



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

“DR. ISMAEL COSIO VILLEGAS”

SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR

“UTILIDAD DE LA GAMMAGRAFÍA EN LA MODALIDAD SPECT-CT
CON TETROFOSMINA-^{99m}Tc PARA EL DIAGNÓSTICO Y
SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON CÁNCER PULMONAR”

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA NUCLEAR

PRESENTA:

DRA. SIGELINDA SANDOVAL BORREGO

ASESOR DE TESIS

DRA. BELÉN RIVERA BRAVO

JEFA DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA NUCLEAR

MÉXICO, D.F. AGOSTO 2010.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Jorge Salas Hernández

Director de Enseñanza del

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Dra. Belén Rivera Bravo

Profesora Titular del Curso de Medicina Nuclear

AGRADECIMIENTOS

A mi madre por impulsarme a ser mejor persona y profesionalista, por todos sus consejos, su tiempo, apoyo, comprensión y lo más importante de todo su cariño, a mi Tía Patricia por su confianza y apoyo durante toda mi vida, a Daniela y Jeniffer por el hecho de ser parte importante de mi vida.

A mis maestros los doctores Enrique Estrada, Juan Carlos Rojas, René Garibay, Edgar Gómez y Miguel A. Papadakis por sus enseñanzas y consejos durante mi formación como Médico Nuclear

A mis profesoras y mejores amigas Beatriz y Silvia, por su apoyo y cariño desde el inicio de mi formación como médico hasta ahora, como siempre.

Al INER y a la UNAM por permitirme ser parte de ellos y proporcionarme las facilidades para ser una mejor Médico Especialista.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	5
MARCO TEÓRICO	
1. ^{99m}Tc -Tetrofosmina	6
2. Cáncer Pulmonar	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	33
JUSTIFICACIÓN	34
HIPÓTESIS	35
OBJETIVOS	35
MATERIAL y MÉTODOS	36
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	41
RESULTADOS	46
CONCLUSIONES	48
BIBLIOGRAFÍA	50
ANEXOS	54

INTRODUCCIÓN

Entre los avances más recientes en la fusión de imágenes en Medicina Nuclear son el SPECT (Tomografía de Emisión de Fotón Único) fusionado con CT (Tomografía Computada) o con CTA (Angiotomografía)¹.

El éxito de las imágenes moleculares en la investigación en medicina y biomedicina, es el resultado de la diversidad de tecnología para la adquisición de imágenes².

Las imágenes para diagnóstico aportan información requerida poco tiempo después de su realización, lo que permite que los pacientes no tengan que esperar por tiempo prolongados para su resultado definitivo, y así tengan un diagnóstico rápido y oportuno; además es un estudio que se puede adquirir de forma rápida³.

El uso de la tecnología que ofrece el SPECT-CT en el campo de la Medicina Nuclear en los últimos años se ha integrado en la Oncología para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con patologías oncológicas, ofreciéndose una herramienta más para su manejo.

¹ Ilse Zolle. Technetium-99m Pharmaceuticals Preparation and Quality Control in NM, Springer, Berlin 2007.

² Ibídem

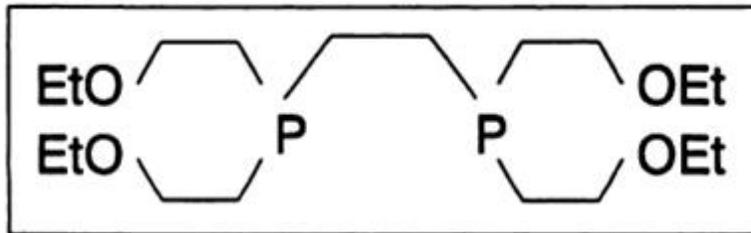
³ Ibídem

MARCO TEÓRICO

1. ^{99m}Tc -Tetrofosmina

El ^{99m}Tc Tecnecio es un isotopo radioactivo con el que se pueden elaborar varios radiotrazadores, (Los cuales son moléculas elaboradas a partir de una sustancia unida a un isotopo radioactivo) y pueden ser utilizados dependiendo de la estructura anatómica que se desea investigar así como su función, como es el caso de la Tetrofosmina, el cual es un complejo catiónico lipofílico difosforado⁴, con una estructura bioquímica comprendida por un complejo hexacordinado en forma de octaedro [Tc(V)O_2 Tetrofosmina]:

$\text{Tc(V)O}_2[1,2\text{bis}(\text{bis}(2\text{-etoxietil})\text{fosfina})\text{-Etanol}]_2$, teniendo el nombre comercial de Myoview⁵.



Estructura de la Fosfina ligada a Tetrofosmina: 1,2bis(bis(2-etoxietil)fosfina)-Etanol⁶

El Tecnecio-99m su forma de decaimiento es por transición isomérica, tiene una vida física de seis horas, su energía fotónica principal es de 140KeV, con una

⁴ Ilse Zolle

⁵ Arteaga Murphy, Ferro Flores. Compuestos de Tecnecio, INCMNSZ, Mex 2003. Y J. Duncan Kelly Technetium-99m-Tetrofosmin as a New Radiopharmaceutical for Myocardial Perfusion Imaging. J Nucl Med 1993;34,2:222-227

⁶ J. Duncan Kelly, Technetium-99m-Tetrofosmin as a New Radiopharmaceutical for Myocardial Perfusion Imaging. J Nucl Med 1993;34,2:222-227.

abundancia del 89%, su método de producción es por generador de Molibdeno $^{99\text{Tc}}$. Este radiotrazador no tiene efecto sobre la bioquímica o las funciones corporales del paciente⁸.

Posterior a la administración intravenosa la $^{99\text{mTc}}$ -Tetrofosmina presenta una depuración sanguínea rápida⁹ (<5% en 10 minutos), es captada en mayor proporción y de forma rápida por el corazón¹⁰, hígado, bazo, riñón y músculo esquelético¹¹.

Su vía de concentración intracelular se presenta al cruzar la membrana celular y mitocondrial, por potenciales negativos transmembrana aumentado así su retención mitocondrial¹², siendo esto por difusión pasiva por lo cual se encuentra en estrecha relación con la actividad metabólica celular, representada por el aumento del número mitocondrial, por lo cual tiene una captación aumentada en células tumorales¹³.

La captación de la Tetrofosmina- $^{99\text{mTc}}$ también tiene un componente indirecto, que esta dado por el flujo sanguíneo y permeabilidad capilar¹⁴.

⁷ Ilse Zolle.

⁸ Ilse Zolle

⁹ J. Duncan Kelly

¹⁰ Ali S Arbab Uptake of Technetium-99m-Tetrofosmin, Technetium-99m-MIBI, and Thallium-201 in Tumor Cell Lines. J Nucl Med 1996;37,9:1551-1556.

¹¹ García-Reyna $^{99\text{mTc}}$ Tetrofosmin en la evaluación de tumores músculo esqueléticos Acta Ortopédica Mexicana 2008; 22(6): Nov.-Dic: 390-396

¹² García-Reyna

¹³ Ali S Arbab Uptake of Technetium-99m-Tetrofosmin, Technetium-99m-MIBI, and Thallium-201 in Tumor Cell Lines. J Nucl Med 1996;37,9:1551-1556.

¹⁴ García-Reyna y Chia-Hung Kao. Technetium-99m-Tetrofosmin SPECT Imaging of Lung Masses: A Negative Study. J Nucl Med 1997;38,7:1015-1018.

Se ha demostrado que tumores menores de un centímetro de diámetro pueden ser causa de falsos-negativos, lo cual está dado por la resolución de la gamma cámara, así como también por una cuenta celular baja, poca vascularidad y un bajo metabolismo celular; también se pueden encontrar resultados falsos-positivos en pacientes con lesiones benignas y en procesos inflamatorios o infecciosos¹⁵.

La retención celular de la Tetrofosmina- $^{99\text{mTc}}$ depende de la actividad de la Glicoproteína-P, por lo tanto la captación depende de la expresión de dicha proteína ya que interviene en el lavado del radiotrazador¹⁶.

Los radiotrazadores marcados con Tecnecio-99m son comercialmente fáciles de conseguir y son utilizados en más del 80% de toda la investigación en la Medicina Nuclear ya que se obtiene a partir de un generador y no requiere de una obtención compleja y costosa.¹⁷

La ventaja de los trazadores de emisión de fotón único, como es el Tecnecio-99m es que emite solamente fotones en vez de emisión de positrones o de partículas β negativas, lo que permite tener una menor exposición de dosis en el paciente y mantener un límite de dosis baja, también tiene la ventaja de tener una aceptable exposición baja de radiación el paciente dado por su vida media biológica y física corta¹⁸.

¹⁵ Tiling, Reinhold Tissue effects on Uptake of $^{99\text{mTc}}$ -Sestamibi by Breast Lesions: A Targeted Analysis of False Scintigraphic Diagnoses. J Nucl Med 2004;45,11:1822-1828.

¹⁶ García-Reyna y Chia-Hung Kao

¹⁷ Ilse Zolle.

¹⁸ Ibídem.

Numerosos reportes avalan el uso de la Tetrofosmina- $^{99\text{mTc}}$ en la detección y localización de neoplasias en: glándula mamaria, laringe, adenomas paratiroideos, cerebro, piel, tejido óseo y linfático, en pulmón se ha reportado una sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica de hasta 98%, 90% y 97% respectivamente¹⁹.

Fue desarrollada en 1993 por el inglés Higley y colaboradores, como molécula de uso alternativo para estudios de perfusión miocárdica²⁰, en estudios posteriores se demostró su utilidad para búsqueda de neoplasias, así como para predecir la respuesta al tratamiento quimioterapéutico para cáncer pulmonar de células pequeñas²¹ y no pequeñas, relacionándolo con la expresión del gen de droga multi resistencia y la glicoproteína P²².

Anteriormente se comparó al ^{201}Tl y $^{99\text{mTc}}$ -Sestamibi (Radiotrazador estructuralmente muy parecido a la $^{99\text{mTc}}$ -Tetrofosmina y modo de fijación celular) en la modalidad de SPECT contra la tomografía computada y la resonancia magnética, demostrando el $^{99\text{mTc}}$ -Sestamibi mayor exactitud y valor predictivo positivo con respecto a las otras técnicas de imagen para la detección de la presencia de enfermedad residual y recurrencia de carcinoma nasofaríngeo²³. También se ha estudiado a la $^{99\text{mTc}}$ -Tetrofosmina para dar seguimiento a pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides, comentado los autores, que

¹⁹ García-Reyna y Chia-Hung Kao

²⁰ Ibídem

²¹ Chia-Hung Kao. Paclitaxel-Based Chemotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer: Predicting the Response with $^{99\text{mTc}}$ -Tetrofosmin Chest Imaging. *J Nucl Med* 2001;42,1:17-20.

