

Indicaciones de la tomografía por emisión de positrones



Francisco Juan Lomeña Caballero^a y Marc Simó Perdigó^b

^aServicio de Medicina Nuclear. Hospital Clínic de Barcelona. Institut d'Investigació Biomèdica Agustí Pi i Sunyer (IDIBAPS). Universitat de Barcelona. Barcelona.

^bCETIR Unitat PET. Esplugues de Llobregat. Barcelona. España.

La tomografía por emisión de positrones (PET) permite visualizar y medir *in vivo* diferentes parámetros fisiológicos y fisiopatológicos de tejidos y órganos.

En esta revisión se describen las indicaciones de la PET, especialmente las de aplicación clínica.

La PET puede emplearse para investigación experimental en animales y para investigación preclínica y clínica en humanos.

El único trazador con aplicación clínica es un análogo de la glucosa, la fluorodesoxiglucosa-¹⁸F o FDG. La PET-FDG es una técnica de diagnóstico clínico por imagen, no invasiva y de buena relación coste-eficiencia en algunas indicaciones establecidas según criterios de la medicina basada en la evidencia. Como la PET detecta la retención de FDG que se produce en tumores, debido al mayor índice glicolítico de las células neoplásicas, y los tomógrafos PET permiten el estudio de todo el cuerpo en el mismo acto exploratorio, las indicaciones en pacientes oncológicos son las de mejor rendimiento clínico.

Indications of PET imaging

Positron Emission Tomography (PET) permits to visualize and to measure *in vivo* different physiological and physio-pathological parameters of the tissues and the organs.

This review describes the indications of PET, specially the indications with clinical application.

PET can be used for experimental research in animals and for pre-clinical and clinical research in humans.

The only tracer with clinical applications is an analogue of the glucose, the fluorodeoxyglucose-¹⁸F or FDG. FDG-PET is a non-invasive imaging technique for clinical diagnosis with a good cost-effectiveness relationship in several indications, established by the evidence based medicine criteria. As PET can detect the FDG uptake in tumors, due to the increased glycolytic metabolism of the neoplastic cells, and allows to obtain whole-body images in the same exploration, the indications in patients with cancer have the best clinical efficiency.

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica analítica de imagen que usa trazas de moléculas marcadas con emisores de positrones para visualizar y medir *in vivo* procesos bioquímicos de la biología humana y de animales de laboratorio. La PET presenta en imágenes tomográficas la distribución regional de múltiples sucesos funcionales, no mensurables de forma incruenta por ninguna otra tecnología. Emplea trazadores análogos a moléculas endógenas y es muy sensible para detectar los cambios bioquímicos tisulares que se producen en las enfermedades¹. El coste económico y la complejidad que supone disponer de un ciclotrón en el propio centro donde se realiza la PET hicieron que esta técnica estuviese ubicada en grandes centros universitarios y dedicada a la investigación durante las décadas de los setenta y los ochenta.

Correspondencia: Dr. F.J. Lomeña.
Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Clínic.
Villarreal, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: flomena@clinic.ub.es

Recibido el 11-12-2002; aceptado para su publicación el 23-1-2003.

En los primeros años de la década de los noventa, la aparición de tomógrafos que permitían hacer imágenes de cuerpo entero y la posibilidad de usar el trazador fluorodesoxiglucosa-¹⁸F (FDG), producido por un ciclotrón externo a la instalación, marcaron el inicio de la aplicación clínica de la PET. Actualmente la PET ha demostrado ser una técnica de diagnóstico por la imagen, no invasiva, de uso clínico y con una excelente relación coste-eficiencia en pacientes oncológicos^{2,3}.

Metodología de la PET

Tomógrafos

Los tomógrafos, conocidos también como cámaras PET dedicadas, permiten emplear cualquiera de los emisores de positrones de uso médico, adquieren imágenes en 2D y 3D, en forma de estudios estáticos o dinámicos, y reconstruyen imágenes volumétricas que se presentan como tomografías sectoriales o de cuerpo completo, con una resolución morfológica muy buena, de 4-8 mm. Su sensibilidad para detectar cambios en la concentración tisular de la molécula trazadora empleada permite objetivar anomalías funcionales orgánicas muy incipientes, incluso presintomáticas⁴.

Los ordenadores de estos tomógrafos pueden, para trazadores de cinética y distribución compartimental conocidas,

TABLA 1

Algunos de los parámetros fisiológicos y funcionales que pueden visualizarse y medirse con PET

Parámetros	Trazador
Metabolismo	¹⁸ FDG ¹¹ C-acetato/palmitato ¹³ N-glutamato
Consumo y transporte de aminoácidos	¹¹ C-L-metionina ¹¹ C-colina ¹⁸ F-metil/etil-tirosina
Síntesis ADN/proliferación celular	¹⁸ F-fluoro-fenilalanina ¹¹ C/ ¹⁸ F-timidina ¹⁸ F-fluorodesoxiuridina
Flujo sanguíneo	¹⁵ O-agua ¹³ N-amonio/ ⁸² Rb
Síntesis de dopamina	¹⁸ F-fluorodopa
Hipoxia celular	¹⁸ F-Fluoromisonidazol
Receptores hormonales	¹⁸ F-17-β-estradiol
Neurorreceptores	¹¹ C-flumazenil (benzodiazepínicos) ¹¹ C-nicotina (nicotínicos) ¹¹ C-raclopride (dopaminérgicos) ¹¹ C-dexetimida (muscarínicos) ¹¹ C-cetanserina (serotoninérgicos)
Farmacocinética/farmacodinámica	¹⁸ F-uracilo
Transferencia/expresión genética	¹¹ C-doxorrubicina ¹²⁴ I-arabinofuranosiluracilo ¹⁸ F-fluorogangliclovir
Componentes antígenicos	¹⁸ F-guanina
Metabolismo óseo	⁶² Cu-minibodies/fragmentos/AcMo ¹⁸ F-fluoruro

medir de una forma absoluta los procesos funcionales biológicos, en micromoles o ml/100 g de tejido/min, presentándolos como imágenes paramétricas cuantificadas. Su procesamiento informático permite el corregistro y fusión de imágenes PET con imágenes de tomografía radiológica computarizada (TC) o de imágenes PET con imágenes de resonancia magnética (RM). Como última novedad, ya están disponibles equipos híbridos, que llevan acoplados un sistema de detectores PET y un sistema de rayos X para TC de alta resolución, con lo que se puede obtener al mismo tiempo imágenes de PET e imágenes de TC, por separado o fusionadas.

