

SERIE: ACTUALIZACIÓN EN TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES

Tomografía por emisión de positrones con ^{18}F -FDG en oncología: principales indicaciones



J.L. Vercher-Conejero* y C. Gámez Cenzano

Unitat PET-TC IDI, Hospital Universitari de Bellvitge, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL),
L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

Recibido el 20 de diciembre de 2015; aceptado el 28 de marzo de 2016
Disponible en Internet el 14 de mayo de 2016

PALABRAS CLAVE

^{18}F -FDG PET/TC;
Indicaciones PET;
Oncología;
Neuro-oncología;
Tumores de cabeza y
cuello;
Cáncer de pulmón;
Cáncer de mama;
Tumores
gastrointestinales;
Cáncer colorrectal;
Linfoma;
Melanoma;
Tumores
ginecológicos;
Tumores
genitourinarios;
Tumores de origen
desconocido

KEYWORDS

^{18}F -FDG PET/CT;
Indications for PET;
Oncology;
Neuro-oncology;

Resumen El desarrollo de la imagen molecular y funcional con nuevas técnicas de tomografía computarizada, resonancia magnética o tomografía por emisión de positrones (PET), entre otras, ha mejorado de forma muy significativa la detección de tumores, su estadificación, la monitorización de la respuesta al tratamiento y la detección de posibles recidivas. Además, la combinación de estas diferentes modalidades de imagen y el continuo desarrollo de radiofármacos para PET han permitido avanzar en el entendimiento y conocimiento de los diferentes procesos fisiopatológicos en el cáncer y, de este modo, poder ser más eficaces en su tratamiento, mejorando la calidad de vida de los pacientes y aumentando su supervivencia.

La PET es una de las técnicas de imagen que más interés ha suscitado en los últimos años por su capacidad diagnóstica. Su habilidad para localizar anatómicamente los focos patológicos de actividad metabólica ha supuesto una revolución en la detección y estadificación de muchos tumores, ampliando, de forma exponencial, sus potenciales indicaciones no solo en oncología, sino también en otros campos como la cardiología, la neurología o las patologías inflamatorias e infecciosas.

© 2016 SERAM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

^{18}F -FDG positron emission tomography in oncology: main indications

Abstract The development of molecular and functional imaging with new imaging techniques such as computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography (PET) among others, has greatly improved the detection of tumors, tumor staging, and the

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: joseluis.vercher@idi.gencat.cat (J.L. Vercher-Conejero).

Tumors of the head and neck;
Lung cancer;
Breast cancer;
Gastrointestinal tumors;
Colorectal cancer;
Lymphoma;
Melanoma;
Gynecological tumors;
Genitourinary tumors;
Tumors of unknown origin

detection of possible recurrences. Furthermore, the combination of these different imaging modalities and the continual development of radiotracers for PET have advanced our understanding and knowledge of the different pathophysiological processes in cancer, thereby helping to make treatment more efficacious, improving patients' quality of life, and increasing survival.

PET is one of the imaging techniques that has attracted the most interest in recent years for its diagnostic capabilities. Its ability to anatomically locate pathologic foci of metabolic activity has revolutionized the detection and staging of many tumors, exponentially broadening its potential indications not only in oncology but also in other fields such as cardiology, neurology, and inflammatory and infectious diseases.

© 2016 SERAM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los avances en oncología en las últimas décadas han modificado favorablemente la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con cáncer. Una cirugía más precisa y menos invasiva, nuevas dianas terapéuticas más específicas para cada proceso tumoral en lo que se denomina medicina personalizada, así como nuevos métodos de diagnóstico por imagen sin duda han contribuido a estas mejoras.

La utilidad clínica de cualquier modalidad de imagen puede determinarse en función del impacto en las decisiones respecto al diagnóstico, el tratamiento de la enfermedad y el efecto sobre los resultados del paciente. Esta situación requiere una comprensión de la fisiopatología de la enfermedad específica y los métodos aceptados actuales de diagnóstico, estadificación inicial y reestadificación, así como las opciones de tratamiento.

El desarrollo de la imagen molecular y funcional con nuevas técnicas de tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM), imagen óptica y técnicas de imagen con radiofármacos—tomografía por emisión de fotón simple (SPECT) y tomografía por emisión de positrones (PET), han mejorado considerablemente la detección tumoral, su estadificación y monitorización de respuesta al tratamiento. Además, la combinación de estas diferentes modalidades de imagen en lo que comúnmente se ha denominado híbridas o multimodalidad (SPECT/TC, PET/TC o PET/RM), o el desarrollo de técnicas funcionales como la difusión o perfusión en RM, el uso de nuevos contrastes más específicos para RM y TC, y radiofármacos para PET han permitido dar un paso sumamente importante hacia delante para poder conocer y entender a nivel molecular los diferentes procesos fisiopatológicos en el cáncer y de este modo poder ser más eficaces en su tratamiento¹.

La PET es una técnica de imagen que proporciona una información única sobre los cambios moleculares y metabólicos que se asocian con una enfermedad. Para la obtención de imágenes en la PET se necesitan radiofármacos emisores de positrones. Entre un amplio número de los distintos

radiofármacos disponibles, la 2-(2)fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG) sigue siendo el *biomarcador* más relevante en oncología y de mayor accesibilidad. La alteración del metabolismo de la glucosa es uno de los procesos ya conocidos que se produce en los estadios precoces de la carcinogénesis, lo que convierte, por tanto, a este biomarcador de imagen en una excelente herramienta para el estudio del cáncer¹.

Tras la administración intravenosa del radiofármaco en el paciente, la FDG, que es un análogo de la glucosa, penetra en todas las células empleando los transportadores sodio-glucosa y los transportadores específicos de membrana, especialmente el GLUT-1. Una vez dentro de las células se produce la conversión de la FDG en FDG-6-monofosfato por la enzima intracelular hexoquinasa, cuya forma mitocondrial se eleva en gran medida en los tumores malignos que crecen rápidamente. Esta transformación condiciona un atrapamiento del metabolito en el interior de las células, ya que no puede seguir las vías metabólicas de glucólisis. Por lo tanto, su acumulación en el interior celular reflejará el metabolismo celular y será mayor en aquellas células con alta actividad metabólica, como lo son la mayoría de las células tumorales.

La detallada explicación sobre los radiofármacos PET y los principios físicos de los equipos PET se encuentra ampliamente revisada en los capítulos correspondientes de este suplemento.

Esta tecnología no es nueva, ya que ha existido durante más de 40 años, pero se está utilizando de forma extensa en los últimos 15 años. Durante las últimas dos décadas, se han producido cambios muy significativos en lo que respecta a la tecnología de los equipos PET, el desarrollo de ciclotrones y la evidencia científica de la utilidad de este método de imagen, que continua *in crescendo*.

En la década de 1980 se empezaba a demostrar la valiosa información proporcionada por la PET. No obstante, las imágenes que ofrecía eran difíciles de interpretar debido a la baja resolución anatómica y a la ausencia de la corrección de la atenuación.



Figura 1 Equipo PET/TC Discovery IQ (GE) de la Unitat PET-IDI del Hospital Universitari de Bellvitge.

A finales de la década de 1990, el equipo liderado por D.W. Townsend introdujo el primer equipo que combinaba dos técnicas diferentes de imagen: la TC y la PET en un único equipo PET/TC. Esto sirvió no solo para conseguir la combinación de las dos tecnologías, con lo que mejoraba considerablemente la resolución anatómica y la especificidad, sino también para mejorar la corrección de la atenuación y la corrección de la radiación dispersa². En la última década, los equipos PET/TC han ido remplazando los equipos PET.

En la práctica clínica habitual, el área en donde el uso de la PET/TC es más relevante es en oncología; no obstante, en el campo de la neurología también esta modalidad de imagen se está introduciendo como prueba necesaria en los algoritmos diagnósticos de algunas enfermedades como en las demencias³ o epilepsias. Además, patologías no oncológicas como son los procesos inflamatorios e infecciosos o patología cardíaca también se están beneficiando de la información que proporciona la PET. En nuestra experiencia (fig. 1), la inmensa mayoría de los estudios PET/TC se realizaron por motivos oncológicos, entre los cuales destacan el cáncer de pulmón, seguido del linfoma y cáncer colorrectal (fig. 2).

A lo largo de este capítulo se resumirá de forma actualizada y esquematizada los aspectos más importantes e indicaciones en oncología de la PET/TC con ^{18}F -FDG.

Recomendaciones para el uso de la PET

Para la realización de estas recomendaciones se han revisado las distintas guías de las diferentes sociedades científicas, como la Sociedad Española de Medicina Nuclear (SEMNM), la Sociedad Europea de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (EANMMI) y la Sociedad de Medicina Nuclear e Imagen Molecular de Estados Unidos (SNM), entre otras publicaciones de impacto y compañías aseguradoras⁴.

Las indicaciones para la realización de la PET/TC se van a resumir para los diferentes tipos de tumores en donde esta modalidad de imagen tiene ya un papel bien establecido o decisivo en el proceso diagnóstico y seguimiento de

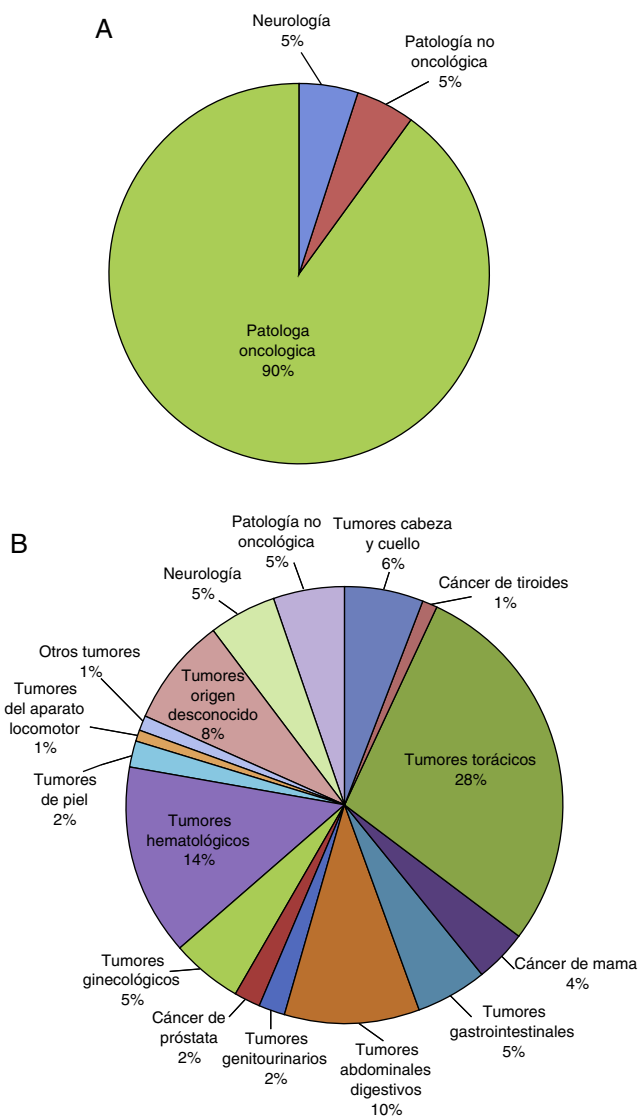


Figura 2 Estadística de exploraciones realizadas en la Unitat PET-IDI del HUB en el año 2014. A) Gráfica en función de la patología. B) Gráfica en función de tipos de patología oncológica.

los pacientes oncológicos y del manejo de su enfermedad. También se discutirán los usos prometedores y posibles futuras aplicaciones de la técnica basándose en las últimas publicaciones y recomendaciones.

Si bien la valoración visual de este tipo de estudios es esencial, no menos importante es la valoración más objetiva, es decir, semicuantitativa. La cuantificación en la PET/TC tiene que ser robusta, reproducible y lo más veraz posible, además de estandarizada⁵. No obstante, en este capítulo no se pretende entrar en los diferentes modelos de cuantificación, sino en las aplicaciones clínicas que tiene esta modalidad de imagen y hacia dónde se dirige.