²² A. Kao. Technetium-99m Methoxybutylisocyanide chest imaging for small-cell lung cancer *Annals of Oncology* 2001;12:1561-1566.

²³ Lale Kostakoglu. Monitoring Response to Therapy with Thallium-201 and Technetium-99m-Sestamibi SPECT in Nasopharyngeal Carcinoma. *J Nucl Med* 1997;38,7:1009-1014.

tiene ventajas sobre el $^{99\text{mTc}}$ -Sestamibi y el $^{201\text{Tl}}$ ya que ofrece menos captación de fondo comparado con los radiotrazadores antes mencionados²⁴, se ha demostrado que tiene una sensibilidad muy baja en pacientes con enfermedad microscópica y subclínica²⁵.

Se ha demostrado que la $^{99\text{mTc}}$ -Tetrofosmina comparada con la Tomografía Computada (TC) en pacientes con cáncer pulmonar tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 97% en primario de pulmón y una especificidad del 83% para la detección de ganglios mediastinales metastásicos, tomando en cuenta que se estudiaron lesiones malignas de varias estirpes histológicas, de un tamaño mínimo de 1.2 centímetros, así como lesiones benignas, se tenía el objetivo de proporcionar la localización del tumor primario, hay que tener en cuenta que logró detectarse metástasis a distancia siendo las principales a cerebro, hueso, hígado y glándulas suprarrenales, logrando así poder ofrecer un apoyo en la estadificación TNM; así como también observarse la respuesta al tratamiento al presentarse disminución de la captación posterior al tratamiento, tomando a la Tomografía Computada como el estudio estándar para la evaluación pre y postratamiento en pacientes con cáncer pulmonar²⁶.

Se realizaron dos estudios diferentes utilizando de SPECT con $^{99\text{mTc}}$ -Sestamibi y $^{99\text{mTc}}$ -Tetrofosmina, para determinar el involucro de ganglios mediastinales en

²⁴ Peter Lind Technetium-99m-Tetrofosmin Whole-Body Scintigraphy in the Follow-up of Differentiated Thyroid Carcinoma. *J Nucl Med* 1997;38,3:348-352.

²⁵ Omar Alonso Staging of Regional Lymph Nodes in Melanoma Patients by Means of $^{99\text{mTc}}$ -MIBI Scintigraphy. *J Nucl Med* 2003;44,10:1561-1565.

²⁶ Gianfranco Buccheri $^{99\text{mTc}}$ -Tetrofosmin Scintigraphy Lung Carcinoma Staging and Follow-Up Evaluations *CANCER* 2002;94,6:1796-1807.

cáncer pulmonar, observándose al final una sensibilidad alta y ser una alternativa de estudio no invasivo, en combinación del uso de la Tomografía Computada (CT) y de la Resonancia Magnética, para estatificar a los pacientes y tratar de evitar la mediastinoscopia²⁷, llegando en los dos estudios a la conclusión que la fusión de imágenes del SPECT y la CT pueden brindar la localización anatómica exacta de los ganglios linfáticos metastáticos y así mejorar la exactitud de estas técnicas de imagen utilizando estos radiotrazadores²⁸.

Es muy importante conocer si un NPS (Nódulo Pulmonar Solitario) es de etiología benigna o maligna, en lo cual la $^{99\text{mTc}}$ -Tetrofosmina en la modalidad de SPECT puede ser un estudio de imagen complementario de la tomografía computada, teniendo una sensibilidad del 91.7%, especificidad del 88.9%, exactitud del 91%, valor predictivo positivo del 96.2% y valor predictivo negativo 77.4%, tomando en cuenta que el PET (Tomografía por Emisión de Positrones) es superior que la modalidad de SPECT con respecto a la resolución espacial, diagnóstico y estadificación al mismo tiempo²⁹.

Se han realizado múltiples estudios demostrando la utilidad de la $^{99\text{mTc}}$ -Tetrofosmina para predecir la respuesta de varios quimioterapéuticos en pacientes con cáncer pulmonar, demostrando su mayor eficacia comparándolo

²⁷ Arturo Chiti Assessment of Mediastinal Involvement in Lung Cancer with Technetium-99m-Sestamibi SPECT J Nucl Med 1996;37,6:938-942.

²⁸ Orazio Schillaci Mediastinal Lymph Node Involvement in Non-Small Cell Lung Cancer: Evaluation with $^{99\text{mTc}}$ -Tetrofosmin SPECT and Comparison with CT. 2003;44,8:1219-1224.

²⁹ Orazio Schillaci

con ^{99m}Tc -Sestamibi y ^{201}Tl ³⁰; determinando que a menor retención de la ^{99m}Tc -Tetrofosmina intracelular mayor resistencia a la terapéutica y a mayor retención implica una favorable respuesta, en estudios in vitro se ha observado que la ^{99m}Tc -Tetrofosmina ingresa a las células por un sustrato de la Glicoproteína P; siendo que el ^{201}Tl no es un factor predictivo en este caso³¹, la realización del SPECT e imágenes planares³², para predecir la respuesta a los agentes quimioterapéuticos y esto tiene un impacto en los costos, relacionándolo con la captación del radiotrazador con la presencia de la Glicoproteína P y la Proteína 1 Multidrogo resistente³³, reconociendo si el paciente responderá o no a la quimioterapia³⁴.

³⁰ Angela Spanu ^{99m}Tc -Tetrofosmin SPECT in solitary pulmonary nodule evaluation. *Oncology*. 2006;15:763-769.

³¹ Yuka Yamamoto Comparative Study of Technetium-99m-Sestamibi and Thallium-201 SPECT in Predicting Chemotherapeutic Response in Small Cell Lung Cancer. *J Nucl Med* 1998;39,9:1626-1629.

³² C.-M. Shih Using Technetium-99m Tetrofosmin Chest Imaging to Predict Taxol-Bases Chemotherapy Response in Non-Small Cell Lung Cancer but Not Related to Lung Resistance Protein Expression.

³³ Mitsutaka Fukumoto Scintigraphic of Resistance to Radiation and Chemotherapy in Patients with Lung Carcinoma. *CANCER* 1999;86,8:1470-1479.

³⁴ Yuka Yamamoto Comparative Study of Technetium-99m-Sestamibi and Thallium-201 SPECT in Predicting Chemotherapeutic Response in Small Cell Lung Cancer. *J Nucl Med* 1998;39,9:1626-1629.

2. Cáncer Pulmonar

El cáncer pulmonar de una de las principales causas de muerte en el mundo. En México es una de las neoplasias malignas más frecuentes, por lo que su detección en etapas tempranas tiene una gran importancia y esto se puede lograr a través de un diagnóstico temprano por métodos no invasivos³⁵.

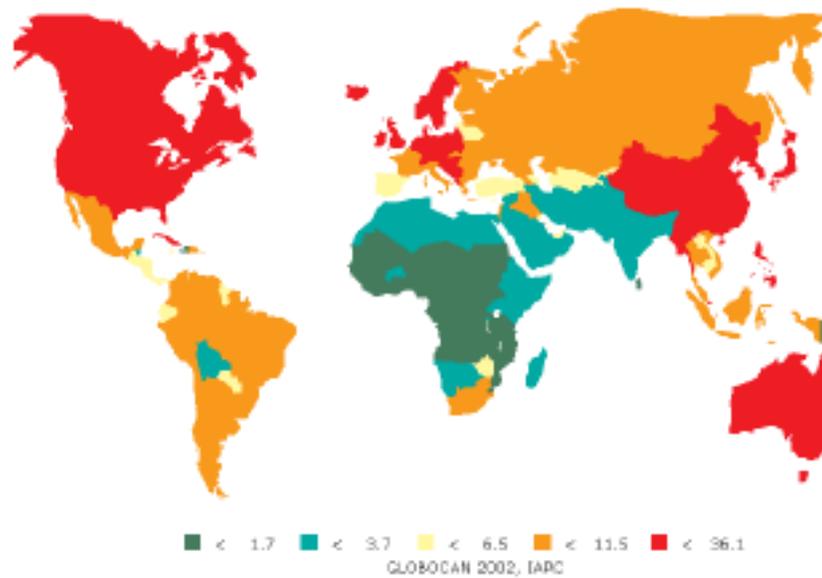
El cáncer pulmonar fue considerado hasta mediados del siglo pasado como una enfermedad poco frecuente, a partir de 1930 su frecuencia ha aumentado drásticamente hasta llegar a ser el tumor maligno más frecuente a nivel mundial y en México también, encontrándose entre las tres principales causas de muerte en personas mayores de 35 años, siendo más frecuente en el sexo masculino, aunque se ha reportado un incremento mundial en el caso del sexo femenino. Es importante resaltar que los estados de Sonora y Sinaloa son los estados del país con mayor tasa de mortalidad³⁶.

En Estados Unidos es el segundo tumor maligno más frecuente en hombres y mujeres y el primero en personas fumadoras, ya que se encuentra asociado al consumo de tabaco, al estimarse que el 80% de los casos pueden atribuirse a este hábito³⁷.

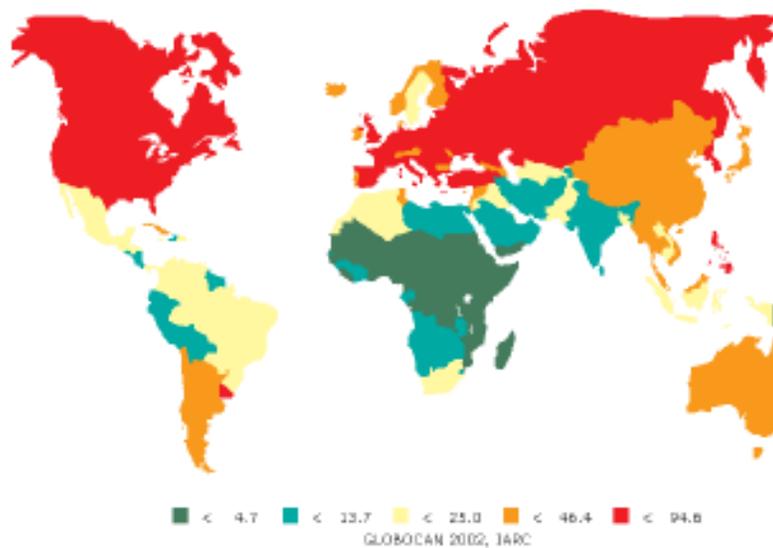
³⁵ Moctezuma Velasco Cáncer de Pulmón Anales de Radiología, Artículo de revisión. 2009

³⁶ Ibidem

³⁷ Anthony J. Alberg Epidemiology of Lung Cancer ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition)

Incidencia mundial en mujeres por edad 1:100,000

Incidencia de cáncer pulmonar por edad en mujeres a nivel mundial en 2002³⁸

Incidencia mundial en hombres por edad 1:100,000

Incidencia de cáncer pulmonar por edad en mujeres a nivel mundial en 2002³⁹

³⁸ Anthony J. Alberg.

