

FORMACIÓN CONTINUADA

Definición y validación del protocolo de enfermería en la realización de la tomografía por emisión de positrones (PET) con Fluor-18 Fluordesoxiglucosa (^{18}F -FDG) en el paciente oncológico.

G. Pérez Moure, S. López, M. Simó, JR García, M. Soler, F. Lomeña.
CETIR Unitat PET. Esplugues de Llobregat, Barcelona. Spain.
e-mail:gperez@cetir.es

Introducción

La tomografía por emisión de positrones (PET) ha emergido recientemente como una herramienta diagnóstica única de gran utilidad en el manejo de las patologías oncológicas, neuropsiquiátricas y cardíacas.

La PET se basa en la obtención de imágenes tomográficas de la distribución de radiofármacos de vida corta, que tras la administración endovenosa a los pacientes se incorporan a las células, lo que posibilita su detección externa. De esta forma se obtiene información bioquímica y metabólica de los procesos celulares ocurridos dentro de nuestro organismo.

La historia de la PET se remonta a la década de los sesenta, cuando Louis Sokoloff (1), un bioquímico del Instituto Nacional de la Salud de Bethesda (USA) demostró la posibilidad de obtener imágenes del metabolismo de la glucosa en un cerebro de ratón, utilizando autorradiografía con ^{14}C -desoxiglucosa. Su trabajo permitió el desarrollo de la técnica para el estudio in vivo del metabolismo glicídico en humanos, consiguiéndose realizar la primera exploración en el hombre en el año 1978.

Muchos factores han contribuido a la proliferación actual de la PET; aunque inicialmente fue empleada para el estudio del cerebro y en segundo término del corazón, en la actualidad el principal campo de aplicación de la PET es la oncología (2). En neuropsiquiatría se ha descrito el uso de la PET en el estudio de la epilepsia y en las demencias (tipo Alzheimer), sin embargo hoy en día, la aplicación más extendida es la investigación de enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia; en cardiología se utiliza la PET para el estudio de la viabilidad miocárdica; en oncología, por ejemplo, se emplea para el estudio de extensión inicial de enfermedad en el momento del diagnóstico; localizar la recurrencia de patología tumoral; diferenciar entre tejido cicatricial y tumoral y realizar el seguimiento de la terapia (3).

Además se ha realizado una intensa labor científica, que ha repercutido directamente en los avances tecno-

lógicos de los tomógrafos PET y en el desarrollo de nuevos radiofármacos más sensibles y específicos. Finalmente, tanto la comunidad científica como los sistemas nacionales de salud han aceptado a la PET como una herramienta segura, eficaz y costo-efectiva.

La aparición en España en los últimos años de nuevos centros PET y el papel decisivo de esta técnica en la valoración y el seguimiento de los pacientes hace imprescindible la formación especializada del diplomado en enfermería para poder realizar unas técnicas adecuadas y proporcionar unos cuidados con garantías.

La PET requiere de la aplicación de los conocimientos de medicina nuclear y de las técnicas de enfermería por parte del diplomado. Por este motivo y ante el aumento de este tipo de exploraciones, se exige la instauración de registros estandarizados que sigan las directrices de un protocolo de enfermería en la atención de los pacientes que se sometan a este tipo de pruebas diagnósticas en unidades PET.

La idea de presentar este trabajo, en el que hemos intentado plasmar los conocimientos adquiridos y la práctica diaria de los cuidados y técnicas aplicadas para el manejo de estos paciente, nace de la experiencia de haber atendido a más de 2500 pacientes en 4 años en un centro PET dedicado.

Hemos dividido el trabajo en dos partes bien diferenciadas. En una primera, se exponen los fundamentos necesarios para hacer comprensible la técnica de la PET, entre los que podemos incluir los físico-biológicos, la metodología básica y los patrones de distribución normal de los radiofármacos utilizados. En la segunda parte, abordaremos los cuidados de enfermería necesarios para garantizar una óptima atención al paciente durante la realización de la prueba, una correcta ejecución del estudio PET y una obtención de imágenes de buena calidad.

Desarrollo

1. Fundamentos físicos

La PET requiere de la administración previa de un trazador marcado con un isótopo radioactivo emisor de positrones (e^+), que se concentrará en un tejido determinado según sus características físico-químicas. Los positrones emitidos por el isótopo radioactivo interactúan con los electrones (e^-) de los átomos que componen las moléculas tisulares.

La colisión positrón-electrón supone el aniquilamiento de las masas de estas partículas y la aparición de dos fotones de 511 KeV cada uno, que tendrán una única dirección y sentido contrario. Estos fotones serán detectados por fotomultiplicadores opuestos del tomógrafo (fig. 1) que por sistema informático localizarán el lugar de la colisión.

Esta detección "por coincidencia" permite la reconstrucción tomográfica de los órganos en los que se ha distribuido el trazador, tras haber analizado millones de detecciones.

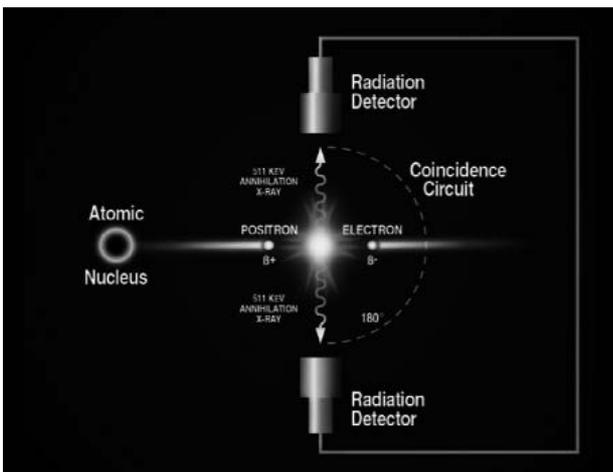


Figura 1.

2. Ciclotrón y trazadores

El ciclotrón (fig 2) es un acelerador de partículas en el que se producen los elementos radioactivos emisores de positrones. Los isótopos radioactivos más empleados en la PET son el ^{11}C (Carbono-11), ^{13}N (Nitrógeno-13), ^{15}O (Oxígeno-15) y ^{18}F (Fluor-18). La técnica de la PET permite marcar fácilmente cualquier sustancia, sustituyendo en su molécula algunos átomos de O, C o N por ^{15}O , ^{11}C o ^{13}N , o halogenándola con ^{18}F . De esta forma podemos utilizar múltiples trazadores para PET como ^{15}O -oxí-

geno, ^{15}O -agua, ^{11}C -timidina, ^{13}N -amonio o ^{18}F -fluorodesoxiglucosa, es decir, sustancias químicas análogas a las que participan en los distintos mecanismos bioquímicos y fisiológicos celulares.

Así pues, la PET es capaz de ofrecer, en imágenes tomográficas, la distribución regional de múltiples sucesos funcionales, no mesurables in vivo y de forma incruenta por ninguna otra técnica.

Los isótopos radioactivos empleados tienen un período de semidesintegración corto, por lo que su uso queda restringido a centros que dispongan de ciclotrón propio y tomógrafo PET, en el caso del ^{15}O , ^{13}N y ^{11}C , mientras que los trazadores marcados con ^{18}F pueden ser distribuidos a otros centros no distantes que dispongan sólo del tomógrafo PET.



Figura 2.

La capacidad potencialmente ilimitada de producir un radiofármaco a partir de cualquier sustrato metabólico proporciona a la PET inmensas posibilidades en el campo del diagnóstico y la investigación, tanto en humanos como en animales, con la utilización del microPET.

Actualmente los radiofármacos disponibles (Tabla 1) permiten obtener imágenes y cuantificar parámetros fisiológicos en el tejido tumoral (5,6) como son el metabolismo glicídico (7,8) y proteico (9,10,11,12), la perfusión (13,14), la hipoxia tumoral (15), la expresión antigénica (16), génica y de receptores de membrana hormonales (17,18), la cinética de los citostáticos y la permeabilidad de la barrera hematoencefálica en los tumores cerebrales (19). Los avances de la radiofarmacia permitirán la incorporación a la práctica clínica de nuevos trazadores con distintas características biológicas, que sean más sensibles y específicos en la detección de los diferentes tumores.

RADIOFÁRMACOS UTILIZADOS EN PET

ALTERACIÓN: aumento de	RADIOFÁRMACO-S
Utilización de la glucosa	¹⁸ F FDG, ¹¹ C-glucosa
Transporte de aminoácidos, síntesis de proteínas	¹¹ C-metionina, ¹¹ C-ACBC, ¹¹ C-tirosina, ¹⁸ F-tirosina, ¹¹ C-glutamato, ¹³ N-glutamato, ¹¹ C-Glutamina, ¹¹ C-aspartato, ¹⁸ F-dopa, ¹⁸ F-fluoroprolina
Síntesis de ADN	¹¹ C-timidina, ¹⁸ F-fluorodesoxiuridina
Flujo sanguíneo	¹⁵ O-H ₂ O, ⁶² Cu-PTSM, ¹⁵ O-CO ₂ , ¹³ NH ₃
Hipoxia de las células tumorales	¹⁸ F-fluoromisonidazol
Permeabilidad de la barrera hemato-encefálica	¹¹ C- ácido aminoisobutírico, ⁶⁸ Ga-EDTA, ⁸² Rb
Retención de agentes quimioterápicos	⁵⁻¹⁸ F-fluorouracilo, ¹³ N-cisplatino, ¹¹ C-tezolomida
Metabolismo de poliaminas	¹¹ C-putrescina
Receptores de membrana hormonales	¹⁸ F-fluoroestradiol
Densidad de antígenos	¹⁸ F- anticuerpos monoclonales antitumorales

F: flúor; FDG: flúordesoxiglucosa; C: carbono; ACBC: 1-aminocyclobutanecarboxylic acid; O: oxígeno; Cu: cobre; PTSM: pyruvaldehyde-bisN4-methylthiosemicarbazone; Ga: galio; Rb: rubidio; N: nitrógeno; EDTA: ethylenediaminetetraacetic acid.