Trazadores

Los radioisótopos emisores de positrones más empleados en la PET son productos de ciclotrón, como los ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O y ^{18}F . Permiten marcar fácilmente cualquier sustancia, sustituyendo en su molécula algunos átomos de O, C, N o H por ^{15}O , ^{11}C o ^{13}N o ^{18}F . Se puede utilizar como trazadores para PET sustancias químicas análogas a muchas moléculas endógenas, que se introducirán en distintos mecanismos bioquímicos celulares. En la tabla 1 se recogen algunos de los parámetros que puede visualizar y medir la PET, con sus trazadores correspondientes. Los radioisótopos más empleados tienen un período de semidesintegración muy corto (^{15}O , 2 min; ^{13}N , 10 min; ^{11}C , 20,4 min; ^{18}F , 110 min). El empleo de trazadores marcados con ^{15}O , ^{13}N y ^{11}C está limitado exclusivamente a las unidades PET con ciclotrón propio. La FDG puede ser sintetizada en una unidad central de radiofarmacia que disponga de ciclotrón. Su estabilidad *in vitro* y el período de semidesintegración del ^{18}F permiten su transporte a otras unidades o centros con tomógrafo PET. Estas condiciones no se dan, por el momento, con ningún otro trazador PET. De esta forma, la FDG es el único trazador PET que puede emplearse sin necesidad de disponer de ciclotrón propio.

Para una consideración metodológica más detallada recomendamos textos dirigidos al conocimiento de las bases físicas e instrumentación de la PET y de los ciclotrones^{5,6}.

La PET en investigación biomédica

La PET es una herramienta idónea para efectuar investigación biomédica en humanos, ya que, empleando trazadores específicos, permite cuantificar, *in vivo* y de forma muy exacta, diversos procesos de la fisiología celular. Para hacer investigación completa (experimental y clínica, en animales de laboratorio y en humanos) la instalación debe disponer de un ciclotrón, una cámara PET dedicada de alta resolución y un tomógrafo diseñado para el estudio de animales de pequeño tamaño, como ratas y ratones⁷.

La PET permite estudiar la biología molecular *in vivo* de células de cualquier tejido del organismo, midiendo diferentes parámetros, como se refleja en la tabla 1. Puede caracterizar el perfil bioquímico, hormonal, antigénico y genético de las células tumorales^{8,9}.

La PET permite investigar la fisiopatología de las enfermedades en la fase más incipiente de su desarrollo evolutivo. Un ejemplo son las enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer¹⁰. La PET puede ofrecernos información sobre el flujo sanguíneo cerebral (FSC), mediante PET con agua ^{15}O ; sobre el metabolismo cerebral, empleando PET con FDG; sobre la integridad de las neuronas acetilcolinérgicas, evaluando la acetilcolinesterasa mediante PET con ^{11}C -fisostigmina y sobre el estado de los receptores para la acetilcolina, mediante PET con trazadores afines a recep-

tores muscarínicos. Incluso la señal de transducción celular podría ser evaluada con PET y ^{11}C -ácido araquidónico¹¹. Recientemente se ha empezado a usar trazadores con afinidad por las placas de amiloide, lo que permite medir la distribución y densidad del depósito de esta sustancia en el cerebro, aproximándose a un diagnóstico histológico *in vivo* de la enfermedad de Alzheimer¹². Otro ejemplo son los trastornos psiquiátricos. Con la PET puede valorarse las neurotransmisiones dopaminérgica y serotoninérgica, mediante trazadores específicos afines a receptores y transportadores^{13,14}, lo que permite investigar la fisiopatología de enfermedades mentales como la esquizofrenia o la depresión, y los mecanismos de acción de los fármacos usados en su tratamiento.

Con la PET se puede disponer de imágenes de la farmacocinética y la farmacodinámica de drogas y fármacos. Pueden emplearse como trazadores los propios fármacos marcados con ^{11}C o ^{18}F , o puede medirse su efecto sobre el flujo sanguíneo, el metabolismo de la glucosa o receptores específicos^{14,15}. En el sistema cardiovascular, por ejemplo, puede estudiarse el flujo sanguíneo con ^{15}O -agua, el metabolismo miocárdico con ácidos grasos marcados con ^{11}C y la inervación autónoma con agonistas de receptores adrenérgicos, para valorar la acción de diversos fármacos¹⁶. En el diseño y desarrollo de nuevos fármacos, la PET puede participar desde las fases iniciales de experimentación animal^{1,7} hasta las finales, ya en humanos^{1,17}. Las áreas de mayor interés de la industria farmacéutica en este tipo de investigación son el diseño y desarrollo de fármacos con efectos en el sistema nervioso central (SNC), de quimioterápicos y de fármacos para terapia génica^{14,15,17}.

Aplicaciones clínicas de la PET

La FDG es el único trazador con aplicación clínica e indicaciones establecidas, según criterios de la medicina basada en la evidencia^{2,18,19}.

La FDG es un análogo de la glucosa y, como ésta, penetra en las células empleando los transportadores sodio-glucosa y los transportadores específicos de membrana, especialmente el GLUT-1. Una vez en el interior de la célula, las hexocinasas la fosforilan y la convierten en FDG-6-P. A partir de ahí, la FDG-6-P no sigue las vías metabólicas de glucólisis o síntesis de glucógeno de la glucosa y queda retenida en la célula. Esta retención depende de la cantidad de fosfatasa que haya en la célula, ya que esta enzima facilita la desfosforilación a FDG. Excepto en los hepatocitos, la concentración intracelular de fosfatasa es baja, por lo que la retención celular de FDG es, en condiciones normales, la suficiente para conseguir imágenes estáticas de PET⁸.

El modelo compartimental de la FDG está validado, por lo que es posible obtener imágenes paramétricas absolutas del consumo regional y global de glucosa en los diversos órganos²⁰. La cuantificación absoluta obliga a una metodología complicada, con adquisiciones dinámicas de imágenes, infusión continua de FDG y extracciones de sangre arterial, por lo que no se usa en la clínica. Para estudios clínicos, se recurre a la inyección intravenosa lenta de FDG, a estudios estáticos de cuerpo entero a partir de los 45 min postinyección y a la cuantificación relativa.

No vamos a comentar los mecanismos de fijación y la cinética de otros trazadores, para los que existe mucha menos experiencia clínica.

Se han descrito posibles usos clínicos de la PET en enfermedades cardiovasculares, en inflamación e infección, en enfermedades del SNC y especialmente en enfermedades oncológicas.