³⁹ Anthony J. Alberg.

Los factores de riesgo para el cáncer pulmonar son diversos, pero el principal es el tabaco (tanto activo, como pasivo), exposición a gas radón, la dieta, exposición a compuestos químicos como el asbesto, arsénico, cloruro de vinilo, cromato de níquel, clorometilo de éter, etc. El riesgo a enfermar o a morir por cáncer de pulmón aumenta considerablemente después de los 40 años de edad, pero después de abstinencia de 10 años, el riesgo relativo a desarrollar cáncer pulmonar se reduce 50% en comparación con la persistencia en el hábito^{40, 41}.

2.a FACTORES MOLECULARES

Los orígenes moleculares del cáncer pulmonar se encuentran en las complejas interacciones entre el medio ambiente y la susceptibilidad genética. El cáncer de pulmón evoluciona a través de cambios genéticos y epigenéticos, incluyendo las vías de señalización no reguladas, que son los objetivos potenciales para la quimioprevención y la terapia, así como las nuevas técnicas genómicas, el estudio de la expresión genética, epigenética y de los perfiles proteómicos, que podrían revolucionar los enfoques clínicos en todo el espectro de los tipos y subtipos de cáncer de pulmón mediante la identificación de marcadores moleculares de riesgo en lesiones premalignas, en la detección temprana y el pronóstico (en las primeras etapas del cáncer), y la sensibilidad del tratamiento (en la etapa inicial y en estadios avanzados del cáncer)⁴².

⁴⁰ Anthony J. Alberg

⁴¹ Moctezuma Velasco

⁴² Roy S. Herbst, Lung Cancer Molecular origins of cancer NEJM 2008;359(13):1367-1377.

El genoma y otras evaluaciones moleculares están ayudando a aclarar las variaciones de las líneas germinales que pueden contribuir al riesgo de cáncer de pulmón, el pronóstico y la sensibilidad al tratamiento, así como a las alteraciones somáticas o genéticas que se producen en los adenocarcinomas de pulmón y el tejido pulmonar de alto riesgo, asociados con tumores o con los pacientes fumadores. La investigación molecular específica ha producido recientemente la Erlotinib y Bevacizumab avalados por la FDA, los cuales actúan en el Receptor del Factor de Crecimiento Epitelial (EGFR) y en los inhibidores de Factor de Crecimiento Vascular (VEGF), que modestamente han mejorado los resultados en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. Se han iniciado en los ensayos clínicos de los perfiles moleculares y se pretende seleccionar a los pacientes que tienen más probabilidades de beneficiarse con la terapia y para guiar el desarrollo de agentes más eficaces que personalizarán la medicina convencional para el cáncer de pulmón⁴³.

⁴³ Roy S. Herbst, Lung

ANOMALÍAS GENÉTICAS ESPECÍFICAS EN EL CÁNCER DE PULMÓN DE CÁNCER PULMONAR DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS Y DE CÉLULAS PEQUEÑAS			
Anomalía	Cáncer pulmonar de células no pequeñas		Cáncer pulmonar de células pequeñas
	Carcinoma de células escamosas	Adenocarcinoma	
Precursor			
Lesión	Conocida (displasia)	Probable (hiperplasia atípica adenomatosa)	Posible (campo neuroendocrino) †
Cambio genético	Mutación de <i>p53</i>	Mutación de <i>KRAS</i> (hiperplasia atípica adenomatosa en fumadores), mutación dominante en <i>EGFR</i> cinasa (en no fumadores)	Sobreexpresión de c-MET
Cáncer			
<i>KRAS</i> mutación	Muy raro	10 to 30%‡	Muy raro
<i>BRAF</i> mutación	3%	2%	Muy raro
<i>EGFR</i>			
Mutación dominante de cinasa	Muy raro	10 to 40%‡	Muy raro
Amplificación§	30%	15%	Muy raro
Mutación variante III	5% ¶	Muy raro	Muy raro
<i>HER2</i>			
Mutación dominante de cinasa	Muy raro	4%	Muy raro
Amplificación	2%	6%	Desconocido
<i>ALK</i> fusión	12%	14%	13%
	21%	20%	Desconocido
<i>MET</i>			
Mutación	15%	15%	Muy raro
Amplificación	60 % a 70%	50 to 70%‡	75%
	19%	34%	Muy raro
<i>TTF-1</i> amplification			
<i>p53</i> mutation	2%	2%	Muy raro
<i>LKB1</i> mutation	33%	6%	4%
<i>PIK3CA</i>			
Mutación			
Amplificación			

* Cáncer de pulmón de células no pequeñas, incluye de células escamosas y adenocarcinoma.

† Campos neuroendocrinos han sido detectados solamente en tejido circundante a tumores y han sido caracterizados por tasas extremadamente altas de pérdida por la sobreexpresión de c-MET.

‡ Las variaciones se basan en parte en perfiles de fumadores.

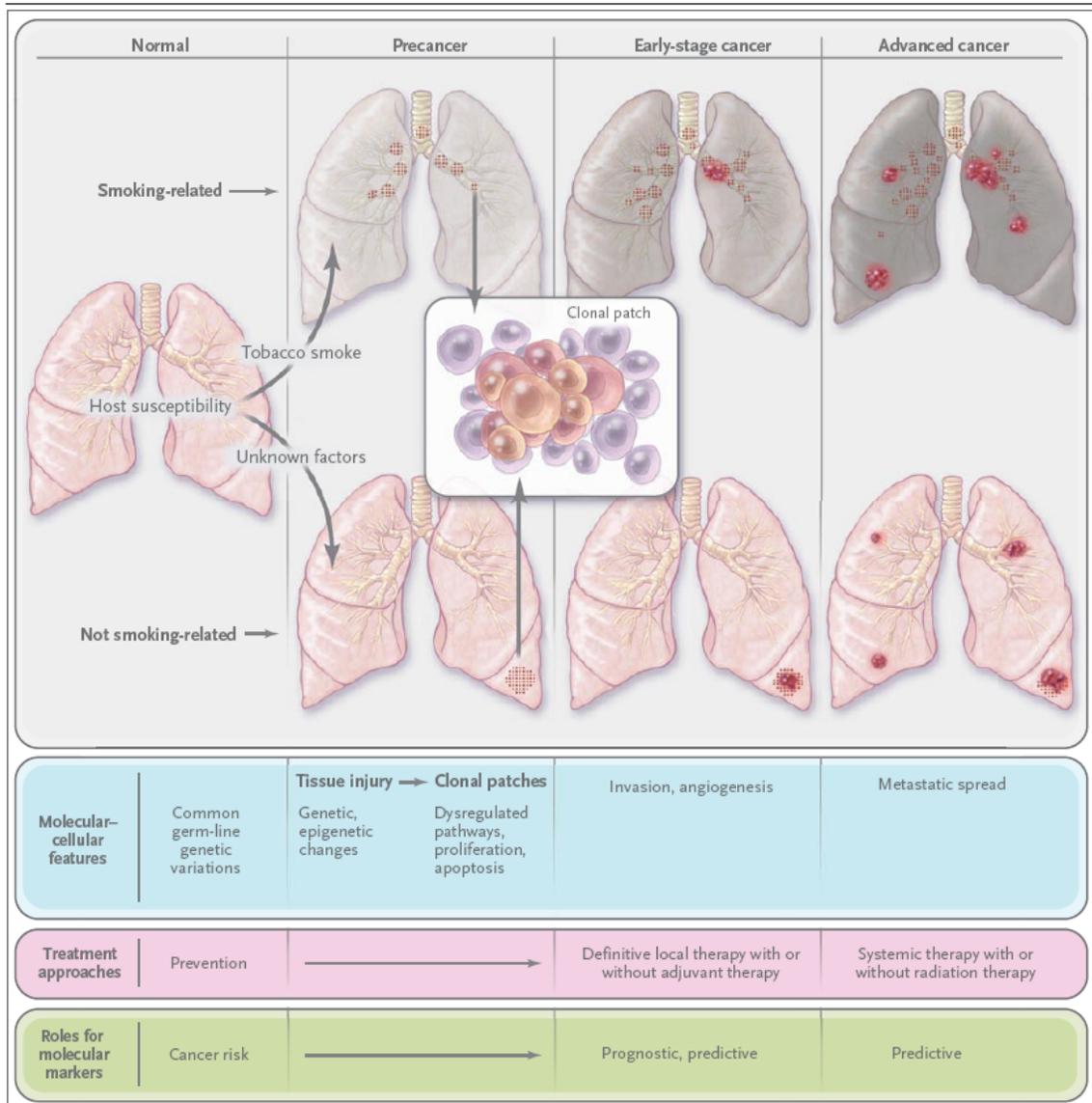
§ Los porcentajes incluyen el aumento de número de copias de genes de amplificación o polisomía y representan porcentajes de cáncer resecaado.

Los porcentajes son más elevados en los tumores primarios de pacientes con enfermedad metastásica. El aumento de número de copias se han reportado en lesiones escamosas displásicas pero no en precursores de adenocarcinoma.

¶ Mutaciones genómicas de *EGFR* variante III han sido detectadas solamente en carcinoma de pulmón de células escamosas y estos tumores son sensibles preclínicamente a inhibidores de *EGFR* tirosin cinasa irreversible. La incidencia del 5% es sustancialmente menor que el de 30 a 40% para la detección de carcinoma de células escamosas o adenocarcinoma por análisis inmunohistoquímico u otras técnicas.

|| La fusión genética (envuelve al cromosoma 2p) del linfoma anaplásico cinasa (*ALK*), que consiste de partes de *EML4* y *ALK*, se transforma en fibroblastos y ocurre en adenocarcinoma pero no en otros tipos de cáncer de pulmón de células no pequeñas y otros cánceres que no sean de pulmón.

EVOLUCIÓN MOLECULAR DEL CANCER PULMONAR



Roy S. Herbst, Lung Cancer Molecular origins of cancer, NEJM

2.b. EVOLUCIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER PULMONAR

Factores ambientales como el humo de tabaco y la susceptibilidad genética interactúan para la influencia de la carcinogénesis⁴⁴.

Hay factores que no están relacionados con el tabaquismo incluyendo factores genéticos, hormonales y virales (ej. Virus del Papiloma humano).

Pueden ocurrir mutaciones, pérdida de células heterocigóticas y promover la metilación de estas, así como cambios globales de transcripción (ej. inflamación y apoptosis patológica). Estos cambios pueden persistir por mucho tiempo y eventualmente ir favoreciendo la activación de caminos aberrantes de la función celular (proliferación no regulada y apoptosis) para producir cambios premalignos, incluyendo displasia y parches clonales. Adicionalmente pueden resultar cambios en la angiogénesis, invasión en estadios tempranos, avanzados y en metástasis, esto se refiere a muchos cambios moleculares desde estadios tempranos hasta en enfermedades avanzadas⁴⁵.