Neurooncología

Los tumores cerebrales representan alrededor del 85% de todos los tumores primarios del sistema nervioso central

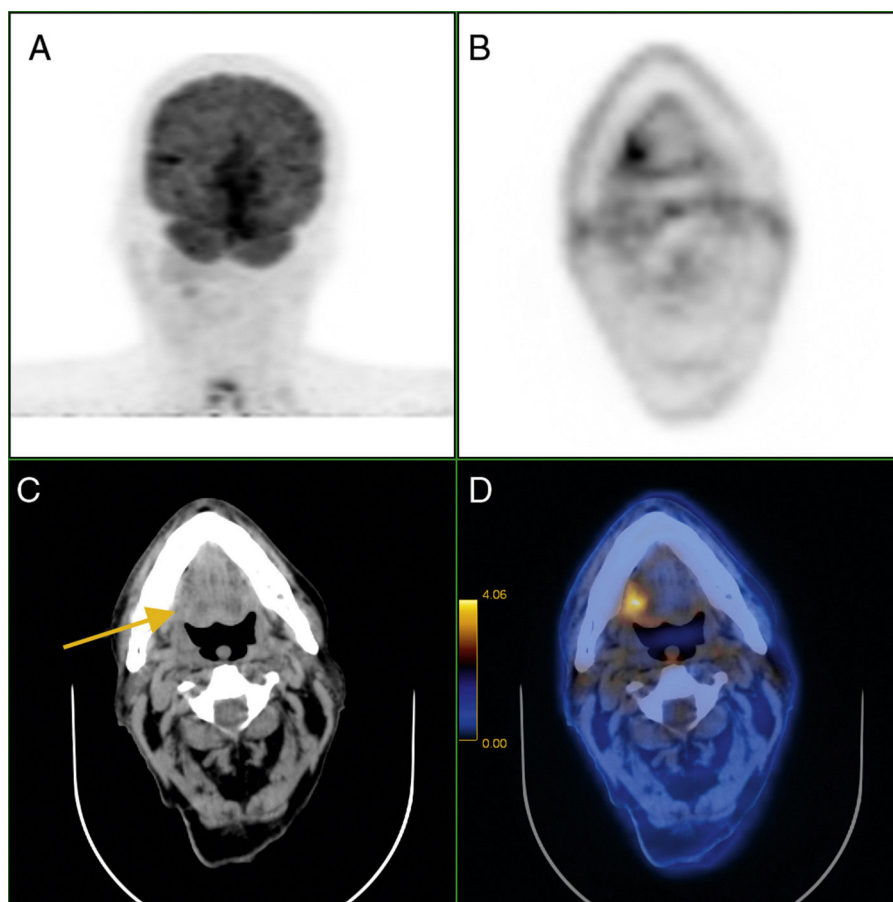


Figura 3 Varón de 78 años con antecedente de neoplasia de lengua tratada con radioterapia. En el seguimiento, sospecha de recidiva, aunque la resonancia magnética no es concluyente. Se solicita una PET/TC para discriminación entre cambios tras la radioterapia o persistencia tumoral. A) imagen MIP. B) Corte transversal de PET. C y D) Corte transversal de TC e imagen de fusión PET-TC en donde se detecta un depósito focal de actividad de la FDG en el margen posterolateral derecho de la lengua (flecha), compatible con persistencia tumoral.

(SNC); los más frecuentes son los de origen meníngeo, seguidos por los de origen neuroepitelial. De este último grupo, la mayoría corresponden a los de mayor grado de malignidad como son el astrocitoma anaplásico y el glioblastoma⁶.

En la mayoría de los casos, el diagnóstico se realiza mediante TC, aunque la técnica de elección es la RM, ya que permite una mejor caracterización, delimitación y extensión de las lesiones por su superior resolución anatómica. El uso del componente PET en este tipo de neoplasias se centra principalmente en el diagnóstico diferencial entre tumor residual y radionecrosis^{7,8}. Estudios recientes también han demostrado que la PET/TC tiene utilidad en la caracterización y estadificación, así como en la evaluación de la extensión tumoral, planificación del tratamiento mediante cirugía o radioterapia⁹ y malignización (a mayor metabolismo, mayor grado).

La utilidad de la PET/TC con ¹⁸F-FDG en los tumores cerebrales se encuentra limitada por el alto consumo de glucosa por parte del parénquima cerebral normal. No obstante, se han desarrollado otros radiofármacos que no presentan captación fisiológica como son la ¹⁸F-fluorometilcolina, ¹⁸F-fluoroetil tirosina, ¹¹C-metionina, ¹⁸F-fluorotimidina, entre otros¹⁰.

Tumores de cabeza y cuello

Las neoplasias de cabeza y el cuello, excluyendo las descritas pertenecientes al SNC, son la sexta neoplasia más frecuente en el mundo, lo que supone el 5% de todos los cánceres. En Europa, la localización más frecuente es la laringe, seguida de la orofaringe, la cavidad oral y la nasofaringe¹¹.

Como en cualquier proceso neoplásico, un diagnóstico precoz y una estadificación precisa son esenciales para ofrecer el mejor tratamiento posible y mejorar la supervivencia. Desgraciadamente, en la mayoría de los pacientes, este tipo de neoplasias se detecta en estados ya avanzados, lo cual se asocia a una supervivencia aproximada del 30-50% a los 3 años. Por contra, los tumores localizados y sin afectación metastásica presentan un excelente pronóstico¹². La principal causa de mortalidad en estos pacientes está asociada a la presencia de un segundo tumor primario sincrónico y, en segunda instancia, a la presencia de metástasis a distancia.

El estudio inicial se realiza principalmente mediante TC y RM; esta última es excelente para la estadificación local¹³. Existen múltiples estudios que apoyan el uso de la PET/TC para el diagnóstico, estadificación inicial, planificación de radioterapia y cuando existe sospecha de recidiva¹⁴ (fig. 3).

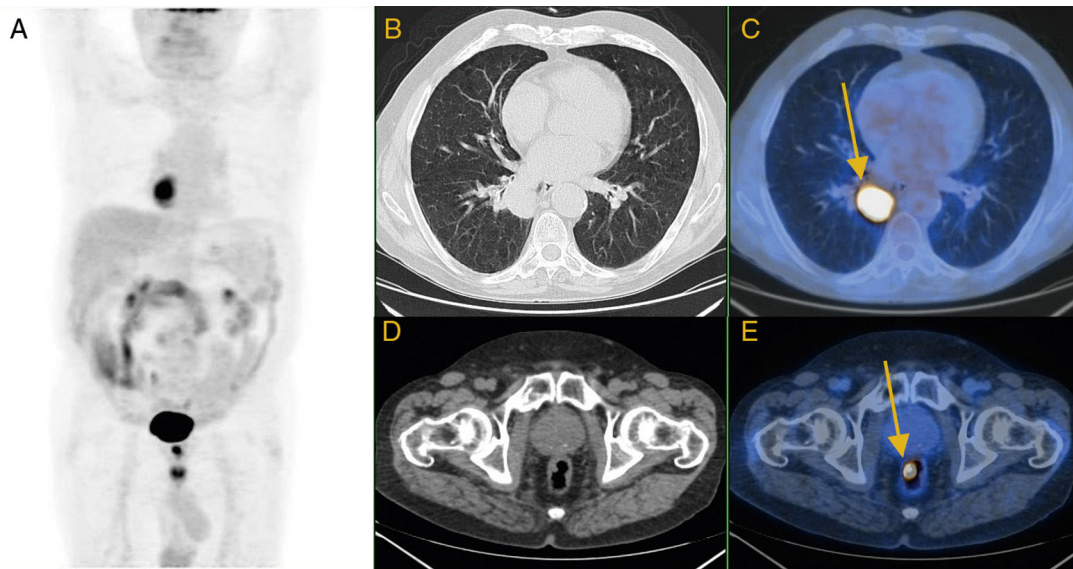


Figura 4 Varón de 54 años con hallazgo de lesión hiliar derecha detectada en una radiografía simple. Se remite para caracterización de nódulo/masa pulmonar. A) Imagen MIP. B y C) Corte transversal de TC con ventana de pulmón e imagen de fusión PET/TC en donde se muestra una lesión hipermetabólica parahiliar derecha, en el lóbulo inferior derecho (flecha) compatible con carcinoma pulmonar de células no pequeñas. D y E) Corte transversal de TC con ventana de abdomen e imagen de fusión PET/TC en pelvis, donde además se detecta de forma incidental una lesión hipermetabólica de aspecto polipoideo en la pared lateral derecha del recto (flecha) que resultó ser un adenocarcinoma de recto sobre pólipo.

La mayoría de las guías clínicas, como las que publica la Red Nacional Comprensiva del Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés) solo recomiendan el uso de la PET/TC en la estadificación de pacientes con sospecha de estadios localmente avanzados o metastásicos, y en aquellos pacientes que tras recibir tratamiento con quimioterapia o radioterapia inicial demuestran una respuesta clínica evidente. Esto se justifica por un alto valor predictivo negativo y una alta sensibilidad en la detección de otros tumores primarios sincrónicos y metástasis a distancia.

Con respecto al seguimiento, el uso de la PET/TC puede justificarse teniendo en cuenta que la supervivencia libre de enfermedad a los 2 años para los pacientes diagnosticados en fase precoz es del 70%, mientras que para aquellos con estadios III o IV, la supervivencia desciende hasta el 22%^{12,13,15,16}.

Nódulo pulmonar solitario

El nódulo pulmonar solitario (NPS) se define como una lesión redondeada u oval que mide menos de 3 cm de diámetro y se encuentra rodeada completamente por parénquima pulmonar sin ninguna otra anormalidad.

Aproximadamente hasta un 60% de los nódulos pulmonares corresponden a lesiones benignas. No obstante, la incidencia de malignidad de un NPS varía entre estudios, desde un 5% hasta un 70%, dependiendo si provienen de exámenes en salud o de estudios sobre técnicas diagnósticas^{17,18}.

La PET/TC ha demostrado tener un impacto importante en el diagnóstico entre benignidad y malignidad del NPS, ya que ha mostrado una sensibilidad de hasta un 95% con una especificidad del 85%^{19,20}. Varios estudios sugieren que su uso puede reducir el número de cirugías innecesarias en

pacientes de bajo riesgo y facilitar cirugías curativas en pacientes de alto riesgo^{18,21,22}. En aquellos de bajo riesgo, el valor predictivo negativo de la PET/TC es muy alto, de hasta el 100% en algunas series, y por lo tanto un NPS negativo sería susceptible de seguimiento únicamente^{23,24}.

La PET/TC también ha demostrado ser capaz de detectar segundas neoplasias no esperables (fig. 4).

Las ventajas observadas en el manejo inicial con PET/TC de los pacientes con NPS se encuentran en la detección precoz de lesiones potencialmente malignas o en la eliminación de lesiones sugestivas en pacientes de bajo riesgo. Por lo tanto, estos beneficios deberían evitar cirugías ineficaces en pacientes de bajo riesgo y favorecer una cirugía curativa en los de alto riesgo, además de la capacidad para la detección de segundas neoplasias.

Cáncer de pulmón

Es la tercera neoplasia más frecuente en España en ambos sexos (12%), pero la primera en mortalidad en el mundo occidental (20%). Histológicamente se clasifica en células no pequeñas y células pequeñas¹¹.

Carcinoma pulmonar de células no pequeñas (CPCNP)

Representa el 80% de los cánceres de pulmón y se clasifica en carcinoma escamoso, adenocarcinoma y carcinoma de células grandes. Su tratamiento es principalmente quirúrgico, aunque hoy en día el tratamiento radical también puede incluir no solo la cirugía, sino también la radioterapia, con combinación de la quimioterapia en escenarios de neoadyuvancia.

