

REVISIÓN

PET-TC en Endocrinología

PET-CT in Endocrinology

*Parysow, O. ⁽¹⁾, Jager, V. ⁽²⁾, Racioppi, S. ⁽³⁾, Mollerach, A. M. ⁽³⁾,
Collaud, C. ⁽⁴⁾, Arma, I. ⁽⁵⁾*

⁽¹⁾ Subjefe del Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear. Responsable de área PET

⁽²⁾ Jefe de Sección Cámara Gamma – SPECT del Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear.

⁽³⁾ Médica de Planta del Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear.⁽⁴⁾

⁽⁴⁾ Médico Asociado del Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear.

⁽⁵⁾ Becaria de Perfeccionamiento del Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear.

Hospital Italiano de Buenos Aires, Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear y Fundación DIEM

Resumen

El examen PET-TC ha ganado un lugar en el estudio de los tumores de origen endocrino. El marcador metabólico 18F-FDG es el más empleado internacionalmente y el único por el momento en nuestro medio. Las principales limitaciones del método en Endocrinología incluyen la alta diferenciación y baja agresividad de la mayoría de los tumores endocrinos, dificultad en la identificación de lesiones de escasa celularidad y el pequeño tamaño. Las indicaciones para su empleo deben ser precisas debido a que no todos los tumores presentan sustancial avidéz por este compuesto por una parte y poder extraer la máxima eficacia diagnóstica del método con adecuadas indicaciones por la otra. La indicación más importante es en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (CDT) con valores de Tg elevados y barridos con 131I negativos. Es aconsejable su indicación con valores de Tg mayores a los 10 ng/ml y con TSH estimulada (endógena o exógena). El objetivo es la localización de las recidivas y metástasis para su exéresis o el empleo de otras terapias alternativas al 131I. Tiene alto valor pronóstico ya que es mayor la fijación de FDG en las lesiones más agresivas. Un paciente con Tg elevada, barrido con 131I negativo y FDG positivo obliga al clínico a actuar más agresivamente para eliminar los focos patológicos, mientras que con FDG negativo puede tener una conducta expectante con controles posteriores.

La introducción de otros marcadores emisores de positrones específicos como el 124I, isótopo del Iodo, seguramente aportarán mejores imágenes y diagnósticos.

En los tumores neuroendocrinos la FDG tiene limitada aplicación, salvo cuando hay un grado significativo de desdiferenciación. En el cáncer medular de tiroides (CMT) es conveniente indicarlo cuando los niveles de calcitonina superan los 1000 pg/ml con el objeto de localizar el/los sitios de su producción. Con la introducción de radiofármacos más específicos de las diferentes líneas celulares que componen el

Dirección postal: Servicio de Endocrinología y Medicina Nuclear. Hospital Italiano. Gascón 450. Bs As. Arg.

Mail: oscar.parysow@hospitalitaliano.org.ar

Palabras clave: PET, PET-TC, Tiroides, Cáncer, Neuroendocrino.

Keywords: PET, Thyroid, Neuroendocrine, Cancer, Medullary

espectro de los tumores neuroendocrinos con emisores de positrones, tales como ^{18}F -DOPA, ^{68}Ga DOTA, ^{11}C metomidato, ^{11}C -5-hidroxitriptofano, etc., se podrá estudiar con mayor precisión el comportamiento metabólico-molecular de estos tumores.

Abstract

PET/CT scans have reached an important place in the evaluation of endocrine tumors. The metabolic marker ^{18}F -FDG is the most widespread over the world, and, for the time being, it is the only one available in our country. The limitations of this technique in Endocrinology include high differentiation and low aggressiveness of most endocrine tumors, and low detection rate for low cellularity and/or small lesions. Indications for PET/CT scan in these tumors should be precise, due to the fact that not all of these lesions are significantly glucose-avid and to extract the maximum diagnostic efficacy of this modality to achieve the optimum diagnostic accuracy. The most important indication is DTC with high Tg levels and negative ^{131}I scans. It is advisable to indicate a PET/CT scan in patients with Tg > 10 ng/ml and stimulated TSH (endogenous or exogenous). The aim is to locate recurrences and metastases in order to remove them, either surgically or by any other therapy alternative to ^{131}I . Due to higher uptake in more aggressive lesions, this study has a high prognostic value. In patients with high Tg levels, negative I-131 scan, and abnormal FDG uptake, the practitioner must act more aggressively in order to remove the pathologic foci, while with a negative FDG -PET scan, the conduct can be expectant, with periodic follow-up.

The introduction of other positron-emitting tracers like ^{124}I -iodine, is likely to yield superior quality images and provide better diagnoses.

FDG has a limited efficiency in neuroendocrine tumors, unless they show a significant level of dedifferentiation. The scan is indicated in MTC, when calcitonin levels are above 1000 pg/ml, in order to locate the tumor sites. With the introduction of more specific positron-emitting radiopharmaceuticals, such as ^{18}F -DOPA, ^{68}Ga DOTA, ^{11}C metomidate, ^{11}C -hidroxytriptofano and others, it will be possible to study the metabolic-molecular behavior of these tumors with a more accurate approach.

Introducción:

La historia de la medicina nuclear está íntimamente relacionada con la endocrinología. Las técnicas radioisotópicas desarrolladas para estudiar la función y la anatomía de los órganos y tejidos endocrinos han constituido la base para el estudio de otros órganos y sistemas.

La tomografía por emisión de positrones (PET, Positron Emission Tomography) es una técnica diagnóstica de Medicina Nuclear (imágenes moleculares), no invasiva, capaz de estudiar el cuerpo entero, y que permite, mediante la administración de diversos radiofármacos emisores de positrones, la adquisición de imágenes que representan actividad metabólica.

En la actualidad, el radiofármaco más ampliamente utilizado es la ^{18}F -Fluor-desoxiglucosa (^{18}F -FDG, o FDG), un análogo de la glucosa marcado con Flúor-18, un emisor de positrones con un período de semidesintegración de 110 minu-

tos, en el que se sustituye el grupo hidroxilo del carbono 2 de la glucosa por un átomo de ^{18}F . La ^{18}F -FDG proporciona información sobre la actividad metabólica celular y es el radiofármaco actualmente disponible en nuestro país.

Los tumores de origen endocrino difieren de la mayoría de las demás neoplasias en el hecho de que por sus características funcionantes, pueden causar severos trastornos, a pesar de su frecuente pequeño tamaño. Por este motivo, y porque en muchas oportunidades no es posible detectar cambios en la densidad radiológica o en la señal de resonancia, los métodos de imágenes anatómicas pueden no ser suficientes para su detección. Por otra parte, los cambios metabólicos que ocurren en estas neoplasias, suelen preceder a la aparición de alteraciones anatómicas.

Dado que la captación de FDG suele no ser elevada en tumores endocrinos diferenciados, ha sido propuesto un gran número de compuestos

marcados con isótopos emisores de positrones para el diagnóstico oncológico. Algunos de ellos se encuentran en fase de desarrollo y otros ya se comercializan en ciertos países.

Estos compuestos aprovechan la capacidad de captación y descarboxilación de aminas (APUD) presentes en muchos tumores endocrinos y neuroendocrinos.

Así, se han desarrollado radiofármacos marcadores de la síntesis del ADN y de la proliferación celular como la 18F-Deoxi-Fluortimidina, el 18F-Fluor-5-metil-arabinósido-uracilo, radiofármacos marcadores del transporte de aminoácidos y de la síntesis proteica como la 18F Dihidroxifenilalanina (DOPA), 11C-Metionina, la 18F-Fluorotirosina, 11C-Tirosina, radiofármacos marcadores de hipoxia celular, marcadores de apoptosis, marcadores de síntesis de ciertas proteínas, análogos de la somatostatina, receptores hormonales, etc. ⁽¹⁾

Ciertos isótopos emisores de positrones como el 11C, 13N o 15O pueden ser incorporados a hormonas, agonistas y ligandos de receptores, o a productos del metabolismo intermedio, etc., sin cambiar su comportamiento metabólico.

Por otra parte, otros nucleidos emisores de positrones (18F, 124I, 68Ga) pueden ser utilizados para marcar ligandos, de la misma manera que se marcan radiofármacos para las demás prácticas de medicina nuclear. Ejemplo de radiofármacos marcados con emisores de positrones son el 11C-etomidato, que ha demostrado una alta tasa de concentración en tumores córticosuprarrenales ⁽²⁾, la 18F-FluoroDOPA y 18F-Dopamina, que permiten localizar tumores de la médula adrenal y cáncer

medular de tiroides, o el 68Ga-DOTA-Octreótido, el 11C-5-hidroxitriptofano y la 11C-dihidroxifenilalanina, que han demostrado afinidad por tumores neuroendocrinos ⁽³⁾.

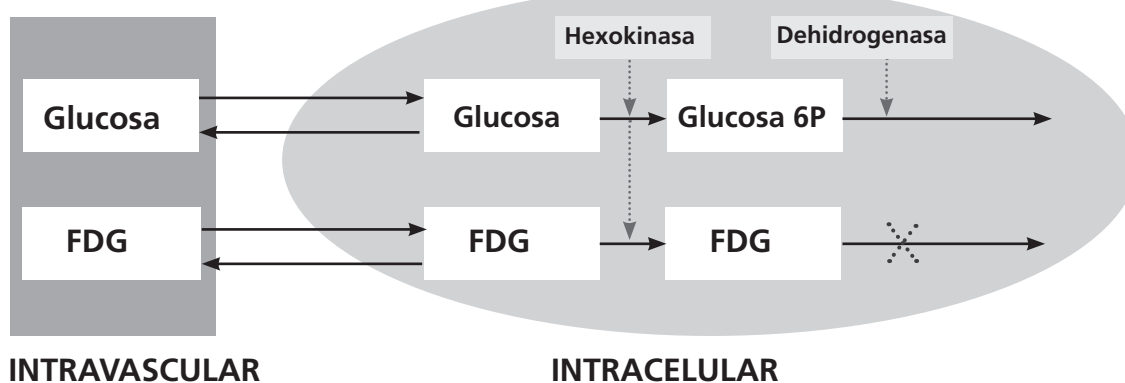
Fundamentos biológicos del Pet con ¹⁸F-FDG.

Rutas metabólicas.

