

Acta Médica

Grupo Ángeles

Volumen **3**
Volume

Número **3**
Number




Julio-Septiembre **2005**
July-September

Artículo:




Tomografía por emisión de positrones.
PET Fundamentos e indicaciones

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Grupo Ángeles Servicios de Salud

Otras secciones de
este sitio:

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



Tomografía por emisión de positrones. PET† Fundamentos e indicaciones

Javier Altamirano Ley,* Gisela del Rocío Estrada Sánchez,**
José Luis Ramírez Arias***

Resumen

La tomografía por emisión de positrones (PET) es la innovación más moderna de la Medicina Nuclear, que es capaz de estudiar celular y metabólicamente numerosos órganos y que se compone de tres subunidades: el ciclotrón, el laboratorio de radioquímica y la cámara de positrones. Sus aplicaciones clínicas son en neurociencias, cardiología y oncología. El radiotrazador más utilizado es la ^{18}F -2-deoxi-D-glucosa (^{18}FDG). Sus aplicaciones generales en oncología clínica permiten el diagnóstico diferencial de tumores benignos y de cáncer, estadiaje, localización del lugar óptimo para la toma de biopsia, predicción del grado de malignidad y pronóstico. También es útil para evaluar el involucro ganglionar, las metástasis a distancia y la diferenciación de recurrencia y radionecrosis. El estudio PET con ^{18}FDG es parte de la imagen molecular.

Palabras clave: Tomografía por emisión de positrones, imagen metabólica, PET, ^{18}FDG , ciclotrón, cámara de positrones, oncología.

Summary

Positron emission tomography is the most modern advance in Nuclear Medicine. It is capable to study cellular and metabolically numerous organs. The equipment is composed of three subunits: the cyclotron, the radiopharmaceutical laboratory and the PET scanner. Its clinical applications are neurology, cardiology and oncology. 2-[F-18] fluoro-2-deoxy-D-glucose (^{18}FDG) administered intravenously is the most commonly used radioisotope. The applications of **PET** in clinical **oncology** are: differential diagnosis **of benign and malignant lesions**, staging and restaging, localization of the best place for the node biopsy, **grading and prognosis**, assessment of regional lymph node involvement or distant metastasis and differentiating areas of **radiation necrosis from tumor recurrence**. ^{18}F -FDG PET is just the beginning in the ongoing development of molecular imaging.

Key words: Positron emission tomography, metabolic imaging, PET, ^{18}FDG , cyclotron, PET scanner, oncology.

† Por sus siglas en inglés. Positron Emission Tomography.

* Jefe del Departamento de Medicina Nuclear. PET/TC. Hospital Ángeles de las Lomas.

** Médico Nuclear de PET. Unidad de Investigación. Facultad de Medicina. UNAM.

*** Jefe del Departamento de Radiología e Imagen. Hospital Ángeles, Pedregal.

Correspondencia:

Dr. Javier Altamirano Ley
Hospital Ángeles Lomas
Vialidad de la Barranca s/n Valle de las Palmas, Huixquilucan,
Edo. de México
Correo electrónico: draltaley@yahoo.com

Aceptado: 03-08-2005

La tomografía por emisión de positrones (PET) se fundamenta en los estudios de medicina nuclear (*Figura 1*). Es la técnica de diagnóstico por imagen más moderna en la actualidad. El equipo y el procedimiento se componen de 3 subunidades: Ciclotrón, laboratorio de radioquímica y cámara de positrones.

El ciclotrón (*Figura 2*) es un aparato que permite la aceleración circular de partículas cargadas, que pueden ser positivas o negativas, y que son aceleradas en un campo magnético oscilatorio, hasta que alcanzan una energía cinética suficiente para producir reacciones nucleares al chocar con un material llamado "blanco" o "diana". Formando así, los radioisótopos emisores de positrones, siendo los más utilizados el ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y el ^{18}F . Sus periodos de semidesintegración son muy cortos, 2, 10, 20 y 110 minutos respectivamente para cada uno de ellos. Por ello

su uso está restringido a la proximidad de los ciclotrones en los que se fabrican. Estos positrones, tras un breve recorrido en la materia, se aniquilan con un electrón negativo, surgiendo de esta aniquilación dos fotones en la misma dirección y con sentido opuesto, con una energía de 511 Kev. Si tras la II Guerra Mundial, el ^{14}C y el ^3H (tritio), que no se podían usar *in vivo*, revolucionaron la bioquímica, hoy los emisores de positrones son sólo el principio del desarrollo de la imagen molecular.

Estos radionúclidos habitualmente no tienen la forma química y farmacéutica adecuada para ser utilizados como trazadores biológicos, por lo que deben ser incorporados a moléculas más complejas, lo que se realiza en el laboratorio de radioquímica.

El Laboratorio de Radioquímica (*Figura 3*) se debe ubicar en proximidad inmediata al ciclotrón por el corto periodo de semidesintegración de los radionúclidos. El proceso de síntesis y marcaje de las diversas moléculas orgánicas e inorgánicas, es rápido y automatizado, para reducir en lo posible la exposición a radiaciones del personal. Antes de la administración a los pacientes se deben controlar en el laboratorio las características de calidad radioquímicas y farmacéuticas de estas moléculas. Des-



Figura 1. PET. Hiperactividad metabólica en tumor del lóbulo superior del pulmón derecho.

pués de la administración intravenosa a los pacientes, se requiere un medio de detección para seguir mediante imágenes el recorrido de la molécula marcada por el organismo.

La Cámara de Positrones (*Figura 4*) también llamado tomógrafo o gantry PET es el aparato en donde se introduce al paciente para la realización del estudio, consta de varios anillos adyacentes con numerosos detectores de centelleo. Estos detectores son cristales de bigermanato de bismuto (BGO) entre otros. Los cristales llevan acoplados tubos fotomultiplicadores para la conversión de la luz originada en el centelleo en un impulso eléctrico y su amplificación. Los pacientes, tras un periodo de espera desde la administración del radiofármaco, son colocados en una camilla situada en la línea que pasa por el centro de los anillos, explorando por territorios al paciente, posteriormente un sistema de cómputo reconstruye imágenes tomográficas a partir de los datos recogidos. Estas imágenes describen la distribución tisular de la molécula marcada, previamente administrada.¹ La información que proporcionan estas imágenes es variable en función de la molécula inyectada. Siempre se trata de una información de índole funcional, metabólica o bioquímica, muy distinta de la información predominantemente morfológica, estructural o anatómica que suministran la mayoría de las técnicas de diagnóstico por imagen. La molécula más utilizada es la fluordesoxiglucosa, marcada con ^{18}F , conocida por las siglas ^{18}F FDG. La PET con ^{18}F FDG proporciona mapas que indican la actividad metabólica, en especial del metabolismo de la glucosa de los distintos tejidos y lesiones. Únicamente el ^{18}F y las moléculas marcadas con el mismo como la ^{18}F FDG pueden viajar hasta un máximo de 3-4 horas de distancia. La PET comenzó a utilizarse en investigación de neurociencias. Pero su éxito se debe a la creciente aplicación asistencial en oncología, teniendo utilidad en las distintas fases de la historia natural de la enfermedad oncológica. La PET ofrece enormes ventajas en oncología siendo costo-eficiente, se trata de una técnica de cuerpo completo, que per-



Figura 2. Ciclotrón.

mite valorar la extensión de los tumores en todos los tejidos del cuerpo en un solo estudio. La detección tumoral en base a cambios bioquímicos es en ocasiones más precoz y precisa, que la detección basada en cambios anatómicos.²

Las aplicaciones clínicas de la PET son fundamentalmente para el diagnóstico y valoración de enfermedades de alta prevalencia y muchas veces de gran agresividad. En neurociencias las indicaciones clínicas son: la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia del lóbulo temporal y los tumores cerebrales. Las técnicas aplicables a la cardiología son fundamentalmente para la evaluación de la cardiopatía isquémica incluyendo el infarto del miocardio, las miocardiopatías y la viabilidad miocárdica.