Una estadificación precisa es esencial, ya que la infiltración ganglionar mediastínica y las metástasis a distancia

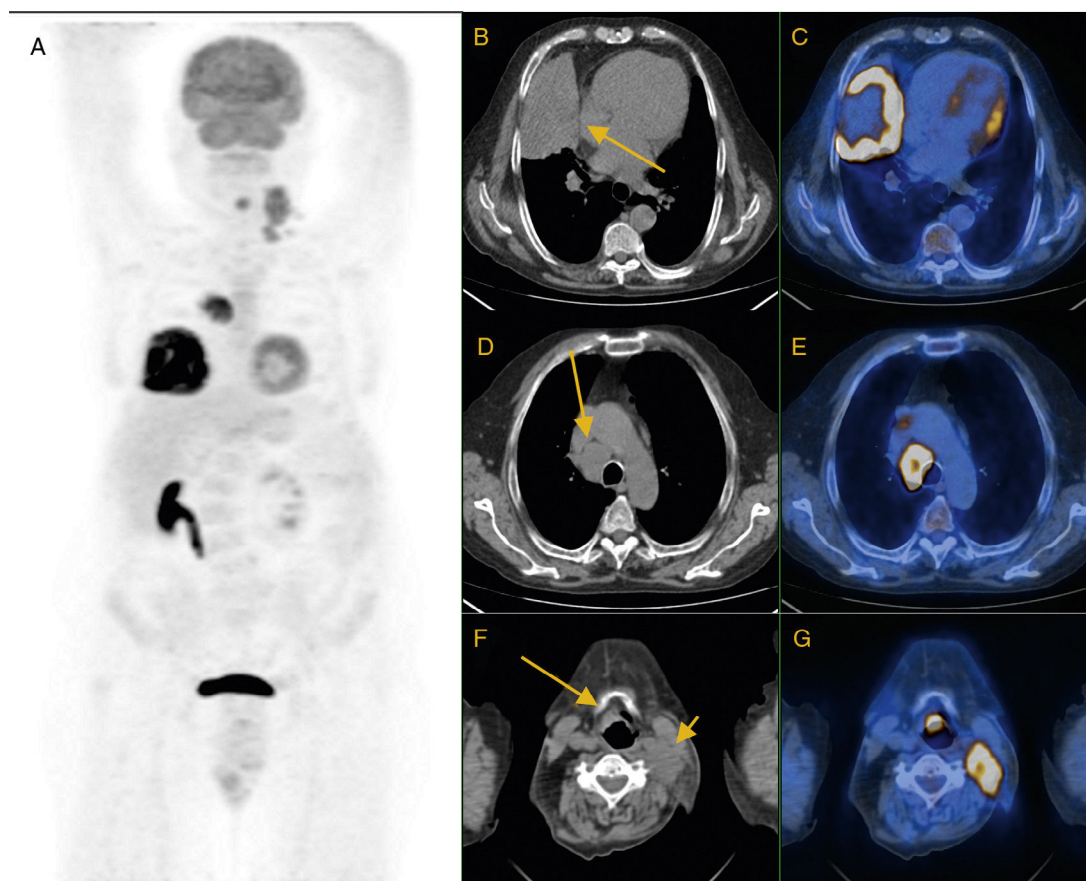


Figura 5 Mujer de 58 años con imagen de condensación en pulmón derecho, detectada en una radiografía simple. Además, en la exploración física se observa una masa laterocervical izquierda. Se solicita estudio PET/TC para valoración de condensación pulmonar y probables adenopatías en el cuello. A) Imagen MIP. B y C) Corte transversal de TC con ventana de mediastino e imagen de fusión PET/TC en donde se observa una masa con una distribución muy heterogénea y patológica de la FDG por importante componente necrótico-quístico en el lóbulo medio compatible con neoplasia de pulmón (flecha). D y E) Corte transversal de TC con ventana de mediastino e imagen de fusión PET/TC en donde se identifica una adenopatía necrótica hipermetabólica en región paratraqueal derecha (flecha) y de menor tamaño en espacio prevascular derecho. F y G) Corte transversal de TC con ventana de mediastino e imagen de fusión PET/TC en donde se detecta un discreto engrosamiento hipermetabólico en epiglótis compatible con neoplasia sincrónica en hipofaringe (flecha) y conglomerado adenopático hipermetabólico con componente necrótico en región laterocervical izquierda.

tienen un impacto sumamente significativo en el pronóstico del CPCNP. Además, se pueden evitar cirugías innecesarias cuando se detectan metástasis a distancia y favorece la elección terapéutica más eficaz.

Otra de las ventajas que ofrece la PET/TC es la facilitación para guiar la biopsia hacia la región de mayor metabolismo, evitando las zonas más necrótico-quísticas y, de este modo, aumentar la rentabilidad diagnóstica del procedimiento diagnóstico invasivo (fig. 5).

Mientras que la TC, o incluso la RM aunque con evidencia limitada, no muestran diferencias significativas con la PET/TC en tumores de pequeño tamaño (T1-T2), estas sí que son inferiores a la PET/TC cuando interesa demostrar la afectación de estructuras vecinas (T3), a la vez que permite caracterizar otros nódulos, incluso el derrame pleural (reactivo o neoplásico) según si presenta avidez o no por la FDG.

En cuanto a la evaluación ganglionar²⁵, la TC se basa fundamentalmente en el diámetro menor, mientras

que la PET/TC ha demostrado una sensibilidad aceptable (aprox. 83%), pero con una excelente especificidad (96%) en la detección de infiltración de ganglios de tamaño conservado^{26,27}.

Hasta un 40% de los pacientes presentan metástasis en el momento del diagnóstico (suprarrenales, hígado o cerebro). La PET/TC ha demostrado una sensibilidad del 100% y una especificidad del 80-100% para la detección global de metástasis (fig. 6). Se ha de tener en cuenta la posibilidad de falsos positivos, por lo que de encontrarse como único hallazgo una lesión en las glándulas suprarrenales, este debería ser confirmado por otro método de estudio previo antes de considerarlo una metástasis^{28,29}.

Con respecto a la detección de recidivas o enfermedad residual, la PET/TC ha demostrado una alta sensibilidad y especificidad, a la vez que se ha observado una relación entre una PET/TC negativa o un descenso mayor al 80% del SUV de la lesión tras neoadyuvancia y una alta supervivencia³⁰. Por otra parte, la RM cerebral sigue siendo

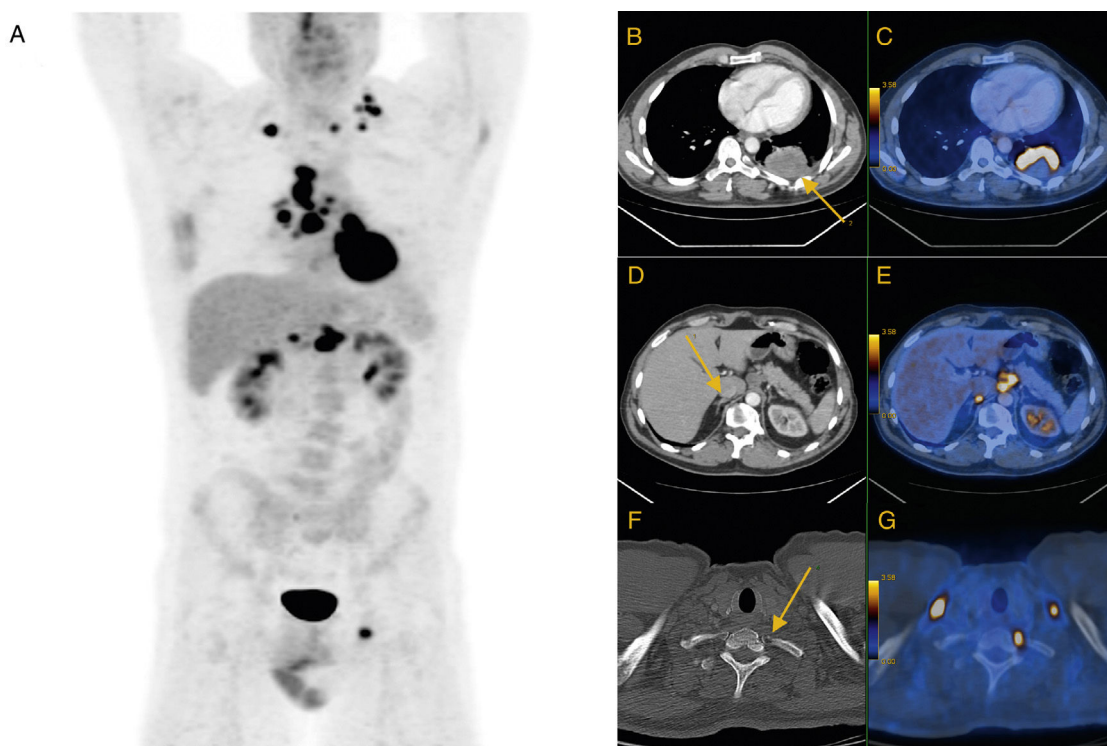


Figura 6 Varón de 50 años, exfumador, con clínica de paresia en miembro inferior derecho y tos seca. En la radiografía simple de pulmón se detectó una lesión retrocardíaca y en la TAC cerebral una lesión ocupante de espacio sugestiva de lesión metastásica. A) Imagen MIP. B y C) Corte transversal de TC con contraste con ventana de mediastino e imagen de fusión PET/TC en donde se detecta una masa heterogénea hipermetabólica, importante componente necrótico-quístico en el lóbulo inferior izquierdo (flecha) compatible con neoplasia de pulmón. D y E) Corte transversal de TC, ventana de abdomen e imagen de fusión PET/TC que identifican un nódulo suprarrenal derecho menor de 1 cm pero con intenso metabolismo focal (flecha) sugestivo de metástasis. F y G) Corte transversal de TC con ventana de hueso e imagen de fusión PET/TC en donde se aprecia una pequeña lesión lítica hipermetabólica en el primer arco costal izquierdo compatible con metástasis.

superior a la PET/TC para la valoración de metástasis cerebrales.

Por último, una utilidad de la PET/TC poco explorada en el cáncer de pulmón, aunque ya más que demostrada en otros tumores como los linfomas, es la valoración de la respuesta al tratamiento, tanto en fase de neoadyuvancia como precoz y al final del tratamiento. Novello et al. demostraron la relación entre el metabolismo tumoral y la respuesta tras una primera línea de quimioterapia y la supervivencia, y es además superior a la valoración con la imagen de TC. Los autores concluyeron que a mayor disminución del metabolismo entre estudios, mayor supervivencia³¹.

Carcinoma pulmonar de células pequeñas

El carcinoma pulmonar de células pequeñas (CPCP), o microcítico, representa el 20% de los cánceres de pulmón con mayor incidencia en las mujeres. Este grupo de tumores son muy agresivos, ya que se diseminan rápidamente y pocas veces responden bien a la cirugía o la radioterapia. La mayoría de estos tumores ya muestran diseminación inicial en el momento del diagnóstico, lo que reduce la supervivencia a menos del 10% a los 2 años¹¹.

La PET/TC puede ser de utilidad en la evaluación de las metástasis en la estadificación inicial, clasificándolas como enfermedad localizada o diseminada; el tratamiento de elección para la enfermedad localizada es la quimioterapia

con radioterapia, y la quimioterapia se limita únicamente a los estadios avanzados.

Actualmente, la evidencia científica sobre los beneficios observados de la PET/TC es escasa. Ha demostrado utilidad únicamente en la correcta delimitación de la enfermedad en su estadio localizado, mejorando la delineación de los campos de radioterapia y en la reestadificación tras quimioterapia o radioterapia para detectar enfermedad residual o progresión de la enfermedad, y ha mostrado una sensibilidad de hasta el 100% y una especificidad del 80% en la detección de recurrencia²⁷.

Cáncer de mama

El cáncer de mama es la neoplasia de mayor incidencia, mortalidad y prevalencia a 5 años en la mujer¹¹.

