



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

## GRADO EN MEDICINA

### TRABAJO FIN DE GRADO

**Estado actual de la evaluación del Nódulo  
Pulmonar Solitario con  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/TAC**

-----

**Current status of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in the  
evaluation of Solitary Pulmonary Nodule**

**Autor: D. David Martín García**

**Director: Dra. Remedios Quirce Pisano**

**Codirector: Dra. Isabel Martínez Rodríguez**

**Santander, Junio 2017**



A mis padres, por su amor incondicional, por haber creído siempre en mí y haberme apoyado a lo largo de estos años, y por orientarme a ejercer una profesión intelectual.



## **Agradecimientos**

Deseo expresar mi agradecimiento más sincero a las doctoras Remedios Quirce Pisano e Isabel Martínez Rodríguez por su labor de dirección, y la generosidad que han tenido a la hora de dedicarme su tiempo. Su apoyo y orientación durante estos meses han sido esenciales para el desarrollo de este proyecto.

También quiero agradecer su labor a todos los profesores de la Universidad de Cantabria que han contribuido a mi formación durante estos años, transmitiéndome el inestimable tesoro del conocimiento y el amor al saber, requisitos indispensables para ser un buen médico.

Y de forma especial agradezco a los tutores de mis rotatorios el haberme ofrecido el privilegio de compartir su actividad clínica diaria, tomando contacto real con la práctica de esta apasionante profesión.

Con profundo respeto debo dar las gracias a los pacientes, a quienes siempre debemos tratar aunque a menudo no podamos curar. Con su enfermedad han contribuido a que yo pueda crecer tanto académica como personalmente, ya que allí donde el arte de la medicina es cultivado, también se ama a la humanidad.

Por último doy las gracias al Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, al Servicio de Medicina Nuclear y a la Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria.



## RESUMEN

**Objetivo:** determinar la aportación actual de la FDG PET/TC en el estudio del NPS.

**Metodología:** revisión de la bibliografía actual sobre el tema, completado con un estudio prospectivo observacional en los pacientes remitidos para estudio con FDG PET/TC por NPS al Servicio de Medicina Nuclear del HUMV.

**Resultados:** la revisión bibliográfica constata que pese a reportarse excelentes resultados diagnósticos de la PET/TC en la valoración de los NPS, las Guías Clínicas no presentan recomendaciones uniformes en cuanto a su utilización. En relación a nuestra experiencia: de Octubre a Diciembre de 2016 se remitieron 33 pacientes al Servicio de Medicina Nuclear, consiguiéndose resultados definitivos aplicables a los objetivos de estudio en 26. El diagnóstico radiológico no era concluyente en cuanto a benignidad o malignidad en 9 de ellos. La PET-TC permitió confirmar la enfermedad en 4, y la excluyó correctamente en 3. Además la PET-TC excluyó la malignidad en 2 de los 11 pacientes en los que la TC había sido interpretado como maligno e identificó como maligno 1 de los 5 NPS en los que la TC había sido interpretada como benigna. En uno de los 26 pacientes la exploración PET/TC modificó el diagnóstico al identificar lesiones extrapulmonares que hicieron al NPS ser considerado como metastásico de 1 cáncer de próstata. Los estudios PET-TC identificaron además 3 tumores síncronos.

**Conclusión:** el estudio del NPS con PET/TC en nuestro medio constata su vigencia y gran aportación, caracterizando con precisión la naturaleza de las lesiones, no sólo cuando son radiológicamente inespecíficas, y teniendo una especial relevancia en la detección de patología oculta. Por ello apoyaríamos la inclusión sistemática de la PET-TC en las Guías de manejo del NPS.

**Palabras clave:** Nódulo pulmonar solitario, 18F-FDG, PET/TC, cáncer no microcítico de pulmón.

## ABSTRACT

**Objective:** to determine the current contribution of FDG PET/CT to the study of solitary pulmonary nodule.

**Methodology:** review of current bibliography about this issue, completed with an observational prospective study in patients sent for study with FDG PET/CT to the Nuclear Medicine Department of HUMV.

**Results:** the bibliographic review checks out that despite reporting excellent diagnostic outcomes of PET/CT in the evaluation of solitary pulmonary nodules, the Clinic Guidelines don not outline uniform recommendations for its use. In our experience: from October to December 2016 33 patients were referred to the Nuclear Medicine Department, achieving definitive results applicable to the goals of the study in 26. The radiological diagnosis was not conclusive in order to determine their benign of malignant character in 9 of them. The PET/CT confirmed disease in 4, and ruled it out in 3. Furthermore, the PET/CT ruled out

malignancy in 2 of the 11 patients in which the CT had informed of malignancy, and identified as malignant one of the 5 pulmonary solitary nodules in which CT had been informed as benign. In one of the 26 patients the PET/CT exploration modified the diagnosis identifying extrapulmonary lesions that made the solitary pulmonary nodule be considered as a distant metastasis of a prostate carcinoma. PET/CT studies also detected 3 synchronous tumors.

**Conclusion:** the study of the pulmonary solitary nodule in our environment confirmed its currency and big contribution, characterizing accurately the nature of the lesions, not only when they are radiologically nonspecific, and being particularly relevant in the detection of hidden disease. Because of this we would support the systematic incorporation of PET/CT in the Guidelines for the management of solitary pulmonary nodule.

el estudio del NPS con PET/TC en nuestro medio constata su vigencia y gran aportación, caracterizando con precisión la naturaleza de las lesiones, no sólo cuando son radiológicamente inespecíficas, y teniendo una especial relevancia en la detección de patología oculta. Por ello apoyaríamos la inclusión sistemática de la PET/TC en las Guías de manejo del NPS.

**KEY WORDS:** Solitary pulmonary nodule, 18F-FDG, PET/CT, non-small cell lung cancer.

# **ÍNDICE**

## **1. Introducción 1**

1.1. Nódulo pulmonar solitario 1

1.1.1. Definición 1

1.1.2. Etiología y forma de presentación 1

1.1.3. Protocolo diagnóstico en NPS 2

1.2. Cáncer de pulmón 2

1.2.1. Definición y relevancia 2

1.2.2. Factores de riesgo 3

1.2.3. Clasificación 3

Adenocarcinoma 4

Carcinoma escamoso 4

Carcinoma de células grandes 4

1.2.4. Forma de presentación 5

1.3. Estado de la cuestión e hipótesis 6

1.3.1. NPS: alternativas diagnósticas y sus características 6

1.3.2. Hipótesis 7

## **2. Justificación del estudio y objetivos 8**

## **3. Metodología 10**

3.1. Revisión bibliográfica 10

3.2. Estudio prospectivo observacional 10

## **4. Resultados de la revisión bibliográfica 11**

4.1. Técnicas radiológicas e histológicas 11

4.1.1. Radiografía de tórax 11

4.1.2. Tomografía computarizada torácica 11

4.1.3. Estudio citohistológico del nódulo pulmonar solitario 13

Punción transtorácica con aguja guiada por TC, radioscopia o ecografía 13

Fibrobroncoscopia y técnicas asociadas	13
Videotoracoscopia y toracotomía	14
4.2. Tomografía de emisión de positrones con FDG	14
4.2.1. Bases físicas y fisiológicas	14
4.2.2. Distribución de la FDG	16
4.2.3. Valoración de las imágenes	16
4.3. Protocolos diagnósticos para el NPS	18
4.3.1. Evaluación secuencial del NPS	18
4.3.2. Grupos de pacientes y su manejo	18
Pacientes con situaciones especiales	18
Nódulo pulmonar solitario mayor de 8mm	19
Nódulo pulmonar solitario menor de 8mm	20
Nódulo pulmonar subsólido	21
4.3.3. Estimación de la probabilidad de malignidad	22
4.3.4. Vigilancia del NPS	22
4.3.5. Posibilidades finales tras la valoración	24
4.3.6. Utilidad de la PET/TC con FDG en el diagnóstico del NPS	24
4.3.7. Utilidad de la PET/TC después del diagnóstico	26
<b>5. Resultados de la revisión de la experiencia en el HUMV</b>	<b>28</b>
5.1. Grupo de estudio y recogida de información	28
5.2. Diagnóstico definitivo	30
5.3. Preparación del paciente y adquisición de imágenes	31
5.4. Análisis de las imágenes	32
5.5. Resultados de las exploraciones FDG PET/TC	32
5.6. Aportación de la FDG PET/TC al estudio del NPS	35
Aportación de la FDG PET/TC para establecer el diagnóstico etiológico	35
Aportación de la FDG PET/TC en la estadificación del NPS maligno	35



# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Nódulo pulmonar solitario.

### 1.1.1. Definición.

El nódulo pulmonar solitario (NPS) se define como una opacidad radiológica única, esférica, circunscrita, de diámetro máximo de 30-40 mm, rodeada en su mayor parte por pulmón aireado y no asociada a atelectasia, agrandamiento hilar o derrame pleural. Ost DE 2012/ Gould MK 2013/ Patel VK 2013/Luis LaPeña Gutiérrez 2017

Posteriormente se ha extendido incluyendo nódulos en contacto con la pleura. David R. Baldwin 2016 Aparecen en 1 o 2 de cada 1000 radiografías Ost DE 2012/ Patel VK 2013/Ost D 2003, pero su prevalencia y/o su probabilidad de malignidad aumentan en ciertos grupos de población Patel VK 2013/Ost D 2003/Cummings SR 1986/Mery CM 2004, como en adultos fumadores, en los que la prevalencia en la TC realizada para cribado de cáncer de pulmón (CP) es de 20-50%, con incidencia del 10% en sucesivas TC anuales. Ost DE 2012/Patel VK 2013/MacMahon H 2005/McWilliams A 2013

### 1.1.2. Etiología y forma de presentación

La mayoría de los NPS son hallazgos accidentales en una placa de tórax realizada por otras causas. Romero Peralta 2014. La actualmente amplia utilización del TC ha hecho más frecuente la detección incidental de nódulos sólidos no calcificados menores de 1 cm, y también de nódulos subsólidos constituidos total o parcialmente por opacidades en vidrio deslustrado David R. Baldwin 2016.

El diagnóstico diferencial del nódulo pulmonar solitario incluye neoplasias, patología inflamatoria pseudotumoral, enfermedad crónica inflamatoria granulomatosa, tuberculosis, y hamartoma cartilaginosa Leef 3rd JL 2002/Varoli F 2007/Zhao YCYC 2012.

La etiología es maligna en un porcentaje muy variable (5-70%), explicándose esta gran variabilidad por los distintos grupos etarios estudiados y la metodología empleada para su detección Quesada,G 2010/G, Bastarrika 2007/Sepúlveda,C 2008. Puede ser:

- Neoplasias pulmonares (la mayor parte de ellos), siendo los más frecuentes adenocarcinomas y carcinoma de células grandes. Los tumores carcinoides son preferentemente endobronquiales, pero hasta un 20% aparecen como NPS.
- Metástasis, que por lo general se presentan como múltiples nódulos. Pero en melanoma, sarcoma, carcinoma de colon, mama, riñón y testículo pueden aparecer como nódulos solitarios Romero Peralta 2014.

Las causas etiológicas benignas (40-60%) Quesada,G 2010/G, Bastarrika 2007/Sepúlveda,C 2008 más frecuentes son:

- Granulomas (80% de NPS benignos): más frecuentemente por hongos o micobacterias, y más raramente S. aureus y Pneumocistis jirovecci, que da nódulos cavitados.

- Tumores benignos: hamartomas (10% de NPS benignos), con áreas de calcificación alternadas con grasa en la radiografía. L. menos frecuentemente fibromas o leiomiomas.
- Vasculares: malformaciones arteriovenosas pulmonares.
- Otras: granulomatosis de Wegener, sarcoidosis, artritis, amiloidosis y quistes broncogénicos<sup>Romero Peralta 2014</sup>.

Las formas de presentación pueden dividirse en:

- Hallazgo incidental en placa de tórax, TC torácico u otras técnicas de corte seccional realizadas con otros propósitos.
- Pacientes con sintomatología respiratoria que son derivados para realizar placa o TC torácico.
- Pacientes que participan en estudios o programas de cribado de cáncer de pulmón.
- Pacientes con cáncer conocido que están siendo sometidos a estudios de estadificación o seguimiento<sup>David R. Baldwin 2016</sup>.

### 1.1.3. Protocolo diagnóstico en NPS

Es importante comprender que el diagnóstico del NPS debe ajustarse a la presentación y contexto clínico, ya que esto puede tener impacto en el riesgo de malignidad<sup>David R. Baldwin 2016</sup>. En la normativa sobre el manejo del NPS DE 2014 de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) se establece una orientación acerca del diagnóstico del NPS. No se trata de una sistemática rígida, sino susceptible de ser individualizada en el ámbito clínico y temporal concreto del caso, dada la variabilidad del proceso, en función de la estimación de probabilidad de malignidad, accesibilidad a técnicas diagnósticas y terapéuticas, y las preferencias del paciente<sup>Carlos J. Álvarez Martínez 2014</sup>.

La evaluación del riesgo de malignidad es considerada como esencial para el manejo guiado de los pacientes con NPS, orientándose a una aproximación menos invasiva en nódulos con un riesgo menor de malignidad y viceversa. Así, la evaluación inicial determina qué nódulos tienen una probabilidad de malignidad suficientemente baja para recomendar seguimiento por imagen y cuáles deben ser evaluados más en profundidad<sup>David R. Baldwin 2016</sup>.

## **1.2. Cáncer de pulmón**

### 1.2.1. Definición y relevancia

El cáncer es la mayor causa de morbimortalidad en todo el mundo, y el de pulmón es el tercero en frecuencia, el más frecuente sumando ambos sexos, y el de mayor mortalidad. Se diagnostican 1.824.701 casos nuevos al año en el mundo, y ocasiona 1.589.925 muertes al año<sup>Chang JS 2015</sup>. En el 2014 en España se diagnosticaron 27.859 casos nuevos, 22.455 en hombres y 5.404 en mujeres<sup>Galceran J 2014</sup>. En las últimas 3 décadas ha habido un avance espectacular en las técnicas diagnósticas<sup>Lanutti M 2014 /Patz EF Jr 2014</sup>, pero a menudo el diagnóstico sigue llegando en estadios avanzados, manteniéndose tasas de supervivencia bajas a los 5 años<sup>Youlten DR 2008</sup>. La edad media al diagnóstico se sitúa entre los 65 y 75 años<sup>Youlten DR 2008/Siegel R 2012/Malvezzi M 2013/Hernández-Hernández JR 2015/Jankovic M 2012</sup>.

El estadio tumoral es el principal factor determinante del pronóstico en los pacientes con CP<sup>Ramón Rami Porta 2016</sup>.

Varios estudios indican que entre el 50-80% del gasto sanitario de los enfermos se asocia a las hospitalizaciones, y que solo el 20% se dedica a procedimientos diagnósticos, intervenciones médicas y cuidados paliativos<sup>Skaug K 2009</sup>.

### 1.2.2. Factores de riesgo

Fumar cigarrillos constituye el principal factor de riesgo. Aproximadamente un 85% de los pacientes con CP tienen antecedentes de tabaquismo. Pero dado que solo el 11% de los grandes fumadores lo desarrollan, parece que la susceptibilidad genética a este tipo de cáncer puede influir también. Los pacientes con antecedentes familiares de CP precoz (antes de los 60 años) tienen el doble de riesgo de desarrollar la enfermedad<sup>Fadlo R. Khuri 2017</sup>. La incidencia entre las mujeres ha aumentado de forma muy importante por su incorporación al hábito tabáquico, y se han descrito también factores hormonales y una susceptibilidad aumentada al humo del tabaco<sup>Youlden DR 2008/Siegel R 2012/Egleston BL 2009</sup>.

Otros factores de riesgo conocidos para desarrollar cáncer de pulmón son la exposición laboral al amianto, que cuadruplica el riesgo y tiene efecto aditivo con el tabaquismo; la exposición al radón (5-8% de los casos de cáncer de pulmón), la exposición a radiaciones ionizantes en forma de radioterapia o pruebas frecuentes de diagnóstico radiológico; y también en menor medida la exposición a metales como el arsénico, el níquel y el cromo, al sílice y la contaminación aérea general, incluido el humo de los combustibles de biomasa como el carbón y la madera. En un estudio se estimaba que el virus de la inmunodeficiencia humana incrementa el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón, con un índice de riesgo de 3,6<sup>Fadlo R. Khuri 2017</sup>.

### 1.2.3. Clasificación:

El cáncer de pulmón, o carcinoma broncogénico, es una neoplasia maligna proliferativa que deriva del epitelio respiratorio primario, dividiéndose generalmente en dos grupos histológicos principales:

- *Carcinoma no microcítico de pulmón (CNMP)*, aproximadamente el 85% de todas las neoplasias pulmonares.
- *Carcinoma microcítico de pulmón (CMP) o Carcinoma de células pequeñas.*

Esta es la subdivisión más sencilla, teniendo los CNMP y CMP diferente comportamiento biológico y respuesta a la quimioterapia. En los últimos años se han identificado varias diferencias entre los distintos subtipos histológicos que comprende el CNMP, concediéndosele cada vez más importancia su identificación a partir de muestras diagnósticas. El CNMP comprende los siguientes subtipos: adenocarcinoma, carcinoma escamoso y carcinoma de células grandes<sup>Fadlo R. Khuri 2017</sup>.

## Adenocarcinoma

Constituye actualmente el subtipo histológico más frecuente (50% de los casos de CP)<sup>Chen F 2007</sup>; la mayoría de las personas que no han fumado nunca y desarrollan CP tienen un adenocarcinoma. Tiene mayor tendencia a metastatizar en zonas alejadas que el carcinoma escamoso. El adenocarcinoma se desarrolla a partir de una lesión premaligna, que avanza gradualmente a neoformaciones de mayor malignidad:

- Hiperplasia adenomatosa atípica: se trata de una lesión proliferativa localizada, constituida por neumocitos de tipo II atípicos y células de Clara, y que miden menos de 5 mm.
- Adenocarcinoma *in situ*: es aquella lesión de menos de 3 cm que carece de características invasivas. Antes era conocido como carcinoma bronquioloalveolar o adenocarcinoma no invasivo.
- Adenocarcinomas mínimamente invasivos: son aquellas lesiones de un máximo de 3 cm, con patrón predominantemente lepidico y que invaden menos de 5 mm en su dimensión máxima<sup>Fadlo R. Khuri 2017</sup>.

El adenocarcinoma *in situ* y el adenocarcinoma mínimamente invasivo alcanzan un índice de supervivencia a los 5 años superior al 95% tras su resección quirúrgica, de ahí la enorme importancia de establecer un diagnóstico histopatológico muy preciso. El adenocarcinoma invasivo representa casi un 90% de todos los casos de adenocarcinoma<sup>Fadlo R. Khuri 2017</sup>.

## Carcinoma escamoso

Su incidencia relativa ha disminuido y en este momento representa el 30% de todos los cánceres de pulmón<sup>Alberg AJ 2005/ Wahbah M 2007</sup>. Se localizan típicamente en los bronquios centrales y producen con frecuencia una neumonía o atelectasia postobstructiva. Muestran más tendencia a la cavitación que los otros tipos de carcinoma pulmonar (10-30% de los casos), especialmente en tumores grandes y periféricos, y en los indiferenciados. La mayoría de los carcinomas epidermoides crecen con lentitud y las metástasis extratorácicas son tardías<sup>Rosado-de-Christenson ML 1994/Sider L 1990/Theros EG 1977</sup>. Las formas preinvasivas de este tipo de cáncer son la displasia escamosa y el carcinoma escamoso *in situ*<sup>Fadlo R. Khuri 2017</sup>.

## Carcinoma de células grandes

Representan el 10-20% de todos los CP<sup>Alberg AJ 2005/ Wahbah M 2007</sup>. La mayoría son masas periféricas mal delimitadas que superan los 7 cm de diámetro<sup>Rosado-de-Christenson ML 1994/Sider L 1990/Theros EG 1977/Byrd RB 1969/Shin MS 1986/Filderman AE 1986</sup>. Aunque su crecimiento suele ser rápido, no suelen cavitarse<sup>Shin MS 1986</sup>. Aparecen adenopatías mediastínicas e hiliares hasta en la tercera parte de los pacientes en el momento de la presentación y las metástasis extratorácicas precoces son habituales<sup>Filderman AE 1986/Shin MS 1986/Sider L 1990/Theros EG 1977</sup>.

Hay también otras neoplasias pulmonares menos frecuentes: tumores carcinoides, sarcomas primarios de tejidos blandos del pulmón, blastomas pulmonares y linfoma<sup>Fadlo R. Khuri 2017</sup>.

#### 1.2.4. Forma de presentación

Los pacientes con cáncer pulmonar pueden no presentar síntomas durante años, hasta que el tumor tenga expresión clínica, o sea detectado de forma casual (un CP tarda aproximadamente 8 años en alcanzar un diámetro de 3 cm)<sup>Ramón Rami Porta2017</sup>.

En el momento del diagnóstico la mayor parte de los pacientes ya presentan síntomas y signos que se deben a: 1) la propia lesión pulmonar (crecimiento tumoral local, invasión y obstrucción); 2) la diseminación tumoral intratorácica-regional a los ganglios linfáticos y las estructuras adyacentes; 3) la diseminación extratorácica-distante del proceso; o 4) síndromes paraneoplásicos<sup>Fadlo R. Khuri 2017</sup>.

Los síntomas y signos iniciales más frecuentes del CP son la tos, la molestia o el dolor torácico, la disnea, la hemoptisis, la astenia, la anorexia y la pérdida de peso<sup>Ramón Rami Porta2017</sup>. Se observa anorexia en el 30% de los pacientes aproximadamente; cansancio en un tercio de los pacientes; y anemia y fiebre en el 10-20% de los casos. Más del 80% de los pacientes presentan inicialmente tres o más síntomas o signos como consecuencia del cáncer pulmonar<sup>Fadlo R. Khuri 2017</sup>. La aparición de uno o varios de estos síntomas, en personas de riesgo (varón, mayor de 40 años, con el antecedente de una neoplasia, fumador o exfumador), particularmente si es de reciente comienzo, repetitivo o persistente, debe alertar acerca de la posible existencia de un CP<sup>Ramón Rami Porta2017</sup>.

Debido a que la mayoría de los pacientes con cáncer de pulmón sufren otros trastornos cardiopulmonares relacionados con el tabaquismo (como enfisema/enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cardiopatía isquémica y otras), estos síntomas solapados demoran en muchos casos el diagnóstico del proceso maligno subyacente<sup>Fadlo R. Khuri 2017</sup>.

Entre los síndromes paraneoplásicos asociados al cáncer de pulmón cabe destacar el síndrome de hormona antidiurética inapropiada, la hipercalcemia, la osteoartropatía hipertrófica pulmonar, el síndrome miasténico de Eaton-Lambert, y el síndrome de Cushing. La hipercalcemia es habitual en las neoplasias de histología escamosa, mientras que el síndrome de hormona antidiurética inapropiada, el síndrome miasténico de Eaton-Lambert y el síndrome de Cushing se asocian fundamentalmente al CMP<sup>Fadlo R. Khuri 2017</sup>.

El 10% de los pacientes no tiene síntoma alguno en el momento del diagnóstico<sup>Ramón Rami Porta2017</sup>. En estos pacientes, el diagnóstico suele alcanzarse, como ya hemos comentado; de forma casual mediante una radiografía de tórax obtenida por otras razones (p. ej., un estudio preoperatorio)<sup>Fadlo R. Khuri 2017</sup>. Las formas de presentación más frecuentes en una radiografía de tórax son la masa (en ocasiones, cavitada) o el nódulo pulmonar, la masa de la pared torácica, el ensanchamiento mediastínico, la atelectasia, la neumonitis obstructiva, el derrame pleural, la opacidad apical o la elevación del hemidiafragma

correspondiente. El 4% de los enfermos con un CP tienen una radiografía de tórax normal (un nódulo pulmonar no calcificado no es visible en una radiografía de tórax hasta que no tiene un diámetro mayor de 10 mm)<sup>Ramón Rami Porta2017</sup>.

### **1.3. Estado de la cuestión e hipótesis**

#### **1.3.1. NPS: alternativas diagnósticas y sus características.**

Como se ha dicho ya, el NPS es un hallazgo relativamente frecuente, que supone un reto diagnóstico importante, siendo fundamental evaluar el riesgo de malignidad. La patología que interesará descartar principalmente es el CP, cáncer con gran trascendencia epidemiológica, en el que la precocidad del diagnóstico tiene un gran impacto en la supervivencia del paciente.

La obtención de una muestra de tejido del NPS para su examen histológico, que nos proporcionaría un diagnóstico definitivo, se ve dificultada por la localización del nódulo en el interior del pulmón. Esto hace que el acceder a él requiera la utilización de técnicas invasivas, con una comorbilidad asociada nada despreciable; y un gasto económico que considerando la frecuencia del signo radiológico, sería inasumible para cualquier sistema sanitario sostenible. Se impone pues, la necesidad de llevar a cabo un cribado que seleccione aquellos casos en los que la probabilidad de diagnosticar una neoplasia mediante las pruebas histológicas sea razonablemente alta.