En oncología las aplicaciones clínicas son para el diagnóstico diferencial de tumores benignos y malignos, estadificación pre-tratamiento, reestadificación, valor pronóstico, valoración de la respuesta a la terapia y detección de enfermedad residual o recurrente.²

Metabolismo de la glucosa y fluorodeoxiglucosa en los tumores: el trazador de PET más utilizado en oncología es la ¹⁸F-2-deoxi-D-glucosa (¹⁸FDG), esto es debido a sus propiedades biológicas, a su disponibilidad y a la posibilidad de ser transportada a centros situados a varias horas de donde se encuentra ubicado el ciclotrón. Se trata de un análogo de la glucosa que habitualmente se sintetiza por el método de Hamacher³ y mediante módulos automáticos

de síntesis⁴ que reducen los errores y la exposición a radiaciones del manipulador. Una vez administrada la ¹⁸FDG por vía intravenosa, pasa al espacio intracelular por difusión pasiva, facilitada por proteínas transportadoras cuya acción se incrementa por efecto de la insulina y la hipoxia. En el interior de las células la ¹⁸FDG es fosforilada por efecto de las enzimas hexoquinasa y glucoquinasa pasando a FDG-6-fosfato, no siguiendo la vía metabólica de la glucosa normal, quedando atrapada en el interior de las células. De forma fisiológica esta molécula se acumula en: cerebro, corazón, anillo de Waldeyer, tejido muscular, tubo digestivo y es excretada por las vías urinarias. La valoración del metabolismo de la ¹⁸FDG en los estudios clínicos se realiza mediante el análisis visual y el semicuantitativo,⁵ ya que el análisis cuantitativo (medida de la tasa metabólica local de glucosa) requiere adquisiciones seriadas y extracciones de muestras de sangre arterial, lo que lo hace muy complicado. El valor estandarizado de captación (SUV) es el índice semicuantitativo más usado. Puede presentar algunas limitaciones, pues su valor se puede modificar por la concentración de la glucosa sanguínea, el tamaño de las lesiones y el peso del paciente.⁶ Siendo el nivel de corte más aceptado para diferenciar lesiones benignas de malignas de 2.5 a 3.0 en tejidos blandos y de 2.0 a 2.5 en tejido óseo.

El transporte acelerado de glucosa es uno de los cambios más característicos de la transformación celular ma-

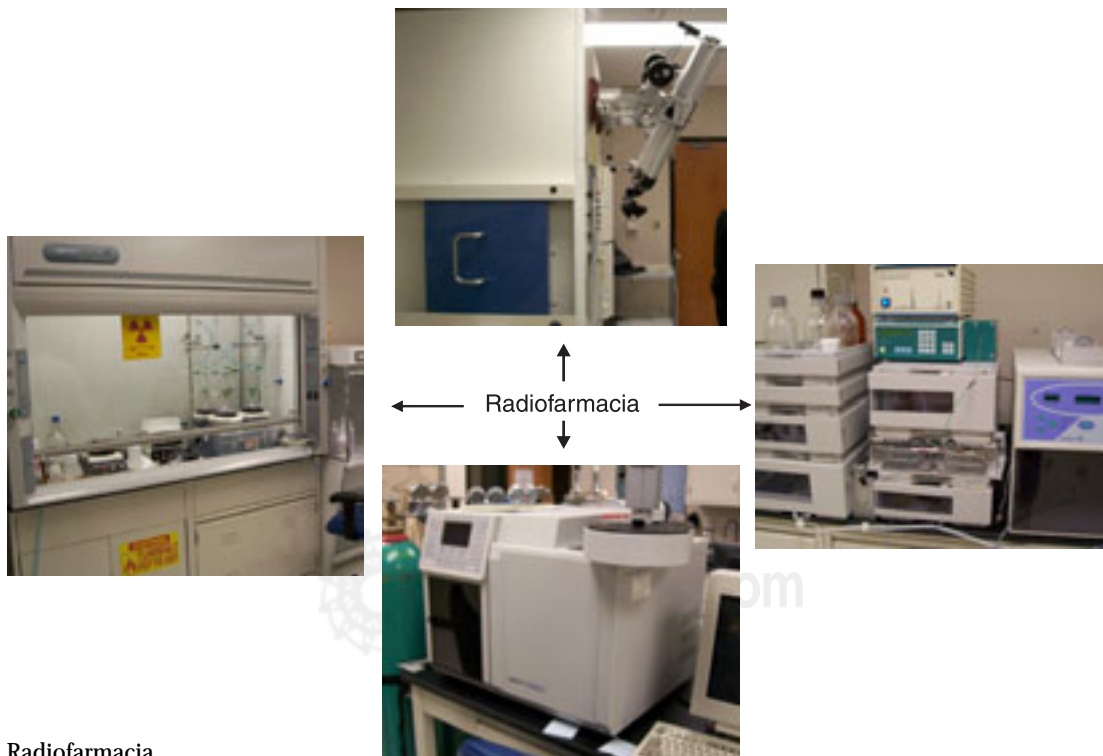


Figura 3. Radiofarmacia.

ligna.⁷ La intensidad de captación de ^{18}F FDG se ha llegado a proponer como un índice de proliferación celular, y en otros trabajos se ha relacionado con los cambios en el programa genético anteriormente relacionados, y que guardan relación con el grado histológico.⁸⁻¹⁰ La captación de FDG no es específica en los tumores, pues los tejidos normales como el cerebro por ejemplo, y otras patologías no tumorales como procesos infecciosos e inflamaciones, pueden llegar a captar FDG, por lo que es necesario conocer la posibilidad de la existencia de resultados falsos positivos en estas situaciones.¹¹

INDICACIONES GENERALES EN ONCOLOGÍA DE LA PET-FDG

Diagnóstico diferencial de lesiones benignas y malignas. Los métodos de diagnóstico por imagen comunes (MDC) y que son morfológicos como la tomografía axial computada (TAC), los rayos X (RX), la imagen por resonancia magnética (IRM) y el ultrasonido (US) tienen limitaciones con frecuencia para hacer la diferenciación, ya que el porcentaje de estudios indeterminados para definir benignidad contra malignidad

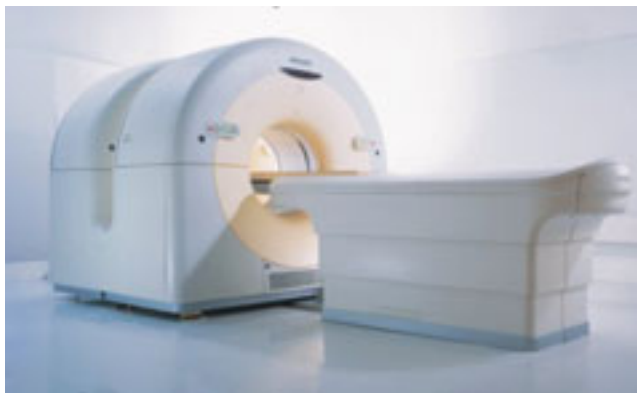
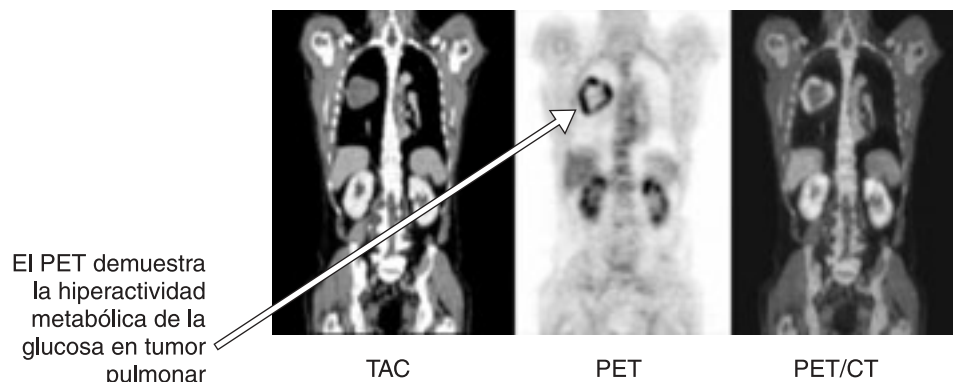


