

Original

Tomografía por emisión de positrones con ^{18}F -fluorodesoxiglucosa en la evaluación preoperatoria de lesiones de vesícula biliar sospechosas de malignidad. Utilidad diagnóstica e impacto clínico

C. Ramos-Font^{a,*}, M. Gómez Río^b, A. Rodríguez-Fernández^b, R. Sánchez Sánchez^b y J.M. Llamas Elvira^b^a Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España^b Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 11 de diciembre de 2010

Aceptado el 7 de febrero de 2011

On-line el 25 de mayo de 2011

Palabras clave:

Tomografía por emisión de positrones

PET

PET-TAC

 ^{18}F -fluorodesoxiglucosa

Cáncer de vesícula

Estadificación

Imagen diagnóstica

R E S U M E N

Introducción: El cáncer de vesícula (CV) es una neoplasia de mal pronóstico en la que el empleo de la tomografía por emisión de positrones (PET) con ^{18}F -fluorodesoxiglucosa (FDG) como herramienta diagnóstica puede ser útil, aunque su papel no está bien definido.

Diseño/metodología: Cohorte prospectiva de pacientes con lesión radiológica vesicular sospechosa de malignidad en estudio de diagnóstico y estadificación prequirúrgico mediante PET-FDG en equipos convencionales (PET) y equipos multimodalidad (PET-TAC). Estimación de validez diagnóstica contrastando los resultados de ambos procedimientos con el estudio histopatológico y/o la evolución clínica de los pacientes. Análisis del impacto clínico derivado de su implantación en el diagnóstico del CV.

Resultados: Se reclutaron 42 pacientes, 22 con resultado histológico de malignidad y 20 de benignidad. La precisión diagnóstica global fue del 83,33% para el diagnóstico oncológico de la lesión primaria, del 88,89% para la afectación ganglionar y del 85,1% para la afectación metastásica. El SUV_{máx} medio de las lesiones vesiculares malignas fue $6,14 \pm 2,89$. La curva ROC mostró un punto de corte de SUV_{máx}: 3,65 para malignidad. La validez diagnóstica de la PET (n = 21) fue discretamente inferior que la de la PET-TAC (n = 21). La realización de la PET-FDG modificó la actitud terapéutica en el 14,8%, al encontrar enfermedad diseminada no sospechada.

Comentarios: La PET-FDG diagnóstica con precisión la malignidad o benignidad de una lesión vesicular sospechosa, añadiendo la capacidad de identificar enfermedad metastásica no sospechada. La PET-TAC mejora la precisión diagnóstica de la PET por la complementariedad metabólico-estructural de su información. El SUV_{máx} tiene un valor complementario al análisis visual.

© 2010 Elsevier España, S.L. y SEMNIM. Todos los derechos reservados.

Positron tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose in the preoperative evaluation of gall bladder lesions suspicious of malignancy. Diagnostic utility and clinical impact

A B S T R A C T

Keywords:

Positron emission tomography

PET

PET/CT

 ^{18}F -fluorodeoxyglucose

Gallbladder carcinoma

Staging

Imaging diagnosis

Background: Gallbladder carcinoma is a neoplasm having a poor prognosis in which the role of the positron emission tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose as a diagnostic tool, although of possible usefulness, has not been well-defined.

Methods/design: It is a prospective cohort of patients with radiologically malignant suspicious gallbladder lesions. A staging diagnostic presurgical FDG-PET study was carried out in each patient using both dedicated PET and multimodality PET-CT scanners. Diagnostic accuracy parameters were calculated from the results of PET imaging and were correlated with the condition and/or the clinical course of the patients. The clinical impact of its implementation in the diagnosis of gallbladder carcinoma was also analyzed.

Results: A total of 42 patients were recruited (22 malignant lesions, 20 benign). Overall diagnostic accuracy was 83.33% for the diagnosis of the primary lesion, 88.89% for the evaluation of lymph node involvement and 85.1% for the evaluation of metastatic disease. Mean SUV_{max} in malignant gallbladder lesions was 6.14 ± 2.89 . ROC curve showed a cut-off value of 3.65 in the SUV_{max} for malignancy. Accuracy of PET studies alone (n = 21) was slightly lower than that of the PET/CT (n = 21). FDG-PET changed the management of 14.8% of the population due to the identification of unsuspected metastatic disease.

Comments: FDG-PET accurately diagnoses malignancy or benignity of suspicious gallbladder lesions, with the addition of its capacity to identify unsuspected metastatic disease. PET-CT improves the diagnostic accuracy of the procedure, due to the metabolic-structural complementarity of their information. The SUV_{max} has a complementary value added to the visual analysis.

© 2010 Elsevier España, S.L. and SEMNIM. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carlos.ramos.font.ext@juntadeandalucia.es (C. Ramos-Font).

Introducción

El cáncer de vesícula (CV) es un tipo de neoplasia de mal pronóstico, que pese a ser el tumor más frecuente del tracto biliar, supone el 3% del total de tumores malignos y la quinta causa de cáncer del tracto gastrointestinal (tras estómago, colon, recto y esófago)¹. La incidencia de este tipo de tumores presenta una gran variabilidad geográfica que sugiere una fuerte influencia de factores genéticos y ambientales en el desarrollo de este tipo de neoplasias², sin poder descartar otros condicionantes de tipo hormonal, dado el predominio de incidencia en el sexo femenino³. Es una neoplasia claramente relacionada con la edad situándose su pico de incidencia en la séptima década de la vida^{2,3}. Habitualmente asientan sobre el epitelio vesicular y el subtipo histológico predominante es el adenocarcinoma⁴. El mal pronóstico de esta enfermedad viene condicionado por la ausencia de síntomas, signos o marcadores serológicos específicos. Esta falta de especificidad en el diagnóstico determina que éste se realice tardíamente (incluso cuando existe una diseminación metastásica), lo que a su vez condiciona la baja supervivencia de estos pacientes⁵. De hecho, el 75% de los pacientes se diagnostica en fases avanzadas de la enfermedad y la supervivencia a los 5 años no supera el 15%⁶.

La actitud clínica frente a un CV viene definida por el estadio de la enfermedad. La cirugía es el único tratamiento con intención curativa y la agresividad del procedimiento está condicionada por la extensión locorregional de la enfermedad⁷. El uso de agentes quimioterápicos está indicado con carácter paliativo, en formas de enfermedad irsecable o metastásica, aunque las estrategias actuales no parecen mejorar la supervivencia de estos pacientes de modo significativo³.

