

La Tomografía de emisión de positrones (PET) y la PET-TAC. Dos apuestas seguras para un futuro próximo

Isabel Hervás Benito (Médico Nuclear)

José Francisco Martí Vidal (Radiofísico Hospitalario)

Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario "La Fe". Valencia. España.

I. INTRODUCCIÓN

Analizando las técnicas de imagen se pueden distinguir aquellas cuya información es fundamentalmente anatómica, basada en el contraste de densidades y en las que se encuadran las exploraciones radiológicas y los ultrasonidos. De los estudios de resonancia magnética, por medio del análisis protónico, se pueden obtener imágenes de caracterización tisular, que sin embargo no llegan a representar la cinética celular. El campo de la imagen metabólica pertenece a la medicina nuclear, que a través de la radioquímica de los núclidos participa en el diagnóstico detectando y midiendo la función intracelular. Entre estas últimas destaca la Tomografía de emisión de positrones (PET), cuya principal aportación se valora en parámetros de resolución de imagen cuantificación absoluta del metabolismo celular y una radioquímica muy diversa y abundante.

Muy recientemente se está generalizando el uso de la

PET, favorecida en gran medida por el acceso al entorno hospitalario de un equipamiento altamente sofisticado. Así los nuevos ciclotrones, dedicados a la producción de radionúclidos emisores de positrones, son más sencillos y ofrecen un mayor rendimiento. La producción de radiofármacos en el laboratorio es más eficaz, gracias al diseño de módulos capaces de realizar síntesis más rápidas controladas por ordenador. A su vez se están desarrollando nuevos tomógrafos PET que incluyen nuevos detectores y programas de análisis mejores que dan como resultado una mayor rapidez y calidad de las exploraciones.

II. LA TOMOGRAFÍA DE EMISIÓN DE POSITRONES (PET)

La tomografía de emisión de positrones (PET, del inglés Positron Emission Tomography) es una técnica de diagnóstico clínico no-invasivo que permite la imagen funcional "in vivo" del metabolismo celular (1). Su importancia en especialidades como la Oncología, Neurología o

