diagnóstico de cáncer de tiroides papilar, en qué escenario utilizaría el PET CT
- a- Con sospecha de recidiva, confirmado por recaída bioquímica
  - b- Con sospecha de recidiva, confirmado por recaída bioquímica, con rastreo corporal total negativo.
  - c- Otro, cual:
- 8- Paciente con diagnóstico de cáncer de mama, en que escenario solicitaría PET CT-
- a- Estadificación inicial
  - b- Evaluación de respuesta al tratamiento en enfermedad localizada
  - c- Evaluación de respuesta al tratamiento en enfermedad metastasica.
  - d- Sospecha de recidiva, cuando otros métodos convencionales no son concluyentes
  - e- Seguimiento
  - f- Otro, cual:

- 9- Paciente con diagnóstico de melanoma, cuando pediría un PET CT.
- a- Estadificación inicial en estadio I y II con ganglio centinela negativo
  - b- Estadificación inicial en estadio I y II con ganglio centinela positivo
  - c- Estadificación inicial estadio III, IV
  - d- Evaluación de respuesta al tratamiento
  - e- Sospecha de recidiva
  - f- Seguimiento
  - g- Otro, cual:
- 10- Paciente con diagnóstico de cáncer de piel no melanocítico, células basales, cuando utilizaría PET CT.
- a- Estadificación inicial
  - b- Evaluación de respuesta a tratamiento
  - c- Seguimiento
  - d- Ningún escenario
  - e- Otro, cual:
- 11- Paciente con cáncer de esófago, en qué escenario considera útil el PET CT.
- a- Estadificación inicial en todos los pacientes
  - b- Estadificación inicial en estadio no M1
  - c- Evaluación de respuesta al tratamiento
  - d- Seguimiento
  - e- Sospecha de recidiva
  - f- Otro, cual:



12- Paciente con diagnóstico de cáncer gástrico, en qué escenario solicitaría PET CT.

- a- Estadificación inicial en todos los pacientes
- b- Estadificación inicial en pacientes T1
- c- Estadificación inicial en todos los pacientes, excepto M1
- d- Evaluación de respuesta al tratamiento
- e- Seguimiento
- f- Otro, cual:

13- Paciente con cáncer de colon, cuando solicitaría PET CT.

- a- Estadificación inicial
- b- Seguimiento
- c- Sospecha de recidiva con posibilidad de cirugía oncológica
- d- Otro, cual:

14- Paciente con cáncer anal, cuando utilizaría el PET CT.

- a- Estadificación inicial
- b- Evaluación post tratamiento
- c- Seguimiento
- d- Sospecha de recidiva
- e- Otro, cual:

15- Paciente con diagnóstico de tumor del estroma gastro intestinal GIST, cuando le pediría un PET CT.

- a- Estadificación inicial
- b- Evaluación de respuesta al tratamiento
- c- Seguimiento
- d- Otro, cual

16- Paciente con diagnóstico de sarcoma de partes blandas, en qué escenario utilizaría PET C.

- a- Estadificación inicial
- b- Evaluación de respuesta al tratamiento
- c- Seguimiento
- d- Recidiva
- e- Otro, cual:

17- Paciente con diagnóstico de cáncer de ovario, cuando usaría el PET CT.

- a- Estadificación inicial
- b- Evaluación de respuesta al tratamiento
- c- Recaída bioquímica, sin evidencia de enfermedad en métodos habituales
- d- Seguimiento
- e- Otro, cual:

18- Paciente con diagnóstico de cáncer de cérvix, en qué escenario considera útil el PET CT.

- a- Estadificación inicial en estadio localmente avanzado
- b- Evaluación de respuesta al tratamiento posterior a QM RT
- c- Sospecha de recidiva
- d- Otro, cual:

19- Paciente con diagnóstico de cáncer de testículo, cuando usaría el PET CT.

- a- Estadificación inicial
- b- Evaluación de respuesta al tratamiento
- c- Evaluación de masa residual de estirpe seminoma mayor de 3cm
- d- Evaluación de masa residual de estirpe seminoma menor de 3cm
- e- Evaluación de masa residual de estirpe no seminoma

20- Paciente con cáncer de vejiga, en qué escenario solicitaría PET CT.