Enfermedades cardiovasculares

La PET es actualmente el método de referencia para estudios del flujo sanguíneo y de metabolismo miocárdicos^{21,22}. El flujo se estudia con trazadores como el ¹³N-amonio o el rubidio-82²³. El sustrato energético básico del miocardio son los ácidos grasos. En estados de isquemia miocárdica hay una mayor utilización de glucosa, a través de la glucólisis anaerobia. Varios autores han demostrado captación de FDG en regiones gravemente hipoperfundidas. Este patrón de disociación flujo-metabolismo indica la presencia de miocardio viable²⁴. La captación de FDG es un factor predictivo de la recuperación contráctil tras una correcta revascularización, existiendo una buena correlación entre dicha captación y la recuperabilidad funcional cardíaca²⁵. Hoy se acepta que el patrón oro para viabilidad miocárdica es la captación de FDG medida por PET.

Medicare y muchas aseguradoras privadas reembolsan la exploración mediante PET con FDG para la evaluación de la viabilidad miocárdica, previa a la revascularización quirúrgica, en aquellos pacientes con una SPECT miocárdica de perfusión con trazadores tecnecios de resultado indeterminado¹⁸.

Han aparecido algunas referencias sobre la posible utilidad de la PET en el diagnóstico de las placas arterioscleróticas inestables²⁶, ya que el componente inflamatorio, rico en macrófagos, puede captar FDG. Se trata de resultados muy preliminares, no concluyentes.

Enfermedades inflamatorias e infecciosas

Se ha descrito mayor captación de FDG en lesiones inflamatorias e infecciosas²⁷. Estudios experimentales en abscesos inducidos han confirmado la captación de FDG en los neutrófilos y macrófagos que infiltran las lesiones agudas y crónicas²⁸. Según un trabajo de revisión reciente²⁹, el rendimiento diagnóstico de la PET es bueno en pacientes con sospecha clínica de sobreinfección de prótesis osteoarticulares o injertos vasculares, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, síndrome febril de origen desconocido, arteritis, sarcoidosis y enfermedad inflamatoria intestinal crónica. Aún no hay evidencia suficiente, y ninguna de estas situaciones clínicas constituye una indicación clínica de la PET.

Enfermedades del sistema nervioso central

El sustrato energético básico del cerebro es la glucosa. El córtex cerebral es el tejido con mayor retención fisiológica de FDG. Actualmente se acepta que la PET con FDG es la forma más exacta de valorar el metabolismo cerebral³⁰. El síndrome neurológico más estudiado con PET-FDG ha sido la demencia^{30,31}. La PET es capaz de detectar disminución en el metabolismo regional parietal de glucosa en pacientes asintomáticos con riesgo genético de padecer una enfermedad de Alzheimer^{4,32}. La PET con FDG puede detectar cambios metabólicos en el córtex entorrinal, coincidiendo con los hallazgos de RM, en pacientes con deterioro cognitivo leve³³. También puede predecir su evolución a demencia³⁴. La PET con FDG puede contribuir al diagnóstico diferencial de las demencias neurodegenerativas y diferenciar entre demencia tipo Alzheimer y pseudodemencia depresiva y, por último, valorar la eficacia de los nuevos tratamientos^{30,31}.

En los trastornos del movimiento también se han descrito anomalías metabólicas presintomáticas en pacientes con riesgo genético de padecer corea de Huntington, que presentan hipocaptación estriatal de FDG. Para valorar la lesión de las neuronas nigroestriales en pacientes con enferme-

dad de Parkinson se utiliza la ¹⁸F-DOPA, que detecta hipocaptación estriatal, de predominio putaminal, unilateral o bilateral asimétrica, dependiendo de la fase evolutiva del proceso^{30,31,35}.

En la enfermedad cerebrovascular, isquemias e infartos pueden evaluarse mediante estudios PET de FSC con ¹⁵O-agua. Este trazador es el que se usa en los estudios de neuroactivación cognitiva, sensorial o motora, que se emplean en la evaluación funcional cerebral previa a cirugía de éxeresis de tumores o focos epileptógenos³⁵.

La PET con FDG es el método de estudio interictal más exacto para detectar focos epileptógenos de localización temporal, en pacientes con epilepsia parcial rebelde a tratamiento médico. En el caso de focos extratemporales, la sensibilidad disminuye, y son más exactos los estudios de neuroreceptores opiáceos o benzodiazepínicos. La PET con FDG puede contribuir a clasificar etiológicamente los espasmos infantiles^{30,31}.

A pesar de la gran sensibilidad diagnóstica de la PET con FDG en las demencias, no se ha establecido aún ninguna indicación clínica en este escenario, quizá por el pobre impacto clínico de sus hallazgos, que no suponen cambios mayores en la estrategia terapéutica. En cambio, la Health Care Financing Administration (HCFA) de EE.UU. y muchas de las Agencias de Evaluación de Tecnología Sanitaria (AETS) españolas recomiendan a su sistema de salud pública reembolsar la exploración PET con FDG para la evaluación prequirúrgica de los pacientes con epilepsia parcial compleja refractaria a tratamiento médico^{18,19}. No han establecido ninguna otra indicación clínica en enfermedades del SNC ni en trastornos mentales graves.

Cáncer

La PET con FDG ha demostrado *in vivo* el incremento en el consumo de glucosa que presentan las células tumorales. La ausencia de fosfatasa en las células tumorales provoca una intensa retención metabólica de FDG-6-P. Se produce un alto contraste entre la lesión tumoral y el tejido sano que la rodea, fundamento de la gran detectabilidad por la PET. La captación elevada de FDG se relaciona con la celularidad tumoral, con la proliferación celular y, por tanto, con el grado de malignidad. Se ha descrito que hasta un 30% de la captación tumoral de FDG se puede deber al tejido de granulación recién formado y a los macrófagos contenidos en el tumor. Los tumores más hipóxicos consumen más glucosa y por eso retienen más FDG. Éste es otro factor que explica por qué los tumores más agresivos, que crecen muy deprisa y llegan a tener una vascularización deficitaria, son los que suelen presentar mayor captación de FDG, mientras que los de bajo grado captan menos FDG. Cicatrices, necrosis ya establecidas y edemas no captan FDG³⁶⁻³⁸.