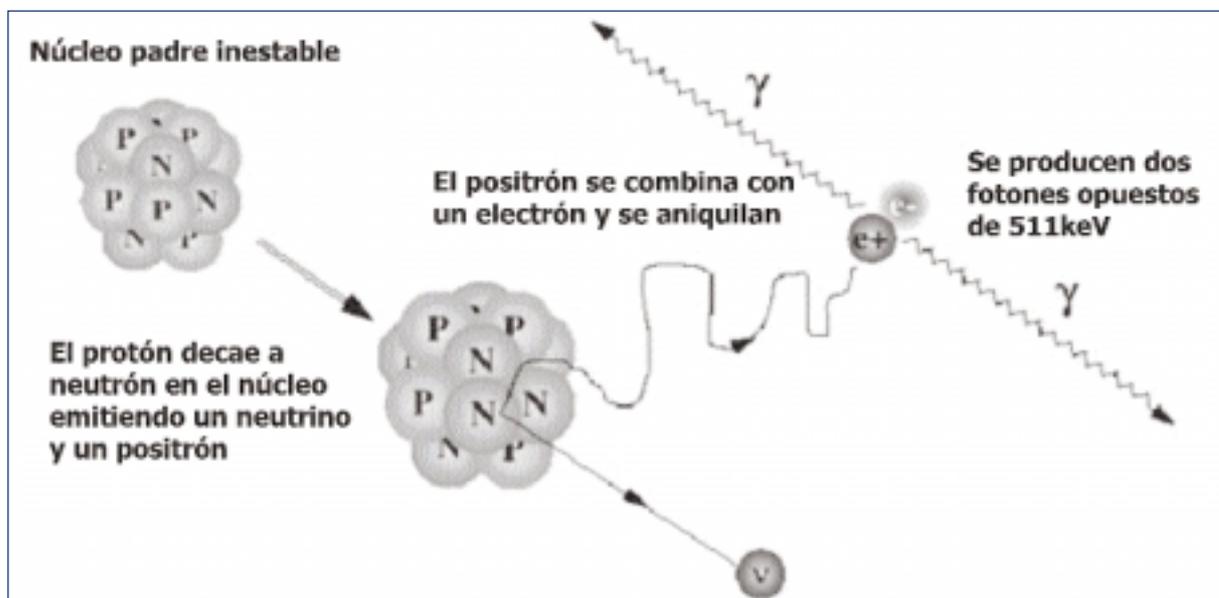


Figura 1. Proceso de aniquilación de un positrón y un electrón con la consiguiente formación de dos fotones opuestos de 511 keV.

TABLA I: Radionúclidos más utilizados en PET

Radionúclido	Periodo de semidesintegración (min)	Energía máxima de positrones (MeV)	Alcance medio de positrones (mm)	Descendiente
11C	20,4	0,96	0,3	11B
13N	9,96	1,19	1,4	13C
15O	2,07	1,72	1,5	15N
18F	109,8	0,64	0,2	18O

Cardiología está bien avalada por la literatura científica donde gran cantidad de datos sugieren que la PET es superior a las técnicas convencionales de imagen (TAC y RM) en determinadas situaciones clínicas.

La PET permite obtener imágenes usando compuestos biológicamente activos, sustratos, ligandos o fármacos marcados con emisores de positrones (2). Estos agentes marcados se administran normalmente vía intravenosa, distribuyéndose según el flujo sanguíneo y siendo asimilados independientemente de su carácter radiactivo.

Los positrones se forman durante la desintegración radiactiva de un núcleo que tiene un número excesivo de protones para alcanzar la estabilidad nuclear. Tras sucesivas colisiones, el positrón pierde su energía y cuando está prácticamente en reposo se combina (aniquila) con un electrón orbital convirtiéndose la masa de ambas partículas (electrón y positrón en reposo) en energía generándose de dos fotones de 511 KeV cada uno, los cuales serán emitidos simultáneamente y en sentidos opuestos, pudiendo salir del organismo y ser detectados en el exterior (Fig 1).

Los radionúclidos emisores de positrones son isótopos de elementos comunes en el organismo y, en consecuencia, los más apropiados para marcar moléculas y realizar estudios in vivo (Tabla I).

Los núcleos emisores de positrones están caracterizados por tener un periodo de semidesintegración muy corto (minutos-pocas horas). Así para una determinada actividad se consiguen altas actividades específicas lo que se traduce en un mayor número de cuentas en la imagen (lo que mejora la calidad de la imagen).

La tomografía de emisión de positrones se basa en la detección de los fotones producidos en la aniquilación de los positrones.

A continuación explicaremos brevemente las tres partes fundamentales necesarias para la realización de la PET:

II. a. El Ciclotrón

Un ciclotrón es básicamente una cámara de alto vacío en la que mediante un campo magnético paralelo al eje del cilindro y un sistema de radiofrecuencia para generar un campo eléctrico alternante, es posible acelerar a energías muy elevadas partículas elementales producidas mediante una fuente de iones situada en el centro de la cavidad. Cuando estas partículas han adquirido suficiente energía su trayectoria es desviada para que choquen con

los blancos, en los que tienen lugar reacciones nucleares que llevan a la obtención de los radionúclidos emisores de positrones (Fig.2).

Los ciclotrones se clasifican en función del tipo de partícula utilizada (positiva o negativa) o bien en función de la energía a la que éstas pueden ser aceleradas.

La utilización de los ciclotrones PET actuales es muy sencilla, puesto que son sistemas muy automatizados. Aunque se pueden manejar de forma manual (con lo que se pueden controlar todos los parámetros de funcionamiento) lo habitual es fijar únicamente la corriente requerida en el blanco, que va a condicionar la actividad que se obtendrá (1).