Dado que la resección completa de la enfermedad (RO) es el factor pronóstico que asegura una mayor supervivencia en estos pacientes⁷, es necesaria una estadificación tan precisa como sea posible en el momento del diagnóstico⁸. Habitualmente la primera aproximación al diagnóstico por imagen de una lesión vesicular sospechosa es la ecografía abdominal^{5,9}. La tomografía axial computarizada (TAC) se usa junto a la ecografía para caracterizar lesiones vesiculares primarias con sospecha de malignidad, permitiendo una estadificación tumoral y un estudio de extensión locorregional de la enfermedad⁹. Sin embargo, ambos procedimientos presentan limitaciones para realizar un diagnóstico diferencial entre procesos inflamatorios agudos o crónicos y el cáncer en fases iniciales¹⁰. Es en este contexto donde las técnicas de imagen funcional, como la tomografía por emisión de positrones con ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa (PET-FDG), pueden jugar un papel discriminatorio. El uso de la PET-FDG con equipos dedicados PET o con equipos multimodalidad PET-TAC en la valoración de lesiones vesiculares ha sido descrito en la literatura, tanto de modo aislado¹¹⁻¹³ como en series de pacientes¹⁴⁻²¹. En general éstos tienen un carácter retrospectivo o cuentan con un escaso número de sujetos, en algunos casos dentro de series mixtas de pacientes de CV junto con los tumores del tracto biliar.

El presente trabajo parte de la hipótesis de que la incorporación de la PET-FDG en el estudio de esta patología puede aportar información relevante, tanto en términos de validez diagnóstica como de utilidad y el objetivo del mismo es aportar información relevante al respecto.

Material y métodos

Diseño

Desde febrero de 2002 a febrero de 2009, se desarrolló un estudio prospectivo con un reclutamiento secuencial exhaustivo no aleatorizado de los pacientes que accedían al Servicio de Cirugía

General y del Aparato Digestivo del Hospital Virgen de las Nieves de Granada con un diagnóstico de lesión vesicular sospechosa de malignidad a partir de los hallazgos clínicos y radiológicos.

Todos los pacientes se sometieron a un estudio preoperatorio que incluyó una anamnesis y exploración física dirigida hacia un proceso intestinal alto, estableciendo un perfil hematológico y bioquímico del paciente mediante parámetros inflamatorios de fase aguda, marcadores de daño hepático y marcadores tumorales del tubo digestivo. Desde el punto de vista del diagnóstico de imagen, los pacientes fueron estudiados mediante ecografía abdominal y/o una TAC abdomino-pélvica con y sin contraste.

Junto al protocolo antes expuesto y como procedimiento complementario de diagnóstico y estadificación de la lesión vesicular objeto de estudio, a todos los sujetos se les realizó una exploración con PET-FDG. Para determinar la validez diagnóstica de la PET o PET-TAC con FDG se utilizó como información de referencia la procedente del estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica. En los casos en los que se desestimó la realización de procedimientos quirúrgicos o invasivos se consideró la evolución clínico-radiológica de los pacientes, adoptándose un informe de consenso por parte del Comité de Cirugía Oncológica del Tracto Digestivo de nuestro centro.

Protocolo de imagen de tomografía de positrones

Nuestra población ha sido estudiada con dos equipos diferentes: un equipo PET dedicado (Siemens ECAT EXACT 47; Siemens/CTI, Knoxville, TN, EE. UU.) y uno multimodalidad PET-TAC (Siemens Biograph Sensation 16; Erlangen, Alemania). El protocolo general de exploración ha sido independiente de la instrumentación con la que finalmente se adquieren las imágenes. Se actuó acorde a las recomendaciones de procedimiento de las sociedades científicas afines^{22,23} en lo que se refiere a la preparación previa del paciente (ayuno mínimo de 6 h, reposo sensoriomotor relativo, adecuada hidratación), administración de la dosis de FDG (control previo del nivel de glucemia, inyección del radiofármaco a través de una vía venosa periférica, reposo de 60 min postinyección de FDG en habitación en penumbra en decúbito-sedestación) y adquisición de imágenes (colocación del paciente posicionado en decúbito supino). En todos los casos se administró una dosis de 370 MBq (10 mCi) de FDG.

Con independencia de las características particulares de cada uno de los equipos mencionados, en todos los casos se realizaron estudios de cuerpo completo, desde la base del cráneo hasta la región inguinal. En el caso del tomógrafo PET se realizó una doble adquisición de transmisión (3 min/bed) y emisión (6-10 min/bed). El protocolo de estudio del equipo PET-TAC comenzó con la adquisición de un topograma (50 mA; 120 kV) y una TAC helicoidal de la zona de examen (170 mA; 120 kV). Tras el estudio radiológico se procedió a la obtención de imágenes de emisión positrónica (5 min/bed). La información procedente de la TAC es empleada tanto para la localización anatómica de las lesiones identificadas en el estudio PET como para el cálculo de la corrección de atenuación del mismo.

Análisis de datos

El procesamiento de las imágenes obtenidas se realizó en las estaciones de trabajo adscritas a cada uno de ellos (equipo PET exclusivo: estación SUN[®], SUN Microsystems, Mountain View, CA, EE. UU.; equipo PET-TAC: Leonardo[®], Siemens, Medical Solutions, EE. UU.). En ambos casos, la reconstrucción de los datos obtenidos se realizó siguiendo algoritmos de reconstrucción iterativa (*Ordered Subset Expectation Maximization: OSEM*), utilizando para ello 2 iteraciones y 8 subsets.

Los cortes tomográficos resultantes se evaluaron de modo cualitativo, mediante el análisis visual de las imágenes con y sin corrección de atenuación, y en su caso las imágenes de superposición PET y TAC. Este análisis se realizó por médicos nucleares con experiencia en este procedimiento y esta patología (CRF, ARF). En el caso de discrepancias entre ambos se acordó un informe de consenso (CRF, ARF, MGR). Se consideró patológica la existencia de actividad metabólica aumentada, en hipocondrio derecho, resto de la cavidad abdominal o a distancia no atribuible a actividad fisiológica. Del mismo modo se realizó un análisis semicuantitativo mediante el índice *Standard Uptake Value* (SUV) máximo (SUVmáx) de una región de interés de morfología ovoidea, sobre las imágenes con corrección de atenuación.

En todos los casos para la interpretación de las imágenes y la determinación de su significado funcional se procedió en condiciones de enmascaramiento total respecto de los resultados de las técnicas convencionales de imagen.

Análisis estadístico

Se determinó la validez diagnóstica de la PET-FDG, a partir del diseño de tabla 2 × 2, estableciendo la proporción de verdaderos positivos (VP), falsos positivos (FP), verdaderos negativos (VN) y falsos negativos (FN), con los estimadores de validez diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo), con sus respectivos intervalos de confianza al 95%, utilizando el software informático adecuado (Epidat 3.0 y SPSS vs15.0.). Para la variable SUVmáx se determinó la existencia de diferencias en valor del mismo en función de su resultado histológico mediante una t-Student para muestras independientes (estimador p para significación estadística <0,05). Adicionalmente, para el análisis de la capacidad discriminante del SUVmáx (valor de corte para definición de malignidad o benignidad) se empleó el modelo de curvas ROC.

Resultados

Grupo de estudio

A lo largo de los 7 años de duración del estudio se reclutaron 42 pacientes con lesiones vesiculares sospechosas de malignidad. La edad media de la población fue de 68,14 años ($\pm 8,83$), con una distribución por sexos de 24 mujeres (57%) y 18 varones (43%). Las principales variables epidemiológicas y clínicas de la población se exponen en la tabla 1.