Dada la localización del NPS, son las pruebas de imagen las que deben servirnos para establecer si existe indicación de biopsia o no. Por las características del NPS, estas pruebas son: la radiografía de tórax, la TC y la PET-TC con <sup>18</sup>F-Fluorodesoxiglucosa (FDG). La primera es la que más NPS detectará, y permitirá identificar algunas características del nódulo que nos orienten acerca de su benignidad o malignidad. Pero en caso de ser sospechoso de malignidad, está claro que obtendremos más información sobre la morfología del nódulo por parte de la TC, por lo que en cuanto a pruebas de imagen que se basan en la capacidad de la radiación para atravesar los tejidos, nos decantaremos por la esta última. La PET-TC con FDG en cambio, utiliza las diferencias en el comportamiento metabólico de las células tumorales para caracterizar la lesión, siendo este método más sensible en lesiones lo bastante grandes para que la cantidad de radiotrazador captada sea detectable, y ofreciendo además la posibilidad de detectar otros focos de captación, que puedan traducir la presencia de enfermedad diseminada. No se debe olvidar que el fin último del diagnóstico es el de averiguar cómo tratar mejor al paciente, y la diseminación tumoral en el CP cambia totalmente el planteamiento terapéutico. De este modo, la PET-TC puede ser de utilidad más allá del simple diagnóstico de malignidad o benignidad del nódulo, sirviendo para estadificar la enfermedad neoplásica cuando esta se confirme.

### 1.3.2. Hipótesis.

La PET-TC con <sup>18</sup>F-Fluorodesoxiglucosa (FDG) es la mejor técnica para diagnosticar NPS de diámetro superior a 8mm, teniendo su utilización un gran impacto tanto en el establecimiento de un diagnóstico de malignidad o benignidad, como en la estadificación de la enfermedad neoplásica en caso de haberla, y modificando la actitud terapéutica en un porcentaje importante de casos.

## 2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO Y OBJETIVOS

Actualmente hay al menos 20 modelos de predicción de riesgo de cáncer de pulmón en nódulos pulmonares solitarios. Esto en parte refleja la variabilidad epidemiológica en poblaciones y regiones geográficas distintas, pero también muestra que se trata de un campo abierto a la investigación, como evidencia la abundancia de nuevas publicaciones acerca de esta temática. Realizando una búsqueda en PubMed con las palabras %FDG lung nodule+ vemos que ha habido un incremento continuado en el número de publicaciones, siendo máxima en los últimos 2 años (40 en 2015 y 41 en 2017), por lo que se puede considerar que existe una búsqueda de nuevas aportaciones bastante activa.

Dado que el entorno epidemiológico que más me interesa es el del territorio español, especialmente la comunidad de Cantabria; y que el estudio prospectivo se llevará a cabo en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, se han escogido como referencia una guía española (por ser la más apropiada por la ubicación de nuestro centro) y una inglesa (por la similitud en cuanto a factores de riesgo, epidemiología infecciosa, y contaminación ambiental)

La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) incluye a la FDG PET-TC en la normativa actual para el proceso diagnóstico de la patología subyacente al NPS, en el que la etiología primordial a descartar o especificar, es el cáncer pulmonar. Tanto el diagnóstico etiológico, como el tratamiento específico de los estadios de dicha patología, implican actos médico-quirúrgicos que comportan riesgos y terapias agresivas. Es por esto que la capacidad de otras técnicas menos invasivas para afinar el diagnóstico, son de máxima relevancia a la hora de evitar las comorbilidades y el dispendio de recursos sanitarios que conllevan los tratamientos no indicados, ocasionados por la imprecisión diagnóstica.

No hay una unanimidad absoluta respecto a la forma de actuación frente al NPS. En la evaluación los elementos claves son: estimación de probabilidad de malignidad, accesibilidad y experiencia con las distintas pruebas diagnósticas, y preferencias del paciente Carlos J. Álvarez Martínez 2014.

El principal objetivo de este trabajo es dar respuesta a la pregunta de cuál es el papel de la PET-TC con FDG en el diagnóstico del nódulo pulmonar solitario. Para responderla satisfactoriamente no podemos considerar solos la técnica diagnóstica y el signo radiológico.

Al no ser la PET-TC la única técnica disponible para el diagnóstico del NPS, no podemos entender su papel sin atender al que cumplen el resto de técnicas. En el ejercicio de la medicina no basta con que una prueba o un tratamiento curen al paciente o nos den una información de forma eficaz. Se debe tener siempre en cuenta la comorbilidad, el coste, y la disponibilidad de otras pruebas, y optar por la más efectiva. Por ello nos planteamos los objetivos de:

- Describir las distintas técnicas que se utilizan en el diagnóstico del NPS en la actualidad, haciendo una descripción de sus capacidades y limitaciones.

- Entender las bases del funcionamiento del PET-TC, y las características de la FDG y sus particularidades como radiotrazador.
- Saber cómo interpretar las imágenes de un estudio con FDG PET-TC.

El NPS no es una entidad uniforme, teniendo sus características una amplia variabilidad, que se traduce igualmente en la necesidad de múltiples estrategias diagnósticas, debiendo estas adecuarse a cada caso lo mejor posible. Tampoco conviene olvidar que es un signo que presenta un paciente determinado. No será igual la aproximación diagnóstica a un paciente con un índice tabáquico de 50 paquetes/año con un NPS de 3cm, cavitado y localizado en lóbulo superior, en el contexto clínico de un síndrome constitucional; que a otro con un nódulo de 5mm, sin antecedentes de riesgo ni clínica alguna. Por ello añadimos los siguientes objetivos:

- Investigar guías que establezcan un protocolo de aproximación al diagnóstico del NPS en función de las características del mismo, y del paciente.
- Determinar el papel desempeña la FDG PET-TC en los protocolos establecidos.
- Comprobar si la realidad del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) se corresponde con la información recogida en la literatura, y evaluar el impacto de la FDG PET-TC en la atención al paciente en un entorno hospitalario real.

Si bien los citados anteriormente son los objetivos que nos hemos propuesto cumplir a priori, la aparición en el curso de la investigación de otra información relevante relacionada con la PET-TC en el diagnóstico de NPS, puede hacer que se incorporen nuevos objetivos.

### 3. METODOLOGÍA

El método propuesto para conseguir nuestros objetivos consta de dos partes:

3.1. Revisión bibliográfica en PubMed y Clinical Key de la literatura médica en la que se trate el proceso diagnóstico del NPS, orientado a definir la utilidad de la PET-TC con FDG y su relevancia en el diagnóstico del mismo, en los distintos marcos que puedan darse ante el NPS, y en comparación con otras técnicas. Se pretende con ello esbozar una comparativa respecto a las demás técnicas diagnósticas, y determinar su idoneidad en el rango de situaciones a que pueda dar lugar el descubrimiento de un NPS, y el proceso diagnóstico posterior.

Los artículos que se manejarán en la búsqueda en bases de datos serán revisiones, guías, y trabajos de investigación. Nos centraremos en aquellos que aborden el problema del NPS, tanto desde el punto de vista del diagnóstico y tratamiento como del coste-efectividad de la técnica PET-TC en comparación con las demás técnicas de imagen.

Los términos de búsqueda que utilizaremos serán: lung neoplasm, lung nodule, positron emission tomography, PET/CT, 18F-FDG, FDG, solitary pulmonary nodule, nódulo pulmonar solitario, y cáncer de pulmón, con una limitación temporal de la búsqueda búsqueda a los últimos 10 años.

También se analizarán las pautas establecidas por dos guías reconocidas entre la comunidad científica: una española, la Guía de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) <sup>Carlos J. Álvarez Martínez 2014</sup>; y otra inglesa, la de la British Thoracic Society (BTS). <sup>Callister ME 2015</sup>

3.2. Estudio prospectivo observacional de la utilización y efectividad de la FDG PET-TC, en los pacientes derivados para estudio de NPS en los meses de octubre, noviembre y diciembre de 2016, al Servicio de Medicina Nuclear del HUMV, centro de referencia de la comunidad de Cantabria, con una historia de utilización de la FDG PET-TC de 12 años en su Servicio de Medicina Nuclear.

## 4. RESULTADOS DE LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

A continuación se describen las principales técnicas diagnósticas utilizadas en el proceso diagnóstico del NPS, de acuerdo a las directrices marcadas por la SEPAR y la BTS. A grandes rasgos podemos dividir las técnicas de imagen, que incluyen la radiografía de tórax, la TC y la PET-TC con FDG; y las técnicas histológicas, que darán un diagnóstico anatomopatológico del tejido del nódulo. Las primeras tienen la ventaja de ser menos invasivas y asociar menos comorbilidades, si bien no se puede decir que sean totalmente inocuas ya que radian al paciente. Las segundas proporcionan una muestra histológica del tejido, pero son más invasivas y comportan ciertos riesgos. Su uso vendrá determinado por las características tanto del NPS como del paciente en cuestión. La PET-TC aunque la hayamos mencionado como técnica de imagen, tiene la peculiaridad de que dicha imagen combina tanto información anatómica como metabólica.

### **4.1. Técnicas diagnósticas radiológicas e histológicas**

#### 4.1.1. Radiografía de tórax

Es la técnica que más NPS detecta, apareciendo estos como un hallazgo casual en placas de tórax realizadas por otro motivo. Se pueden identificar algunos datos de benignidad: patrones de calcificación difusa, central, laminada o en palomita de maíz. La aparición de este último patrón en combinación con densidad grasa intranodular es característica del hamartoma. Se debe valorar si el nódulo es de nueva aparición, y si ha crecido o permanece estable, comparando con placas anteriores<sup>Romero Peralta 2014</sup>.

#### 4.1.2. Tomografía computarizada torácica

Exploración fundamental en el estudio de NPS, ya que permite detectar otros nódulos y adenopatías mediastínicas, diagnosticar pseudonódulos (lesión extraparenquimatosas) e invasiones de la pared o el mediastino, y ayudar en la planificación de biopsia o punción de un nódulo. En algunos casos establece el diagnóstico específico de malformaciones arteriovenosa, micetoma, atelectasia redonda o hamartoma<sup>Romero Peralta 2014/ Gould MK 2013</sup>.

Su introducción obliga a hacer algunas consideraciones en la definición acerca de tamaño, número y densidad. En más del 50% de los casos aparecen pequeños nódulos adicionales que deben ser evaluados como NPS independientes. La TC detecta además nódulos subcentimétricos (8mm o menos), que tienen baja probabilidad de malignidad. Además permite una clasificación más precisa y matizada en cuanto a la densidad, dependiendo de si está presente o no la opacificación en vidrio deslustrado<sup>Romero Peralta 2014</sup>.

Algunas características observables en la TC pueden dar indicios acerca de la benignidad o malignidad de la etiología del NPS. Como principales predictores de malignidad tenemos:

- Tamaño: a mayor tamaño mayor probabilidad de malignidad.
- Calcificación asimétrica o excéntrica.

- Cavitación (aire dentro del nódulo): más probabilidad de malignidad. Más frecuente en carcinoma epidermoide.
- Localización: lóbulo superior.
- Densidad: más común el sólido, típicamente denso y homogéneo, que a su vez se divide en tamaños: <8mm (subcentimétrico) que tiene baja probabilidad de malignidad y es difícil de biopsiar, y cuyo seguimiento normalmente se hace por TCL>8mm, mayor probabilidad de malignidad, accesibles a biopsia y caracterizables con PET. En cuanto al NPS subsólido, llamaremos así a aquellos nódulos en vidrio deslustrado, o que combinan componente en vidrio deslustrado con sólido. Su estirpe más frecuente está en el espectro de los adenocarcinomas, desde hiperplasia adenomatosa atípica, adenocarcinoma in situ, adenocarcinoma mínimamente invasivo, o invasivo cuando hay componente sólido (especialmente los de crecimiento lepidico y mucinoso).
- Crecimiento: se evalúa comparando con estudios previos. Es criterio de benignidad la ausencia de crecimiento durante 2 años en NPS sólidos, o 3 años en subsólidos<sup>Romero Peralta 2014</sup>.

Como principales predictores de benignidad tendremos:

- Calcificación difusa, central, laminada o en palomita de maíz<sup>David R. Baldwin 2016</sup>.
- Localización perifisural: Los nódulos perifisurales y con patrón de calcificación de benignidad pueden ser excluidos de investigaciones más en profundidad, aunque se recomienda precaución con nódulos perifisurales con características atípicas o mayor tamaño (>10mm), especialmente en presencia de cánceres no pulmonares ya conocidos (estos casos requieren la opinión de un radiólogo experto). Los nódulos perifisurales se corresponden histológicamente con nodos linfáticos intrapulmonares y pueden agrandarse a pesar de ser benignos<sup>de Hoop B 2012</sup>.
- Estabilidad radiológica más de 24 meses, que implica un tiempo de duplicación mayor de 730 días. En los nódulos subsólidos cambia, siendo el tiempo de observación sin crecimiento de 3 años<sup>Ost DE 2012/Gould MK 2013/Patel VK 2013/Naidich DP 2013</sup>.

El estudio del realce o captación de contraste ha demostrado una sensibilidad (S) del 98% para malignidad, con punto de corte de 15 unidades Hounsfield (UH) de incremento, y especificidad (E) de 58%<sup>Swensen SJ 2000</sup>, aplicable a NPS>8mm, esféricos, homogéneos, sin grasa, calcio, cavitación ni necrosis. Esto indica su posible utilidad en centros con experiencia en la técnica, pero con la introducción del PET no se ha generalizado<sup>Patel VK 2013</sup>.

En cuanto al método empleado para medir el nódulo, tradicionalmente se medía el mayor diámetro transversal del mismo, pero en los últimos años el análisis volumétrico (calculado manualmente, o de forma automática/semiautomática) se ha mostrado superior en la determinación del crecimiento del nódulo<sup>Revel MP 2004/Korst RJ 2014/Ko JP 2012/Revel MP 2006</sup>, reduciendo el tiempo requerido entre la realización de dos TC para detectar crecimiento, especialmente en nódulos de 5 a 6mm<sup>Hasegawa M 2000/Winer-Muram HT 2002/Henschke CI 2012</sup>.

### 4.1.3. Estudio citohistológico del nódulo pulmonar solitario

Se usa la biopsia no quirúrgica, además de otras técnicas que no son de imagen (algunos biomarcadores han mostrado resultados tempranos interesantes, pero se han recomendado estudios posteriores para validar su utilidad<sup>Shen J 2014/Higgins G 2012</sup>) cuando hay suficiente incertidumbre acerca del diagnóstico como para no permitir un tratamiento definitivo<sup>David R. Baldwin 2016</sup>.

### Punción transtorácica con aguja guiada por TC, radioscopia o ecografía

Es la técnica de biopsia mínimamente invasiva preferida<sup>David R. Baldwin</sup>. Se utiliza en lesiones periféricas. La S es del 86%, y desciende a 70-82% en nódulos <15mm. La E es de 99% (IC 98-99%), menor en enfermedad benigna<sup>Lacasse Y 1999</sup> y nódulos menores de 15mm<sup>Gould MK 2013/Ng YL 2008</sup>. Los inconvenientes que presenta son neumotórax (15%), necesidad de drenaje (7%)<sup>Gould MK 2013/Lacasse Y 1999/Wiener RS 2011</sup> y hemorragias<sup>S. Romero Peralta 2014</sup>. Las contraindicaciones son: mala colaboración, función respiratoria muy deficiente, pulmón único, diátesis hemorrágica, enfisema o bullas extensas en la proximidad del nódulo. En un 4-50% de casos da resultados no diagnósticos, y tiene un 20% de falsos negativos (FN)<sup>Gould MK 2013</sup>. En los casos con probabilidad de malignidad (PM) alta, la tasa de verdaderos positivos (VP) es igual a la de FN, por lo que no es útil para descartar neoplasia<sup>Gould MK 2013</sup>. La PM pretest previa a la biopsia percutánea se modifica si el resultado de la misma es negativo, siendo el grupo de probabilidad intermedia donde más influencia tiene esta técnica. Cuando la primera biopsia es indeterminada, la realización de biopsias repetidas generalmente aporta un diagnóstico<sup>Fontaine-Delaruelle C 2015</sup>. Las variables que se asocian con mejor rendimiento de la biopsia guiada por TC son tamaño del nódulo<sup>Wallace MJ 2002</sup>, morfología<sup>De Filippo M 2013</sup>, longitud del trayecto de la aguja, uso de tomografía computarizada de haz cónico con brazo C<sup>Choi JW 2012</sup>, reconstrucción multiplanar<sup>Ohno Y 2004</sup>, y valoración citológica inmediata<sup>Santambrogio L 1997</sup>. En la guía de la BTS se recomienda específicamente repetir el procedimiento cuando el resultado no sea concluyente la primera vez<sup>David R. Baldwin</sup>.

### Fibrobroncoscopia (FB) y técnicas asociadas

La broncoscopia estándar tiene un rendimiento muy bajo, pero se puede aumentar con técnicas de guiado<sup>David R. Baldwin 2016</sup> (fluoroscopia, ultrasonografía endobronquial radial, y la navegación electromagnética en broncoscopia<sup>Baaklini WA 2000</sup>, especialmente en presencia de un signo bronquial en TC<sup>David R. Baldwin 2016</sup>). La rentabilidad diagnóstica varía en distintas series, de 20-80%, siendo mayor en nódulos de localización central, mayor tamaño (mayores de 20mm) y con broncograma aéreo<sup>Ost DE 2012/Botana-Rial M 2010</sup>. Además permite revisión endobronquial antes de planificar la cirugía<sup>Schwarz C 2013</sup>. Los riesgos que presenta son: neumotórax (2%)<sup>Ost DE 2012</sup>, hemoptisis o hematomas (menor frecuencia)<sup>Carlos J. Álvarez Martínez 2014</sup>. Tiene menor rentabilidad que la punción-aspiración con aguja fina (PAAF)<sup>Schwarz C 2013</sup>, pero también menor tasa de neumotórax. Actualmente se están evaluando broncoscopios ultrafinos, vainas-guía, ecobroncoscopia radial, broncoscopia con navegación electromagnética y broncoscopia con navegación virtual, técnicas que permiten guiar la pinza hasta el nódulo y mejorar el rendimiento<sup>Gould MK 2013/Wang Memoli JS 2012</sup>. Hay que tener en cuenta sin embargo que la navegación electromagnética, y en menor medida la ultrasonografía radial

llevan más tiempo, y no están tan ampliamente disponibles como la biopsia percutánea<sup>David R. Baldwin 2016</sup>.

### Videotoracoscopia y toracotomía

Es la técnica gold estándar para el diagnóstico de malignidad de NPS, y a su vez tratamiento definitivo para la mayoría de ellos, ya que permite reseca el nódulo<sup>S. Romero Peralta 2014</sup>. Se lleva a cabo en dos situaciones: cuando la sospecha de malignidad se mantiene alta a pesar de una biopsia preoperatoria benigna o indeterminada; y cuando el riesgo de malignidad de un nódulo se considere suficientemente alto para merecer la opción de una resección sin intentar la biopsia preoperatoria<sup>David R. Baldwin 2016</sup>.

Si los nódulos son pequeños o profundos puede hacerse un marcado previo con punción transtorácica dirigida con TC e introducción de un colorante o arpón metálico<sup>Carlos J. Álvarez Martínez 2014</sup>. Indicada en pacientes con alta PM cuando la biopsia transtorácica no es concluyente<sup>S. Romero Peralta 2014</sup>. Tiene mayor precisión diagnóstica (97%) que la biopsia guiada por TC<sup>Mitruka S 1995</sup>. La tasa de resección de lesión benigna depende de forma crítica de la prevalencia de malignidad en la población, y de la evaluación preoperatoria de PM<sup>David R. Baldwin 2016</sup>. Las tasas de resección de lesión benigna en series de casos de NPS indeterminados varían ampliamente de 12-86%<sup>Cardillo G 2003</sup>. Las series quirúrgicas no tienen por qué reflejar de forma absoluta la realidad actual del nódulo pulmonar solitario, pero un estudio reciente publicado en Reino Unido, realizado adoptando un protocolo similar al de la BTS, muestra una tasa de resección de benignidad de sólo el 10%<sup>Field JK 2016</sup>. El rendimiento diagnóstico de la videotoracoscopia es semejante a la toracotomía, con menor morbilidad, y sin apenas mortalidad (<1%)<sup>Gould MK 2013</sup>. Si el NPS es un CP, en tanto la situación clínica del enfermo lo permita está indicada la resección anatómica (lobectomía generalmente) y disección ganglionar mediastínica<sup>Gould MK 2013/Falcoz PE 2013/Sanchez de Cos J 2011</sup>.

Las recomendaciones claves de la BTS aquí van a ser:

- Se recomienda biopsia percutánea cuando el resultado vaya a suponer diferencias en el plan de manejo.
- Considerar el uso de otras técnicas de imagen, como el brazo en C con haz cónico, y la reconstrucción multiplanar para mejorar la exactitud diagnóstica.
- Interpretar las biopsias negativas de tejido pulmonar en el contexto de la probabilidad de malignidad pretest.
- Considerar repetir las biopsias percutáneas cuando la probabilidad de malignidad sea alta<sup>David R. Baldwin 2016</sup>.

## **4.2. Tomografía de emisión de positrones con FDG**

### 4.2.1. Bases físicas y fisiológicas

La PET es una técnica tomográfica que permite visualizar no sólo la morfología de las lesiones sospechosas, sino también su metabolismo, en contraste con las técnicas de imagen convencionales<sup>Lucyna Opoka 2014</sup>.

La técnica consiste en la introducción en el cuerpo de un radiotrazador que disminuye su radioactividad mediante la emisión de positrones. El positrón, después de la emisión, recorre dentro del organismo una corta distancia que depende de su energía y experimenta después un proceso de aniquilación, para producir dos fotones de 511 keV a casi 180°. Estos dos fotones son captados por dos detectores enfrentados. Cuando los detectores captan la llegada de dos fotones dentro de un intervalo de tiempo breve entre sí, se registra un suceso de desintegración por aniquilación de positrones. Este suceso de detección conjunta se denomina coincidencia<sup>Faulhaber, Peter F 2011</sup>.

Los primeros aparatos consistían en dos detectores opuestos en modo estático, añadiendo más tarde los sistemas la rotación de los detectores. Los sistemas de PET modernos tienen un anillo completo de detectores<sup>Faulhaber, Peter F 2011</sup>. Además, actualmente el uso de aparatos de PET exclusivos ha sido sustituido por equipos híbridos que combinan PET con TC, empleando esta para realizar las medidas de corrección de atenuación y para la localización anatómica de los hallazgos, subsanando las limitaciones que suponía la falta de delimitación anatómica de la imagen PET<sup>Antonio Maldonado 2007/Faulhaber, Peter F 2011</sup>. Estos equipos reducen el tiempo de exploración y mejoran en gran medida la precisión estadística de la corrección<sup>Faulhaber, Peter F 2011</sup>.

En los últimos años hemos asistido a una importante evolución en la instrumentación PET con el desarrollo de la Gated PET (4D), la técnica de time of flight (TOF) y la PET-RM.

Los movimientos respiratorios reducen la sensibilidad de la PET a la hora de detectar lesiones pulmonares. La PET-TC sincronizada con el movimiento respiratorio, o GATED PET o PET en 4D, puede salvar ese inconveniente<sup>A.M. García Vicente 2009</sup>. Las lesiones se mueven en todos los ejes, especialmente el craneocaudal, variando este desplazamiento entre distintas regiones, siendo máximo en fase inspiratoria en bases pulmonares<sup>Goerres GW 2002/Seppenwoolde Y 2002/Plathow C 2004/Bundschuh RA 2007</sup>. En la imagen PET de una lesión pulmonar este movimiento ocasiona, además de una distorsión en su morfología con una peor definición de contornos, una disminución en la actividad de FDG detectada, pudiendo limitar su sensibilidad en la detección lesional<sup>Osman MM 2003</sup>. Este efecto es más importante cuanto menor sea el nódulo<sup>Pevsner A 2005</sup>. Además, el movimiento respiratorio ejerce acción sobre la TC empleada en la corrección de atenuación (CA) y en el corregistro de las imágenes PET. Esta falta de coincidencia espacial puede ocasionar una infravaloración de la actividad metabólica de hasta un 30-50%<sup>Erdi Y 2004/Pao T 2005</sup>. Algunos autores se han planteado investigar nuevos umbrales en lesiones infracentimétricas<sup>Nehmeh SA 2002/Bryant AS 2006</sup>. El sistema de sincronización respiratoria (GATED PET o PET en 4D) se ha desarrollado con el fin de evitar los efectos adversos del movimiento respiratorio sobre la exploración PET-TC, basándose en el sistema introducido en la década de los 90 para aumentar la precisión de la radioterapia evitando la radiación a tejido sano. Se basa en la adquisición de imágenes sincronizadas en la respiración a lo largo de muchos ciclos de movimiento, y divide estos ciclos en periodos de tiempo iguales, en los cuales se genera una imagen (PET y TC). De este modo se mejora la detectabilidad metabólica de las lesiones pulmonares de pequeño tamaño<sup>A.M. García Vicente 2009</sup>.

Por otro lado, la técnica TOF mide la diferencia de tiempo entre la detección de los 2 fotones en coincidencia, permitiendo estimar con mejor precisión la localización de la aniquilación<sup>Martí-Climent 2013</sup>.

La próxima frontera de la imagen multimodal pasa por la implantación de equipos híbridos PET-RM, aún limitada a unos pocos centros, que supone nuevas vías de investigación en la imagen funcional y anatómica. La resolución de contraste de la RM es mayor que la del TC, reduciendo la exposición global a la radiación<sup>Riola-Parada C 2016</sup>. De forma general, estos nuevos equipos (PET-RM) son mejores que la PET-TC en los casos en los que la RM es mejor que la TC convencional<sup>Luis LaPeña Gutierrez 2017</sup>.