Tabla 1.

3. Tomógrafos PET

Los tomógrafos PET se basan en la detección simultánea de los pares de fotones opuestos, que se han producido en los aniquilamientos positrón-electrón. Para ello, deben disponer de detectores opuestos. Los detectores son paquetes de cristales de centelleo, principalmente de Germanato de Bismuto (BGO), que están conectados a varios fotomultiplicadores.

Existen varias configuraciones de los tomógrafos PET comerciales, aunque la más generalizada en los de última generación es la de multicristales en anillo (fig 3), en la que los detectores se colocan cubriendo toda la circunferencia de un anillo. Un tomógrafo PET puede disponer según el modelo comercial entre 6-32 anillos y 750-18500 cristales. El diámetro de los anillos (58-60 cms) permite introducir en el sistema detector cualquier parte del cuerpo.

Los impulsos recibidos en los fotomultiplicadores se digitalizan y el ordenador del tomógrafo acepta solamente las coincidencias que se producen en los distintos pares opuestos de detectores, para finalmente reconstruir las imágenes tomográficas por retroproyección filtrada o por métodos iterativos, obteniendo de esta forma imágenes en los 3 planos del espacio.

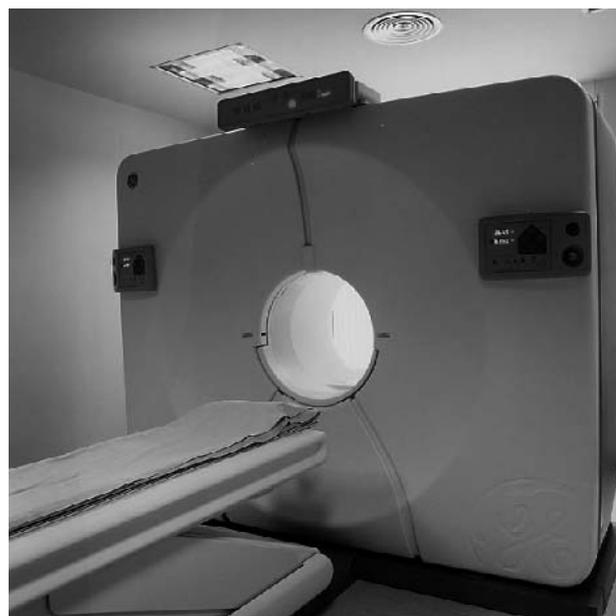


Figura 3.

4. Fundamentos biológicos: Metabolismo tumoral

Durante el proceso de transformación de tejido normal a cancerígeno, la célula es sometida a unas ligeras alteraciones genéticas y a unos cambios esenciales del metabolismo (20). En concreto, hay un gran consumo energético de glucosa, para asegurar la síntesis proteica necesaria para el funcionamiento de la célula y para permitir la rápida replicación del ADN.

Las células malignas se dividen siguiendo los mismos procedimientos que las normales, por lo que el cáncer no sólo debe ser considerado como un crecimiento celular anormal sino más bien como una anomalía en la regulación de dicho crecimiento. Pronto se reconoció que estos cambios podrían ser las bases para que la PET resultara eficaz para detectar tejido cancerígeno, ya que la captación del radiofármaco por la célula tumoral sería relativamente más alta que en los tejidos circundantes, llegándose a utilizar radiotrazadores de la glicólisis, de la síntesis de ADN y del transporte de aminoácidos (21).

La mayoría de los tejidos, especialmente en condiciones anaeróbicas, dependen de la glicólisis para la reserva energética, pero Warburg (22,23,24) descubrió que las células cancerígenas presentaban un alto índice de glicólisis aeróbica (degradación de glucosa a ácido láctico en presencia de oxígeno). Este descubrimiento se relacionó posteriormente con el incremento, por un lado, de la cantidad de transportadores de membrana de la glucosa (25) y, por otro en la actividad de las principales enzimas que controlan las vías glicolíticas (26).

5. Fluordesoxiglucosa (^{18}F -FDG)

El radiofármaco más utilizado en la PET para las aplicaciones oncológicas es la 2- ^{18}F fluoro-2-desoxi-D-glucosa (Fig 4), un análogo de la glucosa, en la que se ha sustituido el grupo hidroxilo del Carbono 2 por un átomo de ^{18}F .

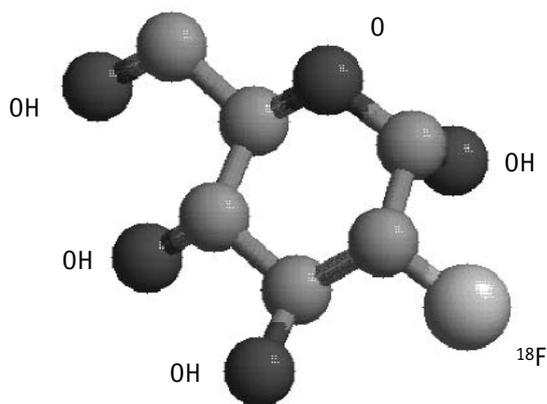


Figura 4.

El gran incremento en la utilización clínica de la ^{18}F -FDG se debe en parte a su elevada aplicabilidad para el estudio de un gran número de tumores y a su mayor disponibilidad, ya que su período de semidesintegración (110 minutos) permite su transporte a instalaciones alejadas del lugar de su producción (ciclotrón), mientras que esto no es posible con otros radiofármacos de uso clínico como la ^{11}C -metionina o el ^{15}O -agua cuyos períodos de semidesin-

tegración son mucho más cortos, por lo que las exploraciones requieren ser realizadas en los centros PET que dispongan de ciclotrón.

La ^{18}F -FDG permite obtener imágenes y cuantificar uno de los parámetros fisiológicos más interesantes en la célula tumoral como es el metabolismo glicolítico. Tras su administración por vía intravenosa, la ^{18}F -FDG se distribuye por el sistema circulatorio y se incorpora a las células tumorales por los mismos mecanismos de transporte que la glucosa "normal": los transportadores sodio-glucosa a través de un gradiente de concentración y los transportadores específicos de membrana (glucose transporter, GLUT), que permiten el paso de glucosa mediante transferencia pasiva y difusión facilitada.

En el interior de la célula, mediante la acción de la hexoquinasa, la ^{18}F -FDG se fosforila a ^{18}F -FDG-6-fosfato, que a diferencia de la glucosa, no puede ser metabolizado por las vías de la glicólisis o de la síntesis de glucógeno (fig 5). Además, la enzima que cataliza el paso inverso a la hexoquinasa, la glucosa-6-fosfatasa, se encuentra en muy baja concentración en la mayoría de los tejidos, en especial en los neoplásicos (27). Por estas razones, se puede afirmar que la ^{18}F -FDG sufre un «atrapamiento metabólico en la célula» que posibilita su posterior detección.

Por otra parte, las células tumorales presentan respecto a las células normales, una serie de factores que condicionan la gran capacidad para la detección de las células tumorales a través de la ^{18}F -FDG:

- Una elevada tasa de glicólisis (28).
- Un mayor número de transportadores de membrana para la glucosa (GLUT) secundario a una activación de los genes que los codifican (29).
- Una hiperactividad de algunas de las enzimas como la hexoquinasa (30).

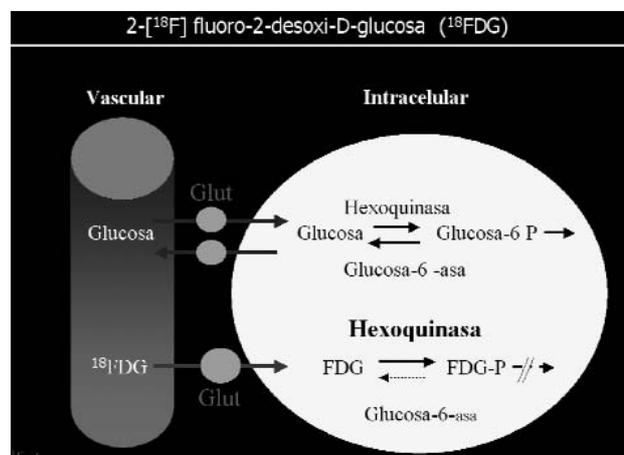


Figura 5. Modelo tricompartmental de la ^{18}F -FDG

La captación de ^{18}F -FDG varía mucho según la histología de cada tumor; sin embargo, una captación elevada se asocia generalmente a una mayor expresión de las proteínas transportadoras de membrana (GLUT), a una mayor actividad de la hexoquinasa y a la existencia de un gran número de células viables, factores propios de un alto grado histológico. La expresión de las GLUT es mayor en las células tumorales que en las células normales de esos mismos órganos, siendo máxima en el cáncer de pulmón, lo que facilita su detección, y mínima en los tumores de células renales.

La hexoquinasa es una enzima que cataliza el primer paso en la degradación de glucosa mediante su fosforilación en el Carbono en posición seis. En modelos experimentales se ha demostrado una sobreexpresión de hasta 5 veces cuando la célula sufre la transformación neoplásica (31), siendo este incremento directamente proporcional al grado de malignidad tisular.

Existen numerosas publicaciones sobre la utilidad de la ^{18}F -FDG para el diagnóstico de los diferentes tumores (8,32-33-34), y se ha descrito una clara correlación entre el grado histológico de malignidad y la captación de ^{18}F -FDG en algunos de ellos, como son los gliomas (35,36), los linfomas (37) y los sarcomas (38). Así, en general los tumores de alto grado presentan una elevada captación de ^{18}F -FDG y en los de bajo grado existe una pobre captación.

También hay que tener en cuenta que no todos los focos patológicos son de origen canceroso y puede haber lesiones tumorales que no capten ^{18}F -FDG. La hipercaptación de ^{18}F -FDG no es específica de los tejidos tumorales.

Algunos procesos inflamatorios y/o infecciosos puede ser visualizados probablemente con relación a la acumulación del trazador en los macrófagos y en el tejido de granulación (39), como por ejemplo procesos tipo sarcoidosis (40), los abscesos (41) y hematomas intracerebrales (42).