- a- Estadificación inicial
- b- Control post tratamiento
- c- Seguimiento
- d- Otro, cual:

21- Paciente con cáncer renal, en qué escenario usaría PET CT.

- a- Estadificación inicial
- b- Seguimiento
- c- Sospecha de recidiva
- d- Otro, cual:

22- Paciente con cáncer de próstata en qué escenario utilizaría PET CT FDG 18F

- a- Estadificación inicial
- b- Seguimiento
- c- Sospecha de recidiva
- d- Otro, cual:

23- Paciente con tumor primario de SNC, cuando utilizaría el PET CT.

- a- Estadificación inicial
- b- Evaluación de respuesta a tratamiento
- c- Sospecha de recidiva, fibrosis y/o necrosis
- d- Otro, cual:



24- Paciente con diagnóstico de cáncer hepatobiliar, en qué escenario usaría PET CT.

- a- Estadificación inicial
- b- Evaluación de respuesta al tratamiento
- c- Seguimiento
- d- Recidiva

# BIBLIOGRAFÍA

- A. Martínez Noguera. (2012). Evolución de la Imagen Médica Radiológica desde Roentgen hasta la digitalización. *Congreso Nacional de la Sociedad Española de Radiología Médica*, (págs. 1-25). España.
- A., C.-B. (2007). Radiofarmacos PET de uso humano en España. *seguridad nuclear*, 28-35.
- Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS), I. (2009). *Efectividad diagnóstica de la PET-FDG en el cáncer de mama. Revisión sistemática y meta-análisis*. madrid, españa: ministerio de ciencia y tecnología.
- Aguilar, J. C. (2004). *Efectividad, seguridad e indicaciones de pet*. madrid: Agencia Laín Entralgo,.
- Albarracín, F. (2018). Acceso a nuevas drogas oncológicas., financiamiento del sistema de salud para una innovación sustentable. *SAH*, 169-178.
- Alonso López Durán \*, E. Z. (2007). TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES: LOS NUEVOS PARADIGMAS. *CONGRESO MEXICANO DE QUIMICA* , (págs. 1-31). GUADALAJARA.
- Amish Lakhani, M. M. (2017). FDG PET/CT Pitfalls in Gynecologic and Genitourinary Oncologic Imaging. *RadioGraphics*, 577-594.
- Ariel Bardach, D. A.-R. (2014). *PET y PET/TC en el manejo de LINFOMA*. BUENOS AIRES: IECS.
- Austin C. Bourgeois, M. T. (2013). Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Melanoma. *Radiol Clin N Am*, 865-879.
- Baheti, A. D. (2016). Soft-Tissue Sarcomas: An Update for Radiologists Based on the Revised 2013 World Health Organization Classification. *AJR*, 924-932.
- Bassett, M. (2017). *Radiology, Oncology, Quantitative Imaging Converge to Advance Precision Medicine*. EEUU: RSNA.
- Boland, G. W. (2009). PET/CT for the Characterization of Adrenal Masses in Patients with Cancer. *AJR*, 956-962.
- Bomanji, J. B. (2018). PET/CT in thyroid cancer. *spinger.sociedad británica de medicina nuclear*.
- Borrás, C. (2006). El papel de la radiología diagnóstica y terapéutica en el campo de la salud pública. *Rev Panam Salud Publica*, 81-83.
- Brinda Rao Korivi. (2013). Cross-sectional imaging work-up of adrenal masses. *WJR*, 88-97.
- Bronstein, Y. (2012). PET/CT in the Management of Patients With Stage IIIC and IV Metastatic Melanoma Considered Evaluation of the Additive Value After Conventional Imaging. *AJR*, 902-908.
- C Meads, P. A. (2013). Positron emission tomography/computerised tomography imaging in detecting and managing recurrent cervical cancer. *Health Technology Assessment*, VOL 17 N 12.

