

## La tomografía por emisión de positrones (PET) en oncología (Parte I)

C GÁMEZ CENZANO\*, A CABRERA VILLEGAS\*\*, R SOPENA MONFORTE\*\*\*, M<sup>a</sup> J GARCÍA VELLOSO\*\*\*\*

\*Centro Andaluz de Diagnóstico PET. Málaga. \*\*Servicio de Medicina Nuclear. Unidad PET. Clínica Vicente. San Sebastián. Bilbao.

\*\*\*Servicio PET - Medicina Nuclear. Hospital 9 de Octubre. Valencia. \*\*\*\*Servicio de Medicina Nuclear. Centro PET. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.

### POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY (PET) IN ONCOLOGY (PART I)

#### INTRODUCCIÓN

La tomografía por emisión de positrones (PET) se basa en la obtención de imágenes tomográficas de la distribución tridimensional de radiofármacos de vida media ultracorta, que tras su administración a los pacientes se incorporan a las células tumorales, lo que posibilita su detección externa.

La historia de la PET se remonta a la década de los sesenta. Louis Sokoloff, un bioquímico del Instituto Nacional de la Salud en Bethesda (Estados Unidos), está considerado como el «padre» de la PET porque fue el primero en demostrar la posibilidad de obtener imágenes del metabolismo de la glucosa en un cerebro de ratón utilizando autorradiografía con <sup>14</sup>C-desoxiglucosa. Su trabajo permitió el desarrollo de la técnica para el estudio *in vivo* del metabolismo glicídico en humanos y la primera exploración en el hombre data de 1978.

Sin embargo, la aceptación de la PET por su seguridad, eficacia, y coste-efectividad en el campo de la oncología, tanto por la comunidad científica como por las agencias de evaluación de las tecnologías sanitarias, es relativamente reciente confirmándose en la actualidad, por la enorme proliferación de los estudios y centros PET en todo el mundo dedicados a las aplicaciones oncológicas con fines de investigación, diagnóstico y seguimiento.

#### Correspondencia:

C GÁMEZ CENZANO  
Centro Andaluz de Diagnóstico PET  
Avda. de Andalucía, 27 (local 11)  
29006 Málaga  
E-mail: cgamez@cadpet.es

Los fundamentos básicos sobre la emisión de positrones, su detección y la generación de imágenes están más allá del alcance de esta publicación, y se pueden encontrar en la literatura<sup>1</sup>.

El presente trabajo sobre PET en Oncología se expone en dos partes. En la primera, se presentan los fundamentos biológicos, la metodología básica y los criterios de interpretación incluyendo los patrones de distribución normal en las exploraciones PET con <sup>18</sup>F-flúordesoxiglucosa. La segunda parte, que se publicará en un número posterior de la revista, abordará las aplicaciones clínicas más importantes.

### FUNDAMENTOS BIOLÓGICOS: METABOLISMO TUMORAL Y RADIOFÁRMACOS-PET EN ONCOLOGÍA

#### Metabolismo tumoral

Frecuentemente se considera que una característica fundamental de la célula tumoral consiste en su rápida proliferación respecto a la célula normal. Sin embargo, algunos estudios recientes han demostrado que la célula neoplásica no se divide necesariamente a un ritmo acelerado. Las células malignas se dividen siguiendo los mismos mecanismos que las células normales, y por tanto, el cáncer debe ser considerado no sólo como un crecimiento anormal sino más bien como una anomalía en la regulación de dicho crecimiento. Van a ser las alteraciones de estos mecanismos las que darán lugar a la transformación maligna y los cambios biológicos y metabólicos que diferencian la célula tumoral de la célula normal.

Por otra parte, el metabolismo tumoral requiere en general un mayor aporte de nutrientes que el normal. Esto se consigue mediante la generación de nuevos vasos sanguíneos (neovascularización) y una mayor incorporación de los substratos fundamentales para

mantener el elevado consumo energético (glucosa), para asegurar la síntesis proteica necesaria para el funcionamiento celular (aminoácidos) y para permitir la rápida replicación del DNA durante la multiplicación celular en los tumores.

**Punto clave 1**

*La PET permite obtener imágenes y cuantificar los parámetros metabólicos y fisiopatológicos propios del tejido neoplásico.*

### Radiofármacos-PET en oncología

En la actualidad existe una gran variedad de radiofármacos disponibles que basan su utilidad en las propiedades biológicas propias de los tumores (tabla I).

Los radionúclidos emisores de positrones, como el flúor-18 ( $^{18}\text{F}$ ), el carbono-11 ( $^{11}\text{C}$ ), el nitrógeno-13 ( $^{13}\text{N}$ ) y el oxígeno-15 ( $^{15}\text{O}$ ) tienen un período de semidesintegración ultracorto, generalmente del orden de minutos, y al igual que sus análogos naturales son elementos muy frecuentes en las moléculas orgánicas por lo que pueden sustituirlos ( $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ) o ser fácilmente intercambiados (átomos de hidrógeno por  $^{18}\text{F}$ ) sin que se modifique el comportamiento metabólico de las mismas.

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.

Los radiofármacos actualmente disponibles (Fig. 1) permiten obtener imágenes y cuantificar parámetros fisiológicos en el tejido tumoral<sup>2,3</sup> como son el metabolismo glicídico<sup>4,5</sup> y proteico<sup>6-9</sup>, la perfusión<sup>10,11</sup>, la hipoxia tumoral<sup>12</sup>, la expresión antigénica<sup>13</sup>, génica y de receptores de membrana hormonales<sup>14,15</sup>, la cinética de los citostáticos y la permeabilidad de la barrera hematoencefálica en los tumores cerebrales<sup>16</sup>. 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.

### La fluorodesoxiglucosa

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

**Punto clave 2**

*La  $^{18}\text{FDG}$  es el radiofármaco más utilizado para las aplicaciones clínicas de la PET.*

El enorme incremento en la utilización clínica de la  $^{18}\text{FDG}$  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 semides-

**Tabla I**

FISIOPATOLOGÍA SUBYACENTE EN LOS TUMORES Y RADIOFÁRMACOS UTILIZADOS EN PET PARA SU EVALUACIÓN

ALTERACIÓN: aumento de	RADIOFÁRMACO-S
Utilización de la glucosa	$^{18}\text{FDG}$ , $^{11}\text{C}$ -glucosa
Transporte de aminoácidos, síntesis de proteínas	$^{11}\text{C}$ -metionina, $^{11}\text{C}$ -ACBC, $^{11}\text{C}$ -tirosina, $^{18}\text{F}$ -tirosina $^{11}\text{C}$ -glutamato, $^{13}\text{N}$ -glutamato, $^{11}\text{C}$ -Glutamina, $^{11}\text{C}$ -aspartato, $^{18}\text{F}$ -dopa, $^{18}\text{F}$ -fluoroprolina
Síntesis de ADN	$^{11}\text{C}$ -timidina, $^{18}\text{F}$ -fluorodesoxiuridina
Flujo sanguíneo	$^{15}\text{O}$ - $\text{H}_2\text{O}$ , $^{62}\text{Cu}$ -PTSM, $^{15}\text{O}$ - $\text{CO}_2$ , $^{13}\text{NH}_3$
Hipoxia de las células tumorales	$^{18}\text{F}$ -fluoromisonidazol
Permeabilidad de la barrera hemato-encefálica	$^{11}\text{C}$ - ácido aminoisobutírico, $^{68}\text{Ga}$ -EDTA, $^{82}\text{Rb}$
Retención de agentes quimioterápicos	5- $^{18}\text{F}$ -fluorouracilo, $^{13}\text{N}$ -cisplatino, $^{11}\text{C}$ -tezolomida
Metabolismo de poliaminas	$^{11}\text{C}$ -putrescina
Receptores de membrana hormonales	$^{18}\text{F}$ -fluoroestradiol
Densidad de antígenos	$^{18}\text{F}$ - anticuerpos monoclonales antitumorales

F: flúor; FDG: flúordesoxiglucosa; C: carbono; ACBC: 1-aminocyclobutanecarboxylic acid; O: oxígeno; Cu: cobre; PTSM: pyruvaldehyde-bis N4-methylthiosemicarbazone; Ga: galio; Rb: rubidio; N: nitrógeno; EDTA: ethylenediaminetetraacetic acid.

integración (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  $^{11}\text{C}$ -metionina o el  $^{15}\text{O}$ -agua cuyos períodos de semidesintegración son mucho más cortos, por lo que las exploraciones requieren ser realizadas en los centros PET que dispongan de ciclotrón.

La  $^{18}\text{F}$ 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  $^{18}\text{F}$ FDG se distribuye por el sistema circulatorio y se incorpora a las células tumorales por los mismos mecanismos de transporte que la glucosa no marcada: 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  $^{18}\text{F}$ FDG se fosforila a  $^{18}\text{F}$ FDG-6-fosfato, que a diferencia de su análogo no marcado, no puede ser metabolizada por las vías de la glicólisis o de la síntesis de glucógeno (Fig. 2). 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<sup>17</sup>. Por estas razones, se puede afirmar que la  $^{18}\text{F}$ FDG sufre un «atrapamiento metabólico en la célula» y éste es el fundamento que posibilita su detección. Por otra parte, las células tumorales presentan, respecto a las células normales: 1) una elevada tasa de glicólisis<sup>18</sup>, 2) un mayor número de transportadores de membrana para la glucosa (GLUT) secundario a una activación de los genes que los codifican<sup>19</sup> y 3) una hiperactividad de algunas de las enzimas como la hexoquinasa<sup>20</sup>, la piruvato deshidrogenasa y la fosfofructokinasa. Todos estos factores condicionan la gran capacidad para la detección de las células tumorales a través de la  $^{18}\text{F}$ FDG.

### **Punto clave 3**

*La detección del consumo tumoral de glucosa mediante PET se fundamenta en el atrapamiento metabólico de la  $^{18}\text{F}$ FDG en la célula neoplásica.*

La captación de  $^{18}\text{F}$ FDG varía mucho según la histología de cada tumor; sin embargo, una captación elevada se asocia generalmente a una mayor expresión de GLUT-1, a una mayor actividad de las hexoquinasas y a la existencia de un gran número de células viables, factores propios de un alto grado histológico.

La expresión de GLUT-1 es mayor en las células tumorales que en las células normales de esos mismos órganos (cáncer de mama<sup>21</sup> y pancreático<sup>22</sup>), 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 limitante que cataliza el primer paso en la degradación de glucosa mediante su fosforilación en el Carbono 6. En modelos experimentales se ha demostrado una sobreexpresión de hasta 5 veces cuando la célula sufre la transformación neoplásica<sup>23</sup>, siendo este incremento directamente proporcional al grado de malignización tisular. Por otro lado, se han descrito 4 isoenzimas que difieren en su afinidad por la glucosa y en su expresión según el tipo histológico y el grado de diferenciación del tumor<sup>24</sup>. Por ejemplo, la isoenzima II se encuentra sobreexpresada en los gliomas y en mayor cuantía en los de alto grado (glioblastomas multiformes) lo que podría, en parte, justificar su mayor avidéz por la  $^{18}\text{F}$ FDG respecto a los gliomas de bajo grado.

Existen numerosas publicaciones sobre la utilidad de la  $^{18}\text{F}$ FDG para el diagnóstico de los diferentes tumores<sup>5,25-27</sup>, y se ha descrito una clara correlación entre el grado histológico de malignidad y la captación de  $^{18}\text{F}$ FDG en algunos de ellos, como son los gliomas<sup>28,29</sup>, los linfomas<sup>31</sup> y los sarcomas<sup>31</sup>. Así, en general los tumores de alto grado presentan una elevada captación de  $^{18}\text{F}$ FDG y en los de bajo grado existe una pobre captación. Son numerosos los trabajos que correlacionan la elevada captación con un peor pronóstico<sup>32-34</sup>, pero esta afirmación no está totalmente aceptada. Algunos estudios *in vitro* indican que la mayor captación de  $^{18}\text{F}$ FDG se relaciona más con el número de células viables que con la tasa de proliferación<sup>35</sup>. Además, existen lesiones benignas como el astrocitoma pilocítico juvenil que singularmente presentan un gran metabolismo glicolítico<sup>36</sup>.

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

dos tumorales. Cualquier proceso inflamatorio o infeccioso puede ser visualizado probablemente con relación al acúmulo del trazador en los macrófagos y en el tejido de granulación<sup>37</sup>, como por ejemplo la sarcoidosis<sup>38</sup>, los abscesos<sup>39</sup> y hematomas intracerebrales<sup>40</sup>. Dentro de las causas de la no visualización de las lesiones malignas se ha descrito la existencia de niveles elevados de glucosa endógena que compite con la <sup>18</sup>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).

Las consideraciones anteriormente expuestas van a determinar la captación tumoral de <sup>18</sup>FDG, sus aplicaciones clínicas y sus limitaciones (tabla II).