Figura 4. Equipo PET-CT.

es muy alto. La captación de ^{18}F FDG es mucho más elevada en las lesiones malignas que en las benignas y las evidencias científicas hasta ahora publicadas,¹¹ reportan que la PET con ^{18}F FDG tiene una sensibilidad (S) y especificidad (E) muy altas. Después de diagnosticar una lesión maligna se debe realizar la estadificación, antes de decidir el protocolo terapéutico a seguir. Se debe investigar también el alcance de la lesión primaria y todas las posibles localizaciones secundarias del tumor. El diagnóstico de extensión suele requerir la aplicación de una batería de exploraciones bioquímicas y de imagen. Las exploraciones bioquímicas no permiten habitualmente localizar las posibles lesiones y las exploraciones de imagen estructural son poco específicas, puesto que las alteraciones morfológicas detectadas, no siempre son reales, además el rastreo se lleva a cabo por regiones anatómicas. Por ello se requiere utilizar conjuntamente varias de ellas, habiendo de sumar el costo económico de todas, con el agravante del costo radiobiológico del uso de radiaciones. La PET- ^{18}F FDG permite estudiar en una sola exploración, de forma rápida, la totalidad del organismo, pudiendo ser una alternativa unitaria a la multiplicidad de exploraciones que ahora se efectúan en el paciente oncológico. La PET parece ser muy superior a todos los demás métodos de imagen. Es necesario plantear la reestadificación en determinados momentos de la historia natural de la enfermedad, o después de uno o varios intentos terapéuticos.

Ni el tumor primario ni sus posibles metástasis son biológicamente homogéneos, con frecuencia presentan zonas con mayor o menor densidad y vitalidad celular. Junto con áreas de tejido viable y en crecimiento, pueden coexistir otras de células hipóxicas, con crecimiento limitado, y otras de necrosis o quísticas. La captación de FDG indica viabilidad celular, pudiendo ser útil para localizar el lugar óptimo para la toma de biopsia.

Otro dato de gran importancia es la necesidad de llevar a cabo la predicción del grado de malignidad, la que está muy relacionada con el pronóstico. En la mayoría de



El PET demuestra la hiperactividad metabólica de la glucosa en tumor pulmonar

TAC

PET

PET/CT

Figura 5. Tomografía por emisión de positrones.

los tumores esta circunstancia es decisiva para seleccionar el tratamiento. Por ejemplo, la PET permite que en algunos tumores cerebrales, de bajo grado de malignidad y por su localización, se eviten tratamientos endovasculares e intervenciones quirúrgicas. Hay evidencias científicas suficientes de que la captación de ^{18}F FDG en los tumores guarda relación con su grado de malignidad.¹¹

La naturaleza biológica y la gravedad de los padecimientos oncológicos requiere con frecuencia de tratamientos agresivos, los que en ocasiones son ineficaces por diferentes motivos. Esta ineficacia por lo general no se puede demostrar hasta meses después de iniciados. Los métodos utilizados hasta la fecha para la evaluación de la respuesta al tratamiento son fundamentalmente las técnicas morfológicas de imagen, TAC e IRM. Existen suficientes datos que ponen en evidencia que la respuesta metabólica del tumor a la terapia es mucho más precoz que la respuesta morfológica. La PET- ^{18}F FDG puede demostrarla hasta una semana después del inicio del tratamiento, además es capaz de predecir la eficacia o ineficiencia del mismo. De este modo puede indicar al oncólogo en forma temprana si debe continuar con el mismo tratamiento o sustituirlo por otro.

Tras la terapia, en el lecho tumoral pueden quedar masas residuales. Se trata de magmas de fibrosis en las que resulta morfológicamente imposible discernir si existe o no tumor residual. La concentración de ^{18}F FDG en células neoplásicas viables, metabólicamente activas, permite en muchas ocasiones realizar esta diferenciación, que es de gran valor e impacto clínico.

La sospecha de recurrencia inicia por un deterioro clínico del paciente o por elevación de los marcadores tumorales. El diagnóstico de esta recurrencia y su ubicación no es fácil, lo que obliga a realizar una serie de exploraciones repetitivas, hasta llegar a un diagnóstico definitivo. La PET- ^{18}F FDG permite realizar fácil y rápidamente esta confirmación, además de la diferenciación de recurrencia y radionecrosis, lo anterior es muy común en tumores cerebrales tratados con radioterapia. Los métodos de imagen con mucha frecuencia tienen dificultad para analizar los puntos anteriores.¹¹

Dentro de las aplicaciones concretas en oncología, en los diferentes sistemas de salud se encuentra autorizado el reembolso del diagnóstico diferencial benigno-maligno (B/M) del nódulo solitario pulmonar y de la estadificación y reestadificación de: cáncer pulmonar no microcítico, melanoma, linfomas, cánceres de esófago, cabeza y cuello colorrectal y mama.¹²

Se pretende proponer el uso clínico de la PET en oncología en base a las evidencias de la literatura científica, teniendo en cuenta su eficacia clínica, y la correlación con otros medios de diagnóstico por imagen.

La preparación del paciente que se realiza un estudio de PET incluye: ayuno de seis horas, hidratación con lí-

quidos no azucarados, determinación de la glucemia y la administración de un relajante muscular. El enfermo oncológico puede tomar su medicación habitual. La administración del radiofármaco se realiza por vía endovenosa y posterior a su administración el paciente debe guardar reposo de 45 a 60 minutos antes de ser introducido al tomógrafo para su estudio de PET.

INDICACIONES ESPECÍFICAS PARA ONCOLOGÍA

La corteza cerebral usa únicamente glucosa como sustrato, por lo que la ^{18}F FDG se concentra fisiológicamente en alta cantidad. La concentración es similar en ganglios basales, tálamos, cerebelo y es menor en el tallo cerebral, lo anterior llega a dificultar el estudio de los tumores cerebrales. Por ello en los tumores cerebrales tratados con radioterapia, su indicación principal es la diferenciación de recurrencia y necrosis post-radiación. El edema y la necrosis post-radiación llegan a captar gran cantidad de material de contraste, haciendo indistinguible el diagnóstico diferencial por TAC o IRM.¹³ La imagen con ^{18}F FDG muestra captación celular aumentada en las células tumorales viables (hipermetabolismo), mientras que las áreas de necrosis post-radiación generalmente son hipometabólicas;¹⁴⁻²⁰ sin embargo, si después del tratamiento persiste captación de ^{18}F FDG en la zona del tumor, aunque sea mínima, se considera como resto de tejido tumoral viable, el cual se puede encontrar parcialmente desvitalizado por efecto de la terapia, por ello es posible evaluar, continuar o cambiar el tratamiento. En la detección de tumores primarios y recurrencias de éstos, los tumores bien diferenciados presentan un metabolismo aumentado a diferencia de las zonas de edema, radionecrosis y de algunas patologías benignas como son los infartos hemorrágicos, la leucoencefalopatía, las infecciones (sífilis o toxoplasmosis); así como en los tumores cerebrales de bajo grado, en los que la captación de ^{18}F FDG no es mayor que la del resto de la corteza cerebral normal.²¹⁻²⁵

La técnica PET posee un valor predictivo positivo (VPP) que va de 79 a 92% y un valor predictivo negativo (VPN) de 46 a 89% para hacer el diagnóstico diferencial en esta situación.^{26,27} En algunos casos, es difícil evaluar los márgenes quirúrgicos o las captaciones discretas de ^{18}F FDG en la zona del tumor y aunque las imágenes funcionales PET no van a reemplazar a las imágenes anatómicas de TAC o IRM, las limitaciones en cuanto a localización de la PET se complementan con esos estudios de imagen. Por lo anterior es esencial la fusión de imágenes en todos aquellos casos en los que se desea evaluar con precisión anatómica, la recurrencia contra la radionecrosis, incrementando de esta manera la sensibilidad y especificidad del método, logrando además la mejor localización del resto de

tejido tumoral o de la recidiva.^{17,28-31} Los equipos modernos tienen integrado un equipo de tomografía computada y uno de PET, lo que permite fusionar las imágenes después de procesadas. Una variante es el llamado co-registro, cuando la imagen de PET se obtiene en un equipo diferente del de TAC o de la IRM.