- Caicoya., M. (2014). *EL PET. La historia de la introducción de una tecnología*. Asturias: Servicio de Salud del Principado de Asturias.
- Calzado, A. (2010). Tomografía computarizada. Evolución, principios técnicos y aplicaciones. *Rev Fis Med*, 163-180.
- Caresia, A. L. (2017). *PET en el Cáncer de Ovario, estadificación inicial, valoración de la resecabilidad primaria y la respuesta neoadyuvante*. Barcelona, España: Universidad Autónoma de Barcelona.
- Casalini Vaňek E. (2013). Utilidad del PET en mieloma múltiple. *REVISTA SAH 2013*, 107-112.
- Castro, M. P. (2017). *Radiofármacos PET en España. Indicaciones diagnósticas y comercialización*. ESPAÑA: FACULTAD DE FARMACIA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE.
- Cenzano, C. G. (2002). La tomografía por emisión de positrones (PET) en oncología (Parte I). *revista española de medicina nuclear*, 41-60.
- Chain, Y. (2015). *radiofármacos en medicina nuclear*. La Plata: universidad nacional de La Plata.
- Chirindel, A. (2015). Prognostic Value of FDG PET/CT–Derived Parameters in pancreatic adenocarcinoma at initial PET/CT staging. *AJR*, 1093-1099.
- Collarino, A. (2017). Evaluation of Dual Time Point Imaging 18F-FDG PET/CT for Lymph Node Staging in Vulvar Cancer. *Journal of Nuclear Medicine*, 1-21.
- Corinna Altini. (2015). 18F-FDG PET/CT Role in Staging of Gastric Carcinomas: comparison with conventional contrast enhancement computed tomography. *medicine*, 1-8.
- Costelloe, C. M. (2014). FDG PET/CT of Primary Bone Tumors. *AJR*, 521-531.
- DALCAME. (2018). *Tomografía por emisión de positrones*. DALCAME.
- Danielsen, M. (2016). Prediction of positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) positivity in patients with high-risk primary melanoma. *Am J Nucl Med Mol Imaging*, 277-285.
- David Martínez-Villaseñor, \*. R.-C. (2006). La tomografía por emisión de positrones (PET/CT). utilidad en oncología. *Cir Ciruj*, 295-304.
- Davis Ladrón de Guevara H, R. P. (2010). PET/CT en cáncer pulmonar. *Rev Med Chile*, 1441-1450.
- Dibble, E. H. (s.f.). PET/CT of Cancer Patients: Part 1, Pancreatic Neoplasms.
- Donald A. Podoloff, M., & Ranjana H. Advani, M. (2007). *NCCN Task Force Report: PET/CT*. JNCCN.
- Dr. Eduardo Rubio, D. A. (2012). *NORMATIVA DE APLICACIÓN DE PET-CT*. ECUADOR: Ministerio de Salud Pública del Ecuador.
- Dushyant V. Sahani, M. (2012). State-of-the-Art PET/CT of de pancreas: current role and emerging indications. *RadioGraphics*, 1133-1158.
- Ecuador, m. d. (2012). *normativas de aplicación de PET CT*. Ecuador.