#### **Punto clave 4**

*El aumento de captación de <sup>18</sup>FDG no es específico para la identificación del tejido tumoral.*

### **Otros radiofármacos**

Además de la <sup>18</sup>FDG, otra serie de radiofármacos *oncotropos* están siendo aplicados con éxito en el estudio de los tumores con diferentes objetivos.

Dentro de los aminoácidos marcados, destaca la <sup>11</sup>C-L-metil-metionina (<sup>11</sup>C-MET), que está ofreciendo resultados interesantes en la valoración de la respuesta a la radioterapia en tumores de cabeza y cuello<sup>41</sup> y gliomas<sup>42</sup>, en especial los de bajo grado<sup>43</sup> o recidivas, donde las reacciones inflamatorias peritumorales inducidas por la radioterapia pueden ser causa de falsos positivos para la detección de tumor viable con FDG. Algunos estudios de microautorradiografía han puesto de manifiesto que su captación por parte de la masa tumoral está menos influenciada que la <sup>18</sup>FDG por la existencia de tejido de granulación acompañante o por el grado de malignidad de la lesión<sup>44</sup>. Sin embargo, respecto a la <sup>18</sup>FDG, su disponibilidad es menor (su período de semidesintegración es de 20 minutos y su síntesis es más compleja), su incorporación en algunas lesiones tumorales puede ser inferior<sup>45</sup> y puede presentar resultados falsos positivos por las mismas causas<sup>40,46</sup>.

Los mecanismos a los que se atribuye el acúmulo de la <sup>11</sup>C-MET en los tumores y en concreto en los gliomas son poco conocidos, pero se sabe que están aumentados tanto el transporte de aminoácidos como la síntesis de proteínas, y que es mucho mayor la incorporación del esteroisómero L que la del D, especialmente si la barrera hematoencefálica está intacta<sup>47,48</sup>.

También se han utilizado otros aminoácidos marcados con <sup>11</sup>C como la L-tirosina y otros no natura-

**Tabla II**

CAPTACIÓN DE <sup>18</sup>FDG EN LOS TUMORES. APLICACIONES Y LIMITACIONES

Captación	De bajo grado	↓
	De alto grado	↑
Aplicaciones	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Guía de biopsias</li> <li>– Malignización de lesiones de bajo grado</li> <li>– Planificación terapias</li> <li>– Seguimiento (diagnóstico de recidivas)</li> </ul>	
Limitaciones	Lesiones benignas captantes <ul style="list-style-type: none"> <li>– Astrocitoma pilocítico juvenil</li> <li>– Procesos inflamatorios o infecciosos</li> <li>– Hemorragias recientes</li> <li>– Abscesos,...</li> </ul> <hr/> Lesiones malignas «no» captantes <ul style="list-style-type: none"> <li>– Quísticas o necróticas</li> <li>– Muy pequeñas o periféricas</li> <li>– De tumores mucinosos</li> <li>– Corticales de actividad similar a la SGCN («escondidas para la FDG»)</li> </ul>	

SGCN: captación en la sustancia gris cerebral normal.

**Tabla III**  
FACTORES QUE INFLUYEN EN  
LA CAPTACIÓN CELULAR DE <sup>18</sup>FDG

---

1.- Factores histológicos
– Tejido de granulación peritumoral
– Masa de células viables
– Grado de diferenciación
– Origen histológico
– Forma de crecimiento
– Grado de hipoxia
2.- Factores extrínsecos
– Hiperglucemia
– Tamaño de la lesión
– Localización
– Efecto parcial de volumen
– Tratamientos oncológicos

---

les, como ACBC y ACPC, que apenas se metabolizan *in vivo*<sup>49</sup>.

La <sup>11</sup>C-timidina<sup>50,51</sup> y otros precursores del ADN, como la <sup>18</sup>F-fluorodesoxiuridina, representan la síntesis de ácidos nucleicos, la cual está muy aumentada en los tejidos proliferativos.

El flujo sanguíneo regional tumoral visualizado mediante la distribución del <sup>15</sup>O-agua permite la evaluación de la neovascularización de algunos tumores como los cerebrales<sup>52</sup>, y también puede ayudar en la localización del área relacionada con el lenguaje activada tras la realización de test de fluencia verbal en el estudio preoperatorio<sup>53</sup>. El mayor flujo sanguíneo y la neovascularización tumoral condiciona un mayor volumen sanguíneo que puede determinarse con <sup>15</sup>O.

En tumores muy diferenciados, donde las células suelen expresar receptores específicos de superficie actuando algunos de ellos como factores de crecimiento, se puede valorar su distribución y densidad. Así, la PET puede obtener imágenes de la densidad de receptores hormonales en el cáncer de mama con <sup>18</sup>F-Fluoroestradiol<sup>14,15</sup> o la existencia de determinantes antigénicos mediante anticuerpos monoclonales marcados.

Por último, son de enorme interés los trabajos en que se utilizan algunos quimioterápicos marcados<sup>54</sup>, para analizar su incorporación y su cinética en las lesiones tumorales, como por ejemplo el <sup>18</sup>F-fluorouracilo y la <sup>11</sup>C-Tezolomide<sup>55</sup>.

## CONSIDERACIONES SOBRE LA CAPTACIÓN CELULAR DE <sup>18</sup>FDG: FACTORES INTRÍNSECOS. FACTORES EXTRÍNSECOS

A pesar de los fundamentos metabólicos para el uso de la <sup>18</sup>FDG en el diagnóstico de malignidad, hay que tener en cuenta que no siempre existe una correlación entre los criterios metabólicos y los criterios histopatológicos.

La captación de <sup>18</sup>FDG pone en evidencia la viabilidad tumoral<sup>35</sup> y refleja algunos aspectos como la densidad celular y el grado histológico. No obstante, existe una diversidad de factores y circunstancias que modifican la captación de <sup>18</sup>FDG y que deben tenerse en cuenta a la hora de interpretar las imágenes del estudio (tabla III).

### Factores intrínsecos: grado y tipo histológico

La heterogeneidad tisular en el tejido neoplásico y el porcentaje de células neoplásicas viables dentro de la masa tumoral son los factores más importantes.

La heterogeneidad tisular en el tejido neoplásico condiciona la captación global de <sup>18</sup>FDG. Se ha demostrado en experimentación animal que hasta un 29% de la captación del radiofármaco se debe a tejido tumoral no neoplásico, fundamentalmente constituido por tejido de granulación peritumoral recién formado y macrófagos en los márgenes de las áreas necróticas<sup>37</sup>. Por lo tanto, las lesiones tumorales que se acompañen de una mayor reacción inflamatoria serán más fácilmente detectadas con PET-FDG y aquellas que se encuentren constituidas por componentes con baja actividad metabólica, como células que contengan gran cantidad de mucina, tejido conectivo o áreas necróticas extensas, mostrarán una captación reducida y son causas de falsos negativos. El porcentaje de células neoplásicas viables dentro de la masa tumoral parece tener menos importancia cuando dicho porcentaje sea superior al 30%<sup>56</sup>. Sin embargo, por debajo de este nivel y en concreto en tumores constituidos por escasas células malignas distribuidas irregularmente son difíciles de detectar con PET-FDG.

Teniendo en cuenta lo anteriormente mencionado, es importante considerar la existencia de lesiones no neoplásicas que conlleven una reacción inflamatoria importante, que muestran captación de <sup>18</sup>FDG y que son causas de falsos positivos para el diagnóstico de malignidad. Entre éstas, cabe considerar la tuberculosis, la silicosis, la histoplasmosis, abscesos, sarcoi-

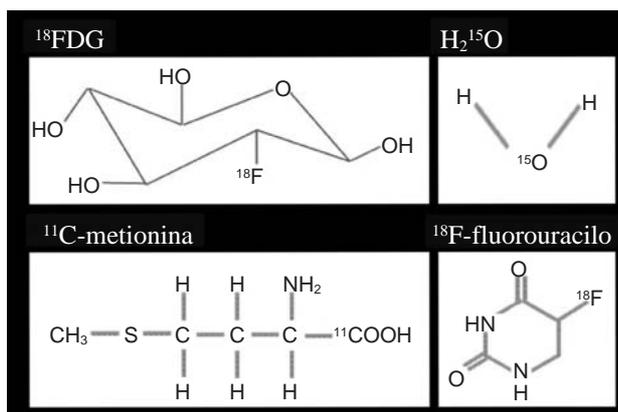


FIG. 1.—Estructura química de algunos radiofármacos-PET utilizados en oncología.

dosis<sup>38</sup>, tejido de granulación cicatricial post-quirúrgico o post-radioterapia y en general cualquier proceso que condicione la formación de tejido inflamatorio.

En un intento de diferenciar las lesiones inflamatorias de las tumorales se han utilizado varios criterios de interpretación como son la morfología de la captación<sup>57</sup>, el valor del SUV (*standardized uptake value*, que es un índice semicuantitativo que se explica en un apartado posterior) o el análisis de las curvas de captación dinámica regional<sup>58</sup>.

El grado de proliferación es un marcador de agresividad tumoral. Los tumores más agresivos son los que tienen mayor índice de proliferación y menor grado de diferenciación tisular.

Algunos subtipos histológicos, y con más frecuencia los tumores con bajo potencial de proliferación, presentan una escasa acumulación de <sup>18</sup>F-FDG y son por tanto causas de falsos diagnósticos negativos. De entre ellos, destacan de forma particular los gliomas de bajo grado, algunas formas del carcinoma bronquioloalveolar<sup>59</sup>, el tumor carcinoide de pulmón<sup>60</sup>, los carcinomas mucinosos<sup>61</sup> y el carcinoma lobulillar infiltrante de mama<sup>62</sup>; si bien, en este último caso no se ha podido encontrar una explicación biológica para el bajo grado de captación.

A nivel del aporte sanguíneo tumoral, se ha encontrado una relación inversa entre la captación de <sup>18</sup>F-FDG y la vascularización del tumor. Así, la hipoxia condiciona un aumento en la captación de <sup>18</sup>F-FDG secundario a una mayor expresión de transportadores de alta afinidad GLUT 1<sup>63</sup>. Pero además, estas condiciones de hipoxia condicionan que la degradación de glucosa se realice a través de la vía anaeróbica, en la que el rendimiento energético neto en la producción de ATP es menor y, por ende, el consumo de glucosa para su posterior degra-

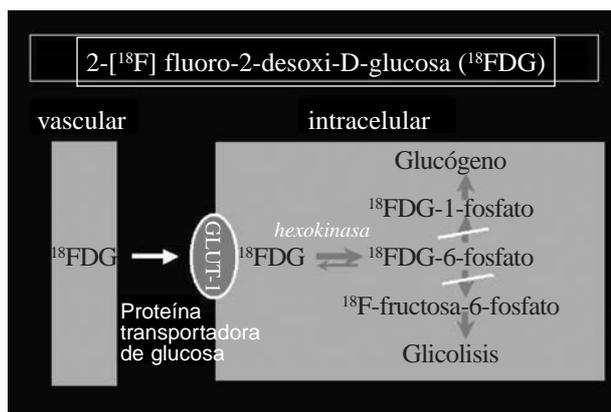


FIG. 2.—Mecanismo de incorporación celular de la <sup>18</sup>F-FDG.

dación es mayor que a través de la vía aeróbica. Estas condiciones de relativa hipoxia están presentes en las células localizadas en el interior de tumores sólidos más allá de 100-200 micras del aporte sanguíneo.

### Factores extrínsecos

Es bien conocido que la <sup>18</sup>F-FDG compite con la glucosa endógena en su incorporación celular a través de los transportadores y ya hemos visto que sirve como sustrato alternativo a la hexoquinasa. La cinética de Michaelis-Menten se puede aplicar para determinar la proporción de glucosa que compite en el transporte y como sustrato de la hexoquinasa. El desplazamiento competitivo de la <sup>18</sup>F-FDG por la glucosa plasmática depende del valor de la constante de Michaelis-Menten ( $K_m$ ) para el transporte de glucosa y de la enzima, respectivamente. Si la  $K_m$  es baja con relación a los niveles de glucosa plasmática, las reacciones son saturadas por la glucosa endógena y un incremento en estos niveles, desplaza competitivamente a la <sup>18</sup>F-FDG. Si la  $K_m$  es alta en relación a los niveles de glucosa plasmática, el transporte y la fosforilación se incrementan paralelamente a la concentración de glucosa y la <sup>18</sup>F-FDG no es desplazada.

