

PET-TC y PET-RM en el manejo de los tumores de cabeza y cuello

Tipo: Presentación Electrónica Educativa

Autores: Antonio Maldonado Suarez, Javier Carrascoso Arranz, Cecilia Garcia Villafañe, Ana Aurora Diaz Gavela, Elia Del Cerro Peñalver, Ana Alvarez Vazquez

Objetivos Docentes

Describir las situaciones clínicas en donde las técnicas de imagen morfológicas y metabólicas pueden contribuir a un mejor manejo de los tumores de cabeza y cuello

Explicar el rendimiento de la PET-TC y PET-RM en estas situaciones clínicas, tanto de forma individual como conjunta.

Revisión del tema

Los tumores de cabeza y cuello suponen en torno a un 5% del total de los cánceres diagnosticados. España presenta una elevada incidencia de cánceres de vías aero-digestivas superiores (CVADS). Cabeza y cuello es una región anatómica compleja, los tumores pueden asentar en múltiples localizaciones y, por tanto, presentar una clínica muy heterogénea. Todo esto implica una serie de dificultades en el proceso diagnóstico, lo que va a repercutir negativamente en el pronóstico de los pacientes.

El diagnóstico de estas neoplasias se basa fundamentalmente en:

- La valoración de la sintomatología.
- La exploración física, ya que la mayoría de estos tumores asientan en las mucosas.
- Pruebas de imagen complementarias
- La confirmación histológica o citológica, que es el diagnóstico de certeza de estos tumores.

Aunque tradicionalmente las técnicas de imagen morfológicas como la TC, la RM y la ecografía han resultado de gran utilidad a los clínicos para el manejo de la enfermedad oncológica, éstos han encontrado en la PET una información metabólica adicional. Considerando estas diferencias, la PET

resulta de mayor utilidad para la distinguir tumores malignos de procesos benignos, para determinar el grado de malignidad de las lesiones, para monitorizar la respuesta al tratamiento y planificar los volúmenes de radioterapia.

Las indicaciones de la PET-TAC en tumores de cabeza y cuello son las siguientes:

- A) Estadificación
- B) Tumor de origen desconocido
- C) Valoración de la respuesta a los tratamientos
- D) Detección de recidivas

A) ESTADIFICACION

Los tumores de células escamosas de cabeza y cuello se originan en la mucosa y pueden crecer infiltrando los planos profundos del cuello por contigüidad o propagarse tanto por vía linfática, fundamentalmente, o hematológica, tanto a ganglios linfáticos regionales como a órganos a distancia.

La estadificación pre-tratamiento viene dada por la clasificación TNM desarrollado por la AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) en colaboración con la UICC (*Union Internacional Contra Cancer*).

A.1) Estadificación T

La determinación del tamaño y extensión local es fundamental para la elección de un tratamiento adecuado, ya sea quirúrgico o de órgano preservación no quirúrgica, ya que el pronóstico va a depender, entre otros factores del correcto abordaje terapéutico.

Para la valoración local (T) del tumor primitivo, nos valem de:

- a) La exploración física ORL.
- b) Técnicas de diagnóstico por imagen: las más empleadas tradicionalmente han sido la TAC, la RM y la ecografía.

Una óptima estadificación T debe intentar alcanzar los siguientes objetivos:

- Determinar el punto de partida del tumor
- Extensión en superficie
- Extensión en profundidad (músculo, hueso, órbita...)
- Infiltración de estructuras vecinas.
- Movilidad (laríngea, lingual, velo, ocular)
- Grado de afectación del órgano.

Sin embargo, la TC y RM presentan sus limitaciones, debido a que en algunos casos se produce una infraestimación por el escaso contraste radiológico existente entre el tumor y tejidos circundantes, y hace que no se detecten tumores cuando éstos son de pequeño tamaño o no distorsionan planos profundos ni invaden estructuras contiguas. Por el contrario, en ocasiones también se produce una sobrestimación de las lesiones debido al realce del tejido inflamatorio circundante, difícil de distinguir del propio tumor.

La sensibilidad (S) de la PET en la detección del tumor primario es similar a la aportada por el resto de las técnicas diagnósticas (TC y RM), con excepción de los tumores de cavidad oral, en los que ha demostrado una clara superioridad, alcanzando una S del 98%. (Figuras 1 al 4)

Sin embargo, las lesiones submucosas pueden ser difíciles de diferenciar de los tejidos adyacentes; por este motivo, la posibilidad de los equipos PET-TC de adquirir estudios TC de alta calidad con la administración de contraste intravenoso al tiempo de la adquisición de la PET, tiene la enorme ventaja de unificar en una única exploración la información anatómica y la metabólica; esto, además de ofrecer una información valiosa para planificar el tratamiento, especialmente en los tumores con invasión vascular, aporta una estadificación más precisa, una interpretación integrada y optimizada, además de la repercusión que tiene sobre los costes, demoras, comodidad y menores dosis de radiación para el paciente

Por otra parte, la PET-TC es capaz de detectar el tumor primario en situaciones en las que existe una alta sospecha de malignidad, incluso tras biopsias negativas y, en algunos casos, demuestra enfermedad más extensa que la apreciada mediante exploración clínica u otros métodos diagnósticos de imagen

A.2) Estadificación N

La presencia de adenopatías cervicales metastásicas es el factor pronóstico más importante de los CVADS. La presencia de adenopatías, su número, tamaño, localización y presencia de crecimiento extranodal, reducen de forma considerable el control locorregional y la supervivencia de estos pacientes, hasta en un 50%. Lo que realmente nos interesa saber cuando exploramos un cuello, bien por palpación o por métodos de imagen, es saber si el cuello N0 clínico (cN0) es realmente un cuello sano (pN0), y por tanto no debería tratarse, o bien si el cuello N+ clínico (cN+) es un cuello realmente enfermo (pN+), y por tanto debería tratarse.

Los pacientes que más se beneficiarían de una correcta estadificación N pretratamiento, serían aquellos con estadios N0, puesto que se podría evitar la realización de un vaciamiento ganglionar cervical, disminuyendo la morbilidad. El problema de los N0 es que no existe ningún método diagnóstico de certeza. Empezando por la palpación, que es la exploración más básica, ésta presenta una baja S (51,7%) y por tanto una elevada tasa de falsos negativos (FN), que se ve agravada en distintas situaciones tales como cuellos gruesos y cortos, pacientes irradiados u operados y en la valoración de adenopatías en espacios cervicales profundos. Para intentar mejorar la fiabilidad en la detección de enfermedad ganglionar cervical, empleamos las diferentes técnicas de imagen convencionales (TC, RM y PAAF guiada por Ecografía). La tasa de error de las mismas es todavía elevada, entre otros motivos, porque los criterios diagnósticos empleados son de nuevo puramente morfológicos, sin considerar el metabolismo tumoral.

Según un meta-análisis publicado en el año 2007, empleando la anatomía patológica como *gold standard*, los métodos diagnósticos convencionales (MDC) (TC, RM, ecografía y la PAAF guiada por ecografía), son más fiables en la estadificación ganglionar que la exploración física; sin embargo, requieren una alteración en el tamaño o arquitectura de los ganglios para la detección de enfermedad. Esta condición no es necesaria para apreciar positividad mediante PET. Es particularmente útil para diagnosticar ganglios metastásicos con morfología normal por MDC (< 1 cm), pero que presentan avidéz por la FDG, o aquellos situados en localizaciones de difícil evaluación, como el área supraclavicular. (Figuras 7-8)

Sin embargo, la limitación de la imagen metabólica radica en la posibilidad de hallazgos FN debidos a micrometástasis o ganglios necróticos y en el solapamiento que existe en los niveles de captación de los ganglios malignos e inflamatorios, fundamentalmente los inferiores a 1,5 cm. La literatura refiere una sensibilidad del 79% y una especificidad del 92-97%. La PET-TC cambia la extensión del vaciamiento en un 10-12% en la mayoría de las series publicadas

En un meta-análisis publicado en 2008 en el que incluyeron 32 estudios que incluían 1236 casos en la evaluación de metástasis ganglionares cervicales en carcinomas epidermoides de cabeza y cuello, mediante confirmación histológica se observó que para la PET-TC la S global fue del 79% (IC 95%, 72-85%) y E del 86% (IC 95% 83- 89%); hay que destacar que la S de la PET-FDG fue sólo del 50% (IC 95%, 37-63%) en cuellos N0. Para comparar la PET con los MDC, se hizo un subanálisis de los estudios

en los que se realizó PET-FDG además de MDC; en estos casos, la PET-FDG tuvo una S y E del 80% y 86% *versus* 75 y 79% para los MDC aislados

Por otra parte, el empleo de protocolos optimizados cervicales de mayor resolución, con menores tamaños de píxel y aumentando los tiempos de adquisición han demostrado mejorar la S en la detección de adenopatías inferiores a 15 mm

Se ha publicado por parte de diversos grupos sobre el impacto de la PET-TC en la estadificación de carcinomas epidermoides estadios III y IV previa a la quimiorradioterapia. En un 40% de los casos modificó la identificación de niveles de afectación ganglionar cervical metastásica

En conclusión, aunque la PET-TC tiene una mayor ED para la evaluación de la afectación ganglionar (N) que los MDC aislados y aporta información metabólica adicional, no es lo suficientemente fiable para evitar el vaciamiento ganglionar en los casos negativos.

3) Estadificación M

La presencia de metástasis a distancia (M1) supone una drástica reducción de la supervivencia, así como de las opciones terapéuticas. La incidencia de estas M1 es aproximadamente del 10%, son más frecuentes en el primer año tras el diagnóstico y su frecuencia va disminuyendo progresivamente hasta el tercer año donde la incidencia es inferior al 1%. El principal órgano diana de la M1 de los CVADS es el pulmón (58%), seguido del hueso (22%) e hígado (9%). Los tumores primarios más implicados en la aparición de M1 son la hipofaringe (14%), seguido del tumor primario de origen desconocido (TOD) (11,8%) y cavum entre otros. Los factores de riesgo relacionados con la aparición de metástasis son fundamentalmente:

- Estadificación TNM: La presencia de metástasis ganglionares cervicales (N+), así como los estadios tumorales avanzados (estadios III-IV).

- Deficitario control locorregional

Los procedimientos aconsejados en las Guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cirugía de Cabeza y Cuello, Oncología Médica y Oncología Radioterápica (EHNS-ESMO-ES-TRO) para la estadificación de rutina son los siguientes:

Examen físico

Endoscopia de cabeza y cuello

TAC cabeza y cuello

RX de tórax

Esofagoscopia y broncoscopia (III B)

TAC tórax puede incluirse para descartar metástasis a distancia o segundos tumores primarios de pulmón.

Dado que la localización más frecuente de las M1 es el pulmón, las técnicas de imagen más empleadas son la Rx de tórax y la TC torácica. La Rx de tórax, que sigue siendo tradicionalmente muy empleada, detecta tan sólo el 23% de las lesiones evidenciadas en la TC torácica. A su vez, la TC de tórax, que es la técnica más empleada para descartar metástasis pulmonares, presenta una S del 37% y una E del 75%, por lo que bastantes M1 y segundos primarios pulmonares se pierden en el diagnóstico.

Se han realizado varios estudios para determinar la S de la PET-TC en la detección de M1 en la estadificación inicial a pacientes con carcinomas epidermoides de cabeza y cuello. Estos estudios refieren que la PET-TC detecta metástasis adicionales en un 6% de los pacientes respecto a la TAC de tórax, mientras que al comparar la PET con TC de cuerpo, se alcanzan valores de S del 76,9% para la PET y 50% para la TC, mostrando impacto en el tratamiento en un 13,1%. Globalmente la PET-TC muestra una exactitud diagnóstica del 78-85%

En conclusión, consideramos que en presencia de enfermedad ganglionar y estadios avanzados (III y

IV), la PET-TC resulta de primera elección en la estadificación de los pacientes. -

4) Detección de segundos tumores primarios (STP).

Los pacientes con CVADS tienen un alto riesgo, entre el 7-11% de casos, de desarrollar una segunda neoplasia. Las localizaciones tu-morales que asocian mayor riesgo de segundos tumores son la laringe supraglótica (21%), se-guido de la cavidad oral (16%)³⁷, fundamen-talmente en aquellos pacientes que siguen man-teniendo hábitos tóxicos (tabaco y alcohol) y no presentando una relación directa con el estadio tumoral. Los lugares de asiento más comunes de estas segundas neoplasias son, en primer lugar, el área de cabeza y cuello (47%), seguido en se-gundo lugar por el pulmón (32%) y por último esófago (11%).

La mayoría de estos tumores son metacrón-icos, es decir, detectados más allá de los seis primeros meses desde la aparición del primer tumor. Menos de un 5% aparecen de forma sin-crónica, dentro de los seis primeros meses. Los tumores simultáneos, dentro del primer mes desde el diagnóstico del primario, son aún mu-cho menos frecuentes. En los últimos años se ha incrementado la in-cidencia de M1 y STP; esto obliga a realizar un seguimiento adecuado para la detección precoz y tratamiento eficaz de las mismas, investigando nuevos protocolos diagnósticos, donde debería estar la aplicación de la PET-TC.

Recientes grupos han estudiado la prevalencia de tumores sincrónicos en una serie consecutiva de pacientes a los que se realizó estudio de estadificación inicial de tumores avanzados de cabeza y cuello. La prevalencia de primarios sin-crónicos fue del 9,5%, de los cuales la PET-TC detectó un 84%; en un 80% de los pacientes se modificó la terapia por la detección de otros tumores primarios. (Figuras 5 y 9)

5) Planificación de radioterapia

La PET-TC es una herramienta de gran utilidad en la delimitación de los volúme-nes de irradiación externa (Figura 12)

El GTV (*gross tumour volumen*) es el volumen que contiene tumor visible y macroscópico y puede variar según la técnica utilizada. La PET-TC combina la información metabólica, que permite conocer la viabilidad de las células tu-morales, con la anatómica aportada por la TC, y permite optimizar la delimitación tumoral, mejorando el control local de la enfermedad y disminuyendo los efectos secundarios provoca-dos por la irradiación de estructuras adyacentes. La ventaja de los equipos multimodalidad es que la adquisición de ambas imágenes se realiza de forma simultánea, con las mismas herramientas e inmovilizadores que van a ser empleados en el posterior tratamiento, y ahorra los problemas del corregistro de imágenes.