- EM, R. (2003). Screening for cerebral metastases with FDG PET in patients undergoing whole-body staging of non-central nervous system malignancy. *radiology*, 181-187.
- Eric L. Rosen, M. . (2007). FDG PET, PET/CT, AND BREAST CANCER IMAGING. *RadioGraphics*, 215-229.
- Eric L. Rosen, M. W. (2007). FDG PET, PET/CT, and breast cancer imaging . *RadioGraphics*, 215-229.
- Eric M. Rohren, M. (2004). Clinical Applications of PET in Oncology. *Radiology*, 305-332.
- ESR. (2012). *historia de la radiologia*. VIENA: SOCIEDAD EUROPEA DE RADIOLOGIA.
- Etchebehere EC1, R. J. (2010). Impact of [F-18] FDG-PET/CT in the restaging and management of patients with malignant melanoma. *Nucl Med Commun.*, 925-930.
- F. Arias de la Vega1, M. G.-V. (2009). Estado actual del PET en los tumores de cabeza y cuello. *An. Sist. Sanit. Navar.*, 73-84.
- Fletcher, J. W. (2008). Recommendations on the Use of 18F-FDG PET in oncology. *THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE*, 480-508.
- Francisco Cruz O. (2011). Diagnóstico por imágenes de las glándulas suprarrenales. *revista chiena de endocrinologia*, 265-282.
- Fred Alonso López-Durán, E. Z.-R. (2007). Tomografía por emision de positrones . *Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*, 26-35.
- Friedland1, G. W. (1996). The Birth of CT. *AJR*, 1365-1370.
- Friedland1, G. W. (1996). The Birth of CT. *AJR*, 1365-1370.
- Garrido, M. R. (2004). *PET-TAC:indicaciones , revisión sistematica* . madrid españa: Informe de Evaluación de tecnologia sanitaria, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS).
- Gopinath, J. B. (2018). PET/CT en ccer de tiroides . *Clinicians' Guides to Radionuclide Hybrid Imaging · PET/CT*, 5-93.
- Grupo de Medicina Nuclear-PET, I. N. (2014). Melanoma de alto riesgo reestadificado con F-18-FDG-PET/CT. *revista colombiana d ecancerologia-elsevier*, 202-205.
- Guerrero, L. H. (1995). Rñentgen y el descubrimiento de los rayos X. *Revista de la Facultad de Medicina Colombia*, 150-152.
- Guideline, N. (2018). *Pancreatic cancer in adults: diagnosis and management*. NICE.
- Gutiérrez, D. I. (2007). La tomografía por emisión de positrones, nuevo paradigma para la evaluacion y manejo del cancer. *revista colombiana de cancer*, 5-12.
- H. Portilla-Quattrociocchi. (2015). Re.estadificación del carcinoma renal decelulas claras con 18 F FDG. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen*, 34(Supl 1):98.
- Harpreet K. Pannu, M. (2004). PET-CT in Recurrent ovarian cancer : initial observations. *radiographics*, 209-223.

- Henry N. Wagner, J. (2006). *A Personal History of Nuclear Medicine*. Baltimore, MD, USA: SPRINGER.
- Hoh, C. S. (2018). FDG-PET Imaging in Oncology. *Diagnostic Nuclear Medicine*, 185-204  
CAPITULO 11-.
- Holger Palmedo, M., Jan Bucerius, M., Alexius Joe, M., Holger Strunk, M., & Niclas Hortling, M. (2006). Integrated PET/CT in Differentiated Thyroid Cancer: Diagnostic Accuracy and Impact on Patient Management. *THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE*, vol 47 n 4.
- Hongju Son, M. (2011). Role of FDG PET/CT in Stanting of recurrent ovarian cancer . *RadioGraphics*, 569-583.
- Hrescak, M. C. (2012). Godfrey Newbold Hounsfield: historia e impacto de la tomografía computada. *RAR*, 331-341.
- Ijin Joo, M. (2017). Preoperative Assessment of pancreatic with FDG RM iamging versus PET CT plus contrast-enhanced multidetector . *RADIOLOGY*, 149-159.
- Imagen, S. M. (2010). *PET-CT mama, curso anual de radiolgia e imagen* . Mexico.
- Inter-Sociedades, P. N. (2013). *Consenso Nacional Inter-Sociedades para el diagnostico y tratamiento de cancer de vejiga*.
- Isoardi, R. (2010). *fundamentos PET CT*. Mendoza: fundacion escuela de medicina nuclear.
- Iye, V. R. (2010). MRI, CT, and PET/CT for Ovarian Cancer Detection and Adnexal Lesion Characterization. *AJR*, 311-321.
- J Brush, K. B. (2011). The value of FDG positron emission in pre-operative staging of colorectal cancer. *Health Technology Assessment*, vol 15 n 35.
- J. D. Gispert, S. R.-L. (2002). CUANTIFICACIÓN EN ESTUDIOS PET:.  
*Rev.R.Acad.Cienc.Exact.Fis.Nat. (Esp)*, 13-27.
- J.M. Marti-Climent, M. G. (2005). Tomografía por emisión de positrones con un equipo PET/TAC. *revista española de medicina nuclear*, 60-79.
- J.M. Marti-Climent, M. G. (2005). Tomografía por emisión de positrones con un equipo PET/TAC. *Revista Española de Medicina Nuclear*, 60-79.
- Jiri ferda . (2013). 18F-FDG-PET/CT in Potentially Advanced renal cell carcinoma: e role in Treatment Decisions and Prognosis Estimation. *ANTICANCER RESEARCH*.
- John F. Bruzzi, F. (2007). PET/CT of Esophageal Cancer: Its Role in Clinical Management. *RadioGraphics*, 1635-1652.
- José Antonio Serna-Macías, 1. N.-C.-L. (2012). Melanoma maligno cutáneo. El rol del PET-CT. *GAMO*, 104-112.
- José Antonio Serna-Macías, 1. N.-C.-L. (2012). Melanoma maligno cutáneo. El rol del PET-CT. *GAMO*, 104-112.
- José López-Pedraza Gómez, J. A. (2008). *Registros evaluativos pet tac de Madrid Cataluña*. Madrid: Agencia Laín Entralgo. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