De la totalidad del grupo de estudio se obtuvo confirmación histológica en 37 de los pacientes. El resultado del estudio anatómopatológico de las lesiones sospechosas confirmó su naturaleza maligna en 17 pacientes y estableció la benignidad de las mismas en 20 de ellos (19 colecistitis y 1 paciente presentó adenomiosomatosis). El tipo histológico de tumor más frecuente fue el adenocarcinoma, en 16 pacientes, un caso fue un carcinoma mucinoso. En 5 pacientes no pudo obtenerse confirmación histológica de la lesión vesicular, aunque se asumió la naturaleza neoplásica de la misma, dados los datos clínico-radiológicos y la evolución de los pacientes al *exitus*.

Resultados de la tomografía por emisión de positrones

Lesión vesicular primaria

En el 62% de los estudios de PET-FDG se apreció actividad significativa en el lecho vesicular; por el contrario, el 36% no mostró captación de FDG y un 2% de los estudios fue no concluyente (tabla 2).

Al contrastar los resultados ofrecidos por la PET-FDG para el diagnóstico de malignidad de la lesión con el criterio de referencia (anatomía patológica o evolución clínica), se obtuvieron 21 VP,

Tabla 1
Características de los pacientes

	Pacientes	Rango/Porcentaje
Población	42	-
Edad (años)	68,14 \pm 8,83	[47-83]
Sexo		
Femenino	24	57
Masculino	18	43
Resultados histopatológicos		
Benignidad	20	47,6
Colecistitis	19	95
Adenomiosomatosis	1	5
Malignidad	17	52,4
Adenocarcinoma	16	72,7
Mucinoso	1	4,5
Sin confirmación	5	22,8
Resultados analíticos		
PCR		
Normal	1	6,3
Elevada	15	93,7
VSG		
Normal	11	32,4
Elevada	23	67,6
Alfa-fetoproteína		
Normal	15	100
Elevada	0	-
CA 19.9		
Normal	7	58
Elevada	5	42
CEA		
Normal	10	83,3
Elevada	2	16,7
Tratamiento		
Cirugía	32	76,2
No intervención	10	23,8

CEA: antígeno carcinoembrionario; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Tabla 2
Resultados de la PET-FDG

	Frecuencia	Porcentaje/rango
Equipo		
PET	21	50
PET/TAC	21	50
Lesión primaria		
Positivo	26	61,9
Negativo	15	35,7
No concluyente	1	2,4
SUVmáx	4,81 \pm 3,35	[1,2-15,02]
Lesiones malignas	6,14 \pm 2,89	[1,9-14,51]
Lesiones benignas	3,42 \pm 3,3	[1,2-15,02]
Afectación ganglionar		
N1	9	21,4
Negativo	32	76,2
No concluyente	1	2,4
SUVmáx	1,59 \pm 3,37	[0-12,89]
Lesiones malignas	3,03 \pm 3,67	
Lesiones benignas	0,56 \pm 2,68	
Afectación metastásica		
Metástasis	18	40,5
Negativo	23	57,1
No concluyente	1	2,4
SUVmáx	3,17 \pm 5,38	[0-24,64]
Lesiones malignas	6,11 \pm 6,33	[0-24,64]
Lesiones benignas	0,91 \pm 2,82	[0-13,19]

Tabla 3
Resultados de validez diagnóstica de la PET-FDG en la estadificación del cáncer de vesícula

	Prevalencia enfermedad	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)	Precisión diagnóstica
Lesión primaria						
Global	52,38 [36,09-68,68]	95,45 [84,48-100]	70 [47,42-92,58]	77,78 [60,24-95,31]	93,33 [77,38-100]	83,33 [70,87-95,79]
Equipo PET	47,62 [23,88-71,36]	90 [66,41-100]	63,64 [30,66-96,61]	69,23 [40,30-98,17]	87,50 [58,33-100]	76,19 [55,59-96,79]
Equipo PET-TAC	57,14 [33,60-80,69]	100 [95,83-100]	77,78 [45,06-100]	85,71 [63,81-100]	100 [92,86-100]	90,48 [75,54-100]
Afectación ganglionar						
Global	36,11 [19,03-53,19]	76,92 [50,17-100]	95,55 [85,14-100]	90,91 [69,37-100]	88 [73,25-100]	88,89 [77,23-100]
Equipo PET	26,32 [3,88-48,75]	80 [34,94-100]	100 [96,43-100]	100 [87,50-100]	93,33 [77,38-100]	94,74 [82,06-100]
Equipo PET-TAC	47,06% [20,39-73,73]	75 [38,74-100]	88,89 [62,80-100]	85,71 [52,65-100]	80 [50,21-100]	82,35 [61,29-100]
Afectación metastásica						
Global	38,10 [22,22-53,97]	87,50 [68,17-100]	84,62 [68,82-100]	77,78 [55,79-99,76]	91,6 [78,53-100]	85,71 [73,94-97,49]
Equipo PET	28,57 [26,07-31,07]	66,67 [58,10-75,23]	86,67 [83,23-90,10]	66,67 [58,10-75,23]	86,67 [83,23-90,10]	80,95 [78,47-83,44]
Equipo PET-TAC	47,62 [23,88-71,36]	100 [95-100]	81,82 [54,48-100]	83,33 [58,08-100]	100 [94,44-100]	90,48 [75,54-100]

14 VN, 6 FP y 1 FN. A partir de estos resultados se estimó una sensibilidad (S) del 95,45%, una especificidad (E) del 70%, un valor predictivo positivo (VPP) del 77,78%, un valor predictivo negativo (VPN) del 93,33%, con una precisión diagnóstica global (PD) del 83,33%. El desglose de los resultados pormenorizados se expone en las **tabla 3**. Las **figs. 1-2** ilustran el ejemplo de una exploración positiva para CV y otra negativa para actividad tumoral.

La PET-FDG erró el diagnóstico en 7 pacientes. Consideró como no tumoral (FN) una lesión de baja tasa metabólica correspondiente a un tumor mucinoso, y como tumorales (FP) a otros 6 casos (3 colecistitis agudas, 2 colecistitis granulomatosas y una adenomiosomatosis). Si se estratifican los resultados de validez diagnóstica por el equipo utilizado, se observa que los estudio de PET-TAC fueron globalmente superiores a los realizados con equipos dedicados PET (**tabla 3**), llegando a alcanzar una S y un VPN del 100%.