II. b. Laboratorio radioquímico.

En el laboratorio se van a sintetizar los radiofármacos que se encontrarán formados por el radionúclido emisor de positrones que se ha obtenido gracias al ciclotrón y por una molécula que lo transportará a los órganos de interés en el paciente.

La síntesis de radiotrazadores PET presenta unas características muy peculiares que la diferencian notablemente de los procedimientos de preparación de otros radiofármacos en Medicina Nuclear convencional. Debe considerarse primero el tiempo de síntesis, ya que al trabajar con radionúclidos de vida media muy corta, deben buscarse procedimientos en los que se reduzca al máximo el número



Figura 2. Módulo automático de síntesis química que puede realizar de manera, bajo el control de un ordenador, una serie de procesos de síntesis orgánicas e inorgánicas. Con estos se ha conseguido simplificar enormemente el marcaje de aquellos radiotrazadores de uso clínico.

Monográfico: Radiología Digital

ro de pasos y en los que cada uno transcurre con una gran eficiencia. Debido a lo anteriormente expuesto y a que se produce un manejo de actividades muy elevadas (varios GBq.) se hace inevitable la utilización de procedimientos de síntesis automatizados. En cuanto a la automatización, hay que considerar que se puede llegar a automatizar todo el proceso que va desde la producción del radionúclido y la síntesis del radiofármaco hasta la administración al paciente. Para todo ello existen tres posibilidades diferentes: La utilización de módulos automáticos de síntesis, de robots reprogramables o de sistemas semiautomatizados, siendo estos últimos más propios de centros de investigación de nuevos radiotrazadores.

Los más utilizados son los módulos de síntesis química (Fig. 2). Los sintetizadores químicos son sistemas equipados con diversos componentes de uso bastante habitual en los laboratorios (válvulas, líneas de conducción, reactivos, sistemas de evaporación, cromatografía y purificación), los cuales bajo el control de un ordenador pueden realizar de forma automática una serie de procesos de síntesis orgánicas e inorgánicas. Con estos se ha conseguido simplificar enormemente el marcaje de aquellos radiotrazadores de uso clínico que no pueden ser obtenidos directamente desde el blanco del ciclotrón en la forma química definitiva. Entre otras ventajas, los módulos de síntesis química ofrecen un menor riesgo de exposición del personal a la irradiación durante el proceso de síntesis, debido a que en ella no participa activamente ningún operario. También ofrecen una mayor eficacia y rendimiento. El control por ordenador de los procesos de síntesis ofrece un medio de reproducir con un alto nivel de fiabilidad los diferentes procedimientos y controlar simultáneamente dos procesos de síntesis distintos. Por último, la simplicidad del sistema, su fácil configuración, mantenimiento barato y rutinario y la flexibilidad del hardware y software de los

equipos hacen posible también otras opciones de marcaje y un reducido uso del espacio (1,3).

II. c. El tomógrafo PET

La PET se basa en la detección simultánea de los dos fotones producidos en la aniquilación de los positrones. La evolución de esta técnica tomográfica ha dependido del desarrollo por separado de la aplicación en investigaciones biomédicas de los radionúclidos fisiológicos, de la detección en coincidencia de los fotones de aniquilación y de la reconstrucción tomográfica de las proyecciones (4).

A principios de los años 50 surgió la idea de utilizar radiofármacos marcados con radionúclidos de periodo ultracorto para el estudio regional del metabolismo. Paralelamente, en 1953 apareció la gammacámara de Anger, base de los estudios gammagráficos y posteriormente del SPECT (tomografía computerizada por emisión de fotón único). En 1955 se introdujo por primera vez un ciclotrón en un hospital (Hammersmith Hospital, Londres). A finales de los 60 (Washington University) se diseñó un equipo para obtener imágenes de moléculas fisiológicas, sin embargo el crecimiento fue lento hasta principios de los años 70.

A finales de los años 60 Anger ideó la disposición de dos gammacámaras de centelleo enfrentadas para poder detectar en coincidencia los fotones de aniquilación y Khun aportó el método de la retroproyección para obtener las imágenes transversas.