- Joseph M. Bestic. (2009). Use of FDG PET in Staging, Restaging and Assessment of Therapy Response in Ewing sarcoma. *RadioGraphics*, 1487-1501.
- Juan Antonio Pasamontes Pingarrón, M. N. (2012). *PET-TAC en tumores de cabeza y cuello*. madrid: amorl.
- K Facey, 1. I. (2007). Overview of the clinical effectiveness of positron emission. *Health Technology Assessment*, volumen 11 n 44.
- Kemerink, M. (2012). The Application of X-Rays in adiology: from difficult and dangerous to simple and safe. *AJR*, 754-759.
- Kim, K. W. (2013). Update on Imaging of Vulvar squamous cell carcinoma. *AJR*, 147-157.
- Kitajima, K. (2010). Spectrum of FDG PET/CT Findings uterine tumors. *AJR*, 737-743.
- KL Cooper, Y. M. (2011). Positron emission tomography (PET) and magnetic resonance imaging (MRI) for the assessment of axillary lymph node metastases in early breast cancer. *Health Technology Assessment*, vol 15 n 4.
- Kostakoglu, A. M. (2018). The role of FDG-PET in defining prognosis of Hodgkin lymphoma for early-stage disease. *BLOOD*, VOLUME 124, NUMBER 23.
- Kostakoglu, L. (2003). Clinical Role of FDG PET in evaluation of cancer patients. *Radiographics*, 315-340.
- Kreydin, E. I. (2013). Testicular Cancer: What the Radiologist needs to know. *AJR*, 1215-1225.
- Kruse, M. (2013). FDG PET/CT in the Management of primary pleural tumors and pleural metastases. *AJR*, 215-226.
- L. Gorospe Sarasúaa, A. V. (2008). PET/TC: aspectos de protocolo y controversias legales. *radiología actualizaciones*, 207-214.
- L. Gorospe Sarasúaa, J. E. (2006). Tomografía por emisión de positrones. tomografía computarizada, artefactos y pitfalls en pacientes con cancer. *radiología, actualizaciones*, 189-204.
- Larry T. Nickell, J. (2014). Multimodality Imaging for Characterization, Classification, and Staging of Malignant Pleural Mesothelioma. *RadioGraphics*, 1692-1706.
- Lee, S. I. (2015). Evaluation of Gynecologic Cancer with MR Imaging, 18F-FDG PET/CT, and PET/MR Imaging. *THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE*, 436-443.
- Lee, T. Y. (2009). Utility of 18F-FDG PET/CT for Differentiation of Autoimmune Pancreatitis With Atypical Pancreatic Imaging Findings From Pancreatic Cancer. *AJR*, 343-348.
- LEY, J. A. (2010). *PET/CT Tumores Gastrointestinales XLIV Curso Anual de Radiología e Imagen*. Mexico: Hospital Angeles Loma.
- Liu, Y. (2016). The Place of FDG PET/CT in Renal cell carcinoma, value and limitations. *Frontiers in Oncology* | [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org), 1-7.
- Lomba., D. R. (2009). La radiología Apuntes Historicos. *Revista Medica Electronica*, 1-4.