Las lesiones premalignas contienen clones y subclones que pueden involucrar la pérdida heterogocidad de las células pulmonares, inestabilidad microsatelital y mutaciones (ej en P53 y Receptor de Factor de Crecimiento Epidermoide (EGFR))⁴⁶.

⁴⁴ Roy S. Herbst, Lung.

⁴⁵ Ibidem.

⁴⁶ Roy S. Herbst, Lung

El Cáncer pulmonar puede estar relacionado a diferentes perfiles moleculares incluyendo la mutación en P53, KRAS, EGFR y HER2⁴⁷.

El tabaquismo está muy relacionado a lesiones de vías aéreas centrales⁴⁸.

Los marcadores moleculares, pueden ser útiles en personas sin cáncer ya que demuestran que se encuentran libres de enfermedad y para determinar en el pronóstico de pacientes con cáncer (Independiente del resultado del tratamiento), y puede predecirse la sensibilidad al tratamiento a través de estos marcadores, también son útiles en el estadiaje ayudando a definir los mecanismos de resistencia al tratamiento⁴⁹.

2.c. TIPOS HISTOLÓGICOS

El cáncer pulmonar es una neoplasia maligna que se desarrolla a partir de células pulmonares como las bronquiales, existen dos categorías del cáncer pulmonar clínicamente importantes considerado el origen y el comportamiento celular:

Cáncer Pulmonar de Células Pequeñas (CPCP)

Cáncer Pulmonar de Células No Pequeñas (CPCNP)

⁴⁷ Ibídem.

⁴⁸ Ibídem

⁴⁹ Ibídem

El CPCP representa aproximadamente el 25% del total, tiene un comportamiento muy agresivo, proliferando rápidamente, se encuentra más relacionado al tabaco, ya que el 98% de los pacientes que lo presentan cuentan con el antecedente de tabaquismo⁵⁰.

El CPCNP constituye aproximadamente el 75% del total, siendo el adenocarcinoma el que tiene el primer lugar en frecuencia epidemiológica y también es frecuente relacionarlo con el hábito tabáquico⁵¹.

2.d. CLASIFICACIÓN DE LA OMS PARA TUMORES DE PULMÓN 2004⁵²

El sistema de clasificación de tumores se revisa periódicamente en base a la clínica, epidemiología, aspectos moleculares e histogenéticos de varios tumores.

La última revisión fue en 1994 por la asociación internacional del panel de patología para el estudio de cáncer de pulmón y la OMS, la cual se realizó en Francia, las últimas modificaciones que se publicaron en el 2004. El desarrollo de esta clasificación se adhiere a los principios de reproductibilidad, significancia clínica, tratando de eliminar el número de lesiones inclasificables. La mayoría de los cambios son propuestos en base a nuevas publicaciones

⁵⁰ Moctezuma Velasco Cáncer

⁵¹ Ibidem

⁵² Clasificación Internacional de la OMS, para Tumores de Pulmón 2004

aunque en algunos casos la decisión es hecha en base a la experiencia colectiva de los miembros del panel.

2.d.1 Lesiones Preinvasoras

En adición a las categorías de displasia escamosa y carcinoma in situ, dos lesiones adicionales fueron adheridas en 1999 como lesiones preinvasoras: La hiperplasia adenomatosa atípica y la hiperplasia difusa de las células neuroendócrinas y estas se preservaron en la clasificación del 2004, muchas publicaciones sugieren que la hiperplasia adenomatosa atípica es precursora del adenocarcinoma, múltiples términos han sido usados para esta entidad como: hiperplasia de células alveolares, hiperplasia alveolar atípica bronquiloalveolar, etc. Sin embargo más estudios han examinado estas lesiones y han descubierto hallazgos incidentales en especímenes de pulmón resecados por cáncer pulmonar, por lo tanto, la oportunidad de investigar la biología de estas lesiones ha sido limitada ya que se han encontrado en áreas de adenocarcinoma pero no se afecta el pronóstico con la coexistencia de la misma. La hiperplasia difusa de células neuroendócrinas (NE) es una lesión muy rara que puede estar asociada con tumores carcinoides múltiples. Más de dos tercios de los pacientes con carcinoides periféricos tienen hiperplasia de células NE en el bronquio adyacente.

2.d.2 ADENOCARCINOMAS

Es el subtipo histológico más predominante en muchos lugares. La subclasificación de estas lesiones fue una de las más difíciles. Uno de los más grandes problemas con el adenocarcinoma de pulmón es la frecuente heterogeneidad histológica que presenta, las mezclas de los subtipos histológicos del adenocarcinoma son más frecuentes que los que tienen un solo patrón ya sea acinar, papilar, bronquioalveolar y sólido con mucina, otro de los problemas ha sido la imprecisión de los criterios para diagnosticar el carcinoma bronquioalveolar, observando que se aplica a tumores solitarios menores de 2 cm la posible curación, esto se ha restringido a solamente a los tumores no invasivos.

En 1995 Shimosato reportó una serie de 236 tumores periféricos menores de 2 cm, tuvieron una sobrevida del 100% a cinco años, en contraste las lesiones infiltrantes en pacientes que tienen una sobrevida reducida por lo que se llegó al acuerdo que los tumores bronquioalveolares que tienen invasión al estroma, vascular o pleural deben ser llamados: adenocarcinoma subtipo mixto con patrón bronquioalveolar predominante, con patrón focal acinar, papilar o el componente que represente menor porcentaje. Algunas variantes de adenocarcinoma fueron conocidos en esta clasificación incluyendo: Adenocarcinoma fetal bien diferenciado, adenocarcinoma mucinoso, cistadenocarcinoma mucinoso, adenocarcinoma de células en anillo de sello y adenocarcinoma de células claras.

2.d.3 CARCINOMA DE CELULAS ESCAMOSAS

Variantes: Papilar
 Células claras
 Células pequeñas
 Basaloide

2.d.4 CARCINOMA DE CÉLULAS PEQUEÑAS

Variante: De células pequeñas combinado

ADENOCARCINOMA

De subtipos mixtos

Acinar

Papilar

Broquioalveolar: No mucinoso

Mucinoso

Mixto

Variantes: Adenocarcinoma fetal
 Carcinoma mucinoso (Colide)
 Cistadenocarcinoma mucinoso
 Adenocarcinoma de células en anillo de sello
 Adenocarcinoma de células claras (Más 50%)

2.d.5 CARCINOMA DE CÉLULAS GRANDES

Variantes: Carcinoma neuroendócrino de células grandes
 Carcinoma basaloide
 Carcinoma linfoepitelioma-like
 Carcinoma de células claras
 Con fenotipo rabdoide

2.d.6 CARCINOMA ADENOESCAMOSO

2.d.7 CARCINOMA SARCOMATOIDE

Carcinoma pleomórfico
Carcinoma de células fusiformes
Carcinoma de células gigantes
Carcinosarcoma
Blastoma pulmonar

2.d.8 TUMOR CARCINOIDE

Típico
Atípico

2.d.9 TUMORES TIPO GLANDULA SALIVAL

Mucoepidermoide
Carcinoma adenoideo quístico
Carcinoma epitelial-mioepitelial

2.d.10 LESIONES PREINVASORAS

Carcinoma escamoso in situ

Hiperplasia adenomatosa atípica

Hiperplasia difusa idiopática de células NE

2.d.11 TUMORES MESENQUIMATOSOS

Hemangioendotelioma epiteliode

Angiosarcoma

Blastoma pleuropulmonar

Condroma

Tumor miofibroblástico peribronquial congénito

Linfangiomas pulmonar difusa

Tumor miofibroblástico inflamatorio

Linfangiomiomatosis

Sarcoma sinovial: Monofásico-Bifásico

Sarcoma arterial pulmonar

Sarcoma de vena pulmonar

2.d.12 TUMORES EPITELIALES BENIGNOS

PAPILOMAS de células escamosas: Invertido-Exofítico

Glandular

Mixto

ADENOMAS

Alveolares

Papilar

Tipo glándula salival

Cistadenoma mucinoso

2.d.13 TUMORES LINFOPROLIFERATIVOS

Linfoma tipo MALT

Difuso de células B grandes

Granulomatosis linfomatoide

Histiocitosis de células de Langerhans

2.d.14 TUMORES MISCELANEOS

Hamartoma

Hemangioma esclerosante

Tumor de células claras

De células germinales

Timoma intrapulmonar

Melanoma

2.d.15 TUMORES METASTÁSICOS

2.d.16 TUMORES INCLASIFICABLES

2.d.17 TUMOR NEUROENDÓCRINO

Hiperplasia de células neuroendócrinas

Asociado a fibrosis e inflamación

Adyacente a tumor carcinoide

Idiopática difusa con o sin obstrucción

Tumores con morfología neuroendócrina

Carcinoide típico

Carcinoide atípico

Carcinoma neuroendócrino de células grandes

Carcinoma neuroendócrino de células pequeñas

Carcinoma de células no pequeñas con diferenciación neuroendócrina

(Mixtos)

Otros tumores con características neuroendócrinas

Blastoma pulmonar

Tumor neuroectodérmico primitivo

Tumor de células redondas displásico

Carcinoma con fenotipo rabdoide

Paraganglioma

2.d.18 CARCINOMA DE CÉLULAS PEQUEÑAS

Células pequeñas generalmente menores que el diámetro de un linfocito, cromatina granular, alto grado de mitosis mayor de 11X10CSF, áreas de necrosis.