En el cáncer de cabeza y cuello las imágenes PET pueden ofrecer un método efectivo para determinar un mejor manejo. Estudios recientes² han demostrado el valor de la PET-FDG en la evaluación de la afección ganglionar linfática en pacientes con carcinoma de cabeza y cuello. En éstos la PET identificó todas las lesiones primarias contra sólo 78% de las detectadas por la TAC. De igual modo, la PET mostró una mejor correlación con los datos histológicos (88%), al compararlos con la ecografía con PAAF (punción por aspiración con aguja fina), TAC y ecografía sola. En pacientes con carcinoma de cabeza y cuello, se reporta una sensibilidad y un VPN de la PET cercano a 100%, la especificidad y el VPP estuvo en torno a 93%, con una precisión diagnóstica de 97%;¹¹ las cifras correspondientes del examen físico fueron respectivamente, del 44, 61, 100 y 61 para la sensibilidad, VPN, especificidad y VPP, con una precisión diagnóstica inferior (70%). Comparando la PET con otras modalidades de imagen (TAC+ RX+ IRM), éstas dieron unos valores de 38, 86 y 75%, respectivamente, con una precisión diagnóstica de 60%. La PET-FDG ha mostrado una aceptable sensibilidad en el diagnóstico de recurrencias en pacientes post-radiados, así como en la detección de tumores primarios ocultos en enfermos con metástasis cervicales.² En la estadificación T del tumor primario, la PET tiene una validez limitada por su falta de definición anatómica, situación que se resuelve con los nuevos equipos combinados de PET/CT. Para la estadificación ganglionar cervical y para la detección de recurrencias tumorales la PET es superior a las demás técnicas de imagen.³² Una correcta estadificación ganglionar es de suma importancia para planear el tratamiento y para evaluar el factor pronóstico. En este aspecto, la PET es superior a los demás métodos de imagen porque no basa su diagnóstico en el tamaño ganglionar, sino en la actividad metabólica del tejido, con una S de 80-100%, E 85-95%, VPP 57-90%, VPN 92-100%, frente a S de 65-88%, E de 40-85%, VPP 40.88%, VPN 72-98% de los métodos de diagnóstico convencional. La PET-FDG es más segura para el diagnóstico diferencial entre recurrencia tumoral y cambios fibróticos y/o necróticos post-tratamiento que la TAC o IRM, teniendo además un importante papel la detección precoz de dichas recurrencias.³³ Cuando nos encontramos ante una metástasis ganglionar cervical de tumor de origen desconocido a pesar de un completo estudio de extensión la PET presenta una capacidad diagnóstica superior a otras técnicas,² (S 75-85%, E 80%, VPP 60-92%, VPN 89%, frente a una S 33%, E 64%, VPP 20%, VPN 78% de la TAC). También en la monitoriza-

ción de la respuesta al tratamiento la técnica PET muestra una mayor especificidad que la TAC, diferenciando pacientes con respuesta y sin respuesta, en los que permite modificar el tratamiento.² Dentro de los cánceres de cabeza y cuello se debe mencionar el cáncer diferenciado de tiroides, el cual en ocasiones sufre un proceso de desdiferenciación, lo que provoca la pérdida de la capacidad de concentrar yodo. Situación en la que el rastreo con ¹³¹I es negativo y la tiroglobulina sérica se encuentra elevada, lo que nos hace sospechar la existencia de tejido tumoral viable. En esta circunstancia la PET tiene una sensibilidad que oscila entre 70-80% para detectar la enfermedad.³⁴ En el cáncer medular de tiroides que tampoco concentra yodo, escapa frecuentemente al diagnóstico con los MDC al sospechar recurrencia por elevación de calcitonina, situación en la que está indicada la PET-FDG, alcanzando una sensibilidad de hasta 76% en el diagnóstico de la enfermedad.³⁵

De 30 a 50% de los nódulos pulmonares solitarios (NPS) pueden ser malignos y el diagnóstico diferencial de tumores benignos y malignos con frecuencia requiere el empleo de métodos invasivos para su confirmación, demostrándose que hasta en 40% tienen etiología benigna.³⁶ El empleo de la PET-FDG mejora los resultados de los MDC, pues permite realizar el diagnóstico de malignidad, con una sensibilidad muy próxima a 100%, si se realiza conjuntamente con la PAAF guiada por TAC.³⁷ Además, con una sola exploración se facilita también la estadificación del paciente por su alto valor predictivo negativo de 96% evitando cirugías innecesarias, reduciendo costos y el uso de otros métodos diagnósticos.³⁸ La sensibilidad de la PET para hacer el diagnóstico diferencial B/M es de 93 a 100% y la especificidad de 78 a 88%, con una exactitud diagnóstica de 92 a 94%, con un VPP de 95%.² Cuando una PET reporta un NPS como maligno, la probabilidad de malignidad es muy alta y así la LR+ varía entre 4 y 9.8 (LR= Likelihood Ratio o cociente de probabilidades), y cuando el resultado es normal, la posibilidad de que el NPS sea maligno es muy baja, variando la LR- entre 0.02-0.12, además de tener un gran VPN.² En el carcinoma broncogénico resulta de vital importancia el realizar un correcto estadiaje primario a nivel locoregional y a distancia, para definir una mejor conducta terapéutica, siendo también importante conocer su reestadiaje al finalizar el tratamiento, estas situaciones pueden ser fácilmente resueltas y confiables con la técnica PET. Además este estudio presenta una eficacia diagnóstica superior a la de la TAC, que hasta hoy es el método más utilizado para la estadificación de estos tumores. En la detección de enfermedad mediastínica, la PET presenta cifras de S de 79% y E de 91% contra TAC de 60% y 77% respectivamente.³⁹ En este sentido, por el alto VPN de 93% hace innecesaria la realización de otros procedimientos cuando la PET es

negativa en mediastino. Sin embargo, cuando es positiva en el mediastino contralateral es necesario su confirmación, ya que su VPP es bajo en procesos inflamatorios.⁴⁰ También en la detección de metástasis a distancia la PET posee alta S 100% y E 94%, lo que permite el estadiaje completo en una sola exploración, pudiendo modificar el manejo del paciente hasta en un 41% de casos más que la TAC.⁴¹ En la detección de metástasis óseas, la PET-FDG presenta la ventaja de ser más específica y presentar un mayor VPP que la gammagrafía ósea. También resulta más adecuada que la TAC para predecir la respuesta a la quimioterapia (QT) de inducción tanto del tumor como a nivel ganglionar, por lo que se puede considerar como una buena técnica para seleccionar los pacientes que se beneficiarán de un tratamiento locorregional con intención curativa.²

En el cáncer de mama la PET desempeña un papel importante en la valoración de la extensión ganglionar, ya que la involucración de los ganglios al momento del diagnóstico es el factor pronóstico más importante. Se ha demostrado la capacidad de la PET-FDG para la valoración del estado ganglionar axilar de estas pacientes, reportando valores de sensibilidad y especificidad que oscilan entre el 57-100% y de 91-100%, respectivamente, así como un VPP entre el 69-100%, VPN entre 78-90% y una exactitud diagnóstica entre 78-89% sin embargo, también se ha publicado una baja sensibilidad (alrededor de 33%) de la PET para la detección de afección mínima ganglionar o la existencia de micrometástasis.⁴² La PET es de gran valor para la estadificación ganglionar de la cadena mamaria interna, donde el muestreo quirúrgico de rutina no es un procedimiento estándar. Diez por ciento de tumores localizados en cuadrantes externos presentan afección de la cadena mamaria interna con preservación de la axila.⁴³ Se ha reportado una sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica de la PET de 54%, 84% y 73% respectivamente vs TAC de 50%, 83% y 70% para evaluar el territorio de la mamaria interna.⁴⁴ Se han publicado trabajos donde la PET-FDG ha sido capaz de predecir la respuesta a la quimioterapia con una S de 90-100%, E de 74-85%, VPP de 82-100%, VPN de 88-92% y exactitud diagnóstica de 75-91% respectivamente.^{45,46} Una limitante de la técnica es que no puede discriminar entre respuesta completa y enfermedad residual microscópica.⁴⁶ Cuando existe elevación del CA 15-3 sin evidencia clínica y/o radiológica se debe utilizar la PET-FDG, que es capaz de detectar precozmente la recidiva tumoral. La mayoría de las causas de falsos negativos con PET-FDG son: lesiones menores de 1 cm, el carcinoma ductal *in situ*, micrometástasis y lesiones con una gran diferenciación histológica y de crecimiento lento como el carcinoma tubular. Los falsos positivos a nivel de mama se deben a la existencia de lesiones inflamatorias y/o con gran componente de granulación

como en los procesos reparadores después de la realización de una PAAF o la biopsia.