La mayoría de los trabajos publicados indi-can que el GTV es menor con PET que con el resto de técnicas de imagen, y parece que la imagen metabólica se aproxima más al volumen real tumoral tras comparar con especímenes quirúrgicos y disminuye la irradiación a tejidos sanos. El tema más controvertido es la forma de delimitación del GTV en la imagen de PET. Existen varios métodos de segmentación, tanto cualitativos como cuantitativos, estableciendo un umbral absoluto (SUV de 2,5) o relativo (50% del SUV); no existe consenso sobre cuál de los métodos de segmentación es el más fiable a la hora de delimitar el GTV. Esto, aña-dido a aspectos técnicos (parámetros de adquisi-ción, filtrado y reconstrucción de imágenes) di-ficulta la reproducibilidad en distintos centros. Además, se están investigando otros radio-fármacos marcadores de hipoxia como el me-sonidazol marcado con ¹⁸F (FMISO), capaz de identificar áreas menos susceptibles a la irradia-ción, aunque no se ha determinado aún si esta información ayuda al control local de la enfer-medad

B) TUMOR DE ORIGEN DESCONOCIDO

El concepto de metástasis cervical de tumor de origen desconocido (TOD) es el de la existencia de adenopatías cervicales con diagnóstico histológico o citológico de tumor maligno en las que, a pesar de haber realizado un exhaustivo examen otorrinolaringológico y del resto del organismo, no se encuentra el tumor primario. La mayoría son metástasis de carcinoma escamoso; otras histologías posibles, aunque menos frecuentes, son linfoma, melanoma, sarcoma, carcinomas tiroideos y carcinoma indiferenciado. Entre un 2-10% de las adenopatías cervicales metastásicas carecen de tumor primario, constituyendo entre el 1-3% de todos los cánceres de cabeza y cuello.

El diagnóstico de un TOD tiene dos aspectos que se deben desarrollar de forma secuencial: 1º) Búsqueda del tumor primario; 2º) demostración histológica de malignidad de la adenopatía (cuando no se localice el tumor primario).

En una meta-análisis realizado en 2009 sobre la utilidad de la PET-TAC en la detección de primarios de origen desconocido, el carcinoma de orofaringe era el segundo primario en frecuencia tras el cáncer de pulmón, y el 7º, 8º, 9º y 10º puesto, lo ocupaban los tumores laringofaríngeos, los de glándulas salivares, el cáncer de tiroides y el cáncer de laringe respectivamente. El porcentaje global de detección del primario en metástasis de TOD en todas las localizaciones, fue del 37%, con S global del 84% (IC 95%, 78-88) y E global del 84% (IC 95%, 78-89%);

Recientes publicaciones refieren para la PET-TC una S del 91,7%, E del 86,7%, ED del 88,9% y valor predictivo positivo (VPP) del 84,6%. Se describe que la PET-TAC puede identificar entre 24-31% de tumores primarios, afectación regional no conocida en 15-17% de los casos y a distancia en un 11-13%. (Figuras 10-11)

Por tanto, la PET-TC es una herramienta diagnóstica útil en pacientes con TOD, ya que es capaz de localizar el tumor primario en un porcentaje no despreciable de pacientes, en los cuales los MDC no han dado el diagnóstico

C) MONITORIZACION DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

En los últimos años se ha asistido a un aumento de los tratamientos de órgano preservación no quirúrgica. La valoración de respuesta a dichos tratamientos, tanto por la exploración física como por el empleo de técnicas de imagen convencionales, entraña una gran dificultad debido una vez más a los cambios tisulares resultantes.

La filosofía del tratamiento preservador de órgano es curar la enfermedad oncológica sin recurrir a la cirugía radical, pero manteniendo un órgano plenamente funcional.

Las modalidades de tratamiento más empleadas en los protocolos de preservación de órgano son las siguientes:

- Radioterapia radical (RT): En la actualidad se puede administrar de forma hiperfraccionada (permite incrementar la dosis total, disminuyendo la dosis por sesión) o acelerada (reduciendo el tiempo total); estas nuevas formas de administración han supuesto un aumento de la supervivencia a los 5 años, a pesar de que su uso como tratamiento único es bastante limitado, debido a la introducción en los protocolos de la QT y de las terapias moleculares concomitantes a la radioterapia.

- RT + Cetuximab: Se emplea fundamentalmente en pacientes mayores de 70 años o en aquellos con comorbilidad importante, en los que no se puede emplear QT, por la toxicidad asociada, tanto como tratamiento único como tras la respuesta de una QT de inducción.

- QT + RT concomitante: la asociación de cisplatino + RT administradas de forma simultánea suele ser la opción más empleada. La QT actúa como sensibilizador frente a RT, mientras que la RT aumenta la absorción de QT.

- **QT de inducción (QTI) o neoadyuvante seguida de QT + RT o RT + Cetuximab:** El esquema más empleado es el de TPF (taxotere, cisplatino y 5-FU). Si tras la administración de QTI existe respuesta completa se continúa tratamiento con QT + RT concomitante o RT + cetuximab. Entre las potenciales ventajas de la QTI se encontraría la capacidad de erradicar las micrometástasis y su capacidad predictora de respuesta a las terapias posteriores.

En vista a lo anterior se hace de gran utilidad conocer si existe o no respuesta a los tratamientos de preservación de órgano, ya que, en aquellos casos en los que no haya respuesta completa, se hace prioritario un rescate quirúrgico. A continuación se presenta un esquema de los protocolos terapéuticos de órgano preservación:

- Los **pacientes N0** son tributarios de un tratamiento electivo ganglionar con una dosis habitualmente limitada de RT de 50 Gy.

- Aquellos con **enfermedad ganglionar limitada (N1)**, reciben dosis de RT radical (70-74 Gy). En general se admite que los cuellos inicialmente N1 no precisan un vaciamiento cervical, salvo en el caso de evidencia de enfermedad cervical persistente tras el tratamiento de preservación.

- En los pacientes con **enfermedad regional avanzada (N2-N3)**, existe consenso en la necesidad de realizar un vaciamiento en aquellos con sospecha de persistencia de enfermedad ganglionar (N+).

La polémica surge en relación a cuál es la mejor opción de tratamiento para los pacientes N2- N3 en los que se aprecia una respuesta clínica completa tras el tratamiento conservador.

Algunos autores son partidarios de realizar, de forma sistemática, vaciamientos ganglionares en estos pacientes, ya que argumentan un mayor control regional y el hecho de que en un 20-30% de los casos con respuesta completa cervical, se ha hallado enfermedad microscópica ganglionar residual. Otros mantienen actitud expectante; el principal argumento a favor de esta postura es el elevado control regional en aquellos pacientes que han alcanzado una respuesta completa, reduciendo según su postura, la morbilidad del vaciamiento cervical.

Hay autores que defienden que, aunque se ha visto positividad histológica hasta en un 30% de casos, los fracasos regionales en los grupos sometidos a observación, son, en promedio, del 12%. Lo explican justificando que la enfermedad residual encontrada en el estudio histológico, podría corresponder a restos tumorales desvitalizados que hubieran tendido a la resolución espontánea con la observación. Una postura intermedia es realizar vaciamiento sistemático en todos los N3 independientemente del grado de respuesta, dado el bajo porcentaje de control regional de los mismos. El motivo de esta controversia lo constituye el hecho de que las técnicas de imagen rutinarias no cuentan con la suficiente sensibilidad para descartar la presencia de enfermedad residual.

La imagen estructural (TC y RM) y la imagen metabólica (PET-FDG) se consideran métodos diagnósticos *standard* para determinar la respuesta al tratamiento en los tumores de cabeza y cuello.

La valoración de la respuesta precoz a la terapia mediante PET-TC, ha sido analizada en pocos trabajos, algunos de los cuales muestran correlación entre el descenso de la captación de FDG y un mejor control locorregional.

Existen datos insuficientes sobre la utilidad de la misma en la valoración de la QT de inducción. Se pretende optimizar para cada paciente el tratamiento más apropiado tras terapia neoadyuvante, seleccionando de esta manera a los pacientes respondedores que podrían beneficiarse de tratamiento con RT y QT concomitante, de los no respondedores, que serían candidatos a una cirugía más agresiva tras la inducción.

Sin embargo, sí se han publicado múltiples trabajos en los que se analiza la utilidad de la PET en pacientes tratados con órgano preservación no quirúrgica con intención curativa tras finalizar el tratamiento. Las tasas de respuesta en el tumor primario son generalmente altas; por tanto, el principal objetivo de la PET post-tratamiento es la detección de enfermedad residual en los ganglios cervicales,

pero hay que tener en cuenta que, a pesar de la amplia literatura publicada al respecto, las poblaciones de pacientes incluidas en los estudios son heterogéneas y los datos provienen de análisis retrospectivos. Los criterios de selección fueron diferentes, presentaban distintas localizaciones de enfermedad, las estrategias de tratamiento no fueron las mismas, modificándose los protocolos de terapia en distintos estudios, también hubo variabilidad en la técnica empleada (PET *versus* PET-TC), y únicamente unos pocos estudios recientes analizan la utilidad de la técnica multimodalidad; esta diferencia entre estudios es importante, porque la PET-TC combinada reduce los hallazgos equívocos de ambas técnicas e incrementa la eficacia diagnóstica; y quizá uno de los aspectos más importantes es el momento de realización de la PET tras finalizar el tratamiento, y en los estudios publicados varía entre 4 semanas hasta 1 año.

La mayoría de los autores establecen que la PET post-tratamiento no debe ser realizada antes de 10-12 semanas de la finalización de la terapia. En ese momento la mayoría los cambios inflamatorios post-tratamiento han disminuido, y por tanto la posibilidad de resultados FP (Figuras 13 al 18) Algunos estudios también han demostrado una mayor tasa de FN cuando la PET se realizó antes de 4-8 semanas después del tratamiento; es razonable que el pequeño volumen de enfermedad residual en ese momento escape a la detección de la PET. Hay que destacar que la mayoría de las células irradiadas no mueren instantáneamente, sino que pueden experimentar varios ciclos de división celular y sólo las células irradiadas en la mitad o final de la fase S, muestran un bloqueo instantáneo del ciclo celular. Su destino posterior es variable: algunas pueden permanecer en un estado latente durante un periodo de tiempo prolongado y finalmente mueren, pero otras pueden recuperarse y empezarse a dividir de nuevo. En efecto, los estudios experimentales en cultivos de células irradiadas, muestran una rápida disminución de FDG, pero la captación del radiotrazador no es abolida instantáneamente. Las células tumorales latentes mantienen su capacidad para captar glucosa mientras su membrana celular permanezca intacta y siga los procesos metabólicos básicos. Algunas de estas células finalmente mueren, mientras que otras pueden recuperar su potencial metabólico y proliferativo. Según va aumentando el volumen, los nidos de células tumorales viables residuales pueden llegar a ser visibles con PET.

Hay que destacar que a pesar de la falta de homogeneidad en los estudios publicados, el verdadero valor de la PET post-tratamiento es su elevado valor predictivo negativo (VPN) que podría permitir en los pacientes con un resultado negativo tras el tratamiento, plantear seguimiento clínico estrecho y estudios de imagen periódicos, aunque sería conveniente la realización de más estudios prospectivos, con criterios de selección similares, para confirmar la eficacia diagnóstica de la PET-TC en estos pacientes

La captación intensa de FDG tras el tratamiento puede indicar tanto mala respuesta al tratamiento como complicaciones inflamatorias relacionadas con el mismo.

Los patrones de captación de FDG nos pueden ayudar a diferenciar tejido tumoral de inflamatorio. Generalmente las captaciones focales y asimétricas de FDG, con una intensidad superior a la de los tejidos normales circundantes, se considera más sugerente de enfermedad maligna; por el contrario el aumento de captación difusa (no focal) en el campo de irradiación es un indicador de inflamación post-radioterapia .

Uno de los ensayos iniciales sobre los efectos de la QT-RT concomitante, describió efectos tóxicos de alto grado en un 82% de los pacientes, incluyendo mucositis grado 3 ó 4 en un 41% de los casos y toxicidad laríngea en el 14%⁵⁸. Esto tiene importantes implicaciones para los estudios de imagen. Es habitual observar un incremento de captación de FDG durante periodos prolongados tras el tratamiento, pero en la mayoría de las ocasiones será difuso, en la laringe o en paredes orofaríngeas. De la misma manera, una captación focal, eleva la sospecha de enfermedad maligna o ulceración.

El valor de captación SUV no puede diferenciar de forma segura el tumor residual de la inflamación. Recientemente se ha propuesto la valoración cuantitativa de la respuesta metabólica tumoral. Los criterios **PERCIST** (*positron emission tomography response criteria in solid tumors*) recomiendan el uso del SUV normalizado por masa magra corporal (SUV_{lbm} o SUL), debido a la escasa dependencia del peso del paciente en comparación con el SUV normalizado por el peso corporal (SUV_{bw}). La premisa de los criterios PERCIST 1.0 es que la respuesta tumoral al tratamiento es una variable continua

y dependiente del tiempo. La enfermedad tumoral puede ser evaluada varias veces a lo largo del tratamiento, y el uso de glucosa puede incrementarse o descender con respecto al estudio de estadificación inicial.

PERCIST recomienda la medición del SUL máximo de una VOI esférica posicionada en el tumor. Además, es conveniente comparar la variabilidad en el SUL entre VOIs en lóbulo hepático derecho o aorta descendente, en el estudio pre y post-tratamiento; la variación debe ser inferior al 20% ó 0,3 unidades de SUL, para evitar la variabilidad en tejidos no tumorales. La respuesta al tratamiento se cuantifica como una variable continua y se expresa como un cambio porcentual en el pico SUL en la lesión más activa en los estudios pre y post-tratamiento (o de forma opcional la suma de hasta 5 SULmax en cinco lesiones diferentes). Una respuesta metabólica completa (RMC) se define como la desaparición visual de todo el tumor activo y caída de SULmax al valor de la actividad de fondo; la respuesta metabólica parcial (RMP) se define como un descenso de al menos un 30% entre la lesión más intensa pre-tratamiento y la lesión más intensa tras la terapia; la progresión metabólica (PM) se define como un incremento de al menos un 30% en el SULmax o la aparición de nuevas lesiones; enfermedad metabólicamente estable (EME) cuando no cumple criterios de RMC, RMP ni PM.

Hay actualmente una tendencia creciente a tener en cuenta la información metabólica del tumor a la hora de planificar el tratamiento y predecir la evolución. Diveros autores han establecido para el tumor primario, un volumen metabólico tumoral (VMT) de 40 ml como punto de corte para predecir la respuesta al tratamiento. En un análisis univariante, los pacientes con VMT superior a 40 ml, mostraron una menor tasa de respuestas completas/no recidivas y tuvieron una menor supervivencia libre de enfermedad que los pacientes con VMT menor o igual a 40 ml. El SUV del tumor primario no presentó correlación con la respuesta al tratamiento ni la supervivencia libre de enfermedad.

Podemos concluir que la PET-TC con 18F-FDG resulta de gran utilidad para monitorizar la respuesta en pacientes con tumores avanzados de cabeza y cuello, permite reducir la morbilidad asociada a la quimiorradioterapia en pacientes no respondedores y seleccionar a los pacientes con mayor riesgo de recidiva, candidatos a tratamientos más agresivos.