2.e.1 CLASIFICACIÓN TNM⁵³

Clasificación	DESCRIPCIÓN
T (Tumor primario)	
T0	No evidencia de tumor primario
TX	Tumor primario que no puede ser evaluado, o tumor certificado por la presencia de células malignas en el esputo o lavado bronquial pero no visualizado por imágenes o broncoscopia.
Tis	Carcinoma In situ
T1	T1 Tumor de ≤ 3 cm en diámetro mayor, rodeado de parénquima pulmonar o pleura visceral intacta, sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal y/o incluyendo un orificio bronquial lobar. Tumores superficiales de cualquier tamaño sin invasión a la pared bronquial se clasifica con tumor T1, localizado cerca del bronquio principal o a 2 cm de la carina.
T2	T2 Tumor de cualquiera de los siguientes: > 3 cm en diámetro mayor que invade la pleura visceral o presencia de atelectasia o neumonía obstructiva, extendiéndose al hilio pero no involucra a todo el pulmón. La extensión proximal del tumor incluye un orificio bronquial lobar, bronquio

⁵³ Mountain CF. Revisión in the International System for Staging Lung Cancer. CHEST 1997;111(6):1710-1017.

	intermedio, ≥ 2 cm distal a la carina.
T3	Tumor de cualquier tamaño que invade directamente cualquiera de los siguientes: Pared torácica (Incluyendo tumores en del sulcus superior), diafragma, pleura mediastinal, pericardio parietal; o tumor en bronquio principal < 2 cm distal de la carina pero sin compromiso esta; o atelectasia asociada o neumonía obstructiva del pulmón entero.
T4	Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de los siguientes: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpos vertebrales, carina; o tumor con derrame pleural o pericárdico maligno, o con ganglio(s) tumoral(es) satélite(s) dentro del lóbulo tumoral primario ipsilateral del pulmón.
N Ganglios Linfáticos	
NX	Ganglios linfáticos regionales que no pueden ser evaluados
N0	No metástasis en ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales ipsilaterales y/o hiliares ipsilaterales, y compromiso de ganglios pulmonares por extensión directa del tumor primario
N2	Metástasis de ganglio(s) linfático(s) ipsilateral mediastinal y/o subcarinales
N3	Metástasis de ganglio(s) linfático(s) mediastinal(es) contralateral, hilar contralateral, escaleno ipsilateral o contra laterales o supraclaviculares.
M Metástasis Distal	
MX	Presencia de metástasis a distancia no pueden ser evaluadas
M0	No metástasis a distancia
M1	Presencia de metástasis a distancia

2.e.2 Novedades en la séptima edición de la clasificación TNM del cáncer de pulmón⁵⁴

COMPONENTE DE LA CLASIFICACIÓN	NOVEDADES INTRODUCIDAS
T	<p>T1 se subclasifica en: T1a: Tumor ≤ 2cm T1b: Tumor > 2cm y ≤ 3cm T2 se subclasifica en: T2a: Tumor > 3cm y ≤ 5cm (o tumor con cualquiera de los descriptores de T2, pero ≤ 5cm) T2b: Tumor de >5cm y ≤ 7cm T2 > 7cm se reclasifica como T3 T4 por nódulo/s adicional/es en el mismo lóbulo del tumor primario se reclasifica como T3 M1 por nódulo/s adicional/es en el lóbulo homolateral diferente de aquél del tumor primario se reclasifica como T4 T4 por derrame pleural maligno se reclasifica como M1a</p>
N	Sin cambios
M	<p>M1 se subclasifica en: M1a: nódulo/s tumoral/es separado/s en un lóbulo contralateral; tumor con nódulos pleurales derrame pleural (o pericárdico) maligno M1b: Metástasis distantes</p>

⁵⁴ Ramón Rami Porta Nueva clasificación TNM del cáncer de pulmón Archivos de Bronconeumología. 2009;45(4):159-161

REVISIÓN DE LA ESTADIFICACIÓN POR GRUPOS DEL TNM⁵⁵

ESTADIO	DESCRIPCIÓN TNM	Sobrevida a 5 años Estadio Clínico	Sobrevida a 5 años Estadio Quirúrgico- Patológico
IA	T1N0M0	61	67
IB	T2N0M0	38	57
IIA	T1N1M0	34	55
IIB	T2N1M0	24	39
IIB	T3N0M0	22	38
IIIA	T3N1M0	9	25
IIIA	T1-2-3N2M0	13	23
IIIB	T4N0-1-2M0	7	<5
IIIB	T1-2-3-4N3M0	3	<3
IV	Cualquier T cualquier N M1	1	<1

⁵⁵ Deslauries, Jean Clinical and Surgical Staging of Non-Small Cell Lung Cancer. CHEST 2000;117(4):96S-103S.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Al paciente que ingresa al INER para que se le determine si la tumoración que presenta es maligna, se somete a estudios invasivos con los cuales a veces no se logra dilucidar su etiología, por lo que se le realizan estudios de alta mortalidad o se requiere del acto quirúrgico para poder determinar el diagnóstico definitivo, estos pacientes también acuden para continuar con su tratamiento y seguimiento a su padecimiento.

La Gammagrafía en la modalidad de SPECT-CT con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmina nos permite contar con un estudio de imagen no invasivo de alta sensibilidad y especificidad para determinar la naturaleza de una tumoración pulmonar, así como para poder proporcionar la estadificación, seguimiento y reestadificación de pacientes con diagnóstico definitivo de cáncer de origen pulmonar.

¿La Gammagrafía en la modalidad de SPECT-CT con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmina es útil para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con cáncer pulmonar comparado con el resultado de histopatología obtenido a partir de diversos métodos de diagnóstico invasivos?

JUSTIFICACIÓN

La Gammagrafía en la modalidad de SPECT-CT con ^{99m}Tc -Tetrofosmina puede ser un estudio no invasivo para determinar la naturaleza de una tumoración pulmonar, al proporcionar información de su actividad metabólica (proporcionada por el SPECT), así como su localización precisa (dada por la tomografía computada).

Este estudio es relativamente rápido de realizar, reproducible, accesible en costo, y con una buena disponibilidad tanto para el médico como para el paciente.

Es un estudio que hasta ahora no se ha realizado en México, con la finalidad de obtener un diagnóstico no invasivo en pacientes con cáncer pulmonar.

La trascendencia que podría incluir esta modalidad diagnóstica en la secuencia o algoritmo del diagnóstico del cáncer pulmonar es grande, como ya se ha hecho en otros tipos de cáncer; tanto para la estadificación inicial, seguimiento a la respuesta al tratamiento y reestadificación en pacientes con diagnóstico de cáncer primario de pulmón.

Se puede disminuir el tiempo de estancia hospitalaria y con esto un ahorro para la Institución, al acelerar las decisiones quirúrgicas y terapéuticas, ya que con la fusión de las imágenes funcionales del SPECT con las imágenes anatómicas del CT pueden orientar para los estudios histopatológicos, proporcionando el sitio exacto para la toma de biopsia.

HIPÓTESIS

Hipótesis Nula: La gammagrafía con ^{99m}Tc -Tetrofosmina en la modalidad de SPECT-CT, es útil para el diagnóstico de cáncer pulmonar, estadificación y reestadificación, teniendo una sensibilidad del 90% y especificidad del 80%, así como un valor predictivo positivo y negativo altos, con respecto al estándar de oro que en este caso es el resultado histopatológico definitivo.

Hipótesis Alternativa: La gammagrafía en la modalidad de SPECT-CT con ^{99m}Tc -Tetrofosmina, no es un método adecuado para el diagnóstico de cáncer primario de pulmón, además de no ser una prueba diagnóstica indispensable para pacientes con esta patología.

OBJETIVO

Determinar la utilidad de la Gammagrafía con ^{99m}Tc -Tetrofosmina en la modalidad de SPECT-CT para proporcionar el diagnóstico veraz y no invasivo de cáncer pulmonar en pacientes con sospecha de esta patología y para el seguimiento de pacientes que son tratados médica y quirúrgicamente en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

MATERIAL y MÉTODOS

a. TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO:

Observacional, transversal y retrospectivo

c. UNIVERSO DEL TRABAJO (POBLACION DEL ESTUDIO)

Pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), durante el periodo comprendido del 03 de Marzo del 2008 al 09 de Julio del 2009.

d. CRITERIOS DE SELECCIÓN

1) Criterios de Inclusión

Pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, enviados al servicio de Medicina Nuclear del INER con diagnóstico de sospecha cáncer pulmonar, estadificación, en pacientes que ya cuentan con diagnóstico de cáncer pulmonar a los cuales se les da seguimiento a su tratamiento médico o quirúrgico.

2) Criterios de Exclusión

Pacientes con diagnóstico confirmado o probable de cáncer pulmonar de primario extrapulmonar.

Pacientes con diagnóstico confirmado o probable Mesotelioma y tumores primarios en mediastino.

Pacientes con expedientes incompleto o que no se pudo recabar el expediente.

Pacientes sin diagnóstico definitivo concluyente por histopatología.

f. TIPO DE MUESTREO

No probabilístico.

g. METODOLOGÍA OPERACIONAL

1. Captación de Pacientes

Se revisaron 555 expedientes clínicos y propios del Servicio de Medicina Nuclear, que fueron referidos por los diversos servicios de Neumología de adultos y cirugía cardiotorácica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, de los cuales se seleccionaron 282 pacientes que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión.

Se obtuvieron datos de los expedientes acerca de:

- I. Sexo
- II. Número de expediente
- III. Fecha de estudio
- IV. Médico solicitante
- V. Diagnóstico
- VI. Motivo de envío al Servicio de Medicina Nuclear
- VII. Hallazgos gammagráficos y tomográficos
- VIII. Resultados definitivos de histopatología
- IX. Tratamiento y seguimiento clínico

2. Procedimiento

2.a. ADQUISICIÓN DEL SPECT

Se utilizó un equipo híbrido compuesto por una gammacámara de doble detector y un tomógrafo de 2 cortes de baja dosis, marca Siemens (SYMBIA T2, True point).

Se administran 30mCi de $^{99\text{mTc}}$ -Tetrofosmina, vía endovenosa por vena periférica, de preferencia del lado contralateral a la lesión pulmonar.

Se inicia la adquisición de las imágenes 5 minutos después de inyectado el radiofármaco, con el siguiente protocolo para el SPECT:

Tamaño de matriz	128X128
Zoom	1
Programación de Cámara	SC-Tc99m-NMG
Detectores	Ambos Detectores
Orientación del Paciente	Cabeza afuera
Posición del Paciente	Supina
Ángulo inicial	0°
Grado de Rotación	180°
Tiempo por imagen	20 segundos
Número de proyecciones	32 por cada detector
Órbita	No circular
Número de Exploraciones	3 (Cabeza, Tórax y Abdomen)
Dirección de Exploración	Exploración hacia afuera

Colimador Baja energía y propósitos generales

Analizador de altura de pulsos con ventana de 20%, centrada en el fotopico de 140KeV.

TABLA DE ESTIMACIÓN DE DOSIS ABSORBIDA DE RADICACIÓN DE ⁹⁹mTC-TETROFOSMINA

ÓRGANO	mGy/1110MBq	rads/30mCi
Cuerpo Total	3.0	0.30
Bazo	22	2.2
Vesicular biliar	4.8	0.48
Testículos	2.2	0.22
Ovarios	3.2	0.32
Sangre	8.0	0.80
Médula ósea	3.0	0.30
Pared del corazón	20	2.0
Hígado	5.8	0.58
Superficie ósea	4.8	0.48

2.b. ADQUISICIÓN DE LA TOMOGRAFÍA COMPUTADA

El paciente debe continuar en la misma posición de la adquisición del SPECT, evitando moverlo.

Se realiza topograma cráneo-pélvico

Se realiza espiral basal desde base de cráneo hasta tercio medio de muslos, con un grosor de corte de 8mm, movimiento de mesa de 16mm, reconstrucción de 3mm.