Dentro de las causas de la ausencia de visualización de las lesiones malignas se ha descrito la existencia de niveles elevados de glucosa endógena que compite con la ^{18}F -FDG en su incorporación celular, el pequeño tamaño (inferior a límite de resolución de los sistemas detectores), la composición (mucinoso, necrótico, quístico), las características celulares de tumor (muy diferenciados, bajo grado, crecimiento lento) y la localización (periférica por el efecto parcial de volumen, cortical de actividad similar a la sustancia gris cerebral normal).

Todas estas consideraciones anteriormente expuestas van a determinar la captación tumoral de ^{18}F -FDG, sus aplicaciones clínicas y sus limitaciones.

6. Distribución fisiológica y no tumoral de la ^{18}F -FDG

El órgano que predominantemente capta más ^{18}F -FDG es el cerebro (fig 6) localizándose preferentemente en la sustancia gris, donde la glucosa supone el principal sustrato metabólico, y también en el cerebelo, los ganglios basales y los tálamos.

Se puede observar captación en los grupos de músculos oculomotores, siendo generalmente simétricos y de menor intensidad que la captación cerebral.

Otro depósito fisiológico es el de los músculos de la masticación y de la fonación, por lo que será importante que en los pacientes con tumores otorrinolaringológicos se evite la realización de actividades que requieran de la utilización de estos músculos, tales como hablar o masticar chicle durante el período de incorporación de la ^{18}F -FDG.

También se han descrito captaciones en el área lingual y sublingual relacionado con la secreción de saliva por las glándulas salivares (Fig 7).

Podemos encontrar depósitos del radiotrazador en la glándula tiroides como una variante de la normalidad, pero con captación simétrica, difusa y bilateral, o en casos de patología benigna como la tiroiditis y la enfermedad de Graves-Basedow.

La principal fuente energética del músculo cardíaco son los ácidos grasos libres, aunque en estado de ayunas, donde la disponibilidad de éstos es muy variable y puede llegar a ser escasa, el sustrato utilizado es la glucosa, por lo que dependiendo del metabolismo cardíaco individual de cada persona y del período de ayuno realizado, la captación de ^{18}F -FDG en el corazón será muy variable (fig 8).

Los pulmones muestran una captación débil y homogénea en ambos parénquimas, siendo fácil identificar posibles depósitos hipercaptantes.

El mediastino presenta una captación ligera e irregular debido al fondo vascular de los grandes vasos, entre los que podemos visualizar la aorta en pacientes de edad avanzada debido a la arteritis (fig 9).

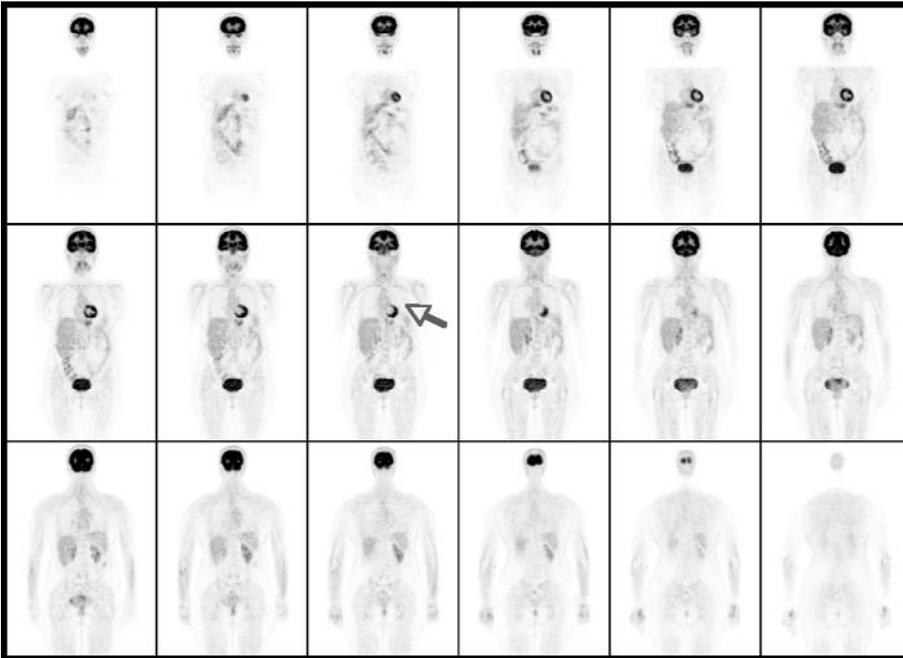


Figura 6. Captación cerebral fisiológica de ^{18}F -FDG. Cortes coronales de cuerpo entero



Figura 7. Captación de ^{18}F -FDG en glándulas salivares (1) y tiroides (2)

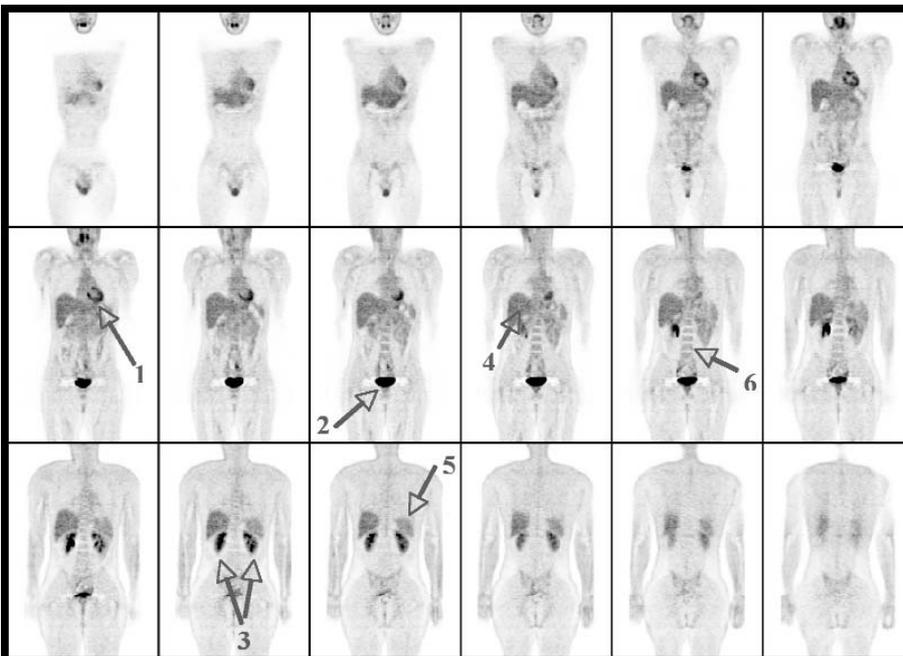


Figura 8. Depósito de ^{18}F -FDG en el músculo cardíaco (1), vejiga urinaria (2), ambos riñones (3), hígado (4), bazo (5) y médula ósea (6)

También podemos encontrar captación en el timo, sobretodo en pacientes adolescentes y en pacientes jóvenes después de recibir tratamientos con quimioterapia (fig 10).

Es posible observar captación en el esófago en casos de esofagitis que se identifica por la característica morfología lineal del depósito de ¹⁸F-FDG en mediastino posterior (Fig 10).

La pared gástrica (fig 11) puede mostrar una moderada captación, localizada en región epigástrica, por debajo del músculo cardíaco, siendo muy variable dependiendo de cada individuo.

Otro órgano del aparato digestivo que puede acumular ¹⁸F-FDG es el intestino, relacionado con la captación del radiotrazador en el tejido linfóide y muscular de las paredes del intestino, siendo normalmente la captación mayor en el grueso (fig 11) que en el delgado. En pacientes con colostomía reciente, podemos encontrar depósitos alrededor del estoma fácilmente identificables por su situación superficial en el abdomen, causada por la reacción inflamatoria cutánea postquirúrgica. Tanto el hígado como el bazo presentan una captación discretamente heterogénea (fig 8).

En el riñón, a diferencia de la glucosa, la ¹⁸F-FDG no es reabsorbida en el túbulo contorneado proximal, sino que es excretada a la vía urinaria acumulándose en la vejiga (fig 8). Es posible visualizar acumulaciones en los uréteres (fig 12) en aquellos pacientes con cierto grado de obstrucción. También puede aparecer una acumulación intensa de ¹⁸F-FDG en el útero relacionado con el ciclo menstrual, sobretodo en los primeros días del período. La médula ósea presenta una leve captación (fig 8) que permite distinguir los límites del propios del hueso, especialmente en el esqueleto axial. La captación muscular durante la incorporación del radiofármaco provoca la aparición de depósitos en los paquetes musculares cervicales, paraespinales y trapecios, por lo que se procurará que el paciente permanezca en una posición confortable durante la fase de reposo, valorándose incluso la administración de mio-relajantes musculares (fig 13).

7. La imagen patológica tumoral

7.1 Benignidad / Malignidad del nódulo pulmonar solitario (NPS)

El nódulo pulmonar solitario (NPS) suele ser detectado por radiografía simple de tórax. La incidencia de los

NPS es muy alta: 130.000 nuevos casos por año en USA (o 52 casos por 100.000 habitantes).

A pesar del progreso de las pruebas de diagnóstico por la imagen, en particular el de la tomografía axial computerizada (TAC), existen algunos criterios que ayudan a diferenciar la malignidad o benignidad de los NPS(43). Los criterios de benignidad generalmente aceptados son:

1. Detección de un patrón benigno de calcificación (central, difusa o en palomita de maíz).
2. Estabilidad del crecimiento del NPS en 2 años.
3. Probabilidad baja de malignidad, con relación a la edad del paciente, sobretodo si la exposición al tabaco ha sido mínima.