Por otro lado, la elevada oferta de glucosa plasmática después de una ingesta de comida estimula la producción de insulina por parte de las células beta del páncreas y de esta forma, la concentración de GLUT 4 en las membranas celulares del corazón y del músculo esquelético se incrementa de 5 a 40 veces respecto a las concentraciones normales, desviando la mayor parte de la glucosa, y por tanto de <sup>18</sup>F-FDG, a estos órganos. Esto con-

**Tabla IV**  
EFECTOS DE LOS DISTINTOS TRATAMIENTOS UTILIZADOS EN LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS EN LA CAPTACIÓN DE <sup>18</sup>FDG EN EL TEJIDO NORMAL Y TUMORAL

TRATAMIENTO	EFECTO CAPTACIÓN <sup>18</sup> FDG Tejido		APLICACIÓN	INTERVALO DE TIEMPO RECOMENDADO
	Normal	Tumoral		
Cirugía	↑ (reciente) ∅ (antigua)	↑ (persistencia)	Enfermedad residual o recidiva precoz	1 mes
Quimioterapia	∅ ↓ (cerebro)	↓ (sensibles)	¿Valorar respuesta?	1,5 meses
Radioterapia	↓ (hueso) ↑ (neumonitis, enteritis rádica)	↓ (sensibles)	¿Valorar respuesta?	3 meses

∅: no se afecta; ↓: es baja o disminuye; ↑: es elevada o aumenta.

diciona una menor disponibilidad del radiofármaco para que sea captado por la célula neoplásica. Sin embargo, hay una excepción: el estudio de los tumores cerebrales; se ha descrito que en situación de hiperglucemia, la captación de <sup>18</sup>FDG se reduce más en el tejido cerebral normal que en los gliomas, y por tanto, se mejora la señal entre tumor y córtex normal de referencia<sup>64</sup>.

Para terminar, la capacidad para establecer un diagnóstico de malignidad requiere en primer lugar poder detectar la lesión. La resolución de los tomógrafos PET de aplicación clínica, definido como la capacidad para distinguir dos fuentes puntuales próximas, oscila hoy en día entre 6-10 mm. Pero el criterio de malignidad viene determinado por la valoración del grado de captación del radiofármaco y su detección depende de la resolución de contraste, determinada a su vez por un lado, por la atenuación sufrida por los fotones en el interior del cuerpo antes de interactuar con el detector, y por otro, por la influencia del efecto parcial de volumen.

Por último, hay que tener en cuenta los tratamientos anticancerosos y su efecto en el tejido normal y neoplásico (tabla IV).

## METODOLOGÍA BÁSICA EN LOS ESTUDIOS CON <sup>18</sup>FDG: PREPARACIÓN DEL PACIENTE. ADQUISICIÓN DE LOS ESTUDIOS. CUANTIFICACIÓN

### Preparación del paciente

La preparación del paciente requiere en un ayuno prolongado, mayor de 6 horas, para conseguir las condiciones óptimas de normoglucemia y disminuir los niveles de insulina y el consumo muscular de glucosa, incluido el del miocardio, y así aumentar la incorporación de <sup>18</sup>FDG al tejido tumoral.

En general, la existencia de niveles elevados de glucosa endógena compite con la <sup>18</sup>FDG en su incorporación celular, por eso se determina el nivel de glucemia, momentos antes de la administración del radiofármaco con el fin de tener en cuenta posibles interferencias. En los pacientes diabéticos, se requiere un control exacto de la glucemia. Los niveles de glucemia aconsejados para asegurarse una buena incorporación de la <sup>18</sup>FDG deben ser inferiores a 150 mg/dl<sup>65</sup>.

El radiofármaco se administra por vía iv. en un acceso periférico evitando dispositivos permanentes y la dosis en adultos es de 2 y 10 MBq/kg, dependiendo de la instrumentación empleada en la detección. Cuando haya una sospecha o certeza de afectación ganglionar axilar o mamaria se debe elegir la extremidad contralateral para la administración de la <sup>18</sup>FDG.

#### **Punto clave 5**

*La única preparación que el paciente oncológico precisa rutinariamente para la exploración de PET-FDG es el ayuno mayor de 6 horas.*

Se recomienda a los pacientes una hidratación previa adecuada por vía oral, recomendando beber 1 litro de agua y evitar el ejercicio físico intenso.

Otras manipulaciones posibles en la preparación de los pacientes son: la administración de insulina rápida para disminuir los niveles de glucosa, especialmente en pacientes diabéticos; la administración de miorrelajantes para disminuir la captación muscular fisiológica; la diuresis forzada con abundante hidratación y la administración de un diurético para disminuir la visualización renal y ureteral (furosemida 0,25 mg/kg). Para una correcta valoración de la región pélvica es necesario, además de la hidratación y la administración de diuré-

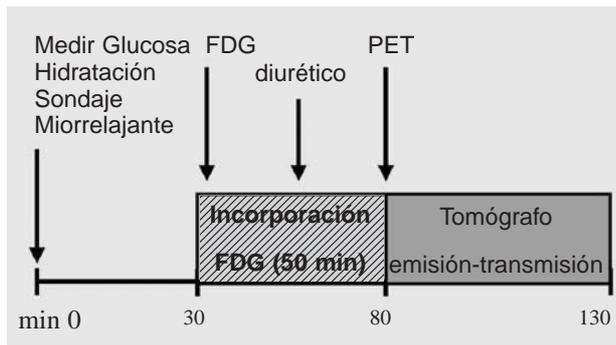


FIG. 3.—Protocolo de estudio de exploración de cuerpo entero con PET-FDG en las indicaciones oncológicas.

tico, canalizar la uretra con una sonda de Foley que permita el sondaje vesical con o sin llenado retrógrado de la vejiga con suero fisiológico en el momento que se inicia la adquisición sobre esta región. El llenado retrógrado puede ser necesario en la valoración de lesio-

nes vesicales. El sondaje vesical con/sin llenado retrógrado disminuye la irradiación de la vejiga, evita la aparición de artefactos y diluye la actividad vesical residual, convirtiéndose ésta en una referencia anatómica para la localización de focos en masas presacras de pacientes con sospecha de recidiva de cáncer colorrectal o para visualizar adenopatías pélvicas y lesiones de órganos ginecológicos como el útero u ovarios.

### Adquisición de los estudios

En la figura 3 se resume la preparación y el protocolo de exploración más habitual para la realización de los estudios PET-FDG de cuerpo entero en los pacientes oncológicos.

Los estudios oncológicos mediante PET (dinámicos o estáticos) resultan familiares para el médico nuclear ya que son similares a los que tradicionalmente ha ve-

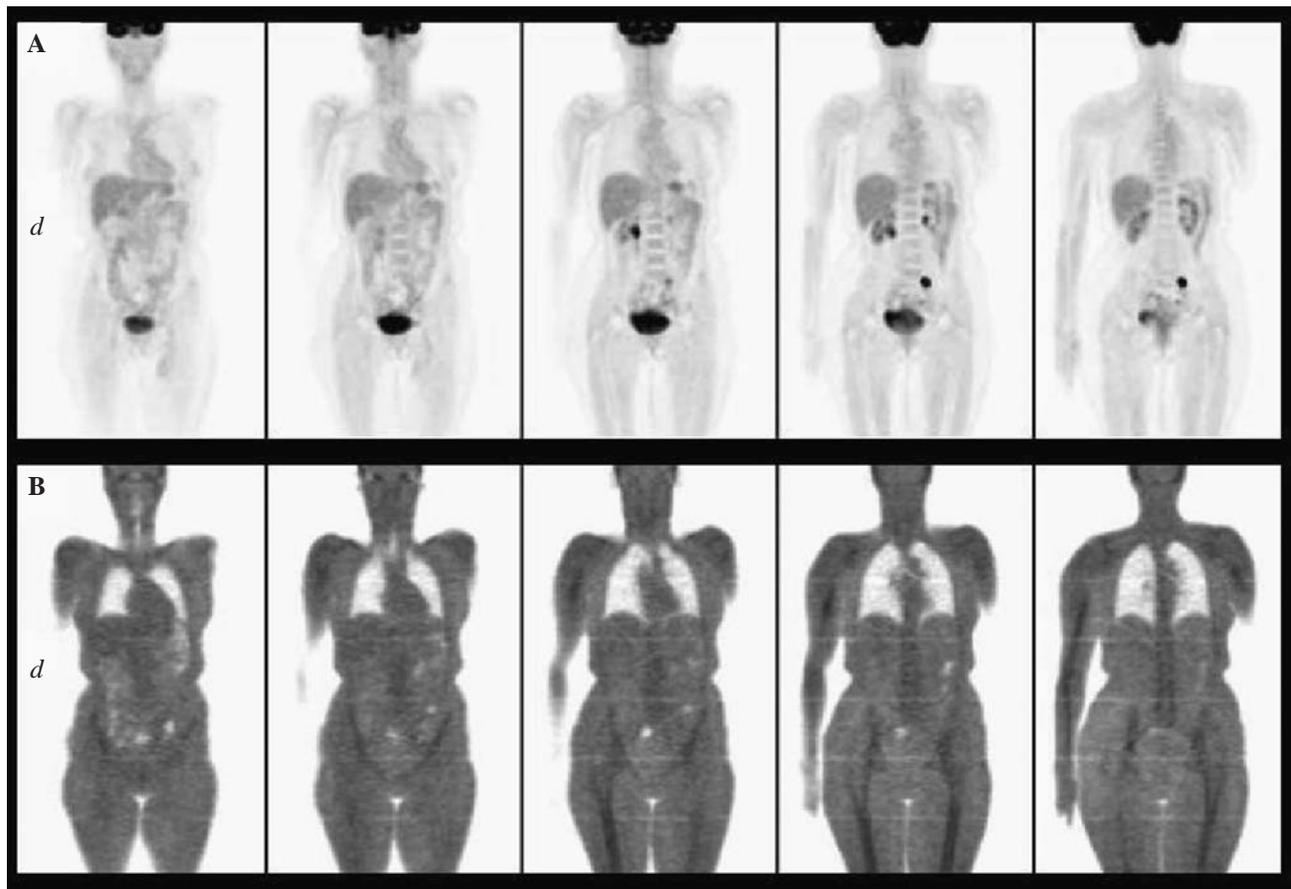


FIG. 4.—Cortes coronales de cuerpo entero. A: Imágenes de emisión (PET-<sup>18</sup>FDG) corregidas por atenuación con reconstrucción iterativa. B: Imágenes de transmisión (mapa de atenuación).

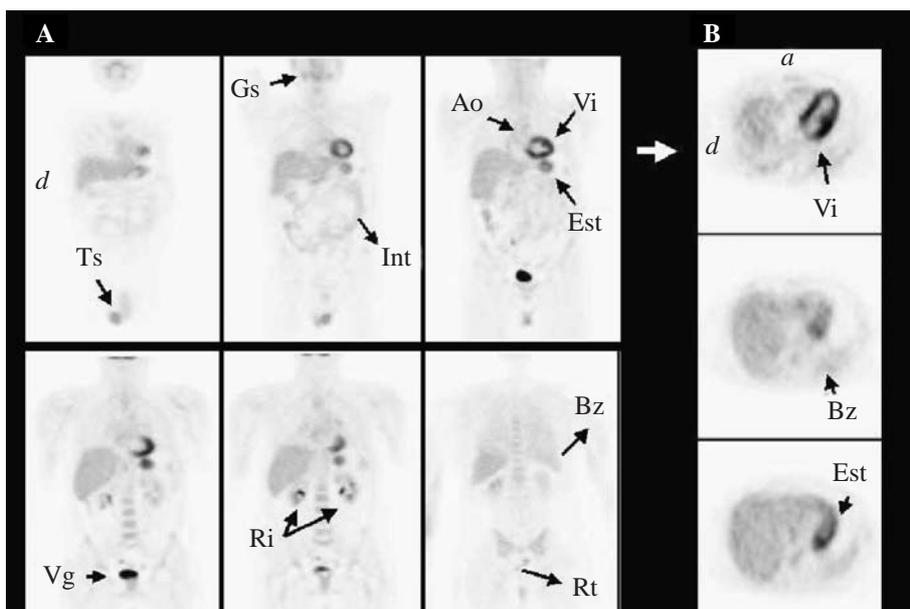


FIG. 5.—Distribución normal de la  $^{18}\text{F}$ FDG en tronco. A: Cortes coronales. B: Cortes axiales de la visualización fisiológica miocárdica y gástrica. Ts = testículos; Gs = glándulas salivares; Int = intestino; Ao = aorta; Vi = ventrículo izquierdo; Est = estómago; Vg = vejiga; Ri = riñones; Bz = bazo; Rt = recto.

nido realizando en el ejercicio profesional, y son realmente los rastreos de cuerpo entero los más utilizados en la práctica clínica habitual. El modo de adquisición dinámico se emplea fundamentalmente en los estudios de perfusión y de farmacocinética de citostáticos.

Las imágenes estáticas se adquieren en el momento en el que se asume que los radiofármacos alcanzan una meseta de concentración en los tumores, que es alrededor de los 45-75 minutos para la  $^{18}\text{F}$ FDG y de los 20-40 minutos para la  $^{11}\text{C}$ -MET.