El primer sistema tomográfico de positrones se desarrolló en 1973. Consistía en un sistema en disposición hexagonal con 4 detectores de centelleo sólido por lado; para obtener distintas imágenes era preciso mover la muestra. Una versión moderna fue el sistema computerizado que permitía girar el detector alrededor de la muestra a estudio. En 1974 se adaptó el sistema detector para poder

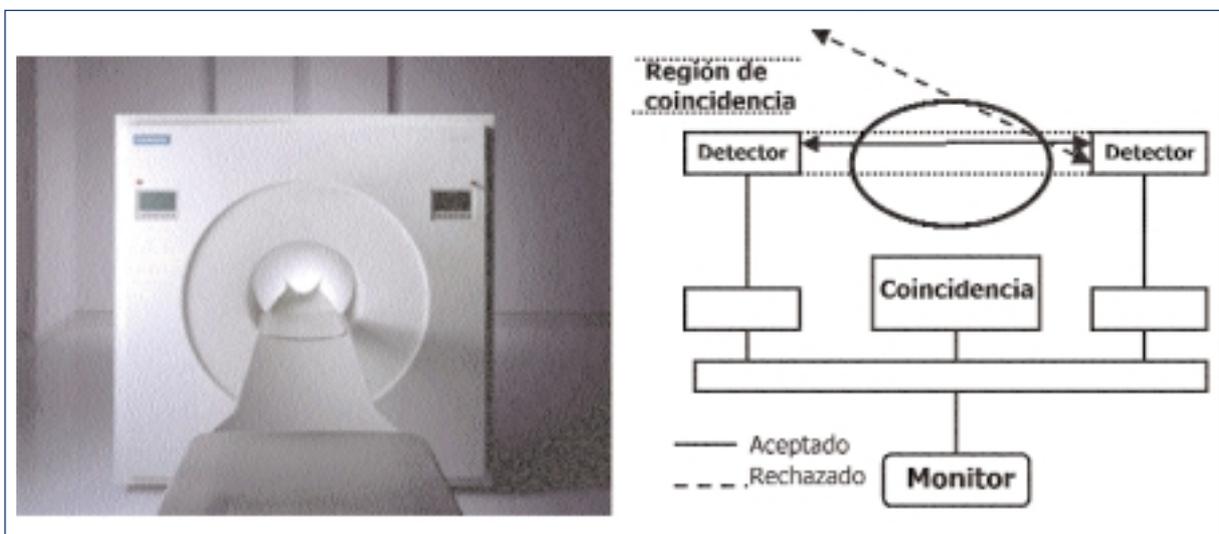


Figura 3. Tomógrafo PET. Visión exterior (izquierda). Esquema del sistema de coincidencia (derecha), circuitos electrónicos que determinen aquellas detecciones que se producen simultáneamente y que presumiblemente proceden de un mismo suceso de aniquilación.

obtener imágenes tomográficas PET de un paciente y fue en 1976 cuando se dispuso de los primeros sistemas PET comerciales (4,5).

Los objetivos principales del sistema PET incluyen:

- Una elevada resolución espacial para determinar estructuras pequeñas
- Una elevada eficiencia de detección, minimizándose las incertidumbres estadísticas.
- Características centelleadoras óptimas del detector para maximizar la tasa de cuentas y minimizar la incertidumbre, al determinar los fotones que provienen realmente de una aniquilación positrón-electrón (suceso).

El sistema detector se basa en las características del proceso de aniquilación: la producción de dos fotones simultáneos de 511 keV emitidos en sentidos opuestos (180°). La disposición de los detectores en oposición determina un volumen sensible, cuyo centro es la línea que conecta el centro de los detectores, permitiendo la detección simultánea de los fotones producidos en la aniquilación. Será fundamental disponer de un sistema de coincidencia, es decir, de unos circuitos electrónicos que determinen aquellas detecciones que se produzcan simultáneamente y que presumiblemente proceden de un mismo suceso de aniquilación. Este hecho se denomina también "colimación electrónica". Un parámetro que deberá ser definido es el tiempo de resolución, tiempo en el cual se aceptarán sucesos simultáneos, o en coincidencia, producidos en detectores dispuestos en oposición y conectados a un circuito de coincidencia (6-8).