A menudo el manejo clínico de estos pacientes es complicado, ya que se debe elegir entre permanecer a la espera, con el riesgo potencial de que el NPS sea maligno o practicar métodos diagnósticos invasivos, tales como la Punción Aspiración por Aguja Fina (PAAF), la toracotomía y la fibrobroncoscopia, incluso adoptar medidas terapéuticas que conllevan un considerable riesgo de morbilidad y mortalidad, incluso en aquellos pacientes con NPS benignos.

Se estima que entre el 50% y el 60% de los NPS son benignos (44). Además, y a pesar de los avances de los métodos de imagen morfológicos, el número de NPS benignos que son resecados es alto (20-40%), por lo que un número considerable de pacientes son sometidos innecesariamente a complicaciones peri y postquirúrgicas (45).

La caracterización de NPS con imágenes de la TAC no concluyentes fue una de las primeras aplicaciones utilizada en la PET con ¹⁸F-FDG, y que a lo largo del tiempo ha sido ampliamente estudiada (46-49, 50-56).

El uso de la PET con ¹⁸F-FDG para la caracterización del NPS podría significar la reducción de un gran número de complicaciones en el manejo clínico de este tipo de pacientes (53).

7.2 Cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón es uno de los cánceres más prevalentes en los países desarrollados y es la primera causa de muerte por cáncer tanto en hombres como en mujeres.

El principal factor pronóstico de los pacientes con

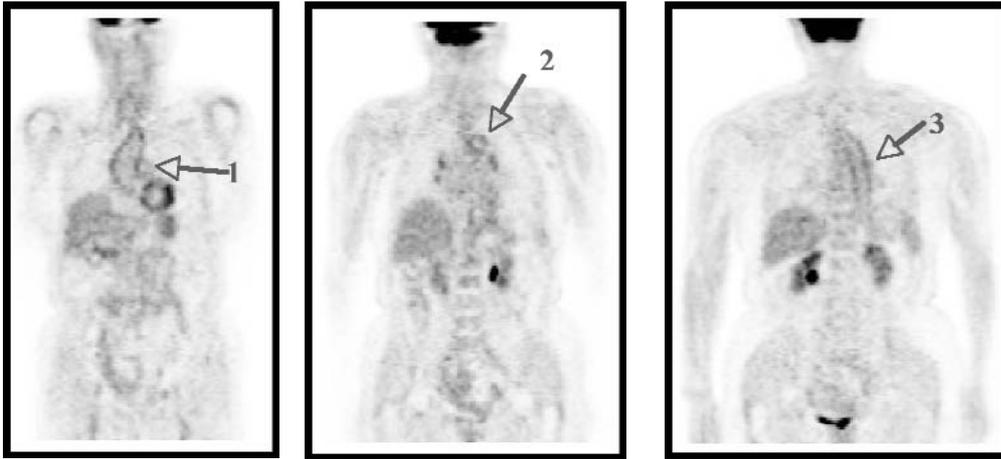


Figura 9. Captación de ^{18}F -FDG en cayado aórtico (1), botón aórtico (2) y aorta descendente (3)

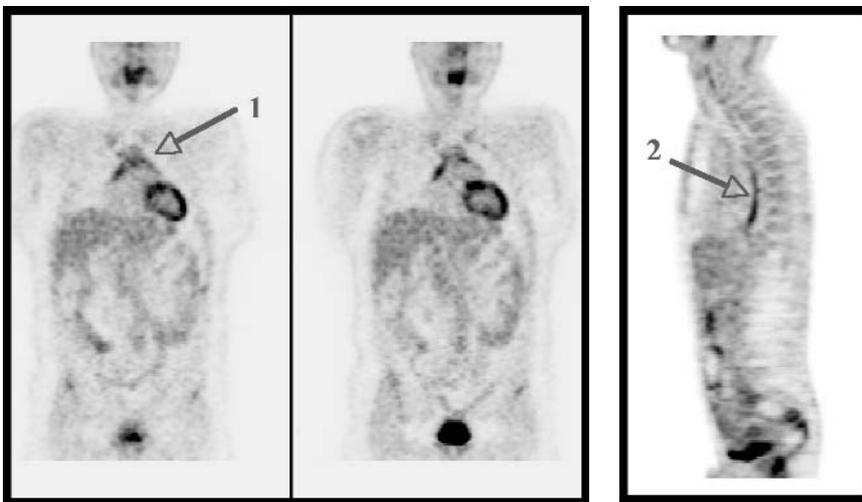


Figura 10. Depósito de ^{18}F -FDG en glándula tímica (1) y en esófago (2)

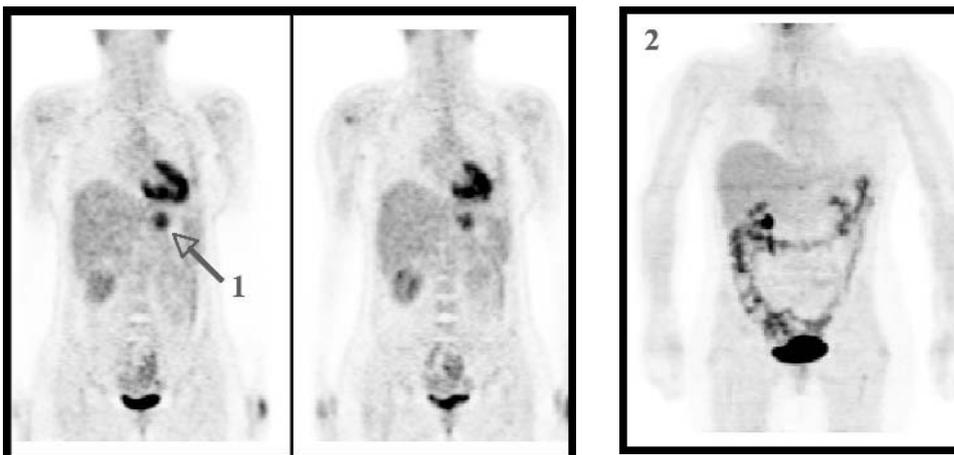


Figura 11. Depósito de ^{18}F -FDG en estómago (1) y en (2)

cáncer de pulmón es la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico inicial, lo que condiciona a su vez la actitud terapéutica.

La TAC es la técnica empleada para la estadificación de estos pacientes, aportando una valiosa información sobre el tamaño de la lesión primaria y su invasividad local. En la estadificación ganglionar del mediastino su efectividad disminuye, ya que el tamaño anatómico no puede siempre relacionarse con la presencia o ausencia de tumor, así se han encontrado que hasta un 40 % de los ganglios mediastínicos extirpados con un tamaño entre 2-4 cm y que eran considerados como metastásicos, no contenían enfermedad (57).

Los datos disponibles en la literatura revelan que la PET con ¹⁸F-FDG es considerablemente más exacta que la TAC para la estadificación del mediastino (58), además es una técnica que permite el rastreo de cuerpo completo, contribuyendo a la estadificación global y la detección de enfermedad a distancia. Por otro lado puede ser útil en la valoración de sospecha de recidiva y el seguimiento de la terapia (59,60,61).

7.3 Cáncer colorrectal

El cáncer de colon es la segunda causa de muerte por cáncer en los países industrializados tras el de pulmón. Se estima que alrededor de 129.000 nuevos casos de cáncer de colon son diagnosticados cada año en USA, mientras que otros 56.000 mueren anualmente de esta enfermedad. Sin embargo de 1991 a 1995, la incidencia de esta neoplasia en Estados Unidos y Europa ha descendido tanto en hombres (-10.3%) como en mujeres (-4.9%), tendencia que ya se inició a mediados de los años ochenta (62).

Los cambios actuales de incidencia y mortalidad de esta enfermedad podrían estar relacionados con las mejoras del hábito alimenticio y con los nuevos métodos diagnósticos y terapéuticos.

Sin embargo, en España este patrón favorable de reducción de la mortalidad, no era todavía manifiesto a mediados de los noventa. Las tendencias más recientes muestran una cierta estabilización de la enfermedad, con tasas de incidencia de 18.47 casos por 100.000 habitantes año en hombres y 11.07 casos en mujeres (63).

Las técnicas convencionales de imagen, como la TAC, la ecografía y la resonancia magnética (RNM), juegan un papel fundamental en el estudio de extensión ini-

cial de la enfermedad colorrectal.

Sin embargo, tanto la TAC como la RNM muestran una baja exactitud diagnóstica en la valoración de la infiltración tumoral ganglionar y en la detección de diseminación abdominal extrahepática. En consecuencia, deberemos esperar al acto quirúrgico y al resultado anatomopatológico para conocer con exactitud la extensión real de la enfermedad. La utilización de la ecografía intraoperatoria parece ser prometedora en la valoración de la afectación metastásica hepática no reconocida inicialmente.

Alrededor de un 70% de los pacientes diagnosticados de carcinoma colorrectal puede realizarse un tratamiento curativo mediante la resección quirúrgica del tumor primario. Sin embargo, un tercio de todos ellos desarrollará una recurrencia tumoral de su enfermedad, en su gran mayoría en los dos primeros años desde la intervención.

La monitorización de estos pacientes tras la cirugía se basa en que la detección precoz de la recurrencia revela un mayor número de pacientes candidatos a resección curativa y en consecuencia en un aumento de la supervivencia global.

El protocolo de seguimiento de los pacientes con cáncer colorrectal consiste en realizar periódicamente una determinación de los niveles séricos de antígeno carcinoembrionario (CEA) y en la realización de exploraciones endoscópicas y de técnicas de imagen (radiografía de tórax, ecografía, TAC abdominal). En la neoplasia de recto se añaden la ecografía endorrectal y la TAC pélvica. La periodicidad de estas exploraciones depende de los diferentes grupos de trabajo, si bien esta decrece a partir del quinto año después del diagnóstico inicial.

Numerosos trabajos han demostrado la utilidad de la PET en la valoración de la recurrencia tumoral del cáncer colorrectal (64); la localización y extensión de la enfermedad recurrente tumoral, sospechada por la elevación sérica del antígeno carcinoembrionario (CEA) (65) y la caracterización de malignidad de lesiones indeterminadas o sospechosas visualizadas por otras técnicas de imagen.