La mayor parte de los tumores y su metástasis presentan una localización cervical, torácica o abdominopélvica por lo que el estudio se extiende desde el lóbulo de la oreja a las ingles. En los pacientes con melanoma, tumores músculo-esqueléticos o sospecha de enfermedad metastásica apendicular se incluyen también las extremidades inferiores. Se recomienda el inicio de la adquisición de las imágenes de emisión a los 50-75 minutos de la administración de la  $^{18}\text{F}$ FDG. Los pacientes deben colocarse en la situación más cómoda posible y generalmente se prefiere el decúbito supino, con los brazos a lo largo del cuerpo.

Los estudios de cuerpo entero representan la suma de varios campos de adquisición estática de unos 10-30 minutos de duración para cada uno de ellos. La variabilidad temporal está condicionada por las características del cristal de centelleo (INa, GeBi o LSO) y el sistema de detección utilizado (gammacámara de coincidencia o tomógrafos PET-dedicados). La representación de las imágenes se puede realizar de forma

tomográfica (imágenes transversales, coronales y sagitales) o mediante proyecciones volumétricas (MIP).

Los fotones, antes de su detección, atraviesan varias densidades tisulares experimentando una atenuación y este efecto puede ser corregido mediante la adquisición de un estudio de transmisión. La realización de los es-

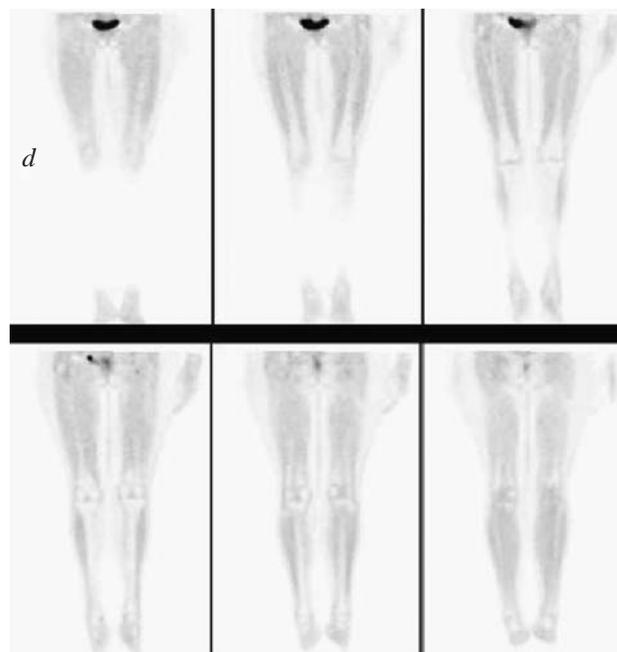


FIG. 6.—Distribución normal de la  $^{18}\text{F}$ FDG en extremidades inferiores. Cortes coronales.

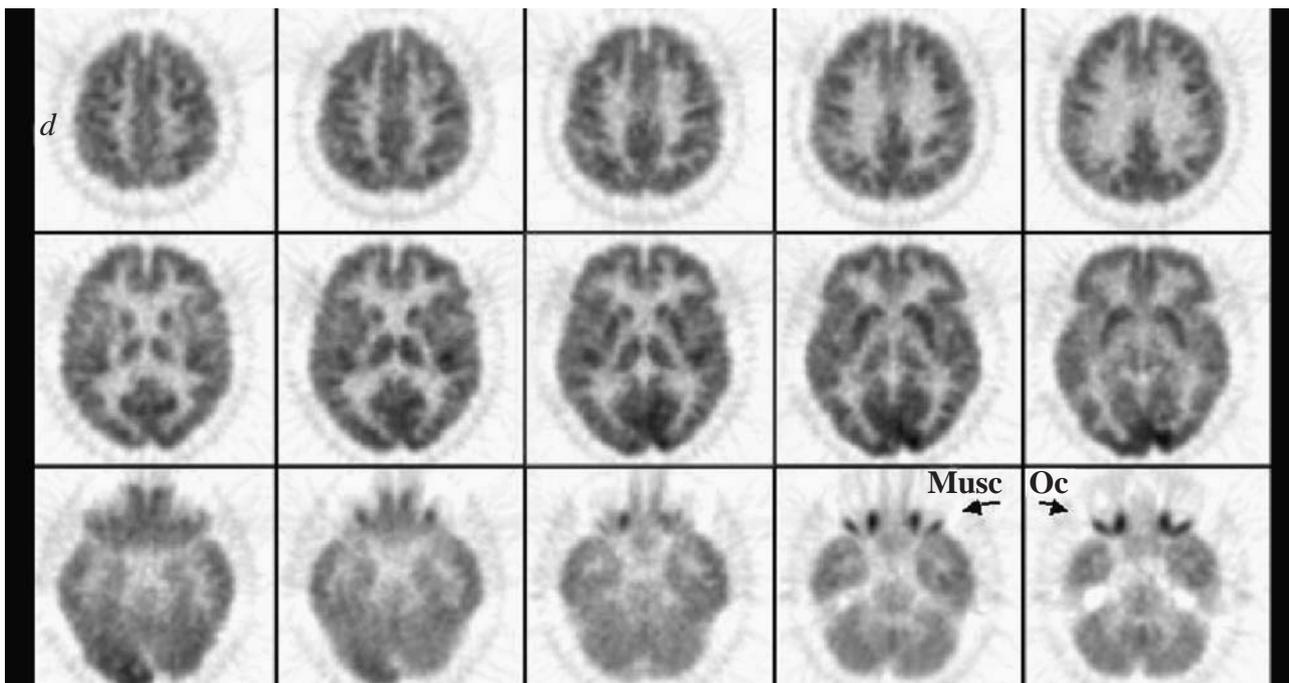


FIG. 7.—Distribución normal de la  $^{18}\text{F}$ FDG en cerebro. Cortes axiales. En las imágenes centrales se identifican las estructuras subcorticales con alta definición. Es frecuente la captación de la musculatura ocular. Musc Oc = músculos oculomotores.

tudios con transmisión permite mejorar la calidad de la información obtenida, al proporcionar una imagen corregida por atenuación, facilitar la obtención de parámetros cuantitativos y permitir una mejor identificación espacial de las lesiones objetivadas aportando más referencias anatómicas al estudio de emisión. Los estudios de transmisión suelen ser realizados antes de la administración de la  $^{18}\text{F}$ FDG, aunque los tomógrafos más modernos permiten hacerlo después. Se realizan con una fuente emisora externa, generalmente de Cesio-137 o Germanio-68, que se encuentra incorporada al tomógrafo y que describe un movimiento circular alrededor del paciente para generar la imagen de atenuación de los diferentes segmentos corporales. Posteriormente, el sistema informático superpone los dos estudios y se obtiene la imagen corregida por atenuación (Fig. 4). En los equipos de última generación, se está utilizando como fuente emisora la radiación X, lo que permite la obtención simultánea de una imagen morfológica de alta calidad.

### Fusión de imágenes

En los estudios oncológicos, la correlación de los hallazgos con la PET-FDG con los obtenidos me-

dante otras técnicas de imagen radiológicas (TC, RM) es muy importante. Como ya ha sido señalado por Valk<sup>66</sup>, el estándar de referencia en la comparación de las distintas modalidades de diagnóstico por imagen es imperfecto, debido a que muchas veces no es posible la validación de los hallazgos mediante biopsia e histología. Así, no hay estudios doble ciego disponibles para comparar la PET con los métodos de imagen considerados convencionales en la mayor parte de tumores. Por otra parte, dentro del contexto clínico no tiene sentido evaluar cada modalidad de imagen por separado; lo apropiado es analizar la contribución de cada prueba diagnóstica, ya que todas ofrecen su información particular y no por ello compiten sino que se complementan. El correregistro y la fusión de imágenes permiten una mayor precisión en la localización de las lesiones, muchas veces de vital importancia para la estadificación y la planificación de los tratamientos locales (exéresis quirúrgica, radioterapia, quimioterapia arterial).

### Cuantificación. Índices semicuantitativos

La cuantificación en valores absolutos tiene un carácter invasivo al ser necesaria la extracción periódica

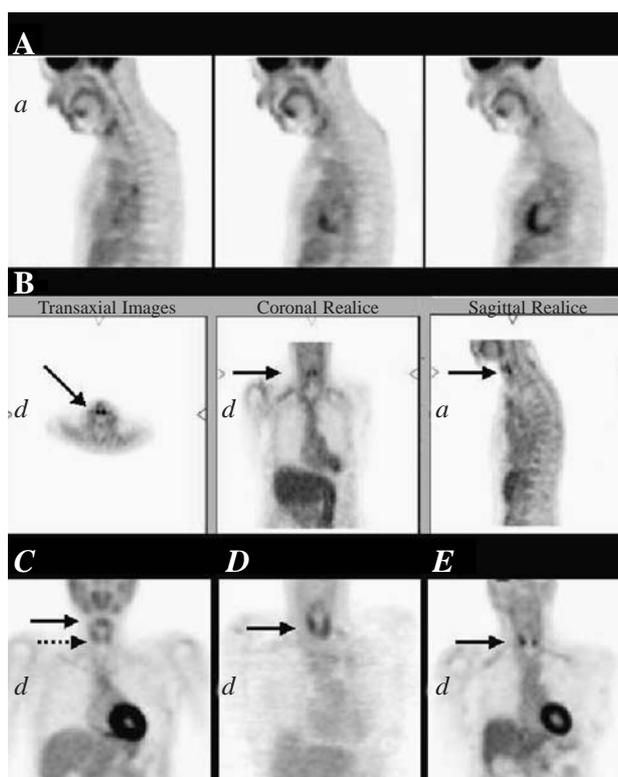


FIG. 8.—Distribución normal de la  $^{18}\text{F}$ FDG en cabeza y cuello. A: Cortes sagitales. Captación de la musculatura orofaríngea y de las glándulas salivares. B: Captación de la musculatura laríngea. C: Captación tiroidea difusa de tamaño normal y visualización laríngea. D: Captación tiroidea difusa de tamaño aumentado. E: Captación nodular en polos inferiores de ambos lóbulos tiroideos.

de sangre venosa arterializada, lo cual es incómodo para el paciente y no se puede realizar en estudios de cuerpo entero, por lo que su aplicación queda reservada a estudios experimentales y de investigación. Además, implica la aceptación de un modelo teórico compartimental que plantea diversas limitaciones, entre ellas la de que la cinética de incorporación del trazador varía de un tumor a otro y la constante de intercambio de la  $^{18}\text{F}$ FDG de muchas neoplasias es desconocida.

Como ya hemos comentado, los estudios de transmisión son necesarios para la cuantificación de las lesiones hipermetabólicas mediante índices semicuantitativos (SUV o *standardized uptake value*, DUR o *differential uptake rate*, DAR o *differential absorption rate*,...) <sup>67</sup>. Estos índices se utilizan para caracterizar las lesiones como benignas o malignas, pudiendo ser las malignas de bajo o alto grado histológico, y permiten disponer de un parámetro objetivo a la hora de medir un cambio producido por el tratamiento o comparar los resultados obtenidos en las diferentes insti-

tuciones en una misma patología <sup>68</sup>.

El valor de captación estandarizado (SUV) refleja la actividad detectada en una lesión expresada en función de la dosis inyectada y del peso del paciente. El cálculo del SUV está influenciado por multitud de factores. Así, la distribución de la  $^{18}\text{F}$ FDG a lo largo del organismo no es homogénea, encontrándose una mayor captación en tejido muscular que en tejido graso. Debido a ello, se han realizado modificaciones para el cálculo del SUV que tengan en cuenta estas variaciones, corrigiendo los valores por la superficie corporal o la masa muscular <sup>69</sup>.

Otros factores a considerar son el momento en el que se adquiere el estudio y los niveles de glucosa endógenos. El valor del SUV obtenido a los 60 minutos postinyección, es un 40% mayor que el obtenido a los 30 minutos. Por otro lado, el SUV puede disminuir cerca del 42% cuando el paciente presenta niveles de glucosa endógena incrementados en un factor 2 respecto a los niveles de ayunas.

En el cálculo del SUV también influye el tamaño de la lesión. Una lesión tumoral con un tamaño menor de 2 veces la resolución del tomógrafo, presentará una disminución del 50% en el valor del SUV respecto al valor real.

Por último, el tamaño y la ubicación de la región de interés (ROI) sobre el foco determinan cambios en el valor de SUV obtenido. Un incremento en el tamaño del ROI en un factor 10, condiciona una disminución del 66% en el valor del SUV y la colocación del ROI rodeando la totalidad del foco, con determinación de un valor promedio de toda la región, modificará el SUV debido a la influencia de la menor densidad de cuentas en la periferia. Dentro de una ROI se pueden calcular el SUV máximo y el SUV medio. Se recomienda utilizar el valor máximo porque es más reproducible y no depende tanto del tamaño de la ROI.

Sin entrar a valorar la multitud de factores que influyen en el cálculo del SUV, este parámetro es útil para evaluar la respuesta terapéutica en un paciente individual ya que podemos asumir que el error cometido (antes y después), si mantenemos constantes los parámetros de la exploración, está afectado por los mismos factores.