La FDG es un radiotrazador muy útil en múltiples enfermedades oncológicas, siendo hoy el principal radiofármaco utilizado para la PET clínica en oncología. Según las observaciones de Otto Warburg, las células neoplásicas presentan un incremento de la glucólisis<sup>Warburg O 1956</sup>, con una mayor difusión pasiva facilitada y mayor actividad de la hexoquinasa, que fosforila la FDG a FDG-6- fosfato. Esta molécula no continúa el proceso de degradación a través del mecanismo glucolítico, y tampoco puede volver a difundir al exterior, quedando retenida en el interior de la célula. La representación de la distribución de FDG por imagen mediante el empleo de PET es la base de la estadificación de las enfermedades oncológicas<sup>Faulhaber, Peter F 2011</sup>.

#### 4.2.2. Distribución de la FDG

La interpretación precisa de los estudios de imagen con FDG PET-TC requiere un conocimiento de la variación normal de los patrones de distribución, y de los factores que los afectan. Se han llevado a cabo estudios sobre dosimetría que documentasen la distribución corporal total de FDG, algunos de ellos mediante medición directa de los órganos de origen con PET<sup>Jones 1982/Mejia 1991/Hays 2002</sup>. Los órganos con el porcentaje más elevado de actividad inyectada en 1 hora son el encéfalo (6,9%), el hígado, el corazón, la médula ósea roja y los riñones, distribuyéndose por el resto del cuerpo una dosis aproximada del 70%. Esta biodistribución puede verse afectada por varios estados de nutrición y niveles de actividad previos a la administración del radiotrazador<sup>Peter F 2011</sup>. La captación comparada de FDG entre pacientes en ayunas y pacientes sometidos a una carga de glucosa previa muestra una disminución de la calidad de imagen en los últimos, en los que la captación tumoral se ve disminuida, y aumentada la muscular<sup>Lindholm 1993</sup>. Esto hace que las exploraciones deban realizarse en ayunas, con reposo previo, y llevar a cabo una medición de la glucemia antes de la realización de la prueba, siendo una opción reprogramar el estudio si la glucemia del paciente es superior a 150-200mg/dl<sup>Delbeke D 2006/ Diederichs CG 1998</sup>.

#### 4.2.3. Valoración de las imágenes

La valoración de las imágenes PET/TC se puede realizar tanto de forma visual cualitativa directa como cuantificada.

La utilización de PET fue aprobada por parte de los Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS) por primera vez en 1998, para la valoración del NPS.  
<sup>Faulhaber, Peter F 2011</sup> En el Duke University Medical Center se desarrolló una medida

semicuantitativa que permitiera distinguir entre las lesiones captantes de FDG en función de su benignidad o malignidad, que se denominó *cociente de captación estándar* (SUR, *standard uptake ratio*), definido como la actividad máxima de la lesión/dosis inyectada/peso corporal. Una distribución uniforme, es decir, con actividad no concentrada, da un valor de 1. El grupo del Duke University Medical Center estableció el valor de corte para distinguir malignidad en un SUR de 2,5. Esta medida acabaría por denominarse *valor de captación estándar* (SUV, *standard uptake value*)<sup>Patz EF Jr 1993/ Faulhaber, Peter F 2011</sup>. Actualmente no hay un valor estándar que establezca de modo definitivo la positividad de una PET. La SUV de 2,5 g/mL se ha utilizado para diferenciar los tumores malignos de los benignos. Sin embargo, los tumores de bajo grado, como el adenocarcinoma bronquioloalveolar y el tumor carcinoide, pueden tener un SUV menor de 2,5 g/mL (falsos negativos), mientras que lesiones inflamatorias o infecciosas pueden tener un SUV mayor de 2,5 g/mL (falsos positivos)<sup>Ramón Rami Porta2017</sup>. Además la SUV dependerá de muchos factores, como la masa corporal (teniendo que considerar la cantidad de tejido adiposo, que acumula menos marcador<sup>Zasadny K 1993/Kim C 1996</sup>), glucemia, (la hiperglucemia puede aumentar la captación de trazador<sup>Lindholm 1993/Langen K 1993</sup>), el lapso temporal entre la administración de trazador y el estudio<sup>Hamberg L 1994/ Zielonka T 1998</sup>, y el tamaño de la lesión<sup>Menda Y 2001/Cremerius U 2009</sup>. Debido a estas limitaciones es importante tomar en consideración tanto la  $SUV_{max}$  como la morfología de la lesión en la tomografía<sup>Lucyna Opoka 2014</sup>. Una forma de discriminar en casos en los que las medidas semicuantitativas  $SUV_{max}$  estén en valores alrededor del límite para considerar etiología maligna, y para diferenciar tejido tumoral o inflamatorio, es la técnica de Dual Time Point. Esta consiste en la adquisición de imágenes en una segunda fase, a las 2 horas después de inyectar el radiotrazador. El tejido tumoral seguirá captando glucosa, aumentando su captación en un 10% al menos<sup>J.L. Pou Uchaa 2012</sup>.

La ausencia relativa de especificidad de la FDG plantea dificultades para diferenciar el cáncer de la infección y la inflamación. Además, como acabamos de comentar, no todos los tumores muestran avidéz por la FDG. Ya que la PET es una técnica en la que el origen de la señal que detectan los equipos procede del radiotrazador, las mejoras en la instrumentación no anulan las deficiencias atribuidas a los déficits del radiofármaco. Estas limitaciones conocidas de la FDG como agente inespecífico para los estudios de imagen tumoral impulsan el que se sigan buscando radiotrazadores más específicos que evalúen procesos metabólicos y fisiopatológicos diferentes. Entre los posibles objetivos de estos agentes se encuentra la síntesis de aminoácidos y proteínas, la proliferación celular, la síntesis de lípidos, la densidad de receptores, la fracción hipóxica, la apoptosis y la terapia génica<sup>Faulhaber, Peter F 2011</sup>.

### **4.3. Protocolos diagnósticos para el NPS**

Se han estudiado las guías para la evaluación del NPS de la SEPAR y la BTS para establecer unas pautas de actuación actualizadas. En general, las indicaciones de la PET-TC con FDG abarcan el estudio de la naturaleza (benigna o maligna) de los nódulos mayores de 8mm con una PM intermedia, con el fin de reasignarlos a otro de los grupos establecidos de acuerdo a su PM; y para el estadiaje de la enfermedad en casos en los que se confirme una neoplasia, lo cual afecta directamente a su pronóstico y a la actitud terapéutica.

#### **4.3.1. Evaluación secuencial del NPS**

En pacientes en los que se detecta la presencia de un NPS, el primer paso es llevar a cabo una valoración que incluirá TC torácica con cortes finos, salvo en casos en los que haya constancia de estabilidad radiológica mayor de 2 años o calcificación benigna. La TC con cortes finos es capaz de detectar adenopatías mediastínicas, pseudonódulos (lesiones extraparenquimatosas) y nódulos milimétricos y subsólidos (incluyen tanto nódulos en vidrio deslustrado como parcialmente sólidos, que combinan componente en vidrio deslustrado con sólido)<sup>Gould MK 2013</sup>, que se manejan de forma diferente. Esto nos llevará a separar a los pacientes en grupos. Son considerados grupos especiales aquellos pacientes con neoplasia extrapulmonar o muy alto riesgo quirúrgico, requiriendo manejo individualizado; así como los que tienen NPS <8mm y NPS subsólido, para los que hay recomendaciones específicas<sup>Carlos J. Álvarez Martínez 2014</sup>.

El objetivo del estudio del NPS es diagnosticar y tratar NPS que representen enfermedades activas, en particular CP, que en estadio precoz tiene supervivencia de 70-80% a 5 años<sup>Sanchez de Cos J 2011</sup>; y evitar los costes y riesgos de procedimientos a pacientes con otras lesiones<sup>Carlos J. Álvarez Martínez 2014</sup>.

La BTS establece unas recomendaciones generales, referidas a continuación:

- No se recomienda seguimiento u otro tipo de tratamiento a pacientes con nódulos perifisurales o subpleurales (homogéneos, regulares y sólidos, lentiformes o triangulares, con menos de 10mm y a menos de 1cm de cisuras o pleura).
- Considerar el seguimiento de nodos linfáticos pulmonares más grandes, especialmente ante la presencia de cáncer primario extrapulmonar.
- No se aconseja seguimiento en pacientes con nódulos menores de 5mm.
- Realizar seguimiento por TC a pacientes con nódulos de 5-8mm.
- Usar el modelo Brockock para evaluar el riesgo de nódulos >8mm.
- Ofrecer PET-TC a pacientes con riesgo de malignidad mayor de 10% cuando el tamaño del nódulo sea superior al umbral de detección de la PET-TC<sup>David R. Baldwin 2016</sup>.

#### **4.3.2. Grupos de pacientes y su manejo**

##### **Pacientes con situaciones especiales**

- Neoplasia previa o sincrónica: la probabilidad de malignidad estará muy aumentada <sup>Patel VK 2013/Mery CM 2004</sup>, pero en nódulos subcentimétricos hasta un

tercio son benignos, por lo que se debe confirmar histológicamente el diagnóstico antes de negar tratamientos curativos<sup>Gould MK 2013/Mery CM 2004</sup>.

- Pacientes inmunosuprimidos: requieren un estudio individualizado. Se prefiere punción o biopsia<sup>Wingard JR 2012</sup>.
- Pacientes inoperables: estudio limitado. El estudio histológico estará indicado cuando haya alta PM o positividad en PET para orientar tratamiento radio/quimioterápico<sup>Carlos J. Álvarez Martínez 2014</sup>.

### Nódulo pulmonar solitario mayor de 8mm.

#### *Recomendaciones de la SEPAR*

Los mayores de 8mm se clasifican según probabilidad de malignidad en: baja (<5%), intermedia (5-65%), y alta (>65%)<sup>Ost DE 2012 /Gould MK 2013/Gould MK 2007/Patel VK 2013</sup>.

- **Probabilidad de malignidad baja (PM<5%)**<sup>Gould MK 2013/Patel VK 2013</sup>: aquellos nódulos de pequeño tamaño (<10-15mm), con bordes netos, pacientes menores de 40 años, con baja carga tabáquica, sin malignidad extrapulmonar<sup>Gould MK 2013/Swensen SJ 1997 /Gould MK 2007/Álvarez-Martínez CJ 2000/Patel VK 2013/Schultz EM 2008</sup>. En este grupo se recomienda observación radiológica<sup>Gould MK 2013/Patel VK 2013</sup>. También para NPS de PM intermedia con PET-TC negativo, o con estudio por PAAF de benignidad<sup>Gould MK 2013</sup>.
- **Probabilidad de malignidad intermedia (PM 5-65%)**<sup>Gould MK 2013/Swensen SJ 1997 /Gould MK 2007/Álvarez-Martínez CJ 2000/Patel VK 2013/Schultz EM 2008</sup>: se recomienda PET-TC por ser poco invasiva, de bajo riesgo y alto poder de discriminación. Aquí la PET-TC sirve para reclasificar el nódulo en probabilidad de malignidad alta o baja<sup>Gould MK 2013/Patel VK 2013</sup>. La alternativa es la PAAF guiada por TC, o FB guiada por radioscopia, ecoendoscopia, navegación electromagnética o virtual<sup>Carlos J. Álvarez Martínez 2014</sup>. La biopsia es especialmente recomendable cuando hay discordancia entre imagen y clínica, sospecha de patología con tratamiento específico, o aversión a la cirugía<sup>Gould MK 2013</sup>. En caso de ser negativa sólo se indica repetirla si la PM es alta y la cirugía requiere diagnóstico previo o está contraindicada. Si el resultado es finalmente negativo se indicaría PET-TC, o si no está disponible, seguimiento con TC<sup>Carlos J. Álvarez Martínez 2014</sup>.
- **Probabilidad de malignidad alta (PM>65%)**: cuando hay antecedentes de tabaquismo, edad mayor de 50 años, características radiológicas de malignidad (bordes espiculados, nódulos parcialmente sólidos mayores de 15mm, densidad heterogénea, aumento de tamaño o cambio de forma, citología o biopsia pulmonar sospechosa de malignidad, o positividad en PET-TC)<sup>Gould MK 2013/Swensen SJ 1997 /Gould MK 2007/Álvarez-Martínez CJ 2000/Patel VK 2013/Schultz EM 2008</sup>. Al haber excluido pacientes con patología tumoral previa, la mayoría serán cánceres de pulmón. En este caso se indica la PET-TC como método de estadificación<sup>Gould MK 2013/Lim E 2010/Silvestri GA 2013</sup>. El diagnóstico histológico previo a la cirugía se lleva a cabo mediante FB y biopsia transbronquial (permite evaluación previa de árbol bronquial) o mediante PAAF. Un resultado negativo no permite obviar la resección del NPS, ya que la PM no se reduce lo bastante. Aun así, la valoración con FB es una práctica habitual, a pesar de no estar estudiado si es eficaz realizar este estudio una vez

estadificado como estadio clínico I o II con TC o PET-TC, siendo pacientes operables<sup>Carlos J. Álvarez Martínez 2014</sup>. En el caso de que la PET-TC mostrase captaciones medistínicas o extratorácicas sugestivas de metástasis se estudiaría previamente a una cirugía de resección<sup>Lim E 2010/Silvestri 2013</sup>. Si la PET-TC es negativa sigue habiendo que hacer resección mediante toracoscopia, pero el pronóstico mejoraría, reduciéndose la probabilidad de diseminación (puede servir para ayudar al paciente en la toma de decisiones a la hora de negativo)<sup>Patel VK 2013/Patel VK 2013 (110)</sup>.

### *Recomendaciones de la BTS:*

Para nódulos mayores de 300mm<sup>3</sup> se recomiendan 2 modelos específicos de predicción de riesgo:

- Brock University (PM<10%): tiene mayor exactitud para predecir malignidad sin usar PET-TC, es la más precisa para nódulos pequeños<sup>David R. Baldwin 2016</sup>. Los pacientes con probabilidad de malignidad menor del 10%, se derivan al grupo de seguimiento por TC, y aquellos con mayor riesgo van al PET-TC, lo que permite reasignar su nivel de riesgo utilizando el modelo de<sup>Herder GJ 2005</sup>. Es el único modelo multivariable que considera la posibilidad de aparición de múltiples nódulos<sup>McWilliams A 2013</sup>, que tienen un pequeño efecto negativo en la probabilidad de malignidad de cualquier nódulo NPS<sup>David R. Baldwin 2016</sup>.
- Modelo Herder (PM>10%): utiliza los hallazgos de la exploración mediante FDG PET-TC<sup>Herder Herder GJ 2005</sup>, habiendo demostrado la mayor precisión en población de Reino Unido<sup>Al Ameri MN 2013</sup>. La captación de FDG se clasifica en no capta/leve/moderado/intenso.

El manejo es a partir de entonces derivado según el riesgo:

- <10% vigilancia por TC.
- 10-70% biopsia guiada por imagen, pudiéndose considerar también seguimiento con TC o biopsia excisional según el riesgo individual y las preferencias del paciente.
- >70% excisión o tratamiento no quirúrgico<sup>David R. Baldwin 2016</sup>.

### *Nódulo pulmonar solitario menor de 8mm*

Su prevalencia es alta en estudios de TC, y su PM baja, excepto en situaciones en que exista un tumor previo o sincrónico<sup>Gould MK 2013/MacMahon H 2005</sup>. El acceso a las técnicas de biopsia es difícil, y el PET-TC y la TC dinámica tienen muy baja sensibilidad<sup>Gould MK 2013/MacMahon H 2005</sup>. Se recomienda pauta de observación, con TC de baja radiación, sin contraste<sup>MacMahon H 2005</sup>. Una serie de estudios han demostrado que la medida volumétrica es superior a la bidimensional tanto en reproducibilidad como en sensibilidad para detectar crecimiento del nódulo<sup>Revel MP 2004/ Ko JP 2012</sup>.

La BTS recomienda seguimiento a partir de un umbral de 5 mm o 80 mm<sup>3</sup><sup>David R. Baldwin 2016</sup>, ya que el estudio NELSON de Horeweg et al, mostró que los nódulos con menos de 5 mm de diámetro máximo o 10mm<sup>3</sup> de volumen, no se asocian

a un incremento significativo del riesgo de desarrollar de cáncer de pulmón en los 2 años siguientes, por lo que no requerirían seguimiento por TC <sup>Horeweg N 2014</sup> (la BTS fija el límite en 80 mm<sup>3</sup> por las variaciones de los distintos dispositivos de medida). Esto llevará a que unos pocos pacientes con nódulos malignos no reciban seguimiento (<0,5%), pero este no sería coste-efectivo, pudiendo anularse cualquier beneficio obtenido debido a la exposición continuada a radiación <sup>David R. Baldwin 2016</sup>. LA BTS recomienda precaución a la hora de descartar el seguimiento en pacientes si tienen antecedentes de cáncer <sup>David R. Baldwin 2016</sup>, y la SEPAR condiciona este abandono de seguimiento a la ausencia de tabaquismo o factores de riesgo de cáncer, recomendando control mediante TC en 12 meses si estos están presentes <sup>Carlos J. Álvarez Martínez</sup>.

El estudio NELSON también muestra que en pacientes con nódulos de 5 a 8mm de diámetro, o 100 a 300 mm<sup>3</sup> de volumen, el riesgo de cáncer es del 1% (2,4% en los dos años siguientes) subiendo a 9.7% (16.9% en los dos años siguientes) en los de 300 mm<sup>3</sup> o más <sup>Horeweg N 2014</sup>. Esto se refleja en la recomendación del algoritmo de realizar vigilancia por TC en nódulos de menos de 8mm (o <300mm<sup>3</sup>) <sup>David R. Baldwin 2016</sup>. Para aquellos nódulos comprendidos entre los 5 y 8mm de diámetro la SEPAR propone la división en dos grupos, de 5 a 6, y 7 a 8mm, con uno a tres seguimientos por TC en un tiempo que va desde los 3 a los 24 meses según el tamaño del nódulo y las características del paciente <sup>Carlos J. Álvarez Martínez</sup>. La BTS remite todos los nódulos de 5 a 8mm (o 80 a 300mm<sup>3</sup>) a una asignación de riesgo establecida según el modelo de Brock <sup>David R. Baldwin 2016</sup>. En caso de emplearse volumetría automatizada, un intervalo de 3 meses en la realización del TC puede detectar crecimiento eficazmente, definido como un incremento de volumen mayor de 25% <sup>Ko JP 2012/Kostis WJ 2004/Xu DM 2009/Zhao YR 2014</sup>. La precisión en la detección disminuye con el tamaño del nódulo, de modo que si se usan medidas de diámetro, en nódulos de 5 a 6mm el intervalo debe ser de 12 meses según la BTS <sup>David R. Baldwin 2016</sup>, acortado a 6 según la SEPAR en caso de tabaquismo o factores de riesgo de cáncer <sup>Carlos J. Álvarez Martínez</sup>. Otra ventaja de realizar el TC a los 3 meses, es que la mayoría de los NPS que se resuelven espontáneamente lo hacen en un período de 3 meses <sup>Zhao YR 2014</sup>.

### Nódulo pulmonar subsólido

Determinar el carácter subsólido requiere cortes finos (<1mm). Los nódulos sólidos de menos de 5mm pueden aparentar ser en patrón vidrio deslustrado <sup>Gould MK 2013 Naidich DP 2013</sup>. Son poco accesibles a punción o biopsia, y su PM es relativamente alta (15% vidrio deslustrado, 50% nódulo mixto <sup>Naidich DP 2013</sup>). Además es difícil establecer cambios en el tamaño, a lo que se añade que las lesiones con este patrón acostumbran a ser indolentes durante largo tiempo (período de seguimiento de 3 años mínimo) <sup>Naidich DP 2013</sup>. No se recomienda la PET-TC en la caracterización del nódulo subsólido, aunque la sensibilidad, especificidad y precisión de FDG PET-TC es mayor para el nódulo parcialmente sólido <sup>Veronesi G 2007</sup>, en el que además el tamaño del componente sólido es un predictor independiente de metastatización a nodo linfático <sup>Ichinose J 2014</sup>. Tienen mayor probabilidad de ser malignos, pero también una tasa de crecimiento menor <sup>Naidich DP 2013</sup> y una mejor prognosis <sup>Kobayashi Y 2014 Lee SW 2013 Takahashi S 2012</sup>.

### 4.3.3. Estimación de la probabilidad de malignidad

La evaluación del riesgo de malignidad es considerada como esencial para el manejo guiado de los pacientes con NPS, favoreciendo una aproximación menos invasiva cuando el riesgo es menor o viceversa<sup>David R. Baldwin 2016</sup>. Existen una serie de factores que orientarán más a una etiología benigna o maligna:

- Factores más fuertemente asociados a malignidad: tamaño, bordes, densidad, edad del paciente, dosis acumulada de tabaco, existencia de otra neoplasia, detección de crecimiento<sup>Gould MK 2013/Patel VK 2013/MacMahon H 2005/McWilliams A 2013/Mery CM 2004/Swensen SJ 1997/Gould MK 2007/Álvarez-Martínez CJ 2000</sup>. Otros factores de riesgo a tener en cuenta serán historia familiar de cáncer, sexo femenino, enfisema y exposición al asbesto<sup>Romero Peralta 2014</sup>.
- Factores más fuertemente asociados a benignidad: calcificación central, laminar o total<sup>Gould MK 2013/Patel VK 2013</sup>, estabilidad radiológica de más de 24 meses (tiempo de duplicación mayor de 730 días no válido para nódulos subsólidos, en los que la observación se extiende a 3 años mínimo)<sup>Ost DE 2012/Gould MK 2013/Patel VK 2013/Naidich DP 2013</sup>.

Las opciones para estimar la PM son<sup>McWilliams A 2013 Swensen SJ 1997 Gould MK 2007 Álvarez-Martínez CJ 2000 Patel VK 2013 Herder GJ 2005 Schultz EM 2008</sup>.

- Intuitiva: la mayoría de los clínicos.
- Modelos y reglas de clasificación.
- Calculadoras (accesibles vía web o descargables para teléfono móvil) .

El resultado de la estimación orientará el proceso diagnóstico posterior<sup>Ost DE 2012 Gould MK 2013 Patel VK 2013</sup>. Es necesario valorar también riesgos y beneficios esperables del tratamiento, con un umbral de PM para observación y otro para cirugía. También se tendrán en cuenta la actitud y preferencias del paciente<sup>Ost DE 2012</sup>.

### 4.3.4. Vigilancia del NPS

El principal objetivo de la vigilancia es usar cálculos del crecimiento del nódulo para distinguir si es benigno o maligno. El tamaño del nódulo se ha determinado clásicamente midiendo el diámetro transversal mayor. El tiempo de duplicación de volumen (TDV) se puede estimar mediante la diferencia entre el tamaño a su detección, el valorado en un TC de seguimiento, y el intervalo de tiempo entre los dos escaners, usando un modelo simple de crecimiento exponencial que asuma un crecimiento uniforme tridimensional del tumor<sup>David R. Baldwin 2016</sup>. En los últimos 15 años, se ha ido implementando como una mejor opción y herramienta para valorar el crecimiento del nódulo el análisis volumétrico (ya sea manual, semi o auto)<sup>Revel MP 2004 Revel MP 2006 Korst RJ 2014 Ko JP 2012</sup>. Además del crecimiento en tamaño, también se evalúan cambios de otros parámetros:

- Medición de masa: en un estudio de De Hoop et al es la que muestra la menor variabilidad intraobservador e interobservador<sup>de Hoop B 2012</sup>.
- Medida de densidad: el estudio de Xu et al muestra que los nódulos malignos aumentan su densidad durante el seguimiento mediante TC

comparados con nódulos benignos, aunque haya solapamiento entre ambos grupos<sup>Xu DM 2009</sup>.

Ya se ha dicho que empleando volumetría automatizada en 3 meses se detecta el crecimiento (aumento de volumen mayor de 25%), siendo menor la precisión en nódulos de 5-6mm, en los que el intervalo será de 12 meses. Esto no supone un problema, salvo en nódulos de crecimiento más rápido (tumores de células pequeñas y algunos carcinomas escamosos)<sup>Hasegawa M 2000Winer-Muram HT 2002Henschke CI 2012</sup>. De acuerdo al estudio NELSON la estabilidad a un año se considera predictor de benignidad<sup>Horeweg N 2014</sup>, y la estabilidad a dos años se ha considerado tradicionalmente como indicador de benignidad, habiéndose propuesto por primera vez en seguimientos básicos de placas de tórax en los años 50<sup>Good CA 1958</sup>. Para nódulos de 3-5mm de diámetro un TC a los 3 meses sólo está indicado si se evalúa por volumetría, y la estabilidad sólo puede ser confirmada a los 12 meses. Para nódulos más grandes se realiza el seguimiento a los 3 y 12 meses con volumetría, con un CT a los 24 meses sólo si no hay disponibles mediciones con volumetría<sup>David R. Baldwin 2016</sup>.

El estudio NELSON muestra también que pacientes con nódulos con tiempo de duplicación de volumen de menos de 400 días, y de 400 a 600 medidos después de un intervalo de 3 o 12 meses, tienen una probabilidad de cáncer a los dos años de 9.7% y 4.1% respectivamente, lo cual es significativamente mayor que el de sujetos sin nódulos (0.4%) o el de la población total estudiada (1.3%)<sup>Horeweg N 2014</sup>. El riesgo a dos años cuando el TDV es mayor de 600 días es de 0.8%, sin alcanzar diferencias significativas con los que no tienen nódulos. Los sujetos con nódulos con TDV mayor de 600 días pueden dejarse de seguir, o realizar un seguimiento más adelante, dependiendo de las preferencias del paciente y su estabilidad<sup>David R. Baldwin 2016</sup>.

En nódulos que aparecen durante el seguimiento en TC hay pocas evidencias respecto a su manejo, pero se ha sugerido que su probabilidad de malignidad es de aproximadamente 4%, por lo que deben ser seguidos de cerca. Aquí el riesgo de malignidad dependerá de la tasa de crecimiento, y debe tenerse en cuenta que un crecimiento rápido puede implicar un proceso inflamatorio más que maligno.