Las características que definen a la PET como buena herramienta diagnóstica en oncología son: primero a) el hecho de hacer estudios volumétricos/tomográficos de cuerpo entero en el mismo acto exploratorio; b) su gran sensibilidad para detectar lesiones tumorales, demostrando infiltración tumoral en adenopatías de tamaño normal y en órganos que aún no presentan alteraciones anatómicas en la TC o RM; c) hay que destacar que sus hallazgos tienen menos artefactos que los de la TC y RM por la existencia de fibrosis cicatrizal residual postratamiento o de distorsión anatómica posquirúrgica, y d) su alto valor predictivo negativo, ya que un estudio normal descarta casi totalmente la existencia de tejido tumoral maligno macroscópico^{2,3}. Se han descrito muy pocos falsos negativos. La hiperglucemia puede ser causa de ellos, porque la FDG compite con la glucosa endógena. Este factor se

evita inyectando la FDG a los pacientes tras comprobar que existen cifras de glucemia inferiores a 130 mg/dl. Hay que recordar que algunos tumores necróticos, mucinosos y de bajo grado pueden captar poca FDG. Los tumores de pequeño tamaño pueden pasar inadvertidos. Es muy difícil hablar de umbrales de detectabilidad, ya que la PET no valora el tamaño sino el contraste entre la lesión y el tejido sano^{7,8,36,38}. Así pues, el primer inconveniente es que la PET con FDG detecta con dificultad las masas tumorales muy pequeñas y las micrometástasis, y consecuentemente no ha demostrado tener buen rendimiento como técnica de cribado del cáncer en sujetos sanos^{39,40}. En una serie de 3.165 sujetos se detectaron clínicamente 67 tumores malignos, de los cuales sólo 36 habían sido verdaderos positivos en la PET con FDG practicada un año antes. En los otros 31 sujetos la PET fue falsamente negativa⁴⁰. Teniendo en cuenta el coste económico y la disponibilidad de la PET, estos resultados confirman que, por el momento, la PET no debe emplearse para el cribado del cáncer en la población sana. No conocemos experiencias que permitan extraer conclusiones sobre la utilidad del cribado en poblaciones de alto riesgo (familiar o genético, tóxico o ambiental, iatrogénico, etc.). Otro de los inconvenientes que se atribuye a la PET con FDG es el de las falsas captaciones, debidas a procesos no malignos. Tal como se ha comentado anteriormente, puede haber captación de FDG en tejidos inflamados o infectados (neumonía, bronquitis, vasculitis, abscesos, etc.). Esta captación suele ser inferior a la de las lesiones neoplásicas malignas. Sin embargo, se han descrito falsos positivos en inflamaciones, infecciones y granulomas (sarcoidosis, tuberculosis, histoplasmosis, aspergilosis, etc.), que presentaban captación similar a la de los tumores. Un resultado positivo en la PET debe interpretarse con cautela, ya que no se trata de un diagnóstico histológico. Se debe saber si existe alguna causa que pueda producir la captación de FDG, sobre

todo si hay cirugía o radioterapia recientes (en los últimos 3-6 meses) que expliquen la captación por persistencia de fenómenos de granulación reparativos o de vasculitis rídica. Para aumentar la especificidad puede hacerse cuantificación relativa de la captación de la lesión, en relación con la dosis administrada o con el tejido sano peritumoral. Las lesiones malignas presentan un incremento de la captación en las imágenes obtenidas a los 90 min postinyección de la FDG, en comparación con las obtenidas a los 45 min postinyección⁴¹. Si se excluyen los incidentomas, encontrar una captación focal intensa de FDG en un paciente debe relacionarse con un proceso grave, inflamatorio o tumoral, que obliga a un diagnóstico rápido y a un tratamiento intenso^{2,3,7,8,42,43}.

Tratamiento clínico de los pacientes con cáncer

A priori, la PET con FDG puede tener aplicación en varias situaciones clínicas oncológicas, como son: apoyar un diagnóstico de benignidad o malignidad de un tumor primitivo ya detectado por otras técnicas y de filiación histológica complicada o no posible; establecer el diagnóstico de extensión previo al planteamiento terapéutico de un tumor ya conocido; diferenciar la naturaleza de masas residuales tras cirugía, quimioterapia o radioterapia; localizar una recidiva tumoral sospechada por clínica o por elevación de marcadores tumorales; hacer un nuevo estudio de extensión o reestadificación tras el diagnóstico de una recurrencia; valorar de forma temprana la respuesta al tratamiento, y buscar el tumor primitivo en un paciente con metástasis (M1) de origen desconocido. La fusión de imágenes PET/TC podría además servir para guiar una punción-biopsia, establecer campos de radioterapia y aportar información sobre los límites anatómicos y la invasión local del tumor^{7,8,42,43}.

TABLA 2

Indicaciones de la PET con FDG aprobadas en España (uso tutelado) y en EE.UU. (Medicare)

Indicaciones	Aprobada en España	Aprobada en EE.UU.
Nódulo pulmonar solitario	Radiológicamente indeterminado	Radiológicamente indeterminado
Cáncer colorrectal	Sospecha clínica, radiológica o analítica de recurrencia	Sospecha clínica, radiológica o analítica de recurrencia
Melanomas	Sospecha de recurrencia operable Estadificación Breslow > 4 mm	Sospecha de recurrencia Estadificación Breslow > 4 mm
Linfomas	Estadificación inicial Masa residual	Estadificación inicial Reestadificación Sospecha de recurrencia
Carcinomas pulmonares no microcíticos	Estadificación inicial sólo si es operable	Estadificación inicial Reestadificación Sospecha de recurrencia
Cáncer de cabeza y cuello	Sospecha de recurrencia operable	Estadificación inicial Reestadificación Sospecha de recurrencia
Carcinoma diferenciado de tiroides	↑ tiroglobulina con rastreo con ¹³¹ I negativo	No incluido (en revisión)
Carcinoma medular de tiroides	↑ calcitonina y pruebas de imagen negativas	No incluido (en revisión)
Carcinoma de esófago	No incluido	Estadificación inicial Reestadificación Sospecha de recurrencia
Cáncer de mama	No incluido	Sospecha de recurrencia Respuesta al tratamiento
Tumores cerebrales	Gliomas I y II tratados y RNM indeterminada	No incluido
Neoplasia de origen desconocido (NOD)	Susceptible de tratamiento radical	No incluido
Epilepsias	Rebeldes al tratamiento, candidatos a cirugía	Refractarias al tratamiento, candidatos a cirugía
Enfermedad de Alzheimer	No incluido	No incluido (en revisión)
Viabilidad miocárdica	No incluido	SPECT miocárdica no concluyente

Revisada en noviembre de 2002. (Modificada de Carreras¹⁹.)