Sin embargo, la distinción entre benignidad y malignidad mediante la utilización del SUV (valor de corte de 2,5) u otros índices que relacionan la captación tumoral con la de áreas indemnes, para algunos autores no es satisfactoria <sup>70</sup>, ni aporta información adicional a la obtenida mediante el análisis visual <sup>71</sup>, por lo que para realizar con más precisión este diagnóstico diferencial pueden ser necesarias la cuantificación absoluta o la uti-

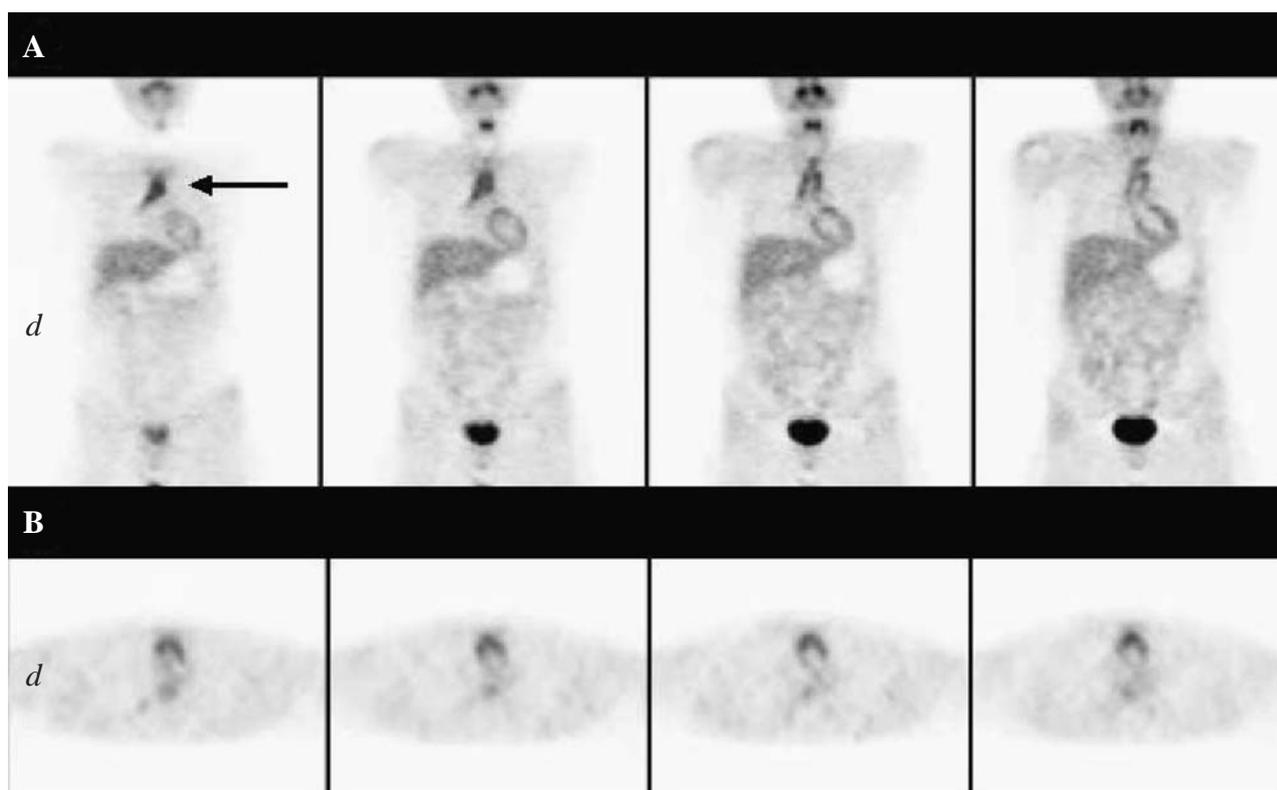


FIG. 9.—Captación fisiológica de  $^{18}\text{F}$ FDG en el timo de un adolescente. A: Cortes coronales. B: Cortes axiales.

lización de otros radiofármacos.

#### INTERPRETACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE PET EN ONCOLOGÍA: DISTRIBUCIÓN FISIOLÓGICA Y EN LA PATOLOGÍA BENIGNA. LA IMAGEN PATOLÓGICA TUMORAL

La interpretación de estudios PET-FDG debe realizarse siempre de forma visual. La obtención de algún índice semicuantitativo permite complementar la información diagnóstica y facilita la comparación de los estudios evolutivos. El criterio visual utilizado

##### **Punto clave 6**

*En la práctica clínica se recomienda realizar una valoración visual de las imágenes y un análisis semicuantitativo de la captación de los focos hipermetabólicos detectados.*

para caracterizar una lesión como patológica es que la captación de  $^{18}\text{F}$ FDG por la misma sea mayor que la del fondo vascular del mediastino.

Para realizar una correcta interpretación de la ex-

ploración se requiere estar familiarizado con la imagen normal y sus variantes fisiológicas<sup>72-75</sup> que se muestran en las figuras 5 y 6. Además, deben conocerse los antecedentes del paciente y la historia clínica actual para poder identificar las causas de falsos positivos. Por otra parte, es fundamental recordar los principios básicos y vías de diseminación de la patología oncológica y por último, utilizar los recursos metodológicos que permiten reducir la aparición de artefactos.

#### **Distribución fisiológica de la $^{18}\text{F}$ FDG en el organismo. Patología no tumoral**

Vamos a exponer de forma esquemática la distribución normal de la  $^{18}\text{F}$ FDG en los distintos órganos y sistemas, incluyendo algunos ejemplos de captación patológica de origen no tumoral.

##### **Cabeza y cuello**

La captación *cerebral* de  $^{18}\text{F}$ FDG se localiza fundamentalmente en la sustancia gris cortical, donde la glucosa constituye su principal sustrato metabólico, y también en el cerebelo, los ganglios basales y tálamos. Su

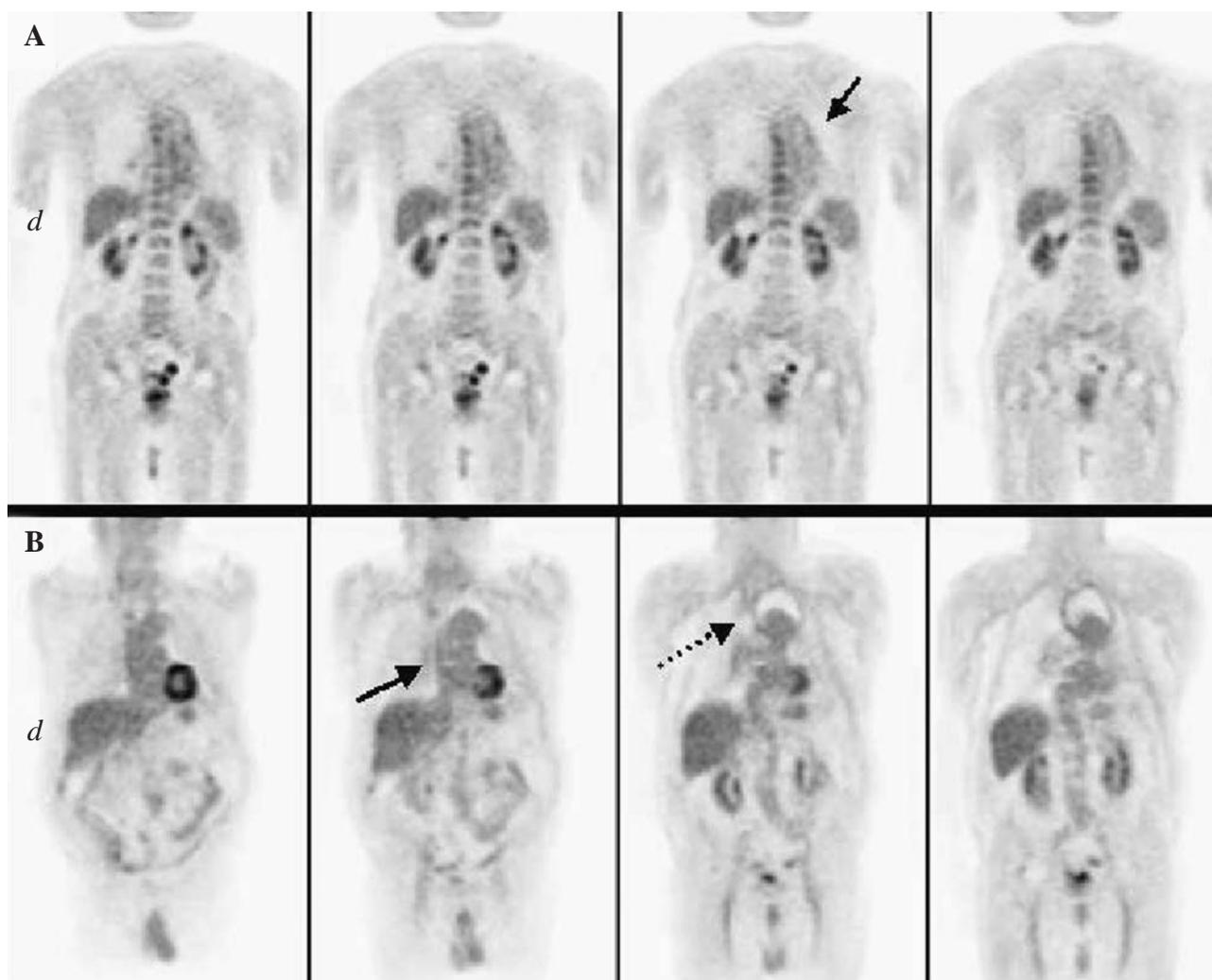


FIG. 10.—Captación aórtica de  $^{18}\text{F}$ FDG. A: Cortes coronales. Visualización de las paredes de la aorta torácica descendente (hallazgo fisiológico). B: Cortes coronales. Visualización de aorta ascendente. Imagen de aneurisma en el cayado de la aorta.

distribución debe ser simétrica y suele ser heterogénea, encontrándose mayor actividad en áreas sensoriomotoras con respecto a la corteza de asociación (Fig. 7).

Se puede observar captación de  $^{18}\text{F}$ FDG en los grupos de *músculos oculomotores*, siendo generalmente simétrica y de menor intensidad que la captación cerebral. Cuando el motivo de la exploración sea la valoración de lesiones malignas de esta área se solicita al paciente mantener la mirada en posición neutra con el fin de evaluar posibles asimetrías que orienten el diagnóstico.

Otra captación fisiológica de  $^{18}\text{F}$ FDG ocurre en los *músculos de la masticación y de la fonación*. Es importante, sobre todo en casos de estadificación y seguimiento de pacientes con tumores de la esfera otorrinolaringológica, evitar la realización de actividades que requieran la utilización de dichos músculos

como hablar o masticar chicle durante el período de incorporación del radiofármaco. También se han descrito diversos grados de captación fisiológica en el área lingual y paralingual, relacionado con la secreción de saliva como en las *glándulas salivales*, que se modifica tras la ingesta de agua, y la existencia de *tejido linfoide* en el anillo de Waldeyer (Fig. 8).

Por último, se puede observar captación de  $^{18}\text{F}$ FDG por la *glándula tiroides* (Fig. 8) como un hallazgo variante de la normalidad o en casos de patología be-

#### **Punto clave 7**

*Es aconsejable que el paciente permanezca en reposo durante la incorporación del radiotrazador, evitando hablar o masticar.*