En su guía de 2015 la BTS hace una serie de recomendaciones claves en este aspecto, que modifica respecto a las anteriores guías el priorizar la volumetría, lo que reduce el número de exploraciones y permite organizar el seguimiento en función del tiempo de duplicación de volumen:

- Cuando la evaluación de riesgo inicial da un riesgo menor de 10% de malignidad, utilizar la tasa de crecimiento en intervalos de TC con capacidad para análisis volumétrico.
- En nódulos de <80mm<sup>3</sup> o 6mm de diámetro, evaluar crecimiento mediante TC a los 3 meses y un año.
- Considerar crecimiento significativo un 25% o más de crecimiento de volumen.
- Ofrecer otras técnicas diagnósticas en pacientes que muestren crecimiento claro o TDV menor de 400 días en TC realizados en 3 meses o 1 año.

- Dejar el seguimiento en pacientes con nódulos sólidos que muestran estabilidad en el TC de un año.
- Si se utiliza como método de medición la medida bidimensional del diámetro, continuar el seguimiento por un total de dos años.
- Considerar seguimiento continuado o biopsia en pacientes con nódulos con TDV entre 400 y 600 días, según las preferencias del paciente.
- Cuando los nódulos se detectan en el contexto de un cáncer primario extrapulmonar, considerar la tasa de crecimiento en el contexto de la enfermedad primaria y su tratamiento<sup>David R. Baldwin 2016</sup>.

#### 4.3.5. Posibilidades finales tras la valoración

- *Diagnóstico de benignidad:* serán considerados de benignidad aquellos diagnósticos específicos realizados por TC (hamartomas, malformaciones arteriovenosas, lesiones quísticas, atelectasias redondas, micetomas, sudonódulos o nódulos calcificados), o con criterios de benignidad por estabilidad documentada de al menos 2 años para nódulos sólidos, o 3 en subsólidos<sup>Gould MK 2013 Patel VK 2013</sup>.
- *Observación radiológica:* aquellos nódulos con baja PM, o intermedia con PET negativa. Será de indicación también en casos con riesgo quirúrgico muy alto o rechazo de cirugía por parte del paciente<sup>Carlos J. Álvarez Martínez 2014</sup>.
- *Cirugía diagnóstico-terapéutica:* nódulos de PM no baja y no diagnosticados. Se recomienda como vía de abordaje la videotoracosopia, con biopsia intraoperatoria<sup>Carlos J. Álvarez Martínez 2014</sup>.
- *Diagnóstico específico:* aplicación de tratamientos y protocolos específicos del diagnóstico etiológico (incluyendo estadificación)<sup>Sanchez de Cos J 2011</sup>.

#### 4.3.6. Utilidad de la PET/TC con FDG en el diagnóstico del NPS

La PET-TC con FDG fue aprobada por la CMS en 1998 para su uso en dos indicaciones: caracterización de nódulos pulmonares solitarios, y estadificación inicial de cáncer de pulmón de células no pequeñas<sup>Jim Bietendorf 2004/ Faulhaber, Peter F.</sup>. Por ahora la principal utilidad es en NPS >8mm de PM intermedia, en los que un estudio negativo supone una gran reducción de la PM, dada su alta sensibilidad<sup>Patel VK 2013</sup>. Su limitada resolución espacial hace que no esté indicado en nódulos subcentimétricos<sup>Ramón Rami Porta2017</sup>. A medida que se aumente la sensibilidad mediante las mejoras de software y hardware, se espera que este límite disminuya<sup>Richard N. J. Graham</sup>. En caso de resultar el estudio positivo, la mayor SUV<sub>max</sub> expresa mayor agresividad tumoral y peor pronóstico para el paciente. Se acepta por lo general que un valor de SUV<sub>max</sub> mayor de 2.5 es un resultado positivo, que implica malignidad. Sin embargo, muchos autores recomiendan, además de la evaluación mediante SUV<sub>max</sub>, una evaluación visual, especialmente en nódulos de pequeño diámetro o sospechosos de etiología tumoral, independientemente de la captación de radiotrazador<sup>Herder GJ 2005</sup>.

La discreta especificidad de la técnica obliga a tener en cuenta la posibilidad de un falso positivo, ya que el aumento en la captación de FDG puede deberse a lesiones inflamatorias no neoplásicas, debidas a una excesiva actividad de macrófagos y neutrófilos en los tejidos<sup>Bakheet S 2000</sup>. Estas lesiones suelen corresponder a lesiones inflamatorias e infecciosas: tuberculosis y otras enfermedades granulomatosas (sarcoidosis), pneumoconiosis, abscesos

pulmonares e infecciones micóticas (con ausencia de captación en su porción necrótica). También se puede dar una captación aumentada en algunas lesiones benignas como hematomas calcificados, leiomiomas o pseudotumores inflamatorio<sup>Bakheet S 2000</sup>. Los falsos negativos van asociados a técnica deficiente, diámetro menor de 7mm, tumores carcinoides, nódulos subsólidos y algunos adenocarcinomas (in situ, mínimamente invasivos, crecimiento lepidico, mucinosos)<sup>Ramón Rami Porta2017</sup>, especialmente los que se den en lóbulos inferiores, más afectados por los movimientos respiratorios<sup>Luis LaPeña Gutierrez 2017</sup>.

La S y el valor predictivo negativo (VPN) de la PET son superiores al 92%, con una especificidad y valor predictivo positivo del 77%, y una exactitud diagnóstica de 73%, aunque se han publicado valores predictivos positivos mucho más bajos (23%) en áreas con infecciones endémicas por hongos y micobacterias. Estos valores son similares para las lesiones sospechosas de malignidad de cualquier tamaño, sin diferencias entre nódulos y masas, ni entre valoración cualitativa y semicuantitativa en cuanto a la positividad de la captación<sup>Ramón Rami Porta2017</sup>. La SEPAR otorga al PET-TC con FDG en sus recomendaciones para el manejo de nódulos pulmonares solitarios una S de 93% (para nódulos sólidos >10-15mm) y E del 80%<sup>Carlos J. Álvarez Martínez 2014</sup>. Un estudio de Lucyna Opoka et al. publicado en 2014 mostró una S de 95% (95% CI, 84-99%) y E de 88% (95%CI 75-95%) en 42 pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón confirmado histológicamente, todos con lesiones mayores de 11mm<sup>Lucyna Opoka 2014</sup>. La utilización de puntos de corte del SUV puede mejorar la sensibilidad, pero no la especificidad. Atendiendo a estos valores diagnósticos, una PET positiva siempre debería confirmarse anatomopatológicamente, mientras que una PET negativa en lesiones iguales o mayores de 7 mm excluye, con un elevado índice de certeza (aunque no totalmente) la existencia de un CP<sup>Ramón Rami Porta2017</sup>.

Gould et al en un metaanálisis<sup>Gould M 2001</sup> descubrieron que el análisis semicuantitativo de captación de FDG no dio un beneficio adicional a la precisión diagnóstica alcanzada con la clasificación visual cualitativa. En vez de eso, sugiere que el mejor uso de la PET-TC es en combinación con una estimación de la probabilidad de malignidad pretest. Herder et al confirman esto en un estudio retrospectivo<sup>Herder G 2004</sup>, dando una precisión diagnóstica de 86% al PET-TC para malignidad. Es más, la información combinada obtenida de los dos métodos (clasificación clínica y FDG PET) resultó en una mayor precisión diagnóstica.

Además de reclasificar nódulos con PM intermedia en alta o baja, la PET-TC tiene también la función de selección de localización más rentable y accesible para la biopsia<sup>MacManus M 2009</sup>, y contribuye a la estadificación del carcinoma, permitiendo valorar la presencia de metástasis mediastínicas y sistémicas<sup>Gould MK 2013 Patel VK 2013</sup>. De hecho, la PET-TC es el procedimiento de elección en la estadificación ganglionar mediastínica de los enfermos que padecen un cáncer de pulmón, contando con una S y E en la estadificación del mediastino de 95% y 90% respectivamente. Los criterios para considerar positivo un ganglio son el tamaño (>1cm) o un patrón de captación positivo ( $SUV_{max}>2,5$ ), excluyendo las adenopatías grandes (2-4 cm) con  $SUV_{max}<2,5$ . El VPN de la PET-TC en la estadificación linfática es de 98%, y el valor predictivo positivo (VPP) de 79%. Los hallazgos falsamente negativos suelen encontrarse, tanto en los ganglios de tamaño normal como en los que muestran una hiperplasia, cuando solo existe

una enfermedad microscópica. Se han descrito falsos positivos en hiperplasias reactivas ganglionares y en adenopatías granulomatosas o que contienen nódulos antracóticos<sup>Luis LaPeña Gutierrez 2017</sup>.

Los estudios que relacionan el coste y la efectividad de la PET-TC en el cáncer de pulmón se han centrado en la comparación de cuatro estrategias:

- 1- La de esperar y ver.
- 2- La de la cirugía.
- 3- La de realizar una TC convencional.
- 4- La de efectuar una PET-TC. Esta última es la estrategia más rentable (coste-eficiente), ya que conlleva un importante ahorro económico (se estima que en Estados Unidos alcanza, globalmente considerada, unos 62,7 millones de dólares al año). Este mayor ahorro se debe principalmente a la disminución del número de estancias hospitalarias y de intervenciones quirúrgicas. Además, en la mayoría de los trabajos se aconseja la estrategia basada en la PET-TC por ser, tanto desde un punto de vista clínico como económico, el procedimiento más fiable, más seguro y más coste-efectivo<sup>Luis LaPeña Gutierrez 2017</sup>.

#### 4.3.7. Utilidad de la PET-TC después del diagnóstico

El papel de la PET-TC en el estudio del NPS no termina necesariamente con el diagnóstico definitivo del mismo. En caso de confirmación de enfermedad maligna, su uso está indicado:

- De cara a establecer una estrategia terapéutica: el plan de radioterapia incluye también el conocimiento del patrón de diseminación de un tumor primario concreto. Por tanto, el plan global de radioterapia consta de los hallazgos radiológicos y clínicos. La inclusión de los datos de PET-TC implica un plan específico de cada caso, que incluye el comportamiento metabólico del tumor con su distribución anatómica<sup>Faulhaber, Peter F 2011</sup>.
- Evaluación de la respuesta al tratamiento quimioterápico o radioterapia en pacientes seleccionados que en pruebas de imagen convencionales han mostrado una muy buena respuesta, en los que se está considerando la cirugía. La información funcional que aporta la PET-TC da una visión no ligada al parámetro de tamaño, evitando el error inducido por la dificultad que implica diferenciar fibrosis de tumor cuando se utiliza el criterio morfológico. La PET-TC permite así conocer el incremento, la persistencia, reducción o desaparición de la captación de FDG por el tumor. La total desaparición de actividad metabólica en el área tumoral es signo de buen pronóstico, y lo contrario en aquellos en que persiste dicha actividad después del tratamiento. La única limitación estriba en la posible presencia de enfermedad microscópica, que por su volumen tumoral está por debajo de los límites de resolución del sistema<sup>Antonio Maldonado 2007/ Royal College of Radiologists 2016</sup>.

- Evaluación de una sospecha de recurrencia, para diferenciar los efectos del tratamiento de recurrencia maligna<sup>Luis LePeña Gutierrez 2017</sup>.
- Estadaje de pacientes con cáncer de células pequeñas que en TC muestran enfermedad limitada, y en los que se está planteando terapia radical<sup>Royal College of Radiologists 2016</sup>.

## 5. RESULTADOS DE LA REVISIÓN DE LA EXPERIENCIA EN EL HUMV

### 5.1. Grupo de estudio y recogida de información

A lo largo de los meses de Octubre, Noviembre y Diciembre de 2016 se derivaron para el estudio de nódulos pulmonares solitarios mediante la técnica de PET-TC con FDG 33 pacientes al Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

El número final de pacientes incluidos en el estudio quedó reducido a 26, ya que 7 fueron excluidos por los siguientes motivos: 3 por comprobarse que el supuesto NPS presentaba un diámetro mayor de 40mm (lo cual lo categorizaría como masa, y no como nódulo); 2 por haber presentado múltiples nódulos en la placa de tórax al momento del diagnóstico (con lo cual tampoco se consideraron como NPS); 1 porque la localización del nódulo resultó ser pericárdica; y otro porque no fue posible seguir su evolución por no tener acceso a los datos de su centro hospitalario de referencia.

La información empleada ha sido obtenida a través de la revisión de las historias clínicas de dichos pacientes.

Se recogieron las siguientes variables:

- Servicio solicitante de la exploración con PET-TC con FDG y centro de referencia del paciente.
- Motivo de la petición de la PET-TC.
- Edad y sexo del paciente.
- Antecedentes de tabaquismo.
- Clínica al debut del NPS.
- Técnica con la que se detectó el NPS.
- Existencia o no de patología tumoral previa.
- Tamaño y localización del nódulo.
- Resultado de la exploración por TC.
- Resultado de la exploración por PET-TC, incluyendo  $SUV_{max}$ .
- Relevancia de la PET-TC en el proceso diagnóstico y tratamiento atendiendo a 4 variables: si fue básico para el diagnóstico, si modificó o estableció el estadio, si se detectaron tumores síncronos, u origen metastásico en caso de ser esta la etiología del NPS, y si modificó la actitud terapéutica.
- Diagnóstico histológico final y técnica con que se realizó.

Las variables estudiadas se recogieron en una base de datos Excel. Las variables cuantitativas han sido expresadas en términos de media  $\pm$  desviación estándar (SD), y las variables cualitativas en porcentajes.

La media de edad de los 26 pacientes incluidos fue de  $66,38 \pm 12,64$  años. La distribución por sexos fue de 19 varones y 7 mujeres, representando un 73,08% y 26,92% de la muestra respectivamente.

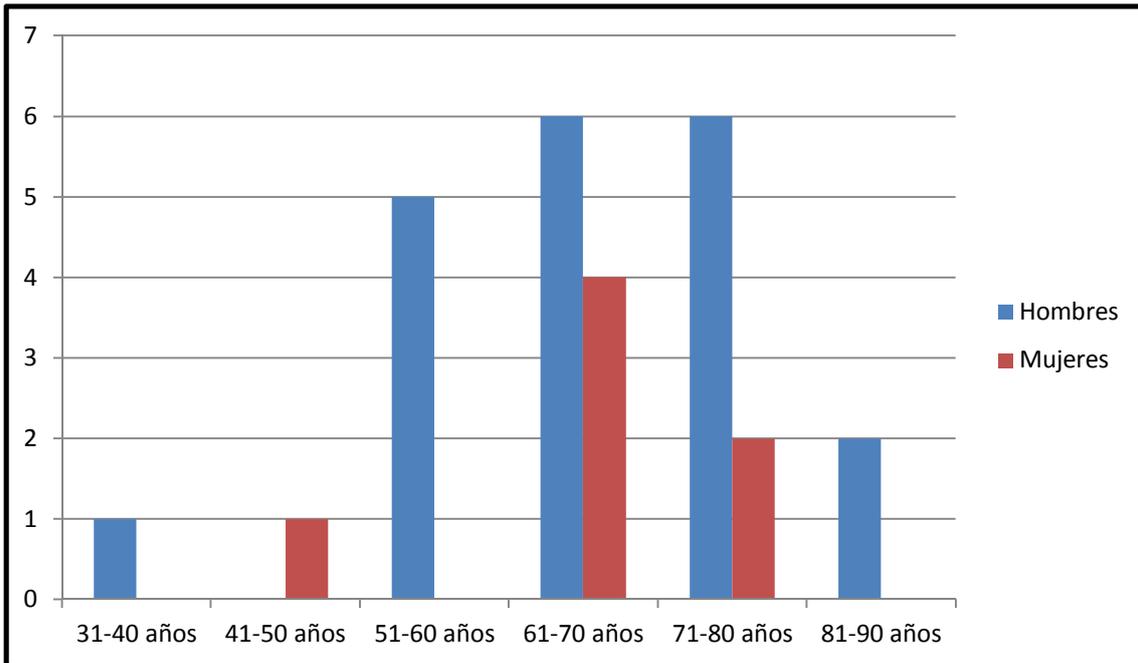


Figura 1. Distribución por edades y sexo de la población del estudio.

Los pacientes fueron derivados al Servicio de Medicina Nuclear para realizar el estudio mediante PET-TC desde los servicios de Neumología (21 casos, 80,77%), de Medicina Interna (3 casos, el 11,54%), de Digestivo (1 caso, el 3,85%) y de la UARH (1 caso, el 3,85%). En su gran mayoría procedían del mismo HUMV (21 casos, 80,77%), pero también desde el Hospital de Sierrallana (3 casos, 11,53%) y del Hospital de Laredo (2 casos, el 7,69%).

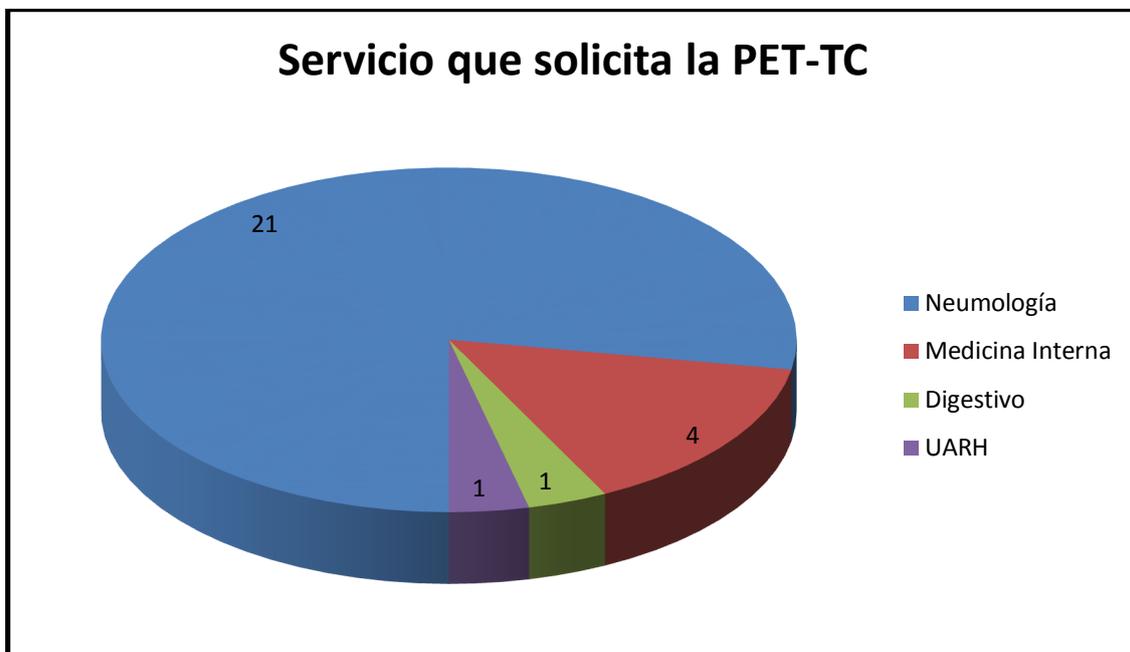


Figura 2. Exploraciones con FDG PET-TC solicitadas por servicio.

Solamente 2 de los pacientes no tenían antecedentes de tabaquismo (7,69%), siendo 12 de ellos fumadores (46,15%), y 12 exfumadores (46,15%).

En el momento de detectarse el NPS 10 estaban asintomáticos (38,46%), y 16 presentaban síntomas (61,54%), los cuales eran disnea (5 casos, 19,23%), astenia (4 casos, 15,38%), tos (4 casos, 15,38%), pérdida de peso (3 casos, 11,54%), hemoptisis (2 casos, 7,69%), insuficiencia respiratoria (2 casos, 7,69%), síndrome general (1 caso, 3,85%), fiebre (1 caso, 3,85%) y dolor (uno torácico y otro epigástrico, en total 7,69%). De los pacientes que mostraban síntomas al diagnóstico el 50% presentaban dos o más síntomas.

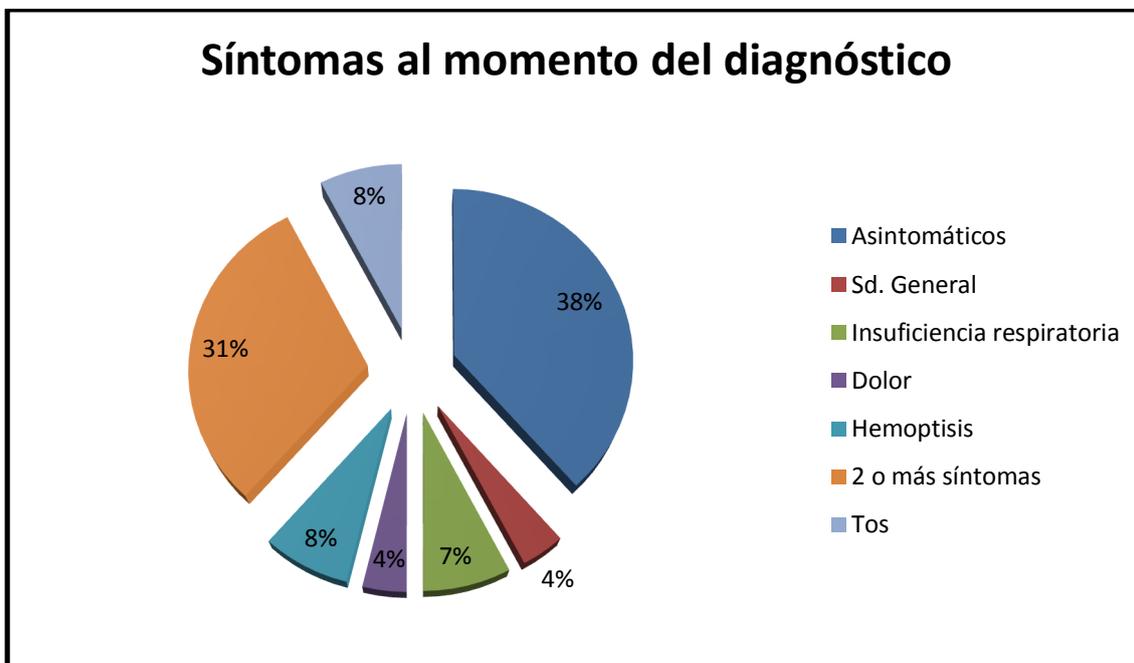


Figura 3. Sintomatología al momento de detectarse el NPS.

Las técnicas con las que se detectó el NPS fueron la placa de tórax (15 casos, 57,7%), y TC de tórax (11 casos, 42,3%).

Sólo en un caso había patología tumoral previa conocida (carcinoma de próstata).

El tamaño de los nódulos osciló desde 9,7 a 40 mm, con una media  $\pm$  DE de  $19,36 \pm 7,99$ . Se localizaron 10 de ellos en LID (38,46%), 6 en LII (23,08%), 5 en LSD 19,23%), 4 en LSI (15,38%), 1 en LMD (3,85%) y 1 en llingula (3,85%).

## **5.2 Diagnóstico definitivo**

Al terminar el estudio, de los 26 pacientes que fueron incluidos, en 14 de ellos se estableció etiología neoplásica de su NPS (53,84%): 12 por confirmación con técnica histológica, y 2 en los que no se realizó biopsia (en uno por fragilidad del paciente, en el que el resultado de la biopsia no alteraría la actitud terapéutica; otro por negativa expresa de la paciente). En ambos casos el patrón de captación y la evolución clínica y radiológica confirman la etiología neoplásica.

	<b>Con confirmación histológica</b>	<b>Sin confirmación histológica</b>	<b>Total</b>
<b>NPS BENIGNO</b>	4	7	11
<b>NPS MALIGNO</b>	12	2	14
<b>MALIGNIDAD NO RELACIONADA CON EL NPS</b>	0	1	1

Tabla 1. Relación de casos con diagnóstico de malignidad o benignidad en el estudio

En un caso (3,85%) la PET-TC mostró una captación sugestiva de enfermedad neoplásica que no correspondía al NPS a evaluar, informada como probable mesotelioma. Consideramos este caso aparte ya que sí se diagnosticó enfermedad neoproliferativa, pero esta no correspondía al signo objeto del estudio.

En 11 (42,31%) pacientes el diagnóstico fue de benignidad. En 4 de ellos se disponía de confirmación histológica de la lesión, y en 7 se consideró que el conjunto de las exploraciones y el seguimiento posterior ofrecían un grado de certeza suficiente como para descartar la malignidad. Sin embargo, siendo el NPS un signo clínico cuyo seguimiento radiológico completo lleva un periodo de entre 2 y 3 años según las guías hasta poder descartar completamente malignidad, cabe la remota posibilidad de que alguno de los casos que en este estudio se han clasificado como de etiología benigna acabe resultando en un diagnóstico de malignidad. Es esta una limitación ineludible debido a la naturaleza del estudio realizado, ya que de exigir completar el seguimiento de los pacientes sería imposible su publicación hasta pasados otros dos años y medio.

### **5.3. Preparación del paciente y adquisición de las imágenes**

La preparación de los pacientes para realizarse el estudio consistió en una dieta baja de carbohidratos las 48 horas antes, restricción de ejercicio 24 horas antes, y ayuno de 4 a 6 horas previas. El objetivo de estas medidas es garantizar un patrón de normalidad en la captación de FDG por parte de las células, que como ya se ha descrito antes, se ve afectada por la glucemia. Se comprobó pues que esta fue menor de 11,1 mmol/l, o 160 mg/dl al inicio del estudio. La dosis administrada de FDG fue de 7MBq/Kg de peso, de forma intravenosa, y el tiempo de incorporación de 90 minutos (las imágenes se obtuvieron a los 90 minutos de inyectado el radiotrazador). Durante el tiempo de incorporación de la FDG el paciente permaneció en reposo en un cuarto tranquilo y dotado de medidas de radioprotección.