D) DETECCIÓN DE RECIDIVA y SEGUIMIENTO

La mayor incidencia de recidiva tumoral de cánceres de cabeza y cuello se presenta en los dos primeros años de seguimiento. La detección precoz de las mismas es de gran interés, ya que permite un planteamiento terapéutico adecuado, contribuyendo a la mejora en la calidad de vida y supervivencia del paciente. Los cambios inducidos por los tratamientos empleados en estos cánceres hacen difícil la valoración, con las técnicas de imagen convencionales, de posibles recidivas. Por otro lado, las biopsias sobre tejidos previamente dañados tienen el riesgo potencial de desarrollar las complicaciones. Múltiples trabajos han demostrado la superioridad de la PET sobre los métodos de imagen anatómicos para la identificación de recidiva local o regional tras el tratamiento

Los diversos meta-análisis publicados sobre la utilidad de la PET-FDG en pacientes con sospecha de recidiva de tumores de cabeza y cuello, refieren una sensibilidad global del 94% (IC 95%, 91-96), con un rango de 80 a 100 y una especificidad del 80% (IC 95%, 76-84), con un rango de 53 a 100. La homogeneidad observada en la S hizo posible obtener un efecto global o conjunto; sin embargo, en la E sí se detectó heterogeneidad entre estudios ($p = 0,001$), que podría estar justificada por una elevada probabilidad pretest de recurrencia tumoral entre los sujetos estudiados en los artículos seleccionados (Figuras 19 al 23)

La *odds ratio* diagnóstica mostró que existía una correlación positiva significativa entre la recurrencia tumoral y un resultado positivo de la PET-FDG.

En el marco del seguimiento, numerosos estudios han encontrado una sensibilidad del 90-100% para el

PET-TC en la detección de recurrencia con valores de especificidad inferiores (63-94%) debidas a la captación inespecífica por tejido inflamatorio, especialmente en pacientes con tumores avanzados en los que las complicaciones post-tratamiento como la mucositis y la radionecrosis son más prevalentes

Es fundamental el conocimiento del estadio clínico del paciente y de cualquier patología adicional. Ante un hallazgo positivo en la PET, se recomienda la confirmación mediante biopsia y en el caso de no encontrarse sustrato anatómico o imposibilidad para ésta, seguimiento estrecho con la realización de otra PET transcurridos 3 meses

Acercas de la periodicidad en el empleo de la PET-TC en el seguimiento, se aconseja su realización cada 6 meses durante los dos primeros años tras el tratamiento y posteriormente con periodicidad anual durante los 3 años siguientes

Imágenes en esta sección:

Lesión en CV derecha (SUV 9) con infiltración de grasa paraglotica, esclerosis del cartilago aritenoides derecho, respeto de comisura anterior y estructuras supragloticas con extensión infraglotica de 2 cm

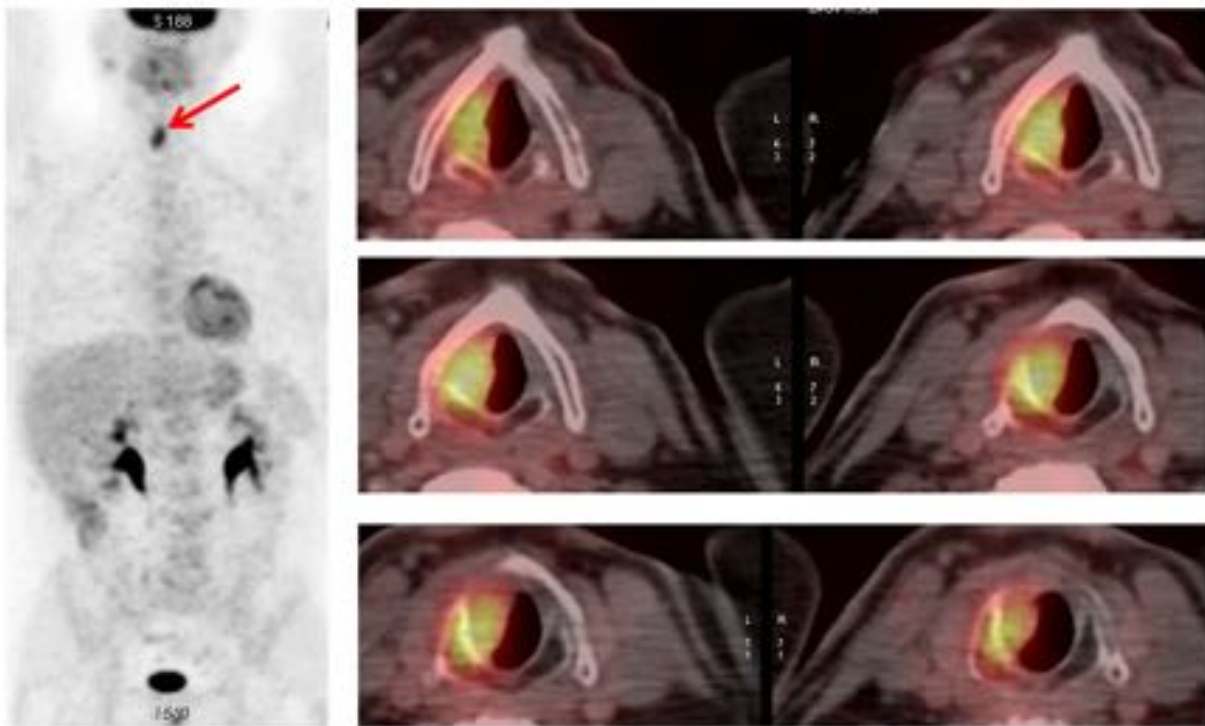


Fig. 1: Primario

Obliteración del **espacio orofaríngeo derecho** con lesión nodular que ocupa el pilar amigdalino derecho (SUV 6,8)

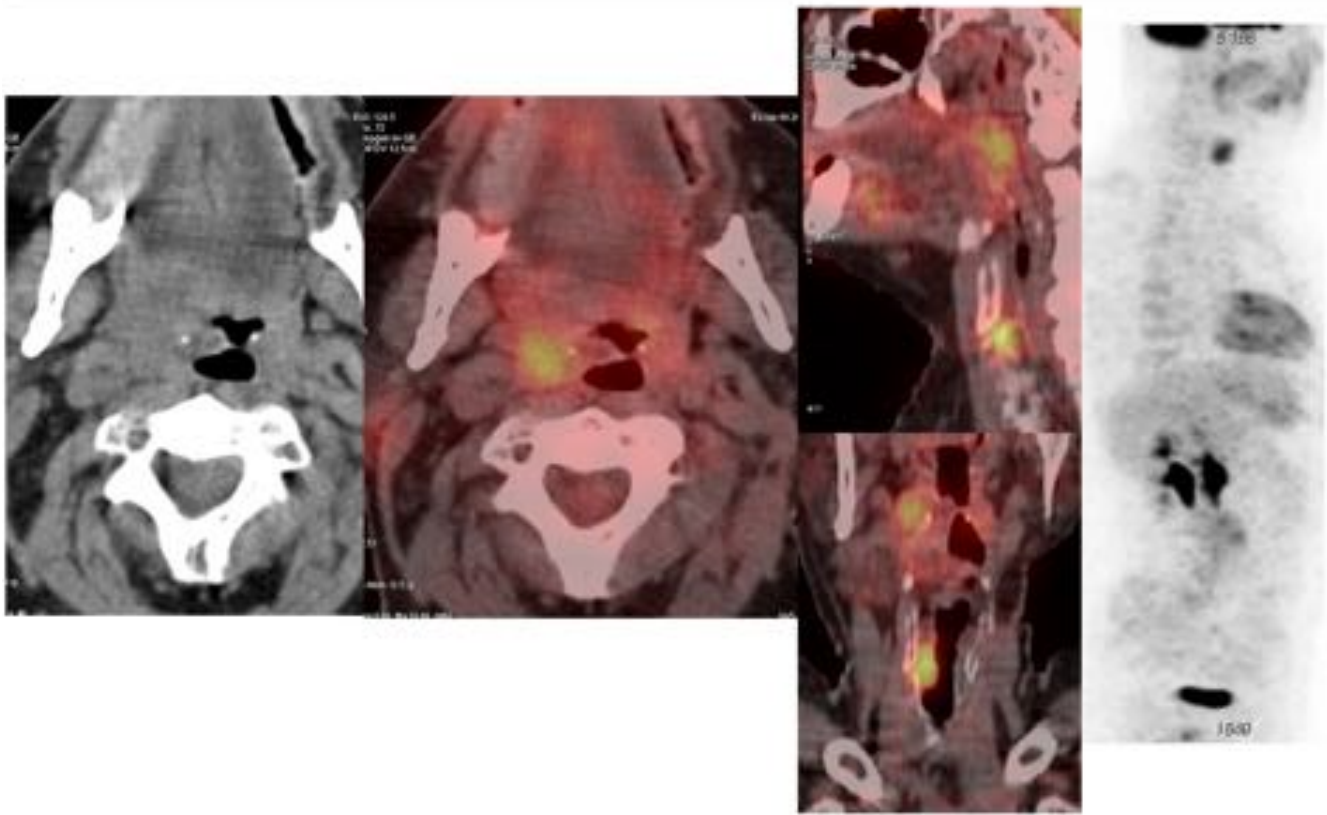


Fig. 2: Primario

Masa tumoral faringolaríngea, localizada en pared posterior faríngea con probable origen hipofarínge (SUV:6,6), en seno piriforme izquierdo, con afectación glótica izquierda y probablemente infraglótica izda