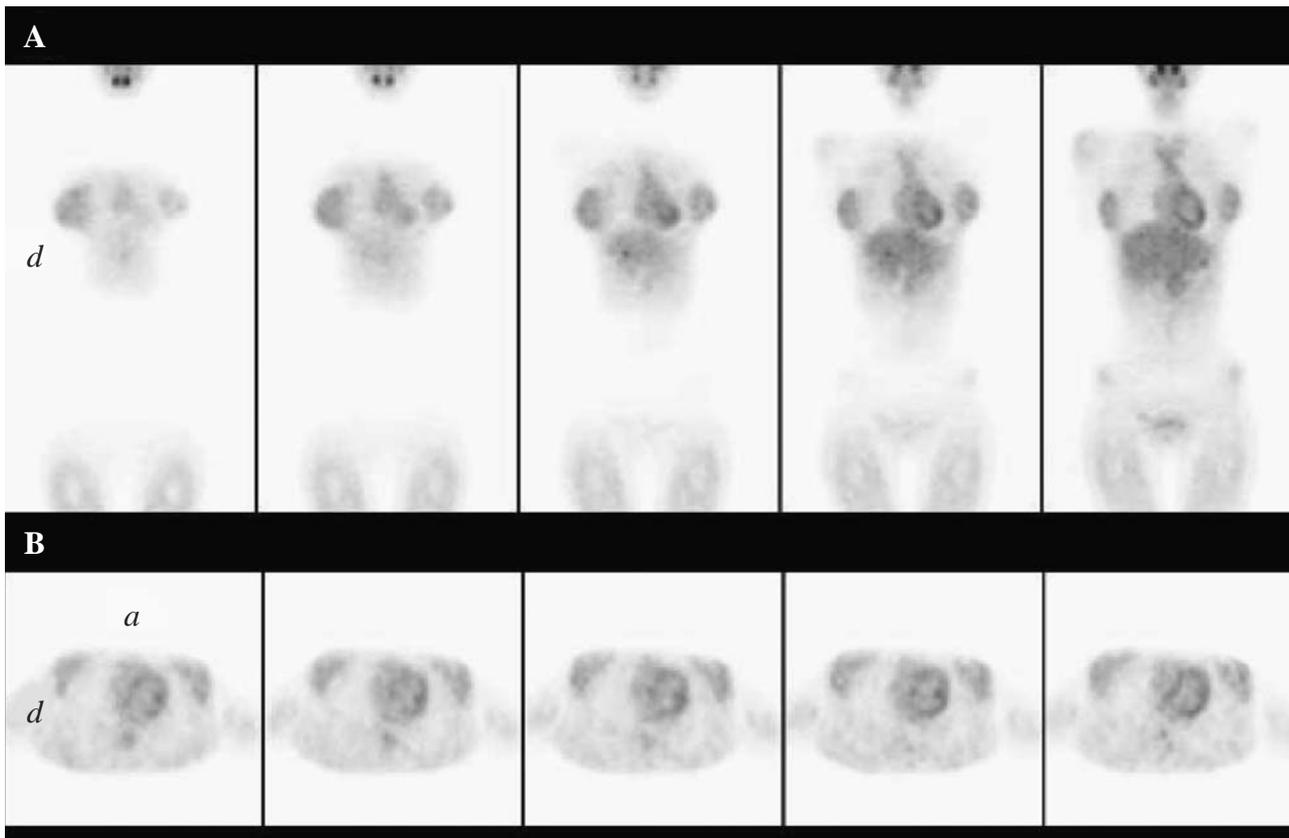


FIG. 11.—Captación fisiológica de  $^{18}\text{F}$ FDG en ambas mamas. A: Cortes coronales. B: Cortes axiales.

nigna como la tiroiditis y la enfermedad de Graves-  
Basedow (captación difusa) o en nódulos tiroideos  
(captación focal), como se aprecia en la Figura 8.

### Tórax

En estado de ayunas, la principal fuente energética para  
el *músculo cardíaco* son los ácidos grasos libres, sin em-  
bargo, en algunos pacientes se visualiza el miocardio ven-  
tricular izquierdo e incluso el derecho en casos de insu-  
ficiencia cardíaca, por lo que hay una gran variabilidad.

Esta captación puede ser intensa y homogénea o he-  
terogénea y entonces dificultar la valoración del estu-  
dio en casos de estadificación mediastínica en pacientes  
con cáncer de pulmón, identificación de metástasis pul-  
monares en el ángulo cardiofrénico o, detección de en-  
fermedad activa en pacientes con linfoma mediastínico.  
Los *pulmones* muestran una captación débil y homo-  
génea en ambos parénquimas, siendo fácil identificar  
los posibles focos hipercaptantes.

En mediastino es posible encontrar una captación  
en el área correspondiente a la *glándula tímica*, so-

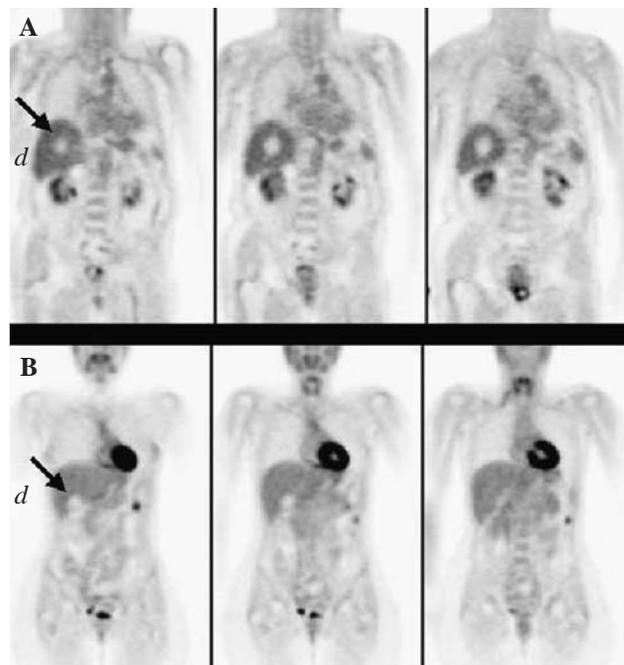


FIG. 12.—Cortes coronales de PET-FDG de cuerpo entero de dos  
pacientes diferentes (A y B). En el lóbulo derecho del hígado se iden-  
tifica una lesión nodular ametabólica, sin hipermetabolismo en los  
bordes, compatible con un quiste hepático simple.

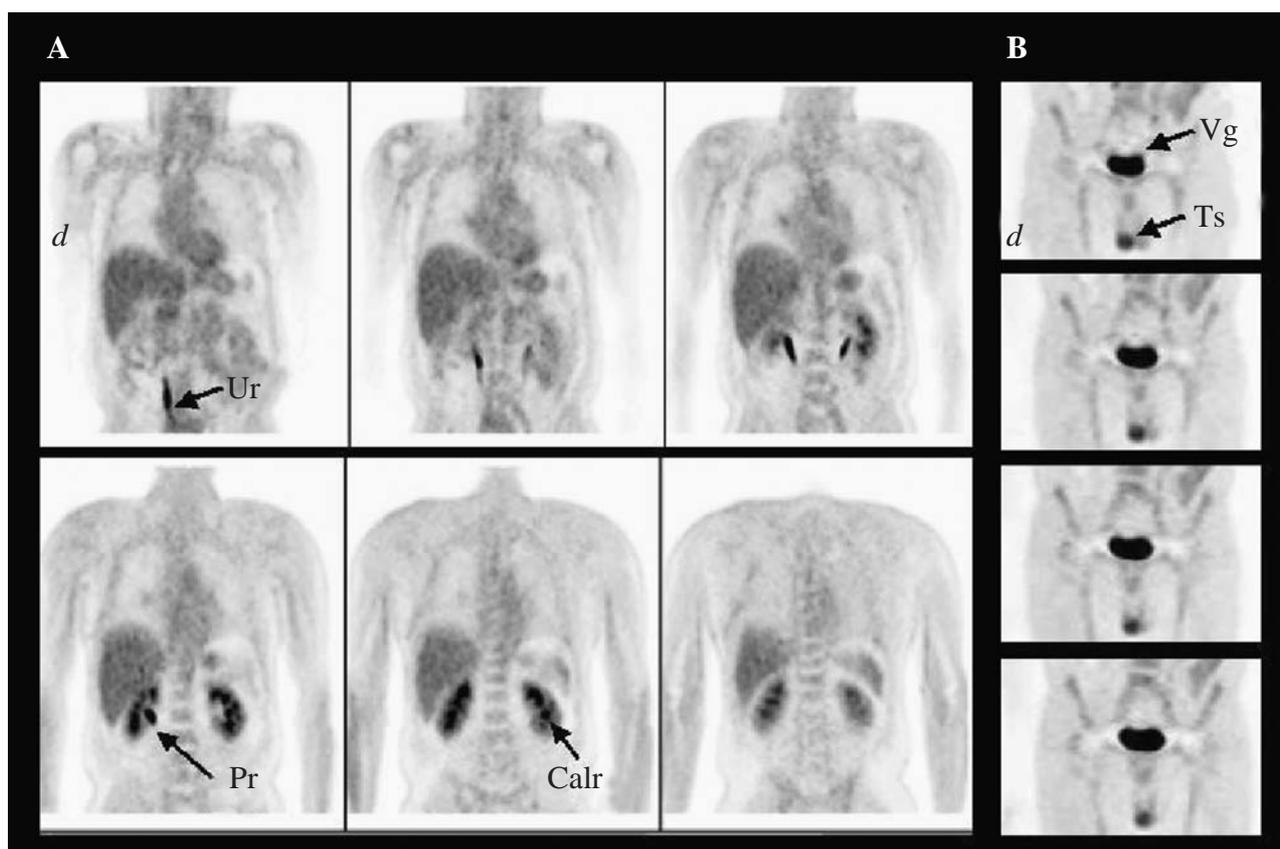


FIG. 13.—Captación fisiológica de  $^{18}\text{F}$ FDG en el sistema genitourinario. Cortes coronales. A: Abdomen. Visualización renal y ureteral. B: Pelvis. Imagen de la vejiga urinaria y captación testicular. Ur = uréter; Pr = pelvis renal; Calr = cálices renales; Vg = vejiga urinaria; Ts = testículos.

bre todo en pacientes jóvenes que presentan regeneración del tejido hematopoyético después de tratamientos con quimioterapia. Estos casos constituyen un desafío cuando interesa valorar actividad en masas residuales mediastínicas de pacientes con linfomas, aunque la forma característica en V invertida y la correlación con la imagen de TC, permite atribuirlo a un proceso de hiperplasia del timo (Fig. 9). Por lo demás, el *mediastino* presenta una captación ligera y algo irregular debido al fondo vascular en los grandes vasos que no suele llevar a confusión. A veces el metabolismo de *la aorta* es importante<sup>77</sup> en pacientes de avanzada edad con aneurismas o arteritis (Fig. 10).

Se ha descrito una leve *captación mamaria* simétrica y ligeramente superior en la región periareolar (Fig. 11). La intensidad dependerá del momento del ciclo menstrual (mayor al final) en que se encuentre la paciente o de si se está bajo tratamiento hormonal. La existencia de implantes puede producir un patrón del «signo del anillo» con un área fotopénica que corresponde al implante y alrededor una zona de mayor actividad probablemente

relacionada con una zona de inflamación peri-implante.

Por último, es posible observar captación a lo largo de la porción distal del *esófago* en casos de esofagitis que se identifica por la característica morfología lineal del depósito en las imágenes sagitales.

### Abdomen

La *pared gástrica* puede mostrar una moderada captación con un centro luminal frío, visible en hipocondrio izquierdo, por debajo de la cámara cardíaca. La apariencia de anillo en cortes coronales y ligeramente horizontalizado en los sagitales lo hacen fácilmente identificable, como se aprecia en la figura 5. Otra estructura del tracto gastrointestinal que puede acumular  $^{18}\text{F}$ FDG es el *intestino*, tanto el delgado como el grueso. La apariencia de la actividad en el tracto intestinal es variable y suele presentar una morfología arrosariada a lo largo de las paredes en los cortes coronales. En otras ocasiones, muestra la típica morfología de haustros

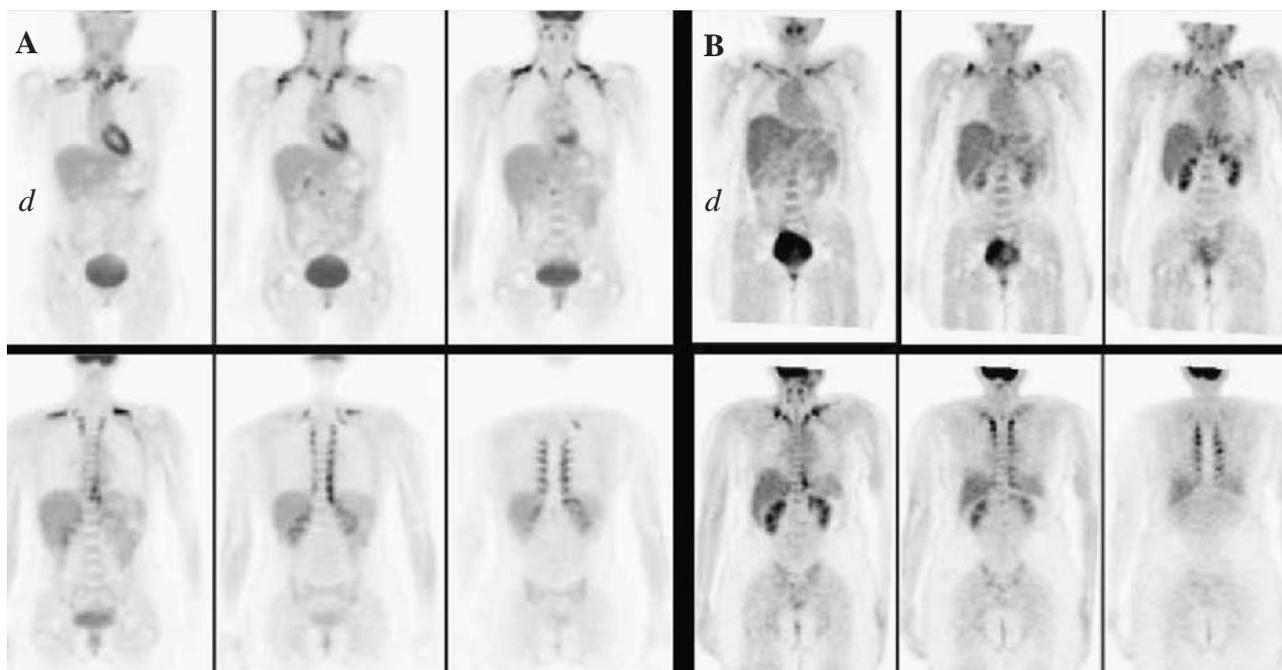


FIG. 14.—Hipermetabolismo simétrico en músculos cervicales, paraespinales y trapecios, más intenso en las inserciones.

cuando la captación es secundaria a hiperperistaltismo intestinal o presentar un carácter más focal en la región de la válvula ileocecal debido a la captación por parte del tejido linfoide. En pacientes con colostomía de descarga, es posible encontrar captaciones alrededor del ostoma y de situación superficial, posiblemente causadas por reacción inflamatoria cutánea.