Todas las exploraciones fueron realizadas con un tomógrafo híbrido PET-TC Siemens Biograph LSO Pico 3D.

Primero se adquirió un TC de baja dosis sin contraste, seguido del estudio de emisión PET, adquiriendo de 2 a 4 minutos por posición de camilla. La duración total de la exploración PET/TC fue de 15-25 minutos.

Las imágenes fueron reconstruidas mediante reconstrucción iterativa empleando el algoritmo OSEM (Ordered Subsets Expectation Maximization) usando 2 iteraciones y 8 subconjuntos.

#### **5.4. Análisis de las imágenes**

Las imágenes obtenidas fueron analizadas e interpretadas por un médico especialista en Medicina Nuclear con experiencia de más de 10 años en este tipo de exploraciones. Para el análisis de las mismas se empleó una valoración tanto visual como semicuantitativa mediante el cálculo de  $SUV_{max}$ .

Los estudios de PET se consideraron positivos cuando la captación de FDG fue superior a la fisiológica esperada para esa localización, teniendo en cuenta también el contexto clínico. Algunos de los estudios no fueron informados como positivos ni negativos, sino indeterminados. Fueron considerados como tales aquellos en los que aunque había un patrón de captación, este no era altamente sugestivo de malignidad; pero teniendo en cuenta el contexto clínico del paciente se consideraba recomendable completar el estudio con técnicas histológicas o hacer un seguimiento evolutivo en un intervalo corto de tiempo. La TC aportó la información para la corrección de atenuación, la localización anatómica de los hallazgos, y la evaluación de la existencia de anomalías morfológicas que coincidiesen con los hallazgos del PET. En cada caso se recogió la localización de las captaciones patológicas del radiotrazador.

#### **5.5. Resultados de las exploraciones FDG PET/TC**

El resultado de la exploración por PET/TC:

- 9 negativos (34,61%)
- 14 positivos (53,85%)
- 3 indeterminados (11,54%)

El  $SUV_{max}$  de los nódulos fue de 0,48 a 22,5, con una media de  $8,96 \pm 9,3$  para todos los nódulos en los que se midió la captación (en 6 de ellos no había ninguna captación). En aquellos nódulos que finalmente fueron diagnosticados como malignos la media fue de  $13,32 \pm 9,52$  ( $n = 14$ ), y en los que fueron diagnosticados como no neoplásicos fue  $1,28 \pm 0,90$  ( $n = 9$ ); apreciándose una diferencia estadísticamente significativa en estos promedios de  $SUV_{max}$  entre estos grupos,  $p < 0,001$ . En los que fueron informados por la PET/TC como indeterminados, la media de captación fue de  $1,21 \pm 0,72$ , resultando en uno de los 3 casos el nódulo maligno ( $SUV_{max} 2,05$ ) y benignos los otros dos ( $SUV_{max}$  de 0,77 y 0,82).

De acuerdo a la clasificación de malignidad/benignidad establecida por la PET/TC, y su confirmación posterior mediante histología o seguimiento tenemos como resultado 13 verdaderos positivos, 9 verdaderos negativos, 1 falso positivo y 3 indeterminados. Comparándola con la TC, ésta obtuvo 7 verdaderos

positivos, 4 verdaderos negativos, 4 falsos positivos, un falso negativo y 9 con resultados indeterminados. En uno de los casos se obvió la exploración mediante TC.

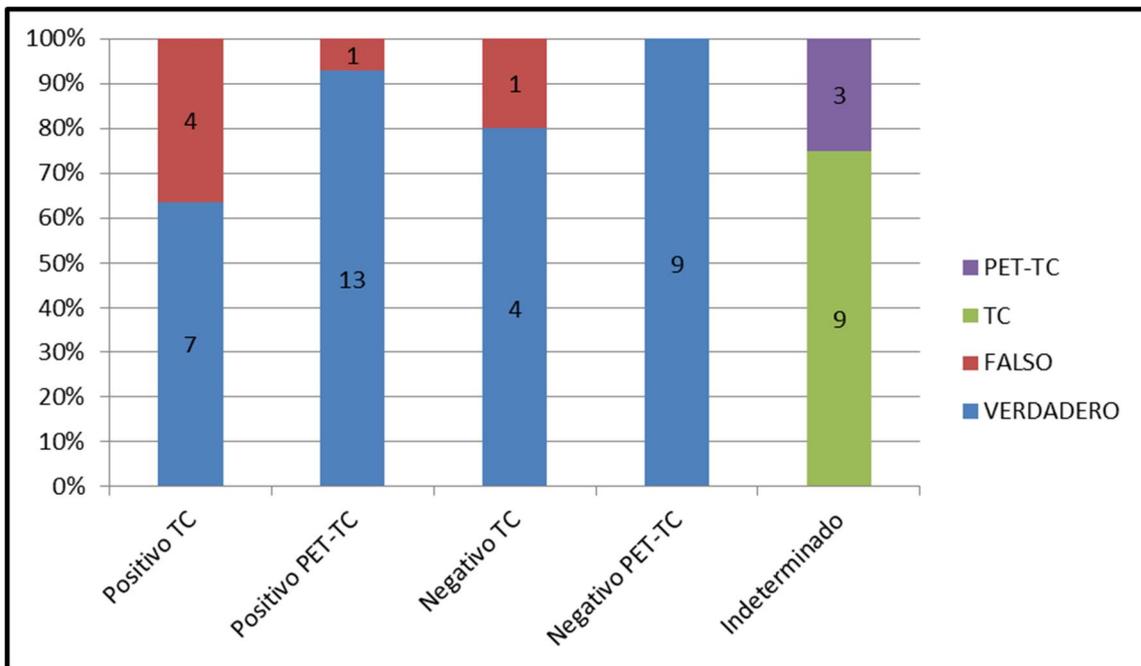


Figura 4. Comparativa de las exploraciones de TC y PET-TC, con sus resultados Positivos y Negativos divididos en verdaderos (azul) y falsos (rojo). A la derecha una columna compara los indeterminados obtenidos por cada prueba (verde TC, morado PET).

Siguiendo la secuencia diagnóstica de los casos, todos ellos fueron informados mediante TC antes de realizarse la FDG PET/TC, excepto uno en el que se obvió la TC. La figura 4 muestra la comparativa entre los resultados de ambas pruebas, con la confirmación o no de la PET/TC del resultado previo de TC, y la confirmación final de los resultados por histología o seguimiento.

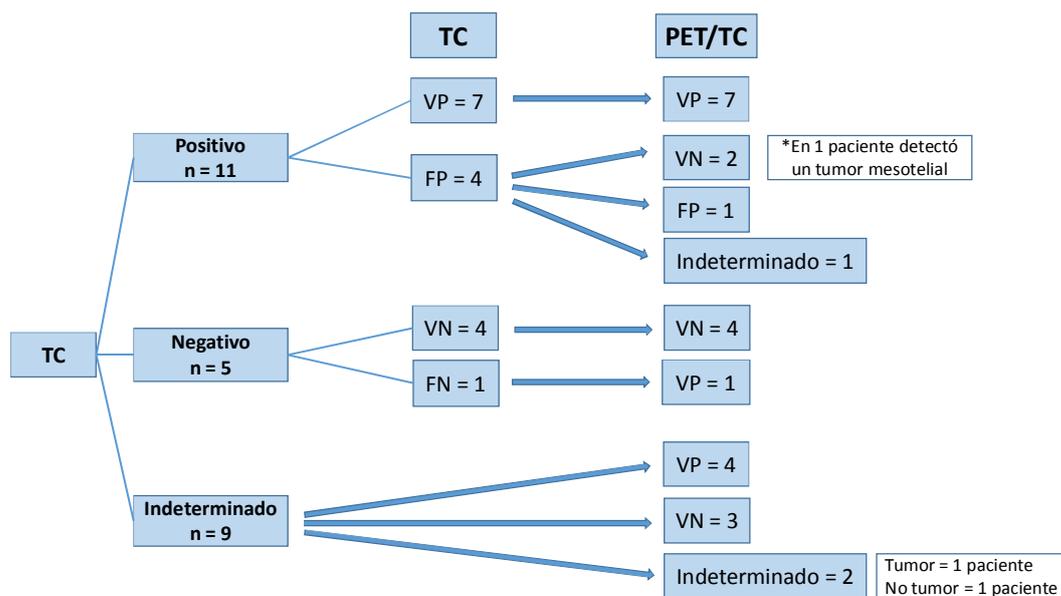


Figura 5. Resultados de la exploración PET-TC comparados con los informes de la TC previa.

La TC dio un informe de malignidad en 11 casos, de los cuales 7 fueron VP y 4 FP. La PET/TC confirmó el diagnóstico de malignidad en los 7 VP (100%). De los otros 4, que al final resultaron ser benignos, dio negativo en 2 (50%), indeterminado en uno (25%) y positivo en otro (25%), es decir, un falso positivo. Esto implica que la aportación de la PET no se limita a aquellos casos en los que el diagnóstico radiológico es dudoso, sino que puede ser capaz de modificar un diagnóstico de malignidad cuando este se basa únicamente en criterios radiológicos (casos I y II)

En los 5 casos que la TC clasificó como negativos el diagnóstico final fue de benignidad en 4 (80% VN) de ellos, y de malignidad en otro (20% FN, caso I). La FDG PET/TC dio un resultado de negativo para malignidad en los 4 cuya etiología era benigna, y un resultado positivo para malignidad en aquel que tenía etiología maligna, clasificando correctamente el 100% de los pacientes de este grupo.

En los 9 casos en los que no fue posible orientar el diagnóstico hacia una etiología benigna o maligna con suficiente seguridad mediante TC, 5 de ellos resultaron malignos y 4 benignos. La FDG PET/TC fue capaz de categorizar 7 de ellos (77,78%, 4 VP y 3 VN), aunque 2 permanecieron siendo indeterminados (1 de etiología benigna, 1 de etiología maligna).

Dado que tanto la TC como la PET/TC dieron informes que se han considerado como indeterminados respecto a la malignidad o benignidad del NPS, no es posible dar una S y E no sesgadas por estos casos indeterminados. Los valores predictivos de las pruebas fueron para la TC: VPP 0,63 y VPN 0,8; y para la PET/TC: VPP 0,93 y VPN 1.

## **5.6. Aportación de la FDG PET/TC al estudio del NPS**

Para valorar la importancia de la exploración con FDG PET-TC en los casos estudiados, procedo a analizar 3 aspectos fundamentales, que se traducen en una repercusión práctica a la hora de diagnosticar y tratar a un paciente.

REPERCUSIÓN DE LA EXPLORACIÓN POR PET-TC	Lesiones malignas	Lesiones benignas	Total
Básico para el diagnóstico	7	5	12
Establece/modifica estadio	9	X	9
Modifica actitud terapéutica	9 + 2*	4	13 + 2*

Tabla 2. Aspectos de impacto en el manejo del paciente dependientes de la PET-TC. \*en dos de los pacientes los hallazgos de la exploración habrían variado la actitud terapéutica, pero ellos rechazaron proseguir el estudio y/o tratarse.

### **Aportación de la FDG PET/TC para establecer el diagnóstico etiológico**

La PET-TC fue básica para el diagnóstico en 12 de los casos (46,15%). Queremos decir con esto que la exploración por PET sirvió para categorizar correctamente como maligna o benigna una lesión pulmonar que no había sido previamente diagnosticada por otras técnicas. En 4 de estos casos la TC había sido informado como indeterminada, dando la PET un diagnóstico verdadero de malignidad; en 3 de los casos la TC había sido informada como indeterminada, dando la PET un diagnóstico verdadero de benignidad; en 2 de los casos la TC había informado un diagnóstico de malignidad, dando la PET un diagnóstico verdadero de benignidad. De los 3 casos restantes, uno fue informado en la TC como benigno dando la PET un diagnóstico verdadero de malignidad; en otro coincidieron TC y PET en el diagnóstico de malignidad, pero la PET detectó el tumor primario del que procedía la metástasis que constituía el NPS (no detectada por la TC); y en el otro caso se obvió la realización de la TC.

### **Aportación de la FDG PET/TC en la estadificación del NPS maligno**

La PET-TC estableció o modificó el estadio en 9 de los 13 casos en los que se detectó enfermedad neoplásica. Esto representa el 69,23% de los casos en que la exploración fue positiva; 64,28% de los pacientes con cáncer; 34,61% de los pacientes incluidos en el estudio. (casos II, IV, V, VI)

<b>Etiología tumoral</b>	<b>Estadio pre-PET/TC</b>	<b>Estadio post-PET/TC*</b>
Metástasis de adenocarcinoma prostático (2)	NPS sospechoso de malignidad en TC	NP FDG + (Adenocarcinoma de próstata) T3aN0M1
Adenocarcinoma acinar (4)	NPS sospechoso de malignidad en TC	NP FDG + (Adenocarcinoma de pulmón derecho) T1N3M1
Adenocarcinoma acinar (5)	NPS con diagnóstico por TC indeterminado	NP FDG + (Adenocarcinoma pulmonar LSD) T2aN3M1
Carcinoma pulmonar no filiado (9)	NPS diagnosticado como probablemente benigno por TC	NP FDG +. No se prosigue estudio por condición basal del paciente.
Adenocarcinoma (11)	NPS sospechoso de malignidad en TC	NP FDG + (Adenocarcinoma de pulmón izquierdo) T1N3M1 (metástasis suprarrenal)
Carcinoma epidermoide (16)	NPS de sospechoso de malignidad en TC	NP FDG + (Carcinoma epidermoide hiliar izquierdo) T3N2M1b (hepática)
Carcinoma epidermoide no queratinizante (22)	NPS informado como sospechoso de malignidad, y adenopatías	NP FDG + (Carcinoma epidermoide) sin diseminación ganglionar
Adenocarcinoma acinar (24)	NPS detectado en radiografía	NP FDG + (Adenocarcinoma ) T1bN0M0. Cambió el estadio a N1 en la resección ganglionar
Adenoarcinoma de patrón acinar (26)	NPS sospechoso de malignidad en TC	NPS + (Adenocarcinoma) T3N2M0

Tabla 3. Impacto en la estadificación de enfermedad neoplásica en las pacientes del estudio. \* en () la histología de la lesión pulmonar.

*Aportación de la FDG PET/TC para el diagnóstico de tumores síncronos u origen metastásico*

En 3 casos la exploración con FDG PET/TC detectó tumores síncronos (11,54%), dos de ellos no conocidos al momento de la exploración y uno de ellos conocido.

Además, en 1 caso(caso VI) detectó el origen metastásico del NPS. Esto quiere decir que en 15,38% de las exploraciones se detectaron otros cánceres distintos de un CP primario, el 75% de ellos desconocidos, con la consiguiente repercusión para el paciente y su tratamiento.

*Aportación de la FDG PET/TC en la toma de decisiones terapéuticas*

En 15 casos (57,69%) la FDG PET-TC aportó información susceptible de alterar la actitud terapéutica, aunque en dos de los casos no se tradujera en un cambio real, uno por la comorbilidad del paciente, y otro por negativa de la paciente a proseguir el estudio.

De los otros 13, en 3 de ellos el informe de benignidad de la PET-TC evitó a los pacientes exploraciones agresivas, y en otro hizo que se optara por la PAAF en vez de la biopsia-aspiración con aguja gruesa (BAG) (cuya sensibilidad y comorbilidad son mayores) a la hora de tomar una biopsia, con las correspondientes repercusiones en cuanto a comorbilidad y gasto sanitario.

En los 9 casos restantes, en 4 de ellos informó de enfermedad neoplásica (indicando la realización de biopsia, que confirmó la malignidad); en 4 detectó enfermedad ganglionar o metastásica, elevando el estadio con su correspondiente repercusión terapéutica; y en 1 dio un informe de benignidad del NPS, pero también informó de otra neoplasia.

<b>Cambio de actitud terapéutica</b>	13	50%
Evita exploraciones invasivas	4	15,38%
Diagnostica enfermedad neoplásica	5	19,23%
Eleva el estadio de la enfermedad ya conocida o altamente sospechada	4	15,38%

Tabla 4. Relaciona los cambios producidos en la actitud terapéutica debidos a la PET-TC, y el número de casos en que se han dado

## 6. DISCUSIÓN

El diagnóstico etiológico más importante en el NPS es el de lesión neoplásica, principalmente por CP. Esta patología tiene una gran relevancia epidemiológica, y también un alto coste económico asociado, del que el 50-80% se asocia a hospitalizaciones, con sólo un 20% dedicado al diagnóstico, intervenciones médicas y cuidados paliativos<sup>Skaug K 2009</sup>. Esto nos dice que sería muy interesante dedicar un mayor esfuerzo a su detección en fases tempranas, lo cual no sólo es fundamental de cara a mejorar el pronóstico de los pacientes. También ofrece la posibilidad de reducir los costes económicos causados por esta patología si reducimos las hospitalizaciones, cosa que se conseguiría diagnosticando los cánceres en sus primeros estadios, mejorando la prognosis y reduciendo los ingresos. Estos últimos también dependen de las complicaciones de técnicas diagnósticas invasivas. Por lo que es muy importante disponer de técnicas diagnósticas no invasivas eficientes.

Los pacientes con cáncer de pulmón pueden durante años permanecer asintomáticos<sup>Ramón Rami Porta 2017</sup>, siendo en ese tiempo en el que mayor beneficio aporta su diagnóstico, y en el que se deben centrar los esfuerzos, y el NPS es el principal signo de sospecha. En mi estudio 7 de los pacientes con etiología maligna de su NPS estaban asintomáticos al momento del diagnóstico, teniendo 6 de ellos cáncer de pulmón primario. En estos casos el NPS fue un hallazgo casual en exploraciones realizadas por otras causas: 5 en TC torácico (2 por enfermedad cardiovascular, dos por EPOC ya conocido, 1 en busca de un foco de absceso odontógeno) y 2 en radiografía de tórax (ambos en estudios preoperatorios).

La PET/TC con FDG como herramienta diagnóstica no invasiva para la caracterización del NPS, fue aprobada hace más de 20 años junto con su utilidad para la estadificación del cáncer de pulmón<sup>Jim Bietendorf 2004/ Faulhaber, Peter F 2011</sup>. Con el fin de determinar el papel que actualmente tiene esta técnica hemos limitado la búsqueda bibliográfica a artículos de los últimos 10 años, con el fin de analizar la información más actual y relevante que no esté sesgada por datos de estudios en los que no se han empleado los últimos avances técnicos. Es bien sabido que el rendimiento diagnóstico de la PET sin PET-TC es inferior, como se refleja en un reciente metaanálisis<sup>Etchebehere EC 2016</sup> en el que se comparan ambas. Esta mejora diagnóstica no sólo es debida a la evolución tecnológica, sino también a la mayor experiencia acumulada en su aplicación clínica, que ha permitido identificar los artefactos de imagen, su etiología, así como las variaciones patofisiológicas en la biodistribución, que al ser identificadas evitan la realización de diagnósticos erróneos<sup>Yee Ting Sim 2013</sup>.

Se debe considerar también que las características de los nódulos que se diagnostican actualmente también han cambiado, aumentando la proporción de nódulos sólidos no calcificados subcentimétricos, debido en gran medida al descubrimiento incidental en exploraciones mediante TC, cada vez más frecuentes<sup>David R. Baldwin 2016</sup>. Esta circunstancia se ha dado en 5 pacientes en nuestro estudio, en los que el NPS fue detectado en TC de estudio de patología cardiovascular, respiratoria (no relacionada con el nódulo) o para buscar patología infecciosa.

Pese a la inclusión universal de la PET/TC en las Guías para el diagnóstico del NPS, existen discrepancias entre ellas. Estas se basan principalmente en una frecuencia relativamente alta de falsos positivos (FP), y en el tamaño de los nódulos en los que es capaz de detectar captación con garantías (excluyendo nódulos subcentimétricos<sup>Ramón Rami Porta2017</sup>), excluyendo su uso en los nódulos menores de 8mm y los de PM. Pero estas dos limitaciones (moderada E, y reducción de la S en nódulos subcentimétricos) son también comunes a la TC (su sensibilidad baja del 86 al 70-82% en nódulos menores de 15mm<sup>Gould MK 2013/Ng YL 2008</sup>), y a algunas técnicas histológicas: cuando la PM sea alta, si la primera biopsia percutánea ha sido negativa, está indicado repetirla<sup>David R. Baldwin 2016</sup>. Por otro lado, el umbral para considerar que un nódulo merece seguimiento es de 5mm<sup>David R. Baldwin 2016/Horeweg N 2014</sup>, estando muy cerca del límite actualmente fijado para la PET-TC, con lo es razonable esperar que el desarrollo de nuevos equipos con mayor resolución, probablemente amplíe el rango<sup>Richard N. J. Graham</sup> de utilización a todos los nódulos susceptibles de seguimiento. La mayor indicación de la PET en estos momentos en el estudio del nódulo pulmonar según las Guías Clínicas, es en aquellos casos en que los datos radiológicos pueden no ser concluyentes y se necesita hacer un cribado de casos para ver cuáles requerirán biopsia. En nuestra casuística hemos podido determinar, que más allá de la caracterización de lesiones dudosas, resolviendo la duda existente en 7 de los 9 pacientes con NPS inespecíficos por CT, reduciendo la tasa de NPS dudosos a 7,7% (2 de 26 pacientes), desde un 34,6% (9 de 26 pacientes), el PET/TC ha podido excluir o confirmar la enfermedad corrigiendo el diagnóstico dado por la interpretación de las características radiológicas. Así ha excluido la enfermedad en 2 de los 11 NPS dados por positivos por el TC; y ha detectado la enfermedad en un paciente de los 5 en los cuales la TC la había excluido (como se aprecia en la figura 5).

Como la PET no es una técnica resolutoria al 100%, las guías pueden plantearse el no incluirla como base del estudio del NPS, limitándose su indicación a la existencia de un dilema diagnóstico, como tener que tomar una decisión clínica como la realización de una biopsia, o mantener la observación con un seguimiento clínico<sup>Gould MK 2013/Patel VK 2013</sup>. Más allá de la caracterización del nódulo, cuando esta no es posible en un primer abordaje y la PM no es lo suficientemente alta como para considerar su resección, se debe realizar un seguimiento. Las guías establecen que este sea hecho mediante TC, que evalúa los cambios morfológicos (velocidad de crecimiento) que puedan darse en el nódulo, realizándose en periodos de tiempo distintos según las particularidades de cada caso. La PET-TC podría detectar malignidad en estos nódulos aún en tamaños subcentimétricos en los casos en los que la captación fuera lo bastante alta, debido al contraste de captación entre lesión y fondo. Esto implica un bajo VPN, pero muy alto VPP en estos nódulos pequeños, a pesar de lo cual, las Guías establecen que el seguimiento se realice mediante TC.

Pero basar únicamente el diagnóstico de malignidad en cambios morfológicos tiene sus limitaciones: el aumento de tamaño puede deberse a fibrosis, inflamación y edema. Es bien sabido que la principal ventaja de las técnicas metabólicas es diagnosticar sin que haya cambios estructurales significativos. De este modo, igual que la Dual Time Point sirve para identificar nódulos cuyo patrón de captación en una segunda fase indiquen malignidad, si la intensidad de captación se ve aumentada en el tiempo de una exploración, las variaciones

de captación en un intervalo de tiempo de meses pueden indicar la progresión de un nódulo hacia malignidad. Esta característica de detectar patología subradiológica debe hacer que la PET sea considerada como otra herramienta de diagnóstico. En nuestro estudio prospectivo la PET-TC identificó correctamente malignidad en 5 casos en los que la TC no la había informado (4 indeterminados y un falso negativo), así como también informó correctamente de ausencia de neoplasia en dos casos en los que la TC dio un informe de malignidad, y en 3 en los que la TC fue indeterminada, siendo uno de ellos de 9,7mm (mostrando que en lesiones subcentimétricas la PET sigue siendo capaz de clasificar correctamente lesiones que el TC clasifica incorrectamente). En el caso del falso positivo de la PET-TC, también la TC lo había considerado como sospechoso de malignidad.

En la literatura no se valora el uso sistemático en lesiones subcentimétricas<sup>Ramón Rami Porta2017</sup>, considerando las PET/TC actuales con GATED, TOF. Se ha recogido el límite de tamaño de los nódulos cuya captación puede considerarse fiable, según la publicación en <sup>7</sup>Ramón Rami Porta2017 u 8 mm <sup>Carlos J. Álvarez Martínez 2014/David R. Baldwin 2016</sup>. Esto se debe a que en tamaños inferiores la sensibilidad se reduce, pero ya que la capacidad de detección depende del contraste entre la captación del nódulo y el fondo, seguirá habiendo lesiones en las que la alta absorción de glucosa de sus células haga que sean detectables aun siendo menores de 7mm. Aunque las guías no recojan la utilidad de la PET/TC en estos nódulos, y no la recomienden para su estudio, sigue siendo una técnica capaz de detectarlas aunque con menor sensibilidad. Creo por ello que no se debería excluir el estudio PET/TC de forma absoluta para caracterizar este tipo de nódulos, ya que aunque un negativo no permita descartar malignidad, un positivo la hace casi segura. Sólo se debe tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados esta limitación. Otro argumento a favor de incluir exploraciones de nódulos subcentimétricos es que en nuestra casuística con un equipo de 2004, no es infrecuente la captación en adenopatías subcentimétricas mediastínicas<sup>Yusuf Emre Erdi 2012</sup> ni la detección de lesiones tumorales primarias o metástasis que apoyan la sospecha de malignidad del hallazgo. En nuestro grupo de pacientes el nódulo de menor tamaño era de 9,7mm, por lo que no se ha tenido la oportunidad de comprobar la utilidad de la FDG PET/TC en nódulos subcentimétricos en el Servicio de Medicina Nuclear del HUMV.