Los detectores utilizados deberán ser de elevada eficiencia, es decir, que la razón entre los fotones detectados y los fotones que alcanzan el detector sea máxima.

El cristal más utilizado es el de germanato de bismuto, caracterizado por una elevada eficiencia de fotopico en coincidencia y una resolución energética buena. Recientemente están comenzando a utilizarse nuevos cristales como el de Ortosilicato de Lutecio (LSO) y Ortosilicato de Gadolinio (GSO) que confieren mayor resolución a las imágenes (Fig. 4)

La configuración del tomógrafo puede variar según el tipo de cristal de centelleo empleado y la disposición de los detectores. En los sistemas PET conocidos como multianillo-multicristal, los detectores son muchos paquetes de múltiples y pequeños cristales de centelleo que se colocan cubriendo toda la circunferencia de un anillo y están conectados a fotomultiplicadores. El diámetro de los anillos permite introducir en el sistema detector cualquier parte del cuerpo. La señal eléctrica de los detectores, ampliada por los fotomultiplicadores se digitaliza. El ordenador del tomógrafo reconoce las múltiples coincidencias que se producen en los distintos pares opuestos de detectores, para reconstruir por retroproyección filtrada o por un método iterativo, las imágenes tomográficas finales, en cualquier plano del espacio (9,10 y 11).



Figura. 4. Imágenes de PET realizadas con diferentes cristales de centelleo. Arriba BGO y abajo LSO. Se aprecia una mejor resolución espacial en las imágenes practicadas con LSO.

II. d. Tomografía. Imágenes

II. d. 1. Adquisición.

Los cristales detectores están conectados a circuitos de coincidencia con el fin de aceptar o no a los pares de detecciones producidos por fotones de una misma aniquilación. El tiempo típico de coincidencia dentro del cual se aceptan las detecciones como simultáneas es de 12 ns. Si dos detecciones son aceptadas se les asocia una línea geométrica a lo largo de la cual la aniquilación aparentemente ocurrió. Esta línea de respuesta está identificada por el ángulo y el radio de su línea perpendicular hacia el eje del tomógrafo, así cada suceso aceptado tiene asociado dos valores de coordenadas polares (radio y ángulo). La información de la adquisición es almacenada en los términos de esta dos coordenadas.

II. d. 2. Reconstrucción.

En una primera aproximación al proceso de reconstrucción, las cuentas son distribuidas uniformemente en la matriz imagen. El proceso se realiza para todos los ángulos y los datos retroproyectados se suman en una misma matriz de imagen. La imagen obtenida estará distorsionada o artefactada debido al realce de estructuras grandes. Esta borrosidad se eliminará mediante la utilización de filtros. Así se realiza la retroproyección o superposición lineal de proyecciones filtradas, que permite obtener una imagen adecuada cuando los perfiles se miden en un número suficiente de ángulos. Esta técnica es conocida como retroproyección filtrada.

Los procesos iterativos son métodos alternativos de reconstrucción tomográfica. Estos consisten en conjeturar una imagen y calcular las correcciones que aumentan una función de mérito predefinida, la cual mide la probabilidad de que la imagen particular resulte de las proyecciones medidas. Los métodos iterativos producen normalmente mejor resolución (6-8).