- López-Durán, F. A., Zamora-Romo, E., Alonso-Morales, J. L., & Mendoza-Vásques. (2007). TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES: LOS NUEVOS PARADIGMAS. *Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*, 26-35.
- Lotty Hooft, O. S. (2001). Diagnostic Accuracy of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in the Follow-Up of Papillary or Follicular Thyroid Cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 3779–3786.
- Luis Gorospea, S. R. (2005). Whole-body PET/CT: Spectrum of physiological variants,. *medicine nuclear*, 671-687.
- Luis Illanes, A. P. (2013). *Tomografía por emisión de positrones*. la plata: edulp.
- M. Provencio<sup>1</sup>, A. S. (2007). *La PET y PET-CT en la estadificación y tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico*. MADRID ESPAÑA: Hospital Universitario Clínica Puerta de Hierro.
- Macapinlac, S. F. (2018). *Clinicians' Guides to Radionuclide Hybrid Imaging · PET/CT, PET/CT in CANCER DE TIROIDES*. BRITISH.
- Macías, J. A. (2005 ). Tomografía por emisión de positrones y tomografía computada. *Medigraph*, volumen 3 n 4 , pag 235-242.
- Margaret Adejolu, L. H. (2012). False-Positive Lesions Mimicking, Breast Cancer on FDG PET and PET CT. *AJR*, 304-314.
- Martínez, E. M. (2010). Utilidad del PET-FDG en el carcinoma de células renales:. *Alasbinn Journal*, 1-9, año 12, n-48.
- Massimo Imbriaco, M. G. (2008). Dual-Time-Point 18F-FDG PET/CT Versus Dynamic Breast MRI. *AJR*, 1323-1330.
- MEDICARE. (2005). *PET for Brain, Cervical, Ovarian, Pancreatic, Small Cell Lung, and Testicular Cancers*. EEUU: MEDICARE.
- MEDICARE. (2018 PUBLICACION 100-3). *National Coverage Determination (NCD) for PET (FDG) for MELANOMA 220.6.6*. MEDICARE.
- MEDICARE, C. M. (Rev. 31, Issued: 04-04-05; Effective: 01-28-05; Implementation: 04-18-05)). *220.6.6 - FDG PET for Melanoma* . MEDICARE.
- Michael A. Blake. (2010). PET/CT for Adrenal Assessment. *AJR*, 91-95.
- Mine Araz, D. Ç. (2017). 18F-Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Other Thyroid Cancers: Medullary, Anaplastic, Lymphoma and So Forth. *Mol Imaging Radionucl*, 1-8.
- Mirpour, S. (2013). The Role of PET/CT in the Management of Cervical Cancer. *AJR*, 192-205.
- MJ Jofre, P. S. (2006). Evaluación de nódulos y masas pulmonares con PET CT . *Revista Chilena de Cirugia* , 8-11.
- Moreira, R. (2005). *Principios y elementos de un ciclotrón*. Uruguay: Facultades de Medicina e Ingeniería .
- muface. (2011). *Guía PET-TC. Protocolo de Prescripción*. madrid españa: muface.