La PET es la base de la asignación de PM según el modelo de Herder<sup>Herder GJ 2005</sup>, que es el que ha mostrado mayor precisión en la población de Reino Unido <sup>Al Ameri MN 2013</sup>. Los valores concedidos por la guía de la SEPAR <sup>Carlos J. Álvarez Martínez 2014</sup> a la PET-TC en cuanto a sensibilidad (93%), y especificidad (80%) no pueden ser verificados en mi estudio por la introducción de una tercera clasificación de los resultados como indeterminados, además de positivo o negativo. Además, nuestros resultados podrían considerarse sesgados porque partimos de que el estudio por PET/TC se llevó a cabo solamente sobre pacientes con NPS remitidos al Servicio de Medicina Nuclear. Pero teniendo en cuenta las indicaciones de las guías clínicas, estamos evaluando sólo aquellos casos con una probabilidad de malignidad elevada, y como nuestros resultados han demostrado, en nuestra casuística se han incluido casos en los que había una interpretación diagnóstica clara. Teniendo en cuenta esto último, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo fueron del 93% y 100%. Aunque algunos resultados se consideraron como indeterminados, estos no fueron más

que 3. Esto puede hacer pensar que la adopción de una clasificación que considere el resultado de la exploración en tres categorías (incluyendo el resultado indeterminado) en vez de sólo dos (positivo o negativo) aumentaría el nivel de certeza en los resultados positivos o negativos, seleccionando un grupo específico de pacientes con exploraciones cuyo resultado sea más dudoso, en vez de asumir valores predictivos más bajos como característica intrínseca de la técnica para todos los casos.

Los resultados del estudio prospectivo han mostrado un único falso positivo, lo cual es menos de lo esperable. Esto tal vez pueda explicarse porque el conocimiento de las limitaciones en la especificidad permite que con la experiencia adquirida con la práctica asistencial en el Servicio de Medicina Nuclear, además de las de los servicios de Neumología, Oncología y Radiología, se seleccionen los pacientes, y se valore no únicamente por la información aportada por la exploración aisladamente, sino en combinación con la información clínica (caso VII) y epidemiológica <sup>David R. Baldwin 2016</sup>, ya que la prevalencia y probabilidad de malignidad del NPS son distintos según los grupos de población <sup>Patel VK 2013/Ost D 2003/Cummings SR 1986/Mery CM 2004</sup>, con variaciones en el porcentaje de etiología maligna tan grandes que oscilan entre el 5 y 70% <sup>M<sup>a</sup> Jesús R. S. 2016</sup>. Esto último ha demostrado ser más eficaz a la hora de establecer un diagnóstico <sup>Kim SK 2007</sup>. En este sentido es preciso señalar que en nuestra casuística aunque sólo uno de los pacientes sin enfermedad neoplasia tuvo un informe de neoplasia positivo, hubo 2 casos más en los que el PET-TC no fue informado como negativo, sino indeterminado. Hay que decir que un resultado dudoso en una exploración no equivale a un falso positivo, ya que no tiene las mismas repercusiones de cara a los pasos a seguir, o las pruebas diagnósticas que se plantearán a continuación para el paciente. Se ha demostrado que las resecciones de NPS que al final resultan ser benignas dependen de forma crítica de la prevalencia de malignidad en la población, y de la evaluación preoperatoria de la PM malignidad <sup>David R. Baldwin 2016</sup>.

El falso positivo obtenido en nuestro estudio corresponde a un nódulo de 14 mm detectado en un paciente de 82 años, con antecedentes de tabaquismo y clínica sugestiva de cáncer de pulmón (hemoptisis), en el que la exploración por TC informó también de probable enfermedad neoplásica. La PET-TC mostró una captación inferior al límite clásico establecido para considerar positiva una exploración (SUV 1,86) y ninguna captación mediastínica, lo que en un paciente de otras características se habría traducido probablemente en un informe de benignidad. Fueron la consideración clínica del paciente, y sus factores de riesgo (edad, tabaquismo y detección de crecimiento) los que tuvieron más peso en el sentido de informar la exploración como sugestiva de malignidad, ya que en vista de los antecedentes sólo una ausencia completa de captación habría hecho considerar el nódulo como probablemente benigno. En una situación clínica semejante, las posibilidades de poder evitar la biopsia son ínfimas en todo caso. Cabe entonces preguntarse qué finalidad tendría la realización de la PET-TC en situaciones así. La respuesta es que la caracterización de la naturaleza benigna o maligna del nódulo no es el único objetivo de estas exploraciones, que pueden evidenciar afectación hiliar o metastásica, con la consiguiente repercusión en la planificación de la biopsia, y en el planteamiento terapéutico posterior. Esto puede tener importancia en casos de pacientes que por su estado basal no sean

susceptibles de tratamientos agresivos, o que tengan reticencia a la cirugía (ya que cambiará el pronóstico), ayudando en la toma de decisiones.

Por lo tanto consideramos que esta exploración sigue estando indicada más allá de la sola caracterización de un NPS de etiología incierta, o de benignidad o malignidad incierta, por los datos radiológicos. Ya que no sólo se descarta la benignidad o malignidad al introducir el biomarcador de la actividad metabólica de la lesión en el algoritmo diagnóstico, sino que además se aporta información de la extensión de la enfermedad que permite una correcta estadificación de la misma, e incluso a veces la información aportada hace modificar el diagnóstico sospechado inicialmente. En nuestro estudio la PET/TC confirmó malignidad en 7 de los 14 casos con etiología maligna del NPS previamente considerados mediante TC como sugestivos de malignidad, en los que la posibilidad de evitar la biopsia era prácticamente nula, por lo que su aportación a este respecto no era demasiado relevante. Pero identificó el tumor primario no conocido del que procedía la metástasis en 1 caso (caso (1) en anexos), detectó adenopatías hiliares sugestivas de N positiva no conocida previamente en 1 caso (caso IV en anexos); detectó metástasis en órganos diferentes al pulmón en 2 casos, estableciendo el estadio de metastásico para el cáncer; además detectó un tumor sincrónico hepático en 1 caso; y mostró ausencia de captación hilar en 1 caso, sometido posteriormente a lobectomía. Por lo tanto, a pesar de que en estos 7 casos la aportación de la PET/TC no evitaría la realización de una biopsia, y se podría argumentar en este sentido que la realización de la prueba era redundante, vemos que en todos ellos aportó información necesaria para el tratamiento adecuado del paciente.

En los 3 casos que fueron informados como indeterminados la  $SUV_{max}$  era inferior a 2,5 para todos ellos, con lo que según los criterios clásicos habrían sido considerados no neoplásicos. Sin embargo uno de ellos, de 2,5cm lo era, mostrando una  $SUV_{max}$  de 2,05. La consideración de los aspectos clínicos, y la valoración no exclusivamente cuantitativa <sup>Kim SK 2007</sup> llevan a una mejor estimación de la PM. Esta necesidad es reconocida por diversos autores, que recomiendan la evaluación visual y la consideración de las características del nódulo más allá de la intensidad de su captación <sup>Herder GJ 2005/Herder G 2004</sup>. De hecho, los 3 casos informados en mi estudio prospectivo como indeterminados tenían captaciones por debajo del límite clásicamente establecido para considerarse patológica, siendo la media de su captación  $1,21 \pm 0,72$ , mientras que los considerados no neoplásicos en la exploración tuvieron una captación media de  $1,28 \pm 0,90$ . El que la verificación posterior diera un resultado de 9 verdaderos negativos y ningún falso negativo habla bien de la precisión diagnóstica lograda por la consideración de otros factores además de la intensidad de captación, especialmente la pericia del explorador, capaz de tener en cuenta el contexto en relación con la experiencia acumulada en este tipo de exploraciones, en vez de centrarse únicamente en puntos de corte de las medidas de captación. En este sentido parece contradictorio el resultado obtenido en cuenta a los promedios de captación de FDG de las lesiones benignas y malignas de nuestro estudio ( $p < 0,001$ ), pero tal y como hemos presentado ya en los resultados, los valores de benignidad se solapan con los valores promedios obtenidos en el grupo de pacientes con estudios PET/TC indeterminados. Esto es el reflejo de como la experiencia clínica y la valoración del conjunto de los hallazgos de la exploración, junto con la valoración de las características clínicas del paciente permiten llegar

a establecer el diagnóstico de la exploración metabólica, siendo el  $SUV_{max}$  un parámetro más para hacer el diagnóstico, pero no el definitivo.

La mayor dificultad a la hora de incluir la indicación de la PET es la tasa de falsos positivos por inespecificidad del trazador (caso VIII). Esto ha hecho que se investiguen diferentes técnicas como adquisición diferida de imágenes (Dual Time Point), administración de corticoides (inhibidores de la inflamación), o nuevos radiotrazadores más específicos <sup>Faulhaber, Peter F 2011</sup>. En mi estudio prospectivo sólo se ha utilizado una de estas técnicas, el Dual Time Point (consistente en la toma de imágenes PET en una segunda fase, en la que las lesiones malignas suelen haber aumentado su captación respecto a la primera). Pero a pesar de ello ha habido un único falso positivo, y este no se ha debido a un exceso de captación del nódulo por causas distintas a la malignidad, sino debido a la interpretación de un patrón de captación de poca intensidad (1,86) en un contexto clínico de muy alta probabilidad de malignidad. Por ello creo que la limitación argüible respecto a la inespecificidad de la técnica puede deberse a conceptos prevalentes en la literatura, pero que proceden de estudios en los que las exploraciones no han sido llevadas a cabo en todos los casos por profesionales con un largo tiempo de entrenamiento y experiencia en la interpretación de resultados, especialmente teniendo en cuenta el contexto clínico, y el conocimiento de los posibles artefactos y limitaciones de la técnica. Esto se corresponde con lo expuesto en el artículo de Kim et al en el que se establece que la inspección visual por parte de un explorador experimentado es suficiente, o incluso mejor que la estimación cuantitativa <sup>Kim SK 2007</sup>. Por tanto, creo que la necesidad de estas nuevas técnicas debe plantearse teniendo en cuenta no solo su coste económico, al menos para su aplicación generalizada, si no su impacto en cuanto a ahorro de pruebas invasivas, o su potencial capacidad de diagnóstico precoz con repercusión económica favorable a posteriori. Siempre y cuando se reserven para casos concretos determinados por los antecedentes y el contexto, y contando con que la exploración se lleve a cabo en por un Servicio de Medicina Nuclear con la debida experiencia.

Además de la caracterización de un nódulo como benigno o maligno, o calcular su PM, la PET/TC tiene otra serie de utilidades:

Capacidad de detección de tumores síncronos u origen de enfermedad neoplásica en aquellos casos en que el NPS resulte ser una metástasis, que como ha quedado reflejado en la revisión es una de las posibles etiologías malignas del NPS <sup>Romero Peralta 2014</sup>. Hemos podido constatar esta utilidad en 4 de los 26 casos estudiados, identificando en uno de ellos un adenocarcinoma de próstata (caso VI) como origen de la metástasis que constituía el NPS, y tumores síncronos en otros 3: un carcinoma epidermoide infiltrante supraglótico (aunque ya era conocido), un mesotelioma y un adenocarcinoma hepático (ambos desconocidos hasta entonces). Así pues, en 3 de los casos (7,69%) la PET/TC identificó tumores distintos al NPS y que eran desconocidos hasta el momento de la exploración. La presencia de neoplasia previa o síncrona aumenta mucho la probabilidad de malignidad del nódulo <sup>Patel VK 2013/Mery CM 2004</sup>

Es también de gran utilidad en el establecimiento del estadiaje <sup>Royal College of Radiologists 2016</sup>, ya que es de hecho la técnica indicada para realizarlo en el cáncer de pulmón no microcítico <sup>Gould MK 2013/Lim E 2010/Silvestri GA 2013</sup>, lo que a su vez afectará

a la estrategia terapéutica<sup>Faulhaber, Peter F 2011</sup>. En mi estudio prospectivo sirvió para establecer el estadiaje en 9 de los 14 casos en los que se detectó enfermedad neoplásica, teniendo 5 metástasis a distancia, 1 afectación hiliar, y 2 sin diseminación ganglionar ni metastásica.

Otras utilidades contrastadas son la selección de la localización más adecuada para la biopsia<sup>MacManus M 2009</sup>; evaluar una sospecha de recurrencia, diferenciando los efectos del tratamiento (fibrosis) de una recurrencia maligna<sup>Luis LePeña Gutierrez 2017</sup>; o para evaluar la respuesta terapéutica en pacientes candidatos a rescate quirúrgico<sup>Antonio Maldonado 2007/ Royal College of Radiologists 2016</sup>, así como monitorizar la respuesta terapéutica en pacientes con enfermedad diseminada mantenidos con tratamientos citostáticos<sup>Fledelius J 2017</sup>.

## **7. LIMITACIONES**

Dada la ingente actividad bibliográfica existente sobre el tema, lo cual apoya el interés de este estudio, y dada la limitación temporal para la realización de este trabajo, no ha podido ser consultada toda la bibliografía existente. Para evitar la obtención de información sesgada o no actualizada, hemos limitado la investigación temporal a 10 años, y hemos dado preferencia a la evaluación de las guías clínicas de nuestro medio, en especial la de la SEPAR (por ser la más apropiada por la ubicación de nuestro centro) y una inglesa (por la similitud en cuanto a factores de riesgo, epidemiología infecciosa, y contaminación ambiental).

Siendo el NPS un signo clínico cuyo seguimiento radiológico completo lleva un periodo de entre 2 y 3 años según las guías hasta poder descartar completamente malignidad, cabe la remota posibilidad de que alguno de los 7 casos que en este estudio se han clasificado como de etiología benigna sin confirmación histológica acabe resultando en un diagnóstico de malignidad

## 8. CONCLUSIONES

- A la vista de los resultados obtenidos por el estudio prospectivo, y también recogidos en publicaciones recientes, la FDG PET-TC es la técnica diagnóstica más completa en la exploración del signo del NPS, ya que tiene aplicación en la caracterización metabólica en todos los nódulos, con independencia de su tamaño, y no sólo cuando los datos radiológicos no son concluyentes, pese a que actualmente las guías señalen unas indicaciones más restringidas.
- La PET-TC tiene falsos positivos, pero su tasa puede reducirse conociendo las características clínicas de la casuística, y teniéndola en cuenta a la hora de realizar los estudios. También puede ser útil en este sentido la posibilidad de considerar los resultados en los que no se pueda informar con suficiente probabilidad de benignidad o malignidad como un grupo aparte, seleccionándolos como indeterminados para someterlos a un control distinto a los considerados benignos o malignos, es decir interpretando los resultados en función de la probabilidad pretest de malignidad.
- Reconocemos la limitación técnica en lesiones pequeñas, y que esta limitación puede generar falsos negativos. Pero habida cuenta de que la capacidad de detección depende del contraste de captación entre la lesión y el fondo, pueden detectarse lesiones subcentimétricas mediante PET-TC. En caso de no ver captación se tendrá en cuenta la limitación (no permitiría excluir malignidad), pero si captase será maligno con mucha probabilidad. Se espera además que el tamaño mínimo que puede estudiarse eficazmente con PET-TC se reduzca próximamente gracias a los adelantos técnicos en los equipos.
- Aunque las guías no recomiendan el seguimiento de lesiones sospechosas basando el diagnóstico en la PET-TC, nosotros recomendamos su aplicación, basándonos en la capacidad de la PET-TC de mostrar cambios no morfológicos. De hecho se utiliza en nuestro medio, especialmente si no hay cambios morfológicos y el paciente clínicamente presenta factores de riesgo, teniendo en cuenta el contexto clínico.
- Además de la caracterización del NPS como lesión benigna o maligna, la PET-TC sirve también para detectar tumores sincronos o el origen metastásico cuando este sea el caso; estadiar la enfermedad neoplásica; seleccionar la localización más rentable para biopsias; y evaluar

sospechas de recurrencia y respuesta al tratamiento, y planificación de la radioterapia.

- Más allá de la caracterización metabólica de una lesión de características radiológicas dudosas, la PET/TC también es capaz de modificar el diagnóstico radiológico basado exclusivamente en las características estructurales y anatómicas de las lesiones. Por lo que debería también indicarse para estudiar pacientes con NPS radiológicos altamente sospechosos de malignidad, porque un porcentaje de ellos no son siempre malignos, y muchas veces cuando son malignos no son solitarios.
- El uso de PET-TC con FDG ha demostrado tener un gran impacto en el diagnóstico, pronóstico y manejo terapéutico del paciente con NPS, mejorando el diagnóstico del CP y reduciendo los costes sanitarios ocasionados por esta patología.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

Al Ameri MN, Mohamed W, Makramalla E, et al. Renal patients' views on generic prescribing and substitution: example from the United Arab Emirates. *East Mediterr Health J.* 2013;19:373-381.

Alberg AJ, Brock MV, Samet JM: Epidemiology of lung cancer: Looking to the future. *J Clin Oncol* 23:3175-3185, 2005.

A.M. García Vicente, A. Soriano Castrejón, P.Talavera Rubio, et al. <sup>18</sup>F-FDG PET-TAC y sincronización respiratoria: efecto en la detección y catalogación de lesiones pulmonares. *Rev Esp Med Nucl.* 2009;28(4):181. 187.

Álvarez-Martínez CJ. Determinación de un modelo predictivo de la probabilidad de malignidad en el nódulo pulmonar solitario y verificación de la bondad predictiva del modelo. Madrid: Universidad Complutense; 2000.

Baaklini WA, Reinoso MA, Gorin AB, et al. Diagnostic yield of fiberoptic bronchoscopy in evaluating solitary pulmonary nodules. *Chest.* 2000;117: 1049-1054.

Bakheet S., Saleem M., Powel J., Al-Amro A., Larsson S. Mahassin Z. F-18 fluorodeoxyglucose chest uptake in lung inflammation and infection. *Clin. Nucl. Med* 2000;25:273. 278.

Botana-Rial M, Núñez-Delgado M, Pallarés-Sanmartín A, Leiro-Fernández V, Torres-Durán M, Represas-Represas C, et al. Multivariate study of predictive factors for clearly defined lung lesions without visible endobronchial lesions: intrabronchial biopsy. *Surg Endosc.* 2010;24:3031. 6.

Bryant AS, Cerfolio RJ. The maximum standardized uptake values on integrated FDG-PET/CT is useful in differentiating benign from malignant pulmonary nodules. *Ann Thorac Surg.* 2006;82:1016. 20.

Bundschuh RA, Martínez-Moeller A, Essler M, Martínez MJ, Nekolla SG, Ziegler SI, et al. Postacquisition detection of tumor motion in the lung upper abdomen using list-mode PET data: Feasibility study. *J Nucl Med.* 2007;48:758. 63.

Byrd RB, Carr DT, Miller WE, et al: Radiographic abnormalities in carcinoma of the lung as related to histological cell. *Thorax* 24:573-575, 1969.

Callister ME, Baldwin DR, Akram AR, et al. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax.* 2015;70: 794-798.

Cardillo G, Regal M, Sera F, et al. Videothoroscopic management of the solitary pulmonary nodule: a single-institution study on 429 cases. *Ann Thorac Surg.* 2003;75: 1607-1611.

Carlos J. Álvarez Martínez, Gorka Bastarrika Alemañ, Carlos Disdier Vicente, et al. Normativa sobre el manejo del nódulo pulmonar solitario. *Arch Bronconeumol.* 2014;50 (7): 285-293.

Chang JS, Chen LT, Shan YS, Lin SF, Hsiao SY, Tsai CR, et al. Comprehensive analysis of the incidence and survival patterns of lung cancer by histologies, including rare subtypes, in the era of molecular medicine and targeted therapy: A nation-wide cancer registry-based study from Taiwan. *Medicine (Baltimore).* 2015;94:e969.

Chen F, Bina WF, Cole P: Declining incidence rate of lung adenocarcinoma in the United States. *Chest* 131:1000-1005, 2007.

Choi JW, Park CM, Goo JM, et al. C-arm cone-beam CT-guided percutaneous transthoracic needle biopsy of small (<= 20 mm) lung nodules: diagnostic accuracy and complications in 161 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;199: W322-W330.

Cremerius U., Fabry U., Neuerburg J., Zimny M., Osieka R., Buell U. Positron emission tomography with <sup>18</sup>F-FDG to detect residual disease after therapy for malignant lymphoma. *Nucl. Med. Commun.* 1998;19: 1055-1063.

Cummings SR, Lillington GA, Richard RJ. Estimating the probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. A Bayesian approach. *Am Rev Respir Dis.* 1986;134:449-52. Cummings SR 1986.

David R. Baldwin. Management of pulmonary nodules according to the 2015 British Thoracic Society Guidelines. *Pol Arch Med Wewn.* 2016;126 (4): 261-274.

De Filippo M, Saba L, Concari G, et al. Predictive factors of diagnostic accuracy of CT-guided transthoracic fine-needle aspiration for solid noncalcified, subsolid and mixed pulmonary nodules. *Radiol Med.* 2013;118: 1071-1081.

De Hoop B, van Ginneken B, Gietema H, et al. Pulmonary perifissural nodules on CT scans: rapid growth is not a predictor of malignancy. *Radiology.* 2012;126: 611-616.

Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, et al: Procedure guideline for tumor imaging with <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 1.0. *J Nucl Med* 47:885-895, 2006.

Diederichs CG, Staib L, Glatting G, et al: FDG PET: elevated plasma glucose reduces both uptake and detection rate of pancreatic malignancies. *J Nucl Med* 39:1030-1033, 1998.

Egleston BL, Meireles SI, Flieder DB, Clapper ML. Population-based trends in lung cancer incidence in women. *Semin Oncol.* 2009;36:506-15.

Erdi Y, Nehmeh SA, Pan T, Pevsner A, Rosenzweig KE, Mageras G, et al. The CT motion quantitation of lung lesions and its impact on PET-measured SUVs. *J Nucl Med.* 2004;45:1287-92.

Etchebehere EC, Hobbs BP, Milton DR. Assessing the role of <sup>18</sup>F-FDG PET and <sup>18</sup>F-FDG PET/TC in the diagnosis of soft tissue musculoskeletal malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016 May;43(5): 860-70.

Fadlo R. Khuri. Cáncer de pulmón y otras neoplasias pulmonares. En Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna. 25ªed. España: Elsevier 2017. P. 1303-14.

Falcoz PE, Brunelli A, Dahan M, Decaluwe HM, Raemdonck D, Rocco G, et al. Data-base report silver book 2013. European Society of Thoracic Surgeon. 2013.

Filderman AE, Shaw C, Matthay RA: Lung cancer. Part I. Etiology, pathology, natural history, manifestations, and diagnostic techniques. *Invest Radiol* 21:80-90, 1986.

Fledelius J, Winther-Larsen A, Khalil AA, Bylov CM, Hjorthaug K, Bertelsen A, Frøkiær J, Meldgaard P. (18)F-FDG-PET/CT for very early response evaluation predicts CT response in Erlotinib treated NSCLC patients - A comparison of assessment methods. *J Nucl Med.* 2017 May 10. pii: jnumed.117.193003. doi: 10.2967/jnumed.117.193003 (artículo en prensa).

Field JK, Duffy SW, Baldwin DR, et al. UK Lung Cancer RCT Pilot Screening Trial: baseline findings from the screening arm provide evidence for the potential implementation of lung cancer screening. *Thorax.* 2016;71: 161-170.

Fontaine-Delaruelle C, Souquet PJ, Gamondes D, et al. Negative predictive value of transthoracic core needle biopsy: a multicenter study. *Chest.* 2015;148: 472-480.

G, Bastarrika. D, Cano. C, Hernández. A, Burgos. I, González. A, Villanueva. I, Vivas. J, Zulueta. (2007). Detección y caracterización del nódulo pulmonar por tomografía computarizada multicorte. *Radiología.* Volumen 49, número 4. Elsevier. Recuperado desde:

<http://www.elsevier.es/es-revista-radiologia-119-articulo-deteccion-caracterizacion-del-nodo-pulmonar-13107341>.

Galceran J, Ameijide A, Carulla M, et al. Estimaciones de la incidencia y supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) 2014. Disponible en: <http://redecan.org/es/page.cfm?id=196&title=estimaciones-de-la-incidencia-y-la-supervivencia-del-cancer-en-espana-y-su-situacion-en-europa>.

Good CA, Wilson TW. The solitary circumscribed pulmonary nodule: study of seven hundred five cases encountered roentgenologically in a period of three and one-half years. *J Am Med Assoc.* 1958;166: 210-215.

Gould MK, Ananth L, Barnett PG. A clinical model to estimate the pretest probability of lung cancer in patients with solitary pulmonary nodules. *Chest.* 2007;131:383-8.

Gould MK, Donington J, Lynch WR, Mazzone PJ, Midthun DE, Naidich DP, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: When is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143:e93S-120S.

Gould MK, Maclean C., Kuschner W., Rydzak C., Owens D. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA.* 2001;285: 914-924.

Goerres GW, Kamel E, Seifert B, Burger C, Buck A, Hany TF, et al. Accuracy of image coregistration of pulmonary lesions in patients with non-small cell lung cancer using an integrated PET/CT system. *J Nucl Med.* 2002;43:1469-75.