Monográfico: Radiología Digital

II. d. 3. Cuantificación de las imágenes.

A partir de las imágenes tomográficas obtenidas con la PET es posible realizar medidas cuantitativas de la concentración de un radiofármaco en el interior del organismo con una alta precisión. Para algunos trazadores, de los que se conoce exactamente su farmacocinética, el ordenador del tomógrafo PET aplica el modelo matemático multicompartimental correspondiente. Conociendo la concentración del trazador en sangre y en los distintos compartimentos tisulares se crean imágenes paramétricas. De esta forma podemos visualizar en imágenes tomográficas la distribución regional del flujo sanguíneo, el consumo regional de glucosa o la extracción regional de oxígeno. Estos parámetros pueden ser cuantificados en valores absolutos, en ml o micromoles/minuto/100 gr. de tejido.

En oncología es recomendable cuantificar la captación de ^{18}F FDG en las lesiones tumorales, sobre todo para efectuar comparaciones evolutivas o tras terapia. Para realizar una cuantificación absoluta del consumo tumoral de glucosa se requiere una metodología muy meticulosa. Por eso en la práctica se suele realizar una cuantificación relativa. Como índice de captación se emplea el SUV (standard uptake value) que es la captación de la lesión dividida por la dosis de trazador administrada corregida por el peso corporal (12, 13).

II. d. 4. Corrección de la atenuación.

Las imágenes tomográfica obtenidas con cualquiera de los sistemas descritos están influidas por la atenuación corporal de los fotones (Fig. 5). Para corregir este artefacto se usa una tomografía de transmisión, que se obtiene con la emisión fotónica de una fuente de ^{68}Ge o ^{137}Cs acoplada al sistema detector. Con esta misma finalidad se empezaron a acoplar tubos de rayos X. De aquí surgió la idea de hacer un sistema híbrido de PET y tomografía radiológica de alta resolución, que puede obtener imágenes de PET o de TAC aisladas o imágenes fusionadas PET+TAC. La fusión de las imágenes es sumamente útil en oncología pues permite comprobar que el depósito patológico de un trazador coincide con la masa o adenopatía aumentada de tamaño en la TAC (14- 16).

III. IMPORTANCIA CLÍNICA DE LA PET

La PET se basa en utilización de radiotrazadores marcados con núclidos emisores de positrones que permitan visualizar in vivo diversos procesos fisiológicos o fisiopatológicos. De este modo, es posible monitorizar la evolución temporal de la distribución regional de la concentración de un radiotrazador tras la administración de un compuesto marcado.

La PET permite estudiar, visualizar y cuantificar múltiples procesos bioquímicos y fisiológicos tales como el metabolismo energético, la tasa de síntesis proteica, la proliferación celular, la actividad enzimática, la tasa de consumo de oxígeno, el metabolismo beta-oxidativo, el pH intracelular, el flujo sanguíneo, la transmisión de señales e incluso la expresión génica y su regulación, entre otros. Pero además es posible mediante PET analizar la densidad de receptores de una zona concreta, la cinética de la unión receptor-ligando o enzima-sustrato, la afinidad de un compuesto por un receptor determinado o el efecto de un fármaco en cualquiera de los procesos fisiológicos previamente referidos (1).

En oncología la PET tiene una importancia vital (Fig. 6). La caracterización de las lesiones estructurales, que acompañan a la enfermedad tumoral, constituye uno de los avances más importantes. La PET evalúa parámetros fisiológicos y bioquímicos no accesibles mediante otras técnicas.

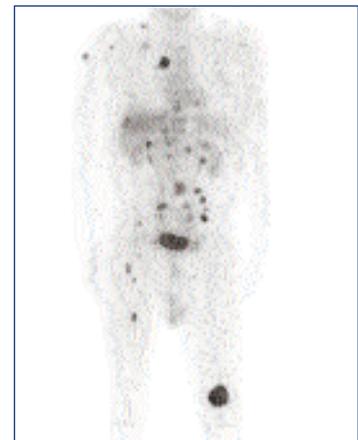


Figura 6. Imagen de PET en una paciente de 56 años con melanoma metastásico. Se pueden apreciar múltiples acumulos anormales de actividad correspondientes a actividad tumoral metastásica.