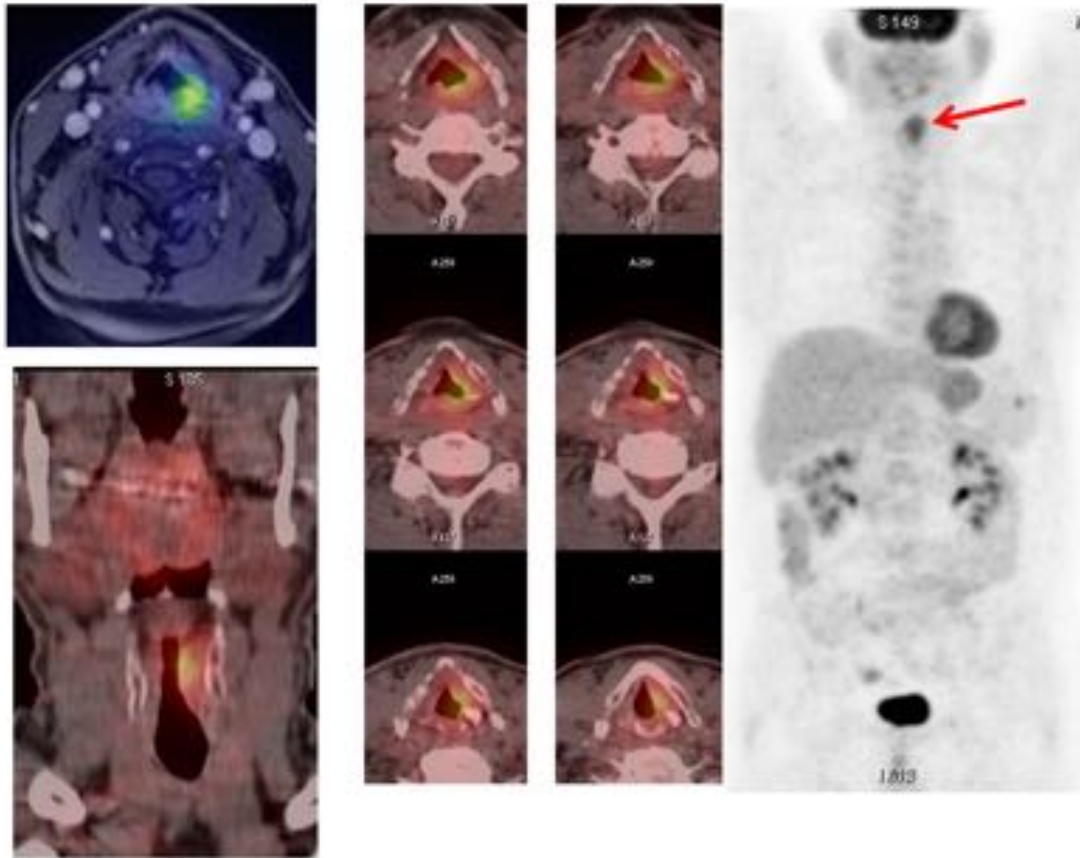


Fig. 3: Primario

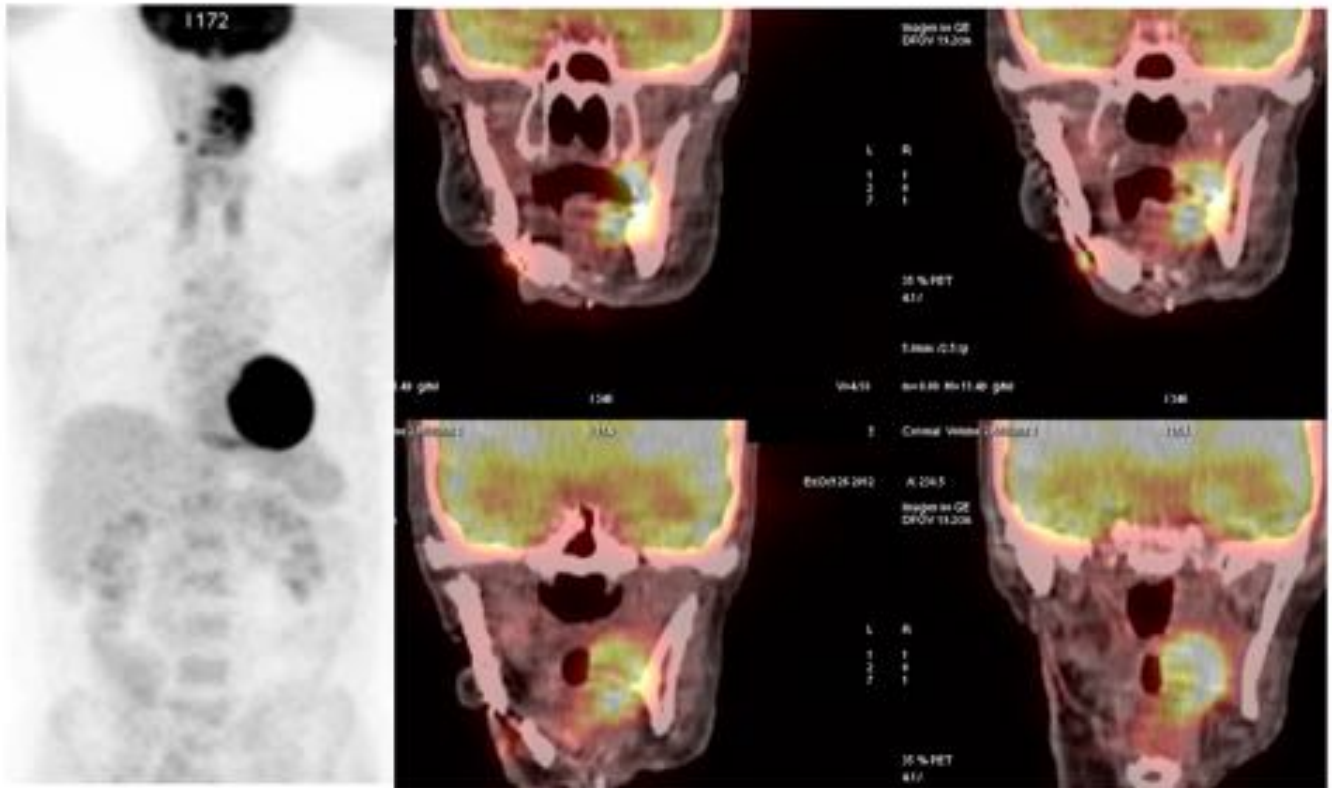


Fig. 4: Primario

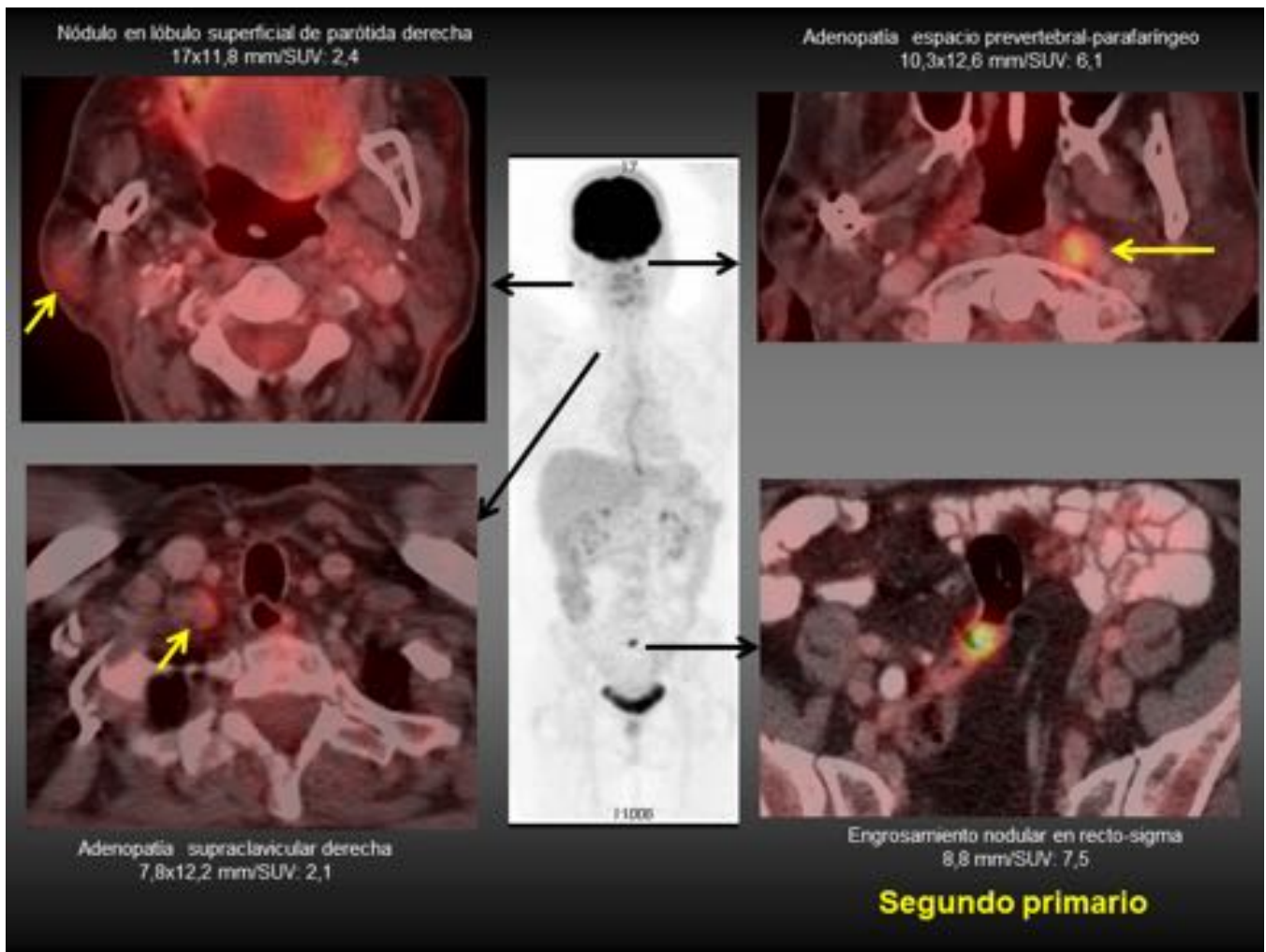


Fig. 5: Tumor sincrónico

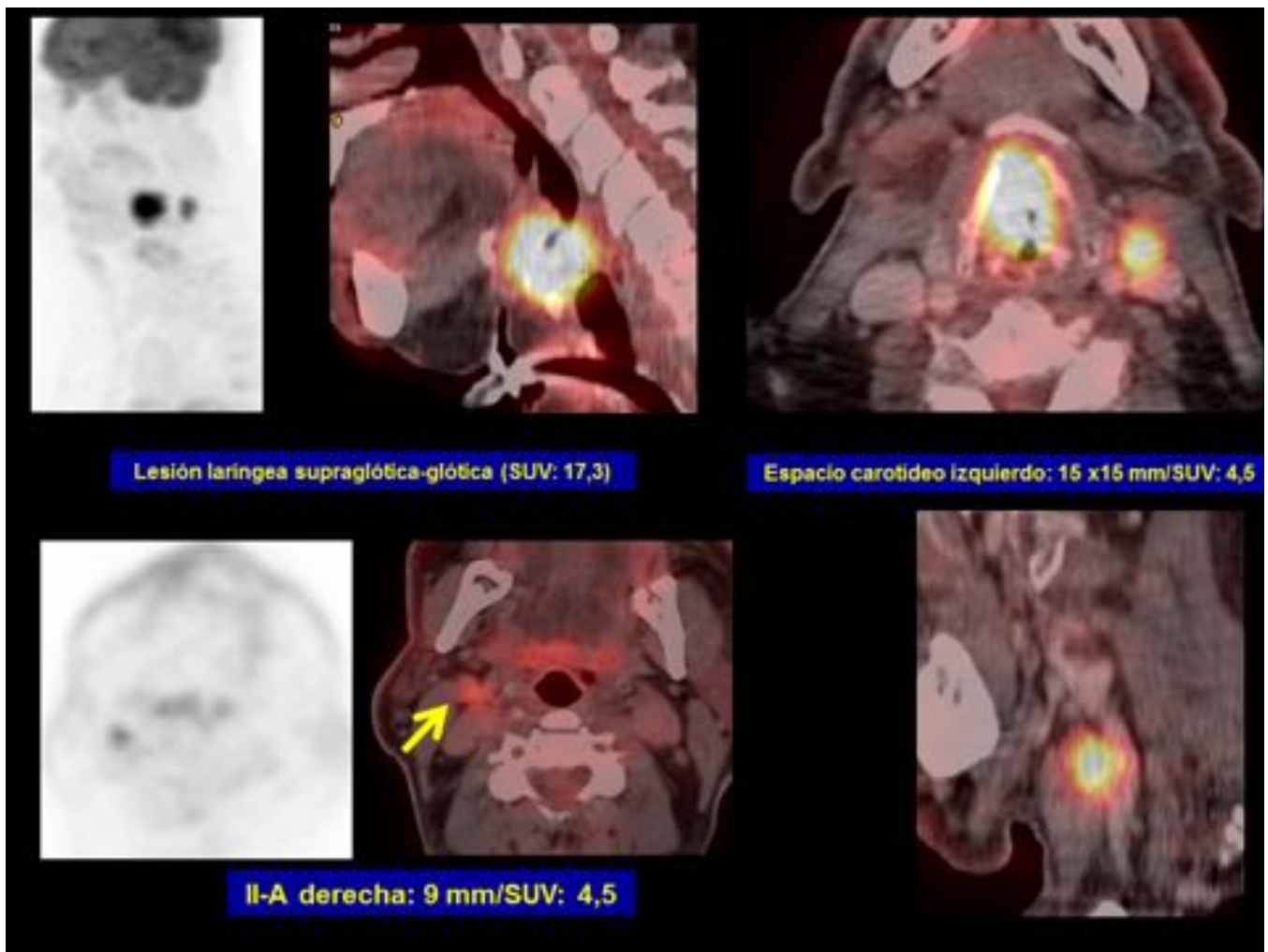
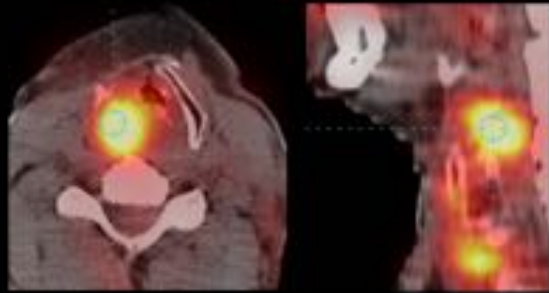


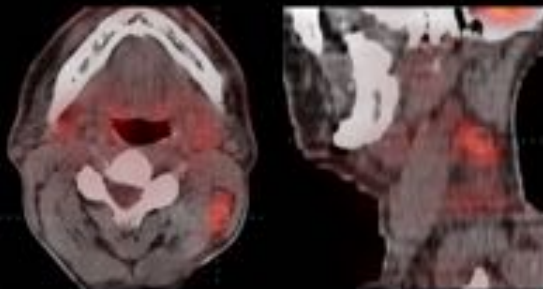
Fig. 6: Primario y adenopatías

Ca. epidermoide de supraglotis. Estadificación



Lesión maligna en región supraglótica derecha

Adenopatías pre/paratraqueales y prevasculares



Conglomerado en triángulo posterior izquierdo



Fig. 7: Primario y adenopatías

Linfoepitelioma de cavum cT2 N0 M0. Estadificación

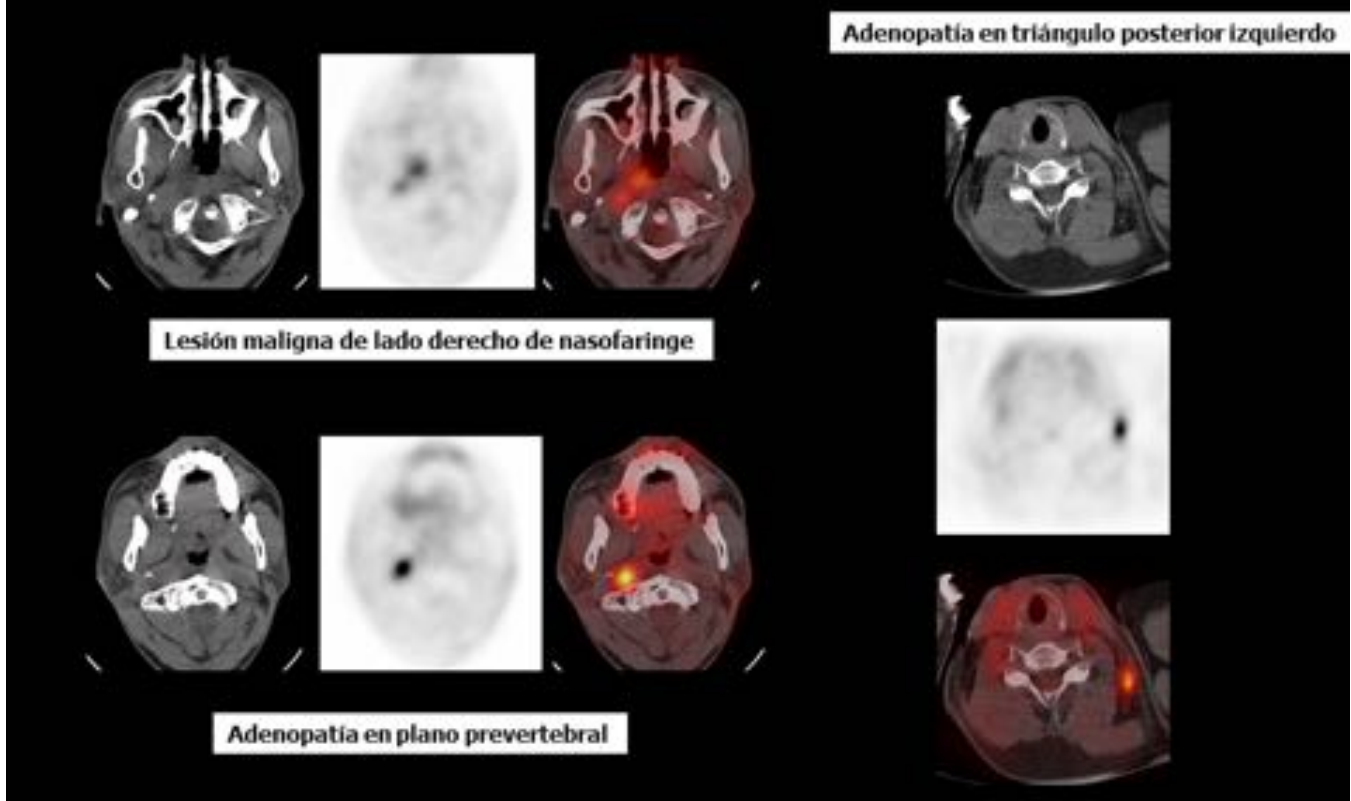


Fig. 8: Primario y adenopatías

Estesioneuroblastoma de fosa nasal derecha localmente avanzado. Segundo primario pulmonar