Hamberg L., Hunter G., Alpert N., Choi N., Babich J., Fischman A. The dose uptake ratio as an index of glucose metabolism: useful parameter or oversimplification? *J. Nucl. Med.* 1994;35: 1308-1312.

Hasegawa M, Sone S, Takashima S, et al. Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screening. *Br J Radiol.* 2000;73: 1252-1259.

Hays MT, Watson EE, Thomas SR, Stabin M: MIRDOSE report no. 19: Radiation absorbed dose estimates from (18)F-FDG. *J Nucl Med* 43:210-214, 2002.

Henschke CI, Yankelevitz DF, Yip R, et al. Lung cancers diagnosed at annual CT screening: volume doubling times. *Radiology.* 2012;126: 578-583.

Herder G., Golding R., Hoekstra O. et al. The performance of 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in small solitary pulmonary nodules. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2004;31: 1231-1236.

Herder GJ, van Tinteren H, Golding RP, Kostense PJ, Comans EF, Smit EF, et al. Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: Validation and added value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest.* 2005;128:2490-6.

Hernández-Hernández JR, Moreno de Vega-Herrero MB, Iglesias-Heras M, García-García R, Hernández-Terciado F, Celdrán-Gil J. Lung cancer in Avilaprovince, Spain. Incidence rates, epidemiology of the year 2012 and trends in the last 20 years. *Semergen.* 2015;41:362-9.

Higgins G, Roper KM, Watson IJ, et al. Variant Ciz1 is a circulating biomarker for early-stage lung cancer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109: E3128-E3135.

Horeweg N, van Rosmalen J, Heuvelmans MA, et al. Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening. *Lancet Oncol.* 2014;15: 1332-1341.

Ichinose J, Kohno T, Fujimori S, et al. Invasiveness and malignant potential of pulmonary lesions presenting as pure ground-glass opacities. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2014L20: 347-352.

Jankovic M, Samarzija M, Jakopovic M, Kulis T, Znaor A. Trends in lung cancer incidence and mortality in Croatia, 1988-2008. *Croat Med.* 2012L53:93. 9.

J.L. Pou Uchaa, J.M. Nogueiras Alonsob, A.M. Alvarez Paeza. Rentabilidad diagnóstica de los estudios PET/TC basal y de seguimiento en la terapia ablativa del cáncer de pulmón de células no pequeñas. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2012L31(6):301. 307.

J.M. Martí-Climent, E. Prieto, I. Domínguez-Prado, et al. Aportación del tiempo de vuelo y de la modelización de la respuesta a una fuente puntual a las características de funcionamiento del tomógrafo PET/TAC Biograph mCT. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2013L32(1):13. 21.

Jones SC, Alavi A, Christman D, et al: The radiation dosimetry of  $^{18}\text{F}$ -fluoro-2-deoxy-D-glucose in man. *J Nucl Med* 23:613-617, 1982.

Kim C., Gupta N. Dependency of standardized uptake values of fluorine-18 fluorodeoxyglucose on body size: comparison of body surface area correction and lean body mass correction. *Nucl. Med. Commun.* 1996L17: 890. 894.

Kim SK, Allen-Auerbach M, Golding J, et al. Accuracy of PET/TC in characterization of solitary pulmonary lesions. *J Nucl Med* 2007L48: 214-20.

Ko JP, Berman EJ, Kaur M, et al. Pulmonary Nodules: growth rate assessment in patients by using serial CT and three-dimensional volumetry. *Radiology.* 2012L262: 662-671.

Kobayashi Y, Sakao Y, Deshpande GA, et al. The association between baseline clinical-radiological characteristics and growth of pulmonary nodules with ground-glass opacity. *Lung Cancer.* 2014L83: 61-66.

Korst RJ, Lee BE, Krinsky GA, et al. The utility of automated volumetric growth analysis in a dedicated pulmonary nodule clinic. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011L142: 372-377.

Kostis WJ, Yankelevitz DF, Reeves AP, et al. Small pulmonary nodules, reproducibility of three-dimensional volumetric measurement and estimation of time to follow-up CT. *Radiology.* 2004L231: 446-452.

Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, Cook DJ. Transthoracic needle aspiration biopsy for the diagnosis of localised pulmonary lesions: A meta-analysis. *Thorax.* 1999L54:884. 93.

Langen K., Braun U., Rota Kops E. et al. The influence of plasma glucose levels of fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake in bronchial carcinomas. *J. Nucl. Med.* 1993L34: 355. 359.

Lanuti M, Hong HJ, Ali S, Stock C, Temel J, Mathisen D, Michaelson JS. Observations in lung cancer over multiple decades: An analysis of outcomes and cost at a single high-volume institution. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014L46:254. 61.

Lee SW, Leem CS, Kim TJ, et al. The long-term course of ground-glass opacities detected on thin-section computed tomography. *Respir Med.* 2013L107: 904-910.

Leef 3rd JL, Klein JS. The solitary pulmonary nodule. *Radiol Clin North Am.* 2002L40(1):123. 43. ix.

Lim E, Baldwin D, Beckles M, Duffy J, Entwisle J, Faivre-Finn C, et al. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax.* 2010L65 Suppl 3:iii1. 27.

Lindholm P, Minn H, Leskinen-Kallio S, et al: Influence of the blood glucose concentration on FDG uptake in cancer - a PET study. *J Nucl Med* 34:1-6, 1993.

Luis LaPeña Gutierrez, José Luis Carreras Delgado. Tomografía por emisión de positrones en las enfermedades respiratorias. En Álvarez-Sala Walther, J.L. Neumología Clínica. 2ªEd. Elsevier España 2017. P 72-78.

MacMahon H, Austin JH, Gamsu G, Herold CJ, Jett JR, Naidich DP, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: A statement from the Fleischner Society. *Radiology*. 2005;237:395-400.

MacManus M, Nestle U, Rosenzweig KE, Carrio I, Messa C, Belohlavek O, et al. Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006-2007. *Radiother Oncol*. 2009;91:85-94.

Malvezzi M, Bosetti C, Rosso T, Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F, et al. Lung cancer mortality in European men: Trends and predictions. *Lung Cancer*. 2013;80:138-45.

María Jesús Rojas Solano. Nódulo Pulmonar Solitario. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica* 2016 LXXIII(619): 241-245.

McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR, Roberts H, Liu G, Soghrati K, et al. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT. *N Engl J Med*. 2013;369:910-9. Menda Y., Bushnell D., Madsen M., McLaughlin K., Kahn D., Kernstine K. Evaluation of various corrections to the standardized uptake value for diagnosis of pulmonary malignancy. *Nucl. Med. Commun*. 2001;22: 1077-1081.

Mejia AA, Nakamura T, Masatoshi I, et al: Estimation of absorbed doses in humans due to intravenous administration of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in PET studies. *J Nucl Med* 32:699-706, 1991.

Mery CM, Pappas AN, Bueno R, Mentzer SJ, Lukanich JM, Sugarbaker DJ, et al. Relationship between a history of antecedent cancer and the probability of malignancy for a solitary pulmonary nodule. *Chest*. 2004;125:2175-81.

Mitruka S, Landreneau RJ, Mack MJ, et al. Diagnosing the indeterminate pulmonary nodule: percutaneous biopsy versus thoracoscopy. *Surgery*. 1995;118: 676-684.

Naidich DP, Bankier AA, MacMahon H, Schaefer-Prokop CM, Pistolesi M, GooJM, et al. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: A statement from the Fleischner Society. *Radiology*. 2013;266:304-17.

Nehmeh SA, Erdi Y, Ling CC, Rosenzweig E, Shoder H, Larson SM, et al. Effect of respiratory gating on quantifying PET images of lung cancer. *J Nucl Med*. 2002;43:876-81.

Ng YL, Patsios D, Roberts H, Walsham A, Paul NS, Chung T, et al. CT-guided percutaneous fine-needle aspiration biopsy of pulmonary nodules measuring 10 mm or less. *Clin Radiol*. 2008;63:272-7.

Ohno Y, Hatabu H, Takenaka D, et al. Transthoracic CT-guided biopsy with multiplanar reconstruction image improves diagnostic accuracy of solitary pulmonary nodules. *Eur J Radiol*. 2004;51: 160-168.

Osman MM, Cohade C, Nakamoto Y, Wahl RL. Respiratory motion artifacts on PET emission images obtained using CT attenuation correction on PET-CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30:603-6.

Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. Clinical practice. The solitary pulmonary nodule. *New Engl J Med*. 2003;348:2535-42.

Ost DE, Gould MK. Decision making in patients with pulmonary nodules. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:363-72.

- Pao T, Mawlawi O, Nehmeh SA, Erdi YE, Luo D, Liu HH, et al. Attenuation correction of PET images with respiration-averaged CT images in PET/CT. *J Nucl Med.* 2005;46:1481. 7.
- Patel VK, Naik SK, Naidich DP, Travis WD, Weingarten JA, Lazzaro R, et al. A practical algorithmic approach to the diagnosis and management of solitary pulmonary nodules: Part 1: Radiologic characteristics and imaging modalities. *Chest.* 2013;143:825-39.
- Patel VK, Naik SK, Naidich DP, Travis WD, Weingarten JA, Lazzaro R, et al. A practical algorithmic approach to the diagnosis and management of solitary pulmonary nodules: Part 2: Pretest probability and algorithm. *Chest.* 2013;143:840-6.
- Patz EF Jr, Lowe VJ, Hoffman JM, et al: Focal pulmonary abnormalities: Evaluation with F-18 fluorodeoxyglucose PET scanning. *Radiology* 188:487-490, 1993.
- Patz EF Jr, Pinsky P, Gatsonis C, Sicks JR, Kramer BS, Tammemagi MC, et al. Over-diagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. *JAMA.* 2014;311:269-74.
- Peter F. Faulhaber, Raymond F. Muzic, Jr. Introducción a la tomografía por emisión de positrones clínica. En John R. Haaga. TC y RM. Diagnóstico por imagen del cuerpo humano, 5ª Edición. Elsevier 2011; pp 2709-34.
- Pevsner A, Nehmeh SA, Humm JL, Mageras GS, Yusuf. Effect of motion on tracer activity determination in CT attenuation corrected PET images: A lung phantom study. *Med Phys.* 2005;32:2358-62.
- Plathow C, Ley S, Fink C, Hosch W, Schmahl A, Debus J, et al. Analysis of intrathoracic tumor mobility during whole breathing cycle by dynamic MRI. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59:952-9.
- Quesada, G. Otero, Y. Conde, A. (2010). Manejo del nódulo pulmonar solitario. *Gaceta Médica Espirituana.* 12(2). Recuperado desde: [http://bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/vol.12.\(2\)\\_06/p6.html](http://bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/vol.12.(2)_06/p6.html).
- Ramón Rami Porta, José Belda Sanchís. Carcinoma broncogénico: diagnóstico y estadificación. En José Luis Alvarez-Sala Walther, Pere Casan Clara, F. Rodriguez de Castro et al. *Neumología Clínica.* 2ª Ed. España: Elsevier 2016. P. 474-482.
- Revel MP, Bissery A, Bienvenu M, et al. Are Two-dimensional CT Measurements of Small Noncalcified Pulmonary Nodules Reliable? *Radiology.* 2004;231: 453-458.
- Revel MP, Merlin A, Peyrard S, et al. Software volumetric evaluation of doubling times for differentiating benign versus malignant pulmonary nodules. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;187: 135-142
- Riola-Parada C, García-Cañamaque L, Pérez-Dueñas V, Garcerant-Tafur M, Carreras-Delgado JL. Simultaneous PET/MRI vs PET/CT in oncology. A systematic review. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2016;35:306-12.
- Rosado-de-Christenson ML, Templeton PA, Moran CA: Bronchogenic carcinoma: Radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 14:429-446, 1994.
- S. Romero Peralta. Protocolo Diagnóstico del nódulo pulmonar solitario. *Medicine.* 2014;111(67): p 4029-34.
- Sanchez de Cos J, Hernandez JH, Jimenez MF, Sanchez SP, Gratacos AR, Porta RR. SEPAR guidelines for lung cancer staging. *Arch Bronconeumol.* 2011;47:454-65.

Santambrogio L, Nosotti M, Bellaviti N, et al. CT-guided fine-needle aspiration cytology of solitary pulmonary nodules: a prospective, randomized study of immediate cytologic evaluation. *Chest*. 1997L112: 423-425.

Seppenwoolde Y, Shirato H, Kitamura K, Shimizu S, Van Herk M, Lebesque JV, et al. Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002L53:822. 34.

Shen J, Liu Z, Todd NW, et al. Diagnosis of lung cancer in individuals with solitary pulmonary nodules by plasma microRNA biomarkers. *BMC Cancer*. 2011L11: 374.

Schultz EM, Sanders GD, Trotter PR, Patz Jr EF, Silvestri GA, Owens DK, et al. Validation of two models to estimate the probability of malignancy in patients with solitary pulmonary nodules. *Thorax*. 2008L63:335. 41.

Schwarz C, Schonfeld N, Bittner RC, Mairinger T, Rusmann H, Bauer TT, et al. Value of flexible bronchoscopy in the pre-operative work-up of solitary pulmonary nodules. *Eur Respir J*. 2013L41:177. 82.26.

Sepúlveda, C. Sepúlveda, A. Fuentes, E. (2008). Nódulo pulmonar solitario. *Revista Chilena de Cirugía*. Volumen 60-Número 1. Páginas 71- 78.

Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012L62:10. 29.

Sider L: Radiographic manifestations of primary bronchogenic carcinoma. *Radiol Clin North Am* 28:583-597, 1990.

Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013L143, e211S-50S.

Shin MS, Jackson LK, Shelton RW Jr, Greene RE: Giant cell carcinoma of the lung: Clinical and roentgenographic manifestations. *Chest* 89:366-369, 1986.

Skaug K, Eide GE, Gulsvik A. Hospitalisation days in patients with lung cancer in a general population. *Respir Med*. 2009L103:1941. 8.

Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, Schleck CD, Edell ES. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules. *Arch Intern Med*. 1997L157:849. 55.

Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE, Muller NL, Sherrick A, Yamashita K, et al. Lung nodule enhancement at CT: Multicenter study. *Radiology*. 2000L214:73. 80.14.

Takahashi S, Ueda K, Kido S, et al. Long term follow-up for small pure ground-glass nodules: Implications of determining an optimum follow-up period and high-resolution CT findings to predict the growth of nodules. *Jpn J Radiol*. 2012L30: 206-217.

Theros EG: Varying manifestations of peripheral pulmonary neoplasms: A radiologic-pathologic correlative study. *AJR Am J Roentgenol* 128:893-914, 1977.

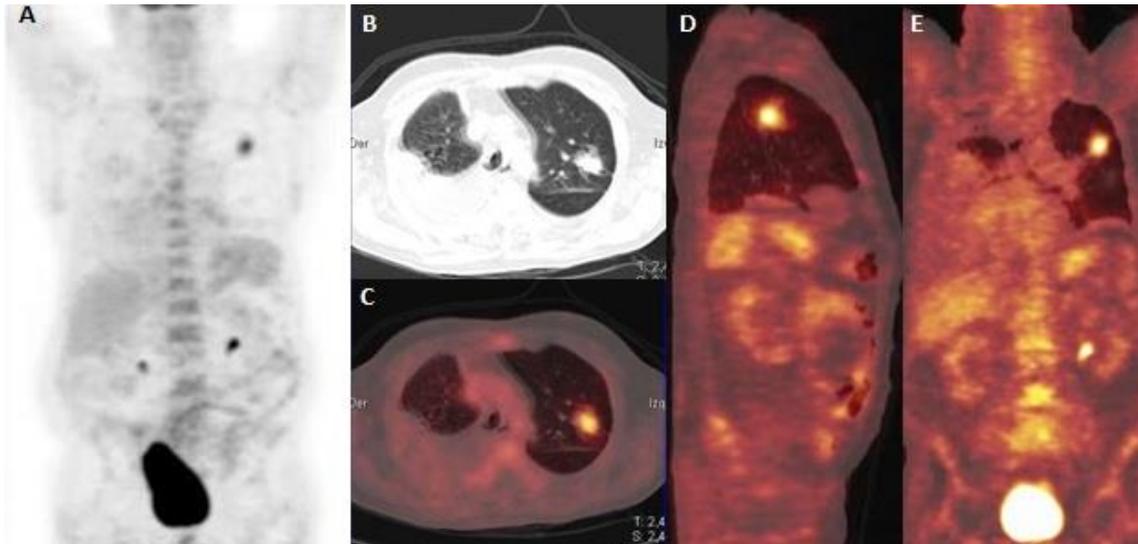
Varoli F, Vergani C, Caminiti R, Francese M, Gerosa C, Bongini M, et al. Management of solitary pulmonary nodule. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008L33(3):461. 5.

Veronesi G, Bellomi M, Veronesi U, et al. Role of positron emission tomography scanning in the management of lung nodules detected at baseline computed tomography screening. *Ann Thorac Surg*. 2007L84: 959-966.

- Wahbah M, Boroumand N, Castro C, et al: Changing trends in the distribution of the histologic types of lung cancer: A review of 4439 cases. *Ann Diagn Pathol* 11:89-96, 2007.
- Wallace MJ, Krishnamurthy S, Broemeling LD, et al. CT-guided percutaneous fine-needle aspiration biopsy of small (< or =1-cm) pulmonary lesions. *Radiology*. 2002L225: 823-828.
- Wang Memoli JS, Nietert PJ, Silvestri GA. Meta-analysis of guided bron-choscopy for the evaluation of the pulmonary nodule. *Chest*. 2012L142:385. 93.
- Warburg O: On the origin of cancer cells. *Science* 123:309-314, 1956.
- Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S, Welch HG. Population-based risk for complications after transthoracic needle lung biopsy of a pulmonary nodule: An analysis of discharge records. *Ann Intern Med*. 2011L155:137. 44.
- Winer-Muram HT, Jennings SG, Tarver RD, et al. Volumetric growth rate of stage I lung cancer prior to treatment: serial CT scanning. *Radiology*. 2002L223: 798-805.
- Wingard JR, Hiemenz JW, How Jantz MA. I manage pulmonary nodular lesions and nodular infiltrates in patients with hematologic malignancies or undergoing hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2012L120:1791. 800.
- Xu DM, van der Zaag-Loonen HJ, Oudkerk M, et al. Smooth or attached solid indeterminate nodules detected at baseline CT screening in the NELSON study: cancer risk during 1 year of follow-up. *Radiology*. 2009L250: 264-272.
- Youlten DR, Cramb SM, Baade PD. The International Epidemiology of Lung Cancer: geographical distribution and secular trends. *J Thorc Oncol*. 2008L3:819. 31.
- Yusuf Emre Erdi. Limits of Tumor Detectability in Nuclear Medicina and PET. *Molecular Imaging and Radionuclide Therapy* 2012L21 (1): 23-28.
- Zasadny K., Wahl R. Standardized uptake values of normal tissues at PET with 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-Dglucose: variations with body weight and a method for correction. *Radiology* 1993L189: 847-850.
- Zhao YCYC. Clinical pathology analysis of 100 cases of typical solitary pulmonary nodules. *J Cancer Res Clin*. 2012L24(3):197. 9.
- Zhao YR, Heuvelmans MA, Dorrius MD, et al. Features of resolving and nonresolving indeterminate pulmonary nodules at follow-up CT: the NELSON study. *Radiology*. 2014L270: 872-879.
- Zielonka T., Pietrzykowski J., Wardyn K. PET-CT in evaluation of pulmonary nodule--case report. *Pol Merk Lek*. 2009L158:119. 22.

# **ANEXO:**

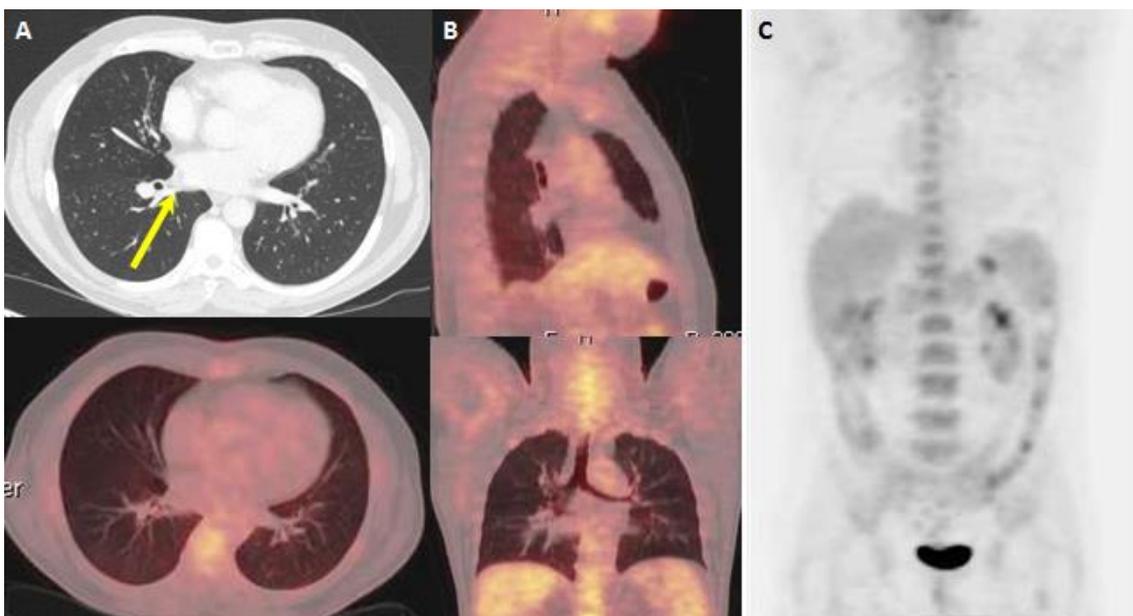
## Caso 1



**Imagen 1.** En la imagen se muestra el estudio realizado con PET-TC. En la imagen volumétrica (A) de la exploración se distingue la captación del NPS en el campo pulmonar izquierdo. En el resto de imágenes se muestran los cortes transversal de TC (B) y transversal (C), y sagital (D) y coronal (E) de la imagen fusionada, con un intenso realce del nódulo debido a su captación, y una localización anatómica precisa.

Paciente varón de 80 años, que fue remitido al Servicio de Medicina Nuclear para valoración de un NPS en LSI, detectado mediante placa de tórax en el contexto de una insuficiencia respiratoria, y estudiado previamente mediante TC, que informó aumento de tamaño durante el seguimiento y señaló como probable la etiología infecciosa TC. La PET-TC informó de captación sugestiva de malignidad en el nódulo (SUVmax de 5,93). Dado el estado del paciente, que presentaba importante comorbilidad respiratoria, cardiovascular y metabólica, se optó por no realizar la biopsia, dado que no estaba indicado realizar un procedimiento agresivo que no influiría en el tratamiento. En un TC realizado para seguimiento 4 meses más tarde se apreció crecimiento de la lesión, compatible con el diagnóstico de malignidad.

## Caso II

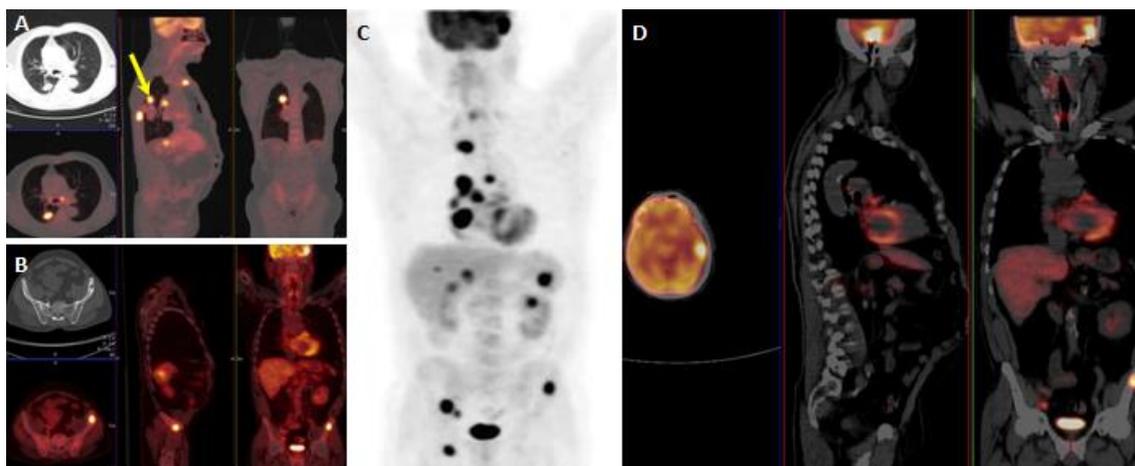


**Imagen 2.** En las imágenes se muestra en (A) el NPS paramediastínico (flecha), en un corte transversal realizado con TC, y su homólogo mediante PET-TC, sin que se aprecie captación, lo que es indicio de benignidad. En el resto de imágenes tampoco se aprecian focos de captación patológicos, ni en el NPS ni en otras localizaciones en (B) (cortes sagital y coronal) y en (C) (imagen de PET sin fusionar con TC).

Paciente varón de 55 años, exfumador, derivado Al Servicio de Medicina Nuclear para estudio de NPS paramediastínico en LSD, detectado en una radiografía de tórax en el contexto de un estudio por pérdida de peso y síndrome confusional, atribuido a hipocalcemia. En un estudio posterior con TC había sido informado como maligno. La exploración con PET-TC no mostró captación sugestiva de malignidad, por lo que se optó por una actitud conservadora, con seguimiento periódico. El TC de control no mostró cambios susceptibles de malignidad.