El valor medio del SUV_{máx} medido en la lesión vesicular fue de $4,81 \pm 3,35$ (**tabla 2**). Cuando se analiza en valor de SUV_{máx} en función del resultado histológico se observa que la media del SUV_{máx} de lesiones benignas fue $3,42 \pm 3,3$, y en el caso de lesiones malignas el valor medio de SUV_{máx} resultó $6,14 \pm 2,89$, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. El análisis mediante curva ROC para la obtención del valor de corte de SUV_{máx} con mayor poder discriminante entre la malignidad/benignidad de la lesión sospechosa ofreció un valor de 3,15 con una S del 90% y una E del 75%, con un área bajo la curva de 0,818 (**fig. 3**). El estudio pormenorizado de estos resultados muestra una considerable desviación de los mismos inducidos por una exploración falsamente positiva correspondiente a un caso de colecistitis xantogranulomatosa que mostró un elevado valor de SUV_{máx} (15,02). Un segundo análisis considerando dicho paciente como valor extremo (*outlayer*) ofreció un valor de corte

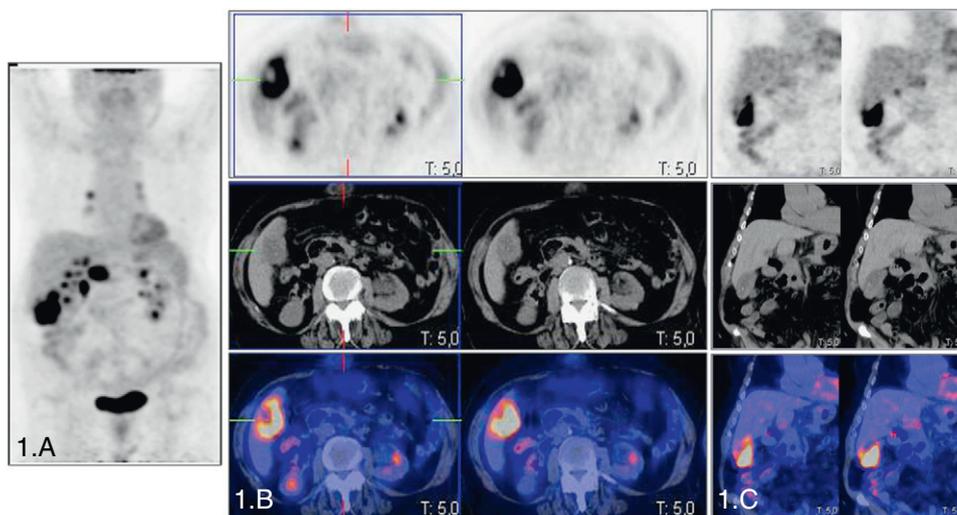


Figura 1. Estudio PET-TAC con FDG en el que se muestra imagen MIP (1A), cortes axiales (1B) y coronales (1C). En las imágenes de la TAC se observa una vesícula distendida, con las paredes engrosadas e imágenes hiperdensas en su interior en probable relación con litiasis. El parénquima hepático circundante se encuentra desestructurado. Las imágenes de PET y de fusión PET-TAC muestran una masa hipermetabólica en lecho vesicular (SUV_{máx}: 13,8) altamente sugerente de proceso neoplásico. Adicionalmente existía una dilatación calicial en el polo renal superior derecho y adenopatías reactivas hiliares bilaterales de tamaño no significativo, ambos hallazgos sin trascendencia clínica.

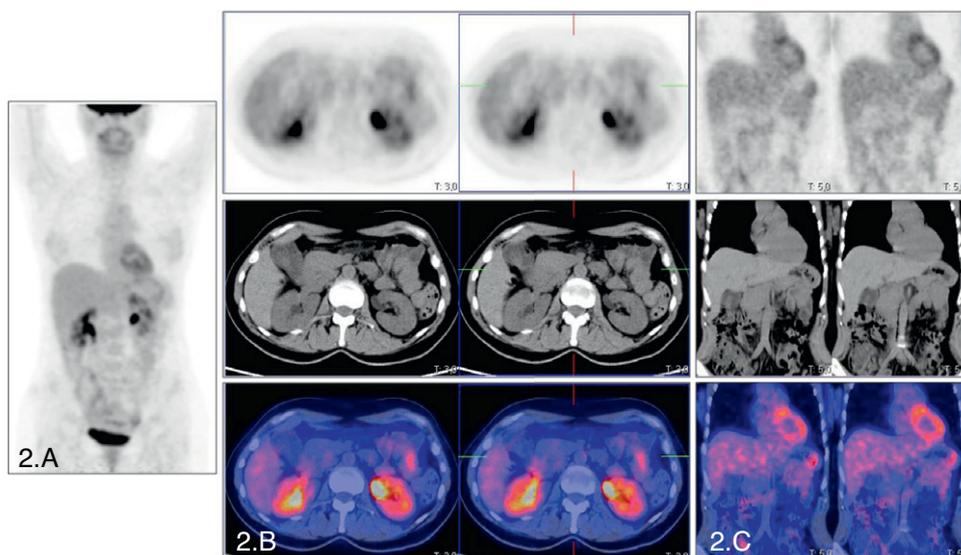


Figura 2. Estudio PET-TAC con FDG en el que se muestra imagen MIP (2A), cortes axiales (2B) y coronales (2C). En los cortes de la TAC se observa una vesícula de paredes engrosadas con una imagen hiperdensa en su interior que no muestra correlato funcional en las imágenes PET, no sugiriendo la naturaleza maligna de este hallazgo radiológico.

de 3,65 (S: 86,4%; E: 84,2%; área bajo la curva: 0,861 [0,736-0,986]).

Extensión ganglionar

Al analizar la posible afectación ganglionar regional mediante PET-FDG, el 76,2% de los estudios no mostró captación que sugiriera una afectación locorregional, resultaron positivos en el 21,4% y no concluyentes en el 2,4% (tabla 2).

Al excluir del grupo total los pacientes sin confirmación histológica de la posible afectación ganglionar (6), la correlación de los resultados de la PET-FDG con los del análisis histológico o su evolución clínico-radiológica, mostró la existencia de 10 VP, 22 VN, 1 FP y 3 FN. Todo ello determina que los valores de validez diagnóstica fueran S: 76,92%, E: 95,65%, VPP: 90,91%, VPN: 88% y PD: 88,89% (tabla 3). Al estratificar por equipos, los resultados de la PET son discretamente superiores a los obtenidos con el equipo PET-TAC (PD: 94,74% vs 82,35%). En el subgrupo de pacientes estudiado con un equipo PET dedicado los errores diagnósticos asentaron en la presencia de un FN en un paciente diabético, con niveles de glucemia elevados (240 mg/dl) en los que el estudio histológico demostró la

existencia de una adenopatía en la proximidad del tumor primario. En el subgrupo de pacientes explorados mediante equipo PET-TAC se consideró una ausencia de afectación ganglionar en dos pacientes en los que el análisis histopatológico demostró infiltración tumoral; en un caso se trataba de un paciente diabético con niveles normales de glucemia, pero con un ganglio adyacente al tumor primario, mientras que en el segundo paciente la afectación ganglionar era una micrometástasis, que no fue detectada en el estudio con PET-FDG. En este subgrupo de pacientes existe igualmente un FP, que se correspondió con un paciente con una colecistitis granulomatosa, con afectación ganglionar locorregional reactiva inflamatoria, que en el estudio con PET-FDG se consideró como afectación metastásica de un modo erróneo.

El valor medio del SUVmáx medido fue de $1,59 \pm 3,37$. Si se correlaciona con el resultado histológico, el SUVmáx medio fue $3,03 \pm 3,67$ en las lesiones malignas y $0,56 \pm 2,68$ en lesiones benignas (tabla 2).