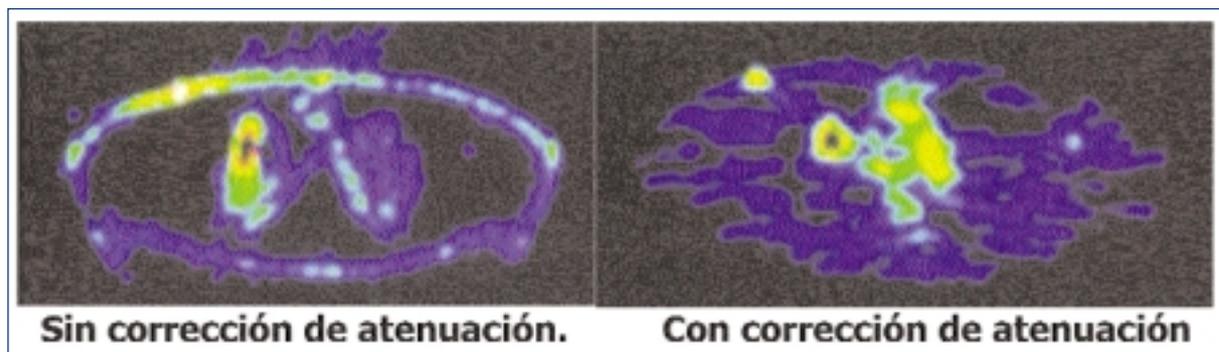


Figura 5. A la izquierda se aprecia un corte axial de PET sin corregir por atenuación que demuestra actividad aparentemente elevada en la superficie corporal. También se aprecia distorsión de la actividad tumoral que se elonga artificialmente en la dirección de menor atenuación. A la derecha se muestra el mismo corte tras ser corregido por atenuación.

cas de imagen. Hoy en día existe una gran variedad de radiotrazadores con los que se puede determinar un gran número de los procesos fisiológicos que caracterizan a los tumores malignos, como el flujo sanguíneo, el metabolismo oxidativo, la actividad glicolítica, el transporte de aminoácidos o la síntesis proteica .

El radiotrazador más utilizado en oncología hasta la fecha ha sido la 2-[¹⁸F]-fluoro-2-Deoxi-D-glucosa (¹⁸F-FDG), un análogo de la glucosa natural marcada con ¹⁸F (el núclido emisor de positrones).

El uso de la ¹⁸F-FDG en **oncología** se basa precisamente en el mayor consumo de glucosa que presentan los tejidos tumorales y que debe metabolizar para hacer frente a la gran demanda energética que los caracteriza (17). La mayor incorporación de ¹⁸F-FDG al interior de la célula neoplásica se ve favorecida por el aumento en la expresión de los transportadores de membrana (GLUT), secundario a la activación de genes que los codifican (18). Una vez en el interior de la célula, la ¹⁸F-FDG es fosforilada por la hexoquinasa, que presenta una mayor actividad en estas mismas células tumorales. La ¹⁸F-FDG fosforilada queda atrapada de esta forma y no sigue los pasos siguientes de la cadena metabólica. Atendiendo al comportamiento de la ¹⁸F-FDG y las características en el metabolismo glicolítico de los tejidos tumorales la PET, mediante el uso de ¹⁸F-FDG, puede diferenciar lesiones benignas de malignas, estadificar los procesos neoplásicos con un solo estudio, detectar y localizar recurrencias (difíciles de diferenciar en la RM o TAC de procesos cicatriciales post-cirugía o post-radioterapia) así como monitorizar los efectos del tratamiento. Si bien la PET no detecta las micrometástasis, si puede demostrar infiltración tumoral en adenopatías de tamaño normal y en órganos que aún no presentan alteraciones anatómicas detectables por TAC o RM. La posibilidad de rastrear y disponer de imágenes de cuerpo entero hace mayor el rendimiento clínico de la PET, que puede definir la extensión real de una enfermedad tumoral multifocal en el mismo acto exploratorio. El incremento de la captación de ¹⁸F-FDG se relaciona con la proliferación celular y con el grado de malignidad. Los tumores más agresivos son los que suelen presentar mayor captación de ¹⁸F-FDG. Las cicatrices y necrosis no captan ¹⁸F-FDG. La captación de ¹⁸F-FDG en tejidos inflamados es inferior a la de las lesiones neoplásicas malignas, no obstante se han descrito casos de falsos positivos en inflamaciones, infecciones y granulomas, por tanto el valor predictivo positivo de la PET es inferior al negativo. Una PET negativa puede excluir enfermedad neoplásica (19).