En el cáncer de esófago la PET es superior a la TAC en el estudio del tumor primario y estadificación ganglionar inicial, se reportan valores de S 52-100; E 85-97%, VPP 85-100% VPN 55% de la PET, frente a S 18-50%, E 83%, VPP 67-78% y VPN 42% de la TAC, con la ventaja añadida de poder detectar metástasis a distancia en la misma exploración, evitando cirugías innecesarias.²

En el adenocarcinoma pancreático los MDC muestran con frecuencia problemas para identificar la masa tumoral primaria y sus metástasis. Las cifras reportadas de la PET-FDG para diferenciar lesiones benignas de malignas fue de 85% a 100% para la sensibilidad, de 67% a 99% para la especificidad y 85% a 93% para la exactitud diagnóstica.⁴⁷⁻⁴⁹ En otro estudio,⁵⁰ la S y E de la PET fueron de 92% y 85%, comparadas con 65% y 62%, respectivamente, para la TAC. La sensibilidad de la imagen por TAC aumenta con el tamaño de la lesión, pero la sensibilidad de la PET-FDG no depende del tamaño de la lesión.⁵¹ La mayoría de los pacientes con patología pancreática sufren de intolerancia a la glucosa y de diabetes, lo que representa una limitación potencial del uso de la PET en el cáncer pancreático, ya que niveles elevados de glucosa en suero disminuyen la captación de FDG en el tumor por inhibición competitiva. Cuando el tumor es menor de 1 cm pueden ocurrir falsos negativos como en el carcinoma ampular, con un índice de detección de la PET-FDG de 70% a 80%.⁵² Tanto la glucosa como la FDG, son sustratos de los mediadores celulares de inflamación, por lo tanto las lesiones inflamatorias, incluyendo pancreatitis crónicas y agudas, aumentan la captación del trazador y producen interpretaciones falso positivas en las imágenes de la PET.⁵³ Para la evaluación de metástasis a distancia es más exacta que la TAC. Un estudio piloto determinó que la imagen PET-FDG puede ser útil para valorar la respuesta tumoral a la terapia neoadyuvante y para determinar la presencia de recurrencia de la enfermedad después de la resección quirúrgica.⁵¹ Por consiguiente la PET-FDG puede ser particularmente útil cuando la TAC identifica una zona de cambio en el tejido del páncreas extirpado en el que es difícil diferenciar la fibrosis postoperatoria de los cambios post-radiación. También es útil para la valoración de nuevas lesiones hepáticas que pueden ser demasiado pequeñas para la biopsia y en pacientes con elevación de los niveles de marcadores tumorales (MT) y con una evolución convencional negativa.

Muchos tumores hepáticos malignos, ya sea primarios o secundarios y algunos procesos benignos acumulan FDG al mismo nivel de captación del parénquima hepático y entonces no son detectados por la PET. Aproximadamente una tercera parte de los carcinomas hepatocelulares no acumulan FDG y los estudios resultan ser falsos negativos. Los carcinomas ampulares muy pequeños y los colangiocarcinomas

de tipo infiltrante, metástasis de carcinomas mucinosos colorectales y de tumores de origen neuroendocrino pueden ser también falsos negativos. Los focos de inflamación a lo largo de los stents biliares y de los abscesos granulomatosos incluyendo la colangitis aguda acumulan FDG y pueden ser mal interpretados como malignos. El rastreo PET-FDG puede detectar metástasis no sospechadas y monitorear la respuesta a la terapia en pacientes que tienen tumores que captan FDG, esto incluye los carcinomas hepatocelulares y los colangiocarcinomas. En cuanto al pronóstico, los carcinomas hepatocelulares que acumulan FDG tienden a ser moderada a pobremente diferenciados y están asociados a niveles notablemente elevados de alfa-feto-proteína (AFP).^{54,55}

Después del tratamiento quirúrgico del carcinoma colorectal, la posibilidad de recurrencia local oscila entre un 30-40% dependiendo de su estadio inicial.⁵⁶ En esta situación la PET es de suma importancia en el seguimiento de los pacientes y en el diagnóstico de las recurrencias, ya que los MDC tienen limitaciones para hacer el diagnóstico diferencial entre masa fibrosa cicatricial y recurrencia, especialmente en las masas presacras.⁵⁶ En el diagnóstico de estas masas la PET muestra mejores cifras de S y E que la TAC, 93 y 98 vs 69 y 96 respectivamente. En los casos en los que existe incremento de los marcadores tumorales (CEA, CA 19-9), la PET-FDG también es superior a la TAC, pues presenta una sensibilidad de 96% contra 71% en el diagnóstico de recurrencias a distancia. Informándose que cuando los MDC son negativos o indeterminados la PET logra detectar el tejido tumoral viable hasta en 67% de los casos.⁵⁷ Los buenos resultados obtenidos con la PET han conducido a un cambio en la actitud terapéutica en un alto porcentaje de pacientes (22-68%), en unos casos evitando cirugía cuando la PET detecta enfermedad irreseccable (18-50% de casos); por ejemplo, al detectar más lesiones hepáticas en casos en los que se suponía como única, o al detectar lesiones a distancia no sospechadas con los MDC modificando la estadificación, o por el contrario, al indicar una cirugía con intención curativa (10-28% de los casos).²

En los linfomas la PET mejora la seguridad de la estadificación inicial, define la respuesta al tratamiento y afina el seguimiento tras finalizarlo; con el objeto de minimizar el tratamiento en los pacientes con enfermedad localizada y con respuesta positiva, evitando el sobretratamiento y maximizándolo en la enfermedad avanzada y de pobre respuesta al tratamiento de primera línea.⁵⁸ Las técnicas que se han utilizado clásicamente para realizar los estudios de extensión presentan diversas limitaciones. La TAC es capaz de evaluar las características morfológicas de las adenopatías, pero no puede detectar enfermedad linfomatosa en ganglios de tamaño normal, ni diferenciar si el aumento de tamaño de los ganglios se debe a causas benignas. Además, los nódulos mesentéricos y retroperitoneales se detectan sólo en 57-75%