La mamografía es la principal herramienta de imagen en el cribado del cáncer de mama. No obstante, la mayoría de los hallazgos anómalos que se detectan en ella son benignos en la biopsia³². Por lo tanto, serían necesarias otras pruebas de imagen que puedan evitar las cirugías inútiles. Para ello, la ecografía y más recientemente la RM con gadolinio han demostrado su utilidad en mujeres de alto riesgo. En cambio, existe una moderada evidencia científica sobre la utilidad de la PET/TC con ^{18}F -FDG en el cribado de la

enfermedad. En una revisión realizada por la Agencia para la Calidad para la Salud e Investigación (AHQR por sus siglas en inglés) se presentó un estudio comparativo sobre la eficacia que evaluaba diferentes modalidades de imagen. Los autores concluyeron que en lesiones sugestivas de malignidad, la PET tenía una sensibilidad del 83%, comparado con el 91% de la RM y el 92% de la ecografía. La especificidad fue más baja, 74% en la PET, 77% en la RM y 75% en la ecografía. Esto hace que la PET con ^{18}F -FDG no sea de mucha utilidad en el diagnóstico inicial, ya que existe la posibilidad de no detectar lesiones en estadios muy precoces y el alto riesgo de falsos negativos³³.

La situación de los ganglios axilares en el momento de diagnóstico es esencial para poder ofrecer el tratamiento más adecuado a las pacientes. La PET/TC sigue siendo inferior en comparación con la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) y con el vaciamiento ganglionar axilar, y por lo tanto, su aportación en esta situación es poco significativa²⁷.

En donde la PET/TC con ^{18}F -FDG parece tener su superioridad frente a otras pruebas de imagen es en la detección de recurrencia de la enfermedad o progresión en forma de metástasis en aquellas pacientes con sospecha clínica^{34,35}.

En cuanto a la monitorización de la respuesta al tratamiento, existen estudios prometedores en donde la PET/TC muestra una gran utilidad³⁶, como por ejemplo en tumores triple negativos³⁷⁻⁴⁰.

Tumores gastrointestinales

Esófago

El cáncer de esófago es más frecuente en hombres y se relaciona con un mayor consumo de alcohol y tabaco. Solo el 15% de las personas diagnosticadas de esta enfermedad son menores de 55 años, con una esperanza de vida a los 5 años del 17%¹¹.

En estos pacientes, la cirugía, con o sin neoadyuvancia, es el tratamiento de elección, ya que ofrece los mejores resultados. No obstante, la baja tasa de supervivencia tras la resección completa del tumor parece relacionarse con el fallo en la detección de metástasis a distancia en el momento de la cirugía.

Estudios recientes han publicado la eficacia de la PET/TC en la estadificación del cáncer de esófago, que es incluso superior a las técnicas de imagen convencionales, ya que detecta hasta un 30% de metástasis que no son detectadas con los otros métodos diagnósticos^{41,42}.

También se está demostrando su utilidad en la delimitación del campo de radioterapia para los tumores de tipo escamoso, así como en la evaluación de la respuesta al tratamiento^{41,43}.

Tumores de páncreas

En España se registran unos 4.000 casos anuales de cáncer de páncreas, lo que representa el 2,5% de la incidencia actual. No obstante, esta está aumentando en los últimos 10 años¹¹.

En el momento del diagnóstico, menos de un 20% de los pacientes serán candidatos a cirugía, debido al estado avanzado de la enfermedad. Tras la resección quirúrgica, la supervivencia suele ser de 10-20 meses.

La explicación más probable para la detección tan tardía de la enfermedad puede deberse a que la sintomatología, a menudo inespecífica, aparece en estadios ya avanzados.

A pesar de la batería de diversas herramientas de imagen así como los avances recientes en la TC y RM, el diagnóstico diferencial entre adenocarcinoma pancreático y pancreatitis focal crónica sigue siendo un reto. Por este motivo, varios estudios han recomendado la PET/TC como estudio complementario a las pruebas de imagen convencionales.

Aunque la PET/TC no muestra claras ventajas para el diagnóstico de la enfermedad, sí que ha demostrado su utilidad en pacientes con pancreatitis crónica o de grandes lesiones quísticas complejas⁴⁴; esto facilita la posibilidad de evitar biopsias o cirugías innecesarias, que además incrementan la morbilidad. Recientemente también se ha relacionado la cuantificación mediante PET como predictora independiente de la supervivencia.

Se ha de tener en cuenta que la mayor limitación de la PET/TC con FDG en estas patologías la encontramos en los procesos inflamatorios que provocarían falsos positivos. Para evitar o minimizar esto, se debe valorar tanto la distribución del radiofármaco (focal o difusa y con captación de la grasa peripancreática), la historia clínica del paciente, así como la realización de análisis de laboratorio específicos (elevación de la IgG y de la IgG₄ en pancreatitis autoinmunitaria).

Tumores del estroma gastrointestinal

A pesar de que sigue siendo un tumor raro, la incidencia en España se estima en 457 nuevos casos/año, es decir, 1,11 casos por cada 100.000 habitantes/año¹¹.

Este tumor mesenquimatoso afecta al estómago en un 60% y al intestino delgado en un 30%, aunque puede presentarse a cualquier nivel del aparato digestivo. Habitualmente metastatiza al hígado, omento y peritoneo. En la actualidad, existe un tratamiento eficaz que se basa en el uso de un inhibidor de la tirosina cinasa. No obstante, este fármaco rara vez genera cambios morfológicos del tumor, por lo que los criterios RECIST no se deben aplicar de forma exclusiva.

En este sentido, el diagnóstico habitualmente se realiza mediante TC o RM; la PET/TC se relega a cuando los resultados son ambiguos.

La PET/TC en esta patología ofrece ventajas para evaluar la respuesta precoz al tratamiento o para el diagnóstico diferencial entre masas residuales heterogéneas. Para esto es necesario realizar un estudio basal con el que comparar la PET/TC realizada tras el inicio del tratamiento.

Cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal (CCR) es muy frecuente. Ocupa el segundo lugar en incidencia, por detrás del cáncer de pulmón en el hombre y del cáncer de mama en la mujer, lo que supone el 10-15% de todos los cánceres. Afectan al colon en un 71% y al recto en el porcentaje restante.

El tratamiento se basa principalmente en la cirugía, que alcanza una supervivencia del 90% a los 5 años en estadios localizados, y solo del 10% en fases ya avanzadas.

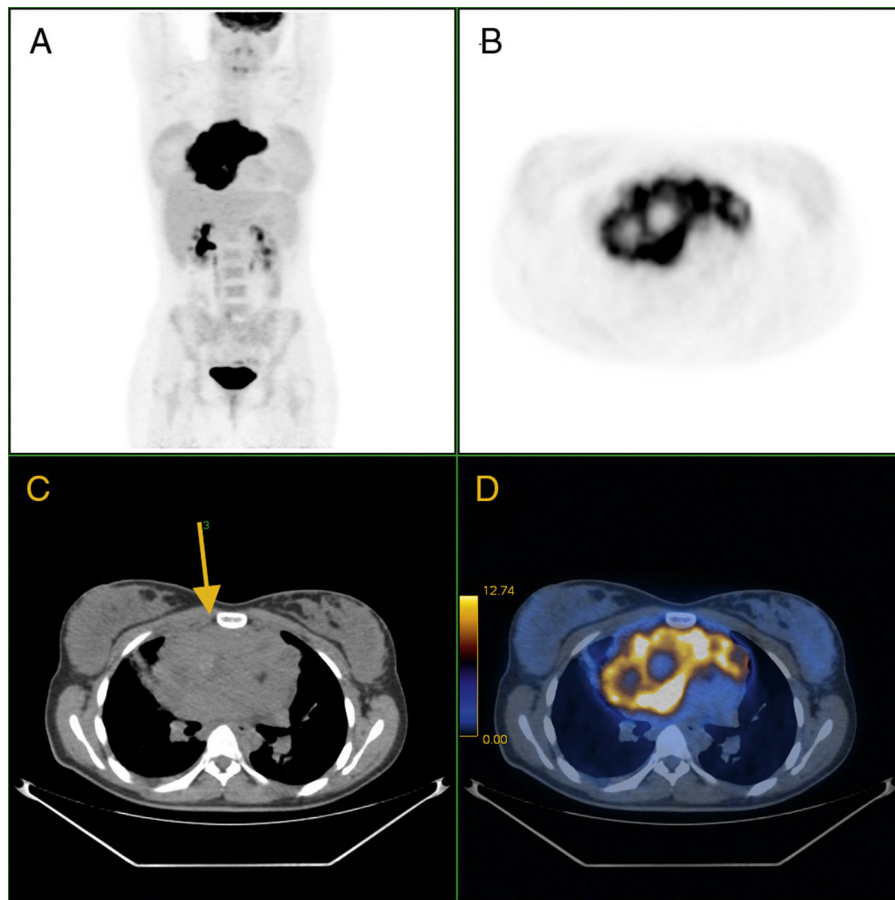


Figura 7 Mujer de 24 años con masa mediastínica anterior. Se solicita PET/TC para caracterización, estadificación y guía para toma de biopsia. A) imagen MIP. B) Corte transversal de PET. C y D) Corte transversal de TC con ventana de mediastino e imagen de fusión PET/TC en donde se identifica una voluminosa masa heterogénea e intensamente metabólica, con distribución muy irregular del radiofármaco por importante componente necrótico-quístico (flecha). La anatomía patológica de la muestra se informó como linfoma difuso de células B grandes.

La RM tiene un papel muy importante en el diagnóstico y estadificación del cáncer de recto por su alta resolución anatómica. La TC también se utiliza en el diagnóstico inicial así como para la estadificación. En aquellos casos en donde la RM o la TC presenten resultados no concluyentes, la PET/TC parece ser de utilidad cambiando el manejo de los pacientes hasta en un 35%, según las series^{45,46}.

Las metástasis hepáticas son la causa más frecuente de mortalidad en los pacientes con CCR. Solo en un grupo reducido de estos pacientes, la resección quirúrgica de las metástasis es curativa con una supervivencia a los 5 años de un 30%. Nuevos tratamientos han ido surgiendo como alternativa o complementarios a la cirugía, como la radiofrecuencia y la radioembolización. En este sentido, la PET/TC ha demostrado ser superior a la TC en la detección de metástasis hepáticas y enfermedad extrahepática⁴⁷, sin olvidarse de las limitaciones de la prueba en lesiones de pequeño tamaño (menores a 10 mm en función del equipo de PET/TC) en donde la RM sigue siendo más sensible.

La PET/TC también es más sensible que la TC, e incluso que la RM, cuando existe componente fibrótico, en el diagnóstico de recurrencia hepática en pacientes ya intervenidos de hígado.

Linfoma

Los linfomas son un grupo heterogéneo de neoplasias cuyo origen se encuentra en el sistema linfático. Se clasifican en dos tipos según su origen celular: el linfoma de Hodgkin (LH) y el linfoma no hodgkiniano (LNH). La correcta estadificación condicionará su tratamiento y pronóstico.

El LNH ocupa el séptimo lugar en incidencia por tipo de cáncer en ambos sexos, mientras que el LH es significativamente menos frecuente y se observa principalmente en personas jóvenes.

Clásicamente, la estadificación se realizaba con TC con contraste intravenoso. No obstante, en los últimos años múltiples publicaciones han demostrado la superioridad de la PET/TC sobre el resto de las pruebas de imagen convencionales, tanto en la estadificación como en la valoración de la respuesta al tratamiento, mostrando unas sensibilidades y especificidades cercanas al 100% (fig. 7). Esta herramienta diagnóstica también es capaz de discriminar de forma precoz, incluso tras un primer/tercer ciclo de quimioterapia (*PET intermedio*), entre pacientes respondedores y no respondedores⁴⁸. Esto es sumamente importante, ya que permite el cambio a otras opciones terapéuticas. Con ello se

minimizan los efectos secundarios de los fármacos, mejora la eficacia terapéutica y se evitan costes innecesarios.

También se ha demostrado el beneficio en la evaluación de la enfermedad previo al trasplante de médula ósea, ya que existe una relación directa entre la avidéz del tumor por la ^{18}F -FDG y un mal pronóstico y alto riesgo de recidiva.

Sin embargo, un pequeño grupo de linfomas, los que son de bajo grado y los LNH de células T, muestran una captación variable, habitualmente baja, del radiofármaco, siendo la TC la alternativa como método de imagen en este grupo. Solo en aquellos pacientes con sospecha de transformación agresiva de estos grupos de linfomas, la PET/TC sería de gran utilidad⁴⁹.