Sin embargo, no todas las posibles aplicaciones descritas en el párrafo anterior se han convertido en indicaciones aceptadas, ya que la localización y la histología de los distintos tumores suponen de por sí distintas estrategias terapéuticas y diferente evolución clínica, y los hallazgos de la PET podrían tener escaso o ningún impacto en el tratamiento clínico y la supervivencia de los pacientes. La HCFA y otras AETS, como la del Instituto de Salud Carlos III de Madrid⁴³, han valorado, según los criterios de la medicina basada en la evidencia, la seguridad, eficacia y la razón coste/efectividad de la PET en las situaciones clínicas planteadas y en diversos tumores. En su memorando de diciembre 2000¹⁸, la HCFA reconocía que la PET es una modalidad de imagen biológica que aporta una información de uso clínico distinta de la que se obtiene con las otras modalidades de imagen anatómica. Basándose en la evidencia recogida, recomendaba a Medicare reembolsar o financiar la PET que emplease como trazador la FDG, cuando ésta se practicase para diagnóstico, estudio de extensión o de reestadificación de 6 tipos de neoplasias, en las que la PET podía considerarse una exploración para el diagnóstico clínico de muy buena relación coste/beneficio. Las 6 neoplasias agrupaban cánceres no microcíticos de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de cabeza y cuello, linfomas, melanomas y cáncer de esófago¹⁸. Posteriormente esa relación se amplió al cáncer de mama recurrente. En la tabla 2 se recogen las indicaciones clínicas aceptadas en EE.UU. y las aceptadas por las AETS de distintas comunidades autónomas españolas. Esta tabla se ha inspirado en la publicada recientemente por Carreras en la *Revista Española de Medicina Nuclear*¹⁹.

Tumores cerebrales

Los tumores cerebrales fueron inicialmente los más estudiados con FDG. La captación de FDG se relacionó con el grado de diferenciación. Los gliomas de alto grado y meningiomas malignos presentan mayor captación de FDG que los tumores de bajo grado, a excepción del astrocitoma pilocítico juvenil, muy captante de FDG. Incluso parece haber correlación inversa entre la captación de FDG y la supervivencia de los pacientes con gliomas⁴⁴. La PET con FDG permite el diagnóstico diferencial entre recidiva de alto grado y radionecrosis. Sin embargo, en muchos casos la captación normal de FDG en el córtex cerebral impide una valoración correcta. Además, hay que tener en cuenta el buen rendimiento de la SPECT con talio, de menor coste y mayor disponibilidad. La HCFA no contempla esta situación clínica como indicación coste/eficiencia de la PET¹⁸.

La PET con ¹¹C metionina (MET) posee mayor sensibilidad para detectar tumores de bajo grado que la PET con FDG y más especificidad, diferenciándolos de los procesos no tumorales. La captación baja de MET en gliomas es un factor de buen pronóstico⁴⁵. La MET diferencia con más exactitud la recidiva de la necrosis que la FDG^{46,47}. De momento, su baja disponibilidad le impide ser el trazador de elección para PET en el abordaje clínico de los pacientes con tumores cerebrales.

La RM es superior a la PET con FDG en el cribado de M1 cerebrales, ya que éstas, cuando son asintomáticas, presentan un tamaño pequeño y suelen tener una localización corticosubcortical, por lo que pueden pasar inadvertidas en la PET con FDG⁴⁴.

Tumores de cabeza y cuello

La TC y la RM son las técnicas de elección para valorar la invasión local de un tumor primitivo de cabeza y cuello (TCC)⁴⁸. En un trabajo prospectivo, la PET fue más sensible

TABLA 3

PET con FDG en el cáncer no microcítico de pulmón. Valoración de la infiltración nodal linfática mediastínica

Autor	Pacientes (n)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Vansteenkiste JF et al, 1997	50	67	97
Sazon DA et al, 1996	32	100	100
Bury T et al, 1997	66	89	87
Patz EF et al, 1995	42	83	82
Wahl R et al, 1994	23	82	81
Valk PE et al, 1995	99	83	94
Scott WJ et al, 1995	27	100	100
Scott WJ et al, 1994	25	67	86
Sasaki M et al, 1996	29	76	98
Steinert HC et al, 1997	47	89	99
Gupta NC et al, 2001	77	87	91

Modificada de Chiti et al⁵²; incluye resultados de Gupta et al⁵³

y específica en la detección de enfermedad ganglionar y de M1, con lo que cambió el abordaje terapéutico en un 33% de los pacientes. En el metaanálisis de Ghambir et al³, la PET con FDG presentó una sensibilidad del 93% y una especificidad del 83% para detectar recurrencias de un TCC. Sin embargo, hay que ser cautos ante la posibilidad de algún falso positivo en recurrencias locales por fenómenos inflamatorios o infecciosos asociados^{48,49}. Otros metaanálisis^{2,43} ratifican la eficacia de la PET con FDG en el estudio de extensión y en la reestadificación de pacientes con TCC.

Cáncer de pulmón

La primera indicación establecida es el diagnóstico diferencial de los nódulos pulmonares solitarios radiológicamente indeterminados. Gould et al⁵⁰, en su metaanálisis de 1.474 nódulos, encontraron una sensibilidad del 97% para el diagnóstico de cáncer y una especificidad del 78%⁵⁰. Se han descrito falsos positivos para algunos granulomas, como los tuberculosos. Una PET positiva obliga a descartar la existencia de cáncer. La ausencia de captación de FDG en un nódulo radiológico de diámetro igual o mayor de 1 cm indica benignidad con un alto valor predictivo, lo que permite una actitud expectante^{2,3,42,43,51}.

La indicación principal de la PET con FDG es el estudio de extensión del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), sobre todo en el mediastino. En la tabla 3 se exponen las cifras de sensibilidad y especificidad descritas en la revisión de Chiti et al⁵² y se incluye las publicadas por Gupta et al⁵³. En dos trabajos prospectivos preoperatorios^{53,54}, la PET (sensibilidad, 87-91%; especificidad, 86-91%) fue superior a la TC (sensibilidad, 68-75%; especificidad, 61-66%) en la detección de infiltración linfática mediastínica. Para varios autores, una PET negativa en el mediastino supone un estadio N0, mientras que una PET positiva obliga a mediastinoscopia previa a la cirugía^{2,3,42,43}. Además, la PET puede descubrir M1 hasta en un 10% de casos en el preoperatorio de los CPNM, contraindicando la cirugía radical⁵⁴. La PET cambia el abordaje terapéutico de los pacientes con CPNM hasta en un 67%, detectando una mayor extensión de la enfermedad en el 42% de los clasificados como quirúrgicos⁵⁵. Hay también evidencia contrastada del buen rendimiento diagnóstico en la sospecha de recurrencia del CPNM y en la reestadificación de estos pacientes^{2,3}.