**PARÁMETROS TÉCNICOS PARA LA TOMOGRAFÍA EN LOS ESTUDIOS DE
SPECT-CT CON ^{99m}Tc-TETROFOSMINA**

ESTUDIO	REGIONES	*Kvs	*mAs
SPECT-CT	Cuatro (Cráneo, Cuello, Tórax y Abdomen)	140	80

*Estos valores varían de acuerdo al peso y talla del paciente

3. Comparación

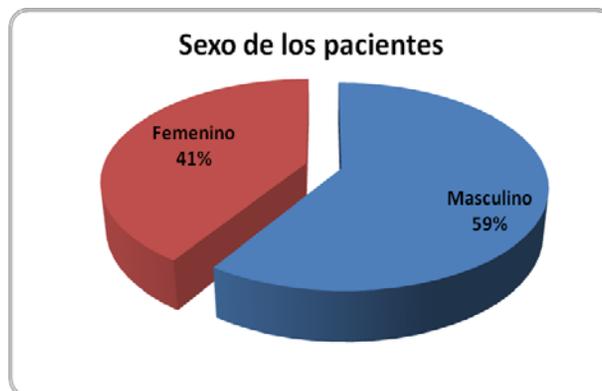
Se realizó la comparación de los resultados de la técnica de la gammagrafía con los resultados de la histopatología de cada paciente.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO y RESULTADOS

De los 282 pacientes seleccionados se encontró:

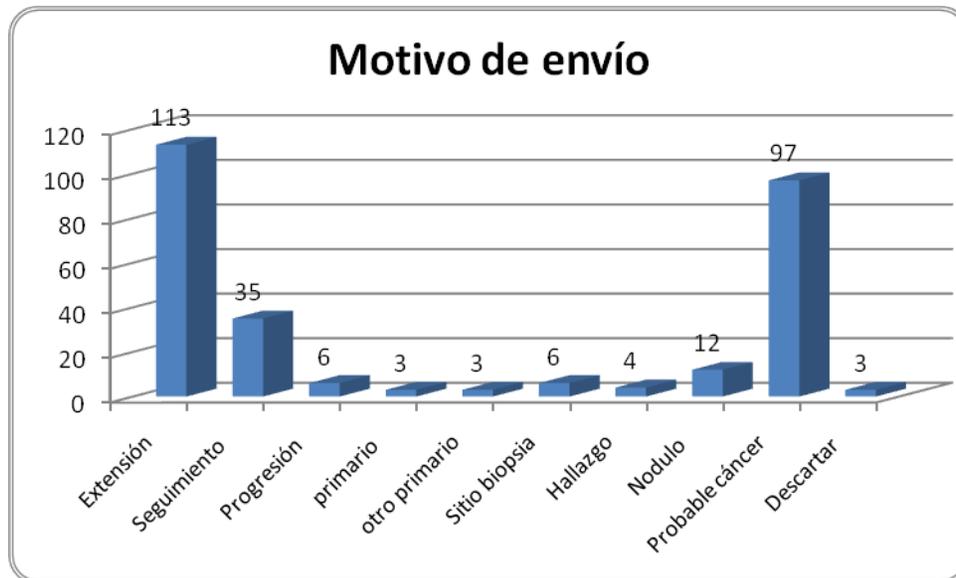
Sexo de los pacientes

Sexo	Pacientes
Masculino	167
Femenino	115
Total	282



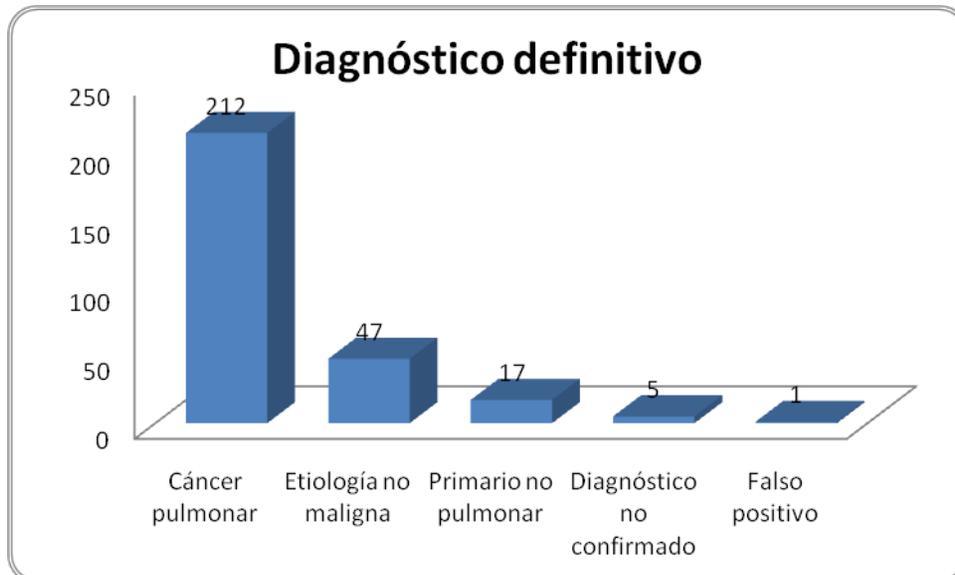
En cuanto al motivo de envío de pacientes al INER se tiene:

Número	Motivo	Pacientes
1	Extensión o estadificación	113
2	Seguimiento o respuesta al tratamiento	35
3	Progresión	6
4	Localización de primario	3
5	Descartar otro primario	3
6	Sitio de biopsia	6
7	Hallazgo	4
8	Nódulo pulmonar solitario	12
9	Probable cáncer pulmonar	97
10	Descartar infección vs Cáncer pulmonar	3
Total		282



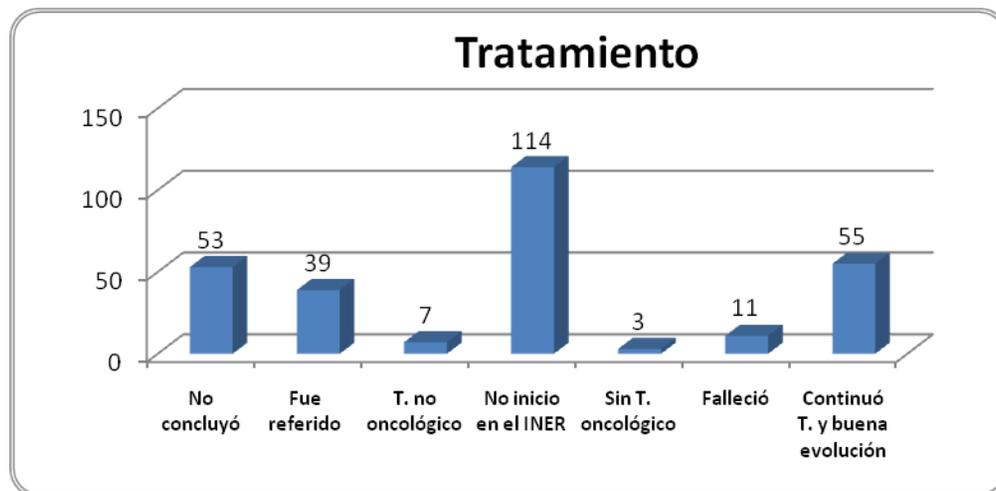
Para el diagnóstico definitivo, se tiene

Número	Diagnóstico definitivo	Pacientes
1	Cáncer pulmonar	212
2	Etiología no maligna	47
3	Primario no pulmonar	17
4	Diagnóstico no confirmado	5
5	Falso positivo	1
Total		282



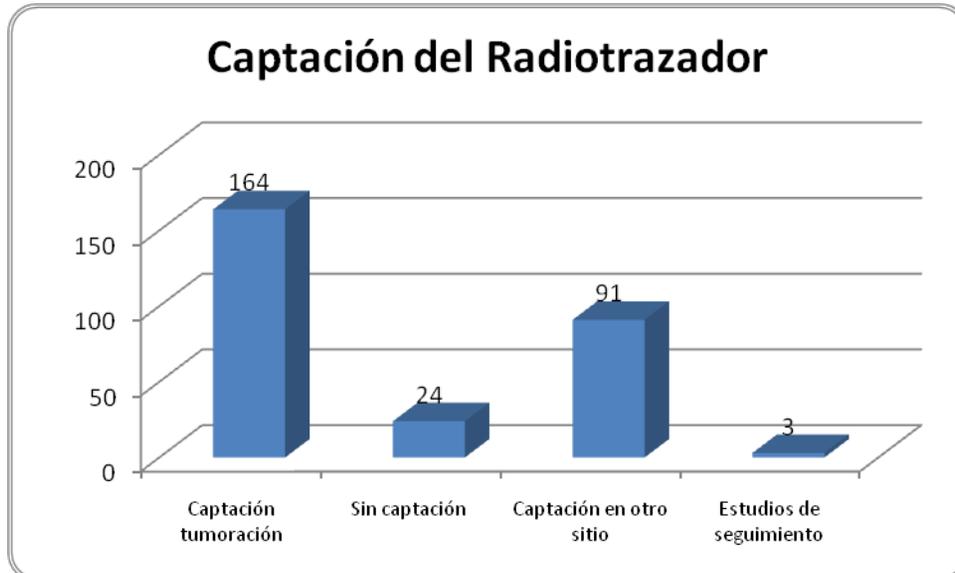
El tratamiento se consideró como:

Número	Tratamiento	Pacientes
1	Inicio tratamiento en el INER pero no concluyó	53
2	Inicio tratamiento en el INER y fue referido a otra Institución de salud para concluir tratamiento	39
3	Tratamiento no oncológico	7
4	No inició tratamiento en el INER	114
5	En seguimiento sin tratamiento oncológico	3
6	Inició tratamiento en el INER y falleció	11
7	Inició tratamiento en el INER, continuó con el tratamiento y tuvo buena evolución	55
Total		282



La captación del radiotrazador

Número	Captación de Tetrofosmina	Pacientes
1	Captación en tumoración conocida	164
2	Sin captación en tumoración conocida	24
3	Captación en otro sitio (ganglios mediastinales, consolidación pulmonar y nódulo pulmonar)	91
4	Estudios de seguimiento	3
Total		282



RESULTADOS

Se realizó el análisis estadístico de Chi cuadrada con $\alpha = 0.05$ encontrando que:

Para la sensibilidad se considera $H_0 = 95\%$, con $\alpha = 0.05$ presenta valor de Chi cuadrada de 3.8415, encontrando:

Diagnóstico	^{99m}Tc -Tetrofosmina	Observados	Esperados
Cáncer	Capta	199	201.4
	No capta	13	10.6
Total		212	212

Que dan valor de Chi cuadrada = 0.5719 que es menor que la Chi cuadrada anterior por lo tanto se acepta la H_0 que dice que es sensible con el 95% de confianza.