de los casos, tampoco es capaz de diferenciar entre enfermedad residual y fibrosis. El ⁶⁷Ga es de poca utilidad como método de estadificación inicial y se emplea para valorar masas residuales tras el tratamiento con una sensibilidad que está entre 70-90% para valorar viabilidad en masas supra-diafragmáticas y alrededor de 50% en las abdominales. Tanto la enfermedad de Hodgkin como los linfomas no Hodgkin muestran una marcada captación de FDG y existe una relación entre el grado de concentración del trazador y la actividad proliferativa. La gran capacidad que tiene la PET en detectar la afección tumoral en cualquier órgano o tejido del organismo hace que sea potencialmente la herramienta ideal tanto para estadificación como reestadificación, pero además la realización de una PET basal antes del tratamiento, puede ser muy útil para valorar posteriormente la respuesta a la terapia. Diferentes autores confirman una gran exactitud diagnóstica de la PET-FDG en la estadificación y reestadificación de los linfomas, tanto en detección de afección ganglionar como extraganglionar. La PET-FDG tiene la capacidad para detectar cambios en el metabolismo tumoral antes de que se produzcan los cambios morfológicos del tumor, pudiendo valorar precozmente la respuesta al tratamiento y en caso de pacientes con bajo nivel de respuesta se podrían utilizar otras terapias alternativas, evitando toxicidad y disminución de calidad de vida. En diversas publicaciones se demuestra una clara relación entre la intensidad de captación de FDG por el tumor y el pronóstico.¹¹ Cuando persiste la captación de FDG tras los momentos precoces del tratamiento, la probabilidad de enfermedad residual es muy alta y el pronóstico es malo. Los pacientes con masa residual tras el tratamiento y PET positiva se asocian a un pronóstico peor que los que tienen la PET negativa. Una vez finalizado un tratamiento, la TAC continúa mostrando resultados ambiguos en la detección de tumores residuales en al menos 50% de los pacientes sin que pueda distinguir entre masa residual viable y no viable. En cambio, la técnica PET tiene capacidad para diferenciar células metabólicamente activas, de las que no lo están. En diversos trabajos se compara esta técnica con la TAC, encontrándose una exactitud de 83-98% para la PET frente 48-64% de la TAC en la valoración de tumor residual.⁵⁹⁻⁶³

Las células del melanoma requieren de gran cantidad de glucosa para llenar sus requerimientos energéticos, hecho que facilita su detección con PET-FDG.⁶⁴ La PET-FDG tiene grandes ventajas, ya que detecta con alta sensibilidad lesiones de hasta 5 mm y puede valorar en un solo estudio a todo el organismo. Este último punto es de mucha importancia para el melanoma por la alta capacidad de diseminación inicialmente linfática y posteriormente hematogéna, con la consecuente probabilidad de encontrar lesiones en piel, músculo y hueso de manera relativamente sencilla, por lo que la adquisición de PET, en casos de melanoma,

debe incluir la totalidad de las extremidades. Las posibles indicaciones del estudio con PET-FDG incluyen: detección de metástasis regionales o a distancia al momento del diagnóstico inicial en pacientes de alto riesgo o con lesiones sospechosas; monitoreo de pacientes de alto riesgo para la presencia de recurrencias después de la terapia inicial; detección de metástasis ocultas en sujetos con recurrencia que se piensa sea limitada y quirúrgicamente tratable; caracterización de hallazgos inespecíficos por otros métodos de imagen y evaluación de respuesta a terapia instituida. La S de la PET-FDG en ganglios con lesiones mayores de 1 cm es de prácticamente 100%, en lesiones de 6 a 10 mm tiene una sensibilidad de 83% y en lesiones menores de 5 mm es de 23%.⁶⁵ La sensibilidad del procedimiento para detectar lesiones metastásicas a distancia es de 94 a 100% mientras que los métodos convencionales es de 55 a 85%. Las causas de estudios de PET-FDG falsos positivos son habitualmente secundarias al proceso reparativo inicial después de la cirugía. El impacto clínico que tiene el uso de la PET-FDG en pacientes con melanoma en etapa III cambia el manejo planeado de los pacientes en 15 a 28%, principalmente a expensas de detección de metástasis a distancia no sospechadas en pacientes en los que se piensa existe enfermedad resecable valorada por clínica y métodos convencionales de imagen.^{66,67}

La clasificación y análisis de los tumores de origen desconocido (TOD) clásicamente se realiza en función de las características anatomopatológicas de las metástasis de los TOD, así el estudio inicial mediante microscopio óptico permite diferenciar 4 grupos principales: neoplasia pobremente diferenciada, adenocarcinoma, carcinoma escamoso y carcinoma pobremente diferenciado. En un estudio retrospectivo de 20 pacientes con adenopatías cervicales de carcinomas escamosos de TOD, se realizan estudios PET a todos los enfermos y se comparan los resultados con la TAC en 9 de ellos y con la IRM en 11. La PET identificó correctamente el tumor primario en 35%, mientras que la TAC lo hizo en 22% y la IRM en 36%. Con el conjunto de las tres exploraciones se detectó el tumor primario en 9 pacientes (40%). Los autores concluyen que la PET es comparable con la TAC y la IRM, y en casos específicos superior a ambas, y que las tres técnicas se complementan en la detección del primario.⁶⁸

Los índices diagnósticos obtenidos en la detección del tumor primario fueron: S 90.3%, E 83.8%, exactitud diagnóstica de 86.8% y una proporción de detección del tumor primario de 41.2%.⁶⁹

En la mayoría de los estudios publicados la PET detecta el tumor primario en 40% de pacientes en los que los otros procedimientos diagnósticos disponibles incluyendo TAC, IRM, gammagrafías, mamografías, panendoscopia etc. habían resultado negativos.

Se refieren cambios en el manejo en 62-69% de los pacientes,⁶⁹⁻⁷¹ modificando la modalidad o intensidad del tratamiento en 62% de los pacientes con TOD.

En el carcinoma de próstata está indicada la PET-FDG cuando exista la sospecha de recurrencia por aumento del PSA (mayor de 4 ng/mL) o de su tasa de incremento mayor de 0.2 ng/mL/mes, con centelleografía ósea y TAC indeterminados o negativos.⁷²

En el cáncer de testículo la PET permite el estudio de la afección ganglionar linfática, mejorando la estadificación inicial y reestadificación ganglionar, en comparación a las técnicas que permiten realizar las pruebas diagnósticas de imagen morfológicas, diagnosticando o descartando infiltración tumoral en adenopatías observadas por RM o TAC (S 70-87%, frente a 40-73% respectivamente de TAC), y detectando metástasis a distancia en muchos casos no sospechados previamente, con valores de S igual a 100%, E de 70%, frente a 83 y 50%, respectivamente de la TAC.² Para el diagnóstico inicial de tumores germinales la PET presenta valores diagnósticos similares a la TAC, pero una E y VPP muy superiores en lo que respecta a la valoración de respuesta del tumor a la quimioterapia y a la persistencia de tejido residual (E 92-100%, VPP 78-100%, frente a 50-55% y 40-78% respectivamente) de los métodos morfológicos.²

En el cáncer de ovario la PET es superior a la TAC y a los marcadores tumorales en la estadificación inicial del tumor y en la sospecha de recurrencia con S 80-83%, E 53-100% y VPP 86-100% de la PET, frente a S 73-82%, E 53-75% y VPP 77% de la TAC.⁷³⁻⁷⁵

En la detección de recurrencias tempranas del cáncer cervicouterino la PET ha mostrado una sensibilidad y especificidad de 90.3% y 76.1% respectivamente. La sensibilidad fue mayor para la demostración de los ganglios linfáticos mediastinales, hiliares, escalenos y de la columna y el hígado. Hubo tres falsos negativos en pulmón, ganglios retrovesicales y paraaórticos. Ochenta y dos por ciento de las recurrencias se detectaron entre los 6 y 18 meses después del diagnóstico. Ochenta y nueve por ciento de las recurrencias ocurrieron en las etapas IIb y III de la FIGO 76.⁷⁶ En otro estudio se evaluó cáncer cervicouterino recurrente y se obtuvo una S de 85.7% y E de 86.7%, con VPP y VPN de 85.7% y 86.7% respectivamente. En la estadificación ganglionar del carcinoma de cérvix, la PET muestra una sensibilidad superior a la de los MDC (S 100%, VPP 100% para PET, frente a S 73-80% y VPP de 67% de TAC y/o IRM).⁷⁷

Existe suficiente evidencia científica y clínica de la eficacia diagnóstica de la técnica PET-FDG en oncología, por lo que podemos concluir que es una herramienta necesaria y de gran utilidad en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con cáncer, ha demostrado superioridad con respecto a las técnicas de diagnóstico convencionales y es muy posible que en un futuro próximo estas técnicas sean

sustituídas en la valoración de los pacientes antes y después del tratamiento.

El advenimiento de los nuevos equipos en donde ya está incorporado al PET un equipo de TAC permitirá que con la sumación de imágenes se logre demostrar en un solo estudio (Figura 5) los cambios morfológicos y metabólicos de la enfermedad en estudio.