Diseminación metastásica

En el caso de la valoración de existencia de enfermedad metastásica con PET-FDG, los estudios resultaron positivos en un 42,8%, no mostraron afectación metastásica en un 54,8% y fueron no concluyentes en el 2,4% de los pacientes (tabla 2). La localización de la afectación metastásica más frecuente fue la extensión hepática (50%), seguida de diseminación sistémica (22,2%), afectación ganglionar extensa (16,7%) y presencia de implantes peritoneales (11,1%). Al contrastar los resultados de la PET-FDG con los criterios de referencia nuestra serie obtuvo 14 VP, 22 VN, 2 FN y 4 FP, que condicionaron que los valores de validez diagnóstica resultantes fueran S: 87,5%, E: 84,62%, VPP: 77,78%, VPN: 91,67% y PD: 85,71% (tabla 3). Si se evalúan de modo aislado los resultados de validez diagnóstica del equipo PET-TAC, mostró ser superior al PET (PD: 90,48% vs. PD: 80,95%).

La media del SUVmáx fue de $3,17 \pm 5,38$; con un valor de $6,11 \pm 6,33$ para lesiones malignas, mientras que para lesiones benignas el SUVmáx medio fue de $0,91 \pm 2,82$ (tabla 2).

Análisis de utilidad

En nuestra serie la principal aportación del empleo de la PET-FDG en el estudio del CV en lo referente al impacto clínico de su

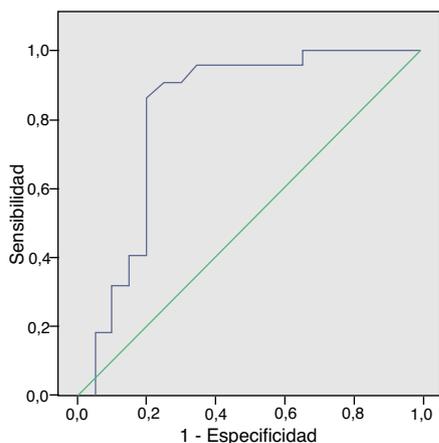


Figura 3. Representación gráfica de la curva ROC para la determinación y valoración de lesiones vesiculares sospechosas mediante PET-FDG en la estadificación prequirúrgica de las mismas.

Tabla 4
Resultados de validez diagnósticas de las diferentes series de pacientes con lesiones vesiculares malignas o con sospecha de malignidad mediante el empleo de la PET y la PET-TAC*

Autor	Población	Análisis PET	Prevalencia enfermedad	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)	Precisión diagnóstica
Koh et al ¹⁴	16 CV		50% [2,38-77,62]	75 [38,74-100]	87,50 [58,33-100]	85,71 [52,66-100]	77,78 [45,06-100]	
Rodríguez-Fernández et al ¹⁵	16	T	31,25% [27,99-34,51]	80 [69,79-90,21]	81,82 [77,13-86,50]	66,67 [58,10-75,23]	90 [84,89-95,11]	81,25 [78,01-84,49]
Wakabayashi et al ¹⁶	10 CV/30	T	87,5%	71,42	-	83,3	-	-
Oe et al ¹⁷	12 CV	T	25% [20,68-29,32]	100 [83,3-100]	88,89 [83,31-94,57]	75 [62,24-87,76]	100 [93,75-100]	91,67 [87,41-95,93]
*Petroszky et al ¹⁸	14 CV/61	T	100%	100	-	-	-	-
Nishiyama et al ¹⁹	32 CV	T precoz	71,88% [54,73-89,02]	82,61 [64,94-100]	44,44 [6,43-82,46]	79,17 [60,84-97,5]	50 [9,10-90,9]	71,88 [54,73-89,02]
		T tardío		91,30 [77,61-100]	44,44 [6,43-82,46]	80,77 [63,7-97,84]	66,67 [20,61-100]	78,13 [62,24-94,01]
	SUV > 4,5	T precoz		82,61 [80,34-84,88]	55,56 [49,80-61,31]	82,61 [80,34-84,88]	55,56 [49,80-61,31]	75 [73,35-76,65]
	SUV > 2,9	T tardío		95,65 [93,43-97,88]	44,44 [38,69-50,20]	81,48 [79,54-83,42]	80 [69,79-90,21]	81,25 [79,61-82,89]
	RI 28	IR		100 [97,83-100]	44,44 [38,69-50,20]	82,14 [80,27-84,01]	100 [87,5-100]	84,38 [82,74-86,01]
Corvera et al ²⁰	31 CV/126	T global		80				
	SUV > 2	T CV	90,32% [78,30-100]	85,71 [70,97-100]	66,67 [0-100]	96 [86,32-100]	33 [0-79,3]	83,87 [82,18-85,56]
Furukawa et al ²¹	18 CV/72	T CV	90% [74,35-100]	94,4 [81,8-100]	100 [75-100]	100 [97,06-100]	66,67 [0-100]	95 [82,95-100]
		Global T	88,89% [80,94-96,84]	89,06 [80,63-97,49]	100 [93,75-100]	100 [99,12-100]	53,33 [24,75-81,91]	90,28 [82,74-97,82]
		Global N	42% [27,32-56,68]	33,33 [10,79-55,88]	96,55 [88,19-100]	87,50 [58,33-100]	66,67 [51,22-82,11]	70 [56,3-83,70]

CV: cáncer de vesícula; IC: intervalo de confianza; RI: response index; IR: índice de respuesta.

uso ha asentado fundamentalmente en la detección de enfermedad metastásica no conocida previamente. La PET-FDG demostró enfermedad metastásica en el 87,5% de los pacientes afectados de CV, de los que el 42,8% correspondió a lesiones no sospechadas ni visualizadas por otras técnicas de imagen. Este hecho modificó la actitud terapéutica en el 14,8% de los pacientes.

Discusión

Hasta el momento, y por la información disponible, el presente trabajo supone la serie más amplia publicada sobre la utilidad de la PET-FDG en la valoración prequirúrgica de lesiones vesiculares sospechosas de malignidad. Si bien hay autores con series mayores, éstas compilan patología neoplásica del tracto biliar (colangiocarcinoma y cáncer de vesícula), pero su número de pacientes con esta última patología es menor^{18,20,21}.

Para facilitar la comparación de los resultados de nuestra serie con las expuestas por otros autores^{14,15,16,17,18,19,20,21}, se han extraído de sus datos originales los concernientes a los pacientes con CV exclusivamente, replicando el análisis realizado en nuestro estudio (los aspectos más relevantes de estos trabajos se exponen en la tabla 4). Aunque existen diferencias tecnológicas entre los diferentes trabajos, la precisión diagnóstica global oscila entre el 71,88 y el 95%. La única modificación sustancial en el protocolo de adquisición de las imágenes es la propuesta por el grupo de Nishiyama et al¹⁹ a partir de un aclaramiento diferencial del tejido tumoral (aclaramiento lento o nulo) respecto del normal o

inflamatorio (aclaramiento rápido), que justificaría una doble adquisición (precoz a los 60 min y tardía a los 120 min) para incrementar la especificidad del estudio. Sin embargo, respecto al resto de las series, sus resultados a partir del análisis visual tardío sólo muestran una discreta mejoría en la sensibilidad, sin cambios significativos en el resto de los parámetros de validez diagnóstica¹⁹.