También es útil para guiar la punción de médula ósea, aunque en el caso de la enfermedad avanzada, la biopsia de médula ósea solo se recomienda si su confirmación diagnóstica va a cambiar el manejo terapéutico, o en los LNH en donde se necesita confirmar si el tipo histológico que infiltra la médula ósea es el mismo que el del tumor primario^{50,51}. Una de las principales indicaciones actuales para el uso de la PET/CT en esta neoplasia es la reestadificación del linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) y el LH por su alto valor predictivo negativo (85-90%), y es claramente superior a la TC.

Una limitación ya conocida en la valoración PET/TC en esta patología es la presencia de falsos positivos que pueden producirse si por ejemplo se realizan los estudios de valoración de la respuesta antes de 6-8 semanas después de la quimioterapia o antes de 8-12 semanas después de la radioterapia. También, los procesos inflamatorios/infecciosos y ganglios reactivos pueden provocar errores en el diagnóstico.

Melanoma

Es un tumor maligno cuyo origen se encuentra en los melanocitos. La mayoría de los melanomas se localizan en la piel (95%), y son menos frecuentes (5%) en mucosas (oral, tubo digestivo, genital) u otras localizaciones¹¹.

Es el cáncer menos común de la piel pero a su vez el más letal, ya que representa solo el 4% de las neoplasias cutáneas, pero hasta un 80% de las muertes por este tipo de tumores.

Es una neoplasia que con frecuencia metastatiza y es muy difícil de tratar. Por lo tanto, una estadificación precisa será esencial para optimizar el tratamiento y seleccionar apropiadamente a los pacientes para posibles ensayos clínicos.

La razón para el uso de herramientas diagnósticas dependerá del estadio en el que se diagnostique. La identificación precisa del ganglio centinela es un importante factor pronóstico para el melanoma. La BSGC ha demostrado ser una técnica muy eficaz en la estadificación inicial. Prichard et al. hicieron una revisión de la bibliografía comparando la PET con la TC y la BSGC. Los autores encontraron una sensibilidad global en la detección de metástasis de 91%, 57% para PET y TC, respectivamente, y una especificidad de 94% y 45% para PET y TC, respectivamente⁵². Por otra parte, con respecto a la estadificación ganglionar, la BSGC demostró ser superior, y continua siéndolo al resto de las pruebas de imagen⁵³. Los mismos autores también concluyeron que la PET era inferior a la TC cuando se trataba de evaluar lesiones pulmonares

metastásicas. No obstante, como ya se mencionó al inicio del capítulo, hoy en día la mayoría de los equipos disponen de ambas modalidades de imagen en una misma máquina, por lo que la valoración de las metástasis pulmonares entre la PET/TC y la TC se equipara.

La detección de células malignas en el ganglio centinela ya convierte a la enfermedad en un estadio III, el cual debe ser evaluado con técnicas de imagen para descartar metástasis a distancia (IV). Estudios recientes recomiendan incluir la PET/TC en la batería de pruebas diagnósticas tanto para la estadificación como en la detección de recidiva en estadios III y IV^{54,55}. Una de las mayores ventajas de la PET/TC es la posibilidad de, según el protocolo, estudiar el cuerpo entero desde la calota craneal hasta los pies, incluyendo los miembros. Esta ventaja ha demostrado tener un valor añadido, ya que puede diagnosticar lesiones metastásicas de localización infrecuente y las conocidas como metástasis en tránsito⁵⁶.

Por lo tanto, quizás la manera más eficaz de evaluar al paciente con melanoma en estadios avanzados sería mediante la combinación de la RM con la PET/TC; la primera, para la valoración del hígado y cerebro, y la última para estudio del resto del cuerpo completo, lo que constituye una de las mayores ventajas de la técnica.

Actualmente, aún se necesitan más estudios para decidir cuál sería el mejor método para el seguimiento de estos pacientes.

Tumores ginecológicos

En las neoplasias ginecológicas, las decisiones terapéuticas se basan principalmente en la estadificación quirúrgica de la enfermedad, especialmente en el cáncer de ovario y endometrio. Por otra parte, el cáncer cervical se estadifica clínicamente. La PET/TC con ^{18}F -FDG puede proporcionar una valiosa información que ayude a tomar la mejor decisión terapéutica en el contexto clínico apropiado.

Ovario

El cáncer de ovario es la segunda neoplasia del aparato genital femenino en frecuencia, tras el cáncer de endometrio¹¹. Sin embargo, es la principal causa de mortalidad por cáncer ginecológico. Su elevada mortalidad se debe principalmente a dos cuestiones: la ausencia de síntomas específicos al inicio, por lo que la mayoría de pacientes tendrán enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico (estadios III o IV), y por la ausencia de métodos de detección precoz que sean eficaces y validados. Todo esto disminuye de forma significativa la supervivencia, hasta un 20-30% en estadios III/IV.

Las guías de la NCCN recomiendan, para la estadificación, la exploración física y de la pelvis, la medición de marcadores en sangre como CA-125, y pruebas de imagen tales como la ecografía, la TC, la RM, y en las últimas recomendaciones también la PET/TC.

Hasta un 90% de los cánceres de ovario corresponden al tipo epitelial. Este tipo histológico expresa un fenotipo glicolítico que se traduce en una captación elevada de ^{18}F -FDG; no obstante, la sensibilidad, especificidad y la precisión diagnóstica de la PET/TC también puede verse influida por el tamaño de la lesión y la celularidad⁵⁷. Además, existen otros procesos ováricos no

oncológicos que también pueden mostrar captación elevada del radiofármaco, como los endometriomas, los cistoadenomas serosos y los tecomas. Por consiguiente, un depósito focal de actividad detectado de forma incidental en un estudio PET/TC debería evaluarse con precaución, teniendo en cuenta la edad del paciente y el historial clínico; además, se debería completar el estudio con ecografía dirigida.

El patrón principal de diseminación metastásica en el cáncer de ovario se produce mediante implantes tumorales en la cavidad abdominal. Estos pueden pasar desapercibidos en la TC por su pequeño tamaño, y no ser detectados hasta que crecen lo suficiente como para que el equipo pueda detectarlo. Es por esto por lo que el patrón de referencia para la estadificación sigue siendo quirúrgico.

La PET/TC en combinación con la laparoscopia mejora la detección de focos metastásicos y puede mejorar el éxito de la cirugía, y ha demostrado ser más precisa que la TC y la RM en la identificación de enfermedad ganglionar extraabdominal⁵⁸. La detección de linfadenopatía mediastínica se asocia con una alta mortalidad. Se ha observado que la PET/TC tiene gran sensibilidad y especificidad para diferenciar estadios I-IIIb de IIIc-IV, y a su vez es útil para caracterizar lesiones indeterminadas por TC o RM.

El examen físico y la medida de CA 125 en sangre, junto con una TC con contraste, se utilizan para el seguimiento después de la terapia, y de esta forma detectar las posibles recurrencias. Sin embargo, la detección de tumor residual o recidiva únicamente por medio del CA 125 no es suficiente, ya que no identifica aproximadamente un 50% de los pacientes con tumor, en particular aquellos con focos tumorales menores de 2 cm^{59,60}.

La PET/TC ha demostrado ser una herramienta de imagen eficaz en los pacientes con elevación del CA 125, así como en aquellas pacientes con niveles normales del marcador tumoral pero con síntomas clínicos de recurrencia. La detección de la recurrencia del tumor ha demostrado ser superior a las pruebas de imagen convencionales, con unas cifras de exactitud y valor predictivo positivo superiores al 90%⁶¹. Lo más significativo es la capacidad de detectar la recurrencia tumoral con niveles normales de CA 125.

Cáncer de endometrio

Es el cuarto cáncer más frecuente en la mujer, tras el cáncer de mama, intestino y pulmón¹¹. Contrariamente a lo que hemos visto en la neoplasia ovárica, el cáncer de endometrio suele dar síntomas en las fases iniciales, por lo que en el momento del diagnóstico la mayoría de los tumores están localizados, estadios I-II, lo que explica los buenos resultados de supervivencia a 5 años para la mayoría de las pacientes, entre un 83 y un 90%.

El cáncer de endometrio se estadifica de forma quirúrgica, incluyendo la histerectomía abdominal total, la salpingooforectomía bilateral, la linfadenectomía pélvica y la paraaórtica. El tratamiento y el pronóstico dependerán del tamaño del tumor, la profundidad de la invasión del miometrio, la invasión linfovascular, el estado de los ganglios linfáticos y el subtipo histológico.

El valor añadido de la PET/TC en la estadificación inicial del cáncer en etapa temprana de endometrio es limitado. El cáncer de endometrio se propaga por extensión local, linfática y rutas hematógenas.

Incluso los pacientes con enfermedad localmente avanzada se benefician de la cirugía, y resultados positivos en la PET/TC antes de la cirugía modifican su manejo. Sin embargo, la PET/TC en pacientes seleccionados con enfermedad de alto riesgo puede identificar metástasis a distancia que no detecta la estadificación quirúrgica. Para aquellos pacientes que son candidatos a la radioterapia, ya sea curativa o paliativa, la PET/TC ofrece una delimitación más precisa de las lesiones, lo que permite la escalada de dosis de radiación que puede afectar a la eficacia en el control local del tumor.

La mayoría de las recidivas se producen en los primeros 3 años tras el diagnóstico. Las recurrencias tumorales suelen producirse en el abdomen y la pelvis, con aproximadamente el 20% en la vagina. No es raro encontrar lesiones metastásicas a distancia, ya sean supradiaphragmáticas o en huesos. La detección de recidivas se basa en los hallazgos clínicos y de laboratorio, lo que es insuficiente ya que al menos el 20% de los pacientes tienen enfermedad asintomática. Además, la histología del tumor de alto grado se asocia con una mayor incidencia de recurrencia y reducción de la supervivencia global, aun cuando se diagnostica en etapas tempranas. Aunque la PET/TC aún no está incluida en las guías de la NCCN para el seguimiento rutinario de esta neoplasia, ofrece una alta sensibilidad y precisión en la detección tanto de recidiva local como de las metástasis a distancia y, potencialmente, puede ser una mejor herramienta de seguimiento para los pacientes de alto riesgo⁵⁷.

Cáncer de cuello uterino

En España, el cáncer de cérvix ocupa el sexto lugar tras el de mama, colorrectal, estómago, endometrio y ovario, lo que supone el 3,7% de todas las neoplasias femeninas⁵¹. Se asocia fuertemente a la infección por el virus del papiloma humano (VPH), particularmente los serotipos 16 y 18, por lo que presenta una alta prevalencia en regiones con altos índices de enfermedades de transmisión sexual.

La neoplasia de cérvix se diagnostica en etapas tempranas o estadios premalignos gracias al test de Papanicolaou, y su estadificación es clínica. Esta prueba diagnóstica ha logrado reducir tanto la incidencia como la mortalidad en las últimas décadas. El tratamiento y la supervivencia se rigen por el estadio en el momento del diagnóstico. La situación de los ganglios linfáticos paraaórticos dirige la terapia.

El cáncer cervical muestra un fenotipo glucolítico. Además, los estudios con PET/TC han demostrado ser más precisos que la imagen convencional con TC y RM para la detección de afectación ganglionar pélvica y paraaórtica⁶². A pesar del alto grado de precisión demostrado, la infiltración ganglionar en etapas iniciales es baja; por lo tanto, la PET/TC no puede sustituir a la linfadenectomía en el estadio precoz.

La PET/TC podría utilizarse de forma rutinaria para optimizar la planificación de la radioterapia en la enfermedad avanzada, observando un cambio en la delineación del tumor de hasta el 30%, permitiendo dosificar la radiación que se administrará, y mejorando de esta forma la respuesta local⁵⁷.

Finalmente, con respecto a la evaluación de la respuesta y reestadificación, se sabe que las recidivas pueden producirse en los primeros 2 años tras el tratamiento. Las guías

de la NCCN recomiendan el uso de la PET/TC en pacientes de alto riesgo ya que, según varios autores, la sensibilidad de la PET/TC ronda el 86-100% en la detección de enfermedad residual. Además, los pacientes cuyo estudio de PET/TC postratamiento muestre progresión tendrán una menor supervivencia que aquellos con respuesta metabólica completa, 0-18% y 86-99%, respectivamente⁵⁷.