Este caso ilustra la capacidad de la PET-TC de discriminar la naturaleza de las lesiones en función de su actividad metabólica más allá de su morfología, y con ello evitar intervenciones innecesarias. En el caso de este paciente, tanto las pruebas de imagen (en el TC la lesión fue informada como sospechosa de malignidad) como su clínica orientaban a una patología maligna, con lo cual el paciente habría sido firme candidato a una biopsia pulmonar, prueba agresiva que asocia comorbilidad, y que puede ser necesario repetir en caso de no dar un resultado positivo, con el fin de reducir la PM del nódulo. La valoración de su actividad metabólica con la PET-TC cambió el diagnóstico y la actitud terapéutica, con una mínima invasividad y comorbilidad para el paciente.

### Caso III

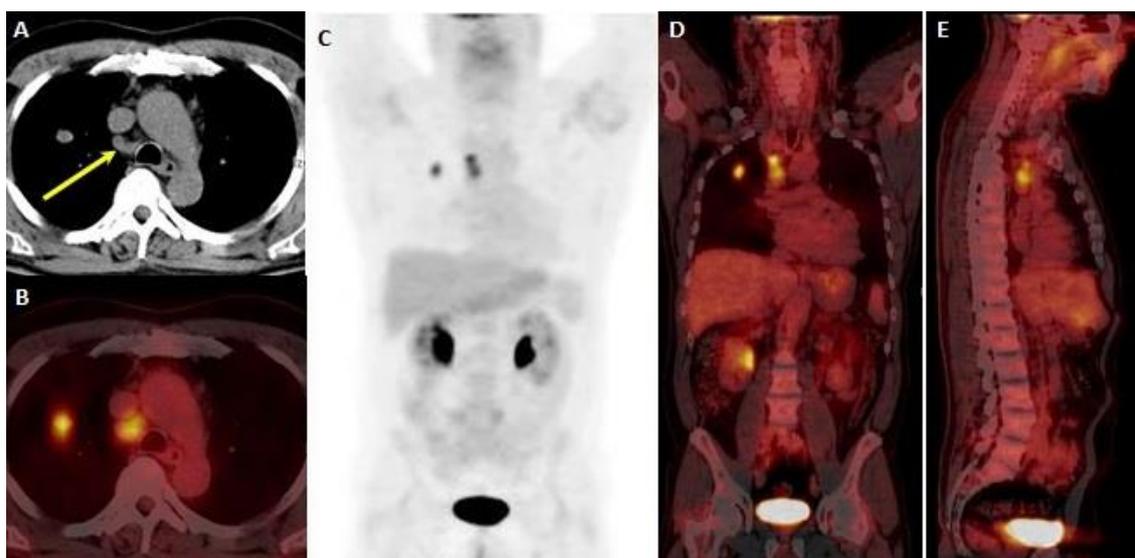


**Imagen 3.** En las imágenes se puede ver en (A) el nódulo (flecha) en cortes transversales de TC y PET-TC, y coronal y sagital de PET-TC, además de múltiples metástasis. En (B) se aprecian otros focos de hipercaptación, en localización esplénica e ilíaca izquierda. (C) muestra la imagen volumétrica del PET, con múltiples metástasis a lo largo de la línea media. En (D) se ve la metástasis cerebral izquierda en un primer corte transversal del cráneo, y en el sagital del centro, viéndose además la metástasis ósea en hueso ilíaco en el corte coronal más a la derecha.

Paciente varón de 70 años, fumador activo de 40 paquetes/año, que es derivado al Servicio de Medicina Nuclear para estudio con  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-TC de un NPS cavitado de 27mm localizado en LSD. El nódulo fue detectado mediante exploración por TC en el contexto de un estudio de reagudización de EPOC ya conocido, que fue informado como probablemente maligno. En la exploración mediante PET-TC se informó como sugestivo de malignidad, con hipercaptación intensa (SUVmax de 14,85); se detectaron además focos de hipercaptación en adenopatías retroclaviculares y laterocervicales derechas, paratraqueales izquierdas bajas, e hiliares bilaterales con extensión interbronquial y subcarinal. También aparecieron focos de captación patológica correspondientes a probables metástasis óseas (unión esternoclavicular, noveno arco costal derecho y hueso ilíaco izquierdo), cerebral (lóbulo temporal izquierdo), suprarrenal derecha, peritoneal (hipocondrio izquierdo), bazo, mucosa nasofaríngea derecha y porción derecha del cartílago tiroides. Se llevó a cabo una biopsia guiada por TC, que dió un diagnóstico de adenocarcinoma.

Este caso nos sirve de ejemplo de cómo la utilidad de la PET-TC va más allá del diagnóstico de benignidad o malignidad de un NPS, sirviéndonos además para estadificar la enfermedad debido a su capacidad de detectar focos de hipercaptación a distancia de la lesión, como en este caso, en el que la PET mostró enfermedad diseminada metastásica.

#### Caso IV

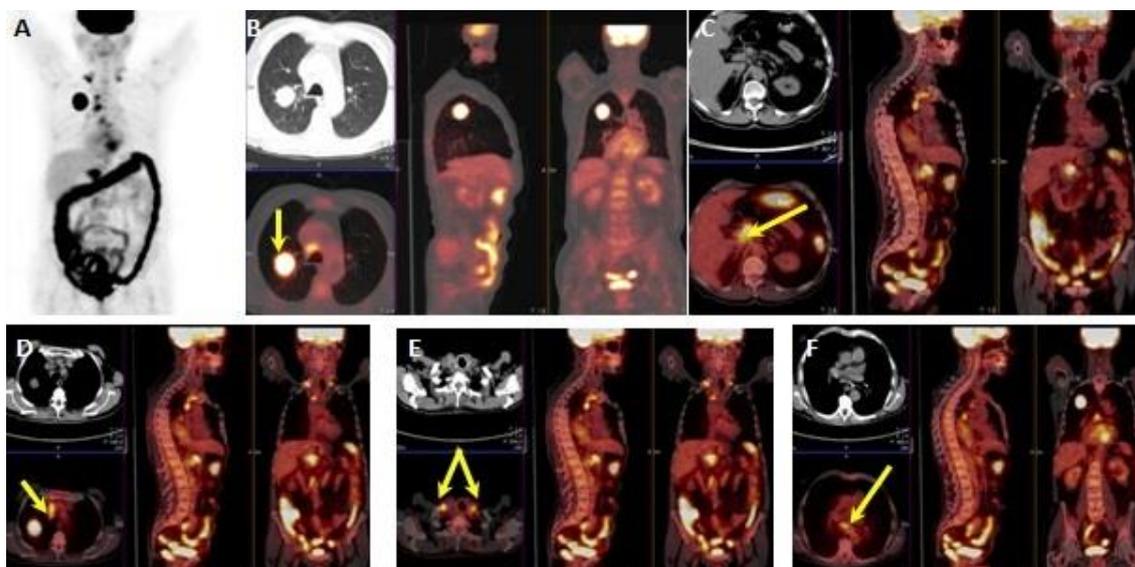


**Imagen 4.** En las imágenes se muestran el nódulo y las adenopatías que mostraron captación patológica. En (A) se puede apreciar claramente en un corte transversal de TC el nódulo rodeado de parénquima pulmonar, pero la adenopatía (flecha) no resulta tan obvia. En (B) la imagen de PET-TC no deja lugar a dudas acerca de la alteración en cuanto a la captación del tejido paratraqueal derecho. (C) muestra un corte coronal de PET, y (D) y (E) muestran cortes coronal y sagital respectivamente de la imagen fusionada de PET-TC. En todos se ve con claridad el nódulo, y en las coronales también las adenopatías.

Paciente varón, de 51 años, fumador activo de 45 paquetes/año, que es derivado al Servicio de Medicina Nuclear para realizar estudio de un NPS de 15mm en LSD, detectado en radiografía de tórax, realizada en el contexto de un estudio por astenia y disnea de grandes esfuerzos. El nódulo había sido previamente evaluado mediante TC toraco-abdominal, en el que se informó como de probable origen neoplásico, informándose además de imagen subcentimétrica sugestiva de angioma en hígado y un nódulo de un centímetro en suprarrenal izquierda, informado como probable adenoma. La PET-TC informó de captación patológica sugestiva de malignidad en el nódulo (SUVmax de 6,90). Además, se vio captación en dos adenopatías en región paratraqueal derecha (SUVmax de 7,41). En vista de los resultados de la PET, se solicitó BAG guiada por TC del nódulo, que resultó negativa; y PAAF guiada por EBUS de la adenopatía 4R, que dio resultado positivo para células malignas. Se diagnosticó un carcinoma no microcítico de pulmón derecho con afectación adenopática ipsilateral, y se decidió tratamiento con quimioterapia. Tras 3 ciclos la biopsia de adenopatía R4 se negativizó, por lo que se planteó y optó por tratamiento quirúrgico.

Este caso es un buen ejemplo de cómo la utilización de PET-TC en procesos diagnósticos de NPS sirve no sólo para orientar a un diagnóstico de benignidad.

## Caso V

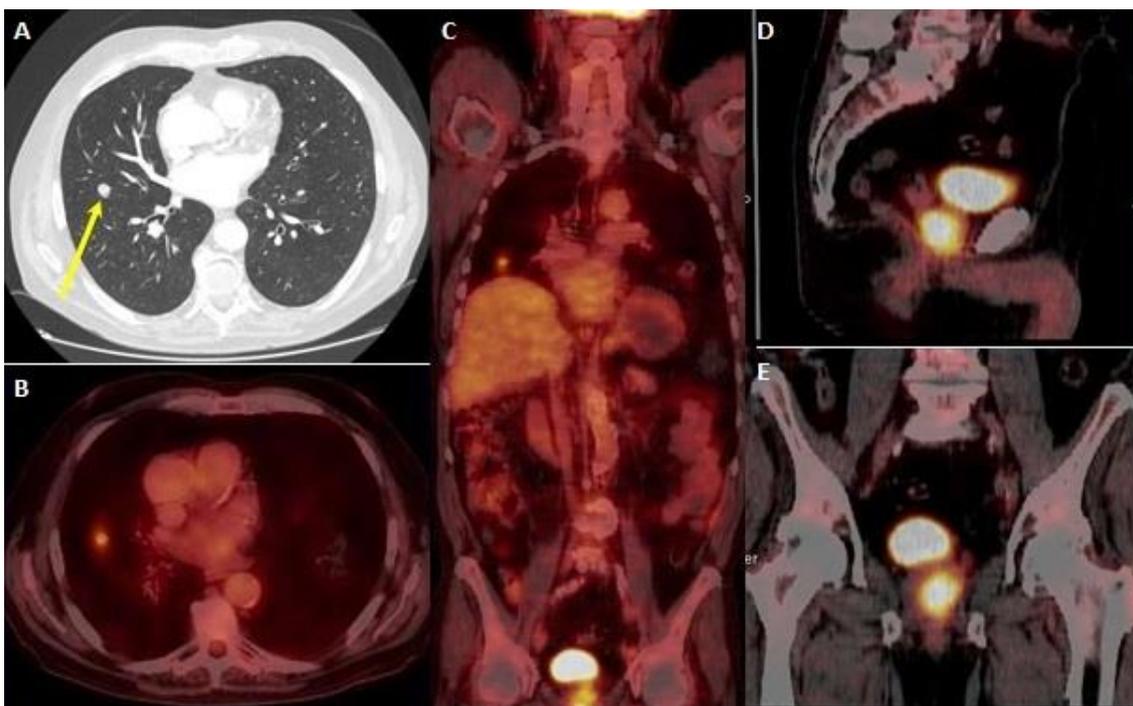


**Imagen 5.** En las imágenes aparecen múltiples focos de captación. En (A) se muestra el estudio volumétrico de la PET, en la que aparece con gran claridad el nódulo en el pulmón derecho, múltiples adenopatías rodeando la línea media a nivel cervical y torácico, y en hilio hepático. Hay una intensa captación intestinal, debida al tratamiento del paciente con metformina. El resto de imágenes muestran de izquierda a derecha: un corte transversal superior de TC y uno inferior de PET-TC, y cortes sagital y coronal de PET-TC, realizados en distintos planos, y que muestran las metástasis (flechas) localizadas en cada uno. En (B) se muestra el NPS, en (C) metástasis en hilio hepático, en (D) metástasis paratraqueales altas, en (E) metástasis retrocalciculares, y en (F) metástasis subcarinales.

Paciente varón de 86 años, no fumador, que es derivado al Servicio de Medicina Nuclear para realizarle un estudio con F18-FDG PET-TC para caracterización de un NPS de 30mm localizado en LSD, detectado mediante radiografía de tórax en el contexto de un estudio por tos y diarrea. Previamente se realizó una exploración con TC en la que se informó de calcificación periférica del nódulo, con ganglios calcificados hiliares bilaterales y granulomas calcificados en ambos pulmones, y adenopatías mediastínicas 2R y 4R a la salida del tronco celíaco, sin poderse determinar la naturaleza benigna o maligna del nódulo. En el estudio mediante PET-TC se informó de una intensa captación en el nódulo (SUVmax de 25,22) sugestiva de neoformación primaria, y adenopatías positivas laterocervicales y retroclaviculares bilaterales, paratraqueales derechas altas y bajas, prevasculares, precarinal con extensión subcarinal y paraesofágica, e hilar derecha. También mostraba captación patológica un conglomerado adenopático en hilio hepático rodeando la porta y adenopatías patológicas interaortocavas. A la vista de los resultados de la PET-TC, se llevaron a cabo dos PAAF transbronquiales guiadas por ECObroncoscopia sucesivas de los ganglios 4R y 7, que resultaron negativas; y finalmente una BAG guiada por TC, que dio un diagnóstico histológico de adenocarcinoma acinar. El paciente fue tratado con quimioterapia paliativa

En este caso la PET-TC demuestra una mayor sensibilidad que la TC, siendo capaz de caracterizar la naturaleza maligna de las lesiones, y estableciendo tanto la presencia de enfermedad neoplásica como su estadificación.

## Caso VI



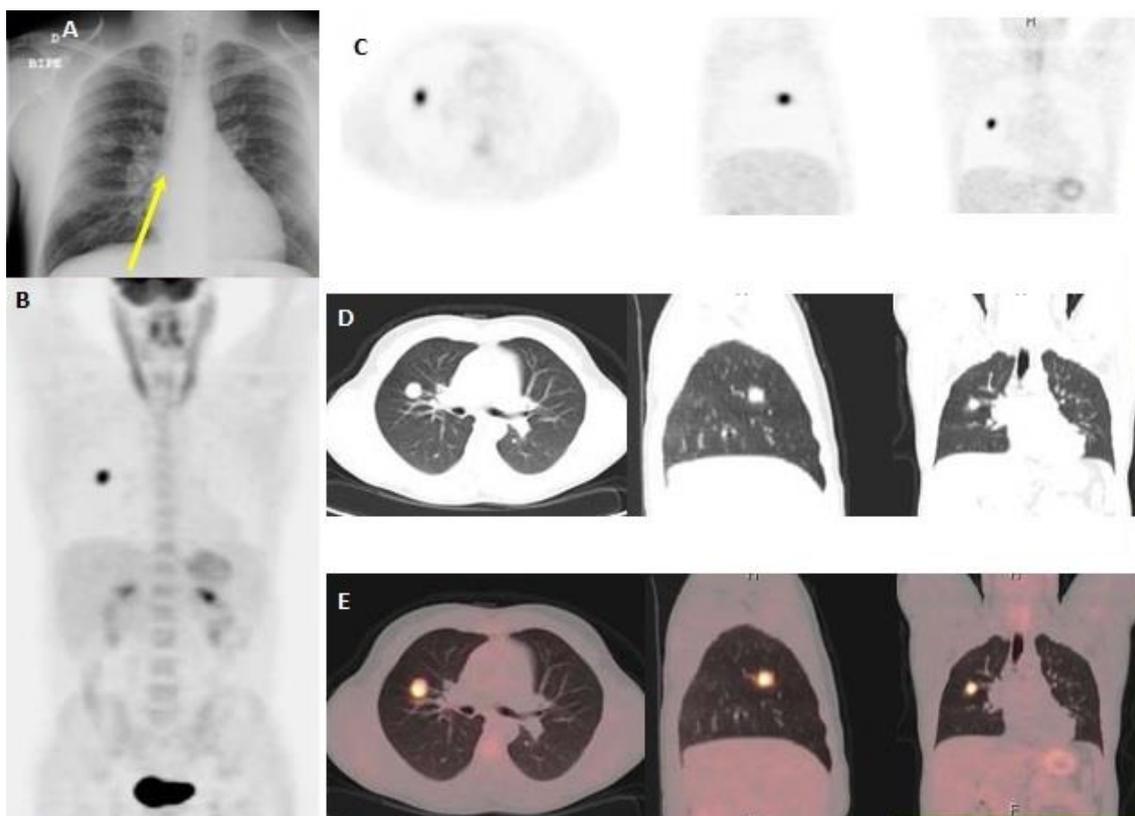
**Imagen 6.** En la parte superior izquierda se muestra (A) el TC en el que se detectó el NPS (flecha), y debajo (B) el corte transversal de la PET-TC al mismo nivel, en el que se aprecia la captación del mismo. La imagen central (C) muestra el corte coronal de la PET-TC en la que, además de la captación por parte del NPS, se aprecia también captación por debajo de la vejiga, en el límite de la imagen, que ampliando el campo a la pelvis (D) y (E) muestran en cortes sagital y coronal respectivamente la captación patológica prostática.

Paciente varón de 72 años, exfumador de 45 paquetes/año, derivado al Servicio de Medicina Nuclear del HUMV para estudio de caracterización y extensión de un NPS de 15mm en LMD, detectado en un TC para revisión de aneurisma de aorta previamente diagnosticado, encontrándose asintomático en ese momento.

Se realiza la PET-TC, que informa de una captación patológica en el nódulo ( $SUV_{max}$  de 3,6), sin evidencia de actividad metabólica en las cadenas ganglionares mediastínicas. De forma adicional, se observó captación patológica de radiotrazador en ambos lóbulos prostáticos ( $SUV_{max}$  de 13,07). El paciente estaba siendo seguido en consulta privada por síndrome prostático, habiéndosele realizado una ECO prostática en 2014 que fue informada como normal, y una PSA de 2,82 ng/mL en 2016.

En vista de los hallazgos de la PET-TC se procedió a realizar biopsia con PAAF y BAG transbronquial del NPS, guiada por TC, con el resultado de metástasis por adenocarcinoma de origen prostático. Posteriormente se confirmó mediante biopsia prostática la presencia de un adenocarcinoma acinar Gleason 4+5. Una vez establecido el diagnóstico, se realizó un rastreo con gammagrafía ósea que descartó la presencia de metástasis óseas. El paciente recibió radioterapia en pulmón, en próstata y en pelvis, y tratamiento hormonal. Este caso ilustra cómo la PET-TC puede ampliar un diagnóstico, modificando el estadio en enfermedades neoplásicas (en este caso se pasó de una sospecha de CP a diagnosticar el NPS como una metástasis de un carcinoma prostático).

## Caso VII



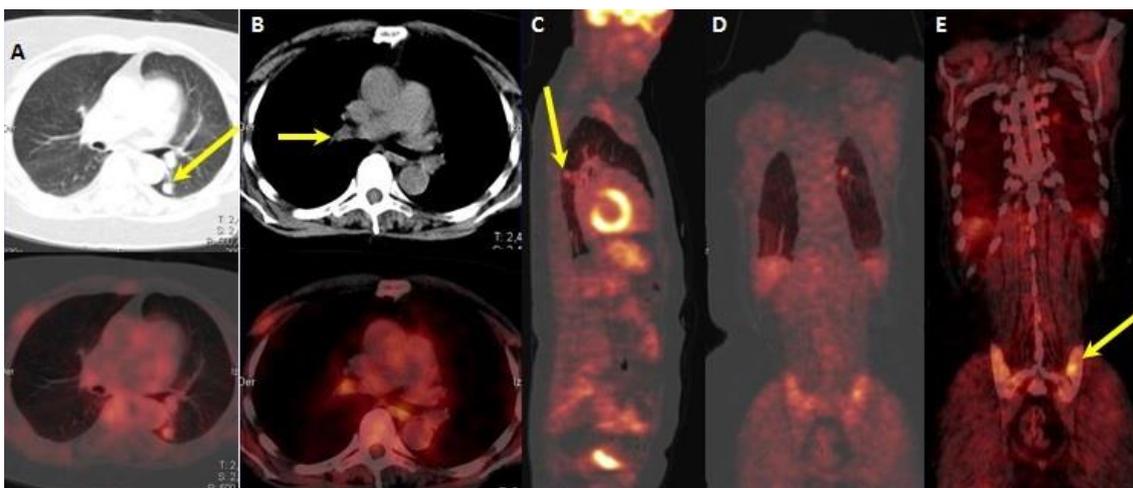
**Imagen 7.** La imagen (A) muestra el NPS en la radiografía en la que fue detectado, y que dio lugar al estudio con PET-TC. La imagen (B) muestra la PET en la que se visualiza muy claramente incremento de metabolismo en el nódulo objetivado en el componente TC. Las imágenes (C), (D) y (E) muestran una secuencia de cortes (transversal, sagital y coronal) de PET, TC, y la fusión de ambos en PET-TC, en los que se visualiza el nódulo. En (E) podemos ver como la delimitación de la lesión es considerablemente superior con la fusión de imágenes proporcionadas por PET y TC.

Paciente varón de 33 años, fumador activo de 10 paquetes/año, derivado al Servicio de Medicina Nuclear para estudio de caracterización de NPS localizado en LSD, de 18mm, detectado en una radiografía de tórax, realizada en el contexto de un estudio por dolor torácico interescapular, sin que se hubiera realizado una exploración por TC previamente al estudio mediante PET-TC. En esta se informa de un aumento patológico del metabolismo del nódulo ( $SUV_{max}$  de 10.36) compatible con actividad tumoral, sin aumento del metabolismo en ganglios mediastínicos. Ante este resultado se llevó a cabo una biopsia con BAG, que dio un diagnóstico histológico de adenocarcinoma de patrón acinar. Se llevó a cabo una lobectomía superior derecha, con análisis de la pieza y ganglios hiliares, en los que se halló afectación ganglionar mediastínica, iniciándose tratamiento con quimioterapia.

En este caso la técnica fue básica para el diagnóstico, y modificó la actitud terapéutica en el paciente, que fue sometido a BAG para diagnosticar histológicamente la lesión, prueba que tal vez se habría ahorrado de haber resultado el NPS no captante. Sin embargo, a pesar de dar un diagnóstico de malignidad respecto a la lesión primaria, la PET-TC no mostró afectación ganglionar mediastínica, pese a que las pruebas histológicas realizadas sobre las piezas quirúrgicas demostraron que sí la había. Como ya se ha dicho en la

revisión bibliográfica, el tamaño de las lesiones es un factor limitante a la hora de poder detectar patología en la PET-TC.

### Caso VIII



**Imagen 8.** En las imágenes se muestran los distintos focos de captación detectados por la PET-TC. (A) muestra un corte transversal de la TC realizada por el equipo híbrido, y su posterior fusión con la información obtenida por la PET, en la que se aprecia el NPS (flecha) y la captación de FDG por dicho nódulo. (B) muestra la misma combinación de imágenes una adenopatía hiliar derecha (flecha). (C) y (D) muestran el nódulo (flecha), con su patrón de captación en cortes sagital y coronal respectivamente. Y (E) muestra un corte coronal en un plano más posterior, en el que se aprecia la presencia de un foco de captación (flecha) en hueso ilíaco izquierdo.

Paciente mujer de 66 años, exfumadora severa, derivada al Servicio de Medicina Nuclear para estudio de caracterización y estadificación de un NPS de 12mm en LII, detectado en revisión de coronarias mediante TC, e informado como de naturaleza incierta, encontrándose la paciente asintomática. En la PET se informó el nódulo como patológico ( $SUV_{max}$  de 2,61), y se detectó actividad aumentada también en una adenopatía en hilio pulmonar derecho ( $SUV_{max}$  1,96) y en región medular de hueso ilíaco izquierdo ( $SUV_{max}$  de 3.51), que hizo pensar en una posible infiltración metastásica. Se realizó una PAAF que dio el diagnóstico histológico de tumor carcinoide maduro (carcinoide típico), por lo que se decidió realizar intervención quirúrgica para reseca el sexto segmento del pulmón izquierdo, en la que se realizaron también biopsias de los ganglios 9L y 5, que resultaron negativas. La TC de pelvis sin contraste que se hizo para planificar la biopsia no mostró captación de contraste ni otras características patológicas en el foco de captación a nivel ilíaco, por lo que se consideró como no maligno.

### **Índice de abreviaturas:**

BAG: biopsia-aspiración con aguja gruesa

BTS: British Thoracic Society

CA: corrección de atenuación

CMS: Centers for Medicare & Medicaid Services

CMP: carcinoma microcítico de pulmón

CNMP: Carcinoma no microcítico de pulmón NPS: Nódulo pulmonar solitario

E: especificidad

FB: fibrobroncoscopia

FDG: <sup>18</sup>F-Fluorodesoxiglucosa

FN: falso negativo

FP: falso positivo

HUMV: Hospital universitario Marqués de Valdecilla

PAAF: punción-aspiración con aguja fina

PET/RM: tomografía de emisión de positrones combinada con resonancia magnética

PET/TC: Tomografía de emisión de positrones combinada con tomografía computarizada

PM: probabilidad de malignidad

S: sensibilidad

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

SUR: standard uptake ratio

SUV: standard uptake value

TC: Tomografía computarizada

TDV: tiempo de duplicación de volumen

TOF: time of flight

UH: unidades Hounsfield

VP: verdaderos positivos

VPN: valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo

UC

UNIVERSIDAD  
DE CANTABRIA