El *hígado* muestra una captación homogénea, superior a la encontrada en los pulmones y a veces, con un refuerzo en su margen superoexterno que se extiende superficialmente hacia el borde inferoexterno. En condiciones normales, no se visualiza la vesícula biliar. Hay que valorar la existencia de captaciones focales sospechosas, que no se deben confundir con la imagen de «granulado fino» que en algunos casos se puede obtener en la reconstrucción, tras la utilización de algoritmos iterativos. La comparación con la imagen reconstruida mediante algoritmos de retroproyección filtrada puede ayudarnos a dilucidar los casos dudosos. La existencia de lesiones ametabólicas puede ser compatible con patología benigna, tipo quistes simples, que son muy frecuentes (Fig. 12).

La *captación esplénica* es homogénea y presenta una intensidad intermedia entre la observada en los pulmones y en el hígado. Este grado de captación relativa permite identificar la infiltración difusa.

En el *riñón*, a diferencia de la glucosa, la  $^{18}\text{F}$ FDG no

es reabsorbida en el túbulo contorneado proximal, sino que es excretada a la vía urinaria acumulándose en la vejiga. Para disminuir su actividad y evitar artefactos se pueden realizar las maniobras explicadas en la metodología.

La *actividad ureteral* se visualiza en las imágenes coronales como una columna vertical a ambos lados de la línea media. En pacientes con cierto grado de obstrucción, pueden encontrarse captaciones más pequeñas que pueden simular adenopatías lumbares. Si estos depósitos persisten a pesar de la administración del diurético, puede ser útil la adquisición de un nuevo estudio, centrado en la región de interés, después de ingerir agua y vaciar la vejiga, que permita valorar el cambio en la morfología de la captación (Fig. 13).

### **Pelvis**

La *vejiga* es una localización de importante acumulo de  $^{18}\text{F}$ FDG, que se puede minimizar con el sondaje vesical. Es frecuente la captación fisiológica rectal, de forma lineal, a nivel retrovesical y presacro. A veces también puede ser observada actividad testicular, generalmente bilateral.

### **Sistema músculo-esquelético**

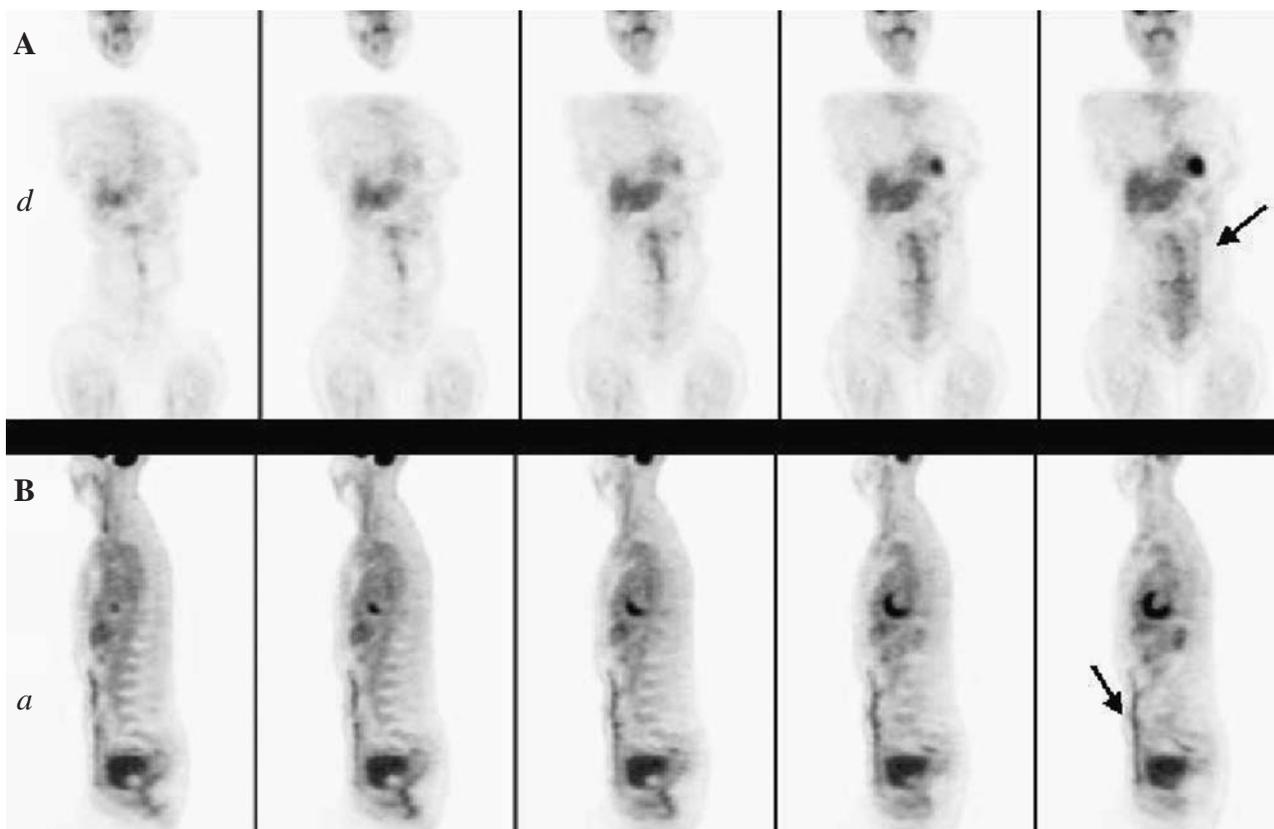


FIG. 15.—Captación de  $^{18}\text{F}$ FDG en la línea media abdominal secundaria a cirugía reciente (cicatriz de la laparotomía media). A: Cortes coronales. B: Cortes sagitales.

El sistema esquelético presenta una leve captación de  $^{18}\text{F}$ FDG que, no obstante, permite distinguir los límites propios del hueso, especialmente en el esqueleto axial.

En las estructuras articulares se ha descrito captación en casos de periartritis, artritis reumatoide o patología de anejos articulares como la sinovial.

Una causa común de hipermetabolismo óseo difuso

no fisiológico es la hiperplasia de médula ósea tras tratamientos con citostáticos o factores de crecimiento hematopoyético.

En una minoría pacientes con enfermedad de Paget se puede encontrar un depósito de moderada intensidad limitado al hueso afecto.

Todos estos casos son fáciles de diferenciar de las

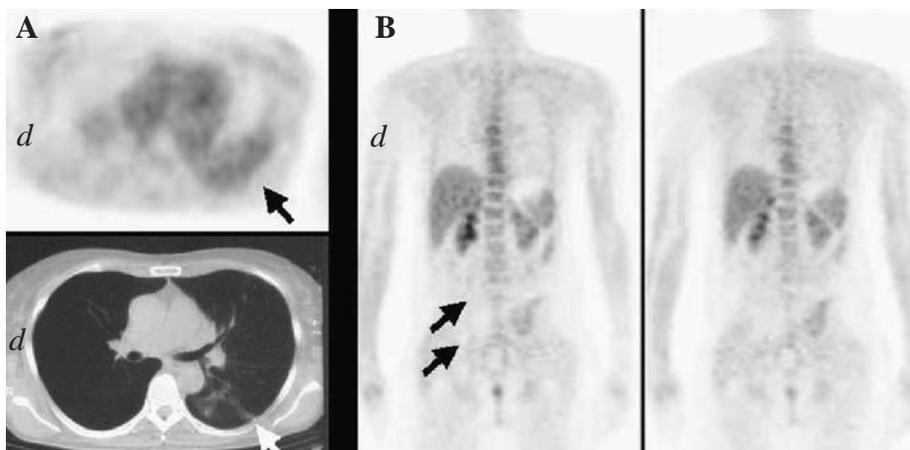


FIG. 16.—Efectos de la radioterapia en la distribución de FDG. A: Cortes axiales de los estudios torácicos con PET-FDG y TC. Hipermetabolismo en los segmentos posteriores del campo inferior pulmonar izquierdo compatible con neumonitis post-rádica. B: Cortes coronales de estudio de PET-FDG. Hipometabolismo en la columna lumbar baja y la articulación sacroilíaca derecha secundario a radioterapia local.

captaciones focales o sin un patrón de distribución local que son más propios de afectación metastásica o infiltración linfomatosa.

La tensión muscular durante la incorporación del radiofármaco provoca una captación simétrica a lo largo de los músculos cervicales, paraespinales y trapecios (Fig. 14). El grado de captación puede ser tan intenso que impida la interpretación del estudio. Para evitarlo se procurará que durante el período de incorporación de la  $^{18}\text{F}$ FDG el paciente permanezca en decúbito en una posición confortable y la administración de un relajante muscular de 30 a 60 minutos antes de la inyección del radiofármaco para todos los casos en que se requiera una adquisición sobre el tórax y/o el cuello.

Otra situación que conduce a una captación muscular y que no obedece al control voluntario es el sobreesfuerzo de la musculatura respiratoria en pacientes con disnea de decúbito o con crisis de ansiedad. En estos casos, se encontrarán captaciones lineales en músculos respiratorios accesorios como los escalenos y el diafragma, que son fácilmente identificables y no plantean errores en la interpretación.

### Extremidades inferiores

En algunos casos puede visualizarse actividad en algunos grupos musculares, en los grandes vasos y de forma focal en la primera articulación tarso-metatarsiana.

### La imagen patológica tumoral

Cualquier foco de captación no fisiológica debe considerarse como sospechoso de afectación tumoral. Con el fin de reducir el número de falsos diagnósticos positivos, cuyas causas hemos mencionado anteriormente, y aumentar la especificidad de la técnica, es importante conocer los antecedentes del paciente, tener en cuenta el tiempo transcurrido tras la cirugía (Fig. 15), el tratamiento de radio $^{78}$  y/o quimioterapia (Fig. 16) y conocer detalladamente las anomalías morfológicas encontradas en otras técnicas de diagnóstico, así como su correlación con la imagen metabólica (tabla IV).

### BIBLIOGRAFÍA

1. Richter JA, Martí JM. PET. Tomografía molecular. Fundamentos y aplicaciones. Madrid. Ed. Eseeuve, 1993.
2. Beany RP. Positron emission tomography in the study of human tumors. *Sem Nucl Med* 1984;14:324-41.
3. 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.
4. Hawkins RA, Hoh C, Dahlbom M, Choi Y, Glaspy J, Tse N, et al. PET cancer evaluations with FDG. *J Nucl Med* 1991;32(8):1555-8.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Weber WA, Wester HJ, Grosu AL, Herz M, Dzewas B, Feldmann HJ, et al. O-(2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoroethyl)-L-tyrosine and L-[methyl- $^{11}\text{C}$ ]methionine uptake in brain tumours: initial results of a comparative study. *Eur J Nucl Med* 2000;27(5):542-9.
9. Langen KJ, Borner AR, Muller-Mattheis V, Hamacher K, Herzog H, Ackermann R, et al. Uptake of Cis-4-[ $^{18}\text{F}$ ]Fluoro-L-Proline in Urologic Tumors. *J Nucl Med* 2001;42:752-4.
10. 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. *Neurol Res* 1986;8(3):164-8.
11. Doyle WK, Budinger TF, Valk PE, Levin VA, Gutin PH. Differentiation of cerebral radiation necrosis from tumor recurrence by  $^{18}\text{F}$ -FDG and  $^{82}\text{Rb}$  PET. *J Comput Assist Tomogr* 1987;11:563-70.
12. 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 [ $^{18}\text{F}$ ]fluoromisonidazole: a pretherapy study of 37 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36(2):417-28.
13. 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.
14. Mintum MA, Welch MJ, Siegel BA, et al. Breast cancer: PET imaging of estrogen receptors. *Radiology* 1988;169(1):45-8.
15. Mankoff DA, Peterson LM, Tewson TJ, Link JM, Gralow LR, Graham MM, et al. [ $^{18}\text{F}$ ]Fluoroestradiol radiation dosimetry in human PET studies. *J Nucl Med* 2001;42:679-84.
16. 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.
17. Weber G, Cantero A. Glucose-6-phosphatase activity in normal, precancerous and neoplastic tissues. *Cancer Res* 1955;15:105-8.
18. Warburg O. The metabolism of tumors, New York, Richard R. Smith, Inc.; 1931:129-69.
19. Hiraki Y, Rosen OM, Birnbaum MJ. Growth factors rapidly induce expression of the glucose transporter gene. *J Biol Chem* 1988;263:1365-62.
20. Wahl RL. Clinical Oncology update: the emerging role of PET: part I. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Fila-*