Tumores genitourinarios

El uso de la PET/TC con FDG en los tumores de riñón, vías urinarias y próstata ha sido limitado debido principalmente a la eliminación urinaria del radiofármaco, lo que impide la correcta visualización de las estructuras implicadas. Además, otro factor también a tener en cuenta es la avidez que muestran estos tumores con la FDG. A continuación, se comentarán las ventajas y limitaciones de la PET/TC en estos tumores.

Cáncer de riñón

El carcinoma de células renales es el tumor renal sólido más frecuente, y el responsable del 2% de los tumores malignos en el adulto y con predominio en varones¹¹. La sintomatología más típica, pero poco frecuente (10%), es la tríada con dolor abdominal, hematuria y dolor; y los signos más frecuentes son la hematuria micro o macroscópica en un 60%⁶³.

La mayoría de los tumores renales están limitados al riñón (60%), mientras que el porcentaje restante puede presentarse en forma de enfermedad metastásica. El diagnóstico inicial de las masas renales suele realizarse mediante TC o RM, y en hasta un 70% de los casos se detecta como hallazgo incidental en estudios realizados por otros motivos. La sensibilidad y especificidad de la TC en la valoración de las masas renales son altas, y se sitúan por encima del 90%⁶⁴.

Como ya se ha comentado, el uso clínico de la PET/TC con FDG se encuentra muy limitado; no obstante, recientemente han surgido algunos estudios que demuestran aplicaciones interesantes. Alongi et al. estudiaron 104 pacientes con carcinoma renal y obtuvieron una sensibilidad y especificidad para la detección de malignidad mediante PET/TC de un 74% y 80%, respectivamente. Además, los resultados de la prueba modificaron el tratamiento en un 43% de los casos, asociando una peor supervivencia a los 3 años con aquellos que mostraron avidez por la FDG; con esto se concluye que la PET/TC podría ser una herramienta útil en este tipo de pacientes, ya que puede influir en la decisión terapéutica, prediciendo la supervivencia y progresión de la enfermedad⁶⁵.

No obstante, el papel probablemente más relevante de la técnica en estos tumores se encuentra en la capacidad para la detección de metástasis y en la reestadificación. Con respecto a esta última, Safei et al. obtuvieron una sensibilidad y especificidad muy altas, 87% y 100%, respectivamente, y reestadificaron correctamente hasta un 89% de los pacientes. Otros autores, compararon la PET/TC con la TC y observaron superioridad de la primera en la sospecha de recurrencia de la enfermedad, del 100% y 88%, respectivamente⁶⁶.

Cáncer de vejiga

El cáncer de vejiga es el segundo tumor más frecuente del tracto genitourinario. En España se sitúa entre los tres o cuatro tumores más frecuentes. El tipo histológico más frecuente es el carcinoma de células transicionales¹¹. Este tumor está fuertemente relacionado con el tabaco y la exposición a productos químicos procedentes de derivados del petróleo, plásticos o tintes⁶⁷.

La mayoría de estos tumores se diagnostican en fases precoces y pueden ser curativos con cirugías más o menos extensas. Sin embargo, cuando el tumor está más avanzado, la curación puede ser difícil y los objetivos del tratamiento cambian hacia prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida. La forma de presentación más frecuente es la hematuria, a veces acompañada de urgencia miccional o disuria. Hoy en día, el método de elección sigue siendo la cistoscopia con toma de biopsia, ya que ha demostrado ser más preciso. Se ha observado que la mayoría de los pacientes muestran una enfermedad muy localizada en el momento del diagnóstico; no obstante, existe hasta un 15% que tendrá extensión locorregional o metastásica⁶⁸.

En cuanto a la estadificación, la TC sigue siendo el método de elección, aunque con limitaciones. La infiltración ganglionar, cuando se produce, puede pasar desapercibida, ya que los ganglios afectados no siempre se mostrarán con un aumento patológico de su tamaño y podrían no ser detectados como patológicos en la TC o ser indeterminados en la RM. Según varios estudios, los valores de exactitud diagnóstica obtenidos por la TC para la detección de la extensión tumoral se sitúan entre el 64% y el 92%, mientras que para la valoración de la afectación ganglionar se encuentran entre el 70% y el 90%, con una tasa de falsos negativos de hasta un 40%⁶⁸.

En el diagnóstico, la PET/TC con FDG muestra una limitación ya comentada, la eliminación urinaria del radiofármaco. No obstante, existen protocolos que minimizan esta limitación, como la administración de diuréticos o los estudios de doble fase, entre otras opciones⁶⁶. Además, una de las ventajas de la PET/TC es la detección de segundas neoplasias. En lo que respecta a la estadificación preoperatoria, Drieskens et al. obtuvieron una sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica del 60%, 88% y 78%, respectivamente, resultados que son superiores a los obtenidos por los métodos convencionales de imagen. En otro estudio reciente se comparó la PET/TC con la TC en la valoración locorregional, y se obtuvieron los siguientes valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y exactitud diagnóstica para la PET/TC de 87%, 80%, 70%, 92% y 82%, respectivamente, y para la TC de 66%, 57%, 50%, 72% y 60%, respectivamente. También se detectó mayor enfermedad metastásica y unos valores superiores en la reestadificación de la PET/TC sobre la TC tras la terapia, concluyendo que la PET/TC era una herramienta muy útil en la estadificación preoperatoria y la valoración de la respuesta al tratamiento⁶⁹.

Por último, existen otros radiofármacos muy prometedores que se están estudiando, como son la ¹¹C-metionina, la ¹¹C-colina o la ¹⁸F-FLT. Estos no tienen las limitaciones de la FDG y podrían ser una alternativa muy interesante para el estudio de estos y otros tumores⁶⁶.

Cáncer de próstata

El cáncer de próstata es el tumor maligno más frecuente en varones en España y en países occidentales, aunque con una prevalencia a los 5 años alta (31%)¹¹. Su comportamiento biológico es variable; puede ser desde clínicamente indolente hasta una neoplasia agresiva con rápida extensión metastásica. El diagnóstico suele realizarse bien en programas de cribado en función de la edad en el varón asintomático mediante tacto rectal y elevación del antígeno prostático específico (PSA), o bien en paciente con sintomatología inespecífica como el aumento de la frecuencia de la micción, sobre todo nocturna, dificultad para orinar o escozor y ya en estadios más avanzados con hematuria, edema de miembros inferiores o dolor óseo. La ecografía es la siguiente prueba que hay que realizar, ya que ayuda a localizar la tumoración y permite la realización de biopsia. En algunos casos, la RM puede utilizarse en el diagnóstico cuando la ecografía ha sido negativa o dudosa y persiste la sospecha de proceso tumoral, aunque se suele reservar para la estadificación locorregional (afectación prostática, extensión extraglandular y situación de los ganglios regionales).

En el cáncer de próstata, la cirugía puede ser curativa; no obstante, hasta un 53% puede presentar una recidiva bioquímica, es decir, una elevación del PSA hasta 10 años después de la cirugía. Las recidivas suelen ser asintomáticas y este incremento del PSA es utilizado para el diagnóstico de recidiva. En la mitad de estos pacientes la recidiva es local, mientras que el 50% restante de pacientes presentarán metástasis a distancia. El tratamiento y pronóstico de la recidiva local y de la enfermedad diseminada es diferente; por lo tanto, el diagnóstico de recidiva locales es fundamental⁷⁰.

Como esta revisión se basa en el radiofármaco más utilizado y aceptado, la FDG, solo se comentará de forma muy breve la utilidad de otros radiofármacos que han demostrado mayor utilidad en el cáncer de próstata y que se están empezando a utilizar en algunas instituciones, como la ^{11}C -colina o la ^{18}F -fluorocolina. Otros radiofármacos como el ^{11}C -acetato, la ^{18}F -testosterona y la ^{11}C -metionina siguen siendo casi inalcanzables para la mayoría de centros por múltiples motivos. Recientemente se ha introducido un nuevo radiofármaco llamado ^{68}Ga -PSMA, que está mostrando unos resultados muy prometedores y superiores al resto de radiofármacos, y es esperable que en un corto espacio de tiempo esté disponible para su uso en la práctica clínica^{66,70-72}.

La acumulación de la FDG en los tumores malignos se basa en el incremento del metabolismo de la glucosa y el aumento del número de proteínas transportadoras de glucosa en las membranas de las células malignas. No obstante, en el caso del cáncer de próstata existe una menor captación de la FDG, en comparación con otros tumores, debido a que esta tiene un metabolismo más lento y una menor expresión de las proteínas de glucosa, lo que limita el uso de la PET/TC con FDG en el diagnóstico y estadificación inicial. Por otra parte, se ha visto que existe una correlación entre la agresividad del tumor medido por el Gleason, los niveles de PSA y la captación de la FDG, lo que sugiere que a mayor agresividad del tumor, mayor captación del radiofármaco. Por lo tanto, ante una captación focal de FDG en el tejido prostático en un estudio PET/TC solicitado por otras causas (fig. 8), se tendría que descartar el cáncer de próstata. Así mismo, en la detección de recidiva, la PET/TC con FDG muestra una baja sensibilidad con elevado número de falsos negativos, de hasta un 50%⁷⁰.

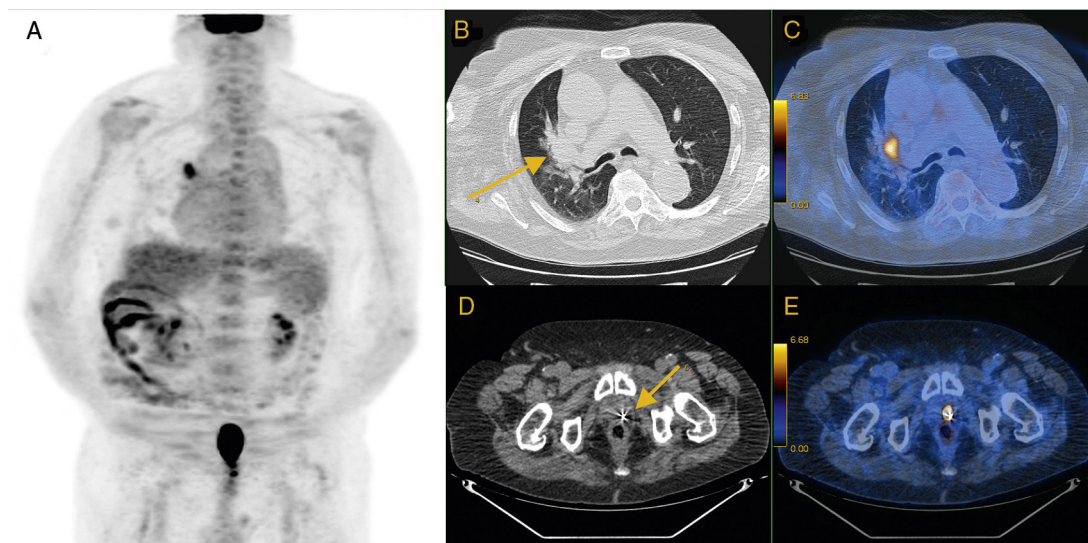


Figura 8 Varón de 80 años, con antecedentes de adenocarcinoma de próstata, T4N1M0, Gleason 8 y PSA > 20 ng/dl en el momento del diagnóstico en 2011 tratado con hormonoterapia y radioterapia externa. En 2013 presenta recidiva bioquímica, por lo que se decidió tratar con braquiterapia. Ahora, sospecha de lesión pulmonar primaria pero sin sospecha de recidiva en próstata. A) Imagen MIP. B y C) Corte transversal de TC con ventana de pulmón e imagen de fusión PET/TC en donde se identifica una lesión hipermetabólica parahiliar derecha (flecha) sospechosa de malignidad. D y E) Corte transversal de TC con ventana de abdomen e imagen de fusión PET/TC en donde se detecta un depósito focal de actividad en la porción posterior del lóbulo prostático izquierdo, proyectado sobre una semilla de braquiterapia, que incrementó su metabolismo en la adquisición tardía de pelvis, compatible con recidiva de próstata.