De los que no presentan cáncer se tiene:

Diagnóstico	^{99m}Tc -Tetrofosmina	Observados	Esperados
No cáncer	Capta	59	66.5
	No capta	11	3.5
Total		70	70

Que dan valor de Chi cuadrada = 16.9173 que es mayor que la Chi cuadrada anterior por lo tanto no se acepta la H_0 porque los pacientes que no presentan cáncer no captan adecuadamente la ^{99m}Tc -Tetrofosmina.

En cuanto a la especificidad se tiene que la H_0 se considera del 95% dividida entre los que captan en el pulmón (70%) y los que lo captan en otro sitio (25%), con $\alpha = 0.05$ presenta valor de Chi cuadrada de 5.9914, se tiene:

Diagnóstico	^{99m}Tc -Tetrofosmina	Observados	Esperados
Cáncer	Capta	148	148.4
	No capta	13	10.6
	Capta otro sitio	51	53
Total		212	212

Que dan valor de Chi cuadrada = 0.6199 que es menor que la Chi cuadrada anterior por lo tanto se acepta la H_0 que dice que es específica con el 70% de confianza.

De los que no presentan cáncer se tiene:

Diagnóstico	^{99m}Tc -Tetrofosmina	Observados	Esperados
No cáncer	Capta	19	21
	No capta	11	3.5
	Capta otro sitio	40	45.5
Total		70	70

Que dan valor de Chi cuadrada = 16.9267 que es mayor que la Chi cuadrada anterior por lo tanto se acepta la H_0 porque los pacientes que no presentan cáncer no captan adecuadamente la ^{99m}Tc -Tetrofosmina.

CONCLUSIONES

La gammagrafía con $^{99\text{mTc}}$ -Tetrofosmina en la modalidad de SPECT-CT, demostró tener una sensibilidad del 95% y una especificidad del 70%, siendo esto dado por la captación del radiotrazador en sitios no propios de la neoplasia o de los sitios metastásicos, como por ejemplo en lugares donde se presenta una patología inflamatoria o infecciosa al momento de realizar el estudio, aunque la histopatología continua siendo el estándar de oro para el diagnóstico de cáncer pulmonar.

La fusión de imágenes anatómicas y funcionales incrementa la exactitud diagnóstica de ambos métodos, mejorando aún más el diagnóstico oportuno y la evaluación subsecuente no invasiva del paciente con cáncer de pulmón.

Es un estudio accesible, reproducible, de bajo costo y con una baja dosis de radiación para el paciente y para el personal, pero lo más importante es que el radiotrazador nos proporciona información funcional o fisiológica y la tomografía computada ofrece información anatómica, localización exacta de la lesión a si como poder obtener sus dimensiones.

Al presentar una alta Sensibilidad y Especificidad este estudio podría ser incluido dentro de los protocolos o algoritmos de diagnóstico de pacientes con sospecha clínica y radiológica de cáncer pulmonar, pudiéndose obviar la tomografía computada al contar en nuestro estudio con esta y así evitar radiar al paciente en

dos ocasiones, contando también con la ventaja de poder demostrar metástasis locorregionales o a distancia.

También con la gammagrafía con $^{99\text{mTc}}$ -Tetrofosmina en la modalidad de SPECT, demostró tener aplicación en el seguimiento de pacientes los cuales ya cuentan con el diagnóstico de cáncer pulmonar y que se encuentran en tratamiento, seguimiento o vigilancia, al observarse progresión, disminución de la neoplasia o recurrencia de la misma, por lo tanto es un estudio confiable y con ventajas sobre otras técnicas radiológicas como es la telerradiografía de tórax o la tomografía computada sola.

La gammagrafía con $^{99\text{mTc}}$ -Tetrofosmina en la modalidad de SPECT tiene la ventaja de demostrar metástasis a distancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ali S Arbab Uptake of Technetium-99m-Tetrofosmin, Technetium-99m-MIBI, and Thallium-201 in Tumor Cell Lines. *J Nucl Med* 1996;37,9:1551-1556.
2. Angela Spanu ^{99m}Tc -Tetrofosmin SPECT in solitary pulmonary nodule evaluation. *Oncology*. 2006;15:763-769.
3. Anthony J. Alberg Epidemiology of Lung Cancer ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition), CHEST. 2007;132:29S-55S.
4. Arteaga Murphy, Ferro Flores. *Compuestos de Tecnecio*, INCMNSZ, Mex 2003.
5. Arturo Chiti Assessment of Mediastinal Involvement in Lung Cancer with Technetium-99m-Sestamibi SPECT *J Nucl Med* 1996;37,6:938-942.
6. C.-M. Shih Using Technetium-99m Tetrofosmin Chest Imaging to Predict Taxol-Bases Chemotherapy Response in Non-Small Cell Lung Cancer but Not Related to Lung Resistance Protein Expression.
7. Chia-Hung Kao. Paclitaxel-Based Chemoteraphy for Non-Small Cell Lung Cancer: Predicting the Response with ^{99m}Tc -Tetrofosmin Chest Imaging. *J Nucl Med* 2001;42,1:17-20.
8. Chia-Hung Kao. Technetium-99m-Tetrofosmin SPECT Imaging of Lung Masses: A Negative Study. *J Nucl Med* 1997;38,7:1015-1018.
9. Clasificación Internacional de la OMS, para Tumores de Pulmón 2004.

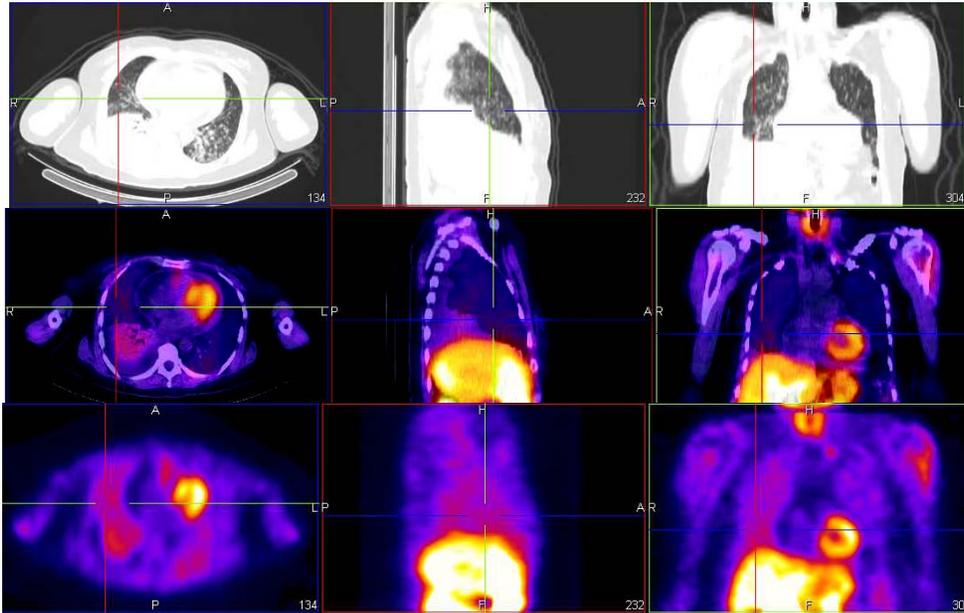
10. Deslauries, Jean Clinical and Surgical Staging of Non-Small Cell Lung Cancer. CHEST 2000;117(4):96S-103S.
11. Francisco Franco-Marina La epidemia de cáncer pulmonar en México Rev Inst Nal Enf Resp Mex. 2001;14(4):207-214.
12. García-Reyna $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Tetrofosmin en la evaluación de tumores músculo esqueléticos Acta Ortopédica Mexicana 2008; 22(6): Nov.-Dic: 390-396
13. Gianfranco Buccheri $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin Scintigraphy Lung Carcinoma Staging and Follow-Up Evaluations CANCER 2002;94,6:1796-1807.
14. Hosahalli K. Mohan Cost-Effectiveness of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi in Predicting Response to Chemotherapy in Patients with Lung Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. J Nucl Med 2009;50,3:376-381.
15. Ilse Zolle. Technetium-99m Pharmaceuticals Preparation and Quality Control in NM, Springer, Berlin 2007.
16. J. Duncan Kelly Technetium-99m-Tetrofosmin as a New Radiopharmaceutical for Myocardial Perfusion Imaging. J Nucl Med 1993;34,2:222-227.
17. Kao. Technetium-99m Methoxybutylisonitrile chest imaging for small-cell lung cancer Annals of Oncology 2001;12:1561-1566.
18. Lale Kostakoglu. Monitoring Response to Therapy with Thallium-201 and Technetium-99m-Sestamibi SPECT in Nasopharyngeal Carcinoma. J Nucl Med 1997;38,7:1009-1014.

19. Mitsutaka Fukumoto Scintigraphic of Resistance to Radiation and Chemotherapy in Patients with Lung Carcinoma. *CANCER* 1999;86,8:1470-1479.
20. Moctezuma Velasco Cáncer de Pulmón *Anales de Radiología*, Artículo de revisión. 2009;1:33-45.
21. Mountain CF. Revisión in the International System for Staging Lung Cancer. *CHEST* 1997;111(6):1710-1017.
22. Omar Alonso Staging of Regional Lymph Nodes in Melanoma Patients by Means of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI Scintigraphy. *J Nucl Med* 2003;44,10:1561-1565.
23. Orazio Schillaci Mediastinal Lymph Node Involvement in Non-Small Cell Lung Cancer: Evaluation with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin SPECT and Comparison with CT. 2003;44,8:1219-1224.
24. Pamela M. McMahon Estimating Long-term Effectiveness of Lung Cancer Screening in the Mayo CT Screening Study, *Radiology*.
25. Peter Lind Technetium-99m-Tetrofosmin Whole-Body Scintigraphy in the Follow-up of Differentiated Thyroid Carcinoma. *J Nucl Med* 1997;38,3:348-352.
26. Ramón Rami Porta Nueva clasificación TNM del cáncer de pulmón *Archivos de Bronconeumología*. 2009;45(4):159-161
27. Roy S. Herbst, Lung Cancer Molecular origins of cancer *NEJM* 2008;359(13):1367-1377.