La mayor parte de los grupos coinciden en la precisión del procedimiento y hacen referencia a las posibles causas de errores diagnósticos, principalmente falsos positivos condicionados por procesos benignos de carácter inflamatorio (colecistitis)^{24,25,26}, la presencia de adenomiosomatosis²⁷ o la actividad metabólica de los senos de Rokitansky-Aschoff¹⁵. En el caso de las colecistitis, se trata de un proceso inflamatorio habitualmente difuso que cursa con distensión de la pared²⁸. La proliferación reactiva de la mucosa y la fusión de los pliegues pueden dar lugar a criptas en el interior que se introducen en la pared. Las invaginaciones de la mucosa a través de la pared reciben el nombre de senos Rokitansky-Aschoff. En ambos casos (y a partir del sustrato reactivo-inflamatorio) es lógico esperar un depósito difuso del radiofármaco a lo largo de toda la extensión de la pared vesicular y de menor intensidad o sin actividad en casos de colecistitis crónica por la existencia de fibrosis. Para algunos autores, frente a una captación difusa de la vesícula, el carácter de malignidad del hallazgo viene determinado por su intensidad de captación y la existencia de extensión locorregional o de focos hipermetabólicos a distancia; en caso contrario, debe considerarse la posible naturaleza benigna (inflamatorio/infeccioso)²⁶. En este contexto nos permitimos señalar también que existen entidades

benignas, como la adenomiomatosis o la colecistitis xantogranulomatosa, que pueden igualmente presentar gran avidéz por la FDG en estos casos de carácter focal y ser causa de errores diagnósticos, al interpretarse como captaciones de alta intensidad compatibles con un CV²⁷. Del mismo modo, se han descrito exploraciones falsamente negativas tanto en casos de carcinomatosis peritoneal (lesiones tumorales de pequeño tamaño –de 8 a 10 mm– inferior a la resolución de los equipos pueden no ser detectadas)^{24,29} como en las variantes mucinosas del tumor, en las que se ha observado una baja afinidad por la FDG, de modo que pueden no manifestarse como lesiones hipercaptantes del radiofármaco¹⁵.

En el marco de estos trabajos, la precisión diagnóstica global de nuestra serie (83,3%) podría enmarcarse en el segmento central de los valores antes mencionados. Esta precisión fue algo inferior para las exploraciones realizadas con el equipo PET dedicado (76,19%), a su vez ligeramente inferiores a las descritas por nuestro propio grupo en una serie anterior (81,25%)¹⁵. Una posible interpretación de este hecho asienta en la consolidación de la exploración dentro del algoritmo de diagnóstico (final de la curva de aprendizaje del grupo de trabajo), que justificaría una mejor selección de los pacientes candidatos a la realización de la exploración, como se traduce de las diferencias en la prevalencia de la enfermedad (31,25 frente al 47,62% de la actual). Este incremento de la prevalencia de la enfermedad condiciona un aumento en la S y el VPP del procedimiento con un discreto descenso en su fiabilidad diagnóstica global.

Para el subgrupo de pacientes en diagnóstico inicial de una lesión sospechosa de CV que fueron estudiados mediante equipos PET-TAC, la precisión diagnóstica global fue del 90,48%. De las series consultadas, solamente el estudio de Petrowsky et al¹⁸ analiza de modo preoperatorio con PET-TAC con FDG lesiones vesiculares sospechosas de malignidad, exponiendo unos resultados de sensibilidad del 100%, aunque incluye exclusivamente pacientes con CV confirmado, es decir, con un 100% de prevalencia de enfermedad, lo que impide calcular el resto de los estimadores de validez diagnóstica. Adicionalmente, Petrowsky et al realizan un diseño que permite la comparación de la PET-TAC con FDG con la TAC con contraste, pero desafortunadamente sólo se incluyen 14 pacientes con CV, en los que la PET-TAC no yerra en ningún caso (S: 100%), mientras que la TAC con contraste lo hace en cuatro (S: 71%). Pese a que nuestro trabajo no permite esta comparación, los resultados sugieren que la validez de la PET-TAC con FDG es superior a la de la TAC (con o sin contraste) en el diagnóstico y estadificación del CV.

Probablemente la principal limitación de la PET-FDG como técnica de imagen diagnóstica radica en su limitada resolución espacial y la escasa información anatómica que aporta³. Un intento de solucionar dicha problemática es el empleo de equipos multimodalidad. En nuestra serie las exploraciones obtenidas con equipos PET-TAC mejoran significativamente la precisión diagnóstica de extensión local de la enfermedad respecto de las obtenidas con tomógrafos dedicados. Un dato importante que se desprende de nuestro trabajo no es sólo una elevada sensibilidad, sino también un elevado VPN (100%), de modo que un estudio negativo excluye prácticamente la existencia de malignidad.

Los procesos inflamatorios, como ya se ha mencionado con anterioridad, pueden ser causa de FP²⁴. En nuestra serie, el 30% de los pacientes con CV presentaba una elevación de la PCR (tabla 1), pero sólo en dos casos la interpretación de la PET-FDG fue errónea, y en otro FP los niveles de PCR eran normales. Junto a ello, el 85% de los pacientes con colecistitis mostró elevados los niveles de PCR o VSG. Esta posible relación entre PCR y la PET-FDG ha sido descrita por Nishiyama et al¹⁹, sugiriendo la utilidad de los parámetros de actividad inflamatoria (especialmente la PCR), para intentar discriminar entre procesos inflamatorios y lesiones malignas, minimizando el descenso en los niveles de especificidad de la técnica. Coincidimos en la recomendación de realizar con cautela la valoración de las imágenes de pacientes que muestran una franca elevación de los

marcadores de actividad inflamatoria, por la posibilidad de exploraciones falsamente positivas para tumor en el caso de procesos inflamatorios; sin embargo, la distribución de estas variables en nuestro grupo no ha permitido un análisis estratificado definitivo.