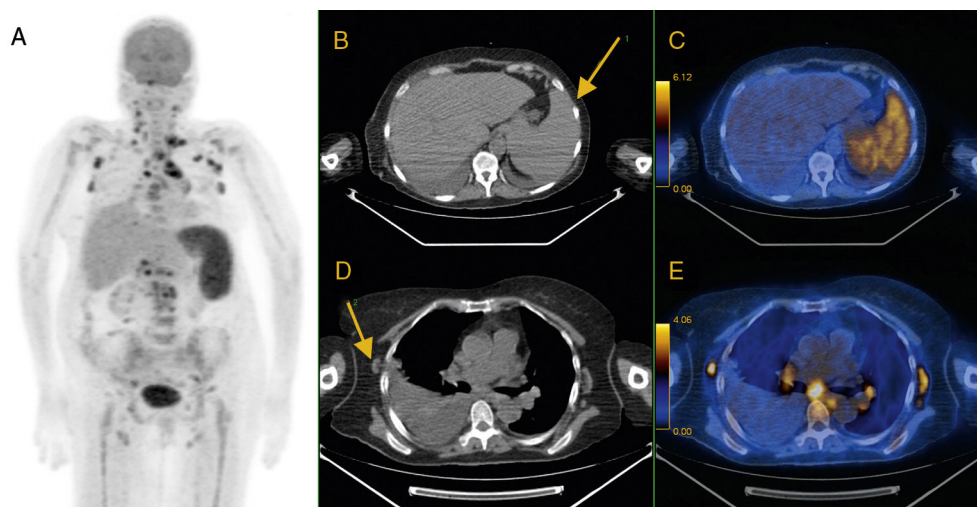


Figura 9 Mujer de 82 años, sin antecedentes de interés, que presenta cuadro tóxico con pérdida de peso en las últimas semanas junto con anemia y plaquetopenia y elevación del CA 19.9. Se solicita PET/TC para búsqueda de neoplasia oculta. A) Imagen MIP. B y C) Corte transversal de TC con ventana de abdomen e imagen de fusión PET/TC en donde se observa una discreta esplenomegalia (flecha) pero con metabolismo patológico. D y E) Corte transversal de TC con ventana de abdomen e imagen de fusión PET/TC en donde se observan varias adenopatías hipermetabólicas, algunas con centro graso (flecha), junto con afectación ganglionar en otros niveles y derrame pleural derecho normometabólico, todo ello compatible con linfoma.

¹¹C-colina y ¹⁸F-fluorocolina

La acumulación de colina en los tejidos se correlaciona con la síntesis de fosfolípidos de la membrana celular. Las células del cáncer de próstata muestran una actividad incrementada de la enzima colina cinasa con niveles elevados de fosforilcolina. Esta última es atrapada en el interior de la célula y convertida en fosfatidilcolina, uno de los principales componentes de la membrana celular. Esto hace que la ¹¹C-colina, o más recientemente la ¹⁸F-fluorocolina, tengan un papel importante en el cáncer de próstata. Múltiples estudios ya han demostrado la utilidad de estos radiofármacos en la detección de recidiva tras la elevación del PSA, mostrando superioridad no solo a la FDG, sino también a la TC y la RM^{66,70}. Hoy en día, en muchos centros que disponen de equipos PET/TC y tienen la posibilidad de utilizar estos radiofármacos se ha logrado incluir en sus algoritmos diagnósticos el uso de la PET/TC ante recidiva bioquímica. Otra aplicación que está siendo investigada es el uso de la PET/TC con ¹¹C-colina o ¹⁸F-fluorocolina en la estadificación inicial de pacientes con moderado o alto riesgo^{66,70,73}.

Tumores de origen desconocido

Los tumores de origen desconocido se definen como una enfermedad maligna identificada mediante biopsia, cuyo origen anatómico no se ha detectado tras la evaluación diagnóstica. La incidencia se sitúa en el 2-7% de todas las neoplasias, y afectan por igual a hombres y mujeres. Se caracterizan por tener un mal pronóstico, y la tasa de supervivencia típica no supera el primer año tras el diagnóstico. Solo en un 30% de los pacientes se logra conocer el lugar primario donde se originó el tumor.

Delgado-Bolton et al. observaron una sensibilidad y especificidad de la PET en la detección del tumor primario del 87% y 71%, respectivamente, llegando a identificar un 43% de los tumores (fig. 9). La localización más frecuente es el

pulmón⁷⁴. En una revisión sistemática más reciente, Sève et al. observaron que la PET/TC detectaba el tumor primario en el 41% de los pacientes que tenían pruebas de imagen convencionales negativas para la detección del primario, mostrando una sensibilidad global del 92%, una especificidad del 82% y una tasa diagnóstica del 80%. La PET/TC también ayudó a identificar lesiones metastásicas desconocidas en el 37%⁷⁵.

Por lo tanto, parece muy recomendable incluir la realización de la PET/TC en el algoritmo diagnóstico de pacientes con tumores de origen desconocido.

Conclusiones

Es inevitable que la combinación de técnicas de imagen como la PET/TC, PET/RM⁷⁶, RM multiparamétrica, así como las imágenes ópticas, cumplirán funciones muy importantes en la imagen oncológica del futuro¹.

En la mayoría de centros oncológicos ya disponen de la PET, una técnica de imagen capaz de obtener de manera no invasiva información completa sobre el metabolismo celular. Esto, unido a la información anatómica proporcionada por la TC, hace de la PET/TC una modalidad de imagen rápida, dos estudios en uno, y completa.

La PET/TC ya se considera una prueba fundamental en la estadificación y reestadificación de enfermedades ya diagnosticadas. Además, ayuda caracterizar lesiones como el NPS, a diferenciar entre resto no tumoral y persistencia tumoral en lesiones ya tratadas, y sirve como guía para la realización de la biopsia. También ha demostrado su importancia en la predicción y valoración de la respuesta al tratamiento, incluso en estadios muy tempranos en el curso del tratamiento como en los linfomas, lo que permite una medicina individualizada. Por último, no se puede obviar su gran utilidad en la detección de tumores ocultos.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses económicos ni de otro tipo relacionados con este artículo.

Agradecimientos

Me gustaría agradecer el esfuerzo tanto de todos mis compañeros de la Unitat PET-IDI del HUB así como de mis excompañeros del Servicio de Medicina Nuclear del HUP La Fe.

Bibliografía

- Vercher-Conejero J, Lee Z, Ros P. Cancer biology: what's important for imaging. En: Luna A, Vilanova JC, Hygino da Cruz LC Jr, Rossi SE, editores. *Functional imaging in oncology*. Berlin: Springer Heidelberg; 2014. p. 3–28.
- Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R, et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med*. 2000;41:1369–79.
- Vercher-Conejero JL, Rubbert C, Kohan AA, Partovi S, O'Donnell JK. Amyloid PET/MRI in the differential diagnosis of dementia. *Clin Nucl Med*. 2014;39:e336–9.
- MUFACE. Guía PET-TC. Protocolo de Prescripción. Madrid 2011 [actualizado el 15 de diciembre de 2015; citado el 15 de diciembre de 2015]. Disponible en: <http://seicat.org/repo/static/public/documentos/guiasClinicas/guiaPET-TCr.pdf>
- Gamez-Cenzano C, Pino-Sorroche F. Standardization and quantification in FDG-PET/CT imaging for staging and restaging of malignant disease. *PET Clin*. 2014;9:117–27.
- Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008–2012. *Neuro Oncol*. 2015;17 Suppl 4:iv1–62.
- Tan H, Chen L, Guan Y, Lin X. Comparison of MRI, F-18 FDG, and 11C-choline PET/CT for their potentials in differentiating brain tumor recurrence from brain tumor necrosis following radiotherapy. *Clin Nucl Med*. 2011;36:978–81.
- Takenaka S, Asano Y, Shinoda J, Nomura Y, Yonezawa S, Miwa K, et al. Comparison of (11)C-methionine, (11)C-choline, and (18)F-fluorodeoxyglucose-PET for distinguishing glioma recurrence from radiation necrosis. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2014;54:280–9.
- Marvaso G, Barone A, Amodio N, Cascini GL, Scotti V, Bianco C. The current status of novel PET radio-pharmaceuticals in radiotherapy treatment planning of glioma. *Curr Pharm Biotechnol*. 2014;14:1099–104.
- Gulyas B, Halldin C. New PET radiopharmaceuticals beyond FDG for brain tumor imaging. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;56:173–90.
- SEOM. Las cifras del cáncer en España: Sociedad Española de Oncología Médica; 2014 [citado el 15 de diciembre]. Disponible en: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_2014.pdf
- Johnson JT, Branstetter B. PET/CT in head and neck oncology: State-of-the-art 2013. *Laryngoscope*. 2014;124:913–5.
- Partovi S, Kohan A, Vercher-Conejero JL, Rubbert C, Margevicius S, Schluchter MD, et al. Qualitative and quantitative performance of (1)(8)F-FDG-PET/MRI versus (1)(8)F-FDG-PET/CT in patients with head and neck cancer. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35:1970–5.
- Min M, Lee MT, Lin P, Holloway L, Wijesekera D, Gooneratne D, et al. Assessment of serial multi-parametric functional MRI (diffusion-weighted imaging and R2*) with F-FDG-PET in patients with head and neck cancer treated with radiation therapy. *Br J Radiol*. 2015, 20150530.
- Branstetter BIV, Paidisetty S, Blodgett T, Meltzer C. PET-CT of Head and Neck Cancers. En: Shreve P, Townsend DW, editores. *Clinical PET-CT in Radiology*. New York: Springer; 2011. p. 193–207.
- Siddiqui F, Yao M. Application of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of head and neck cancers. *World J Radiol*. 2014;6:238–51.
- Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. Clinical practice. The solitary pulmonary nodule. *N Engl J Med*. 2003;348:2535–42.
- Alvarez Martinez CJ, Bastarrika Aleman G, Disdier Vicente C, Fernandez Villar A, Hernandez Hernandez JR, Maldonado Suarez A, et al. Guideline on management of solitary pulmonary nodule. *Arch Bronconeumol*. 2014;50:285–93.
- Sim Y, Goh Y, Dempsey M, Han S, Poon F. PET–CT Evaluation of solitary pulmonary nodules: correlation with maximum standardized uptake value and pathology. *Lung*. 2013;191:625–32.
- Cronin P, Dwamena BA, Kelly AM, Bernstein SJ, Carlos RC. Solitary pulmonary nodules and masses: a meta-analysis of the diagnostic utility of alternative imaging tests. *Eur Radiol*. 2008;18:1840–56.
- Al-Ameri A, Malhotra P, Thygesen H, Plant PK, Vaidyanathan S, Karthik S, et al. Risk of malignancy in pulmonary nodules: A validation study of four prediction models. *Lung Cancer*. 2015;89:27–30.
- Alpert JB, Lowry CM, Ko JP. Imaging the solitary pulmonary nodule. *Clin Chest Med*. 2015;36:161–78, vii.
- van Gomez Lopez O, Garcia Vicente AM, Hanguero Martinez AF, Jimenez Londono GA, Vega Caicedo CH, Leon Atance P, et al. (18)F-FDG-PET/CT in the assessment of pulmonary solitary nodules: comparison of different analysis methods and risk variables in the prediction of malignancy. *Trans Lung Cancer Res*. 2015;4:228–35.
- Laupacis AP, L; Hodgson, D; Benk, V. Health Technology Assessment of PET (Positron Emission Tomography): A Systematic Review Canada2004 [citado el 15 de diciembre de 2015]. Disponible en: <http://www.ices.on.ca/flip-publication/health-technology-assessment-PET/index.html>
- Rosell Gratacos A, Gines Gibert A, Serra Mitjans M, Gamez Cenzano C. Mediastinic staging of lung cancer in the 21st century: a multidisciplinary challenge. *Med Clin (Barc.)*. 2008;130:415–22.
- Kohan AA, Kolthammer JA, Vercher-Conejero JL, Rubbert C, Partovi S, Jones R, et al. N staging of lung cancer patients with PET/MRI using a three-segment model attenuation correction algorithm: initial experience. *Eur Radiol*. 2013;23:3161–9.
- Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, Siegel BA, Lowe VJ, Lyman GH, et al. Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. *J Nucl Med*. 2008;49:480–508.
- Stone WZ, Wymer DC, Canales BK. Fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography/computed tomography imaging for adrenal masses in patients with lung cancer: review and diagnostic algorithm. *J Endourol*. 2014;28:104–11.