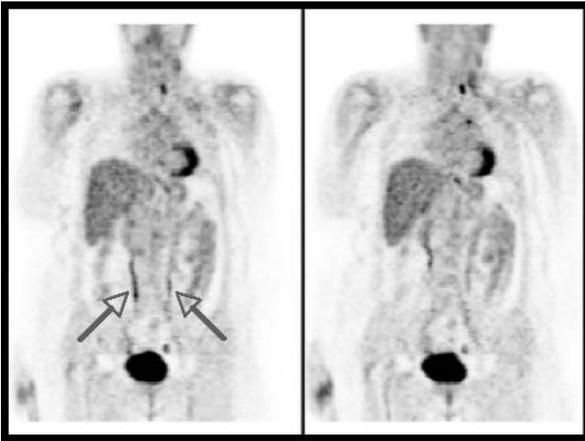


Figura 12. Acumulación de ^{18}F -FDG en ambos uréteres

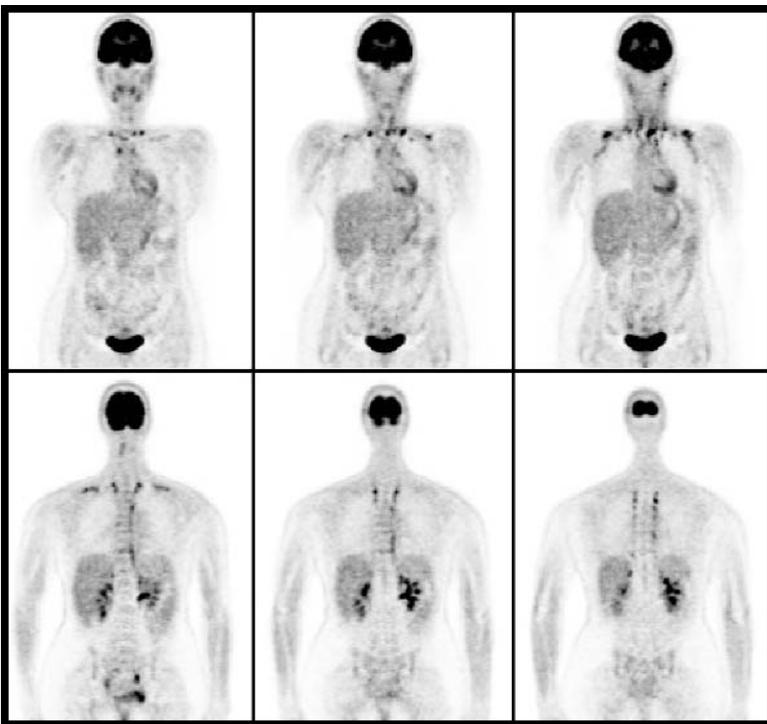


Figura 13. Depósitos de ^{18}F -FDG en grupos musculares de columna cervicodorsal, paraespi-
nales y trapecios.

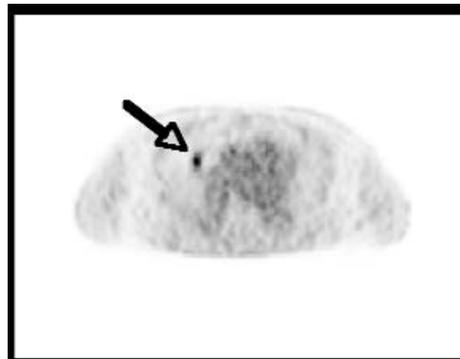


Figura 14. Cortes axiales de TAC y PET. Depósito de ^{18}F -FDG sugestivo de malignidad que coincide con el NPS radiológico.

7.4 Linfoma

Los linfomas son neoplasias del sistema linfoide que afectan principalmente a los ganglios linfáticos y que constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades definidas por aspectos morfológicos, inmunofenotípicos y genotípicos.

Aunque existen varias clasificaciones de los linfomas, quizás las más utilizadas son las que dividen los linfomas en: Enfermedad de Hodgkin (EH) y Linfoma no Hodgkin (LNH); o la que los clasifica según su grado de malignidad en: linfomas de alto, medio y bajo grado de malignidad.

El tratamiento se basa en radioterapia (Rt), con o sin quimioterapia (Qt) adyuvante, dependiendo de si la enfermedad se encuentra limitada a uno o más territorios ganglionares y confinada en un sólo lado del diafragma. En casos de enfermedad avanzada (afectación ganglionar a ambos lados del diafragma o extraganglionar extensa) el tratamiento se basa en la poliquimioterapia.

La PET ha demostrado utilidad para la estadificación (66), la detección de recidivas y la valoración de la enfermedad residual (67) después del tratamiento de los pacientes con Enfermedad de Hodgkin (EH) y Linfoma no Hodgkin (LNH), así como para la monitorización de la terapia (69).

La PET aporta una información metabólica del comportamiento molecular o biológico de la enfermedad, similar al de la gammagrafía con ⁶⁷Galio, pero con una mayor sensibilidad y especialmente con una mejor resolución, que permite detectar lesiones de menos de 1 cm de diámetro.

La información funcional de la PET es además más precisa que la de la TAC (68), ya que los cambios metabólicos suelen preceder a los cambios estructurales detectados por la TAC.

7.5 Melanoma

El Melanoma Maligno (MM) es un tumor agresivo que se caracteriza por ser una de las neoplasias que presenta un mayor grado de captación de ¹⁸F-FDG. La lesión primaria puede metastatizar por vía linfática o hematogena a cualquier parte del organismo. Entre un 20 y 40% de los pacientes con lesiones localizadas tendrán metástasis linfáticas en el momento de la cirugía, de forma que la detección precoz del MM y su resección quirúrgi-

ca es decisiva para aumentar la supervivencia.

Actualmente se está utilizando la PET con ⁶⁷F-FDG en la estadificación inicial con índices de Breslow de riesgo, el diagnóstico de recidiva y en la re-estadificación post-recidiva del melanoma maligno.

7.6 Cáncer de mama

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en el sexo femenino y la segunda causa de mortalidad por cáncer en las mujeres. Se estima que 15.000 nuevos casos de cáncer de mama son diagnosticados anualmente en nuestro país (70). Sin embargo el centro nacional de estadística de USA, ha demostrado que la tasa de mortalidad por esta neoplasia está actualmente decreciendo a un ritmo de un 1% al año. Este descenso de mortalidad podría obedecer a la mejora de las técnicas diagnósticas y terapéuticas, y particularmente a la introducción de la mamografía como técnica de screening poblacional.

Hoy en día se está utilizando la PET en el estudio de extensión inicial del cáncer de mama, tanto en la localización de tumor primario como en la diseminación linfática, ya sea axilar o en cadena mamaria interna; en la sospecha de recidiva y re-estadificación de la enfermedad y en la valoración de la respuesta al tratamiento.

7.7 Cáncer de cabeza / cuello

Los tumores extracraneales de cabeza y cuello constituyen aproximadamente el 5% de todas las neoplasias, afectan predominantemente al sexo masculino y tienen su incidencia máxima en la quinta y sexta décadas de la vida (71). El 60% de los pacientes tienen adenopatías palpables en el momento de diagnóstico, aunque sólo el 40% son adenopatías metastásicas.

Además, la supervivencia a 5 años es mayor del 50% en ausencia de adenopatías metastásicas pero se reduce a 30% si hay infiltración ganglionar (72). En primer lugar, hay que tener en cuenta que el metabolismo elevado de las estructuras de la cabeza y el cuello conlleva una dificultad específica en la interpretación de los estudios realizados a este nivel, siendo imprescindible un buen conocimiento del patrón de distribución normal de ¹⁸F-FDG en cabeza y cuello.

En los diferentes trabajos publicados se ha constatado la superioridad de la PET con ¹⁸F-FDG frente a otras técnicas convencionales para el diagnóstico de tumor primario y la estadificación ganglionar (73). Otra aplica-

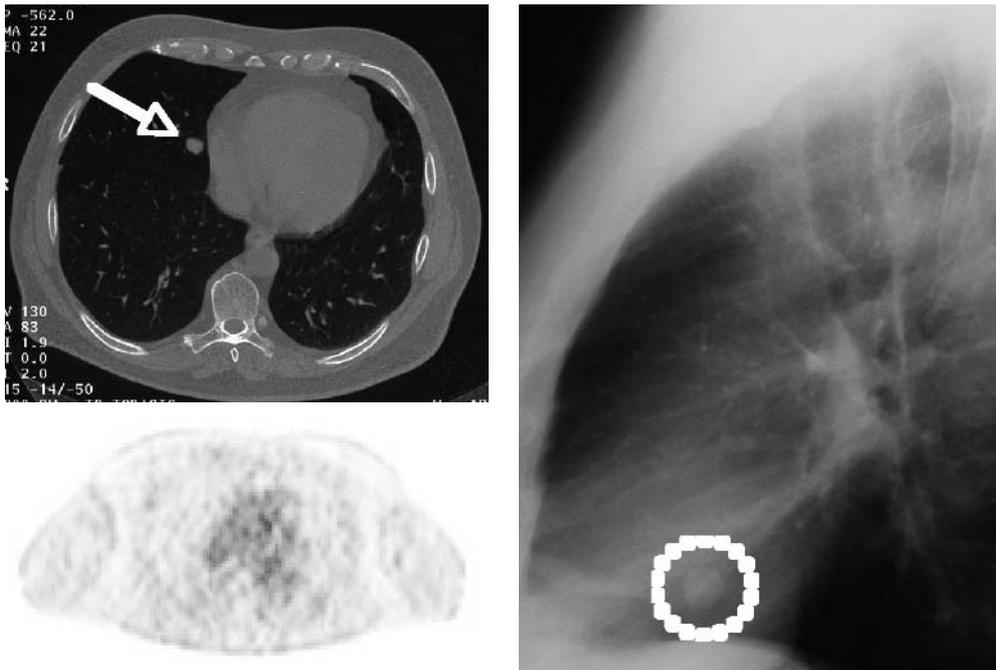


Figura 15. Cortes axiales de TAC, PET e imagen lateral de tórax de Rx. La imagen PET no muestra hiper captaciones del radiotrazador que coincidan con el NPS detectado por RX y TAC. NPS sugestivo de benignidad.