Neoplasias digestivas

La PET con FDG está indicada en el estudio de extensión preoperatorio del cáncer de esófago. La sensibilidad de la

PET es baja para distinguir ganglios adyacentes al tumor primitivo, pero muy alta para ganglios mediastínicos y M1, contraindicando la cirugía hasta en un 17-20% de los casos. En la detección y reestadificación de la recidiva del cáncer de esófago resulta más específico que la TC^{2,3,43}. Otra indicación bien establecida es la sospecha clínica, bioquímica o radiológica de una recurrencia de cáncer colorrectal (CCR), para determinar su localización y para hacer estudio de extensión, con el fin evaluar la posibilidad de cirugía radical o curativa^{2,3}. En el metaanálisis de Gambhir et al³, la PET (sensibilidad, 93%; especificidad, 96%) fue superior a la TC (sensibilidad, 71%; especificidad, 89%) en la detección de recurrencias del CCR, especialmente en abdomen y pelvis. Tal como se indica en la tabla 4³, la PET es decisiva para indicar si la cirugía puede hacerse en caso de una o pocas lesiones resecables o, por el contrario, contraindicarla en caso de enfermedad diseminada.

Linfoma

La PET con FDG detecta más lesiones en la estadificación inicial y en la reestadificación de las recurrencias de los linfomas de Hodgkin y no hodgkinianos que la TC, incrementando el estadio entre un 8 y un 16% de los casos, respectivamente⁵⁶. La PET sirve para la valoración del efecto del tratamiento, diferenciando con gran exactitud si una masa residual después de éste es cicatrizal o se debe a persistencia del tumor^{2,3}. La captación de FDG postratamiento tiene además valor pronóstico añadido, con mayor índice de recurrencias en los pacientes con PET positiva⁵⁷. La PET es útil para evaluar si existe recidiva ante datos clínicos, analíticos, radiológicos y gammagráficos (estudios con ⁶⁷Ga) discordantes^{37,43}. Las imágenes PET tienen mejor resolución morfológica y presentan mayor contraste entre lesión y fondo que la SPECT con ⁶⁷Ga. La sensibilidad de la PET es superior a la de la SPECT con ⁶⁷Ga en linfomas de bajo grado, en lesiones de pequeño tamaño (diámetro inferior a 2 cm), en la enfermedad infradiaphragmática y en la afección extranodal.

Melanomas

La PET con FDG está indicada en el estudio de extensión de aquellos melanomas con alta probabilidad de enfermedad metastásica inicial o de recurrencias, para establecer la estrategia terapéutica más adecuada^{2,3}. En un metaanálisis de 100 pacientes con melanoma metastásico, la PET modificó la estrategia terapéutica en el 22% de casos⁵⁸.

Mama

La PET con FDG detecta, con aceptable exactitud³, tumores primarios y adenopatías, axilares o de cadena mamaria interna, infiltradas macroscópicamente y no palpables. Sin embargo, no se ha introducido aún en los protocolos diagnósticos convencionales para establecer los estadios T y N del cáncer de mama. Hoy se acepta que la PET con FDG es el método de elección para detectar y hacer el estudio de extensión de la enfermedad recurrente o metastásica, de cara a establecer la estrategia terapéutica. La PET con FDG parece más precoz y sensible que la gammagrafía ósea para detectar pequeñas M1 osteolíticas esqueléticas, cuando aún están ubicadas en el espacio medular⁵⁹. Está aceptada la indicación de la PET con FDG para la valoración de la respuesta a la quimioterapia en casos de tumores primitivos localmente avanzados, en los que se hace quimioterapia citorrreductora prequirúrgica, y en casos de enfermedad recurrente no operable o metastásica^{2,3}.

TABLA 4

PET con FDG en el cáncer colorrectal. Cambio en el abordaje terapéutico

Autor	Pacientes (n)	Cambio en el abordaje, % (n/N)
Beets G et al, 1994	35	40 (14/35)
Vitola JV et al, 1996	24	25 (6/24)
Lai DT et al, 1996	34	29 (10/34)
Delbeke D et al, 1997	52	33 (17/52)
Ogunbiyi OA et al, 1997	23	44 (10/23)
Valk PE et al, 1999	78	31 (24/78)
Flamen P et al, 1999	103	20 (21/103)
Imdahl A et al, 2000	71	23 (16/71)
Total	420	28 (118/420)

Modificada de Gambhir et al³.

Tumores del tracto genitourinario

La eliminación urinaria normal de la FDG dificulta la interpretación de las imágenes de la PET en tumores de este sistema. Además, la histología de los tumores urológicos no provoca captaciones elevadas de FDG. Es el caso del cáncer de próstata, en el que la sensibilidad de la PET con FDG es baja. Incluso las M1 óseas, de tipo escleroso y osteoblástico, pueden ser falsos negativos para la PET^{8,9}. Recientemente, se ha descrito que la PET con otros trazadores como la ¹¹C-colina o el ¹¹C-acetato presenta muy buen rendimiento diagnóstico en la enfermedad prostática tumoral, recurrente o metastásica^{60,61}.

Cáncer de origen desconocido

La PET con FDG ha conseguido localizar el tumor primitivo en un 24-53% de pacientes con M1 de origen desconocido. Su impacto clínico es importante en pacientes con enfermedad resecable, como ocurre en casos con adenopatías cervicales o supraclaviculares en los que se acaba detectando un TCC, y en pacientes con M1 múltiples en los que la localización del tumor primitivo permite una quimioterapia más dirigida. Otra indicación descrita para la PET con FDG es la búsqueda del tumor primitivo en pacientes con procesos paraneoplásicos, como ocurre en los síndromes paraneoplásicos neurológicos, que presentan autoanticuerpos antineuronales y en los que localizar y tratar el tumor puede estabilizar o aminorar la sintomatología⁶².

Cáncer de tiroides

La PET con FDG ha demostrado una sensibilidad del 70-85% y una especificidad del 74-100% en un metaanálisis de 567 pacientes tiroidectomizados por un cáncer de tiroides que en su evolución habían presentado tiroglobulina alta con rastreo gammagráfico con radiyodo negativo³. La PET con FDG presentó una sensibilidad del 68% –superior a la de la TC y a la de otros métodos gammagráficos– para detectar enfermedad residual o recidiva de un tumor medular de tiroides ya operado, en pacientes con elevación persistente de la calcitonina⁶³. En ambas indicaciones, la PET puede distinguir a los pacientes con enfermedad aún resecable por cirugía.