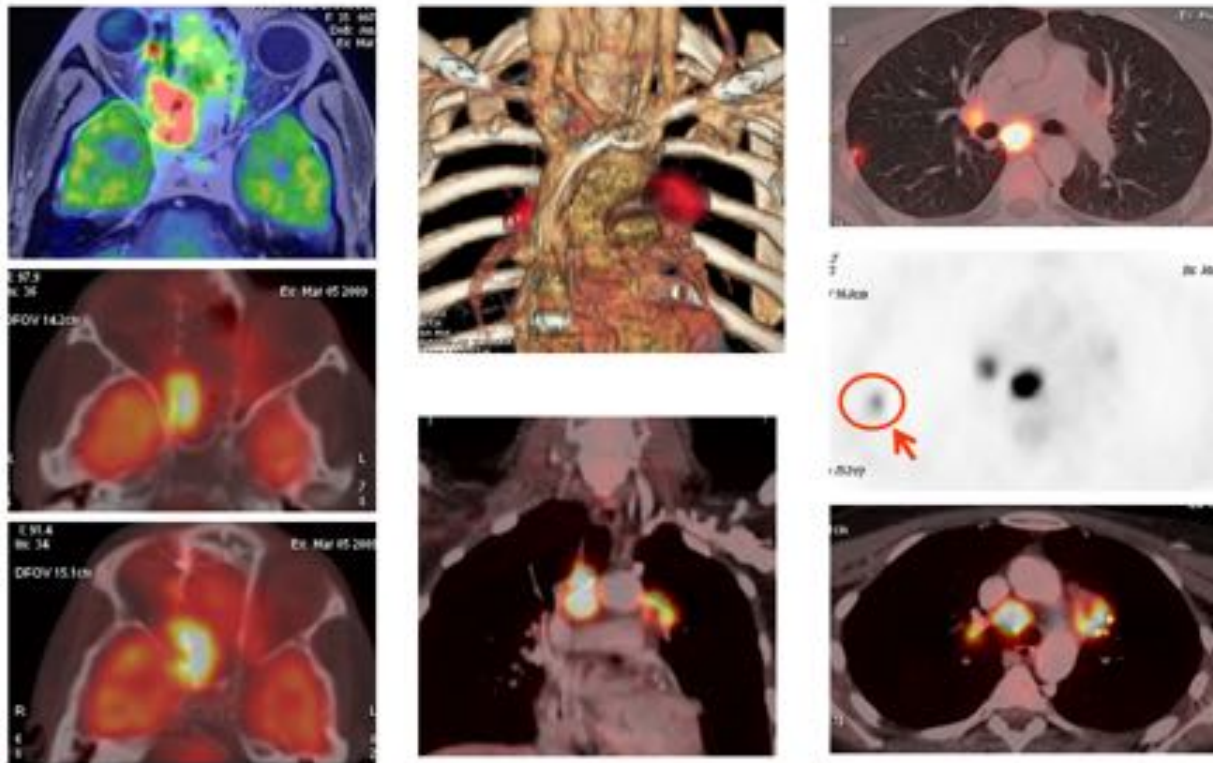


Fig. 9: Segundo primario

TUMOR DE ORIGEN DESCONOCIDO

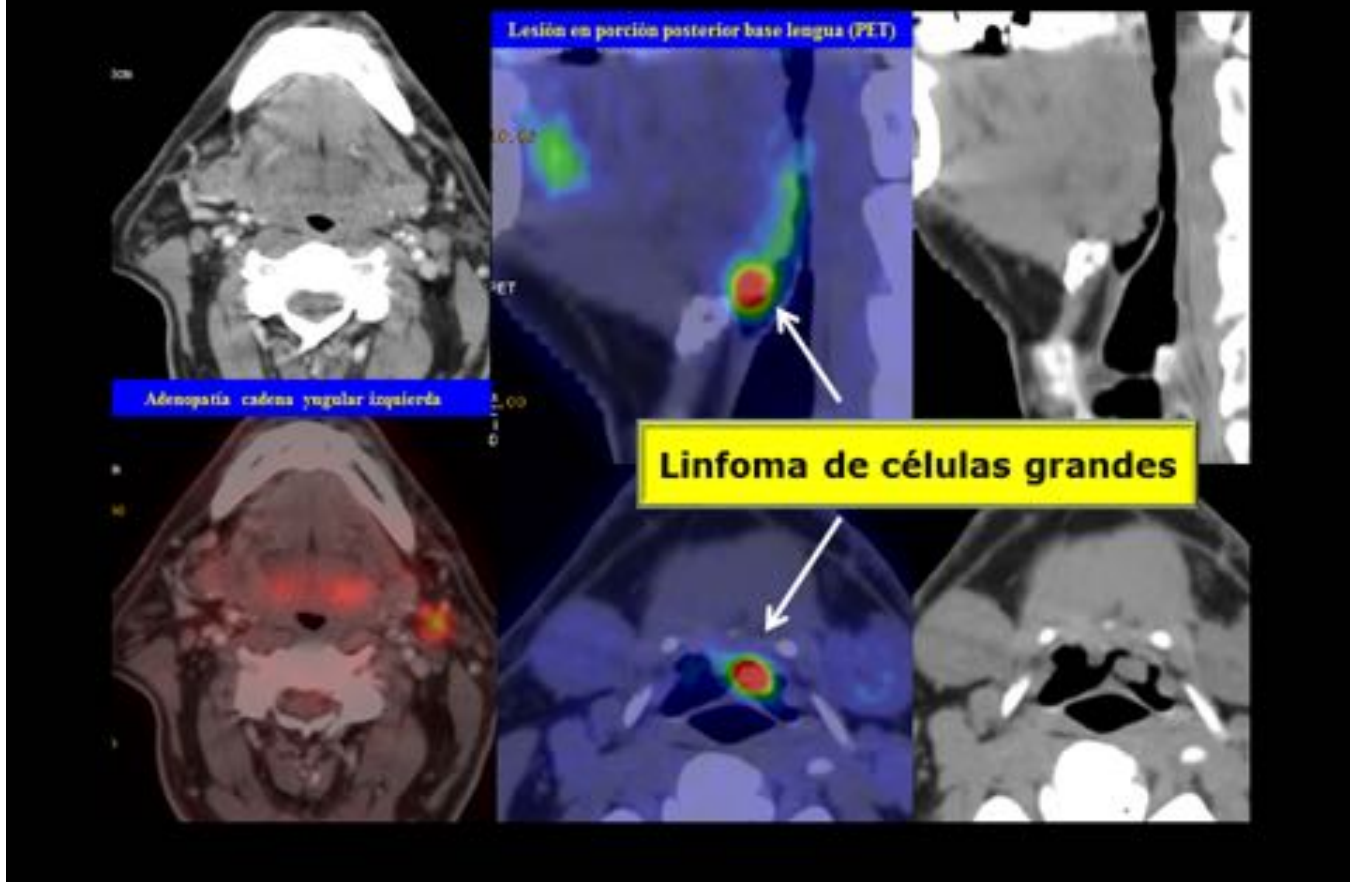


Fig. 10: TOD

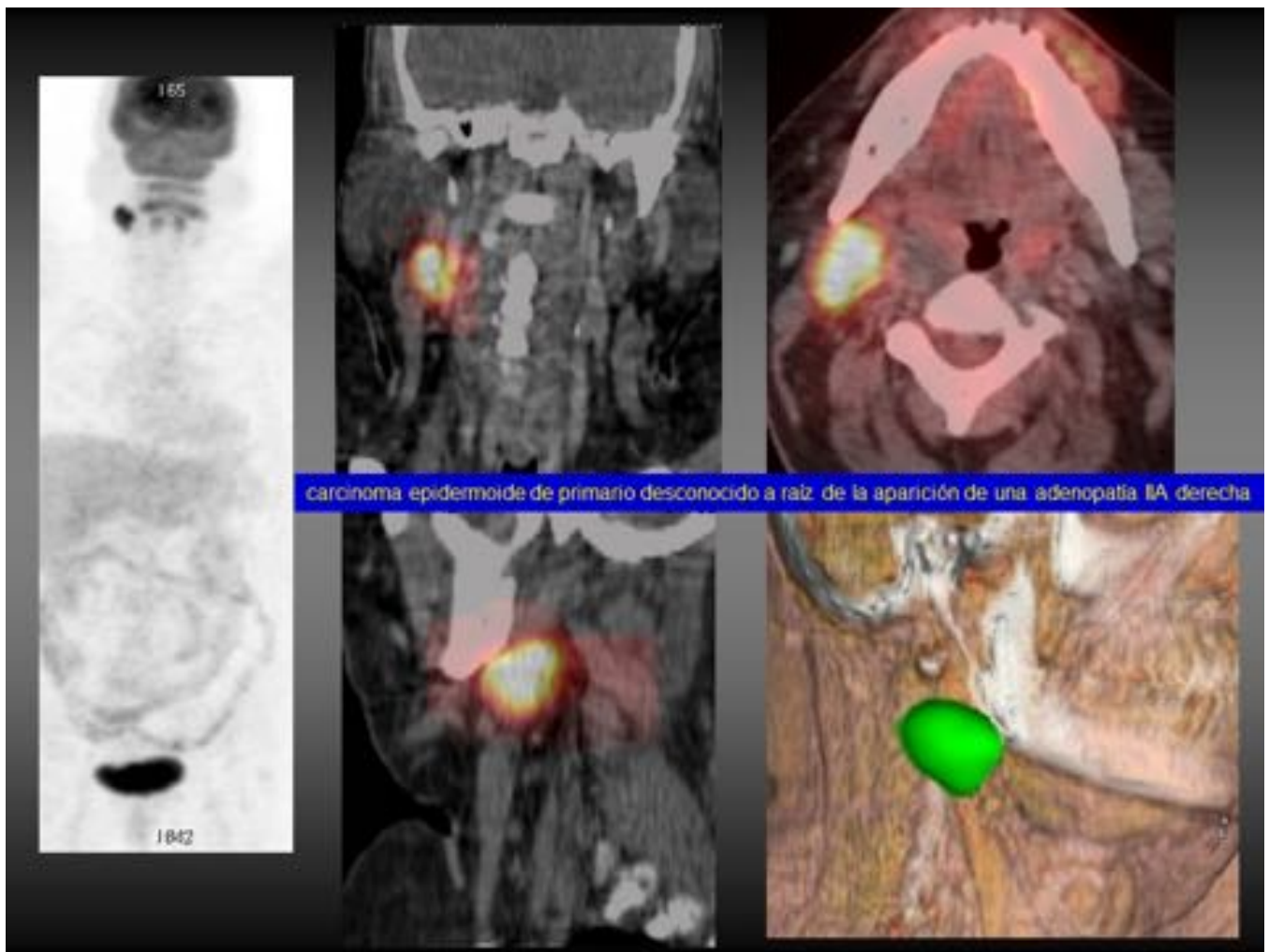


Fig. 11: TOD

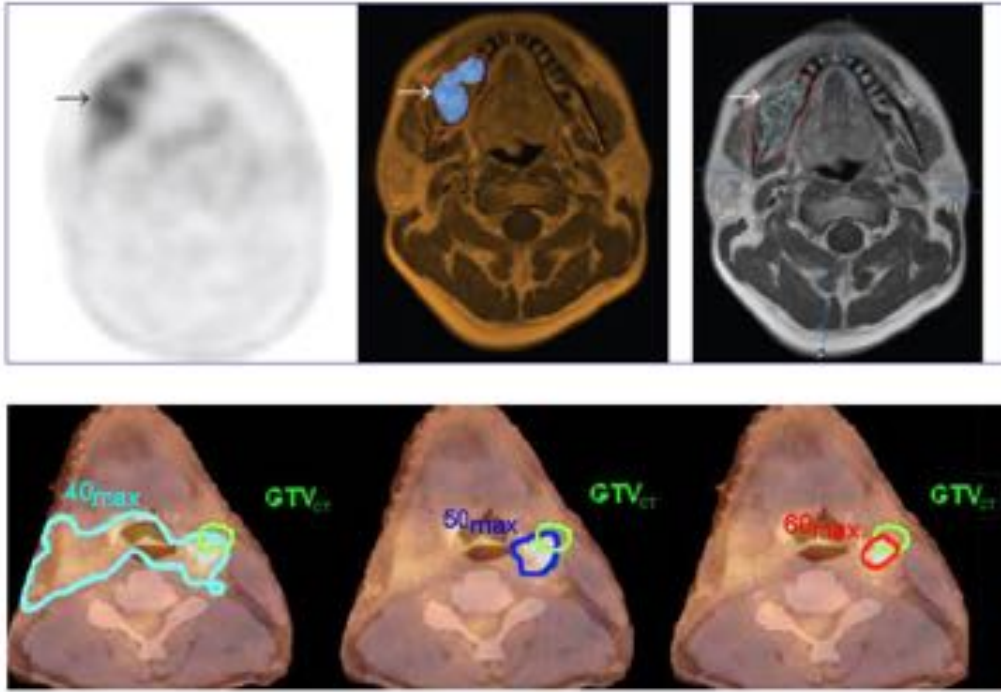


Fig. 12: Planificación de RT

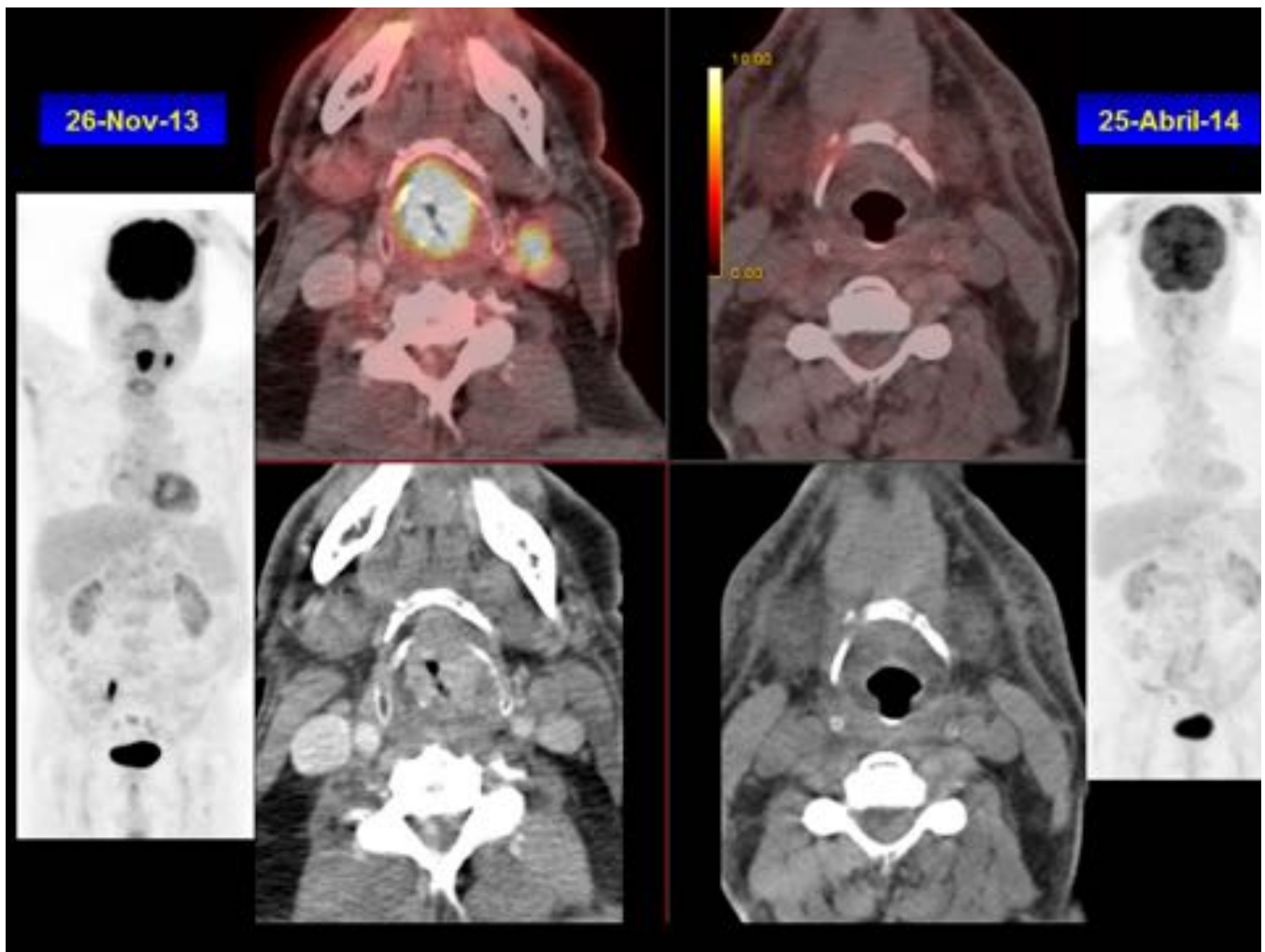