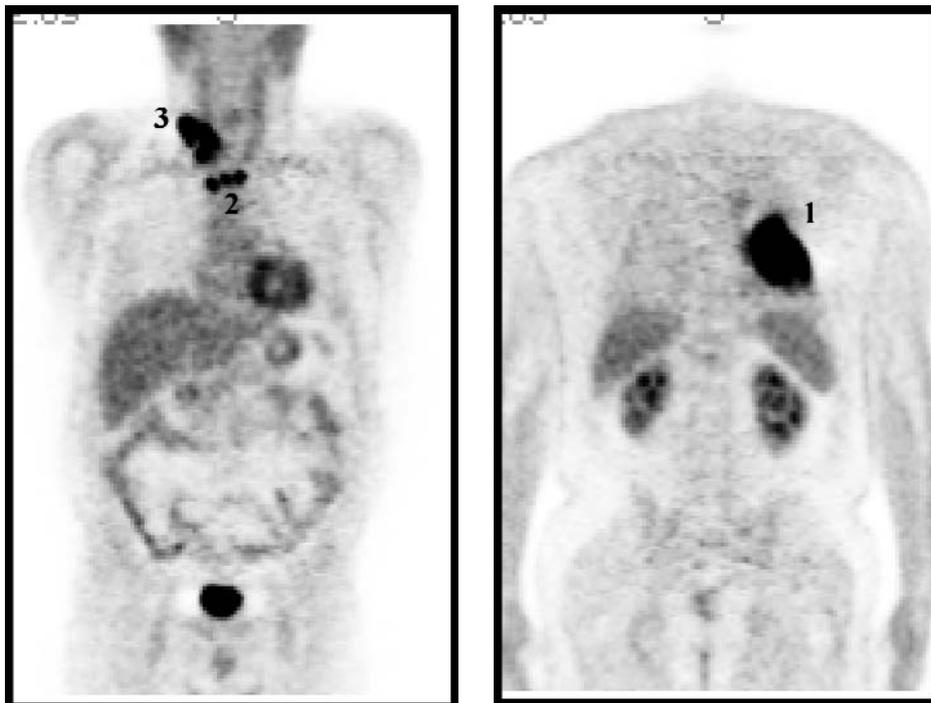


Figura 16. Varón de 63 años afecto de carcinoma de pulmón no microcítico. Las imágenes PET muestran un gran depósito de ^{18}F -FDG en el pulmón izquierdo (1), adenopatías mediastínicas altas (2) y mazacote adenopático supraclavicular derecho (3).

ción clínica fundamental es la detección de enfermedad residual o recidiva en los pacientes que han recibido tratamiento, en los que distorsión de planos tisulares y la atrofia de estructuras adyacentes dificulta el diagnóstico diferencial entre recidiva versus fibrosis cicatricial (74). En estos casos la PET detecta de forma muy precoz focos de enfermedad residual al demostrar un aumento del metabolismo glicolítico del tejido tumoral y diferenciarlo del tejido cicatricial, cuyo consumo de glucosa está disminuido (75).

Sin embargo, para obtener un buen rendimiento diagnóstico es necesario retrasar suficientemente la exploración del final del tratamiento para evitar falsos diagnósticos positivos debidos a cambios inflamatorios secundarios a la radioterapia (76). También se ha utilizado la PET para estudiar la respuesta tumoral a la quimioterapia, observando que el descenso del metabolismo glicolítico es paralelo a la respuesta clínica en este tipo de tumores (77,78).

7.8 Otros tumores

Otras indicaciones de la PET con ^{18}F -FDG son: cáncer de tiroides, tumores cerebrales, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer de esófago y cáncer de ovario.

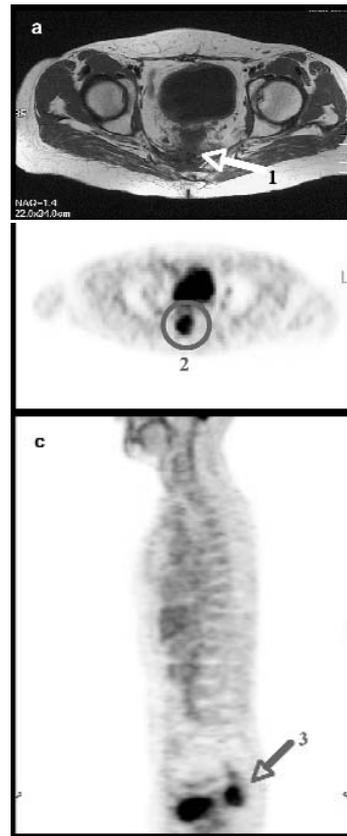


Figura 17. Paciente con sospecha de recidiva de una neoplasia rectal.

a. Aumento de la trabeculación grasa en región rectal por RMN (1).

b,c. Intenso depósito patológico de ^{18}F -FDG en región presacra, sugestivo de recidiva local de enfermedad (2,3).

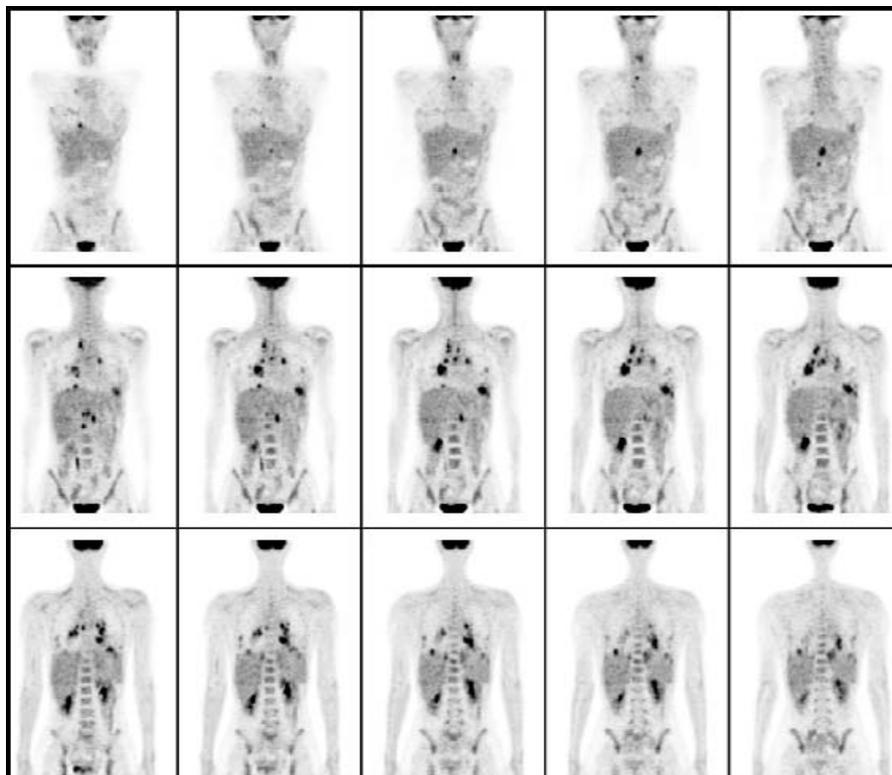


Figura 18. Mujer de 20 años con Linfoma Hodgkin. Las cortes coronales muestran múltiples depósitos de ^{18}F -FDG en ambos pulmones y mediastino.

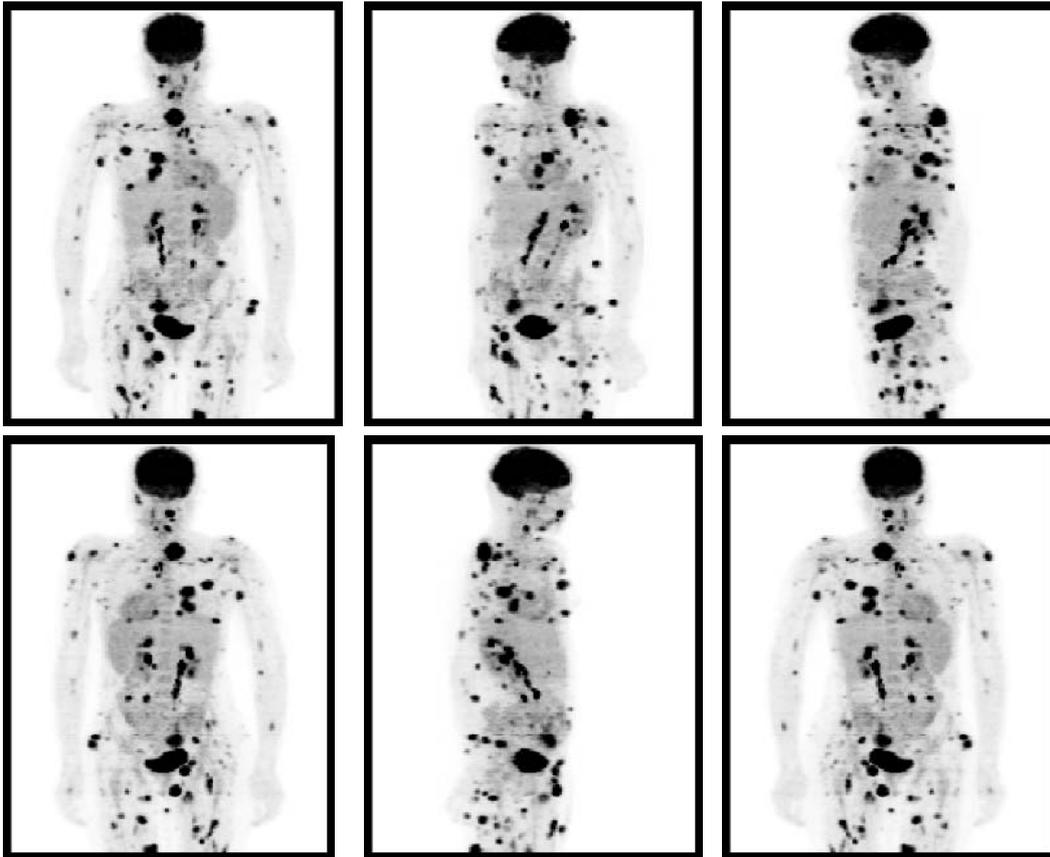


Figura 19. Mujer de 22 años diagnosticada de melanoma maligno en región lumbar. Las imágenes PET muestran múltiples depósitos de ^{18}F -FDG compatibles diseminación generalizada ganglionar, subcutánea y pulmonar.