REFERENCIAS

- Phelps ME, Hoffman EJ, Huang SC, Ter-Pogossian MM. Effect of positron range on spatial resolution. *J Nucl Med* 1975; 16: 649-652.
- Rodríguez M, Asensio C, Gómez MV, Carreras JL, Martín JM. *Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)*. Instituto de Salud Carlos III-Ministerio de Sanidad y Consumo. "Tomografía por Emisión de Positrones (PET) con 18FDG en Oncología Clínica (Revisión Sistemática)". Madrid: AETS-Instituto de Salud Carlos III, Noviembre de 2001.
- Hamacher K, Coenen HH, Stöcklin G. Efficient stereospecific synthesis of no-carrier-added 2-(¹⁸F)-fluoro-2-deoxy-D-glucose using amino-polyether supported nucleophilic substitution. *J Nucl Med* 1986; 27: 235-238.
- Hamacher K, Blessing G, Nebeling B. Computer-aided synthesis (CAS) of no-carrier added 2-(¹⁸F)-fluoro-2-deoxyglucose: an efficient automated system for the amino polyether-supported nucleophilic fluorination. *Appl J Radiat Isot* 1990; 41: 49-65.
- Fichman AJ, Alpert NM. FDG-PET in oncology: there's more to it than looking at pictures (Editorial). *J Nucl Med* 1993; 34: 6-11.
- Haberkm U, Strauss LG, Dimitrakopoulou A, Engenhardt R, Oberdorfer F, Ostertag H et al. PET studies of FDG metabolism in patients with recurrent colorectal tumors receiving radiotherapy. *J Nucl Med* 1991; 32: 1485-1490.
- Warburg O. *On the metabolism of tumors in the body*. In: Warburg O. ed. London: Constable and Co. 1930: 75-327.
- Minn H, Joensuu H, Ahonen A, Kleini P. Fluorodeoxyglucose imaging: a method to assess the proliferative activity of human cancer *in vivo*. Comparison with DNA flow cytometry in head and neck tumors. *Cancer* 1988; 61: 1776-1781.
- Slosman DO, Pittet N, Donath A, Polla BS. Fluorodeoxyglucose cell incorporation as an index of cell proliferation: evaluation of accuracy in cell culture. *Eur J Nucl Med* 1993; 20: 1084-1088.
- Haberkm U, Ziegler SI, Oberdorfer F, Strauss LG, Doll J, Van Kaick G. Relation of FDG uptake to proliferation and the expression of glycolysis-associated genes in animal tumor models (Abstract). *J Nucl Med* 1994; 35: 220P.
- Carreras DJL. *PET en Oncología*. 1ra. Edición. Nova Sidonia. 2002.
- Medicare oficial U.S. government site. Department of health and human services. U.S.A.
- Hagge RI, Wong TZ, Coleman RE. Update on nuclear medicine. Positron emission tomography. Brain tumors and lung cancer. *Radiol Clin North Am* 2001; 39(5): 1587-94.
- Lassman AB, DeAngelis LM. Brain metastasis. *Neurologic Clinics* 2003; 21(1): 733-861.
- Quan D, Hackney DB, Pruitt AA, Lenkinski RE, Cecil KM. Transient MRI enhancement in a patient with seizures and previously resected glioma: Use of MRS. *Neurology* 1999; 53(1): 1593-608.
- Matthews PM, Wylezinska M, Cadoux Hudson T. Novel approaches to imaging brain tumors. *Hematology Oncology Clinics of North America* 2001; 15(4): 1534-602.
- Wong TZ, Van der Westhuizen GJ, Coleman RE. Positron emission tomography imaging of brain tumors. *Neuroimaging Clin N Am* 2002; 12(4): 615-26.
- Benard F, Romsa J, Hustinx R. Imaging gliomas with positron emission tomography and single photon emission computed tomography. *Semi Nucl Med* 2003; 33(2): 148-62.
- Rozenthal JM, Levine RL, Nickles RJ, Dobkin JA. Glucose uptake by gliomas after treatment. A positron emission tomographic study. *Arch Neurol* 1989; 46: 1302-1307.
- Jarden JO. Treatment of brain tumours investigation by positron emission tomography. *Ugeskr Laeger* 1996; 158: 4086-4090.
- Hoffman JM, Waskin HA, Schifter T. FDG PET in differentiating lymphoma from nonmalignant central nervous system lesions in patients with AIDS. *J Nucl Med* 1993; 34: 567-575.
- Scott JN, Brasher PMA, Sevick RJ, Rewcastle NB, Forsyth PA. How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study. *Neurology* 2002; 59(6): 947-9.
- Pierce MA, Johnson MD, Maciunas RJ et al. Evaluating contrast-enhancing brain lesions in patients with AIDS by using positron emission tomography. *Ann Intern Med* 1995; 123: 594-598.
- Tian M, Zhang H, Higuchi T, Oriuchi N, Endo K. Oncological diagnosis using (11)C-choline positron emission tomography in comparison with 2-deoxy-2-¹⁸F fluoro-D-glucose positron emission tomography. *Mol Imaging Biol* 2004; 6(3): 172-9.
- Menendez J, Lilien D, Nanda A et al. Use of ¹⁸FDG for the differentiation of cerebral lesions in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Neurosurg Focus* 2000; 8(2): 80-9.
- Langleben DD. PET in differentiation of recurrent brain tumor from radiation injury. *J Nucl Med* 2000; 41(11): 1861-7.
- Jiménez VAM, Montz AR, Pérez CMI, Carreras JL. Tumores del sistema nervioso central. *La Tomografía por Emisión de Positrones en Oncología*. Ed. Real Academia Nacional de Medicina. ed. Primera. Madrid, España. 2002.
- Delbeke D, Martin WH. Update on nuclear medicine. Positron emission tomography imaging in oncology. *Radiologic Clinics of North America* 2001; 39(5): 2632-75.
- Nelson SJ, Day MR, Buffone PJ, Wald LL, Budinger TF, Hawkins R et al. Alignment of volume MR images and high resolution F-18-fluorodeoxyglucose PET images for the evaluation of patients with brain tumours. *J Comput Assist Tomogr* 1997; 21: 183-191.
- Viergever MA, Maintz JB, Niessen WJ, Noordmans HJ, Pluim JP, Stokking R et al. Registration, segmentation, and visualization of multimodal brain images. *Comput Med Imaging Graph* 2001; 25: 147-151.
- Julow J, Major T, Emri M, Valalik I, Sagi S, Mangel L et al. The application of image fusion in stereotactic brachytherapy of brain tumours. *Acta Neurochir (Wien)* 2000; 142: 1253-1258.
- Hanasono MM, Kunda LD, Segall GM, Ku GH, Terris DJ. Uses and limitations of FDG positron emission tomography in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope* 1999; 109: 880-885.
- Slevin NJ, Collins CD, Hastings DL, Waller ML, Johnson RJ, Cowan RA, Birzgalis AR, Farrington WT, Swindell R. The diagnostic value of positron emission tomography (PET) with radiolabelled fluorodeoxyglucose (18F-FDG) in head and neck cancer. *J Laryngol Otol* 1999; 113: 548-554.
- Grunwald F, Kalicke T, Feine U, Lietzenmayer R, Scheidhauser K. ¹⁸Fluorine fluorodeoxyglucose, positron emission tomography in thyroid cancer: results of a multicentre study. *Eur J Nucl Med* 1999; 26(12): 1547-1552.
- Brandt-Mainz K, Muller SP, Gorges R. The value of ¹⁸fluorine fluorodeoxyglucose PET in patients with medullary thyroid cancer. *Europ J Nucl Med* 2000; 27(5): 490-496.
- Baum RP, Presselt N, Bonnet R. *Pulmonary Nodules and Non-Small-Cell Bronchial Carcinoma*. PET in Oncology. Basics and Clinical Applications. New York; 1999: 102-119.
- Collins BT, Lowe VJ, Dunphy FR. Initial evaluation of pulmonary abnormalities: CT-guided fine-needle aspiration biopsy and ¹⁸fluorine fluorodeoxyglucose positron emission tomography correlation. *Diagn Cytopathol* 2000; 22(2): 92-6.