Otro dato que se desprende de la comparación de nuestro trabajo con las series disponibles es la falta de estandarización en el empleo sistemático de un análisis semicuantitativo de las exploraciones de PET-FDG, aunque los autores que lo realizan lo hacen calculando el valor del SUVmáx. Tampoco existe consenso acerca de la utilidad del mismo o del nivel de corte del valor del SUVmáx para definir la malignidad o benignidad de un proceso de modo general. Como puede apreciarse en la tabla 4, existe cierta variación en el punto de corte de referencia de los diferentes autores y ninguna de las series previas publicadas ha realizado un abordaje mediante el empleo de curvas ROC para el análisis del valor de corte de SUVmáx para una correcta clasificación entre patología benigna y maligna. En el intento de proponer un valor de corte para esta distinción, los diferentes autores han planteado cifras orientativas a partir de la experiencia de cada grupo de trabajo y todos lo sitúan por encima de 2^{15,18,19,20}. Nuestra serie, a partir del análisis discriminante mediante curvas ROC, ofreció un valor de SUVmáx: 3,15. En nuestra opinión, una aproximación más realista de este valor puede ser obtenida de nuestro trabajo excluyendo del análisis el valor extremo de SUVmáx: 15,02, correspondiente a la exploración falsamente positiva de un paciente con colecistitis xantogranulomatosa, principalmente debido a su escasa prevalencia y en aras de obtener una mayor validez externa de nuestros resultados. De cualquier modo, los valores estimados en nuestro grupo de pacientes son discretamente superiores a los descritos por otros autores. Este hecho y la relativa dispersión (metodológica y de valores propuestos), sugieren la pertinencia de adoptar una actitud cautelosa en su empleo, al menos como herramienta única en el diagnóstico de una lesión como tumoral^{21,30}. A nuestro juicio el empleo del SUVmáx debe considerarse de modo complementario a la valoración visual de la exploración, aún más en el caso del empleo de equipos PET-TAC.

En lo que respecta a la capacidad de la PET-FDG para la valoración de una posible afectación ganglionar, la precisión diagnóstica global de nuestra serie fue del 88,89% (94,74% para PET y 82,35% para PET-TAC). Aparentemente la implantación de los equipos PET con tomógrafos TAC debería llevar aparejada una mejora en la validez diagnóstica²⁴. A nuestro juicio nuestro resultado es relativamente espurio debido a un acúmulo de errores en un subgrupo relativamente pequeño de pacientes (de los 4 errores diagnósticos, 3 acaecieron en el subgrupo de pacientes estudiados con equipos multimodalidad), condicionando una severa penalización de los estimadores de validez. La principal dificultad para la correcta estimación de la afectación ganglionar fue la incapacidad de diferenciar entre dicha afectación ganglionar locorregional (N1) y la actividad dependiente de la lesión primaria, condicionada por su proximidad topográfica y por las limitaciones de la resolución espacial de los equipos PET³. Así mismo, la concurrencia de un proceso inflamatorio severo condicionó una captación excesiva de FDG, lo que justifica el error diagnóstico²⁴. Pese a estos resultados paradójicos, nuestros resultados son discretamente superiores a los descritos por otros grupos. Tan sólo el estudio de Furukawa et al considera la valoración de la afectación ganglionar²¹ mediante equipos PET dedicados y su población se compone de lesiones tanto vesiculares como de vías biliares, sin que a partir de la información incluida en su trabajo pueda realizarse la separación de ambos subgrupos. El valor de precisión diagnóstica global para este autor es del 70%. Lo mismo ocurre al comparar los resultados de la estadificación ganglionar con equipos multimodalidad. La serie más relevante a este respecto es la propuesta por Petrowsky et al¹⁸, que cuenta con una población mixta de pacientes, ofreciendo unos resultados de precisión diagnóstica del

64%, que a su vez son similares a los que obtienen con la TAC con contraste (PD: 62%). Pero estas consideraciones, como se comenta en Petrowsky et al, se pierden ante el sentido práctico de que «el conocimiento preciso de la extensión ganglionar en un paciente con CV no modifica la actitud terapéutica (exéresis de la lesión primaria y de todo el grupo locoregional)», dado que la detección de actividad linfática a distancia en sentido estricto no se considera como una categoría N2, sino M1, modificando considerablemente la actitud terapéutica; es decir, la estadificación N no altera el tratamiento y no está clara su posible repercusión sobre pronóstico y supervivencia⁷.

En lo que respecta a la valoración de la existencia o no de enfermedad metastásica en pacientes con CV, la PD de los equipos dedicados fue del 80,95% frente a la obtenida con equipos PET-TAC con FDG (90,48%). En líneas similares, los resultados de la serie de Petrowsky et al¹⁸ mostraron una PD del 100% (tabla 4).

De modo global, parece existir cierta concordancia en que la implantación de equipos multimodalidad supone una mejoría respecto a los equipos PET exclusivamente, en cuanto a su validez y precisión diagnóstica, tanto para el diagnóstico de la naturaleza de la lesión en estudio, la estadificación tumoral primaria, la afectación ganglionar, como para la identificación de metástasis a distancia en el diagnóstico de pacientes con sospecha de CV.

En lo referente al impacto clínico de la PET-FDG en el contexto de la estadificación de un posible CV, su mayor potencial reside en la valoración de lesiones vesiculares dudosas por otras técnicas de imagen a fin de descartar malignidad, así como en la evaluación de enfermedad metastásica a distancia no sospechada, que pueda suponer un cambio en el manejo del paciente¹⁰. En nuestra serie, los resultados de la PET-FDG cambiaron la actitud terapéutica en el 14,8% de los pacientes a los que se les diagnosticó una lesión vesicular sospechosa de malignidad, al evidenciar enfermedad metastásica, no tratable quirúrgicamente con intención curativa. Estos resultados son similares a los reflejados por Petrowsky et al¹⁸, que obtuvieron modificaciones en la actitud terapéutica en el 17% de sus pacientes. Resulta llamativo el estudio de Corvera et al²⁰, en el que la PET-FDG modifica la actitud terapéutica en el 50% de sus pacientes, pero se trata de una población escasa (8 pacientes).

Un aspecto importante a resaltar es la escasa repercusión sobre el impacto clínico de los resultados falsamente positivos, como mencionan Petrowsky et al¹⁸, ya que no se modifica la actitud terapéutica (quirúrgica) determinada pretest. Este autor muestra en su serie a 3 pacientes FP para CV que finalmente fueron correctamente intervenidos. En nuestra serie, el 83,3% de los FP resultaron ser colecistitis y en todos los casos la clínica de los pacientes determinaba una actitud quirúrgica como primera opción terapéutica. Es decir, que aunque desde el punto de vista metodológico pueden considerarse como errores diagnósticos, carecieron de repercusión en lo referente a la toma de decisión terapéutica. En nuestra serie el VPN de la PET-TAC para la valoración de la lesión primaria es del 100%. Aunque ningún paciente con sospecha de CV debería ser excluido de una cirugía con intención curativa a partir de los resultados de las técnicas de imagen, nuestros datos podrían apoyar el hecho de que tener un resultado negativo en un estudio de PET-FDG aporta cierto margen de confianza al clínico a la hora de afrontar decisiones terapéuticas acerca de lesiones vesiculares sospechosas, especialmente cuando existan otros datos contradictorios.