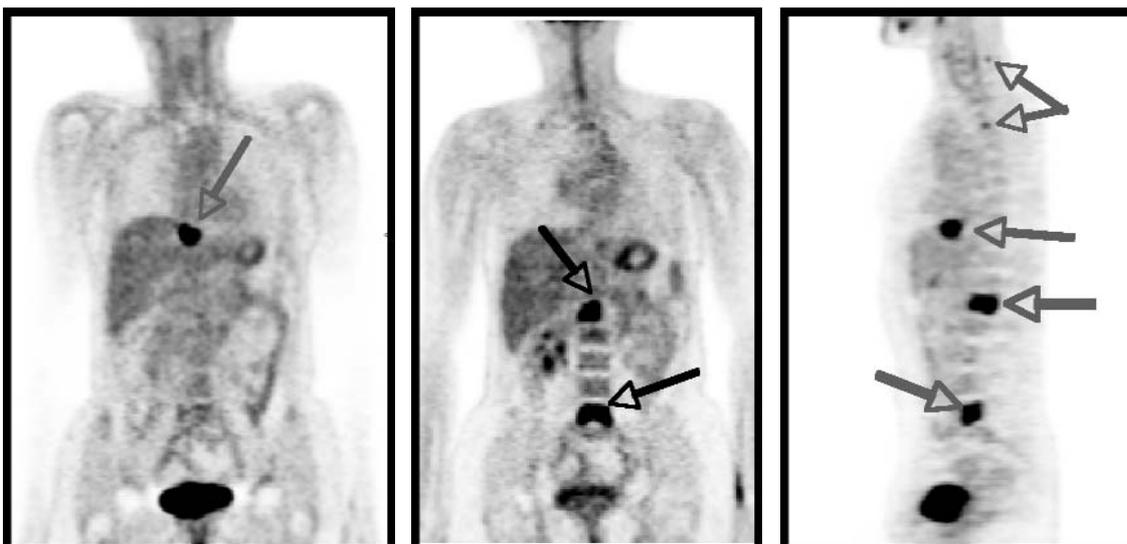
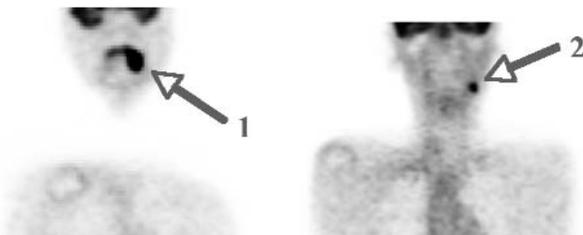


Figura 20. Mujer de 37 años afecta de cáncer de mama derecha. Sospecha de recidiva en 5ª vértebra lumbar por RMN. Las imágenes PET muestran diversos depósitos patológicos de ^{18}F -FDG en hígado y hueso, compatible con diseminación de enfermedad.

AXIAL



CORONAL



SAGITAL



Figura 21. Varón de 68 años con cáncer de faringe. El estudio PET de extensión de enfermedad muestra un depósito en orofaringe izquierda compatible con la localización primaria del tumor (1), y una acumulación laterocervical alta compatible con infiltración adenopática tumoral (2).

Bibliografía:

1. Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, et al. The (C-14) Deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: Theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem* 1977; 28:897-916
2. Wahl Rh. Positron Emission Tomography: applications in oncology. In the Nuclear Medicine Diagnosis and Treatment, Murray IPC, EII PJ, eds. Churchill Livingstone, London, 1994: 801-820.
3. Clinical value of positron emission tomography (PET) in oncologic questions: results of an interdisciplinary consensus conference. Schirmerreschaft der Deutschen Gesellschaft for Nuklearmedizin. Reske SN, Bares R, Bull U, Guhlmann A, Moser E, Wannenmacher MF. Abteilung Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Ulm, Deutschland. *Nuklearmedizin*. 1996 Apr; 35(2):42-52.
4. Larson SM. Positron Emission Tomography in Oncology and Allied Disease. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *CANCER, Principles and Practice of Oncology*. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott Publishing 1989; 3 (2): 1-12.
5. Beany RP. Positron emission tomography in the study of human tumors. *Sem Nucl Med* 1984;14:324-41.
6. Silverman DHS, Hoh CK, Seltzer MA, Schiepers C, Cuan GS, Gambir SS,

- et al. Evaluating Tumor Biology and Oncological Disease with Positron Emission Tomography. *Seminars in Radiation Oncology* 1998;3:183-96.
7. Hawkins RA, Hoh C, Dahlbom M, Choi Y, Gaspy J, Tse N, et al. PET cancer evaluations with FDG. *J Nucl Med* 1991;32(8): 1555-8.
8. Rigo P, Paulus P, Kaschten BJ, Hustinx R, Bury T, Jerusalem G, et al. Oncologic applications of positron emission tomography with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. *Eur J Nucl Med* 1996;23:1641-74.
9. Heiss WD, Wienhard K, Wagner R, Lanfermann H, Thiel A, Herholz K, et al. F-Dopa as an amino acid tracer to detect brain tumors. *J Nucl Med* 1996;37(7):1180-2.
10. Inoue T, Koyama K, Oriuchi N, Alyafei S, Yuan Z, Suzuki H, et al. Detection of Malignant Tumors: whole-body PET with fluorine 18 alpha-methyl tyrosine versus FDG-preliminary study. *Radiology* 2001;220:54-62.
11. Weber WA, Wester HJ, Grosu AL, Herz M, Dzewas B, Feldmann HJ, et al. O-(2-[18 F]fluoroethyl)-L-tyrosine and L-[methyl-11C] methionine uptake in brain tumours: initial results of a comparative study. *Eur J Nucl Med* 2000;27(5):542-9.
12. Langen KJ, Borner AR, Muller-Mattheis V, Hamacher K, Herzog H, Ackermann R, et al. Uptake of Cis-4-[18 F]Fluoro-L-Proline in Urologic Tumors. *J Nucl Med* 2001;42:752-4.
13. Mineura K, Yasuda T, Kowada M, Shishido F, Ogawa T, Uemura K. Positron emission tomographic evaluation of histological malignancy in gliomas using oxygen-15 and fluorine-18-fluorodeoxyglucose. *Neuro Res* 1986;8(3):164-8.
14. Doyle WK, Budinger TF, Valk PE, Levin VA, Gutin PH. Differentiation of cerebral radiation necrosis from tumor recurrence by 18 F-FDG and 82 Rb PET. *J Comput Assist Tomogr* 1987;11:563-70.
15. Rasey JS, Koh WJ, Evans ML, Peterson LM, Lewellen TK, Graham MM, et al. Quantifying regional hypoxia in human tumors with positron emission tomography of [18 F]fluoromisonidazole: a pretherapy study of 37 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36(2):417-28.
16. Le FT, Hall C, Rigopoulos A, Zweit J, Pathmaraj K, O'Keefe GJ, et al. Immuno-PET of human colon xenograft-bearing BALB/c nude mice using 124I-CDR-Grafted humanized A33 monoclonal antibody. *J Nucl Med* 2001;42:764-9.
17. Mintum MA, Welch MJ, Siegel BA, et al. Breast cancer: PET imaging of estrogen receptors. *Radiology* 1988;169(1):45-8.
18. Mankoff DA, Peterson LM, Tewson TJ, Link JM, Gralow LR, Graham MM, et al. [18 F]Fluoroestradiol radiation dosimetry in human PET studies. *J Nucl Med* 2001;42:679-84.
19. Price P, Newell DR, Connors T, Harte R, Wells P, Brock C, et al. The potential of tracer kinetic studies in drug development programs: a new investigational area for cancer research (meeting abstract). *Ann Oncol* 1996;7(Supl 1):24.
20. Weber, G. *Enzymology of Cancer Cells*. N.EJM. 296(1): 541-551,1976.
21. Larson SM, Grunbaum Z, Rasey JS. Positron imaging feasibility studies: I. Selective tumor concentration of 3H-thymidine, 3H-uridine, and 4C-2-deoxyglucose, based on the characteristic metabolism of malignancy. *Radiology* 1980; 134(3): 771-773.
22. Warburg O, Wind F, Neglers E. On the metabolism of tumors in the body. In: *Metabolism of tumors* (Warburg O, ed). Constable, London, 1930: 254-270.
23. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science* 1956; 123: 309-314.
24. Warburg O. *The metabolism of tumors*. Smith RR Inc, New York 1931: 129-169.
25. Hatanaka M. Transport of sugar in tumor cell membranes. *Biochem Biophysics Acta* 1974; 355: 77-104.
26. Weber, G. *Enzymology of Cancer Cells*. N.EJM. 296(1): 541-551,1976.
27. Weber G, Cantero A. Glucose-6-phosphatase activity in normal, pre-cancerous and neoplastic tissues. *Cancer Res* 1955;15:105-8.
28. Warburg O. *The metabolism of tumors*, New York, Richard R. Smith, Inc.; 1931:129-69.
29. Hiraki Y, Rosen OM, Birnbaum MJ. Growth factors rapidly induce expression of the glucose transporter gene. *J Biol Chem* 1988;263:1365-62.
30. Wahl RL. Clinical Oncology update: the emerging role of PET: part I. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Filadelphia: Lippincott-Raven* 1997;11(2):1-24.
31. Farina FA, Adelman RC, Lo CH, Morris HP, Weinhouse S. Metabolic regulation and enzyme alterations in the Morris hepa-tomas. *Cancer Res* 1968;28:1897-900.
32. Hawkins RA, Hoh CK. PET FDG studies in oncology. *Nucl Med and*

Biol 1994;21:739-47.