- delfia: Lippincott-Raven 1997;11(2):1-24.
21. Brown RS, Whal RL. Overexpression of Glut-1 glucose transporter in human breast cancer. An immunohistochemical study *Cancer* 1993;72:2979-85.
  22. Reske SN, Grillenberger KG, Glatting G, Port M, Hildebrandt M, Gansauge F, et al. Overexpression of glucose transporter 1 and increased FDG uptake in pancreatic carcinoma. *J Nucl Med* 1997;38:1344-8.
  23. Farina FA, Adelman RC, Lo CH, Morris HP, Weinhouse S. Metabolic regulation and enzyme alterations in the Morris hepatomas. *Cancer Res* 1968;28:1897-900.
  24. Knox WE, Jamdar SC, Davis PA. Hexokinase, differentiation and growth rates of transplanted rat tumor. *Cancer Res* 1970;30:2240-4.
  25. Hawkins RA, Hoh CK. PET FDG studies in oncology. *Nucl Med and Biol* 1994;21:739-47.
  26. Conti PS, Lilien DL, Hawley K, Keppler J, Grafton ST, Bading JR. PET and [<sup>18</sup>F]-FDG in oncology: a clinical update. *Nuclear Medicine and Biology* 1996;23:717-35.
  27. Lomeña F, Gámez C, Cabrera A, Maldonado A, Jiménez A. PET en oncología. *Rev Esp Med Nuclear* 2000;19(7):510-24.
  28. Delbeke D, Meyerowitz C, Lapidus R, Maciunas RJ, Jennings MT, Moots PL. Optimal cut-off levels for <sup>18</sup>F-FDG uptake in the differentiation of low-grade from high-grade brain tumors with PET. *Radiology* 1995;195:47-52.
  29. Gámez Cenzano C. Utilidad diagnóstica de la tomografía de positrones en la evaluación de los gliomas. *Revista de Oncología* 2000;2:3-11.
  30. 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.
  31. Adler LP, Blair HF, Makley JT, et al. Noninvasive grading of musculoskeletal tumors using PET. *J Nucl Med* 1991;32:1508-12.
  32. Okada J, Yoshikawa K, Imazeki K, Minoshima S, Uno K, Itami J, et al. The role of FDG-PET in the detection and management of malignant lymphoma: correlation of uptake with prognosis. *J Nucl Med* 1991;32:686-91.
  33. Schifter T, Hoffman JM, Hanson MW, Boyko OK, Beam C, Paine S, et al. Serial FDG-PET studies in the prediction of survival in patients with primary brain tumors. *J Comput Assist Tomogr* 1993;17(4):509-61.
  34. Patronas NJ, Di Chiro G, Kufta C, Bairamian D, Kornblith PL, Simon PL, et al. Prediction of survival in glioma patients by means of positron emission tomography. *J Neurosurg* 1985;62:816-22.
  35. Higashi K, Clavo AC, Wahl RL. Does FDG uptake measure proliferative rate of human cancer cells? *In vitro* comparison with DNA flow cytometry and tritiated Thymidine uptake. *J Nucl Med* 1993;34:414-9.
  36. Fulham MJ, Melisi JW, Nishimiya J, Dwyer AJ, DiChiro G. Neuroimaging of juvenile pilocytic astrocytomas: an enigma. *Radiology* 1993;189(1):221-5.
  37. Kubota K, Yamada S, Kubota R, Ishiwata K, Tamahashi N, Ido T. Intratumoral distribution of <sup>18</sup>F-fluoro-deoxy-glucose *in vivo*: high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by micro-autoradiography. *J Nucl Med* 1992;33:1972-80.
  38. Lewis PJ, Salama A. Uptake of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in Sarcoidosis. *J Nucl Med* 1994;35(10):1647-9.
  39. Sasaki M, Ichiya Y, Kuwabara Y, Otsuka M, Tahara T, Fukumura T, et al. Ringlike uptake of [<sup>18</sup>F]FDG in brain abscess: a PET study. *J Comput Assist Tomogr* 1990;14(3):486-7.
  40. Dethy S, Goldman S, Bleis S, Luxen A, Levivier M, Hildebrandt J, et al. 11C-methionine and fluorine-18 FDG PET study in brain hematoma. *J Nucl Med* 1994;35:1162-6.
  41. Lindholm P, Leskinen KS, Grenman R, et al. Evaluation of response to radiotherapy in head and neck by PET and [<sup>11</sup>C] methionine. *Inter J Radiat Oncol Biol Physics* 1995;32:787-94.
  42. Meyer GJ, Schober O, Hundeshagen H. Uptake of 11C-L- and D-methionine in brain tumors. *Eur J Med* 1985;10(7-8):373-6.
  43. Herholz K, Holzer T, Bauer B, Schroder R, Voges J, Ernestus RI, et al. 11C-methionine PET for differential diagnosis of low-grade gliomas. *Neurology* 1998;50(5):1316-22.
  44. Kubota R, Kubota K, Yamada S, Tada M, Takahashi T, Iwata R, et al. Methionine uptake by tumor tissue: a microautoradiographic comparison with FDG. *J Nucl Med* 1995;36:484-92.
  45. Weber W, Voll B, Treumann T, Watzlowik P, Präuer H, Schwaiger M. Positronen-Emissions-Tomographie mit C-11-methionin und F-18-fluorodeoxyglucose in der Diagnostik des bronchialkarzinoms. *Nuklearmedizin* 1998;37:A37.
  46. Ishii K, Ogawa T, Hatazawa J, Kanno I, Inugami A, Fujita H, et al. High L-methyl-[<sup>11</sup>C]methionine uptake in brain abscess: a PET study. *J Comput Assist Tomogr* 1993;17(4):660-1.
  47. Meyer GJ, Schober O, Hundeshagen H. Uptake of 11C-L- and D-methionine in brain tumors. *Eur J Nucl Med* 1985;10(7-8):373-6.
  48. Bergstrom M, Lundquist H, Ericson K, Lilja A, Johnstrom P, Langstrom B, et al. Comparison of the accumulation kinetics of L-(methyl-11C)-methionine and D-(methyl-11C)-methionine in brain tumors studied with positron emission tomography. *Acta Radiol* 1987;28(3):225-9.
  49. Kubota K, Yamada K, Fukada H, Endo S, Ito M, Abe Y, et al. Tumor detection with carbon-11-labelled amino acids. *Eur J Nucl Med* 1984;9(3):136-40.
  50. Shields AF, Lim K, Grierson J, Link J, Krohn KA. Utilization of labeled thymidine in DNA synthesis: studies for PET. *J Nucl Med* 1990;31(3):337-42.
  51. Vander-Borghet T, Pauwels S, Lambotte L, Labar D, De-Maeght S, Stroobandt G, et al. Brain tumor imaging with PET and 2-[carbon-11]thymidine. *J Nucl Med* 1994;35(6):974-82.
  52. Ito M, Lammertsma AA, Wise RJ, Bernardi S, Frackowiak RS, Heather JD, et al. Measurement of regional cerebral blood flow and oxygen utilisation in patients with cerebral tumours using <sup>15</sup>O and positron emission tomography: analytical techniques and preliminary results. *Neuroradiology* 1982;23:63-74.
  53. Thiel A, Herholz K, von-Stockhausen HM, van-Leyen-Pilgram K, Piertz U, Kessler J, et al. Localization of language-related cortex with <sup>15</sup>O-labeled water PET in patients with gliomas. *Neuroimage* 1998;7(4 Pt 1):284-95.
  54. Andrich MP, Neumann R. The role of PET imaging in early assessment of the anti-tumor impact of biologics and cytotoxics. *Curr Opin Oncol* 1994;6:627-37.
  55. Brock CS, Matthews JC, Brown G, Osman S, Luthra SK, Brady-F-Newlands ES, et al. Temozolomide uptake in human astrocytomas demonstrated *in vivo* (meeting abstract). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1997;16:A812.
  56. Avril N, Menzel M, Dose J, Schelling M, Weber W, Janicke F, et al. Glucose metabolism of breast cancer assessed by <sup>18</sup>F-FDG PET: histologic and immunohistochemical tissue analysis. *J Nucl Med* 2001;42:9-16.
  57. Inoue T, Kim EE, Komaki R, Wong F, Bassa P, Wong W, et al. Detecting recurrent or residual lung cancer with FDG-PET. *J Nucl Med* 1995;36:788-93.
  58. Kubota R, Kubota K, Yamada S, Tada M, Ido T, Tamahashi T. Microautoradiography study for differentiation of intratumoral macrophages, granulation tissues and cancer cells by dynamics of fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake. *J Nucl Med* 1994;35:104-12.
  59. Higashi K, Ueda Y, Seki H, Yuasa K, Oguchi M, Noguchi T, et al. Fluorine-18-FDG PET imaging is negative in bronchioloalveolar lung carcinoma. *J Nucl Med* 1998;39:1016-20.

60. Erasmus JJ, McAdams HP, Patz EF, Coleman RE, Ahuja V, Goodman PC. Evaluation of primary pulmonary carcinoid tumors using FDG PET. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170:1369-73.
61. Berger KL, Nicholson SA, Dehdashti F, Siegel BA. FDG PET evaluation of mucinous neoplasms: correlation of FDG uptake with histopathologic features. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174(4):1005-8.
62. Avril N, Schelling M, Dose J, Menzel M, Weber W, Schwaiger M. Utility of PET in breast cancer. *Clin Positron Imaging* 1999;2:261-71.
63. Clavo AC, Brown RS, Wahl RL. Fluorodeoxyglucose uptake in human cancer cell lines is increased by hypoxia. *J Nucl Med* 1995;36:1625-32.
64. Ishizu K, Nishizawa S, Yonekura Y, Sadato N, Magata Y, Tamaki N, et al. Effects of hyperglycemia on FDG uptake in human brain and glioma. *J Nucl Med* 1994;35:1104-9.
65. Schelbert HR, Hoh CK, Royal HD, Brown M, Dahlbom MN, Dehdashti F, et al. Procedure guideline for tumor imaging using fluorine-18-FDG. *J Nucl Med* 1998;39(7):1302-5.
66. Valk PE. Sense and sensitivity: issues in technology assessment [editorial]. *J Nucl Med* 1996;37:1436-7.
67. Zasadny KR, Wahl RL. Standardized uptake values of normal tissues at PET with 2-[<sup>18</sup>F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: variations with body weight and a method for correction. *Radiology* 1993;189:847-50.
68. Hawkins RA, Hoh CK. PET FDG studies in oncology. *Nucl Med and Biol* 1994;21:739-47.
69. Kim CK, Gupta NC. Dependency of standardized uptake values of fluorine-18 fluorodeoxyglucose on body size: comparison of body surface area correction and lean body mass correction. *Nucl Med Commun* 1996;17:890-4.
70. Keyes JW. SUV: Standard uptake or silly useless value? *J Nucl Med* 1995;36:1836-9.
71. Schmidt KC, Lucignani G, Sokoloff L. Fluorine-18-fluoro-deoxyglucose utilization: a re-examination. *J Nucl Med* 1996;37: 394-9.
72. Cook GJ, Fogelman I, Maisey MN. Normal physiological and benign pathological variants of 18-fluoro-2-deoxyglucose positron-emission tomography scanning: potential for error in interpretation. *Semin Nucl Med* 1996;26:308-14.
73. Engel H, Steinert H, Buck A, Berthold T, Böni RA, Van Schultness GK. Wholebody PET: physiological and artifactual fluorodeoxyglucose accumulations. *J Nucl Med* 1996;37: 441-6.
74. Stadalnik RC. Benign causes of 18-FDG uptake on whole body imaging. *Semin Nucl Med* 1998;28:352-8.
75. Bujenovic S, Boggs R, Beven T, Sylvester JM. Total body FDG-PET: avoiding pitfalls in acquisition and interpretation (abstract). *Clin Nucl Med* 1997;22:200.
76. Brink I, Reinhardt MJ, Hoegerle S, Althoefer C, Moser E, Nitzsche EU. Increased metabolic activity in the thymus gland studied with <sup>18</sup>F-FDG PET: age dependency and frequency after chemotherapy. *J Nucl Med* 2001;42:591-5.
77. Yun M, Yeh D, Araújo LI, Jang S, Newberg A, Alavi A. F-18 FDG uptake in the large arteries: a new observation. *Clin Nucl Med* 2001;26(4):314-9.
78. Hautzel H, Muller GH. Early changes in fluorine-18-FDG uptake during radiotherapy. *J Nucl Med* 1997;38:1384-6.