Fig. 13: Respuesta al tratamiento

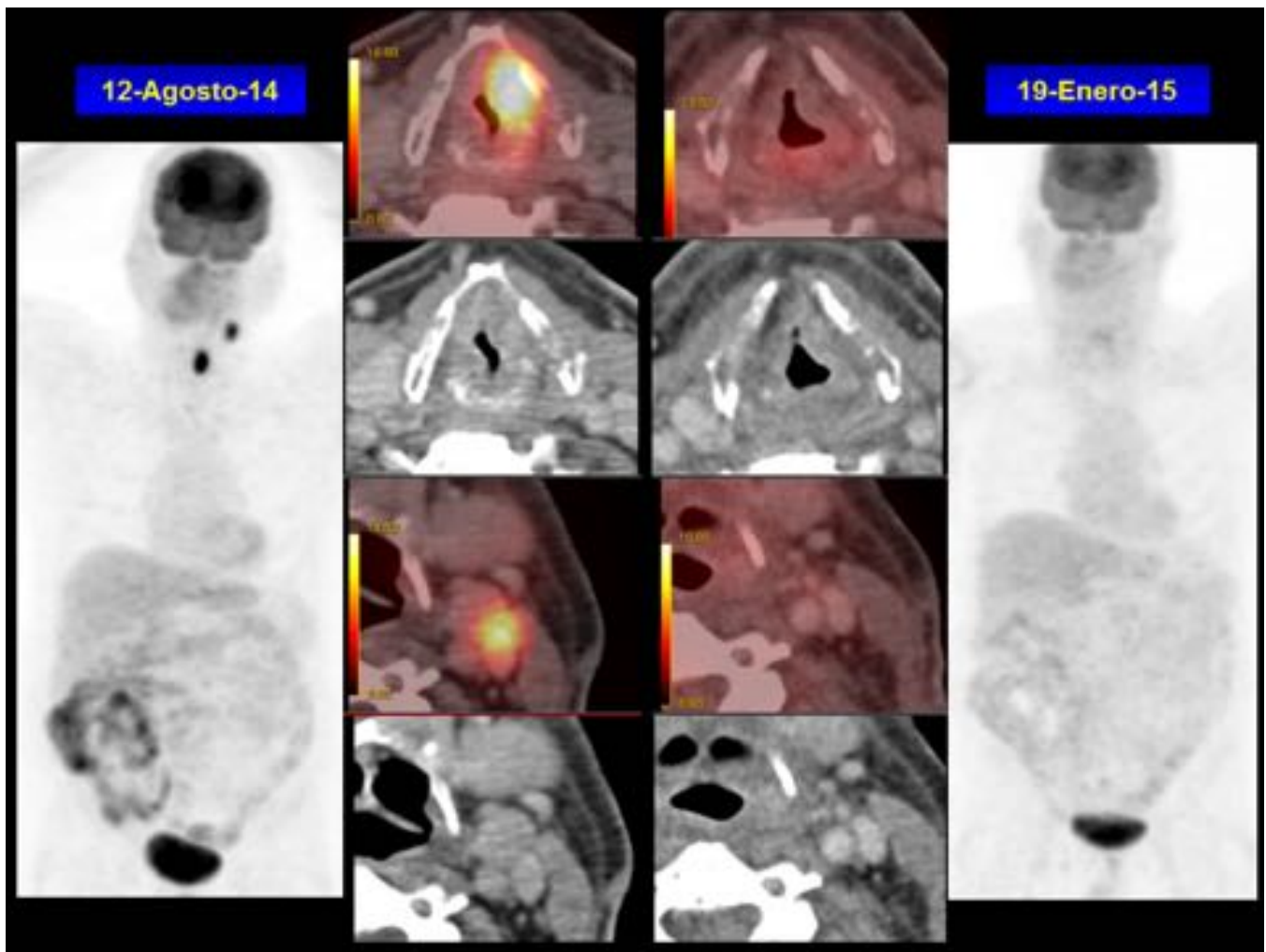


Fig. 14: Respuesta al tratamiento

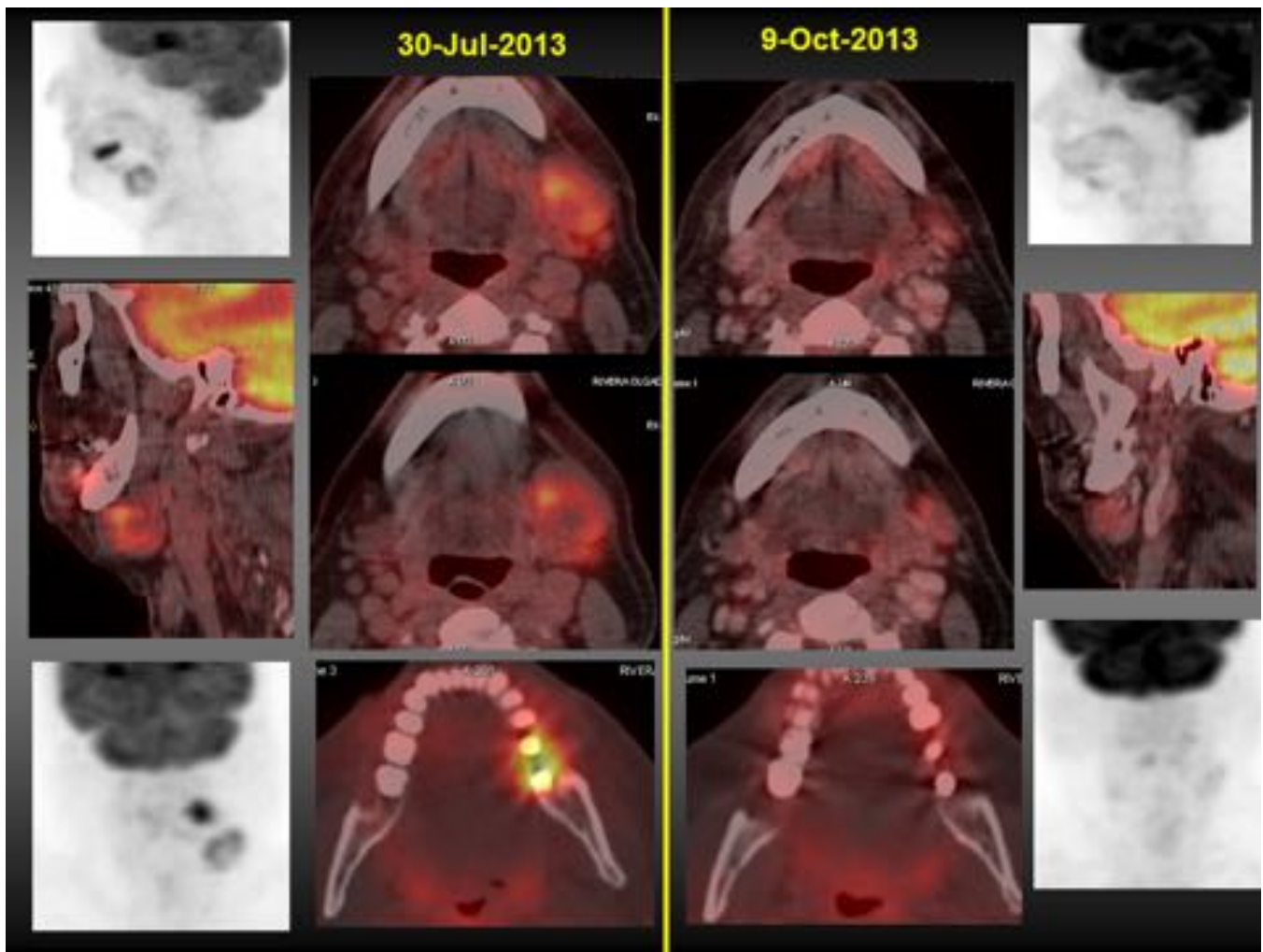


Fig. 15: Respuesta al tratamiento

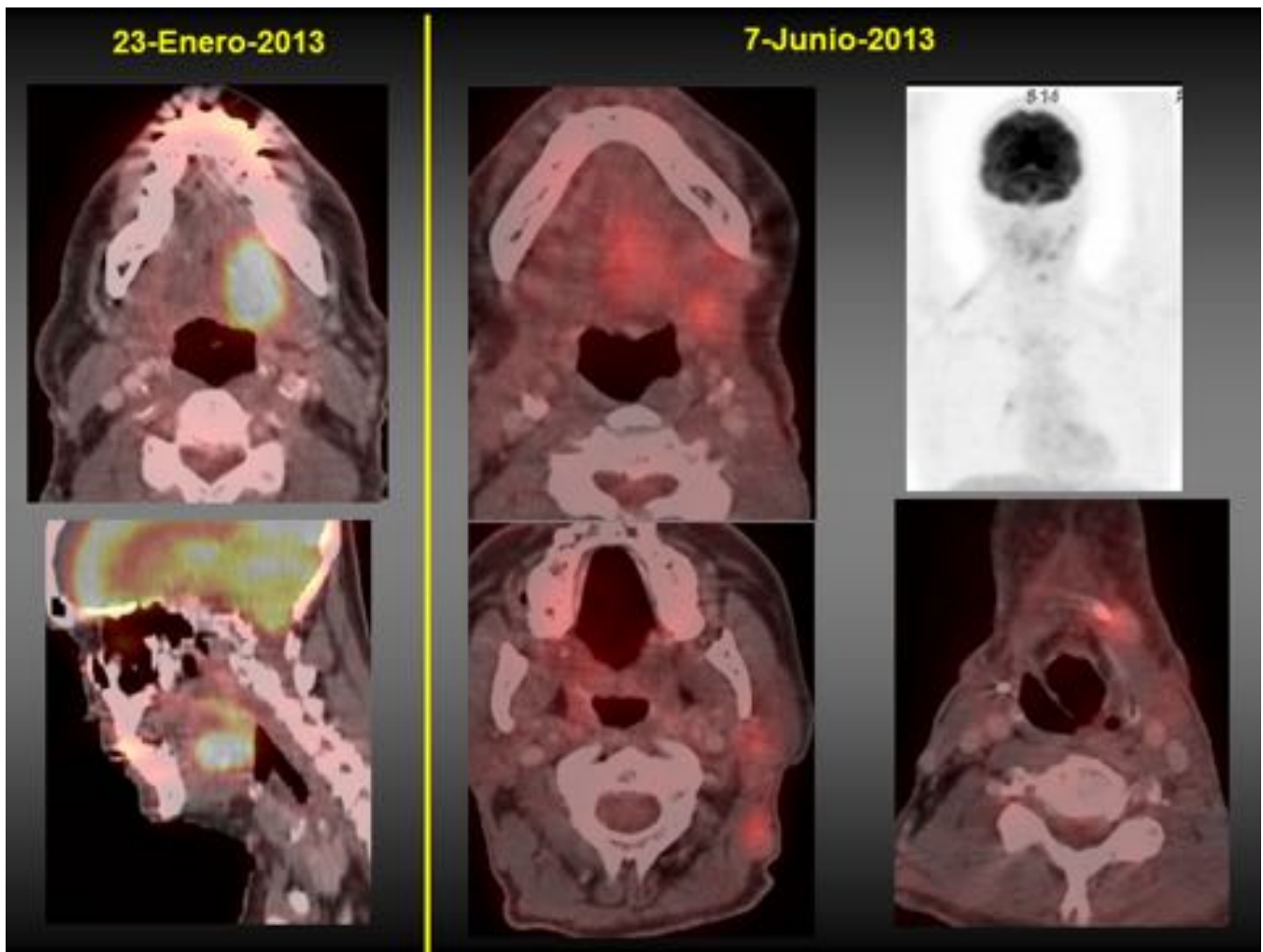


Fig. 16: Respuesta al tratamiento

9-Enero-2013: Recidiva adenopática cervical izquierda (nivel IIA SUV:5,5/10 x 17 mm)