33. Conti PS, Lilien DL, Hawley K, Keppler J, Grafton ST, Bading JR. PET and [¹⁸F]-FDG in oncology: a clinical update. Nuclear Medicine and Biology 1996;23:717-35.

34. Lomeña F, Gámez C, Cabrera A, Maldonado A, Jiménez A. PET en oncología. Rev Esp Med Nuclear 2000;19(7):510-24.

35. Delbeke D, Meyerowitz C, Lapidus R, Maciunas RJ, Jennings MT, Moots PL. Optimal cut-off levels for ¹⁸F-FDG uptake in the differentiation of low-grade from high-grade brain tumors with PET. Radiology 1995;195:47-52.

36. Gámez Cenzano C. Utilidad diagnóstica de la tomografía de positrones en la evaluación de los gliomas. Revista de Oncología 2000;2:3-11.

37. Rodríguez M, Rehn S, Ahlström H, Sundström C, Glimelius B. Predicting malignance grade with PET in Non-Hodgkin's lymphoma. J Nucl Med 1995;36:1790-6.

38. Adler LP, Blair HF, Makley JT, et al. Noninvasive grading of musculoskeletal tumors using PET. J Nucl Med 1991;32:1508-12.

39. Kubota K, Yamada S, Kubota R, Ishiwata K, Tamahashi N, Ido T. Intratumoral distribution of ¹⁸F-fluoro-deoxy-glucose in vi-vivo: high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by microautoradiography. J Nucl Med 1992;33:1972-80.

40. Lewis PJ, Salama A. Uptake of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in Sarcoidosis. J Nucl Med 1994;35(10):1647-9.

41. Sasaki M, Ichiya Y, Kuwabara Y, Otsuka M, Tahara T, Fukumura T, et al. Ringlike uptake of [¹⁸F]FDG in brain abscess: a PET study. J Comput Assist Tomogr 1990;14(3):486-7.

42. Dethy S, Goldman S, Blecis S, Luxen A, Levivier M, Hildebrand J, et al. ¹¹C-methionine and fluorine-18 FDG PET study in brain hematoma. J Nucl Med 1994;35:1162-6.

43. Quint LE, Francis IR, Wahl RL et al. Preoperative staging of non-smallcell carcinoma of the lung: imaging methods. Am J Roentgenol 1995;164: 1349-1359.

44. Kuori NF et al. The solitary pulmonary nodule, assessment, diagnosis and management. Chest 1987; 91: 128-133.

45. Midthun DE, Swensen SJ, Pett JR. Clinical strategies for solitary pulmonary nodules. Ann Rev Med 1992; 93: 195-208.

46. Kubota K, Matsuzawa T, Fujiwara T et al. Differential diagnosis of lung tumor with positron emission tomography: a prospective study. J Nucl Med 1990; 31: 1927-1932.

47. Dewan NA, Gupta NC, Redepenning LS et al. Diagnostic efficacy of PETFDG imaging in solitary pulmonary nodules. Chest 1993; 104: 997-1002.

48. Patz EL, Lowe VJ, Hoffman JM et al. Focal pulmonary abnormalities: evaluation with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose PET scanning. Radiology 1993; 188: 487-490.

49. Slosman DO., Spiropoulos A., Couson F. et al. Satellite PET and lung cancer: a prospective study in surgical patients. Nucl Med Comm 1993;14: 955-961.

50. Gupta NC, Maloof J, Gunel EE et al. Probability of malignancy in solitary pulmonary nodules using fluorine-18-FDG and PET. J Nucl Med 1996; 37: 943-948.

51. Lowe VJ., Hoffman JM., DeLong DM., et al. Semiquantitative and visual analysis of FDG-PET images in pulmonary abnormalities. J Nucl Med 1994; 35: 1771-1776 (b).

52. Scott WJ, Schwabe JL, Gupta NC et al. Positron emission tomography of lung tumors and mediastinal lymph nodes using [¹⁸F]Fluorodeoxyglucose. Ann Thorac Surg 1994; 58: 698-703.

53. Dewan NA, Gupta NC, Redepenning LS et al. Diagnostic efficacy of PETFDG imaging in solitary pulmonary nodules. Chest 1993; 104: 997-1002.

54. Bury T, Rigo P. Apport de la tomographie à émission de positrons dans la mise au point du cancer bronchique : comparaison avec l'imagerie structurelle. In Eurocancer 95, Boiron M, Marty M, Eds. Editions John Libbey Eurotext, Paris 1995: 73-74 (b).

55. Bury T, Dowlati A, Paulus P, Lamproye A, Rigo P, Radermecker MF. Positron emission tomography versus computed tomography in the staging of mediastinal non-small cell lung cancer. Eur Resp J 1995; 22: 846.

56. Coleman RE, Cascade E, Gupta NC et al. Clinical application and economic implications of PET in the assessment of solitary pulmonary nodules. A retrospective study (1994). Proceedings, Sixth International PET Conference, ICP, Fairfax, Virginia, U.S.A.

57. McCloud TC, Bourgouin PM, Greenberg RW, Kosiuk JP, Templeton PA, Shepard JA, et al. Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling.

Radiology 1992;182:319-23.

58. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, Mooyaert EL, Vaalburg W, Koeter GH, et al. Preoperative staging of nonsmall-cell lung cancer with positron-emission tomography. N Engl J Med 2000;343:254-61.

59. Rege SD, Hoh CK, Glaspy JA et al. Imaging of pulmonary mass lesions with whole-body positron emission tomography and fluorodeoxyglucose. Cancer 1993; 72: 82-90.

60. Rhodes CG, Hughes JM. Pulmonary studies using positron emission tomography. Eur Resp J 1995; 8: 1001-1017.

61. Tse KKM, Buchpiguel CA, Alavi JB et al. Detection and semi-quantitative measurement of lung cancer metabolic activity by wholebody PET-FDG imaging. J Nucl Med 1994; 35: 226P.

62. McKean-Cowdin R, Feigelson H.S, Ross R.K, Pike M.C, Henderson B.E. Declining Cancer Rates in the 1990s. J Clinical Oncology 2000;vol 18:2258-2268.

63. Fernández E, González J.R, Borrás J.M, Sánchez V, Moreno V, Peris M. Evolución de la mortalidad por cáncer en Caraluña (1975-1998). Med Clin (Barc) 2001; 116:605-609.

64. Huebner R, Park K, Shepherd J, Swimmer J, Czeinin J, Phelps M, Gambhir S. A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. J Nucl Med 2000; 41: 1177-1189

65. Valk PE, Abella-Columna E, Haseman MK et al. Whole body PET imaging with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose in management of recurrent colorectal cancer. Arch Surg 1999;134: 503-511.

66. Kostakoglu L, Goldsmith J. Fluorine ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the staging and follow-up of lymphoma: is it time to shift gears?. Eur J Nucl Med. 2000;27:1564-78.

67. Zinzani PL, Magagnoli M, Chierichetti F, Zompatori M, Garraffa G, Bendandi M, Gkerlinzoni F, Cellini C, Stefoni V, Ferlin G, Tura S. Annals of Oncology 1999;10:1181-84.

68. Sumpe KDM, Urbinelli M, Steinert HC, Glanzmann CH, Buck A, von Schulthess GK. Whole body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose for staging of lymphoma: effectiveness and comparison with computed tomography. Eur J Nucl Med 1998;25:721-728.

69. Hoekstra OS, Ossenkoppele GJ, Golding R, van Lingen A, Visser GW, Teule GJ, et al. Early treatment response in malignant Lymphoma, as determined by planar fluorine ¹⁸F-fluorodeoxyglucose scintigraphy. J Nucl Med 1993;34:1706-1710.

70. Fernández E, González J.R, Borrás J.M, Sánchez V, Moreno V, Peris M. Evolución de la mortalidad por cáncer en Caraluña (1975-1998). Med Clin (Barc) 2001; 116:605-609

71. Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM, Hong WK. Head and neck cancer. New Engl J Med 1993;328:184-9.

72. Rigo P, Paulus P, Kaschten BJ, Hustinx R, Bury T, Jerusalem G, et al. Oncological applications of positron emission tomography with ¹⁸F-fluorine fluorodeoxyglucose. Eur J Nucl Med 1996;23:1641-74.

73. Baillet JW, Abemayor E, Jabour BA, Hawkins RA, Ho C, Ward PH. Positron emission tomography: a new, precise imaging modality for detection of primary head and neck tumors and assessment of cervical adenopathy. Laryngoscope 1992;102:281-8.

74. García Velloso MJ, Giménez M, Alcalde J, Azinovic I, Arbizu J, Richter JA. Positron emission tomography with (¹⁸F)FDG in head and neck tumors after irradiation. Eur J Nucl Med 1998;25:1028.

75. Chaiken L, Rege S, Hoh C, Choi Y, Jabour B, Juillard G, et al. Positron emission tomography with fluorodeoxyglucose to evaluate tumor response and control after radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;27:455-64.

76. Haberkorn, Strauss LG, Reisser C, Haag D, Dimitrakopoulou A, Ziegler S, et al. Glucose uptake, perfusion, and cell proliferation in head and neck tumors: relation of positron emission tomography to flow cytometry. J Nucl Med 1991;32:1548-55.

77. Reisser C, Haberkorn U, Dimitrakopoulou Strauss A, Seifert E, Strauss LG. Chemotherapeutic management of head and neck malignancies with positron emission tomography. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1995;121:272-6.

78. Lowe VJ, Dunphy FR, Varvares M, Kim H, Wittry M, Dunphy CH, et al. Evaluation of chemotherapy response in patients with advanced head and neck cancer using ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Head Neck 1997;19:666-74.