Warburg, ya en 1931 ⁽⁴⁾ demostró un incremento de la tasa de glucólisis y de las proteínas de membrana transportadoras de glucosa (GLUT 1 – GLUT 7), asociadas a un aumento del metabolismo de las células tumorales. Este aumento del metabolismo glucídico y de la captación de glucosa constituyen el fundamento bioquímico de la utilización de la ¹⁸F-FDG para la realización del examen PET. La FDG es un radiofármaco emisor de positrones que es transportado al interior de las células tumorales siguiendo el mismo camino que la glucosa. Las células tumorales presentan un aumento en la expresión de proteínas transportadoras de glucosa, que introducen la FDG en el interior de las células, donde es fosforilada pasando a ¹⁸F-FDG-6-fosfato. La ¹⁸F-FDG-6-fosfato es “atrapada” en el citoplasma, dado que la enzima Glucosa-6-Fosfo-Dehidrogenasa no tiene acción sobre esta variante de glucosa, deteniéndose en este estadio el metabolismo de la glucosa fluorada. Este hecho, y la sobreexpresión de las proteínas transportadoras GLUT, posibilitan que la FDG se acumule en el interior de la célula y exista una mayor concentración del trazador en las células tumorales en relación al tejido normal, lo que proporciona una alta relación de contraste tumor-fondo. (Figura 1) La detección

FIGURA 1. Rutas Metabólicas Glucosa vs FDG (18 Flúor - desoxiglucosa)

MODELO CINÉTICO



del metabolismo tumoral de la FDG mediante equipos PET o PET/TC permite obtener imágenes tomográficas y cuantificar parámetros fisiológicos. Sin embargo, la FDG es un marcador inespecífico de actividad tumoral. Tejidos y procesos normales o no malignos como las inflamaciones la toman con mayor avidez. Es consumida por distintas estirpes tumorales: carcinomas, sarcomas, linfomas, etc. No todos los tumores se comportan de manera similar frente a la FDG. Hay algunas estirpes que no muestran elevado comportamiento metabólico como el carcinoma de próstata, carcinoma de riñón de células claras, carcinoma bronquioalveolar de pulmón, tumores neuroendocrinos y otros. Se postula que la intensidad de captación está directamente relacionada con el grado de desdiferenciación y agresividad tumoral, como veremos más adelante en los tumores endocrinos. Es por ello que se está trabajando en lograr marcadores más específicos que expresen diferentes aspectos del metabolismo tumoral como ya se mencionó, puedan ser tomados por tejidos más diferenciados y marcar distintos procesos celulares, lo cual tiene mucha importancia para el diagnóstico y la elección del mejor tratamiento para cada tipo tumoral, sin tener que recurrir a análisis con muestras de tejido. El proceso de obtención de una imagen PET requiere la disponibilidad de un ciclotrón para la elaboración de los isótopos, una unidad de síntesis de radiofármacos, un equipo detector dedicado y diseñado para detectar la radiación gamma proveniente de la aniquilación de los positrones y un sistema informático para la adquisición y análisis de las imágenes. Las indicaciones del PET en oncología están siendo objeto de normatización en la mayoría de los países desarrollados, autorizándose para un número cada vez más importante de prácticas a medida que la evidencia científica va demostrando su utilidad.

Imágenes multimodales (PET-TC)

Con el advenimiento del siglo XXI, hemos asistido a la proliferación de las imágenes moleculares con sustrato anatómico. El PET original ha sido sustituido casi en su totalidad por equipos híbridos que integran el PET con la Tomografía

Computada (PET/CT ó PET/TC), y que producen imágenes anátomo-metabólicas, ayudando a mejorar la detectabilidad y localización de estructuras. El déficit de resolución anatómica, que es intrínseco de las imágenes de medicina nuclear, y la falta de aporte y caracterización funcional y metabólica de las imágenes anatómicas se vieron superados espectacularmente con la utilización de imágenes de fusión.

Las imágenes de fusión PET/TC también ayudan a diferenciar estructuras normales de patológicas, y mejoran el planeamiento terapéutico y el seguimiento.

Metodología Básica. Preparación del paciente. Adquisición de estudios. Cuantificación. Interpretación de las imágenes. Limitaciones

La preparación del paciente requiere un ayuno para conseguir condiciones óptimas de normoglucemia y disminuir los niveles de insulina y el consumo muscular de glucosa, incluido el miocardio, y así aumentar la incorporación de FDG al tejido tumoral. Los niveles de glucemia aconsejados para asegurarse una buena incorporación de FDG deben ser inferiores a 150 mg/dl. El radiofármaco se administra por vía iv. en una vía periférica evitando dispositivos permanentes. La dosis en adultos está alrededor de 5 MBq/Kg dependiendo de la instrumentación empleada en la detección. Se recomienda una hidratación previa adecuada por vía oral, evitar el ejercicio físico previamente al estudio, así como la administración (en ciertos pacientes) de un beta-bloqueante (20 mg de propranolol), para evitar captación de FDG en estructuras termorreguladores (grasa parda), que podrían enmascarar imágenes patológicas⁽⁵⁾.

Entre 45 y 75 minutos después de la administración de la FDG, momento en el que se asume que se ha alcanzado la máxima captación en el tejido tumoral, se adquieren imágenes del cuerpo entero, que posteriormente se representan en forma tomográfica (cortes axiales, coronales y sagitales) y se fusionan con los cortes correspondientes de la tomografía computada adquirida inmediatamente antes en el mismo equipo cuando éste es un híbrido.

El SUV (Standard Uptake Value) refleja la captación tumoral, expresada en función de la dosis inyectada, del tiempo transcurrido entre la administración y el comienzo del estudio y del peso del paciente. Este parámetro es útil para orientar hacia tumores malignos, aunque su especificidad depende del valor de corte que se establezca. Por convención, y a mero título informativo, se ha establecido un valor de corte de 2.5. La lectura e interpretación de las imágenes de PET-TC debe hacerse por un médico especialista en medicina nuclear y otro en diagnóstico por imágenes, ambos con experiencia en esta herramienta diagnóstica. Debido a que la FDG es un marcador inespecífico existen numerosas variantes normales y fisiológicas que el médico especialista debe saber reconocer e interpretar. Los distintos tratamientos e intervenciones previas, así como intercorrelaciones, pueden tener mucha influencia en la distribución de la FDG por lo que es necesario realizar una exhaustiva historia clínica de los pacientes para interpretarlas correctamente.

El advenimiento del PET significó un gran avance en el diagnóstico, teniendo gran influencia en el cambio de conducta de los pacientes⁽⁶⁾. No obstante la metodología tiene sus limitaciones y es fundamental saber reconocerlas. Falsos negativos pueden ocurrir en las hiperglucemias, tumores con bajo metabolismo para la FDG y lesiones de pequeño tamaño que se encuentran por debajo del límite de resolución del método dependiendo éste de la tecnología empleada. Los falsos positivos son por lo general dependientes de la inespecificidad del mecanismo de captación de la FDG: tejidos inflamatorios, variantes fisiológicas no reconocidas (grasa parda, menstruación, captación anexial, timo, parálisis recurrencial, etc.). muchos de estos inconvenientes se superan con el estudio combinado PET-TC ya que el mismo puede identificar si una captación o la ausencia de ella se corresponde con una estructura normal o patológica y el tamaño de la misma.

El futuro del PET/TC en endocrinología

El desarrollo futuro de la técnica PET/TC aplicada a la endocrinología se orienta principalmente al desarrollo de nuevos radiofármacos y radioli-

gandos dirigidos específicamente a blancos que expresen rutas metabólicas o genes responsables de ciertas enfermedades endocrinas, así como a la amplia disponibilidad de los radiotrazadores que hemos enumerado, y que actualmente no se encuentran a nuestro alcance.

CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES

Los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (CDT) tratados presentan recurrencia en 5-30 % de los casos. Dos tercios de las mismas se localizan en el lecho tiroideo y en los ganglios del cuello mientras que sólo un tercio de los pacientes que recidivan presentan metástasis a distancia: óseas, pulmonares o ambas.⁽⁷⁾

Posterior al tratamiento inicial, tiroidectomía y radioablación del remanente, los pacientes son seguidos con tiroglobulina estimulada, anticuerpos antitiroglobulina, ecografía de cuello y rastreo con I131. En la mayoría, este seguimiento permite localizar la recurrencia para el tratamiento posterior ya sea quirúrgico y/o con yodo radiactivo.

Algunos pacientes con rastreos con I131 negativos, persisten con Tg elevada, es decir que agotaron la instancia diagnóstico-terapéutica del I131. Cuando persisten con marcadores tumorales elevados y las imágenes morfológicas (ECO, TAC, RMN) también son negativas, el rastreo con F18 FDG PET es una posibilidad diagnóstica, que en el caso de PET-TC aporta información morfológica-funcional^(8,9).

Los primeros en describir captación de F18FDG en las metástasis del CDT, fueron Joensuu y col. en 1987⁽¹⁰⁾. Encontraron tres patrones de captación: sólo yodo, sólo FDG, en pocos casos fijación de ambos radiofármacos en la misma lesión, y diferentes patrones de captación en el mismo paciente. Veinte años después, múltiples publicaciones, le asignan al PET con F18FDG un rol específico en el seguimiento del CDT⁽¹¹⁾.

La captación de FDG en estos pacientes está

vinculada a la desdiferenciación de las células neoplásicas, que pierden la capacidad de captar y organificar el yodo ⁽¹²⁾.

Varios estudios bioquímicos caracterizaron estas modificaciones celulares demostrando disminución de la expresión del mRNA del NIS, del mRNA de la peroxidasa tiroidea y de la pendrina. A medida que se desdiferencia el tumor estas alteraciones se hacen más evidentes dejando los tirocitos de captar yodo ⁽¹³⁾.

Asimismo durante la desdiferenciación celular aumenta la expresión del gen Glut1 ^(14,15) y se sobreexpresa la hecoquinasa citoplasmática ⁽¹⁶⁾, factores asociados a la captación de glucosa por las células tiroideas y las células tumorales en general.

En menor medida está disminuida la expresión mRNA de la Tiroglobulina y en la mayoría de los CDT persiste la expresión de los receptores de TSH que también estimula la captación de glucosa y la actividad glicolítica celular ^(16,17).

Sensibilidad/ Especificidad de ¹⁸F FDG PET / TC

En la literatura la sensibilidad y la especificidad de la F18 FDG-PET para localización de recurrencia en el CDT, presenta un rango muy amplio: desde 45% ^(18,19) al 100% ^(20,21). Ésto se debe en parte a que muchos estudios tienen enrolados pocos pacientes y con diferentes criterios de inclusión. El estudio con mayor casuística que evaluó estos parámetros es el multicéntrico alemán de Grünwald y col. ⁽²²⁾ con 222 pacientes, obteniendo valores de sensibilidad y especificidad del 75% y 90% respectivamente.

La utilización de equipos PET / TC híbridos aumenta la sensibilidad y la especificidad ^(23,24). La tomografía computada y el PET se complementan. Por ejemplo: las metástasis pulmonares menores a 0.8 cm son diagnosticadas sólo por el componente TC del estudio ya que ese tamaño se encuentra por debajo del límite de resolución del equipo PET, mientras que los ganglios no adenomegálicos

de cuello y mediastino, que la TC considera en rango normal, pueden evidenciarse en el componente PET del examen si es que contienen tejido neoplásico metabólicamente activo, caracterizándose como patológicos ^(25,26).