- NCCN. (2016). *NCCN Practice Guidelines, Narrative Summary of Indications for FDG PET and PET/CT*. EEUU: NCCN.
- NCCN. (2018). *Esophageal and esophagogastric junction cancers*. NCCN.
- NCCN. (2018). *PET en cáncer de esófago*. NCCN.
- NCCN. (2018). *vulvar cancer*. EEUU: NCCN.
- NCCN. (2018). *Guidelines de Sarcoma 2018*. NCCN.
- Nilendu C Purandare, V. R. (2016). Emerging role of PET/CT in osteosarcoma. *Journal of Bone and Soft Tissue Tumors*, 19-21.
- Nora E. Kerik, \* E.-R.-S.-R. (2004). Utilidad de la tomografía por emisión de positrones (PET) en cancer de pulmon. *gaceta medica de mexico*, vol 140 n 5.
- Nuclear, D. d. (2012). *Utilidad del PET en tumores gastrointestinales*. MEXICO: Departamento de Medicina Nuclear.
- Nuñez, M. (2008). *tomografía por emision de positrones.fundamentos*. uruguay: Escuela Universitaria de Tecnología Médica.
- Oncológica, S. E. (2012). *Haciendo visible el cancer, el rol de Diagnóstico por Imágen en Oncología*. AUSTRIA: Sociedad Europea de Imagenología Oncológica.
- Ortega1, D. M. (s.f.). PET- CT en cáncer de colon resto y ano. En *Enfermedades del colon, recto y ano. Coloproctología. Enfoque clínico y quirúrgico* (págs. 1547-1550, capítulo 77).
- Ortiz, D. J. (2007). *PET Y PET/CT en tumores de origen desconocido*. SINALOA: Sociedad Mexicana de Medicina Nuclear.
- Otto Wargurg, F. W. (1926). The metabolism of tumors in the body . *The Journal of General Physiology*, 519-530.
- Parysow, O. (. (2008). PET-TC en Endocrinología. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*, VOL 45 N 5.
- Paton, C. D. (2005). Principios básicos y aplicaciones clínicas de la tomografía computada helicoidal multicorte. *ACTA MÉDICA GRUPO ÁNGELES. MEDIGRAPHIC*, 183-189.
- Paula Lindholm, H. M.-K. (2018). Influence of the Blood Glucose Concentration on FDG uptake in cancer. *JNM*, 1-7.
- Perng, P. (2015). 18F-FDG PET/CT and Melanoma: Staging, Immune Modulation and Mutation-Targeted Therapy Assessment, and Prognosis. *AJR*, 259-270.
- Peter F. Sharp, H. G. (2005). *Practical Nuclear*. LONDON: Springer–Verlag London Limited.
- Pinzón, J. H. (2016). Cáncer de próstata: concordancia entre PET 18F-colina y TC en recaída bioquímica. *Revista Argentina de Radiología*, 241-251.
- Pouya Ziai, M. (2016). Role of Optimal Quantification of FDG PET Imaging in the Clinical Practice of Radiology1. *RadioGraphics*, 481-496.
- Prakash, P. (2010). Role of PET/CT in Ovarian Cancer. *AJR*, 464-470.

- Pruzzo, R. (2012). Utilidad del FDG PET-CT en el diagnóstico diferencial de timomas y otros tumores del mediastino anterior. *alabimn journal*.
- Quartuccio1, N. (2015). Pediatric Bone Sarcoma: Diagnostic Performance of 18F-FDG PET/CT Versus Conventional Imaging for Initial Staging and Follow-Up. *AJR*, 153-160.
- Radiologists, T. R. (2014). *Recommendations for cross sectional imaging in cancer management*. London: The Royal College of Radiologists.
- Radiology, E. (2015). *Caracterización de los nódulos pulmonares solitarios con la distribución de actividad relativa en la 18F-FDG PET/TC*. *European Radiology*.
- Rakesh Kumar, M. A. (2005). Fluorodeoxyglucose-PET in the management of malignant melanoma. *radiologic clinic*, 23-33.
- Rich, D. A. (1997). A Brief History of Positron Emission Tomography. *JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE TECHNOLOGY*, 4-11.
- Robert M. Kwee, M. (2010). Prediction of Tumor Response to Neoadjuvant Therapy in Patients with Esophageal Cancer with Use of 18 F FDG PET. *Radiology*, 707-717.
- Rodriguez-Garrido. (2007). *Multicentre assessment and monitored use of [(18)F]FDG-PET in oncology: the Spanish experience*. Epub.
- Roedl, J. B. (2008). Visual PET/CT Scoring for Nonspecific 18F-FDG Uptake in the. *AJR*, 515-521.
- Roldán-Valadez, E. (2007). Conceptos básicos del 18F-FDG PET/CT. Definición y Variantes normales. *Gaceta Medica Mexicana*, 137-146.
- Román, J. S. (2010). Rol del CA 125 y del PET/TC en el cáncer de ovario. *RAR*, 260-263.
- Samper, A. M. (2014). Tumor neuroendocrino estadiado con galio68-tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada. *revista colombiana de cancerologia*, 46-49.
- SAR. (2017). 100 años de la SAR. *SAR*, 181-183.
- Sarasúa, L. G. (2008). PET/TC: aspectos de protocolo y controversias legales. *Radiologia*, 207-213.
- Shah, R. (2015). Accuracy of Screening for Brain metastases with whole body FDG PET in initial staging of non central nervous system malignancy. *Neuro-Oncology*, 45-54.
- Shim JR1, L. S. (2018). Prognostic significance of 18F-FDG PET/CT in patients with colorectal cancer liver metastases after hepatectomy. *Eur J Surg Oncol*, 670-676.
- Sierralta, P. (2006). Utilidad del PET CT FDG 18 en melanoma maligno. *revista chilena de cirugia*, 4-7.
- Sociedad Europea de Radiologia. (2012). Historia de la Radiologia. *Historia de la Radiologia*, 9-95.
- Sohaib, S. A. (2008). The Role of Imaging in the Diagnosis, Staging, and Management of Testicular Cancer. *AJR*, 387-395.
- Son, H. (2010). PET/CT Evaluation of Cervical Cancer: Spectrum of disease. *RadioGraphics*, 1251-1268.