Conclusión

Por tanto, podemos concluir que la PET-FDG es un procedimiento útil en la valoración de lesiones vesiculares en el grupo de pacientes de estadificación prequirúrgica, siendo capaz de diferenciar entre la benignidad o malignidad de las mismas con una

precisión diagnóstica óptima. El uso de equipos PET-TAC mejora significativamente esta precisión al ofrecer una imagen anatómico-estructural que facilita dicha caracterización. Esta utilidad se ve acentuada por la capacidad de identificar enfermedad metastásica que pudiera condicionar un cambio en la actitud terapéutica del paciente. Por todo ello, consideramos que la realización de un estudio de PET-FDG está justificada en la estadificación prequirúrgica de pacientes con lesiones vesiculares sospechosas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Cleary SP, Dawson LA, Knox JJ, Gallinger S. Cancer of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. *Curr Probl Surg.* 2007;44:396-482.
2. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, et al., editores. *Cancer Incidence in Five Continents. Vol. IX. IARC Scientific Publications No. 160.* Lyon: IARC; 2007.
3. Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer.* 2006;118:1591-602.
4. Lewis JT, Talwalkar JA, Rosen CB, Smyrk T, Abraham SC. Prevalence and risk factors for gallbladder cancer neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis: evidence for a metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence. *Am J Surg Pathol.* 2007;31:907-13.
5. Tsukada K, Takada T, Miyazaki M, Miyakawa S, Nagino M, Kondo S, et al. Diagnosis of biliary tract and ampullary. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2008;15:31-40.
6. Miller G, Jarnagin WR. Gallbladder carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34:306-12.
7. Mekeel KL, Hemming AW. Surgical management of gallbladder cancer: a review. *J Gastrointestinal Surg.* 2007;11:1188-93.
8. Miller G, Schwartz LH, D'Angelica M. The use of imaging in the diagnosis and staging of hepatobiliary malignancies. *Surg Oncol Clin N Am.* 2007;16:343-68.
9. Gore RM, Shelhamer RP. Biliary tract neoplasms: diagnosis and staging. *Cancer Imaging.* 2007;7:515-23.
10. Rodríguez-Fernández A, Gómez-Río M, Medina-Benítez A, Moral JV, Ramos-Font C, Ramia-Angel JM, et al. Application of modern imaging methods in diagnosis of gallbladder cancer. *J Surg Oncol.* 2006;93:650-64.
11. Lomis KD, Vitola JV, Delbeke D, Snodgrass SL, Chapman WC, Wright JK, et al. Recurrent gallbladder carcinoma at laparoscopy port sites diagnosed by positron emission tomography: implications for primary and radical second operations. *Am Surg.* 1997;63:341-5.
12. Nuñez R, Yeung HW, Swanton NM, Macapinlac HA. Captación de fluorodesoxiglucosa en la vesícula biliar en la PET y la PET-TAC en tres pacientes oncológicos. *Rev Esp Med Nucl.* 2007;26:234-6.
13. Ramos-Font C, Santiago Chinchilla A, Rodríguez-Fernández A, Rebollo Aguirre AC, Gómez Río M, Llamas Elvira JM. Estadificación del cáncer de vesícula mediante tomografía de positrones con ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa. *Rev Esp Med Nucl.* 2009;28:74-7.
14. Koh T, Taniguchi H, Yamaguchi A, Kunishima S, Yamagishi H. Differential diagnosis of gallbladder cancer using positron emission tomography with fluorine-18-labeled fluoro-deoxyglucose (FDG-PET). *J Surg Oncol.* 2003;84:74-81.
15. Rodríguez-Fernández A, Gómez-Río M, Llamas-Elvira JM, Ortega-Lozano S, Ferrón-Orihuela JA, Ramia-Angel JM, et al. Positron-emission tomography with fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose for gallbladder cancer diagnosis. *Am J Surg.* 2004;188:171-5.
16. Wakabayashi H, Akamoto S, Yachida S, Okano K, Izuishi K, Nishiyama Y, et al. Significance of fluorodeoxyglucose PET imaging in the diagnosis of malignancies in patients with biliary stricture. *Eur J Surg Oncol.* 2005;31:1175-9.
17. Oe A, Kawabe J, Torii K, Kawamura E, Higashiyama S, Kotani K, et al. Distinguishing benign from malignant gallbladder wall thickening using FDG-PET. *Ann Nucl Med.* 2006;20:699-703.
18. Petrowsky H, Wildbrett P, Husarik DH, Hany TF, Tam S, Jochum W, et al. Impact of integrated positron emission tomography and computed tomography on staging and management of gallbladder cancer and cholangiocarcinoma. *J Hepatol.* 2006;45:43-50.
19. Nishiyama Y, Yamamoto Y, Fukunaga K, Kimura N, Miki A, Sasakawa Y, et al. Dual-time-point ¹⁸F-FDG PET for the evaluation of gallbladder carcinoma. *J Nucl Med.* 2006;47:633-8.
20. Corvera CU, Blumgart LH, Akhurst T, DeMatteo RP, D'Angelica M, Fong Y, et al. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography influences management decisions in patients with biliary cancer. *J Am Coll Surg.* 2008;206:57-65.
21. Furukawa H, Ikuma H, Asakura-Yokoe K, Uesaka K. Preoperative staging of biliary carcinoma using ¹⁸F-fluorodeoxyglucose PET: prospective comparison with PET+CT, MDCT and histopathology. *Eur Radiol.* 2008;18:2841-7.
22. Grupo PET de la SEMN. Procedimientos de la Sociedad Española de Medicina Nuclear: tomografía de positrones (PET) de cuerpo entero con fluorodesoxiglucosa-¹⁸F. *Rev Esp Med Nucl.* 2002;21:128-130.

23. García Garzón JR, Rodríguez A, Cabrera A. Tomografía por emisión de positrones de cuerpo completo (PET/TAC) con ^{18}F -fluorodesoxiglucosa. Rev Esp Med Nucl. 2009;28:85-9.
24. Rodríguez-Fernández A, Gómez-Río M, Llamas-Elvira JM. Functional imaging. En: Thomas CR, Fuller CD, editors. *Biliary tract and gallbladder cancer*. New York, NY: Demos Medical Publishing; 2009. p. 131-9.
25. Ramia JM, Muffak K, Rodríguez-Fernández A, Villar J, Garrote D, Ferrón JA. Gallbladder tuberculosis: false-positive PET diagnosis of gallbladder cancer. World J Gastroenterol. 2006;12:6559-60.
26. Kitazono MT. Clin Nucl Med. 2006;31:23-4.
27. Maldjian PD, Ghesani N, Ahned S, Lui Y. Adenomyomatosis of the gallbladder: another cause for a "hot" gallbladder on ^{18}F -FDG PET. AJR Am J Roentgenol. 2007;189:W36-8.
28. Anderson CD, Rice MH, Pinson CW, Chapman WC, Chari RS, Delbeke D. Fluorodeoxyglucose PET. imaging in the evaluation of gallbladder carcinoma and cholangiocarcinoma. J Gastrointest Surg. 2004;8:90-7.
29. O'Malley JP. Gallbladder cancer. En: Morton KA, Clark PB, editore. *Diagnostic imaging Nuclear Medicine*. 1^ª ed. Salt Lake city, Utah: Amirsys; 2007;8:38-40.
30. Kluge R, Schmidt F, Caca K, Barthel H, Hesse S, Georgi P, et al. Positron emission tomography with $[(18)\text{F}]$ fluoro-2-deoxy-D-glucose for diagnosis and staging of bile duct cancer. Hepatology. 2001;33:1029-35.