El agregado de una adquisición específica de alta resolución para cabeza y cuello aumenta el número de focos anormales que pueden ser detectados en un 30% de los pacientes ⁽²⁷⁾.

En el CDT la sensibilidad de la ¹⁸F FDG-PET, además de estar relacionada con la metodología empleada y las características tecnológicas del equipamiento, se correlaciona con varios factores inherentes al paciente y al momento en que se indica el estudio:

- Valor de Tiroglobulina en el momento del PET: con dosajes mayores a 10 ng/ml la sensibilidad es mayor al 65%, e incrementándose 85-100% cuando el valor de Tg es mayor de 100 ng/ml. ^(5, 25, 28-31).

-Es más sensible en los pacientes con rastreo con I131 negativo ^(30,32).

-El valor de la TSH. La captación de glucosa por los tirocitos puede ser TSH dependiente ⁽³³⁾. La sensibilidad sería menor cuando la TSH esta inhibida mientras que se ha descrito que aumenta tanto en los pacientes deprivados de hormona tiroidea ⁽³⁴⁾ como en los estimulados con rTSH ^(35,36). Este punto se comentará más adelante.

-La sensibilidad también varía según algunos autores con la localización de las metástasis ⁽³⁷⁾: pulmonares 69%, ganglios cervicales 81%, ganglios mediastinales 91% y metástasis óseas 100%. Otros autores ^(38,39) no encontraron la misma sensibilidad para las metástasis óseas, aunque sí levemente mayor que la de la centellografía ósea con ^{99m}Tc MDP (85 vs. 78%).

Las causas de falsos negativos en el ¹⁸F FDG-PET son:

-Hiperglucemia al momento de la inyección de la ¹⁸F FDG.

-Lesiones localizadas en zonas de alta captación fisiológica (grasa parda en cuello y mediastino, miocardio).

-Condiciones inherentes al tumor: pocas células tumorales, bajo potencial proliferativo, tumores bien diferenciados, baja actividad metabólica.

Las causas de falsos positivos:

-Captación fisiológica: timo, grasa parda, estructuras musculares, vasculares, linfáticas, piso de la boca⁽⁴⁰⁻⁴²⁾.

-Lesiones inflamatorias / infecciosas por aumento del metabolismo y la presencia de marcófagos⁽⁴³⁾.

-Cambios posquirúrgicos inmediatos

-Parálisis unilateral de las cuerdas vocales que genera una asimetría en la captación fisiológica laríngea⁽⁴⁴⁾.

Valor pronóstico del PET-FDG

Varios autores^(45,46) encontraron que el F¹⁸ FDG-PET es una herramienta útil para predecir la supervivencia en pacientes con cáncer de tiroides en el momento en que se diagnostican las metástasis. Robbins y col. y Wang y col.^(45,47) demostraron que los pacientes con metástasis conocidas que no captaban FDG tenían a los 8 años una supervivencia mayor al 90%, mientras que en los pacientes con metástasis FDG positivas la supervivencia era menor al 40%. Los únicos predictores independientes de supervivencia en este estudio fueron: edad mayor de 45 años al momento del PET, mayor SUVmax y cantidad de lesiones FDG positivas.

El rastreo con ¹⁸F FDG-PET positivo permitiría identificar a una población de pacientes con Tg de elevada de alto riesgo que precisarían de un tratamiento más agresivo. Con un rastreo FDG negativo podría adoptarse una conducta más expectante. No obstante, estos lineamientos no son absolutos ya que la conducta médica deberá ser adaptada a cada situación clínica.

Rivera y col.⁽⁴⁸⁾ correlacionaron la histopatología de las metástasis iodo negativas -FDG positivas con el grado de diferenciación tumoral, siendo las mismas menos diferenciadas. Además, hallaron discordancias entre la anatomía patológica de éstas con la del tumor primitivo en un tercio de los pacientes estudiados, observando que en la mayoría de los casos, hubo transformación a un subtipo

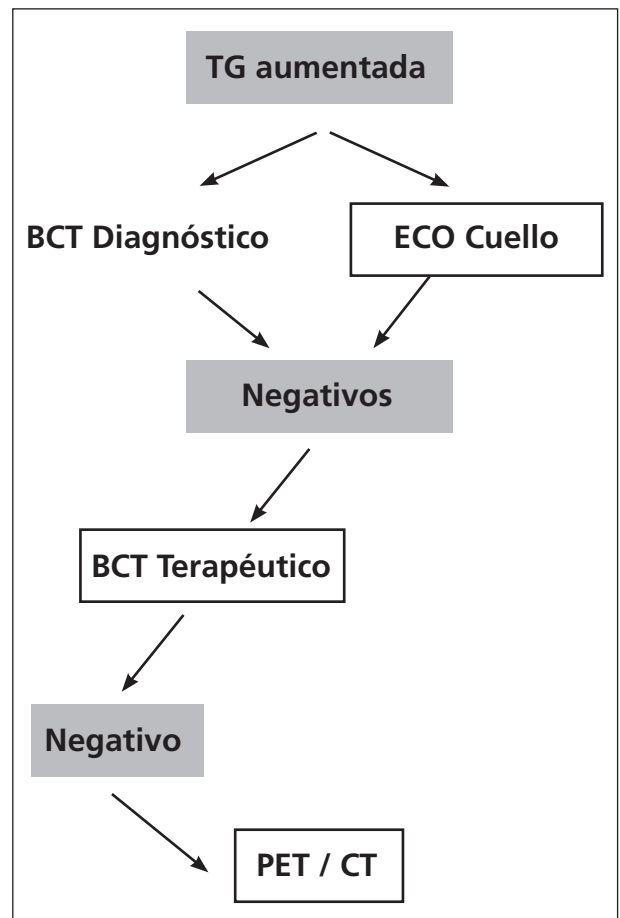
histológico más agresivo que el tumor primitivo.

Are y col.⁽⁴⁹⁾ también encontraron tipos histológicos agresivos en los pacientes en que el CDT se detectó incidentalmente en estudios F18 FDG-PET realizados por otras causas. En la mitad de éstos casos la histología fue carcinoma de células altas.

En qué lugar del algoritmo de seguimiento del CDT ubicamos a la ¹⁸F FDG-PET

La ¹⁸F FDG-PET está indicada en pacientes que persisten con niveles aumentados de Tg y el Iodo¹³¹ no permite localizar la recidiva (Cuadro 1).

CUADRO 1. Manejo del paciente con sospecha de recidiva de CDT. Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina.



La recomendación de la ATA (50) es: indicar la F18 FDG-PET cuando el rastreo posterior a una dosis empírica de ^{131}I de 100–200 mCi es negativo con el fin de localizar las metástasis que requieran tratamiento o para continuar con la observación estrecha del paciente. (Recomendación B). La estimulación (supresión de T4 o rhTSH) y la fusión con TC pueden aumentar la sensibilidad y especificidad del ^{18}F FDG-PET scan. (Figura 2-pág.234).

En resumen si bien el valor de corte de 10 ng/ml de Tg es arbitrario ya que los valores pueden ser menores en cánceres de tiroides más agresivos (células de Hürtle, Tall cell, Insular), sería recomendable un valor mayor a los 10 ng/ml, con una curva ascendente en determinaciones sucesivas con el fin de maximizar la utilidad del método.

Según la bibliografía⁽⁵¹⁻⁵³⁾ en pacientes con marcadores aumentados, ecografía negativa y rastreo corporal total posdosis terapéutica negativo, el rastreo con ^{18}F FDG PET-CT en un 30 a 50% de los pacientes, modifica conducta porque localiza la recurrencia, modifica el abordaje quirúrgico, extiende la cirugía a otra área, o evita cirugías agresivas incompletas. Kloos⁽⁵⁴⁾ utiliza otro algoritmo de seguimiento, en pacientes añosos con tiroglobulina aumentada y rastreo diagnóstico con ^{131}I negativo. Primero indica el rastreo con ^{18}F FDG PET-CT; si es positivo otra terapia y sólo en el caso de que sea negativo administra una dosis a ciego de ^{131}I .

TSH ¿Estimulada?

Sisson y col. fueron los primeros en encontrar que la administración de tiroxina podía inhibir la captación de FDG⁽⁵⁵⁾. No obstante hay trabajos posteriores que mostraban conclusiones contradictorias en términos de recomendar realizar el estudio con TSH estimulada (endógena o exógena) algunos mientras que otros no hallaban diferencias significativas⁽²²⁾. Wang y col. observaron que los valores de TSH no influenciaban la sensibilidad en pacientes con centellogramas con ^{131}I negativos⁽⁵⁵⁾. No obstante estudios posteriores de otros autores demostraron en protocolos realizados en el mismo paciente con TSH inhibida y TSH endógena aumentada o empleando rTSH, la mayor sensibili-

dad con estas últimas condiciones en la captación de FDG en términos de visualizar mayor número de lesiones, mejorar la visualización de las ya observadas con TSH inhibida o la positividad del estudio previamente negativo bajo T4^(55,56).

Deberá evaluarse en cada paciente. En la re-estadificación de pacientes con metástasis conocidas, puede estar contraindicada en algunas localizaciones críticas tales como sistema nervioso central, raquis, invasión de laringe.

Hallazgos incidentales

En estudios PET-TC realizados por otras causas es relativamente frecuente visualizar como hallazgo alteraciones del patrón de captación de la FDG en la glándula tiroides o “incidentalomas”. Un leve a moderado aumento de captación, de carácter difuso y homogéneo, puede corresponder a una variante normal. Pero cuando la distribución es difusa pero intensa o focal, es probable que nos encontremos frente a un proceso patológico de la glándula.

La distribución difusa puede observarse en la enfermedad de Graves-Basedow y en las tiroiditis, particularmente, de Hashimoto. Esta última tiene alta prevalencia (50%) en los “incidentalomas” con distribución difusa de la FDG⁽⁵⁶⁾.

La captación focal, en cambio, presenta una alta prevalencia de corresponder a un carcinoma tiroideo (mayor al 50%)^(49,57). (Figura 3 - pág.234)

Por lo expuesto es muy probable que le llegue al endocrinólogo un paciente portador de una patología no endocrina que se ha estudiado mediante un examen PET-TC, donde se le describe como hallazgo la captación de FDG en la tiroides con alguno de los patrones mencionados, debiendo el especialista proceder a su estudio con el protocolo específico.

^{124}I PET-CT

En nuestro medio el único radiofármaco disponible comercialmente en el momento actual para PET-TC es la ^{18}F FDG. El ^{124}I , otro isótopo del yodo, tiene la particularidad de ser emisor de

positrones por lo que puede emplearse en PET y PET-TC en el seguimiento del CDT, tal como se usa el ^{131}I con la cámara gamma y SPECT. Tiene una vida media de 4.02 días y las mismas características biológicas que el ^{131}I . La ventaja es la realización de un estudio tomográfico como el PET, con mayor resolución, y su fusión con la TC.

Freudenberg y col. ⁽⁵⁸⁾ compararon los rastreos secuenciales con ^{18}F FDG y ^{124}I en 21 pacientes con metástasis de CDT, encontrando que sólo un tercio de las lesiones concentraban los dos radiofármacos mientras que los dos tercios restantes sólo uno de ellos.

Phan y col. ⁽⁵⁹⁾ estudiaron 20 pacientes también con metástasis de CDT y los rastrearon con: 2 mCi de ^{131}I , PET/CT con 2 mCi de ^{124}I y rastreo posdosis terapéutica de 150 mCi observando que la sensibilidad PET/CT ^{124}I es superior a un rastreo diagnóstico con ^{131}I e igual a la del rastreo posdosis terapéutica. Según los autores el PET/CT con ^{124}I permite seleccionar los pacientes que se beneficiarían con una dosis terapéutica de ^{131}I y evitar la dosis a ciegas. Señalamos que la dosis diagnóstica utilizada de ^{131}I en este protocolo fue inferior a los 4-5 mCi habitualmente recomendados.

Por las características del método PET el rastreo con ^{124}I PET/CT también se ha utilizado para los cálculos dosimétricos de las dosis terapéuticas de ^{131}I ⁽⁶⁰⁾.

Este radioisótopo no se produce por el momento en el país. Por su vida media relativamente prolongada se puede llegar a importar. Es de esperar su pronta disponibilidad.

CÁNCER MEDULAR DE TIROIDES

El cáncer medular de tiroides (CMT) ocurre con baja frecuencia: 1 a 5% de los cánceres tiroideos. Se origina de las células parafoliculares C secretoras de calcitonina. Embriológicamente provienen de la cresta neural. Esta hormona es el marcador natural de la presencia y actividad de las células tumorales de esta estirpe. También expresan otros marcadores tumorales tales como el CEA y cromogranina ⁽⁶¹⁾.

El CMT puede ser familiar en el 20% de los

casos y asociado a MEN IIa y IIb, o esporádico (80%). Son comunes las metástasis ganglionares locorregionales, en el 35-80% de los casos, según las series, al momento de la presentación. Las metástasis a distancia pueden encontrarse en el 15-25% ⁽⁶³⁾ de los pacientes. En un paciente tiroidectomizado, cualquier nivel de calcitonina es indicativo de tumor residual o extensión regional o a distancia. El seguimiento de los pacientes portadores de CMT se realiza con el dosaje de calcitonina y CEA. El nivel que alcancen estos marcadores está vinculado a la masa y actividad del tejido tumoral. La curva de incremento a través de sucesivas determinaciones y el cálculo del tiempo de duplicación son un índice de proliferación y pronóstico. Como el tratamiento quirúrgico es la principal medida terapéutica con la extirpación de los sitios comprometidos, es esencial la localización del/los tejidos productores de calcitonina. No obstante, excepcionalmente, hay algunos tumores que no expresan elevados niveles de esta sustancia ⁽⁶¹⁾. Las imágenes juegan un rol fundamental en el diagnóstico y manejo de la enfermedad, así como en el resto de los tumores neuroendocrinos ^(62,63). Para su localización se emplean diversas técnicas morfológicas de imágenes tales como ecografía, TC o RM, y funcionales como la centellografía planar y SPECT con diversos radiofármacos tales como MIBG- ^{131}I , Octreotide-In 111 o $\text{Tc}^{99\text{m}}$, Tl^{201} , Sestamibi- $\text{Tc}^{99\text{m}}$, Tetrofosmin- $\text{Tc}^{99\text{m}}$, DMSA V- $\text{Tc}^{99\text{m}}$ (pentavalente), Anticuerpos anti CEA- ^{131}I o $\text{Tc}^{99\text{m}}$ y últimamente PET y PET-TC con FDG- ^{18}F y DOPA- ^{18}F ⁽⁶⁴⁾. Casi siempre se emplea una combinación de técnicas ya que es infrecuente la identificación del tumor por una sola modalidad ⁽⁶¹⁻⁶⁴⁾.

PET-TC con FDG- ^{18}F

Tanto las imágenes morfológicas como las funcionales con marcadores radioisotópicos presentan sensibilidades limitadas en la búsqueda de lesiones residuales, recidivas o metástasis en el CMT. La introducción de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) y más recientemente PET/TC, parece haber mejorado la detectabilidad de este tumor.

PET en el tumor primario: habitualmente el tumor primario presenta alto consumo de glucosa y por ende FDG, lo cual es útil en la estadificación y posterior seguimiento. Zhuang y col. han descrito una sensibilidad de 78% con una especificidad de 79% ⁽⁶⁵⁻⁶⁶⁾ PET en la recurrencia: Es la principal y más frecuente indicación. Luego de la cirugía el incremento de los valores de calcitonina y CEA sugieren enfermedad persistente o recurrencia. Sin embargo, la literatura ha publicado contradictorios resultados en términos de sensibilidad y especificidad. La mayoría de los trabajos publicados presentan pequeñas casuísticas y no tienen en cuenta los valores de calcitonina. Szakall y col. presentó una detectabilidad del 95% de los sitios involucrados en 40 pacientes habiendo más que duplicado la identificación de sitios comprometidos que las imágenes morfológicas como la TC y/o RM ⁽⁶²⁾, mientras que De Groot y col. publica una sensibilidad de sólo 41% para la FDG PET en 26 pacientes ⁽⁶⁸⁾ y Giraudet y col. concluyen que no es útil comparativamente con otros métodos ⁽⁶⁹⁾. Ong y col. relacionaron la sensibilidad de la FDG PET con los niveles de calcitonina. Tomando un valor de corte de 1000 pg/ml, la sensibilidad era del 78% cuando la calcitonina superaba este valor mientras era sólo del 20% por debajo del mismo. Con valores por debajo de los 500 pg/ml no se pudo identificar ningún sitio afectado ⁽⁶⁷⁾. La FDG PET presentó menor sensibilidad para metástasis pulmonares y hepáticas comparada con la TC y RM respectivamente ya que las mismas son de pequeño tamaño y en el caso del hígado pueden ser enmascaradas por la captación fisiológica de FDG del parénquima hepático ⁽⁶²⁾. Los niveles de calcitonina son representativos de la carga tumoral. Bajos niveles pueden representar enfermedad microscópica que hacen imposible su localización por PET ya que se encontraría por debajo del límite de resolución del método (por encima de los 7 mm según la tecnología de los equipos empleados). Las características biológicas del CMT (lento crecimiento y naturaleza indolente) hacen que el consumo de glucosa sea relativamente bajo ^(67,72). Si bien estos mismos autores no encontraron diferencias significativas en el comportamiento de la FDG PET cuando se tomaba en cuenta el tiempo de duplicación de calcitonina, los datos mostraban

una tendencia a una mayor sensibilidad con valores de tiempo de duplicación menores a 1 año ⁽⁶⁷⁾. La utilización de los modernos equipos PET-TC híbridos, al combinar la imagen metabólica-funcional con la estructural, permiten una mejor detectabilidad de las lesiones con mejores cifras de sensibilidad y especificidad ⁽⁷²⁾. En nuestra experiencia en el Hospital Italiano de Buenos Aires, se caracterizan con mayor exactitud imágenes morfológicas sospechosas o dudosas y se logra una correcta localización de los sitios metabólicamente activos para su mejor abordaje ya sea para toma de biopsia o tratamiento quirúrgico.

Diehl y col. compararon el comportamiento de la ¹⁸F FDG PET con el de otros marcadores radiactivos (¹³¹I MIBG, ¹¹¹In Octreotide, ^{99m}Tc DMSA V, ^{99m}Tc Sestamibi) e imágenes anatómicas. La ¹⁸F FDG mostró la más alta sensibilidad (68%) en relación a los demás métodos ⁽⁷²⁾, coincidiendo con los hallazgos de De Groot y col. Estos últimos determinaron un cambio de conducta en 35% de sus pacientes indicando la cirugía en los casos positivos ⁽⁶⁸⁾.

PET-TC con otros marcadores

Como se ha mencionado previamente la FDG es un marcador inespecífico ya que no sólo los tumores presentan mayor metabolismo de la glucosa sino procesos benignos tales como los inflamatorios y tejidos normales con alto consumo. Por otra parte, ya se ha mencionado el relativamente bajo consumo de glucosa de estos tumores. La búsqueda de marcadores más específicos es una constante en las imágenes moleculares. Uno de estos radiofármacos es la ¹⁸F-Dihidroxifenilalanina (¹⁸F DOPA), puede proveer mejor detección de las lesiones que la ¹⁸F-FDG ⁽⁷¹⁾. Se basa en el aumento de actividad del LAT (large amino acid transporter) en los tumores neuroendocrinos como en el CMT ⁽⁷³⁾. Este marcador no se encuentra disponible todavía en nuestro medio. La experiencia con este marcador se ha hecho en un número limitado de pacientes por lo que es preciso que su utilidad sea confirmada con mayores casuísticas ⁽⁶³⁾.

Recientemente, Koopmans y col. publicaron un trabajo prospectivo con 21 pacientes empleando ¹⁸F

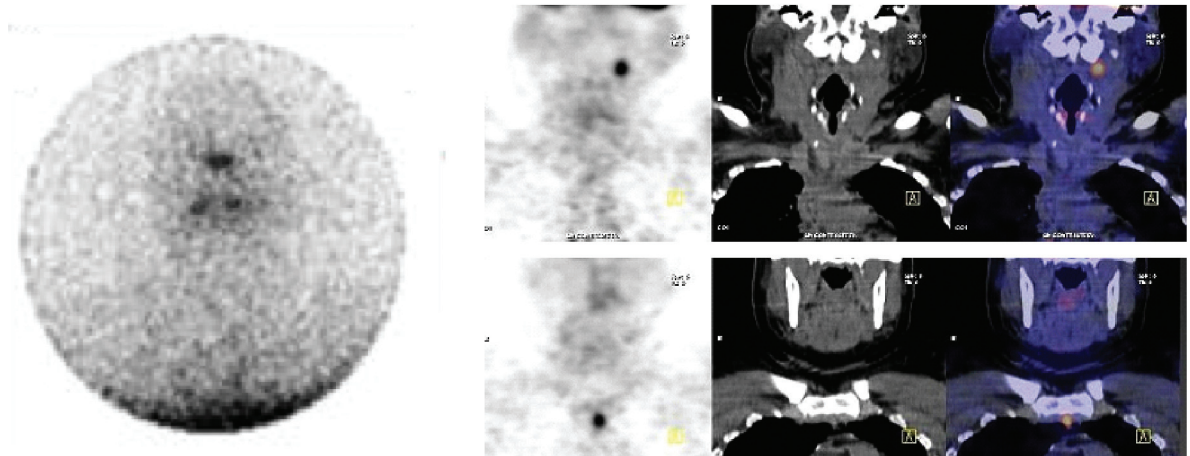


Figura 2 . Paciente de 36 años sexo femenino operado de Ca papilar en el 2003 (tiroidectomía más vaciamiento bilateral de cuello) y 200 mCi de Iodo 131. Recidiva en el 2005 mediastinal. Cirugía y 200 mCi. En 2007 presenta aumento de la Tiroglobulina (14 ng/ml) y rastreo con 200 mCi de ¹³¹I negativo (Izquierda). PET-TC-FDG recidiva en cuello y mediastino (derecha). Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina.

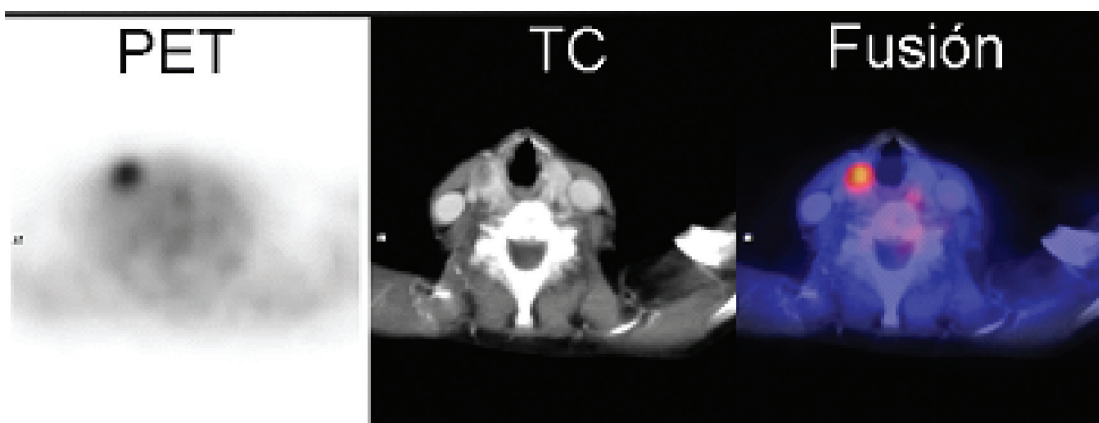


Figura 3 . Incidentaloma en paciente con Bocio Polinodular. Nódulo hipermetabólico en el lóbulo derecho. Los restantes no eran FDG ávidos. La cirugía reveló carcinoma de células de Hürthle en el nódulo hipermetabólico. Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina.

DOPA, comparando su comportamiento con otros marcadores incluyendo FDG e imágenes morfológicas en el CMT. Concluyeron que era superior a la FDG y DMSA V y probablemente el mejor método no invasivo disponible. Los autores han observado una relación inversa entre la captación de ^{18}F DOPA y de ^{18}F FDG y el período de duplicación de calcitonina. Cuanto más agresivo y menos diferenciado parece ser el tumor mayor es la tendencia a positizarse con la ^{18}F FDG y viceversa, cuanto más indolente es su comportamiento mayor es la probabilidad de captar el marcador más específico como la ^{18}F DOPA (fenómeno “flip-flop”) (74).

Resumen y conclusiones

La correcta estadificación del CMT es fundamental para orientar el tratamiento, el cual es esencialmente quirúrgico cuando las lesiones se encuentran confinadas en el cuello y sistémico cuando se comprueban lesiones a distancia. Los métodos de diagnóstico por imágenes han probado ser esenciales en el manejo de estos pacientes ya sean éstos morfológicos o anatómicos (TC, RM, ecografía) como moleculares (centellografía, SPECT y PET). Por lo general, es necesaria una combinación de

todos o algunos de ellos ya que es difícil que un sólo procedimiento pueda evidenciar todos los sitios comprometidos. No obstante empleando esta multimodalidad todavía pueden permanecer sin diagnóstico un 25% de pacientes (74). La herramienta con la que se cuenta actualmente que es la FDG PET-TC es útil en el seguimiento del CMT, especialmente con niveles de calcitonina mayores a 1000 pg/ml. (Figura 4) Por debajo del mismo la detectabilidad de las lesiones es muy baja, aunque esto es válido para cualquier método anatómico o funcional considerado. El incremento de captación de FDG puede representar mayor agresividad tumoral lo que es válido como factor pronóstico, en conjunto con la determinación del período de duplicación de la calcitonina (> o < a 1 año). Se puede resumir que las indicaciones para el empleo de FDG PET-TC son:

1. Pacientes con calcitonina y/o CEA elevados e imágenes convencionales negativas
2. Marcadores tumorales aumentados con imágenes convencionales sospechosas
3. Diferenciación entre tejido cicatrizal y cambios posquirúrgicos de recidiva tumoral en pacientes con calcitonina y/o CEA aumentados
4. Respuesta al tratamiento y evaluación de en-

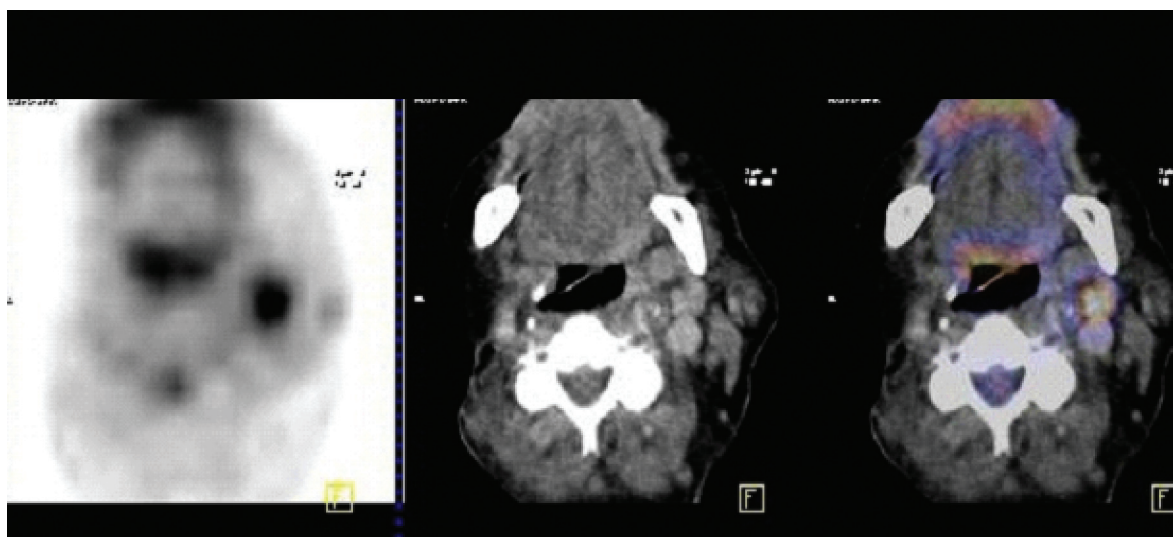


Figura 4 . Paciente operada de Carcinoma Medular de Tiroides (Tiroidectomía y vaciamiento ganglionar). Múltiples recidivas operadas. Presenta aumento de la calcitonina a 8200 pg/ml. PET-TC-FDG con adenopatía hipermetabólica izquierda. De izquierda a derecha PET, TC, Fusión PET-TC. Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina.

fermedad residual posquirúrgica

5. Estadificación inicial al diagnóstico
6. Indicación relativa con niveles de calcitonina entre 500 y 1000 pg/ml pero con valores de duplicación < a 1 año
7. No indicación con niveles < a 500 pg/ml

OTROS TUMORES NEUROENDOCRINOS

Los tumores neuroendocrinos abarcan una amplia variedad de neoplasias poco frecuentes, embriológicamente relacionadas con la cresta neural y en estrecha vinculación.

La sospecha clínica y el diagnóstico, especialmente en la diferenciación entre benignidad y malignidad, puede convertirse en un verdadero desafío, ya que los signos y síntomas muchas veces no son específicos, aunque varios de ellos producen síndromes y marcadores bioquímicos únicos.

El diagnóstico a través de las imágenes posee un valor crucial, desde los estudios basados exclusivamente en los cambios morfológicos como la TC y la RM, hasta los obtenidos a través de trazadores que nos permiten identificar tejidos con mayor especificidad antes que ocurran cambios morfológicos o acompañando a los mismos. En esta dimensión la medicina nuclear tuvo y tiene un lugar preponderante en la endocrinología, utilizando trazadores como el ^{131}I , en los tumores neuroendocrinos con el uso del MIBG- ^{131}I (Metaiodobenzilguanidina) con una estructura molecular similar a la norepinefrina (sensibilidad 90% y especificidad >95%) y los análogos de la somatostatina, marcados con isótopos emisores de fotones simples como el ^{111}In o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (S 80 a 90% y E 70 a 100%)

La utilización de positrones ha revolucionado la eficiencia y eficacia diagnóstica en la pesquisa de comportamientos metabólicos de las células tumorales en comparación con los tejidos normales mediante la utilización de análogos moleculares.⁽⁷⁵⁾

La excelente sensibilidad obtenida incorporando emisores de positrones en diferentes vías metabólicas, se logra sin perturbar a las células ni a los procesos moleculares.

Es ampliamente conocido el impacto de la FDG en el manejo oncológico, sin embargo en la endocrinología, sólo resulta de utilidad ante determinadas etiologías, como por ejemplo en el cáncer de tiroides recurrente o metastático, otorgando además un valor pronóstico, como ya fue comentado. En los tumores endocrinos las células tumorales pueden utilizar precursores hormonales, expresar receptores, transportar, sintetizar, almacenar y liberar hormonas. Poseen la particularidad única de captación y decarboxilación de aminas precursoras. Estos tumores llamados del sistema APUD (amine precursor uptake and decarboxylation) ofrecen entonces características muy específicas para ser detectadas con trazadores para PET, tales como:

- el [11C]-5-hidroxitriptofano y [11C]-L-dihidroxi-fenilalanina para la localización de los tumores carcinoides y tumores endocrinos pancreáticos;
- 6 - [^{18}F]-fluorodopamine y [11C]-hydroxyefedrina para feocromocitomas.
- [11C]-metomidato para tumores de la corteza suprarrenal.
- Expresión de los receptores, tales como la [11C] methilesipiperona y [11C] raclopride al receptor Tipo 2 de dopamina en tumores de hipófisis o ^{68}Ga marcando a análogos de somatostatina^(76,77). Los receptores de somatostatina (SSTRs) están sobreexpresados en muchos tumores neuroendocrinos, incluyendo el cáncer de pulmón de células pequeñas, tumor carcinoide, insulinoma, VIPoma, gastrinoma, y en el cáncer medular de tiroides. Todos los trazadores utilizados tienen una preferencia por el subtipo 2 SSTRs. El más comúnmente utilizado es el ^{111}In -pentreotide, un emisor de fotón simple, con el que podemos realizar adquisiciones planares y tomográficas (SPECT).
- Unidos a emisores de positrones se han desarrollado otros trazadores análogos de la somatostatina, entre ellos ^{68}Ga -D-Phe1-Tyr3-octreotide (^{68}Ga -DOTATOC) y Gluc-Lys (18F-

fluoropropionil-TOCA). En comparación con las imágenes SPECT obtenidas con ¹¹¹In-pentetreotide, los estudios PET con Gluc-Lys (18F-fluoropropionil-TOCA) detectaron el doble de lesiones. Este mismo radiofármaco también demostró una mejor biodistribución, biocinética, eficacia diagnóstica y rendimiento en comparación con ⁶⁸Ga-DOTATOC en la evaluación de tumores neuroendocrinos. ^(78, 79)

Indicaciones

A -Tumores adrenocorticales

Para la evaluación de los tumores adrenocorticales, la RM y la TC, siempre preceden a las imágenes funcionales, dando características propias en cuanto a densidad, morfología, comportamiento ante los contrastes en la TC y las diferentes intensidades de señal en la RM. El PET-TC y otras modalidades de imágenes moleculares pueden ser particularmente útiles para caracterizar a las lesiones adrenales.

La glándula suprarrenal también es un sitio común de compromiso metastásico de varios tipos de cáncer. La 18FDG puede ser notablemente eficaz en la diferenciación lesiones benignas de malignas con gran precisión ^(80, 81).

- En los aldosteronomas los análogos de la somatostatina pueden aportar al diagnóstico.
- Para los tumores corticosuprarrenales el [11C] etomidato y el [11C] metomidato son agentes que pueden ser utilizados para el diagnóstico ya que expresan la actividad enzimática de la 11-hidroxilasa en éstos tumores ^(82, 83). Son marcadores específicos de tejido adrenocortical, aunque no permite la diferenciación entre lesiones malignas de benignas. La FDG puede ocupar un rol con más del 95% de eficacia diagnóstica para ésta indicación ^(81, 84, 85).

- El cáncer corticosuprarrenal tiene mal pronóstico. Por lo tanto, el diagnóstico y localización de las metástasis son críticos. Cambios postquirúrgicos (por ejemplo, la presencia de adherencias, cirugía, clips, distorsiones anatómicas) en pacientes con recurrencias pueden, ocasionalmente, dificultar la interpretación de los estudios diagnósticos morfológicos. En este contexto, 18FDG ha demostrado ser útil en la detección del cáncer adrenocortical primario y sus metástasis ^(86, 87).

B - Feocromocitoma

Estos tumores de células cromafines normalmente se localizan en la médula suprarrenal. Cuando la ubicación es extraadrenal son también llamados paragangliomas. El diagnóstico se basa generalmente en la existencia de signos y de síntomas por el exceso de catecolaminas. La TC y RM son generalmente aceptados para la localización inicial de estos tumores. Las sensibilidades varían entre 75 y 100% dependiendo de la ubicación en la suprarrenal o en sitios extraadrenales ^(88, 89). Ambos métodos de imágenes poseen pobre especificidad ⁽⁸⁹⁾ La RM es más sensible en la detección de feocromocitomas extraadrenales (paragangliomas).

La particularidad de estos tumores con respecto a las catecolaminas proporciona la base para la utilización de [¹³¹I] - y [¹²³I]-MIBG.

Existen varios agentes de PET específicos tales como [11C] Hidroxiefedrina, [11C] epinefrina, [11C] fenilefrina, y 6 - [¹⁸F] fluorodopamina que aprovechan la misma característica funcional ⁽⁸⁸⁻⁹¹⁾ concentrándose dentro de los gránulos de almacenamiento ^(15, 17, 19).

Para tumores menos diferenciados se podrían utilizar otros agentes como la [¹⁸F]-fluorodihidroxiifenilalanina o ¹⁸F-FDG ⁽⁹²⁻⁹⁴⁾. La sensibilidad de la ¹⁸F-FDG es de aproximadamente 70% para el feocromocitoma menos diferenciado ⁽⁹⁴⁾.

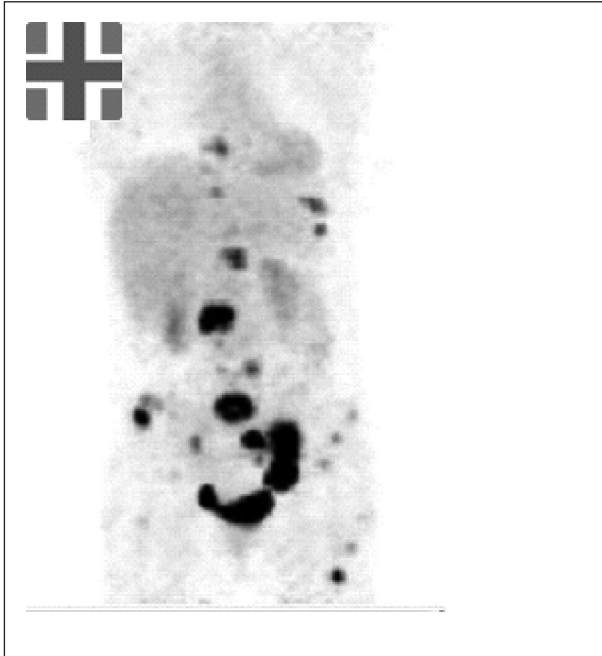
C - Neuroblastomas

Derivan de las células de la cresta neural del sistema simpaticoadrenal. Son los tumores sólidos extracraneales más comunes en los niños y se encuentran con mayor frecuencia en el abdomen. La detección temprana de metástasis de los neuroblastomas es indispensable para el manejo terapéutico y el pronóstico. La RM y la TC son las técnicas de diagnóstico por imágenes apropiadas para la localización inicial de los neuroblastomas.

- El rastreo con la MIBG, es considerada la imagen funcional más apropiada, por la absorción de catecolaminas y sus mecanismos de almacenamiento.

- El PET-TC con 18F-FDG posee similar sensibilidad, pero puede ser superior al barrido con MIBG en la localización de los neuroblastomas en determinados tejidos, o cuando un tumor se vuelve menos diferenciado. ⁽⁹⁵⁾(Figura 5)

Figura 5 . Paciente con paraganglioma (con alto grado de dediferenciación) con Barrido negativo con ^{131}I -MIBG. Se realiza PET-FDG que muestra múltiples focos Hipermetabólicos. Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina.



- El ^{11}C Hidroxiefedrina representaría otra alternativa para el PET-TC (96).

En general, los estudios PET deberían reservarse para situaciones en la que hay alta sospecha de neuroblastoma y los barridos con MIBG son negativos.

D - Carcinoides y tumores endocrinos pancreáticos

Los carcinoides son tumores de células enterocromafines aunque pueden encontrarse fuera de los órganos del tracto gastrointestinal. Poseen características funcionales propias relacionadas con la síntesis, el almacenamiento y la liberación de péptidos y aminas. Sin embargo, alrededor de un tercio de los tumores son no funcionantes.

Estos tumores suelen plantear un reto diagnóstico difícil debido a su pequeño tamaño. La endoscopia y la ecografía endoscópica son sensibles para visualizar carcinoides gástricos e intestinales. La RM y la TC son útiles para localizaciones torácicas y metástasis.

Los tumores endocrinos de páncreas incluyen insulinomas, gastrinomas, glucagonomas, y somatostatinas. Para la localización de los tumores pancreáticos, la MRI, TC, ecografía y ecografía endoscópica tienen menos sensibilidad (97).

Más del 70% de los carcinoides de páncreas endocrino expresan receptores de somatostatina. Muchos, sin embargo, son demasiado pequeños para ser detectados, y algunos (especialmente las lesiones metastásicas) no expresan éstos receptores (90).

Los tumores carcinoides sintetizan serotonina, por lo tanto, la administración de precursores radiactivos de esta sustancia establece una alternativa diagnóstica. El ^{11}C - 5-hidroxitriptofano es un excelente compuesto para este propósito, con sensibilidad superior que la $\text{CT}^{(98)}$. La ^{18}F Fluorodihidroxifenilalanina, también puede ser una alternativa, siendo su sensibilidad superior a la ^{18}F FDG (99).

La FDG-PET-TC no ha comprobado eficacia diagnóstica en los tumores carcinoides por su bajo comportamiento metabólico frente a la glucosa, especialmente de las estirpes más diferenciadas. En los carcinoides indiferenciados los trazadores específicos pueden no ser captados. En estos casos la ^{18}F FDG jugaría un rol más adecuado en la localización de las metástasis (fenómeno "flip-flop"). Los estudios con ^{18}F FDG PET ofrece pocas ventajas con respecto a ^{111}In octreotide, en los tumores bien diferenciados (100).

Conclusiones

Las imágenes moleculares poseen una sensibilidad variable, según los trazadores utilizados y el comportamiento metabólico de los tumores neuroendocrinos. En el feocromocitoma y los carcinoides, los trazadores más específicos ofrecen una excelente visualización. Por otra parte, en tumores de hipófisis, la utilidad de las imágenes moleculares con PET aún no se ha determinado con la suficiente evidencia. La mayoría de los compuestos específicos enumerados, no FDG, se encuentran en fase experimental, precisan de una complicada radiofarmacia y varios de ellos marcados con radioisótopos de vida muy corta como el ^{11}C de

20 minutos de vida media, haciendo necesaria la cercanía a una unidad con ciclotrón.

Las futuras aplicaciones estarán basadas en trazadores cada vez más específicos, visualizando transportadores, receptores de membrana e inclusive la expresión de los genes. Las imágenes moleculares con PET utilizando estos nuevos compuestos, no pretenden sustituir a otras modalidades diagnósticas, sino complementar a las mismas identificando mejor las características específicas de los tumores endocrinos.

Bibliografía:

1. Gámez C, Cabrera A, Sopena R y col. La tomografía por emisión de positrones (PET) en oncología (Parte 1). *Rev Esp Med Nuclear*. 21:41-60, 2002
2. Mitterhauser M, Dobrozemsky G, Zettinig G, y col. Imaging of adrenocortical metastases with [11C]metomidate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 33(8):974,2006
3. Eriksson B, Orlefors H, Oberg K, y col. Developments in PET for the detection of endocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 19(2):311-24, 2005. Review.
4. Warburg O. *The Metabolism of Tumors*, New York, RS Smith Editors, 1931
5. Parysow O., Mollerach A.M., Jager V., y col. Low-Dose Oral Propranolol Could Reduce Brown Adipose Tissue F-18 FDG Uptake in Patients Undergoing PET Scans. *Clin Nucl Med*. 32(5):351-357. 2007.
6. Bruce E. Hillner, Barry A. Siegel, Dawei Liu, y col. Impact of Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Positron Emission Tomography (PET) Alone on Expected Management of Patients With Cancer: Initial Results From the National Oncologic PET Registry. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 26, No 13 (May 1), 2008: pp. 2155-2161 2008.
7. Mazzaferri E. and Kloos R. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Apr;86(4): 1447-1463.
8. Lind P and Kohlfürst S. Respective Roles of Thyroglobulin, Radioiodine Imaging, and Positron Emission Tomography in the Assessment of Thyroid Cancer. *Semin Nucl Med*. 2006 Jul;36(3):194-205
9. Al-Nahhas A, Khan S, Gogbashian A, y col. Review. 18F-FDG PET in the diagnosis and follow-up of thyroid malignancy. *In Vivo*. 2008 Jan-Feb; 22(1):109-14.
10. Joensuu H and Ahonen A. Imaging of metastases of thyroid carcinoma with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. *J Nucl Med*. 1987 May; 28: 910-914.
11. Parysow O. PET. Diagnostico por Imágenes en el seguimiento del Cancer de Tiroides: Novelli JC y Sánchez A, Universidad Nacional de Rosario Editora, pag 173, 2005.
12. Schlumberger M, Lacroix L, Russo D, y col. Defects in iodide metabolism in thyroid cancer and implications for the follow-up and treatment of patients. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007 Mar;3(3):260-9
13. Lazar V, Bidart JM, Caillou B, y col. Expression of the Na⁺/I⁻ symporter gene in human thyroid tumors: a comparison study with other thyroid-specific genes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Sep;84(9):3228-34
14. Schönberger J, Rüschoff J, Grimm D, y col. Glucose transporter 1 gene expression is related to thyroid neoplasms with an unfavorable prognosis: an immunohistochemical study. *Thyroid*. 2002 Sep;12(9):747-54.
15. Matsuzu K, Segade F, Matsuzu U, y col.. Differential expression of glucose transporters in normal and pathologic thyroid tissue. *Thyroid*. 2004 Oct;14(10):806-12
16. Hoofft L, van der Veldt AA, van Diest PJ, y col. [18F]fluorodeoxyglucose uptake in recurrent thyroid cancer is related to hexokinase i expression in the primary tumor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jan;90(1):328-34
17. Matsuzu K, Segade F, Wong M, y col.. Glucose transporters in the thyroid. *Thyroid*. 2005 Jun;15(6):545-50
18. Palmedo H, Bucerius J, Joe A, Strunk H, y col. Integrated PET/CT in differentiated thyroid cancer: diagnostic accuracy and impact on patient management. *J Nucl Med*. 2006 Apr;47(4):616-24.
19. Grant CS, Thompson GB, Farley DR y col. The Value of Positron Emission Tomography in

the Surgical Management of Recurrent Papillary Thyroid Carcinoma *World J Surg* (2008) 32:708–715.

20. **Alnafisi NS, Driedger AA, Coates G, y col.** FDG PET of recurrent or metastatic ¹³¹I-negative papillary thyroid carcinoma. *J Nucl Med*. 2000 Jun;41(6):1010-5.

21. **Conti PS, Durski JM, Bacqai F, y col.** Imaging of locally recurrent and metastatic thyroid cancer with positron emission tomography. *Thyroid*. 1999 Aug;9(8):797-804.

22. **Grünwald F, Kälicke T, Feine U, y col.** Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in thyroid cancer: results of a multicentre study *Eur J Nucl Med* (1999) 26:1547–1552

23. **Finkelstein SE, Grigsby PW, Siegel BA, y col.** Combined [¹⁸F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) for detection of recurrent, ¹³¹I-negative thyroid cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008 Jan; 15(1):286-92.

24. **Freudenberg LS, Frilling A, Kühl H, y col.** Dual-modality FDG-PET/CT in follow-up of patients with recurrent iodine-negative differentiated thyroid cancer. *Eur Radiol*. 2007 Dec; 17(12):3139-47.

25. **Shammas A, Degirmenci B, Mountz JM, et al.** ¹⁸F-FDG PET/CT in patients with suspected recurrent or metastatic well-differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med*. 2007 Feb; 48(2):221-6.

26. **Zoller M, Kohlfuerst S, Igerc I, y col.** Combined PET/CT in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma: what is the impact of each modality? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007 Apr; 34(4):487-95.

27. **Davison JM, Stocker DJ, Montilla-Soler JL, y col.** The added benefit of a dedicated neck F-18 FDG PET-CT imaging protocol in patients with suspected recurrent differentiated thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med*. 2008 Jul; 33(7):464-8.

28. **Schlüter B, Bohuslavizki KH, Beyer W, y col.** Impact of FDG PET on patients with differentiated thyroid cancer who present with elevated thyroglobulin and negative ¹³¹I scan. *J Nucl Med*. 2001 Jan;42(1):71-6.

29. **Iagaru A, Masamed R, Singer PA, y col.** 2-Deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucose-Positron Emission Tomography and Positron Emission Tomography/Computed Tomography Diagnosis of Patients

with Recurrent Papillary Thyroid Cancer *Mol Imaging Biol*. 2006 Sep-Oct;8(5):309-14.

30. **Salvatore B, Paone G, Klain M, Storto G, Nicolai E, D'Amico D, Della Morte AM, Pace L, Salvatore M.** Fluorodeoxyglucose PET/CT in patients with differentiated thyroid cancer and elevated thyroglobulin after total thyroidectomy and (¹³¹I) ablation. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 Mar; 52(1):2-8.

31. **Yamaga LY, Cunha ML, Wagner J, Thom AF, Daniel MM, Funari MB.** Diagnostic value of positron emission tomography/computed tomography with fluorine-18 fluorodeoxyglucose in patients with differentiated thyroid gland carcinoma, high thyroglobulin serum levels and negative iodine whole body scan. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007 Jun; 51(4):581-6.

32. **Wang H, Fu HL, Li JN, Zhou RJ, Hui Gu Z, Wu JC, Huang G.** Comparison of whole-body ¹⁸F-FDG SPECT and posttherapeutic ¹³¹I scintigraphy in the detection of metastatic thyroid cancer. *Clin Imaging*. 2008 Jan-Feb; 32(1):32-7.

33. **Hosaka Y, Tawata M, Kurihara A, Ohtaka M, Endo T, Onaya T.** The regulation of two distinct glucose transporter (GLUT1 and GLUT4) gene expressions in cultured rat thyroid cells by thyrotropin. *Endocrinology*. 1992 Jul; 131(1):159-65.

34. **van Tol KM, Jager PL, Piers DA, Pruim J, de Vries EG, Dullaart RP, Links TP.** Better yield of (¹⁸)fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma during thyrotropin stimulation. *Thyroid*. 2002 May; 12(5):381-7.

35. **Petrich T, Börner AR, Otto D, Hofmann M, Knapp WH.** Influence of rhTSH on (¹⁸)Ffluorodeoxyglucose uptake by differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002 May; 29(5):641-7.

36. **Chin BB, Patel P, Cohade C, Ewertz M, Wahl R, Ladenson P.** Recombinant human thyrotropin stimulation of fluoro-D-glucose positron emission tomography uptake in well-differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jan; 89(1):91-5.

37. **Giammarile F, Hafdi Z, Bournaud C, Janier M, Houzard C, Desuzinges C, Itti R, Sassolas G, Borson-Chazot F.** Is [¹⁸F]-2-fluoro-2-deoxyd-glucose (FDG) scintigraphy with non-dedicated posi-

tron emission tomography useful in the diagnostic management of suspected metastatic thyroid carcinoma in patients with no detectable radioiodine uptake? *Eur J Endocrinol*. 2003 Oct; 149(4):293-300.

38. Ito S, Kato K, Ikeda M, Iwano S, Makino N, Tadokoro M, Abe S, Nakano S, Nishino M, Ishigaki T, Naganawa S. Comparison of 18F-FDG PET and Bone Scintigraphy in Detection of Bone Metastases of Thyroid Cancer. *J Nucl Med*. 2007 Jun; 48(6):889-95.

39. Muresan MM, Olivier P, Leclère J, Sirveaux F, Brunaud L, Klein M, Zarnegar R, Weryha G. Bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer*. 2008 Mar; 15(1):37-49. Review

40. Godart V, Weynand B, Coche E, De Nayer P, Daumerie C. Intense 18-fluorodeoxyglucose uptake by the thymus on PET scan does not necessarily herald recurrence of thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest*. 2005 Dec; 28(11):1024-8.

41. Nakamoto Y, Tatsumi M, Hammoud D, Cohade C, Osman MM, Wahl RL. Normal FDG distribution patterns in the head and neck: PET/CT evaluation. *Radiology*. 2005 Mar; 234(3):879-85.

42. Graham MM, Menda Y. Positron emission tomography/computed tomography imaging of head and neck tumors: an atlas. *Semin Nucl Med*. 2005 Oct; 35(4):220-52.

43. Blodgett TM, Fukui MB, Snyderman CH, Branstetter BF 4th, McCook BM, Townsend DW, Meltzer CC. Combined PET-CT in the head and neck: part 1. Physiologic, altered physiologic and artifactual FDG uptake. *Radiographics*. 2005 Jul-Aug; 25(4):897-912.

44. Heller MT, Meltzer CC, Fukui MB, Rosen CA, Chander S, Martinelli MA, Townsend DW. Superphysiologic FDG uptake the non-paralyzed vocal cord. Resolution of a false positive PET result with combined PET-CT imaging. *Clin Positron Imaging*. 2000 Sep; 3(5):207-211.

45. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonen M, Strauss HW, et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:498-505.

46. Wang W, Larson SM, Fazzari M, Tickoo SK,

Kolbert K, Sgouros G, Yeung H, Macapinlac H, Rosai J, Robbins RJ. Prognostic value of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scanning in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Mar; 85(3):1107-13.

47. Wang W, Macapinlac H, Larson SM y col. 18F-2-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography localizes residual thyroid cancer in patients with negative diagnostic 131I whole body scans and elevated serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999; 84: 2291-2302.1094.

48. Rivera M, Ghossein RA, Schoder H, Gomez D, y col. Histopathologic characterization of radioactive iodine-refractory fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-positive thyroid carcinoma. *Cancer*. 2008 Jul 1;113(1):48-56.

49. Are C, Hsu JF, Ghossein RA, y col. Histological aggressiveness of fluorodeoxyglucose positron-emission tomogram (FDG-PET)-detected incidental thyroid carcinomas. *Ann Surg Oncol*. 2007 Nov; 14(11):3210-5.

50. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, y col. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. (2006) *Thyroid* 16: 109-142

51. Mirallié E, Guillan T, Bridji B, y col. Therapeutic impact of 18FDG-PET/CT in the management of iodine-negative recurrence of differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*. 2007 Dec;142(6):952-8

52. Zuijdwijk MD, Vogel WV, Corstens FH, y col. Utility of fluorodeoxyglucose-PET in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Nucl Med Commun*. 2008 Jul; 29(7):636-41.

53. Stokkel MP, Duchateau CS, Dragoiescu C. The value of FDG-PET in the follow-up of differentiated thyroid cancer: a review of the literature. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2006 Mar;50(1):78-87

54. Kloos RT. Approach to the Patient with a Positive SerumThyroglobulin and a Negative Radioiodine Scan after Initial Therapy for Differentiated Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 May; 93(5):1519-25.

55. Sisson JC, Ackerman RJ, Meyer MA. Uptake of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose by thyroid cancer: implications for diagnosis and therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993; 77: 1090-1994

56. Karantanis D, Bogsrud TV, Wiseman GA, et

- al. Clinical significance of diffusely increased 18F-FDG uptake in the thyroid gland. *J Nucl Med.* 2007 Jun;48(6):896-901
57. **Van den Bruel A, Maes A, De Potter T, y col.** Clinical relevance of thyroid fluorodeoxyglucose-whole body positron emission tomography incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Apr;87(4):1517-20
58. **Freudenberg LS, Antoch G, Frilling A, y col.** Combined metabolic and morphologic imaging in thyroid carcinoma patients with elevated serum thyroglobulin and negative cervical ultrasonography: role of 124I-PET/CT and FDG-PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008 May; 35(5):950-7.
59. **Phan HT, Jager PL, Paans AM, y col.** The diagnostic value of 124I-PET in patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008 May;35(5):958-65.
60. **Jentzen W, Freudenberg L, Eising EG, y col.** Optimized 124I PET dosimetry protocol for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med.* 2008 Jun;49(6):1017-23.
61. **Tracy S. Wang, Idris Tolgay Ocal, Julie Ann Sosa, y col.** Medullary Thyroid Carcinoma without Marked Elevation of Calcitonin: A Diagnostic and Surveillance Dilemma. *Thyroid.* August 1, 2008, 18(8): 889-894.
62. **Szabolcs Szakáll Jr., Olga Ésik, Gábor Bajzik, et al.** 18F-FDG PET detection of lymph node metastases in medullary thyroid carcinoma. *J of Nucl Med* 2002 43: 66-71.
63. **Andrew F. Scarsbrook, FRCR, Rajesh V. Thakker, FRCP, John A. H. Wass, FRCP, y col.** Multiple Endocrine Neoplasia: Spectrum of Radiologic Appearances and Discussion of a Multitechnique Imaging Approach. *RadioGraphics* 2006;26:433-451
64. **I. Ross McDougall.** PET in Medullary Thyroid Cancer. *Thyroid Cancer: A comprehensive guide to Clinical Management* L. Warfofsky and D. Van Nostrand., pag 603. Humana Press Inc, Totowa NJ.
65. **Michael K. McLeod, MD, Julius W. Few Jr., MD, y col.** Diagnostic advances in APUDomas and other endocrine tumors: Imaging and localization. *Seminars in Surgical Oncology.* Volume 9, Issue 5, September/October 1993, Pages: 399-432
66. **H. Zhuang, R. Kumar, S. Mandel, y col.** Investigation of thyroid, head, and neck cancers with PET. *Radiol Clin N Am* 2004. 42: 1101-1111
67. **Seng C. Ong, Heiko Schöder, Snehal G. Patel, et al.** Diagnostic accuracy of 18F FDG PET in restaging patients with medullary thyroid carcinoma and elevated calcitonin levels. *J Nucl Med* 2007 48: 501-507
68. **De Groot JW, Links TP, Jager PL, y col.** Impact of 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in patients with biochemical evidence of recurrent or residual medullary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol.* 2004;11:786-794
69. **Anne Laure Giraudet, Daniel Vanel, Sophie Leboulleux, y col.** *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 4185-4190
70. **Adams S, Baum R, Rink T, y col.** Limited value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the imaging of neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med.* 1998;25:79-83
71. **Bockisch, Katja Brandt-Mainz, R. Görge, y col.** Diagnosis in Medullary Thyroid Cancer with [18F]FDG-PET and Improvement Using a Combined PET/CT Scanner. *Acta Medica Austriaca* 2003 vol 30,1, 22-25
72. **Diehl M, Risse J, Brandt-Mainz K, y col.** *European journal of nuclear medicine,* 2001, vol. 28, no11, pp. 1671-1676
73. **Hoegerle S, Althoefer C, Ghanem N, y col.** 18F-DOPA positron emission tomography for tumour detection in patients with medullary thyroid carcinoma and elevated calcitonin levels. *Eur J Nucl Med* 2001; 28:64-71
74. **K. P. Koopmans, J. W. B. de Groot, J. T.M. Plukker, y col.** 18F-Dihydroxyphenylalanine PET in Patients with Biochemical Evidence of Medullary Thyroid Cancer: Relation to Tumor Differentiation. *J Nucl Med,* April 1, 2008; 49(4): 524 - 531.
75. **Levin CS.** Primer on molecular imaging technology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32 (Suppl. 2) (2005), pp. S325-S345
76. **Muhr C, Bergstrom M** 1991 Positron emission tomography applied in the study of pituitary adenomas. *J Endocrinol Invest.* 1991 Jun;14(6): 509-528.
77. **Hofmann M, Maecke H, Borner R, y col.** Bio-kinetics and imaging with the somatostatin receptor PET radioligand 68Ga DOTATOC: preliminary data. *Eur J Nucl Med* (2001) 28:1751-1757
78. **Montravers F, Grahek D, Kerrou K, y col.**

Can fluorodihydroxyphenylalanine PET replace somatostatin receptor scintigraphy in patients with digestive endocrine tumors? *J Nucl Med* 2006; 47:1455–1462.

79. **Meisetschlager G, Poethko T, Stahl A, y col.** Gluc-Lys([18F]FP)-TOCA PET in patients with SSTR-positive tumors: biodistribution and diagnostic evaluation compared with [111In]DTPA-octreotide. *J Nucl Med* 2006; 47:566–573

80. **Boland GW, Goldberg MA, Lee MJ, y col.** Indeterminate adrenal mass in patients with cancer: evaluation at PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* (1995) 194:131–134.

81. **Yun M, Kim W, Alnafisi N, y col.** 18 F-FDG PET in characterizing adrenal lesions detected on CT or MRI. *J Nucl Med* (2001) 42: 1795–1799.

82. **Bergstrom M, Juhlin C, Bonasera TA, y col.** PET imaging of adrenal cortical tumors with the 11-hydroxylase tracer 11C-metomidate. *J Nucl Med* (2000) 41:275–282

83. **Bergstrom M, Bonasera TA, Lu L, y col.** In vitro and in vivo primate evaluation of carbon-11-etomidate and carbon-11-metomidate as potential tracers for PET imaging of the adrenal cortex and its tumors. *J Nucl Med* 1998, 39: 982–989

84. **Maurea S, Klain M, Mainolfi C, Ziviello M, y col.** The diagnostic role of radionuclide imaging in evaluation of patients with nonhypersecreting adrenal masses. *J Nucl Med* (2001) 42:884–892

85. **Erasmus JJ, Patz Jr EF, McAdams HP, y col.** Evaluation of adrenal masses in patients with bronchogenic carcinoma using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *AJR Am J Roentgenol* (1997) 168:1357–1360

86. **Becherer A, Vierhapper H, Potzi C, y col.** FDG- PET in adrenocortical carcinoma *Cancer Biother Radiopharm* (2001) 16: 289 –295

87. **Khan TS, Sundin A, Juhlin C, y col.** 11C-Metomidate PET imaging of adrenocortical cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2003) 30:403– 410

88. **Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, y col.** Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* (2001)134:315–329

89. **Maurea S, Cuocolo A, Reynolds JC, y col.** Iodine-131-MIBG scintigraphy in preoperative and postoperative evaluation of paragangliomas: comparison with CT and MRI. *J Nucl Med* (1993)

34:173–179

90. **Richard R.P, Warner and Thomas M. O’Doris.** Radiolabeled peptides in diagnosis and tumor imaging: Clinical overview. Volume 32, Issue 2. Pages 79–83

91. **GW Boland, MJ Lee, GS Gazelle,** Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. *AJR Am J Roentgenol* Jul 1998; 171: 201 - 204

92. **Hoegerle S, Nitzsche E, Althoefer C, y col.** Pheochromocytomas: detection with 18F DOPA whole-body PET initial results. *Radiology* (2002)222: 507–512

93. **Shapiro B, Gross MD, Shulkin B** Radioisotope diagnosis and therapy of malignant pheochromocytoma. *Trends Endocrinol Metab* (2001) 12: 469 – 475

94. **Shulkin BL, Thompson NW, Shapiro B, y col.** Pheochromocytomas: imaging with 2-[fluorine-18] fluoro-2-deoxy- D-glucose PET. *Radiology* (1999) 212: 35–41

95. **Hulkin BL, Hutchinson RJ, Castle VP, y col.** Neuroblastoma: positron emission tomography with 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose compared with metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *Radiology* (1996)199:743–750

96. **Shulkin BL, Wieland DM, Baro ME, y col.** PET hydroxyephedrine imaging of neuroblastoma. *J Nucl Med* (1996) 37:16 –21

97. **Kaltsas G, Korbonits M, Heintz E, y col.** Comparison of somatostatin analog and metaiodobenzylguanidine radionuclides in the diagnosis and localization of advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* (2001) 86: 895–902

98. **Sundin A, Eriksson B, Bergstrom M, y col.** Demonstration of [11C] 5-hydroxy-L- tryptophan uptake and decarboxylation in carcinoid tumors by specific positioning labeling in positron emission tomography. *Nucl Med Biol* 2000 27:33– 41 110.

99. **Ahlstro m H, Eriksson B, Bergstrom M, y col.** Pancreatic neuroendocrine tumors: diagnosis with PET. *Radiology* (1995)195:333–3372

100. **Virgolini I, Patri P, Novotny C, y col.** Comparative somatostatin receptor scintigraphy using in-111-DOTA-lanreotide and in-111-DOTA-Tyr3-octreotide versus F-18-FDG-PET for evaluation of somatostatin receptor-mediated radionuclide therapy. *Ann Oncol* (2001)12:S41–S45