38. Gould MK, Lillington GA. Strategy and cost in investigating solitary pulmonary nodules. *Chest* 1997; 112: 418-22.
39. Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, Wahl RL. Metastasis from non small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990 s-meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology* 1999; 213(2): 530-6.
40. Coleman RE. PET in lung cancer. *J Nucl Med* 1999; 40(5): 814-20.
41. Remge M, Pieterman MD, John WG, Van Putten MD, Jacobus J, Meuzelaar MD. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron emission tomography. *N Engl J Med* 2000; 343: 254-61.
42. Avril N, Dose J, Janicke F, Ziegler S, Romer W, Weber W et al. Assessment of axillary lymph node involvement in breast cancer patients with positron emission tomography using radiolabeled 2-(¹⁸fluorine)-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *J Natl Cancer Inst* 1996; 4: 88-2.
43. Morrow M, Foster R. Staging of breast cancer: a new rationale for internal mammary node biopsy. *Arch Surg* 1981; 116: 748-50.
44. Eubank WB, Mankoff DA, Takasugi J, Vesselle H, Eary JF, Shanley TJ, Gralow JR, Charlop A, Ellis GK, Lindsley KL, Austin-Seymour MM, Funkhouser CP, Livingston RB. ¹⁸fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detect mediastinal or internal mammary metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19(15): 3516-23.
45. Schelling M, Avril N, Nahrig J, Kuhn W, Romer W, Sattler D et al. Positron emission tomography using [(18)F]Fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1689-95.
46. Smith IC, Welch AE, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Chilcott F et al. Positron emission tomography using [(18)F]-fluorodeoxy-D-glucose to predict the pathologic response of breast cancer to primary chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1676-88.
47. Ho CL, Dehdashti F, Griffeth LK. Fdg pet Evaluation of indeterminate pancreatic masses. *Comput Assisted Tomogr* 1996; 20: 363-369.
48. Zimny M, Bares R. FASS. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the differential diagnosis of pancreatic carcinoma
49. Keogan MT, Tyler D, Clark L. Diagnosis of pancreatic carcinoma: Role of FDG PET. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171: 1565-1570.
50. Delbeke D, Chapman WC, Pinson CW. F-18 Fluorodeoxyglucose imaging with positron emission tomography (FDG PET) has a significant impact on diagnosis and management of pancreatic ductal carcinoma. *J Nucl Med* 1999; 40: 1784-1792.
51. Rose DM, Delbeke D, Beauchamp RD. F18 FDG PET in the management of patients with suspected pancreatic cancer. *Ann Surg* 1998; 229: 729-738.
52. Zimny M, Buell U, Diederichs CG. False positive FDG PET in patients with pancreatic masses: an issue of proper patient selection? *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 1352.
53. Shreve PD. Focal Fluorine-18-fluorodeoxyglucose accumulation in inflammatory pancreatic disease. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 259-264.
54. Iwata Y, Shiomi S, Sasaki N. Clinical Usefulness of positron emission tomography with F18 -FDG in the diagnosis of the liver tumors. *Ann Nucl Med* 2000; 14: 121-126.
55. Trojan J, Shroeder O, Raedle J. F18-FDG PET for imaging of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1999; 84: 3314-3319.
56. Huebner RH, Park KC, Shepherd JE, Schwimmer J, Czernin J, Ph. Gambhir SS. A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med* 2000; 41(7): 1177-1189.
57. Valk PE, Abella-Columba E, Haseman MK, Pounds TR, Tesar RD, Myers RW. Whole-body PET imaging with ¹⁸fluorodeoxyglucose in management of recurrent Colorectal cancer. *Arch Surg* 1999; 134(5): 503-513.
58. Hoskin PJ. FDG PET in the management of lymphoma: a clinical perspective. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29(4): 449-451.
59. Bar-Shalom R, Yefremov N, Guralnik L et al. Clinical performance or PET/CT in evaluation of cancer: additional value for diagnostic imaging and patient management. *J Nucl Med* 2003; 44(8): 1200-1209.
60. Kostakoglu L, Goldsmith S. ¹⁸F-FDG PET evaluation of the response to therapy for lymphoma, breast, lung and colorectal carcinoma. *J Nucl Med* 2003; 44(2): 224-239.
61. Rini J, Leonidas J, Tomas M et al. ¹⁸FDF PET versus CT for evaluating the spleen during initial staging of lymphoma. *J Nucl Med* 2003; 44(7): 1072-1074.
62. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P et al. Prognostic value of positron emission tomography (PET) with fluorine-18 fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) after first-line chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: is (19F)FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods? *J Clin Oncol* 2001; 19: 414-419.
63. Huelten Schmidt B, Sautter-Bihl ML, Lang O, Maul FD, Fischer J, Mergenthaler HG et al. Whole body positron emission tomography in the treatment of Hodgkin disease. *Cancer* 2001; 91: 302-310.
64. Wahl RL, Kaminski MS, Ethier SP, Hutchins GD. The potential of 2-deoxy-2F(18)-D-glucose (FDG) for the detection of tumor involvement in lymph nodes. *J Nucl Med* 1990; 31: 1831-1834.
65. Crippa F, Leutner M, Belli F et al. Which kinds of lymph node metastases can FDG PET detect? A clinical study in melanoma. *J Nucl Med* 2000; 4: 1491-4.
66. Tyler DS, Onaitis M, Kherani A et al. Positron emission tomography scanning in malignant melanoma. *Cancer* 2000; 89: 1019-25.
67. Eigtved A, Andersson AP, Dahlstrom K et al. Use of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of silent metastases from malignant melanoma. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 70-5.
68. Hanasono MM, Kunda LD, Segall GM, Ku GH, Terris DJ. Uses and limitations of FDG positron emission tomography in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope* 1999; 109: 880-885.
69. Delgado-Bolton RC, Fernández-Pérez C, Pérez-Castejón MJ et al. Clinical utility of FDG-PET in unknown primary tumors. Congreso Anual de la European Association of Nuclear Medicine (EANM), Amsterdam. 2003 (publicado en el *Eur J Nucl Med* 2003; 30: S227).
70. Gupta NC, Nicholson P, Bloomfield SM. FDG-PET in the staging work-up of patients with suspected intracranial metastatic tumors. *Ann Surg*. 1999; 230: 202-206.
71. Rades D, Kühnel G, Wildfang I, Börner AR, Schmoll HJ, Knapp W. Localized disease in cancer of unknown primary (CUP): The value of positron emission tomography (PET) for individual therapeutic management. *Ann Oncol* 2001; 12: 1605-1609.
72. Seltzer MA, Barbaric Z, Beldegrun A, Naitoh J, Dorey F, Phelps ME, Gambhir SS, Hoh CK. Comparison of helical computerized tomography, positron emission tomography and monoclonal antibody scans for evaluation of lymph node metastases in patients with prostate specific antigen relapse after treatment for localized prostate cancer. *J Urol* 1999; 162: 1322-1328.
73. Barnes MN, Grizzle WE, Grubbs CJ, Partridge EE. Paradigms for Primary Prevention of Ovarian Carcinoma. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 216-225.
74. Yoshida. FDG-PET Plus CT Aids in Ovarian Cancer Staging. *American Journal of Roentgenology* 2004; 182(1): 227-233.
75. Pannu HK, Cohade C, Bristow RE, Fishman EK, Wahl RL. PET-CT detection of abdominal recurrence of ovarian cancer: radiologic-surgical correlation. *Radiographics* 2004; 24(1): 209-23.
76. Ryu SY, Kim MH, Choi SC, Choi CW, Lee KH. Detection of early recurrence with ¹⁸F-FDG PET in patients with cervical cancer. *J Nucl Med* 2003; 44(3): 347-52.
77. Havrilesky LJ, Wong TZ, Secord AA, Berchuck A, Clarke-Pearson DL, Jones EL. The role of PET scanning in the detection of recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 90(7): 186-90.