Conclusiones

La PET cumple las características ideales para hacer investigación biomédica experimental y clínica. Puede visualizar y medir *in vivo* y de forma sensible, específica y reproducible diversos parámetros biomoleculares, en animales de labora-

torio y en humanos. La única restricción está en su coste económico, que obliga a estudiar series cortas de sujetos o a disponer de grandes recursos económicos para investigar. La comunidad científica y las AETS han aceptado que la PET con FDG tiene unas indicaciones basadas en la evidencia. Nuestra experiencia nos dice que la PET es útil en otras situaciones clínicas y en otros cánceres. Para que la PET tenga una buena relación coste/beneficio, debe colocarse en el lugar correcto de las guías clínicas, sustituyendo o complementando a otras técnicas, según corresponda. El futuro está en los tomógrafos híbridos PET-TC y en nuevos trazadores, como la ^{11}C -timidina, ^{11}C -colina o ^{11}C -acetato. El reto es conseguir marcarlos con ^{18}F y que puedan ser empleados, como la FDG, en instalaciones sin ciclotrón. De esa forma, rápidamente les encontraremos indicaciones clínicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Phelps ME. PET: the emerging of biology and imaging into molecular imaging. *J Nucl Med* 2000;41:661-81.
- Reske SN, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use. Results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, Onko-PET III, 21 July and 19 September 2000. *Eur J Nucl Med* 2001;28:1707-23.
- Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DHS, Coleman RE, Phelps ME. A tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med* 2001;42:1S-93S.
- Reiman E, Caselli RJ, Yun LS, Chen K, Bandy D, Minoshima S, et al. Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the E4 allele for apolipoprotein E. *N Engl J Med* 1996;334:752-8.
- Ruiz JA, Melgarejo M, Ossola G, Martín R, Ordovas A, Kostvintseva O. Tomógrafos PET. *Rev Esp Med Nucl* 2001;20:561-74.
- Peñuelas I. Radiofármacos PET. *Rev Esp Med Nucl* 2001;20:477-98.
- Chatziioannou AF, Cherry SR, Shao Y, Silverman RW, Meadors K, Farquhar TH, et al. Performance evaluation of microPET: a high-resolution lutetium oxyorthosilicate PET scanner for animal imaging. *J Nucl Med* 1999;40:1164-75.
- Wahl RL. Clinical oncology update: the emerging role of positron emission tomography. Part I. *Prin Pract Oncology* 1997;11(1):1-18.
- Wahl RL. Clinical Oncology Update: The emerging role of positron emission tomography. Part II. *Prin Pract Oncology* 1997;1(2):1-24.
- Volkow ND, Ding YS, Fowler JS, Gattley SJ. Imaging brain cholinergic activity with positron emission tomography: its role in the evaluation of cholinergic treatments in Alzheimer's dementia. *Biol Psychiatry* 2001;49:211-20.
- Rapoport SN. *In vivo* fatty acid incorporation into brain phospholipids in relation to signal transduction and membrane remodeling. *Neurochem Res* 1999;24:1403-15.
- Barrio JR, Huang SC, Cole G, Satyamurthy N, Petric A, Phelps ME, et al. PET imaging of tangles and plaques in Alzheimer disease with highly hydrophobic probe. *J Labelled Cpd Radiopharm* 1999;42(Suppl):5194-5.
- Verhoeff NP. Radiotracer imaging of dopaminergic transmission in neuropsychiatric disorders. *Psychopharmacology* 1999;147:217-49.
- Burns HD, Hamill TG, Eng W, Francis B, Fioravanti Ch, Gibson RE. Positron emission tomography neuroreceptor imaging as tool in drug discovery research and development. *Curr Op Chemical Biol* 1999;3:388-94.
- Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, Ding YS, Dewey SL. PET and drug research and development. *J Nucl Med* 1999;40:1154-63.
- Janatuinen T, Laaksonen R, Vesalainen R, Raitakari O, Lehtimäki T, Nuutila P, et al. Effect of lipid-lowering therapy with pravastatin on myocardial blood flow in young mildly hypercholesterolemic adults. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;38:561-8.
- Tjuvajev JG, Finn R, Watanabe K, Joshi R, Oku T, Kennedy J, et al. Non invasive imaging of herpes virus thymidine kinase gene transfer and expression: a potential method for monitoring clinical gene therapy. *Cancer Res* 1996;56:4087-95.
- Coleman RE, Tesar R, Phelps M. HCFA and expanded coverage of PET. *J Nucl Med* 2001;42:11N-2N.
- Carreras JL. La tutela de la PET. *Rev Esp Med Nucl* 2002;21:329-32.
- Clarke DD, Sokoloff L. Circulation and energy metabolism of the brain. In: Siegel GJ, editor. *Basic Neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects*. New York: Raven Press, 1994; p. 663.
- Tamaki N. Current status of viability assessment with positron tomography. *J Nucl Cardiol* 1994;1:40-7.
- Schwaiger M, Hicks R. The clinical role of metabolic imaging of the heart by positron emission tomography. *J Nucl Med* 1991;32:565-78.
- Tillisch J, Brunken R, Marshall R, Schwaiger M, Mandelkern M, Phelps M, et al. Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography. *N Engl J Med* 1986;314:884-8.
- Maes A, Flameng W, Nuyts J, Borgers M, Shivalkar B, Ausma J, et al. Histological alterations in chronically hypoperfused myocardium: correlation with PET findings. *Circulation* 1994;90:735-45.
- Bax JJ, Wijns W, Cornel JH, Visser FC, Boersma E, Fioretti PM. Accuracy of currently available techniques for prediction of functional recovery after revascularization in patients with left ventricular dysfunction due to chronic coronary artery disease: comparison of pooled data. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1451-60.
- Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD, Jones HA, Clark JC, Antoun N, et al. Imaging atherosclerotic plaque inflammation with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation* 2002;105:2708-11.
- Stumpe K, Dazzi H, Schaffner A, Von Schulthess GK. Infection imaging using whole-body FDG-PET. *Eur J Nucl Med* 2000;27:822-32.
- Kaim AH, Weber B, Kurrer M, Gottschalk J, Von Schulthess GK, Buck A. Autoradiographic quantification of 18F-FDG uptake in experimental Soft-Tissue Abscesses in Rats. *Radiology* 2002;223:446-51.
- Zhuang H, Alavi A. 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomographic imaging in the detection and monitoring of infection and inflammation. *Sem Nucl Med* 2002;22:47-59.
- Newberg A, Alavi A, Reivich M. Determination of regional cerebral function with FDG. *Sem Nucl Med* 2002;22:13-34.
- Montz R, Jiménez A, Coullat T, López Ibor JJ, Carreras JL. PET en neurología y psiquiatría I. PET con FDG en el estudio del SNC. *Rev Esp Med Nucl* 2002;21:370-86.
- Small GW, Mazziotta JC, Collins MT, Baxter LR, Phelps ME, Mandelkern MA, et al. Apolipoprotein E type 4 allele and cerebral glucose metabolism in relatives at risk for familial Alzheimer disease. *JAMA* 1995;273:942-7.
- De Leon MJ, Convit A, Wolf OT, Tarshish CY, DeSanti S, Rusinek H, et al. Prediction of cognitive decline in normal elderly subjects with 2-18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose/positron-emission tomography (FDG/PET). *PNAS* 2001;98:10966-71.
- Silverman DHS, Small GW, Chang CY, Lu CS, Kung de Aburto MA, Chen W, et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia. Regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA* 2001;286:2120-7.
- Trampal C, Engler H. PET en neurología y psiquiatría II. *Rev Esp Med Nucl* 2002;21:439-55.
- Gámez C, Cabrera A, Sopena R, García-Belloso MJ. La tomografía por emisión de positrones (PET) en Oncología (parte I). *Rev Esp Med Nucl* 2002;21:41-60.
- Cabrera A, Gámez C, Martín JC. La tomografía por emisión de positrones (PET) en Oncología (parte II). *Rev Esp Med Nucl* 2002;21:131-47.
- Cabrera A, Gámez C, García-Belloso MJ. La tomografía por emisión de positrones (PET) en Oncología (parte III). *Rev Esp Med Nucl* 2002;21:304-20.
- Kao CH, Kwan JK, Chow MJ. The role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cancer screening—a preliminary report. *Oncol Rep* 2001;8:1145-8.
- Yasuda S, Ide M, Fujii H, Nakahara T, Mochizuki Y, Takahashi W, et al. Application of positron emission tomography imaging to cancer screening. *Br J Cancer* 2000;83:1605-11.
- Zhuang H, Pourdehnad M, Lambright ES, Yamamoto AJ, Lanuti M, Li P, et al. Dual time point 18F-FDG PET imaging for differentiating malignant from inflammatory processes. *J Nucl Med* 2001;42:1412-7.
- Delbecq D, Patton JA, Martin WH, Sandler MP. Positron imaging in oncology: present and future. En: Freeman LM, editor. *Nuclear Medicine Annual*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998; p. 1-49.
- Hustinx R, Benard F, Alavi A. Whole-body FDG-PET imaging in the management of patients with cancer. *Sem Nucl Med* 2002;32:35-46.
- Tomografía por emisión de positrones (PET) con 18FDG en oncología clínica (revisión sistemática). Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias n.º 30. Madrid: Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo, noviembre de 2001.
- Del Sole A, Falini A, Ravasi L, Ottobriani L, De Marchis D, Bombardieri E, et al. Anatomical and biochemical investigation of primary brain tumors. *Eur J Nucl Med* 2001;28:1851-72.
- Ribom D, Eriksson A, Hartman M, Engler H, Nilsson A, Långström B, et al. Positron emission tomography 11C-methionine and survival in patients with low-grade gliomas. *Cancer* 2001;92:1541-9.
- Chung JK, Kim YK, Kim S, Lee YL, Paek S, Yeo JS, et al. Usefulness of C11-methionine PET in the evaluation of brain lesions that are hypo- or isometabolic on 18F-FDG PET. *Eur J Nucl Med* 2002;29:176-82.
- Adams S, Baum RP, Struckensen T. Prospective comparison of 18F-FDG PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer. *Eur J Nucl Med* 1998;25:1255-60.
- Wong RJ, Lin DT, Schöder H, Patel SG, Gonen M, Wolden S, et al. Diagnostic and prognostic value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:4199-200.
- Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CHE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions. A meta-analysis. *JAMA* 2001;285:914-24.
- Richter JA, Torre W, Gámez C, Aramendia JM, Crespo A, Nicolas A, et al. Valor de la tomografía por emisión de positrones (PET)-18FDG en el cáncer de pulmón. *Med Clin (Barc)* 1999;113:567-71.
- Chiti A, Schreiner F, Crippa F, Pauwels E, Bombardieri E. Nuclear medicine procedures in lung cancer. *Eur J Nucl Med* 1999;26:533-55.
- Gupta NC, Tamim WJ, Graeber GG, Bishop HA, Hobbs GR. Mediastinal lymph node sampling following positron emission tomography with fluorodeoxyglucose imaging in lung cancer. *Chest* 2001;120:521-7.