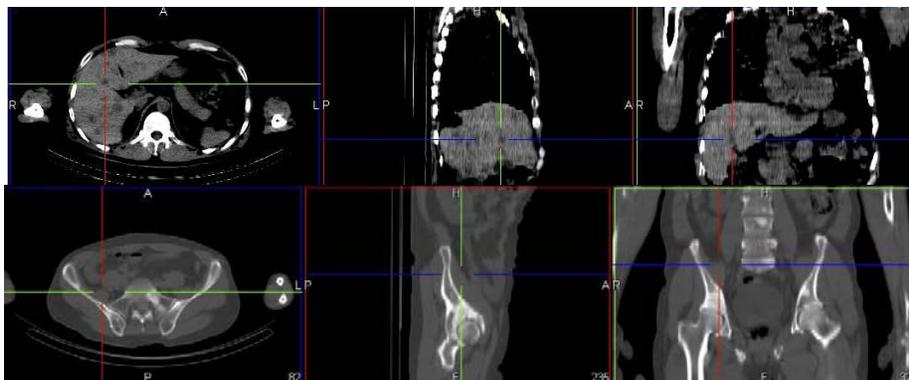
28. Tiling, Reinhold Tissue effects on Uptake of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi by Breast Lesions: A Targeted Analysis of False Scintigraphic Diagnoses. J Nucl Med 2004;45,11:1822-1828.
29. Tsung-Huai Kuo To predict response chemotherapy using technetium-99m tetrofosmin chest images in patients with untreated small cell lung cancer and compare with p-glycoprotein, multidrug resistance related protein-1, and lung resistance-related protein expression Nucl Med and Bio 2003;30:627-632.
30. Yuka Yamamoto Comparative Study of Technetium-99m-Sestamibi and Thallium-201 SPECT in Predicting Chemotherapeutic Response in Small Cell Lung Cancer. J Nucl Med 1998;39,9:1626-1629.

ANEXOS

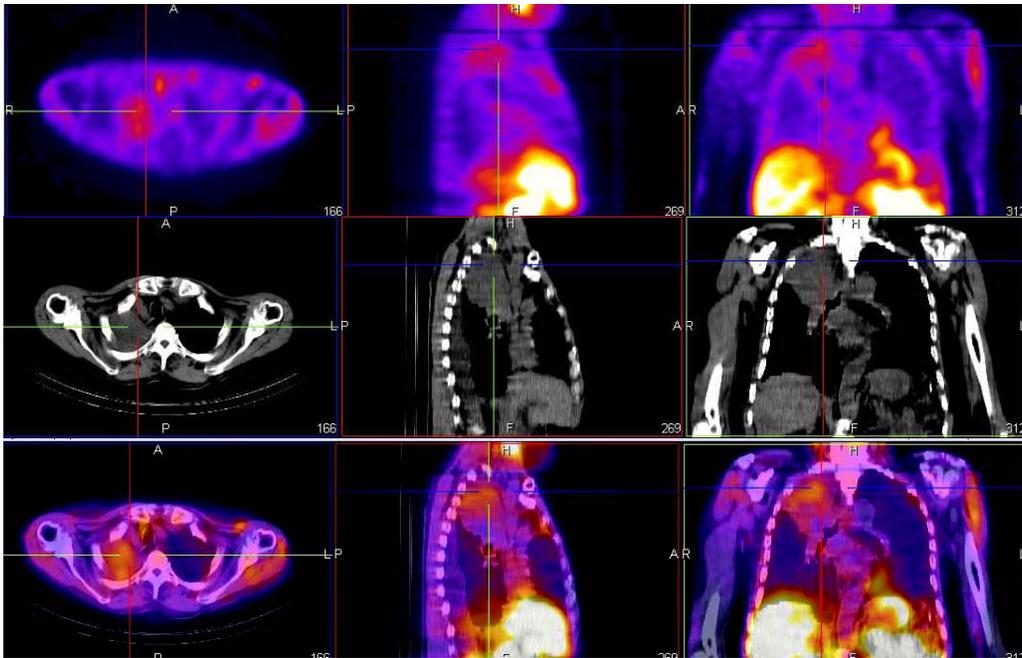
Presentación de imágenes representativas de pacientes atendidos en el Servicio de Medicina Nuclear del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.



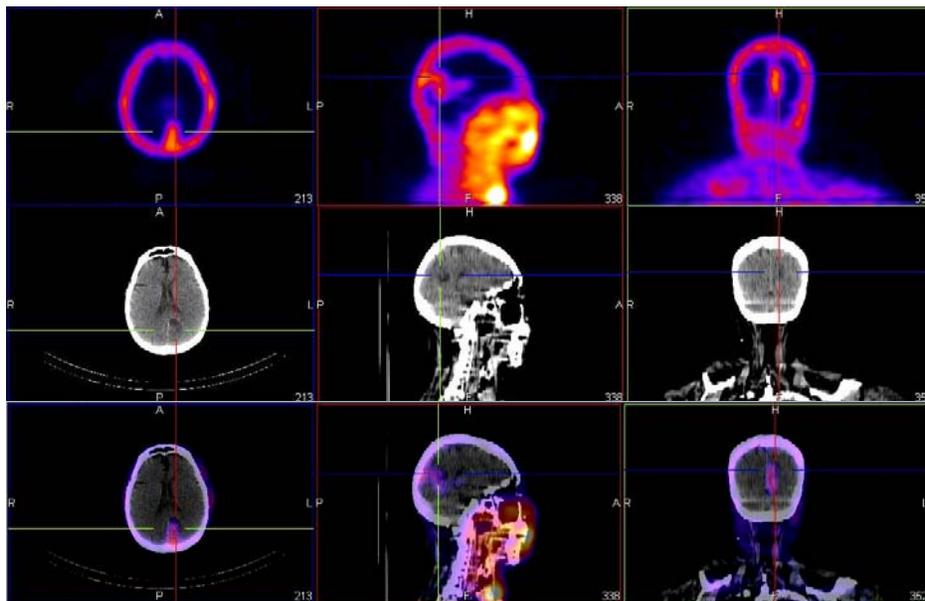
Paciente Femenino de 58 años con Diagnóstico de Adenocarcinoma con diseminación linfagítica de Pulmón, enviado para estadificación. En la imagen se observa aumento de la captación del radiotrazador en hemitorax derecho secundario a colapso pulmonar segmento posterior y en resto de parénquima no colapsado por diseminación linfagítica.



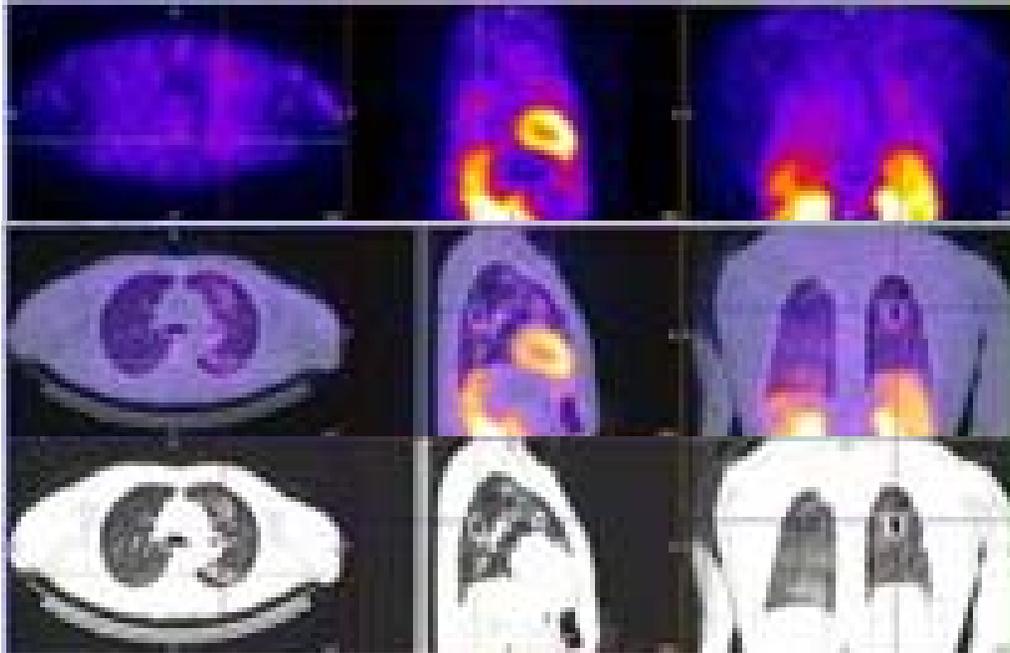
Paciente masculino de 76 años con diagnóstico de Adenocarcinoma pulmonar estadio clínico IV. En la imagen de tomografía en ventana para abdomen y hueso con múltiples imágenes en hígado por metástasis y en cresta iliaca, fémur y columna lumbar (Imágenes obtenidas a partir de SPECT-CT).



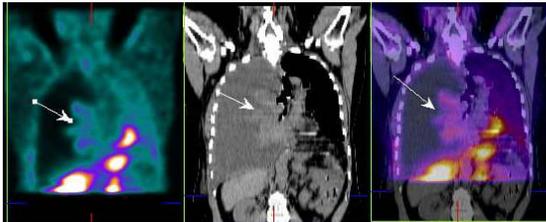
Paciente masculino de 67 años, con diagnóstico de probable cáncer pulmonar. En las imágenes se observa tumoración apical con aumento importante de la captación en la periferia, se sugiere al médico tratante sitio para realizar biopsia guiada por TC en dicho sitio, con resultado de histopatología de Adenocarcinoma.



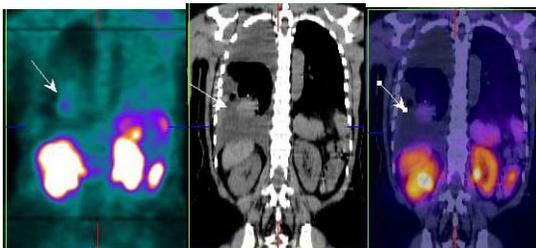
Paciente femenino de 49 años con diagnóstico de Adenocarcinoma pulmonar enviada para estadificación. En las imágenes se observa metástasis cerebral en región occipital con aumento de la captación y pos TC se observa edema perilesional.



Paciente femenino de 33 años con diagnóstico de probable cáncer pulmonar, es enviada para estadificación. En las imágenes se observa aumento de la captación del radiotrazador en la periferia de dos cavernas pulmonares en hemitorax izquierdo, paciente diagnosticada posteriormente como Tuberculosis Pulmonar activa. (Estudio Falso positivo).



Paciente femenina de 38 años la cual cuenta con el diagnóstico Sarcoma pulmonar de alto grado en tratamiento con 6 ciclos quimioterapia (Cisplatino y Paclitaxel), la cual es enviada para seguimiento al tratamiento. En las imágenes se observa derrame pleural masivo derecho y captación del radiotrazador de forma heterogénea en región parahiliar derecha, (flechas blancas) obteniéndose las medidas exactas gracias a la TC (99.9 x 66.8 x 45.8 mm).



Seis meses después se realiza nuevamente el estudio, ya que la paciente terminó su tratamiento, la paciente se refiere asintomática. En el segundo se observa disminución de tamaño por TC (32.2 x 47.4 x 47.6 mm) y de la captación del radiotrazador en la lesión previamente mencionada del estudio anterior.