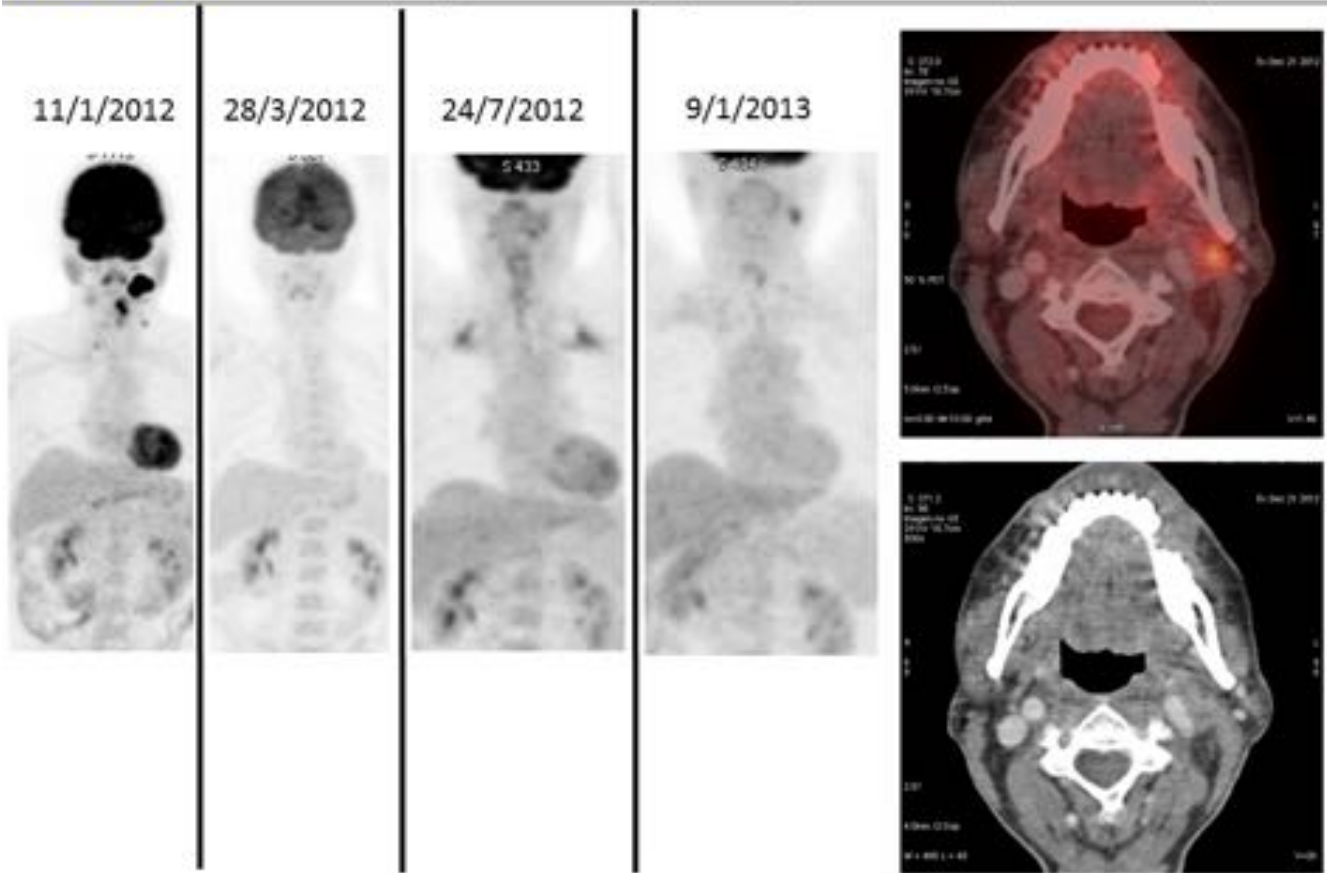


Fig. 17: Respuesta al tratamiento

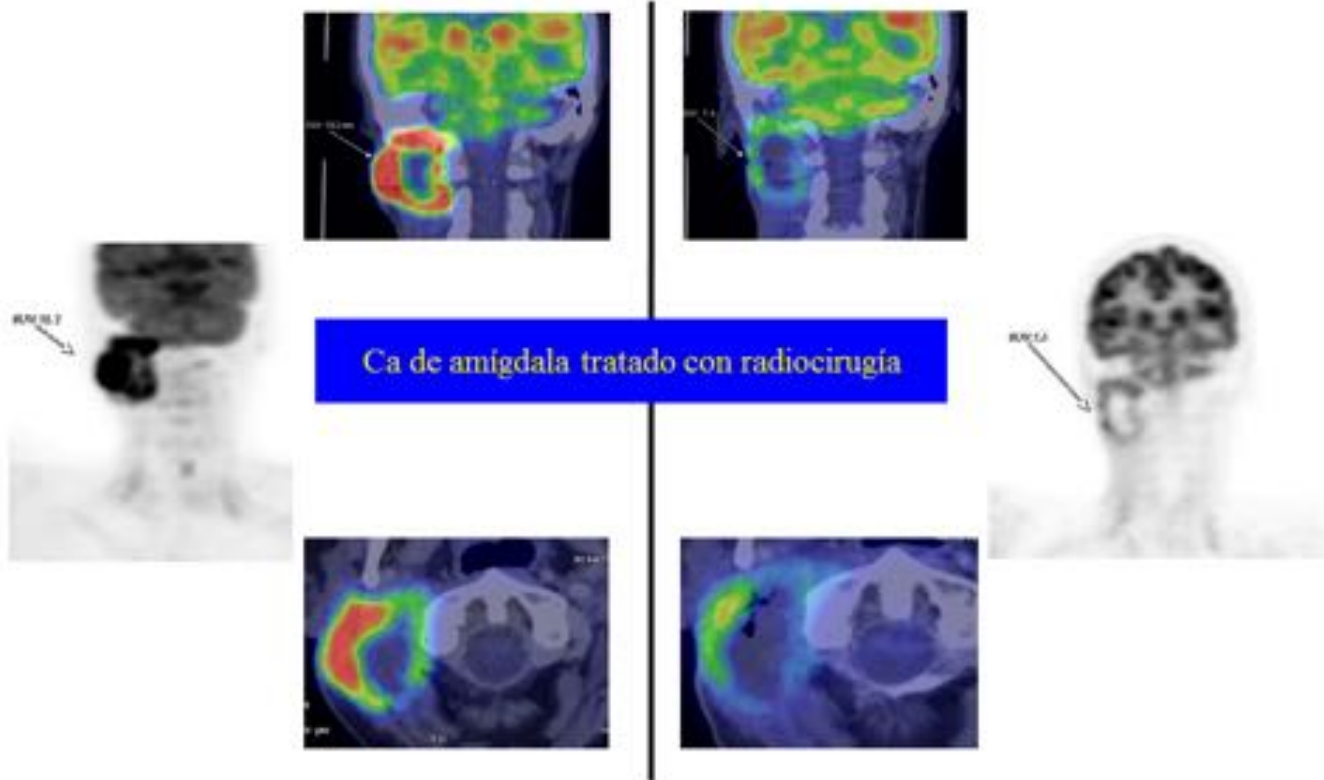


Fig. 18: Respuesta al tratamiento

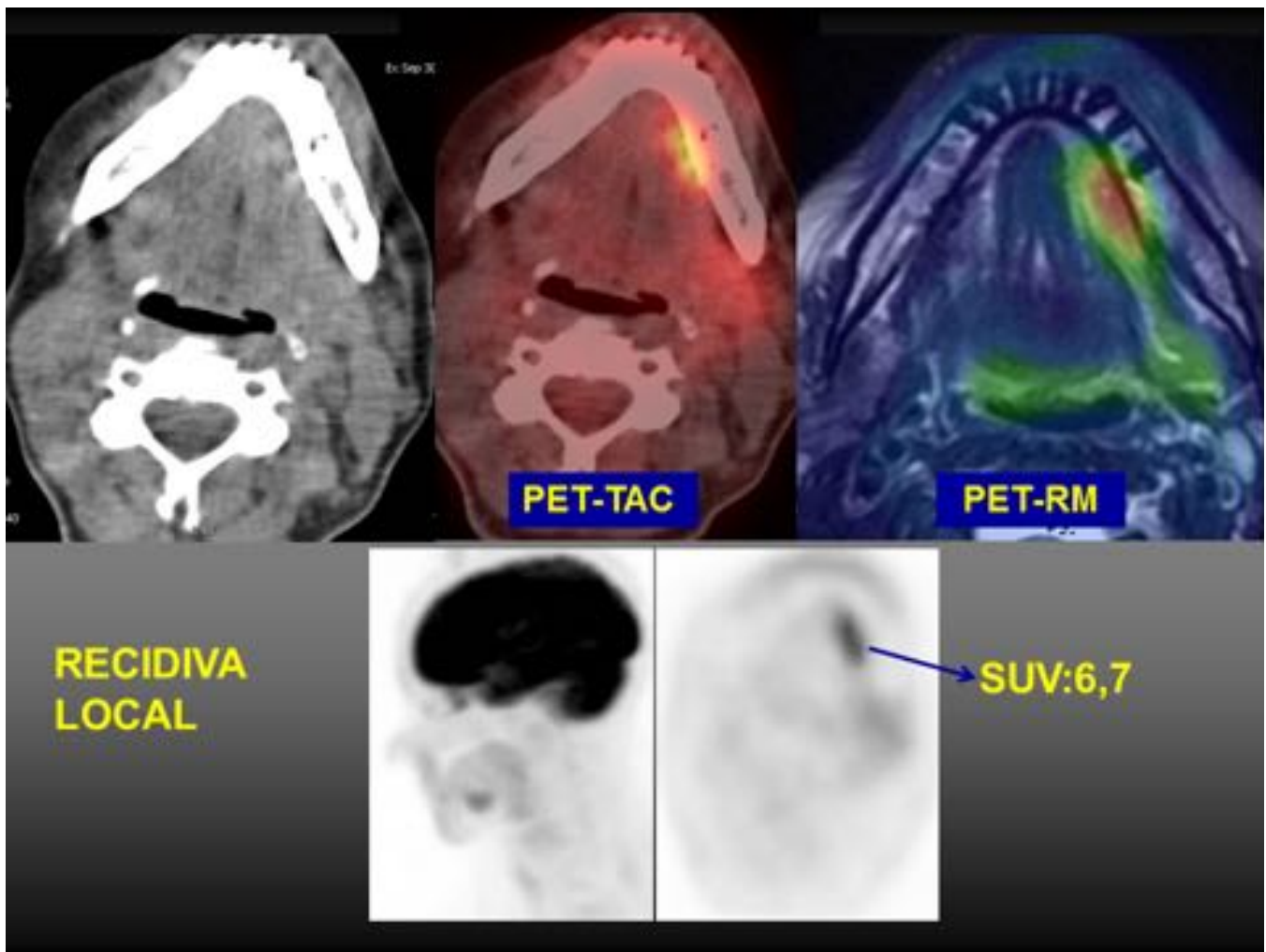


Fig. 19: Recidiva

RECIDIVA LOCAL

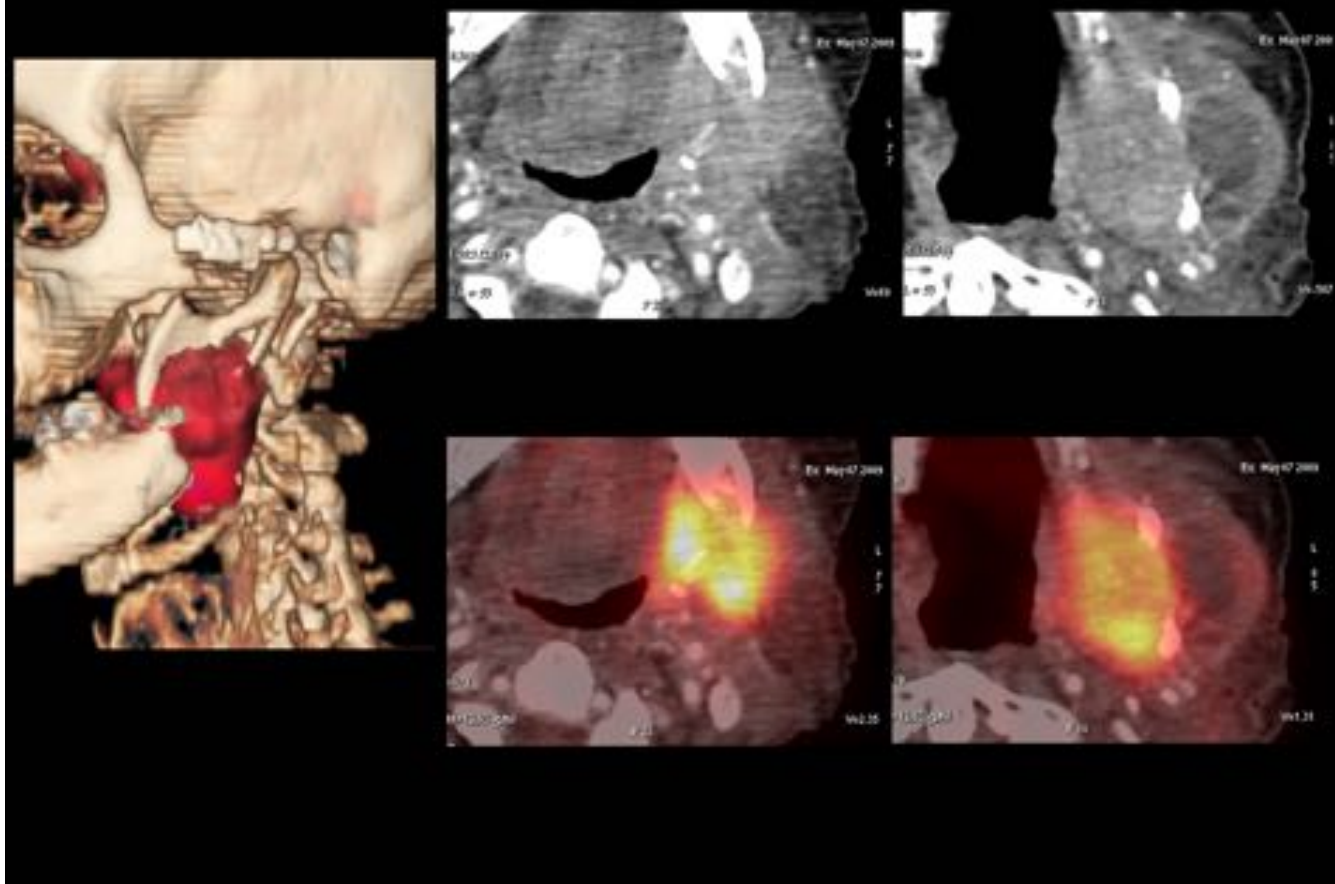


Fig. 20: Recidiva

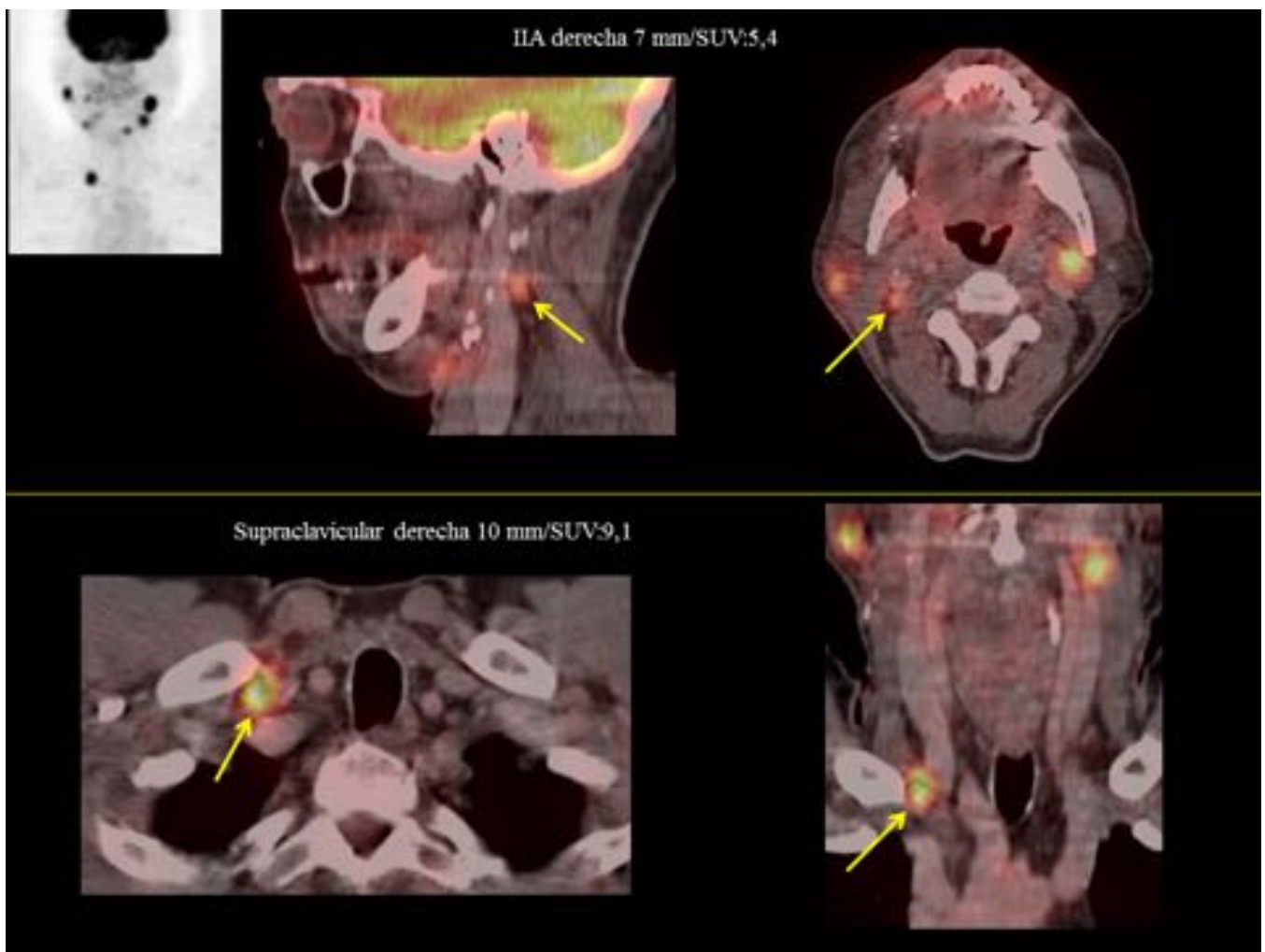


Fig. 21: Recidiva

Ca de orofaringe sometido a Cx y RT.