- Suzana C. Teixeira, J. F. (2016). Evaluation of a Hanging-Breast PET System for Primary Tumor Visualization in Patients With Stage I–III Breast Cancer. *AJR*, 1307-1314.
- Szabolcs Szaka'II, J. (2002). 18F-FDG PET Detection of Lymph Node Metastases in Medullary Thyroid Carcinoma. *THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE*, vol 43 n 1.
- Szabolcs Szaka'II, J. (2002). 18F-FDG PET Detection of Lymph Node Metastases in Medullary Thyroid Carcinoma. *THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE*, vol 43 n 1.
- Thomas Beyer, D. W. (2018). A Combined PET/CT Scanner. *JNM*, 1-12.
- Torres, J. P. (2016). Correlación entre gammagrafía ósea y PET-CT con fdg para la evaluación de enfermedad ósea metastásicas en pacientes con cáncer de mama. *Alasbimn journal*.
- Tumors, K. K. (2010). Spectrum of FDG PET/CT Findings. *AJR*, 737-743.
- Tyler, D. S. (2000). Positron Emission Tomography Scanning in Malignant Melanoma. *American Cancer Society*, vol 89 n 5.
- Uruguay, F. N. (2015). *Tomografía por emisión de positrones, normativa de cobertura* . Uruguay.
- Valdivia, A. O. (2015). Producción de radiofármacos para tomografía por emisión de positrones (PET) y su aplicación en el diagnóstico de diversas enfermedades. *Educación Química*, 292-299.
- Vasquez, J. C. (2012). estrategias diagnósticas dirigidas al seguimiento de los pacientes con cáncer tratados con nuevas terapias moleculares. *Revista Colombiana de radiología*, 3471-3481.
- Vikram Rao Bollineni. (2016). High diagnostic value of FDG-PET/CT in endometrial cancer. *Journal of Nuclear Medicine*, 1-28.
- Viswanathan, C. (2013). Multimodality Imaging of Vulvar Cancer: Staging, Therapeutic Response, and Complications. *AJR*, 1387-1400.
- Winant, A. J. (2014). Imaging and Clinicopathologic Features of Esophageal Gastrointestinal Stromal Tumors. *AJR*, 306-314.
- Winfried Brenner. (2003). PET Imaging of Osteosarcoma. *THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE*, 930-943.
- Yan Xing, Y. B. (2010). Contemporary Diagnostic Imaging Modalities for the Staging and Surveillance of Melanoma Patients. *jnci.oxfordjournals.org* , 129-142.
- Zarco, M. P. (2009). evaluación por imagen del cáncer renal. *revista de radiología de México*, 5-19.
- Zhang, X. (junio 2018). PET/CT in the diagnosis and prognosis of osteosarcoma. *Frontiers In Bioscience, Landmark*, 2157-2166.
- Zoni, A. C. (2013). *evaluación de la seguridad y eficacia de PET CT*. Madrid: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad .