



**Universidad
Zaragoza**

Trabajo Fin de Grado

Modificaciones del patrón de captación de 18F-FDG inducido por tratamientos en pacientes oncológicos

Autor

Nuria Martín Catalán

Director

Dr. Javier Banzo Marraco

Facultad de medicina / Universidad de Zaragoza
2014-2015

ÍNDICE

1. <i>Resumen</i>	2
2. <i>Introducción</i>	4
3. <i>Objetivos y material y métodos</i>	9
4. <i>Resultados</i>	
a. <i>Modificaciones de la captación de FDG inducidas por cirugía y técnicas invasivas</i>	10
b. <i>Modificaciones de la captación de FDG inducidas por radioterapia</i>	15
c. <i>Modificaciones de la captación de FDG inducidas por quimioterapia</i>	19
5. <i>Caso clínico: Neumonitis intersticial por Bleomicina</i>	25
6. <i>Conclusión</i>	32
7. <i>Bibliografía</i>	33

RESUMEN

Palabras clave: *FDG PET/TAC, modificaciones patrón de captación, falsos positivos, quimioterapia, radioterapia, cirugía, Bleomicina, neumonitis intersticial, efectos adversos, efectos antitumorales, mecanismo de acción, toxicidad pulmonar.*

Objetivo: Una de las indicaciones más importantes de la tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada con Fluor-18-2-fluoro-2-desoxiglucosa (^{18}F -FDG-PET/TAC) es valorar la respuesta al tratamiento oncológico. La interpretación correcta de los estudios FDG-PET/TAC implica reconocer el patrón metabólico corporal normal y las variantes fisiológicas. El patrón fisiológico puede modificarse por tratamientos como la cirugía, la radioterapia o la quimioterapia. El objetivo de este trabajo consiste en reconocer los patrones de captación fisiológicos de FDG así como las alteraciones inducidas por estos tratamientos, y diferenciarlas de una posible recidiva tumoral.

Material y métodos: Se revisan historias clínicas de pacientes oncológicos del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” a los que se les ha practicado una ^{18}F -FDG-PET/TAC durante los meses de Enero a Marzo de 2015 para la búsqueda de iconografía. Además se busca bibliografía relacionada con los cambios metabólicos inducidos por tratamientos oncológicos en las bases de datos PUBMED y Medline. Posteriormente se expone uno de los casos clínicos acerca de la inducción de neumonitis intersticial por el fármaco antitumoral Bleomicina en un paciente con Linfoma de Hodgkin.

Resultados: Encontramos numerosas modificaciones del patrón de captación normal de FDG inducidas por intervenciones terapéuticas, tanto quirúrgicas, como por radioterapia, quimioterapia o fármacos.

Conclusión: Es fundamental integrar la historia clínica del paciente con los hallazgos radiológicos estructurales del TAC y la actividad metabólica del PET para una correcta interpretación de los resultados de la ^{18}F -FDG-PET/TAC en pacientes oncológicos que reciben o han recibido algún tipo de tratamiento.

ABSTRACT

Keywords: *FDG PET/CT, modifications of metabolic patterns, false positive, surgery, radiation therapy, chemotherapy, Bleomycin-induced pneumonitis, adverse effects, antitumor effects, pulmonary toxicity*

Objectives: One of the most important indications of 18-Fluorine fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography / Computerized Tomography (^{18}F -FDG PET/CT) is to evaluate the treatment response in oncologic patients. The right interpretation of ^{18}F -FDG-PET/CT studies implies the recognition of normal metabolic patterns and physiological variations. Metabolic patterns can be modified by treatments like surgery, radiotherapy and chemotherapy. The aim of this review consists in recognizing physiological patterns, treatment-induced alterations and differencing them from tumoral remission. **Material and methods:** We have revised some medical histories of patients with cancer, who had been examined with ^{18}F -FDG-PET/CT from January to March of 2015, belonging to Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa". Besides, we have looked for bibliography related to metabolic changes induced by oncologic treatment in PUBMED and Medline databases. Finally, we present a case about Bleomycin-induced interstitial pneumonitis in a patient with Hodgkin lymphoma. **Results:** We have found several modifications of FDG physiological metabolic pattern related to surgery, radiation therapy, chemotherapy or drugs. **Conclusions:** Integration between medical history of the patients, structural image of CT and also metabolic pattern of PET is essential for the right comprehension of the ^{18}F -FDG-PET/CT results in treated oncologic patients.

INTRODUCCIÓN

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una potente técnica de imagen molecular que presenta múltiples aplicaciones diagnósticas. Se basa en la obtención de imágenes tomográficas de la distribución tridimensional de radiofármacos emisores de positrones de vida media corta ¹.

La imagen se obtiene gracias a que los tomógrafos son capaces de detectar los fotones gamma emitidos desde el cuerpo del paciente. Estos fotones gamma de 511 keV son el producto de una aniquilación entre un positrón, emitido por el radiofármaco, y un electrón cortical del cuerpo del paciente. Esta aniquilación da lugar a la emisión de dos fotones. Para que estos fotones acaben por conformar la imagen deben ir al mismo tiempo (intervalo de 6 a 12 nanosegundos), por la misma dirección pero en sentidos opuestos creando lo que se denomina un “circuito de coincidencia” y además su energía debe superar un umbral mínimo que certifique que no ha sufrido dispersiones energéticas de importancia en su trayecto (Fenómeno de Scatter) hasta los detectores. Los detectores de un tomógrafo PET están dispuestos en anillo alrededor del paciente. Para la obtención de la imagen estos fotones detectados son convertidos en señales eléctricas. Esta información posteriormente se somete a procesos de filtrado y reconstrucción, gracias a los cuales se obtiene la imagen ¹ (Figura 1)

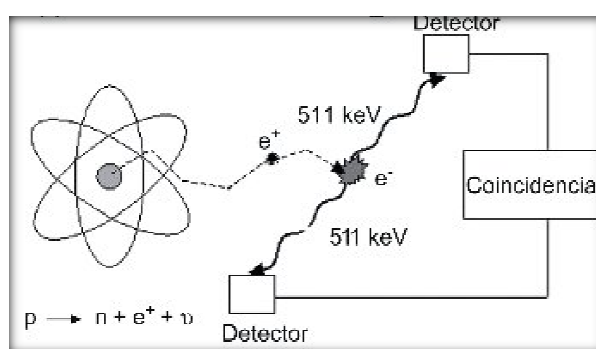


Figura 1

Esta técnica nos da información fisiológica, metabólica y molecular pero no nos proporciona información morfológica. Es la tomografía axial computarizada (TAC) la

que genera las imágenes estructurales, morfológicas y anatómicas que sirven de base para localizar las áreas marcadas por el PET. La unión de estas dos técnicas diagnósticas en el PET/TAC proporciona una “imagen casi simultánea funcional y anatómica”, concepto que fue introducido por D.W.Townsend.

El radiotrazador más utilizado en esta técnica es el ^{18}F -FDG (Fluor-18-2-fluoro-2-desoxiglucosa)². La interpretación de la captación de este trazador en el organismo requiere el conocimiento previo de la fisiología de distribución del FDG y las variantes de la normalidad ya que si no los resultados podrían malinterpretarse como una lesión maligna con sus respectivas consecuencias.

La ^{18}F -FDG es un análogo de la glucosa que, tras su inyección por vía intravenosa, atraviesa la membrana celular por efecto de transportadores de sodio-glucosa o por vía facilitada mediante proteínas transportadoras de glucosa (Glut-1 – Glut-7). Una vez en el interior de las células es fosforilado por una hexoquinasa a FDG-6-fosfato que ya no es un sustrato de la glucosa-6-fosfato isomerasa. Por lo tanto, esta molécula no puede seguir la misma ruta metabólica de la glucosa quedando atrapada dentro de las células. La radiación emitida por la FDG-6-fosfato retenida es detectada por los tomógrafos PET que generan imágenes de la distribución del radiofármaco en el organismo.

Para la medición de la captación del Radiofármaco se utiliza el SUV¹ (Valor de captación estándar o Standardized Uptake Value), que se define como el cociente entre la captación de FDG en la lesión y la captación media en el resto del organismo.

$$\text{SUV} = \text{Dosis en el tejido} / \text{Dosis inyectada} \times \text{Peso del paciente}$$

Esta medida semicuantitativa normaliza la captación del radiofármaco respecto a la dosis inyectada y al peso del paciente. Sin embargo, el SUV está influenciado por numerosos factores como la farmacocinética del trazador, el tiempo de incorporación, etc. por lo tanto a veces no es una medida que pueda compararse entre distintos estudios. En el caso de la FDG, se han realizado modificaciones para el cálculo del SUV que tienen en cuenta algunas variables más, como el índice de masa corporal, pero estas no se usan normalmente.

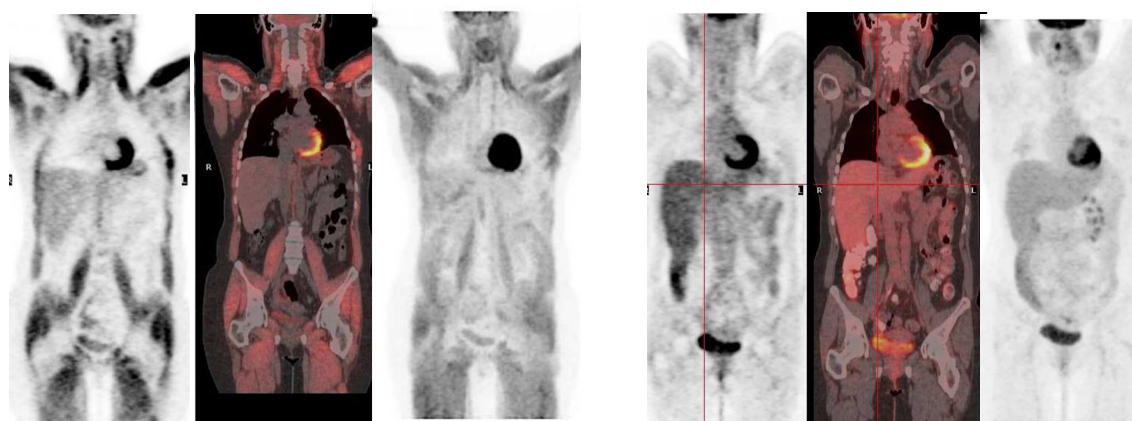
Tras la administración intravenosa, se pueden detectar altos niveles de FDG en órganos que metabolizan la glucosa de forma fisiológica como el cerebro³. Además, la FDG se elimina por el aparato urinario mediante filtración glomerular pero, a diferencia de la glucosa, no se reabsorbe apenas en los túbulos renales con lo que podemos detectar la FDG temporalmente en el riñón, la vejiga y la vía urinaria. Otra de las zonas con mayor captación es el miocardio³,



Figura 2. Patrón de captación normal. Imagen de máxima intensidad.

sobre todo a nivel de ventrículo izquierdo. En el cuello podemos ver marcadas las glándulas salivares, el anillo de Waldeyer, los músculos laríngeos, las cuerdas vocales y las articulaciones crico-aritenoideas posteriores. El timo se puede visualizar con forma de V invertida, con densidad intermedia y en la parte media/superior del mediastino en los niños y adultos jóvenes⁵. La captación muscular es muy variable y depende de cómo esté el músculo en el momento de la prueba. Por ejemplo podemos ver un incremento de captación en los músculos oculares sobre todo si ha coincidido la toma de la imagen con los movimientos oculares. Los músculos de la masticación también pueden hipercaptar FDG durante la masticación. En cuanto al estómago, al igual que en el intestino, hay una captación muy variable, sobre todo nos podemos encontrar una captación a nivel de esfínter esofágico inferior. El hígado y el bazo presentan una captación moderada y muy heterogénea. En la médula espinal la captación es muy baja pero se pueden identificar los cuerpos vertebrales y la pelvis. La densidad del tejido mamario en el PET/TAC puede variar en función del estado hormonal. Lo mismo ocurre a nivel de endometrio y ovarios que son muy variables en las mujeres premenopáusicas en función de la fase del ciclo menstrual en la que se encuentren. Los testículos presentan una captación simétrica espacialmente en hombres jóvenes^{3,5} (Figura 2. Patrón de captación normalFigura 2).

Figura 3



Ingesta 45 min antes (glucemia: 120 mg/dl)

**10 días después ayuno estricto
(glucemia: 109 mg/dl)**

Sin embargo, este patrón puede variar sustancialmente en función de la hidratación del paciente, la hiperglucemia, el ayuno prolongado, la administración de insulina, la contracción muscular, el frío, el estrés emocional o la función renal (Figura 3).

Es en los tejidos tumorales donde se detecta la mayor retención de ^{18}F -FDG debido a una sobreexpresión de las proteínas transportadoras de glucosa y de algunas enzimas fundamentales. Los cambios en la fisiología tumoral preceden a los cambios anatómicos, por lo que el PET permite detectar las alteraciones bioquímicas y fisiológicas ocasionadas por procesos tumorales cuando aún no se evidencian con otros métodos de diagnóstico convencional por imagen que ofrecen información anatómica.

Actualmente la FDG es el único biomarcador autorizado para la caracterización funcional de los tumores pero su uso está limitado a determinadas indicaciones que se encuentran en su ficha técnica y han sido autorizadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Sin embargo, muchas indicaciones no estaban contempladas y por ello en 2011 la Guía MUFACE⁴ las amplía en base a criterios avalados por la evidencia científica:

1. Diagnóstico diferencial entre lesiones benignas y malignas.
2. Guía para la toma de biopsia.
3. Estadificación tumoral y estratificación pronóstica de la mayoría de las neoplasias.
4. Linfoma de Hodgkin y no Hodgkin.
5. Detección de neoplasias de origen desconocido.

6. Valoración de la respuesta al tratamiento quimioterápico, radioterápico o quirúrgico.
7. Reestadificación y detección de recidivas.
8. Planificación de la radioterapia.
9. Contribución al desarrollo de nuevos fármacos antineoplásicos en el contexto de ensayos clínicos.

Las patologías que generan mayor demanda de estas exploraciones son el nódulo pulmonar solitario, el carcinoma bronco-pulmonar, los linfomas, el carcinoma colorrectal, el cáncer de mama, los tumores de cabeza y cuello, las neoplasias de ovario, útero y cérvix y el melanoma⁴.

Sin embargo, aunque el FDG es un radiotrazador muy utilizado en oncología, no es específico en la detección de este tipo de lesiones sino que puede captarse en muchos procesos benignos relacionados con la cirugía, la radioterapia o la quimioterapia. Al menos un 25% de las exploraciones realizadas con PET/TAC presentan estas alteraciones benignas aunque no fisiológicas. Es necesario conocer todos los procesos iatrogénicos que elevan la FDG para la correcta interpretación del PET/TAC⁶.

Tabla 1

Patrones comunes de captación de FDG tras terapia	Hallazgos
Cirugía	Infección Granuloma Fractura Osificación heterotópica Materiales introducidos en la cirugía (talco para pleurodesis, prótesis metálicas)
Radioterapia	Sialoadenitis Neumonitis Miocarditis Esofagitis Hepatitis Enterocolitis Mielopatía Osteonecrosis
Quimioterapia	Neumonitis Hepatitis Pielonefritis Activación de la médula ósea Hiperplasia tímica
Terapia adyuvante	Activación difusa de la médula ósea

OBJETIVOS Y MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza una revisión bibliográfica de la literatura para determinar la modificación de los patrones de captación normal de FDG inducida por tratamientos quirúrgicos, radioterápicos, quimioterápicos e inducidos por fármacos en pacientes oncológicos para reconocerlos y diferenciarlos de recidivas tumorales.

Se expone un caso clínico más extenso sobre la neumonitis intersticial inducida por el tratamiento con Bleomicina en un paciente diagnosticado de Linfoma de Hodgkin.

En primer lugar se procede a la revisión de la literatura utilizando las palabras clave: *FDG-PET/CT, false positive uptake, complications, radiotherapy, chemotherapy, surgery, treatment effects, therapeutic intervention* en las bases de datos PUBMED y Medline. Se seleccionan tres artículos de revisión publicados recientemente que van a servir de base para el trabajo y que han permitido una búsqueda bibliográfica más extensa de casos profundizando en ellos individualmente y recopilando imágenes que los ilustren.

Se revisan además los informes de PET/TAC realizados a pacientes oncológicos procedentes del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” durante los meses Enero-Marzo 2015 seleccionando 10 casos para la iconografía.

Por último se realiza una búsqueda de información sobre el fármaco Bleomicina: su estructura, mecanismo de acción y efectos adversos, entre ellos la neumonitis. Para ello se utilizan las bases de datos PUBMED y Medline y se revisa la ficha técnica del medicamento en la página web de la Agencia Española del medicamento. Para esta búsqueda se utilizan las palabras clave *Bleomycin-induced pneumonitis, adverse effects antitumor effects, mechanism, pulmonary toxicity*. Posteriormente se revisa la historia clínica de un paciente afectado por esta patología perteneciente al Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”.

RESULTADOS

Modificaciones de la captación de FDG inducidas por cirugía y técnicas invasivas

La cirugía es una forma de daño tisular que desencadena una respuesta inflamatoria. Esta respuesta se observa como un incremento de la captación de FDG en el lecho quirúrgico que se puede resolver en algunas semanas. Por ello la realización del PET/TAC en pacientes quirúrgicos debería demorarse hasta las 8 semanas postcirugía⁷.

Especialmente en algunas zonas es necesario contrastar la imagen del PET/TAC con la historia clínica del paciente, signos clínicos, marcadores tumorales u otras técnicas para determinar si el aumento de captación de FDG se debe al procedimiento quirúrgico o es una zona tumoral⁷. La pared abdominal, el espacio pre-sacro y la grasa mesentérica son algunas de las estructuras que pueden llevar a confusión ya que la captación puede persistir más de 12 meses tras la cirugía, sobre todo si hubo complicaciones como infartos o dehiscencias de anastomosis.

Algunos hallazgos que podemos encontrar como resultado de un procedimiento quirúrgico en el ¹⁸F-FDG-PET/TAC son:

- **Cirugía dental pre-irradiación:** En muchas ocasiones los pacientes con neoplasias de cabeza y cuello, como consecuencia de la radioterapia, tienen problemas dentales como infecciones de las piezas dentarias o del espacio periodontal. Por ello en ocasiones se les extraen las piezas dentarias antes de comenzar la radioterapia. Esta cirugía puede producir una reacción inflamatoria en la mandíbula, la mucosa de la boca o los tejidos blandos aumentando la captación de FDG. Puede ser visible durante semanas y que hay que saber diferenciarlo de una recidiva del tumor¹⁰.

- **Prótesis metálicas:** Podemos encontrar incrementos de captación relacionados con implantes dentales, reservorios, prótesis ortopédicas, etc. Estas no solo deterioran la calidad de la imagen sino que también aumentan la captación de FDG por parte de los tejidos de alrededor de la prótesis. Es muy común observar captación de FDG en torno a

la cabeza y el vástago de las prótesis de cadera durante varios meses e incluso años tras la cirugía. Pero esto hay que diferenciarlo de una captación mucho más intensa que indicaría una posible infección periprotésica. También es conveniente la realización de un diagnóstico diferencial con lesiones malignas que se puedan producir alrededor del material protésico y que dan una imagen de captación focal (tumores de cabeza y cuello en torno a implantes dentarios, adenopatías alrededor de reservorios o recurrencias de tumores óseos en las proximidades de una prótesis)¹⁰.

- **Necrosis grasa:** La cirugía abdominal puede comprometer el flujo sanguíneo de los epiplones produciendo un infarto epiplóico⁷. Este infarto es una forma de necrosis grasa que se distingue de la grasa normal porque esta capta FDG. Hay que ser especialmente cuidadosos para no confundir este hallazgo con un liposarcoma con lo que ante la mínima sospecha habría que descartarlo con otras técnicas (Figura 4).

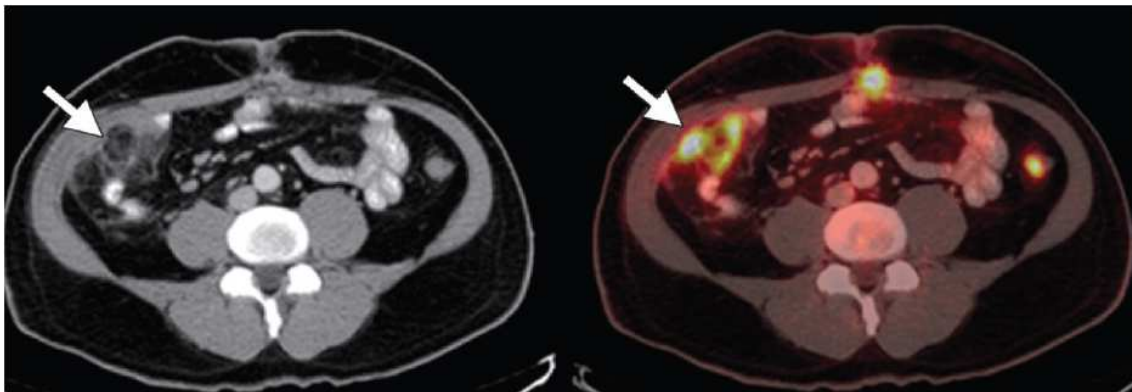


Figura 4. Infarto de los epiplones tras resección intestinal por un linfoma en un paciente varón de 49 años

- **Retracción de los tejidos para acceder a zonas quirúrgicas:** Esta retracción produce una inflamación de los órganos involucrados^{6,7}. La correspondencia de la captación de FDG en estas zonas con la imagen en el TAC hará que podamos diferenciarlas de lesiones malignas.

- **Transposición de los ovarios** para tratamiento radioterápico en pacientes jóvenes que desean mantener la fertilidad tras el tratamiento. Consiste en la traslocación de los ovarios antes de la realización de la radioterapia para que estos queden fuera del campo de radiación. Este método se realiza en muchas ocasiones ya que una dosis

mayor de 6 Gy sobre las gónadas es muy probable que cause esterilidad^{7,12,13}. En mujeres premenopáusicas está indicada esta actuación para preservar la función ovárica ya que se podría producir una menopausia precoz. Es necesario conocer el lugar exacto de la implantación ovárica para evitar errores en la interpretación de las imágenes por parte del especialista en medicina nuclear.

- **Parálisis de cuerda vocal:** La forma y la posición de las cuerdas vocales se controlan por un grupo de músculos inervados por el nervio vago y el laríngeo recurrente^{6,7}. Debido a lesiones de estos nervios durante una cirugía, normalmente de tiroides o paratiroides, se puede producir una parálisis de la cuerda vocal del lado afecto. Para compensarlo la cuerda vocal contralateral aumenta su actividad y con ello también la captación de glucosa con lo que se produce una captación asimétrica del FDG únicamente en la cuerda vocal sana (Figura 5). Hay que evitar confundir el incremento focal de captación con nódulos linfáticos metastásicos de tumores tiroideos o laríngeos que hayan sido la indicación del tratamiento.

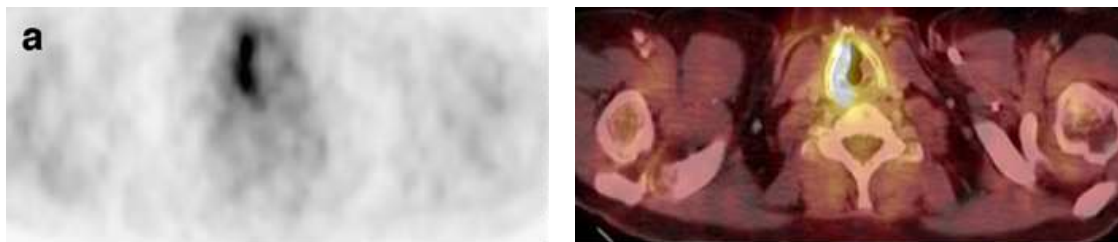


Figura 5. Captación asimétrica en cuerdas vocales por parálisis del nervio recurrente izquierdo tras cirugía.

Para mejorar la fonación del paciente y que contacten ambas cuerdas vocales se puede infiltrar la cuerda vocal paralizada. Esta infiltración produce una reacción inflamatoria local que hace que aumente la captación de FDG en la cuerda infiltrada.

- **Microembolismo pulmonar por inyección del radiotrazador:** En raras

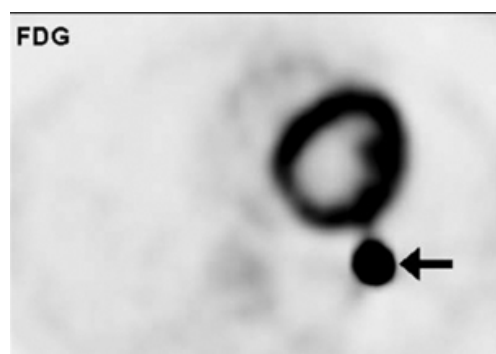


Figura 6. Mujer de 35 años con cáncer ovárico. Se practica FDG-PET/TAC de estadificación. Inyección del trazador traumática. Imagen focal pulmonar que no se correlaciona con una imagen nodular en el TAC. Microembolismo pulmonar secundario a la inyección

ocasiones podemos observar focos hipercaptantes en el pulmón. Estas captaciones pueden producirse por una lesión en el endotelio de la vena donde se ha inyectado el trazador. Se forma un coágulo que viaja hasta los vasos pulmonares dando una imagen focal de bastante intensidad ya que es el propio radiotrazador el que se mezcla con la sangre y se deposita allí⁶. Hay que tenerlas en cuenta para no confundirlas con nódulos pulmonares (Figura 6).

- **Intervenciones terapéuticas:**

- **Pleurodesis:** Se produce una reacción granulomatosa y una intensa proliferación de fibroblastos que puede verse hasta tres días después⁷. Posteriormente se activan los macrófagos pleurales que son la causa más probable del incremento de captación de FDG ($SUV > 16$). Este incremento puede verse hasta 10 años después. Cuando nos encontramos un paciente de estas características hay que sospechar que haya estado sometido a pleurodesis ya que es una causa bastante probable de la captación. Solo un 10% de estas captaciones se deben a neoplasias malignas (Figura 7).



Figura 7. Reacción inflamatoria secundaria a pleurodesis en paciente con ca. de mama y derrame pleural

- **Traqueostomía** **tras intervención quirúrgica por tumor laríngeo:** Se suele observar como un incremento de captación de FDG en los bordes de la traqueostomía⁵ (Figura 8). Esta inflamación puede confundirse con una recurrencia local del carcinoma.

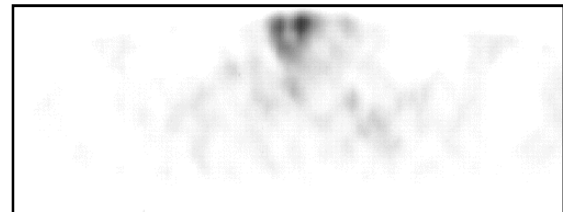


Figura 8. Traqueostomía en varón de 53 años sometido a una laringectomía

- **Tubos de drenaje**
- **Reservorio de quimioterapia** (Figura 9)
- **Catéteres**
- **Endoprótesis**

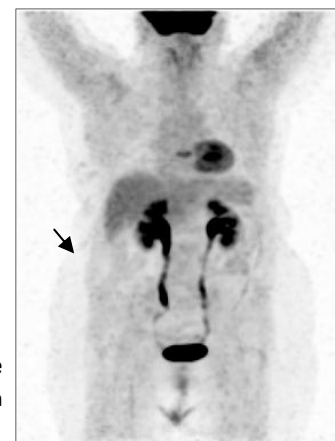


Figura 9. Colocación de reservorio para administración de quimioterapia

- **Técnicas exploratorias invasivas⁵:**

- Mediastinoscopia
- Toracoscopia
- Biopsia percutánea (Figura 10)

- **Intervenciones quirúrgicas:**

- **Resección intestinal con anastomosis:** Si hay hipercaptación moderada de FDG en la zona de la anastomosis puede deberse a tejido de granulación y no debe confundirse con una recidiva tumoral⁵.

- **Reparación quirúrgica de fractura:** Las células inflamatorias y el tejido de reparación que se forma aumentan la captación de FDG. Puede permanecer elevada hasta 6 meses e incluso más aunque la intensidad y la duración de la actividad de la FDG varía en función de la localización del hueso involucrado⁹. Las costillas y las vértebras se normalizan más rápidamente que el esternón o la pelvis⁵. En casos de pacientes con antecedente de esternotomía, el incremento de captación a ese nivel persiste durante años.

- **Legrado uterino⁵**

- **Linfadenectomía axilar:** No se debe confundir con infiltración de los ganglios linfáticos ni tampoco con restos de la linfadenectomía. Se debe a una reacción inflamatoria de la zona quirúrgica (Figura 11).

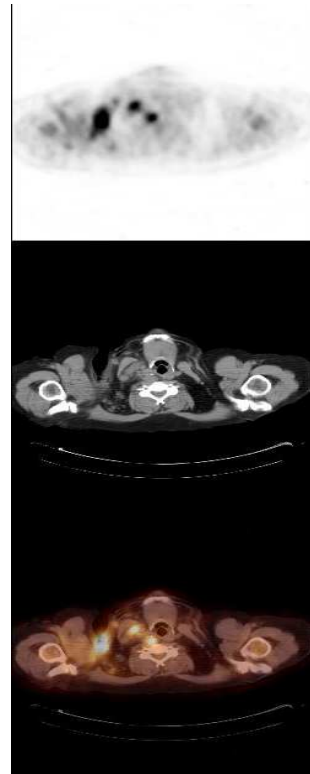


Figura 10. Celulitis post-biopsia de adenopatía axilar derecha en paciente con linfoma de Hodgkin

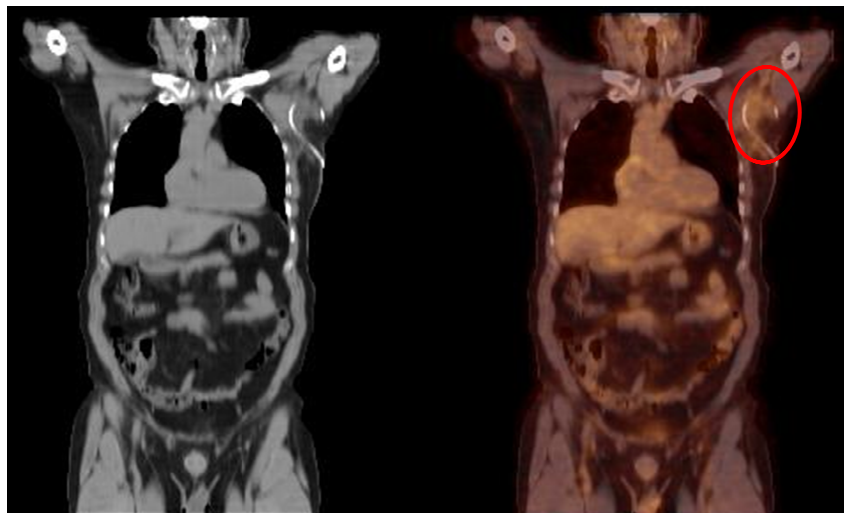


Figura 11. Linfadenectomía axilar izquierda

Modificaciones de la captación de FDG inducidas por radioterapia

Muchas neoplasias se tratan con radioterapia externa en combinación o no con quimioterapia. Una buena práctica médica consiste en estudiar muy bien la zona que se va a radiar y evitar daños por exceso de dosis o por afectación de los órganos adyacentes. La radioterapia más utilizada es la 3D-CRT (Radioterapia conformada tridimensional), que, mediante complejos programas informáticos y tecnologías tratan de adaptar los haces de radiación al tamaño del tumor respecto a los tres ejes para evitar la radiación de los órganos vecinos y todo lo que eso conlleva.

En los últimos años se están desarrollando técnicas que mejoran la 3D-CRT como son la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y la radioterapia estereotáxica (SBRT). La IMRT mejora a la radioterapia conformada tridimensional gracias a que modula la intensidad de la radiación dividiéndola en volúmenes pequeños de manera que se concentran dosis más altas en el tumor y se disminuye la radiación de los órganos de alrededor. La radioterapia estereotáxica es un tipo de radioterapia cuya principal ventaja es una precisión muy potente, emplea haces de radiación muy finos y precisos que delimitan el tumor con escaso margen de error. Para realizar correctamente esta técnica es imprescindible la buena colocación y la fijación del paciente así como el control de la precisión de los aparatos utilizados. Esta última se utiliza sobre todo para tumores craneales y para el pulmón y el hígado.

Tras el tratamiento del cáncer hay una gran demanda de exploraciones PET/TAC para valorar la respuesta a la radioterapia y quimioterapia, sin embargo estas no deberían realizarse hasta pasado un tiempo ya que hay un gran porcentaje de falsos positivos por la reacción inflamatoria secundaria a la radioterapia y falsos negativos por el “tumor stunning”¹⁴. La FDG PET/TAC debería realizarse al menos 3 semanas tras el tratamiento quimioterápico siendo recomendable esperar entre 6-9 semanas tras radioterapia.

- **Radionecrosis ósea por radioterapia externa:** Hay que diferenciar esta complicación de una recidiva tumoral^{11,15}. Normalmente la hipercaptación por la radioterapia está confinada únicamente al hueso y no afecta partes blandas^{6,7}. Además

los hallazgos son constantes en imágenes previas. En ocasiones es necesario realizar una biopsia para tener la certeza (Figura 12).

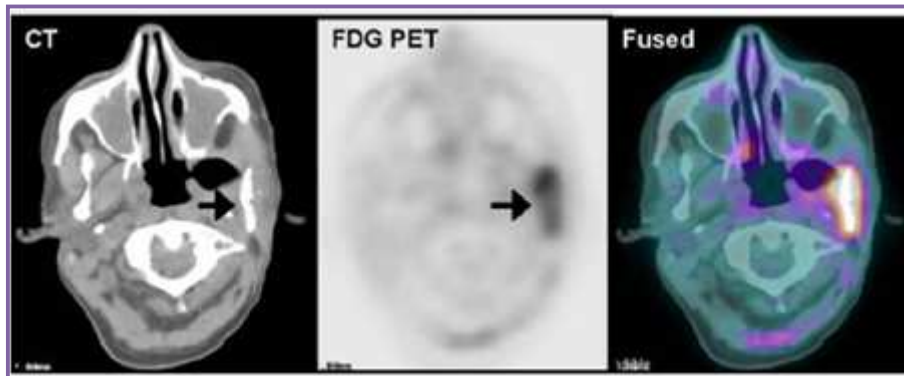


Figura 12. Ostonecrosis de mandíbula tras radioterapia por carcinoma escamoso de cavidad oral

- **Ablación por radiofrecuencia de metástasis hepáticas:** Se puede producir un incremento de captación en la periferia de la lesión durante los primeros 30 días tras la aplicación del tratamiento.



Figura 13 .Neumonitis post-irradiación

- **Neumonitis post-irradiación:** La neumonitis es una reacción inflamatoria frecuente producida por la irradiación del tejido pulmonar. Las manifestaciones radiológicas suelen estar únicamente en el pulmón y dependen del tiempo que haya transcurrido desde la radioterapia. Durante la fase aguda se puede ver una imagen en “vidrio deslustrado” o una consolidación. En la fase más tardía se producen bronquiectasias, pérdida de volumen pulmonar y fibrosis²⁰. La captación de FDG se observa durante las primeras semanas de finalizado el tratamiento^{5,6,7}. Las alteraciones radiológicas relacionadas con fibrosis persisten indefinidamente (Figura 13).

- **Fractura por insuficiencia:** La radiación debilita el hueso y predispone a su fractura. Una hipercaptación de FDG sobre una lesión ósea en el sacro, pubis o acetábulo tras la irradiación de la pelvis por un tumor es posible que se trate de una

fractura post-irradiación^{5,7,16}. La captación de FDG simétrica en forma de H en el hueso sacro sugiere una fractura de este tipo (Figura 14).

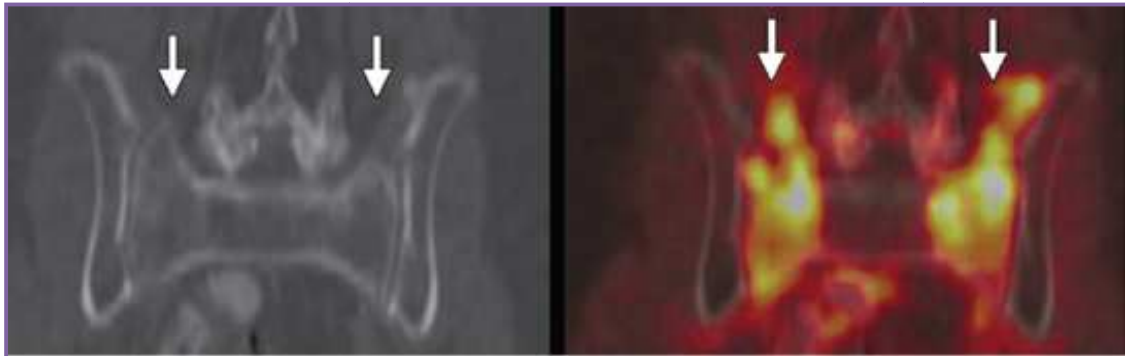


Figura 14. Fractura por insuficiencia inducida por radiación de cáncer de vulva. Se observa captación bilateral y simétrica a nivel sacro.

- **Esofagitis:** Un efecto secundario de la radioterapia en tumores esofágicos es la

producción de esofagitis^{6,9}. Normalmente esta se produce tras 3 o 4 semanas del inicio de la radioterapia y es una reacción dosis dependiente⁷. Su formación depende de la edad del paciente, del tipo de tumor, de la quimioterapia concomitante y

del IMC. En un estudio realizado por Yuan et al.¹⁷ se observó un incremento de la captación de FDG en el esófago durante la radioterapia con respecto a la captación anterior del propio tumor. Este aumento de captación se correlacionó con la presencia de esofagitis posterior a la radioterapia. Otro de los aspectos importantes consiste en

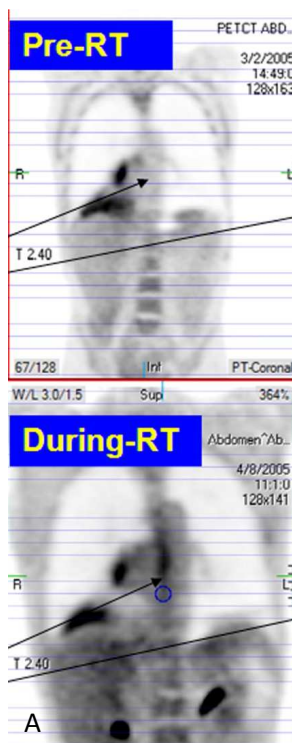


Figura 15. Esofagitis inducida por radioterapia (A) y quimioterapia (B)

diferenciar la esofagitis por radioterapia, más limitada a la zona que ha recibido la radiación y por lo tanto más focal, de la inducida por quimioterapia, que es más difusa (Figura 15).

- **Irradiación de la médula ósea:** En ocasiones la radioterapia puede inducir fibrosis de la médula ósea hematopoyética lo que hace que la zona de tejido óseo incluida en el campo de irradiación (ejemplo: Sacro y últimas vértebras lumbares en paciente con cáncer de recto) muestre una ausencia de captación de FDG de bordes bien diferenciados y que va a ser permanente. Como consecuencia el patrón de captación de la médula ósea va a ser parcheado y el defecto de captación no se va a correlacionar con una alteración estructural ósea. Hay que tener en cuenta este hallazgo para futuros tratamientos o pruebas que se le puedan realizar al paciente.

- **Lesiones nerviosas y denervación muscular:** La radiación sobre algunos tejidos causa una importante atrofia muscular llegando incluso a la fibrosis. Además de esto también se pueden producir lesiones nerviosas que debilitan los músculos inervados por estos nervios. Por ejemplo la radiación sobre el nervio hipogloso causa una disminución de la movilidad de la hemilengua del lado afectado¹⁸. La mitad de la lengua sana no afectada debe compensar la disfunción del otro lado y por tanto al captar más glucosa muestra una imagen de hipermetabolismo (Figura 16). Esto puede parecer una masa por lo que no hay que confundirlo con un tumor.

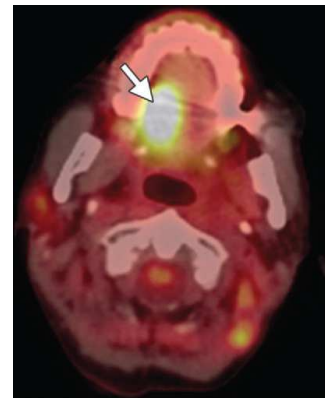


Figura 16. Paciente sometido a radioterapia por cáncer nasofaríngeo con denervación de la mitad izquierda de la lengua. Se muestra una hipercaptación de FDG de la hemilengua sana derecha.

- **Hipercaptación de los músculos temporal, masetero, suelo de la boca y músculos del cuello post-irradiación:** Puede persistir hasta 6 meses tras la irradiación. Se debe a un aumento de la contracción de estos músculos por la xerostomía y la dificultad a la hora de tragar que pueden sufrir los pacientes sometidos a radiación de la cabeza y el cuello.

Modificaciones del patrón de captación de FDG inducidas por quimioterapia y fármacos

La captación tisular de FDG se realiza por un transportador específico de membrana (Glut-1) que es en parte insulino-dependiente por lo que puede influenciarse por el nivel de glucemia y la administración de insulina. Dentro de la célula solo experimenta el primer paso de la glicólisis con lo que queda atrapada en el interior celular.

Debido a este fenómeno todos los medicamentos que modifiquen las concentraciones séricas de glucosa pueden afectar a la sensibilidad de la exploración (Tabla 2). Estos medicamentos pueden ser los corticosteroides, el valproato, la carbamacepina, la fenitoína, el fenobarbital, las catecolaminas, etc²¹.

Tabla 2

FÁRMACO	Efecto sobre la prueba	Mecanismo de interacción
Eritropoyetina	Alteraciones de la imagen de hueso y médula ósea	Incremento de la actividad metabólica de la médula ósea.
Factores estimulantes de colonias	Alteraciones de la imagen de bazo y médula ósea	Incremento de la actividad de la médula ósea. Dejar intervalo mínimo de 5 días.
Fenitoína	Disminución de la captación en SNC	Disminuye la tasa metabólica en regiones corticales
Corticosteroides	Disminución de la captación en SNC	Disminuye la tasa metabólica del córtex contralateral a un tumor
Haloperidol	Aumenta la captación en núcleo caudado, putámen y tálamo. Disminuye el metabolismo en la corteza frontal	Interacción a nivel de receptores D2 post-sinápticos

• **Hiperplasia tímica (Rebote tímico) tras quimioterapia en adultos jóvenes:** En ocasiones, en el contexto de la reparación de los tejidos tras la quimioterapia se puede producir una hiperplasia tímica con forma de pseudomasa en forma de V invertida^{6,7,9} (Figura 17). Es necesario diferenciarla de una lesión metastásica o una neoplasia del timo como un timoma, linfoma o carcinoma. La diferenciación se basa en los cambios morfológicos objetivados mediante el TAC (si se observa una masa en el lugar de la captación debemos sospechar neoplasia), y en la intensidad de la captación:

- Hiperplasia tímica tras quimioterapia SUV <3
- Timoma SUV 3-4
- Carcinoma del timo SUV 7.2 +/- 2.9

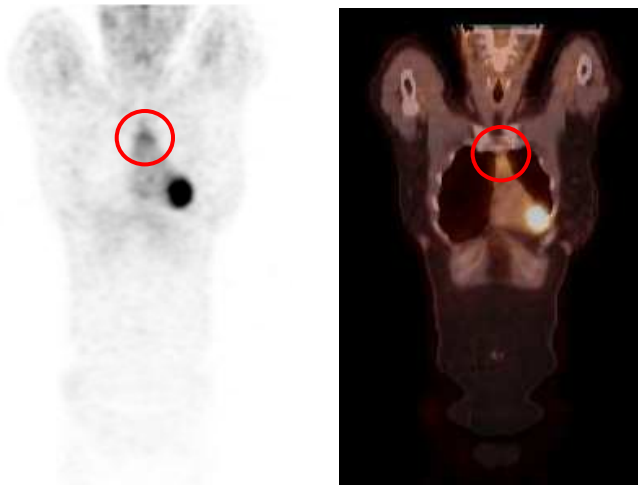


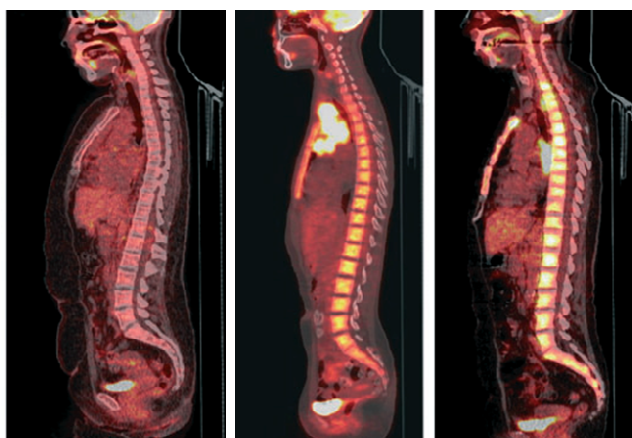
Figura 17. Hiperplasia tímica

• **Incremento de la captación de FDG debido al tratamiento con G-CSF (Factor estimulante de colonias granulocíticas) tras quimioterapia:** La quimioterapia produce un incremento de la división celular lo que hace que la médula ósea se inhiba y disminuya su actividad. Esto produce manifestaciones como anemia, leucopenia y trombopenia. Para solventar este problema se usa G-CSF que promueve la recuperación de la médula ósea tras la quimioterapia.

Tras el tratamiento con G-CSF se produce un aumento de la proliferación y diferenciación granulocítica responsable de una hipercaptación de FDG reactiva en la



Figura 18. Hipercaptación de FDG difusa de la médula ósea en paciente tratado con G-CSF



MO normal MO reactiva Infiltración MO

con cáncer de mama. Dividieron a los pacientes en dos grupos de 11 personas cada uno. El primer grupo recibió únicamente quimioterapia y el segundo grupo quimioterapia y G-CSF. En el grupo tratado únicamente con QT no hubo ningún cambio en la captación de FDG antes y después del tratamiento. Sin embargo en el otro grupo tratado con QT+G-CSF sí que se observó un incremento de captación de FDG

médula ósea hematopoyética. Generalmente se trata de un aumento difuso y simétrico en la médula ósea del esqueleto axial y apendicular proximal (Figura 18). Este incremento puede verse hasta 4 semanas tras el tratamiento^{5,7}.

Sugawara Y et al.²² realizaron un ensayo clínico con 22 pacientes

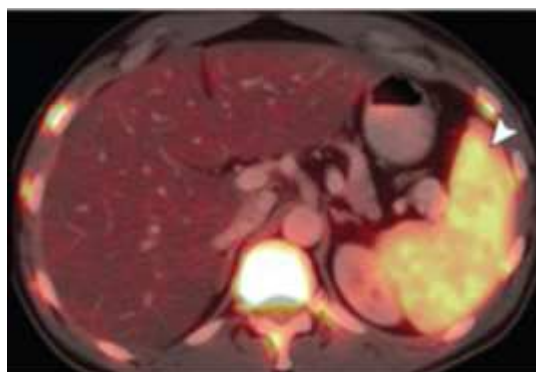


Figura 19. Hipercaptación esplénica de FDG en paciente de 45 años tratado con G-CSF tras trasplante de médula ósea.

difuso en la médula ósea (SUV basal: 1.56 +/- 0.23; SUV tras un ciclo: 3.13 +/- 1.40 (P < .01)) que aumentaba conforme se daban más ciclos.

La hipercaptación de FDG por el G-CSF puede ser difícil de diferenciar de una infiltración difusa simétrica medular, sobre todo en pacientes con infiltración previa medular. Normalmente se acompaña también de un aumento en la captación esplénica (Figura 19) difusa de la FDG que sugiere el diagnóstico correcto.

- **Bifosfonatos:** Los bifosfonatos se usan para incrementar la masa ósea, disminuir el riesgo de fractura y disminuir el dolor en pacientes oncológicos con mieloma múltiple o metástasis óseas. Sin embargo no son medicamentos inocuos, como complicación pueden producir osteonecrosis mandibular con exposición del hueso al exterior, posible infección secundaria, dolor, hinchazón e incluso disestesias. Aunque en ocasiones también puede ser asintomático. La hipercaptación de FDG está relacionada con el aumento del metabolismo de la glucosa en tejidos inflamados e infectados como es el caso¹⁹. Es importante reconocer este patrón en pacientes con mieloma múltiple para diferenciarlo de un plasmocitoma.

- **Necrosis de cabeza femoral inducida por corticoides:** En pacientes con mieloma múltiple.

- **El antígeno 4 asociado a los linfocitos T citotóxicos (CTLA4)** es un receptor inhibitorio de las células T⁷. Los ensayos con el anticuerpo anti-CTLA4 llamado Ipilimumab han demostrado una regresión duradera de melanomas y otros tipos de cáncer pero también está asociado con reacciones tóxicas inmunomediadas, sobre todo a la enterocolitis²³ (Figura 20).

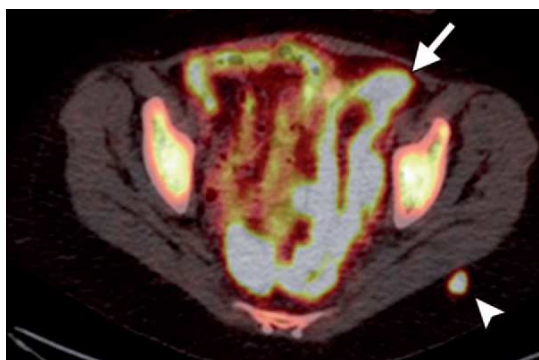


Figura 20. Paciente de 53 años que ha recibido tratamiento con Ipilimumab por melanoma metastásico (flecha). Observamos hipercaptación difusa intestinal compatible con enterocolitis.

- La **pancreatitis** es una complicación dosis dependiente de varios agentes quimioterapéuticos (ifosfamida, vincristina, docetaxel, carboplatino, oxaplatino) produciéndose incremento difuso de la captación a nivel de páncreas.

- **Metformina** (Figura 21): En un estudio observacional retrospectivo²⁴ realizado en 2014 en Granada se estudiaron 63 pacientes con DM tipo 2 que fueron derivados para la realización de PET/TAC. Se recogieron datos demográficos, glucemia capilar, dosis de FDG, tipo y dosis de ADOs. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la captación de FDG entre los pacientes que estaban siendo tratados con metformina (74.1% presentaban captación mayor que en el hígado), y los que, con similares características, no estaban tratados con ella (33%). Además también se encontraron diferencias estadísticamente significativas del SUV_{max} en ciego ($2,5 \pm 1,2$ vs $5,1 \pm 3,3$, $p < 0,031$), colon descendente ($2,0 \pm 0,9$ vs $3,9 \pm 2,7$, $p < 0,023$) y sigma ($2,6 \pm 1,3$ vs $5,0 \pm 3,9$, $p < 0,018$) entre el grupo de DM sin y con metformina respectivamente. Sin embargo no hubo diferencias entre ellos en el intestino delgado y colon ascendente.

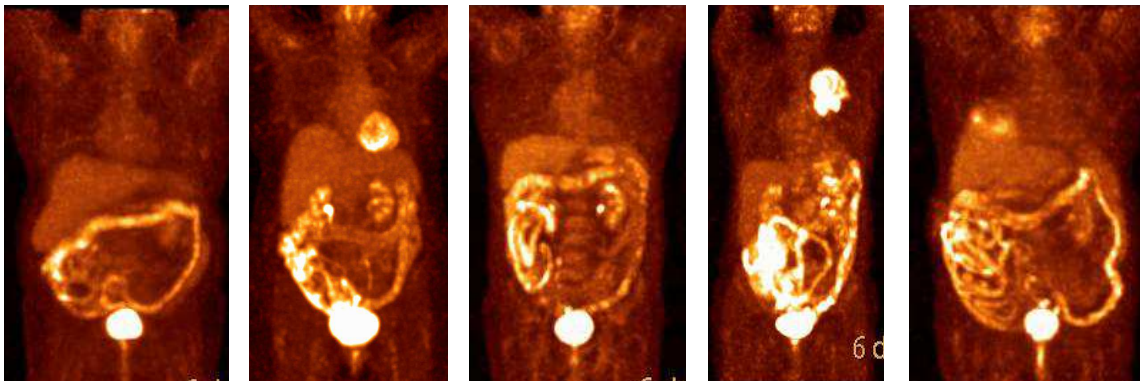


Figura 21. Modificaciones del patrón de captación de FDG tras tratamiento con metformina en paciente diabético

- **Insulina:** En pacientes diabéticos insulino-dependientes, la administración de insulina se debe de realizar con un intervalo de al menos 4 horas antes de la administración de FDG. Si este intervalo no se cumple se observa un desplazamiento de la captación de FDG a los músculos, sobre todo a nivel del miocardio, que invalida la interpretación del estudio^{6,9} (Figura 22). En casos de pacientes no diabéticos que no cumplan el periodo de ayuno estricto el patrón de captación de FDG es similar al anterior ya que se produce una secreción de insulina endógena



Figura 22. Intensa captación muscular y disminución de la captación hepática de FDG en paciente diabético tras la administración reciente de insulina.

CASO CLÍNICO NEUMONITIS POR BLEOMICINA

Paciente varón de 41 años de edad, alérgico a Penicilina, con antecedentes de: Serología positiva IgG + IgM para *Borrelia Bugdorferi* en Abril 2.012 que fue tratada con Doxiciclina. Intervenido quirúrgicamente de: Amigdalectomía.

Diagnosticado en Abril de 2012, tras exéresis de adenopatía inguinal dcha. de 4-5 meses de evolución de Linfoma de Hodgkin tipo Esclerosis Nodular, estadio III-A. En el estudio de extensión al diagnóstico mostraba afectación torácica y abdominal, con adenopatías mediastínicas paratraqueales bilaterales, prevasculares, ventana aortopulmonar, subcarinales, en ambos hilos pulmonares, cadenas iliacas externas e inguinales. La biopsia de médula ósea no mostró infiltración linfomatosa.

Se administraron 6 ciclos de Quimioterapia con esquema ABVD (Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina, Dacarbacina) desde Mayo/2012 a Octubre/2012. En el PET de reevaluación tras 4 ciclos de Quimioterapia se observó remisión metabólica completa.

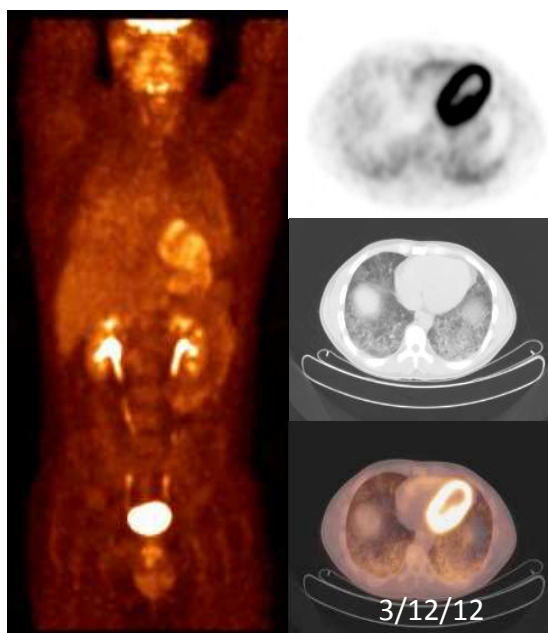


Figura 23. Aumento de la densidad del parénquima pulmonar de límites imprecisos, con áreas de atenuación en vidrio deslustrado, afectando a lóbulos inferiores, lóbulo medio y língula. En lóbulos superiores, lesiones similares pero menos extensas. Hipermetabolismo en ambos campos pulmonares de predominio subpleural y basal.

Se realizó un nuevo PET TAC en Diciembre/2012 (Figura 23), observándose Linfoma de Hodgkin en respuesta metabólica completa y hallazgos sugestivos de Neumonitis intersticial.

El paciente fue remitido al servicio de Neumología para valoración y tratamiento de la Neumonitis. Se instauró tratamiento con corticoides sistémicos (Dacortin 15 mg/día) y se prescribieron controles anuales.

El paciente acudió en 08/08/2013 a la Consulta de Hematología por notarse la aparición de una adenopatía en área inguinocrural izda. Se realizó exéresis de dicha adenopatía el 26/09/13, siendo el diagnóstico anatómo-patológico de recaída de Enfermedad de Hodgkin. En el PET TAC de reestadificación se apreciaba adenopatía subcarinal inespecífica y signos de Neumonitis intersticial, sin otros signos de afectación por Linfoma. Se decidió la administración de Quimioterapia de 2ª línea con protocolo ESHAP (Etopósido, metilprednisolona, citarabina y cisplatino), habiendo recibido 2 ciclos.

PET-TAC de control realizado en Octubre/2013:

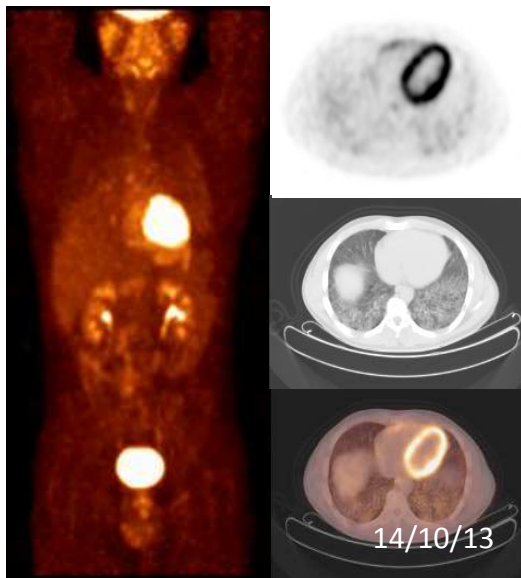


Figura 24. Aumento leve de la extensión y densidad de las áreas de atenuación en vidrio deslustrado con engrosamientos septales en ambos lóbulos inferiores a nivel posterior y basal. Incremento de captación de FDG preferentemente subpleural y basal.

PET TAC de control Enero/2014:

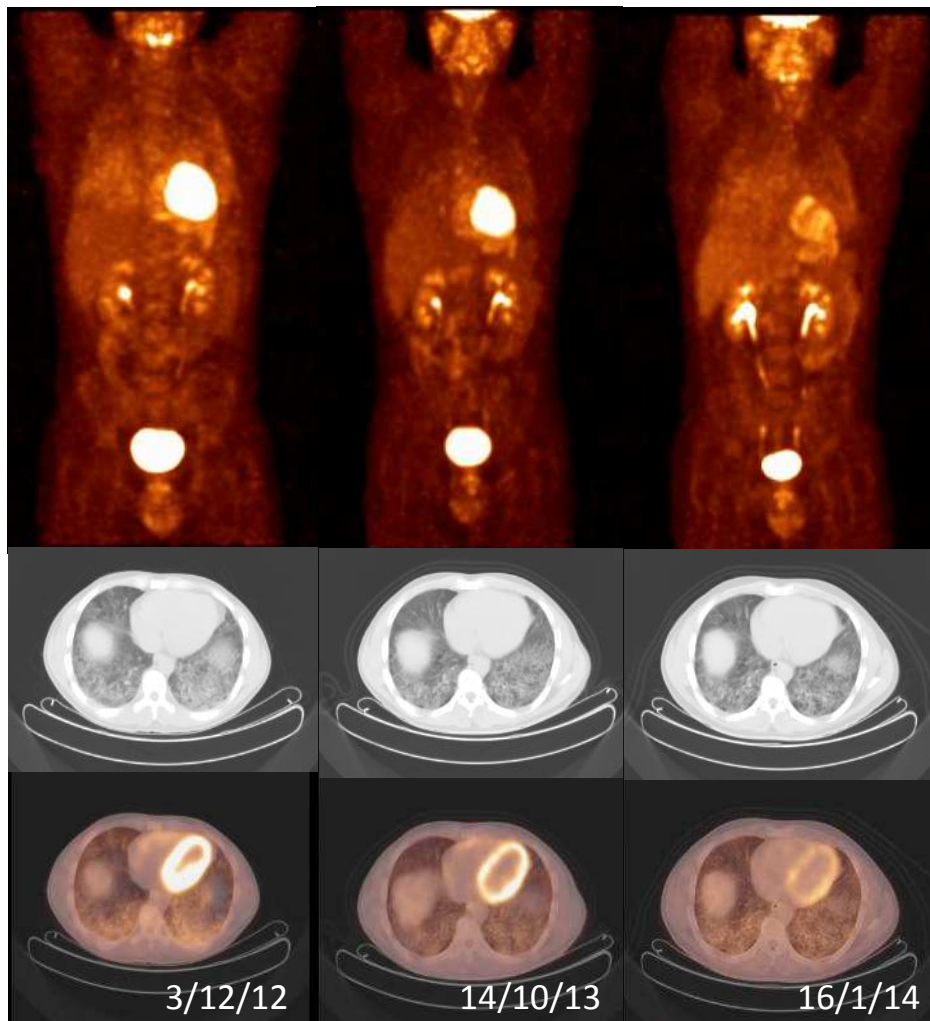


Figura 25. (16/1/2014): Se observa desaparición de la actividad metabólica relacionada con la adenopatía subcarinal. Patrón reticular y panalización en lóbulos inferiores, lóbulo medio y língula sin cambios significativos, observándose, sin embargo, incremento de la tasa de captación del radiotrazador más intensa en nivel subpleural con un SUV de 2,4, compatible con Neumonitis intersticial/Fibrosis pulmonar.

El paciente se encuentra pendiente de realización de autotrasplante de progenitores hematopoyéticos e ingresa de modo programado para administración de un ciclo adicional de ESHAP sin producirse complicaciones.

El 30/4/2014 ingresa de forma programada en el Hospital Miguel Servet para realización del Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TASPE) presentando como complicaciones un shock séptico de origen abdominal y distress respiratorio por lo que precisó ingreso en UCI con buena evolución clínica.

La bleomicina²⁵ es un antibiótico con actividad antitumoral cuyas principales indicaciones son el tratamiento del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, genitales externos y cérvix; el linfoma de Hodgkin; linfoma no Hodgkin con estadios I/II de malignidad en adultos; carcinoma testicular tanto seminomatoso como no seminomatoso; y también se usa como terapia intrapleural del derrame pleural maligno. Normalmente se utiliza junto con otros medicamentos citostáticos y/o combinada con radioterapia.

La bleomicina consta de 3 dominios (Figura 26):

a) Dominio de unión a metales: contiene átomos de nitrógeno que se unen al metal, formando un complejo octaédrico con éste. La unión de la bleomicina con metales de transición como Fe (II) y Cu (I) y en presencia de oxígeno puede catalizar el corte del DNA de cadena sencilla y de cadena doble, además de generar radicales libres de oxígeno.

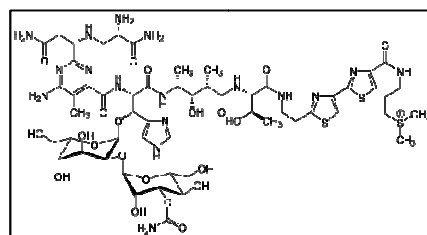


Figura 26. Molécula de Bleomicina

b) Dominio de unión al DNA: la pirimidina de la bleomicina, en colaboración con el grupo bitiazol, son responsables de la unión con el DNA. Las cargas positivas del grupo bitiazol favorecen la unión electrostática de la bleomicina con el DNA; esta unión puede ocurrir por intercalación o a través de interacciones con el surco menor.

c) Carbohidratos: la bleomicina puede estar glicosilada con α -D-manosa y α -L-gulosa. No se conoce con precisión el papel de los carbohidratos, pero existen evidencias de que pueden modular la afinidad de la bleomicina por el DNA.

La Bleomicina lleva a cabo su acción cuando se une a un metal de transición reducido como el Fe (II) o el Cu (I), además necesita una molécula de oxígeno para que se oxide el metal, y un agente reductante. El mecanismo de acción se lleva a cabo en tres procesos: por un lado el DNA es catalizado lo que produce alteraciones dosis-dependientes en los cromosomas; por otro lado se ha documentado *in vitro* que el RNA se degrada por hidrólisis debido a los radicales libres producidos; y por último, estos

radicales libres reaccionan de forma inespecífica con otras moléculas y oxidándolas y produciendo lesiones en múltiples órganos y muerte celular.

La Bleomicina como terapia anticancerígena se puede administrar vía intravenosa, intramuscular o subcutánea, su eliminación ocurre sobre todo por vía renal durante las primeras 24 horas.

Aunque la Bleomicina se utiliza como agente terapéutico, están documentadas gran cantidad de reacciones adversas inducidas por este fármaco. Existe una enzima capaz de inactivarlo llamada hidrolasa de la Bleomicina. Esta se expresa sobre todo en el hígado, bazo, riñón y en la médula ósea. Debido al déficit de esta enzima en órganos como los pulmones y la piel, estos son los más afectados por su toxicidad. En la dermis se puede producir hiperpigmentación, dermatitis y esclerosis cutánea o esclerodermia. Sin embargo, el efecto secundario más grave y dosis-dependiente es la toxicidad pulmonar produciendo síndromes como bronquiolitis obliterante, hipersensibilidad eosinofílica y el más importante, la neumonitis intersticial que puede complicarse con fibrosis pulmonar.

La neumonitis intersticial ocurre en el 46% de los pacientes tratados con bleomicina y causa la muerte en alrededor del 3% de los casos²⁶. Ocurre sobre todo a lo mientras dura el tratamiento pero también se han presentado casos más de 6 meses después de su finalización. El efecto es dosis-dependiente, en enfermos que han recibido una dosis de más de 300 mg, la incidencia de neumonitis intersticial es del 3-5%, mientras que en tratados con dosis de más de 500 mg es del 20%. La edad también es un factor de riesgo para el desarrollo de neumonitis de manera que los pacientes mayores de 70 años tienen más riesgo que otros más jóvenes.

La neumonitis inducida por Bleomicina produce un daño en el epitelio alveolar, una metaplasia del epitelio bronquial, lesión de la membrana basal alveolar, infiltrado de células inflamatorias en los alveolos y daño endotelial. Cuando la alveolitis no se resuelve la neumonitis puede progresar a fibrosis en la cual no se produce la regeneración de los tejidos dañados y es irreversible²⁷ (Figura 27).

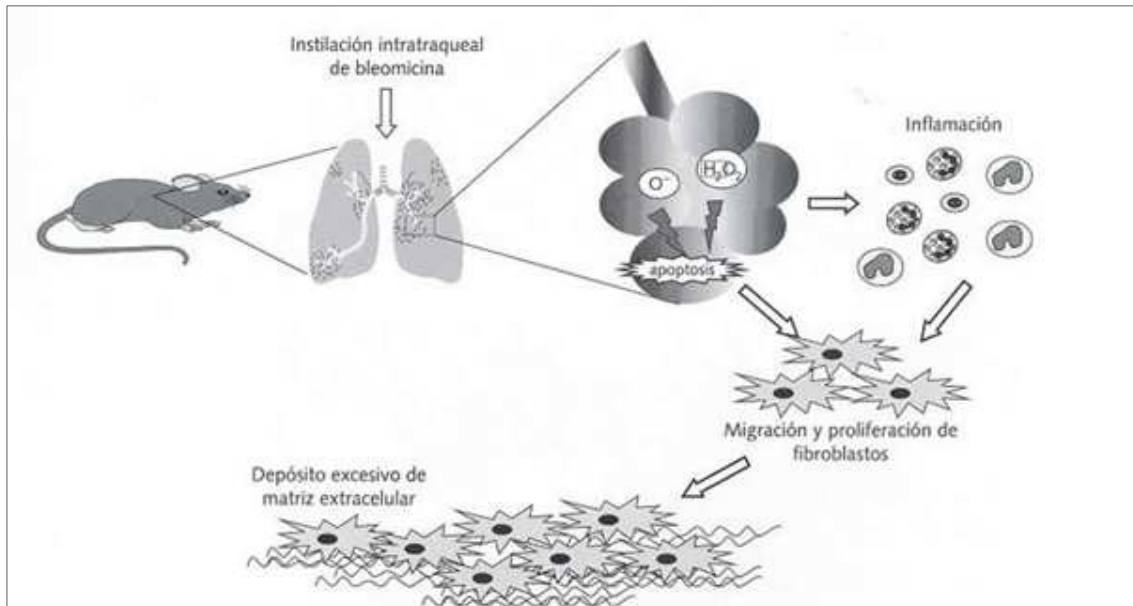


Figura 27. Esquema del modelo animal de fibrosis pulmonar inducida por Bleomicina

La clínica de la neumonitis intersticial consiste en tos no productiva, disnea de esfuerzo progresiva, fatiga y fiebre ocasional. Conforme avanza la enfermedad aparecerá disnea de reposo, taquipnea e incluso cianosis. En la exploración física auscultaremos crepitantes bibasales y si es más grave roncus y roce pleural.

En la radiografía de tórax nos encontraremos una disminución global de los volúmenes pulmonares, infiltrados basales bilaterales y periféricos de tipo reticular que pueden progresar a un infiltrado intersticial y alveolar difuso y en último término a una consolidación pulmonar. Las lesiones radiográficas se presentan de forma más tardía que en el TAC. Con esta técnica veremos en muchos pacientes pequeños nódulos lineales y subpleurales en las bases pulmonares.

El material obtenido mediante biopsia transbronquial muchas veces no es concluyente ya que no hay lesiones patognomónicas de esta enfermedad.

El diagnóstico de neumonitis intersticial en muchas ocasiones tiene que ser por exclusión de otras enfermedades mediante técnicas como la PCR, la tinción Gram, serologías, etc. A veces se diagnostica cuando no ha habido respuesta al tratamiento antibiótico en un paciente con neumonía.

Cuando el paciente supera el episodio de neumonitis intersticial suele recuperarse completamente y desaparecen los síntomas, signos e incluso las lesiones pulmonares luego es un proceso reversible. Sin embargo la fibrosis pulmonar es una lesión definitiva²⁹.

CONCLUSIÓN

1. La ^{18}F -FDG-PET/TAC es una herramienta diagnóstica imprescindible en la estadificación de la mayoría de las neoplasias proporcionando información para la planificación de los tratamientos.
2. En los últimos años se ha observado un interés creciente en la utilización de la ^{18}F -FDG-PET/TAC para la valoración de respuestas al tratamiento en pacientes oncológicos.
3. Existen numerosas variaciones en el patrón de captación normal de ^{18}F -FDG que deben ser correctamente identificadas.
4. Las modificaciones en la captación de ^{18}F -FDG pueden ser secundarias a los tratamientos aplicados a los pacientes oncológicos: cirugía, radioterapia o quimioterapia.
5. Es necesario diferenciar el incremento de captación debido a estos tratamientos del producido por patología oncológica.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Revista española de medicina nuclear: <http://zl.elsevier.es/es/revista/revista-espanola-medicina-nuclear-e-imagen-molecular-125/neuroimagen-fundamentos-tecnicos-practicos-13153552-formacion-continuada-2010>*
2. Eugene C. Lin, Abass Alavi. *PET and PET/CT: A Clinical Guide*
3. Roldán-Valadez E, Vega-González I, Valdivieso-Cárdenas G, Rumoroso-García A, Morales-Santillán O y Osorio-Cardiel L. *Conceptos básicos del 18F-FDG PET/CT. Definición y variantes normales. Unidad PET/CT, Fundación Clínica Médica Sur, México D.F., México*
4. *Guía clínica PET/TAC:*
<http://seicat.org/repo/static/public/documentos/guiasClinicas/guiaPET-TCr.pdf>
5. Culverwell AD1, Scarsbrook AF, Chowdhury FU. *False-positive uptake on 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) positron-emission tomography/computed tomography (PET/CT) in oncological imaging. Clin Radiol. 2011 Apr;66(4):366-82. doi: 10.1016/j.crad.2010.12.004. Epub 2011 Jan 26.*
6. Liu Y1, Ghesani NV, Zuckier LS. *Physiology and pathophysiology of incidental findings detected on FDG-PET scintigraphy. Semin Nucl Med. 2010 Jul;40(4):294-315. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2010.02.002.*
7. Gary A. Ulaner, MD, phd • Ashima Lyall, MBBS. *Identifying and Distinguishing Treatment Effects and Complications from Malignancy at FDG PET/CT1. Radiographics. 2013 Oct;33(6):1817-34. Doi: 10.1148/rg.336125105*
8. Basu S1, Kumar R, Alavi A. *PET and PET-CT imaging in infection and inflammation: its critical role in assessing complications related to therapeutic interventions in patients with cancer. Indian J Cancer. 2010 Oct-Dec;47(4):371-9. doi: 10.4103/0019-509X.73562.*
9. Rosenbaum SJ1, Lind T, Antoch G, Bockisch A. *False-positive FDG PET uptake--the role of PET/CT. Eur Radiol. 2006 May;16(5):1054-65. Epub 2005 Dec 17*
10. Gerhard W. Goerres1, Gustav K. von Schulthess and Thomas F. Hany. *Positron Emission Tomography and PET CT of the Head and Neck: FDG Uptake in Normal*

Anatomy, in Benign Lesions, and in Changes Resulting from Treatment. American Journal of Roentgenology. 2002;179: 1337-1343

11. Sohn MH, Jeong HJ, Lim ST, Song SH, Yim CY. F-18 FDG uptake in osteonecrosis mimicking bone metastasis on PET/CT images. *Clin Nucl Med* 2007;32(6):496–497

12. Juan M. Acosta, Greg Tiao, James E. Stein, G.Hossein Mahour. Temporary relocation of testes to the anterior abdominal wall before radiation therapy of the pelvis or perineum. *J Pediatr Surg* 37:1232-1233. doi:10.1053/jpsu.2002.34488

13. Bloemers MC, Portelance L, Legler C, Renaud MC, Tan SL. Preservation of ovarian function by ovarian transposition prior to concurrent chemotherapy and pelvic radiation for cervical cancer: a case report and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2010;31(2):194–197.

14. Engles JMI, Quarless SA, Mambo E, Ishimori T, Cho SY, Wahl RL. Stunning and its effect on 3H-FDG uptake and key gene expression in breast cancer cells undergoing chemotherapy. *J Nucl Med.* 2006 Apr;47(4):603-8.

15. Sohn MH, Jeong HJ, Lim ST, Song SH, Yim CY. F-18 FDG uptake in osteonecrosis mimicking bone metastasis on PET/CT images. *Clin Nucl Med* 2007;32(6):496–497

16. Salavati A, Shah V, Wang ZJ, Yeh BM, Costouros NG, Coakley FV. F-18 FDG PET/CT findings in postradiation pelvic insufficiency fracture. *Clin Imaging* 2011;35(2):139–142

17. Yuan et al. Timing and intensity of changes in FDG uptake with symptomatic esophagitis during radiotherapy or chemo-radiotherapy. *Radiation Oncology* 2014, 9:37 doi:10.1186/1748-717X-9-37

18. Arijji Y, Fuwa N, Kodaira T, et al. False-positive positron emission tomography appearance with 18F-fluorodeoxyglucose after definitive radiotherapy for cancer of the mobile tongue. *Br J Radiol* 2009;82 (973):e3–e7.

19. Wilde F, Steinhoff K, Frerich B, et al. Positron-emission tomography imaging in the diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;107(3):412–419

20. Faria S, Lisbona R, Stem J, et al.. Is post-treatment FDG-PET/CT useful in differentiating tumor from fibrosis after curative radiation therapy (RT) alone for lung cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69(3 Suppl):S519–S520

21. Cortés-Blanco A. Especificaciones actuales de la ficha técnica de los radiofármacos fludesoxiglucosa (18F) autorizados para comercialización en España. *Seguridad Nuclear* 2006;40:20-8.
22. Sugawara YI, Fisher SJ, Zasadny KR, Kison PV, Baker LH, Wahl RL. Preclinical and clinical studies of bone marrow uptake of fluorine-1-fluorodeoxyglucose with or without granulocyte colony-stimulating factor during chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1998 Jan;16(1):173-80.
23. Beck ke, blansfield ja, tran kq, et al. Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen 4. *J clin oncol* 2006;24(15):2283–2289.
24. E.M. Triviño Ibáñez et. al. Influencia de la metformina en la captación intestinal de 18f-fdg en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2014;33(Supl 1):92
25. Ficha técnica Bleomicina:
http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/49313/FT_49313.pdf
26. Sleijfer S. Bleomycin-induced pneumonitis. *Chest.* 2001 Aug;120(2):617-24.
27. Cabrera Benítez S. Bleomicina: un modelo de fibrosis pulmonar. *Rev inst nal enf resp mex.* Volumen 19 - número 1. Enero-marzo 2006. Páginas: 53-61
28. Buchler T, Bomanji J, Lee SM. FDG-PET in bleomycin-induced pneumonitis following ABVD chemotherapy for Hodgkin's disease: a useful tool for monitoring pulmonary toxicity and disease activity. *Haematologica* 2007;92(11):e120–e121.
29. M. Tashiro et al. Lung Fibrosis 10 years after Cessation of Bleomycin Therapy. *Tohoku J. Exp. Med.*, 2008, 216, 77-80