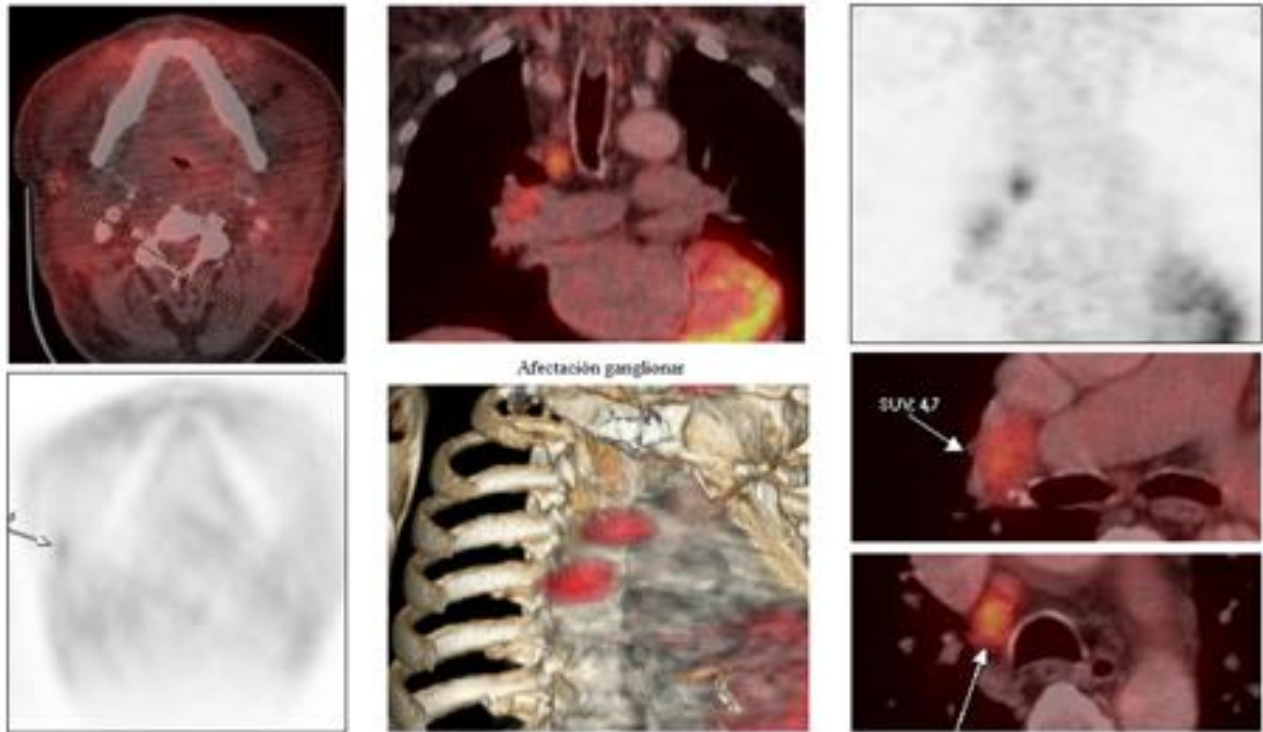


Fig. 22: Recidiva

Cilindroma de fosas nasales y órbita

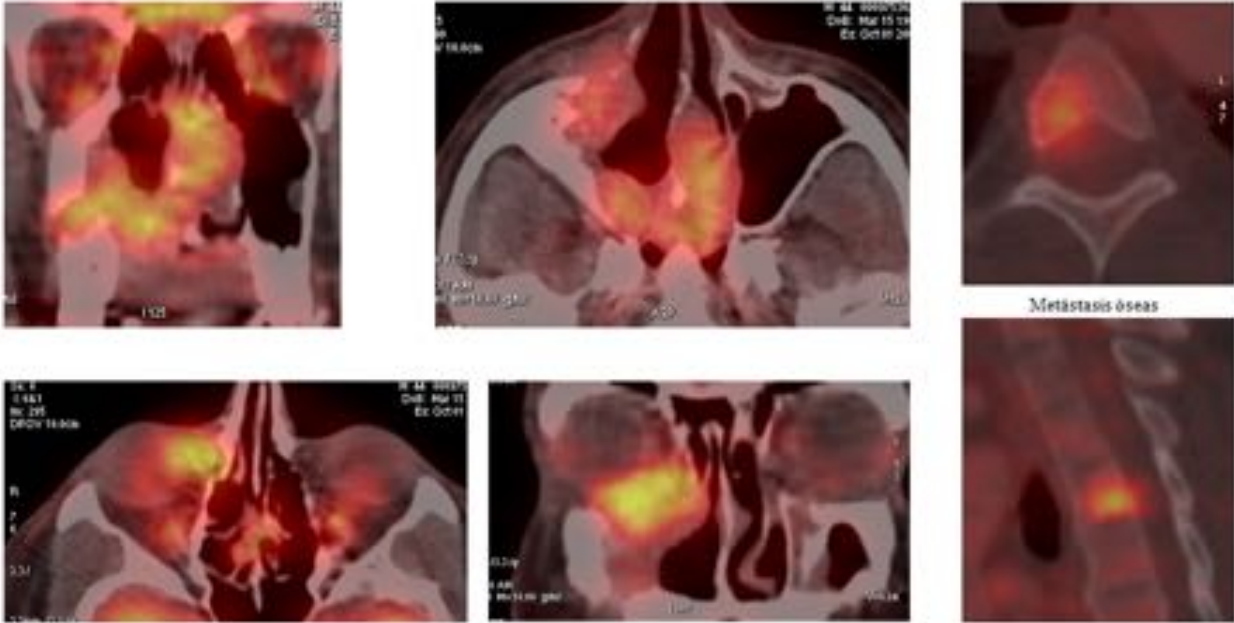


Fig. 23: Re-estadificación

Conclusiones

El uso de la imagen multimodalidad (PET-TC y PET-RM) permite con frecuencia un adecuado abordaje diagnóstico en tumores de cabeza y cuello tanto en la estadificación como durante el seguimiento de estos pacientes. Especial utilidad clínica presenta la PET-TC en el manejo de adenopatías cervicales de primario no conocido

Bibliografía / Referencias

- SUVmax on FDG-PET is a predictor of prognosis in patients with maxillary sinus cancer. Doi H, Kitajima K, Fukushima K, Kawanaka Y, Mouri M, Yamamoto S, Ishikura R, Terada T, Noguchi K, Hirota S. Jpn J Radiol. 2016 Feb 2
- Dynamic contrast-enhanced MRI, diffusion-weighted MRI and 18F-FDG PET/CT for the prediction of

survival in oropharyngeal or hypopharyngeal squamous cell carcinoma treated with chemoradiation.
Ng SH, Liao CT, Lin CY, Chan SC, Lin YC, Yen TC, Chang JT, Ko SF, Fan KH, Wang HM, Yang LY, Wang JJ. *Eur Radiol*. 2016 Feb 24

-18F-FDG PET-CT performed before and during radiation therapy of head and neck squamous cell carcinoma: Are they independent or complementary to each other?

Min M, Lin P, Lee M, Shon IH, Lin M, Forstner D, Tieu MT, Chicco A, Bray V, Fowler A. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2016 Feb 12

-Prognostic Value of 2-[18F] Fluoro-2-deoxy-D-glucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography Scan Carried out During and After Radiation Therapy for Head and Neck Cancer Using Visual Therapy Response Interpretation Criteria.

Min M, Lin P, Lee M, Ho Shon I, Lin M, Forstner D, Tieu MT, Chicco A, Bray V, Fowler A. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2016 Jan 9

-Combined multimodal co-registration of PET/CT and MRI images increases diagnostic accuracy in squamous cell carcinoma staging.

Stecco A, Ciolfi S, Buemi F, Cassarà A, Sacchetti GM, Brambilla M, Carriero A. *Radiol Med*. 2016 Jan 11.

-Detecting Residual/Recurrent Head Neck Squamous Cell Carcinomas Using PET or PET/CT: Systematic Review and Meta-analysis.

Cheung PK, Chin RY, Eslick GD. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016 Mar;154(3):421-32

-Combined PET/CT-perfusion in patients with head and neck cancers might predict failure after radio-chemotherapy: a proof of concept study.

Pietsch C, de Galiza Barbosa F, Hüllner MW, Schmid DT, Haerle SK, Huber GF, Studer G, Hany TF, Veit-Haibach P. *BMC Med Imaging*. 2015 Dec 29;15:60

-Predicting extracapsular spread of head and neck cancers using different imaging techniques: a systematic review and meta-analysis.

Su Z, Duan Z, Pan W, Wu C, Jia Y, Han B, Li C. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015 Dec 17. pii: S0901-5027(15)01434-4

-Imaging strategy for response evaluation to chemoradiotherapy of the nodal disease in patients with head and neck squamous cell carcinoma.

Nishimura G, Yabuki K, Hata M, Komatsu M, Taguchi T, Takahashi M, Shiono O, Sano D, Arai Y, Takahashi H, Chiba Y, Oridate N. *Int J Clin Oncol*. 2015 Dec 28.

-18F-FDG PET/CT to assess response and guide risk-stratified follow-up after chemoradiotherapy for oropharyngeal squamous cell carcinoma.

Bird T, Barrington S, Thavaraj S, Jeannon JP, Lyons A, Oakley R, Simo R, Lei M, Guerrero Urbano T. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Dec 28

-The Clinical Usefulness of 18F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography to Predict Oncologic Outcomes and PET-based Radiotherapeutic Considerations in Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma.

Yoon HI, Kim KH, Lee J, Roh YH, Yun M, Cho BC, Lee CG, Keum KC. *Cancer Res Treat*. 2015 Dec 11

- [18F]-FDG PET/CT imaging for detection of nodal metastases in patients with squamous cell

carcinoma of the pharynx and larynx: comparison with CT.

Suenaga Y, Kitajima K, Kanda T, Otsuki N, Nibu KI, Sasaki R, Itoh T, Sugimura K. Jpn J Radiol. 2015 Dec 15

-Use of 18F-Fludeoxyglucose-Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Patient Management and Outcome in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: A Review.

Taghipour M, Sheikhabaei S, Marashdeh W, Solnes L, Kiess A, Subramaniam RM. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2016 Jan 1;142(1):79-85

- Diffusion-Weighted MRI in the Assessment of Early Treatment Response in Patients with Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck: Comparison with Morphological and PET/CT Findings.

Martins EB, Chojniak R, Kowalski LP, Nicolau UR, Lima EN, Bitencourt AG. PLoS One. 2015 Nov 12;10(11)

- Comparison of (18)F-FDG PET/CT, MRI and SPECT in the diagnosis of local residual/recurrent nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis.

Wei J, Pei S, Zhu X. Oral Oncol. 2016 Jan;52:11-7

-18F-FDG PET/CT for the diagnosis of residual or recurrent nasopharyngeal carcinoma after radiotherapy: a meta-analysis.

Zhou H, Shen G, Zhang W, Cai H, Zhou Y, Li L. J Nucl Med. 2015 Nov 5

-Present and future role of FDG-PET/CT imaging in the management of head and neck carcinoma. Kitajima K, Suenaga Y, Sugimura K. Jpn J Radiol. 2015 Dec;33(12):776-89.

-Characteristics and Limitations of FDG PET/CT for Imaging of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Comprehensive Review of Anatomy, Metastatic Pathways, and Image Findings.

Plaxton NA, Brandon DC, Corey AS, Harrison CE, Karagulle Kendi AT, Halkar RK, Barron BJ. AJR Am J Roentgenol. 2015 Nov;205(5):W519-31

-Intrathrapy or Posttherapy FDG PET or FDG PET/CT for Patients With Head and Neck Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Prognostic Studies.

Sheikhabaei S, Ahn SJ, Moriarty E, Kang H, Fakhry C, Subramaniam RM. AJR Am J Roentgenol. 2015 Nov;205(5):1102-13

- Effectiveness of an 18F-FDG-PET based strategy to optimize the diagnostic trajectory of suspected recurrent laryngeal carcinoma after radiotherapy: The RELAPS multicenter randomized trial.

de Bree R, van der Putten L, van Tinteren H, Wedman J, Oyen WJ, Janssen LM, van den Brekel MW, Comans EF, Pruijm J, Takes RP, Hobbelink MG, Valdés Olmos R, van der Laan BF, Boers M, Hoekstra OS, Leemans CR. Radiother Oncol. 2015 Oct 15.

-Screening for distant metastases in head and neck cancer patients using FDG-PET and chest CT: validation of an algorithm.

Senft A, Hoekstra OS, Witte BI, Leemans CR, de Bree R. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2015 Sep 9

-Prognostic value of FDG PET/CT in head and neck squamous cell carcinomas.

Dequanter D, Shahla M, Aubert C, Deniz Y, Lothaire P. Onco Targets Ther. 2015 Aug 26;8:2279-83

-Spatio-temporal stability of pre-treatment 18F-Fludeoxyglucose uptake in head and neck squamous cell carcinomas sufficient for dose painting.

Rasmussen JH, Vogelius IR, Aznar MC, Fischer BM, Christensen CB, Friborg J, Loft A, Kristensen CA, Bentzen SM, Specht L. Acta Oncol. 2015;54(9):1416-22

-Postoperative PET/CT and target delineation before adjuvant radiotherapy in patients with oral cavity squamous cell carcinoma.

Dutta PR, Riaz N, McBride S, Morris LG, Patel S, Ganly I, Wong RJ, Palmer F, Schöder H, Lee N. Head Neck. 2015 Sep 3.