29. Halac M, Ozhan M, Yilmaz Aksoy S, Vatankulu B, Aliyev A, Asa S, et al. The role of FDG-PET/CT in detecting unsuspected and unknown distant metastasis in the initial staging of NSCLC. *Turkish J Med Sci*. 2014;44:1029–40.
30. Roberts KB, Manus MP, Hicks RJ, Rischin D, Wirth A, Wright GM, et al. PET imaging for suspected residual tumour or thoracic recurrence of non-small cell lung cancer after pneumonectomy. *Lung Cancer*. 2005;47:49–57.
31. Novello S, Vavala T, Levra MG, Solitro F, Pelosi E, Veltri A, et al. Early response to chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer assessed by [18F]-fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography and computed tomography. *Clin Lung Cancer*. 2013;14:230–7.
32. Lehman CD, Lee AY, Lee CI. Imaging management of palpable breast abnormalities. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;203:1142–53.
33. Bruening W, Uhl S, Fontanarosa J, Reston J, Treadwell J, Schoelles K. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Noninvasive Diagnostic Tests for Breast Abnormalities: Update of a 2006 Review. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2012.
34. Gaeta CM, Vercher-Conejero JL, Sher AC, Kohan A, Rubbert C, Avril N. Recurrent and metastatic breast cancer PET, PET/CT, PET/MRI: FDG and new biomarkers. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;57:352–66.
35. Vercher-Conejero J, Pelegrí-Martínez L, López-Aznar D, Cózar-Santiago M. Positron Emission Tomography in Breast Cancer. *Diagnostics*. 2015;5:61.
36. Gebhart G, Gamez C, Holmes E, Robles J, Garcia C, Cortes M, et al. 18F-FDG PET/CT for early prediction of response to neoadjuvant lapatinib, trastuzumab, and their combination in HER2-positive breast cancer: results from Neo-ALTTO. *J Nucl Med*. 2013;54:1862–8.
37. Cheng J, Wang Y, Mo M, Bao X, Zhang Y, Liu G, et al. 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT after two cycles of neoadjuvant therapy may predict response in HER2-negative, but not in HER2-positive breast cancer. *Oncotarget*. 2015;6:29388–95.
38. García Vicente AM, Soriano Castrejon A, Pruneda-Gonzalez RE, Fernandez Calvo G, Munoz Sanchez MM, Alvarez Cabellos R, et al. Basal F-FDG PET/CT as a predictive biomarker of tumor response for neoadjuvant therapy in breast cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2016;35:81–7.
39. Michaels AY, Keraliya AR, Tirumani SH, Shinagare AB, Ramaiya NH. Systemic treatment in breast cancer: a primer for radiologists. *Insights Imaging*. 2016;7:131–44.
40. Kurland BF, Muzi M, Peterson LM, Doot RK, Wangerin KA, Man-koff DA, et al. Multicenter clinical trials using 18F-FDG PET to measure early oncology therapy response: Effects of injection-to-acquisition time variability on required sample size. *J Nucl Med*. 2016;57:226–30.
41. Kwee RM, Marcus C, Sheikhbaheei S, Subramaniam RM. PET with Fluorodeoxyglucose F 18/Computed Tomography in the Clinical Management and Patient Outcomes of Esophageal Cancer. *PET Clin*. 2015;10:197–205.
42. Kato H, Miyazaki T, Nakajima M, Takita J, Kimura H, Faried A, et al. Comparison between whole-body positron emission tomography and bone scintigraphy in evaluating bony metastases of esophageal carcinomas. *Anticancer Res*. 2005;25:4439–44.
43. Goense L, van Rossum PS, Reitsma JB, Lam MG, Meijer GJ, van Vulpen M, et al. Diagnostic Performance of (1)(8)F-FDG PET and PET/CT for the Detection of Recurrent Esophageal Cancer After Treatment with Curative Intent: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nucl Med*. 2015;56:995–1002.
44. Kauhanen S, Rinta-Kiikka I, Kempainen J, Gronroos J, Kajander S, Seppanen M, et al. Accuracy of 18F-FDG PET/CT, Multidetector CT, and MR Imaging in the Diagnosis of Pancreatic Cysts: A Prospective Single-Center Study. *J Nucl Med*. 2015;56:1163–8.
45. Brush J, Boyd K, Chappell F, Crawford F, Dozier M, Fenwick E, et al. The value of FDG positron emission tomography/computerised tomography (PET/CT) in pre-operative staging of colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2011;15:1–192, iii-iv.
46. Agarwal A, Marcus C, Xiao J, Nene P, Kachnic LA, Subramaniam RM. FDG PET/CT in the management of colorectal and anal cancers. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;203:1109–19.
47. Ramos E, Valls C, Martínez L, Llado L, Torras J, Ruiz S, et al. Preoperative staging of patients with liver metastases of colorectal carcinoma. Does PET/CT really add something to multidetector CT? *Annals Surg Oncol*. 2011;18:2654–61.
48. Kostakoglu L, Cheson BD. Current role of FDG PET/CT in lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:1004–27.
49. Alvarez Paez AM, Nogueiras Alonso JM, Serena Puig A. 18F-FDG-PET/CT in lymphoma: two decades of experience. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2012;31:340–9.
50. Chen-Liang TH, Martín-Santos T, Jerez A, Senent L, Orero MT, Remigia MJ, et al. The role of bone marrow biopsy and FDG-PET/CT in identifying bone marrow infiltration in the initial diagnosis of high grade non-Hodgkin B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. Accuracy in a multicenter series of 372 patients. *Am J Hematol*. 2015;90:686–90.
51. Cortes-Romera M, Sabate-Llobera A, Mercadal-Vilchez S, Climent-Esteller F, Serrano-Maestro A, Gamez-Cenzano C, et al. Bone marrow evaluation in initial staging of lymphoma: 18F-FDG PET/CT versus bone marrow biopsy. *Clin Nucl Med*. 2014;39:e46–52.
52. Prichard RS, Hill AD, Skehan SJ, O'Higgins NJ. Positron emission tomography for staging and management of malignant melanoma. *Br J Surg*. 2002;89:389–96.
53. Kyrgidis A, Tzellos T, Mocellin S, Apalla Z, Lallas A, Pilati P, et al. Sentinel lymph node biopsy followed by lymph node dissection for localised primary cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;5:Cd010307.
54. Schule SC, Eigentler TK, Garbe C, la Fougere C, Nikolaou K, Pfannenberger C. Influence of F-FDG PET/CT on therapy management in patients with stage III/IV malignant melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:482–8.
55. Singnurkar A, Wang J, Joshua AM, Langer DL, Metser U. 18F-FDG-PET/CT in the staging and management of melanoma: A Prospective Multicenter Ontario PET Registry Study. *Clin Nucl Med*. 2015.
56. Solivetti FM, Desiderio F, Guerrisi A, Bonadies A, Maini CL, Di Filippo S, et al. HF ultrasound vs PET-CT and telethermography in the diagnosis of In-transit metastases from melanoma: a prospective study and review of the literature. *J Exp Clin Cancer Res*. 2014;33:96.
57. Brunetti J. PET/CT in gynecologic malignancies. *Radiol Clin N Am*. 2013;51:895–911.
58. Yuan Y, Gu Z-X, Tao X-F, Liu S-Y. Computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with ovarian cancer: A meta-analysis. *Eur J Radiol*. 81(5):1002–6.
59. Fularz M, Adamiak P, Czepczynski R, Jarzabek-Bielecka G, Rewers A, Kedzia W, et al. Utility of PET/CT in the diagnosis of recurrent ovarian cancer depending on CA 125 serum level. *Nuklearmedizin*. 2015;54:158–62.
60. Rubini G, Altini C, Notaristefano A, Merenda N, Rubini D, Ianora AA, et al. Role of 18F-FDG PET/CT in diagnosing peritoneal carcinomatosis in the restaging of patient with ovarian cancer as compared to contrast enhanced CT and tumor marker Ca-125. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2014;33:22–7.

61. Pan H-S, Lee S-L, Huang L-W, Chen Y-K. Combined positron emission tomography-computed tomography and tumor markers for detecting recurrent ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283:335-41.
62. Choi HJ, Ju W, Myung SK, Kim Y. Diagnostic performance of computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: Meta-analysis. *Cancer Sci*. 2010;101:1471-9.
63. Martinez de Llano SR, Delgado-Bolton RC, Jimenez-Vicioso A, Perez-Castejon MJ, Carreras Delgado JL, Ramos E, et al. [Meta-analysis of the diagnostic performance of ^{18}F -FDG PET in renal cell carcinoma]. *Rev Esp Med Nucl*. 2007;26:19-29.
64. Vasudevan A, Davies RJ, Shannon BA, Cohen RJ. Incidental renal tumours: the frequency of benign lesions and the role of preoperative core biopsy. *BJU Int*. 2006;97:946-9.
65. Alongi P, Picchio M, Zattoni F, Spallino M, Gianolli L, Saladini G, et al. Recurrent renal cell carcinoma: clinical and prognostic value of FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015.
66. Rioja J, Rodriguez-Fraile M, Lima-Favaretto R, Rincon-Mayans A, Penuelas-Sanchez I, Zudaire-Bergera JJ, et al. Role of positron emission tomography in urological oncology. *BJU Int*. 2010;106:1578-93.
67. Stenehjem JS, Kjaerheim K, Rabanal KS, Grimsrud TK. Cancer incidence among 41,000 offshore oil industry workers. *Occup Med*. 2014;64:539-45.
68. Drieskens O, Oyen R, Van Poppel H, Vankan Y, Flamen P, Mortelmans L. FDG-PET for preoperative staging of bladder cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32:1412-7.
69. Chakraborty D, Mittal BR, Kashyap R, Mete UK, Narang V, Das A, et al. Role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in diagnostic evaluation of carcinoma urinary bladder: comparison with computed tomography. *World J Nucl Med*. 2014;13:34-9.
70. Delgado Bolton RC, Mucientes Rasilla J, Perez Castejon MJ, Carreras Delgado JL. Positron emission tomography (PET) and PET-CT in renal, bladder and prostate cancer: update. *Actas Urol Esp*. 2009;33:11-23.
71. Yu CY, Desai B, Ji L, Groshen S, Jadvar H. Comparative performance of PET tracers in biochemical recurrence of prostate cancer: a critical analysis of literature. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;4:580-601.
72. Lutje S, Heskamp S, Cornelissen AS, Poeppel TD, van den Broek SA, Rosenbaum-Krumme S, et al. PSMA Ligands for Radionuclide Imaging and Therapy of Prostate Cancer: Clinical Status. *Theranostics*. 2015;5:1388-401.
73. Mapelli P, Picchio M. Initial prostate cancer diagnosis and disease staging-the role of choline-PET-CT. *Nat Rev Urol*. 2015;12:510-8.
74. Delgado-Bolton RC, Fernandez-Perez C, Gonzalez-Mate A, Carreras JL. Meta-analysis of the performance of ^{18}F -FDG PET in primary tumor detection in unknown primary tumors. *J Nucl Med*. 2003;44:1301-14.
75. Seve P, Billotey C, Broussolle C, Dumontet C, Mackey JR. The role of 2-deoxy-2-[^{18}F]fluoro-D-glucose positron emission tomography in disseminated carcinoma of unknown primary site. *Cancer*. 2007;109:292-9.
76. Kohan AA, Vercher Conejero JL, Gaeta MC, Pelegri Martinez L, Ros PR. [Positron emission tomography/magnetic resonance: Present and future]. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2013;32:167-76.