54. Pieterman RM, Van Putten JWG, Meuzelar JJ, Mooyaart EL, Vaalburg W, Koeter GH, et al. Preoperative staging of non small cell-lung cancer with 18-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography. *N Engl J Med* 2000;343:254-61.
55. Kalff V, Hicks RJ, MacManus MP, Binns DS, McKenzie AF, Ware RE, et al. Clinical impact of 18F fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with non-small-cell lung cancer: a prospective study. *J Clin Oncol* 2001; 19:111-118.
56. Buchmann I, Reinhardt M, Elsner K, Bunjes D, Altehoefer C, Finko J, et al. 2-(fluorine-18)fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the detection and staging of malignant lymphoma. A bicenter trial. *Cancer* 2001;91:889-99.
57. Zinzani PL, Magagnoli M, Chierichetti F, Zompatori M, Garrafa G, Bendandi M, et al. The role of positron emission tomography (PET) in the management of lymphoma patients. *Ann Oncol* 1999;10:1181-4.
58. Damian DL, Fulham MJ, Thompson E, Thompson JF. Positron emission tomography in the detection and management of metastatic melanoma. *Melanoma Res* 1996;6:325-9.
59. Yang SN, Liang JA, Lin FJ, Kao CH, Lin CC, Lee CC. Comparing whole body 18F-2-deoxyglucose positron emissiontomography and technetium-99m methylene diphosphonate bone scan to detect bone metastases in patients with breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002; 128:325-8.
60. Oyama N, Akino H, Kanamuru H, Suzuki Y, Muramoto S, Yonekura Y, et al. 11C-acetate PET imaging of prostate cancer. *J Nucl Med* 2002; 43:181-6.
61. De Jong IJ, Pruim J, Elsinga PH, Vaalburg W, Mensick HJ. Visualization of prostate cancer with 11C-choline positron emission tomography. *Eur Urol* 2002; 42:18-23.
62. Rees JH, Hain SF, Johnson MR, Hughes RAC, Costa DC, Ell PJ, et al. The role of [¹⁸F] fluoro-2-deoxyglucose-PET scanning in the diagnosis of paraneoplastic neurological disorders. *Brain* 2001;124:2223-31.
63. Diehl M, Risse JH, Brandt-Mainz K, Dietlein M, Bohuslavizki KH, Matheja P, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in medullary thyroid cancer: results of a multicentre study. *Eur J Nucl Med* 2001;28:1671-6.