En cuanto a las aplicaciones en **neuropsiquiatría** sabemos que la PET con ¹⁸F-FDG es la forma más exacta de medir «in vivo» el consumo de glucosa de las distintas regiones encefálicas. Se está empleando en el diagnóstico diferencial de las demencias. Las alteraciones del consumo regional de ¹⁸F-FDG representan anomalías en el funcionalismo neuronal y se corresponden con el tipo y la severidad del

deterioro cognitivo. La PET es particularmente útil en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer ya que puede demostrar disminución del consumo de glucosa en el córtex parietal y temporal en fases muy iniciales. Incluso se han detectado estos cambios en pacientes con riesgo genético en fases preclínicas de la enfermedad (20,21). También se emplea para la localización prequirúrgica en pacientes con epilepsia refractaria a tratamiento médico (22).

Las aplicaciones de la PET en **cardiología** se centran fundamentalmente en la enfermedad coronaria. La PET se emplea para estudiar la viabilidad del miocardio. El miocardio viable consume ¹⁸F-FDG, sobre todo en situación de isquemia. Por el contrario, un tejido necrótico, no capta ¹⁸F-FDG. La no-viabilidad contraindica una revascularización coronaria quirúrgica, ya que dicho miocardio no recuperaría su contractilidad (23, 24).

IV. LA PET-TAC

Con los tomógrafos dedicados a la PET se obtienen imágenes de gran calidad en lo que respecta a la distribución corporal del radiotrazador en el cuerpo entero. Las imágenes con ¹⁸F-FDG presentan un elevado cociente señal/ruido. A pesar de las ventajas de las imágenes con ¹⁸F-FDG existe a menudo dificultad en la interpretación de estos estudios debido a la pobre definición de muchas de las estructuras anatómicas que, debido a que no captan el radiotrazador, no pueden visualizarse adecuadamente. Esta baja resolución anatómica de algunas estructuras hace que la PET sea en ocasiones insuficiente para precisar la localización anatómica de los focos anormales de hipercaptación. Sin embargo, la localización de los incrementos de captación de ¹⁸F-FDG en un órgano o estructura determinados puede ser de suma importancia cuando las decisiones afectan al diagnóstico oncológico, estadiaje o tratamiento del paciente (25-29).

Es, por tanto, necesario interpretar los datos de la PET ¹⁸F-FDG junto con los datos de la TAC o de la RM del mismo paciente aunque es conocido por todos la dificultad que entraña, en ausencia de una fusión de imágenes simultánea (por ejemplo, la TAC no suele estar disponible cuando se necesita, se realiza con la ventana inapropiada para las necesidades específicas o con cortes topográficos insuficientes o inadecuados) (25).

La comparación de los datos de la TAC y la ¹⁸F-FDG PET uno al lado del otro es, en el mejor de los casos, dificultoso y, en el peor de los casos, conduce a error. Se comparan cortes de diferente grosor, los pacientes son explorados en diferentes tiempos, diferentes lechos de exploración, posiciones, estativos y no hay concordancia entre los órganos y los movimientos del paciente.

Todo esto ha llevado a reconocer la necesidad de la fusión de imágenes: el corregistro preciso de datos anatómicos y metabólicos de la TAC y la ¹⁸F-FDG PET.

La fusión de imágenes se puede resolver mediante dos vías: manipulación del "software" o bien del "hardware".

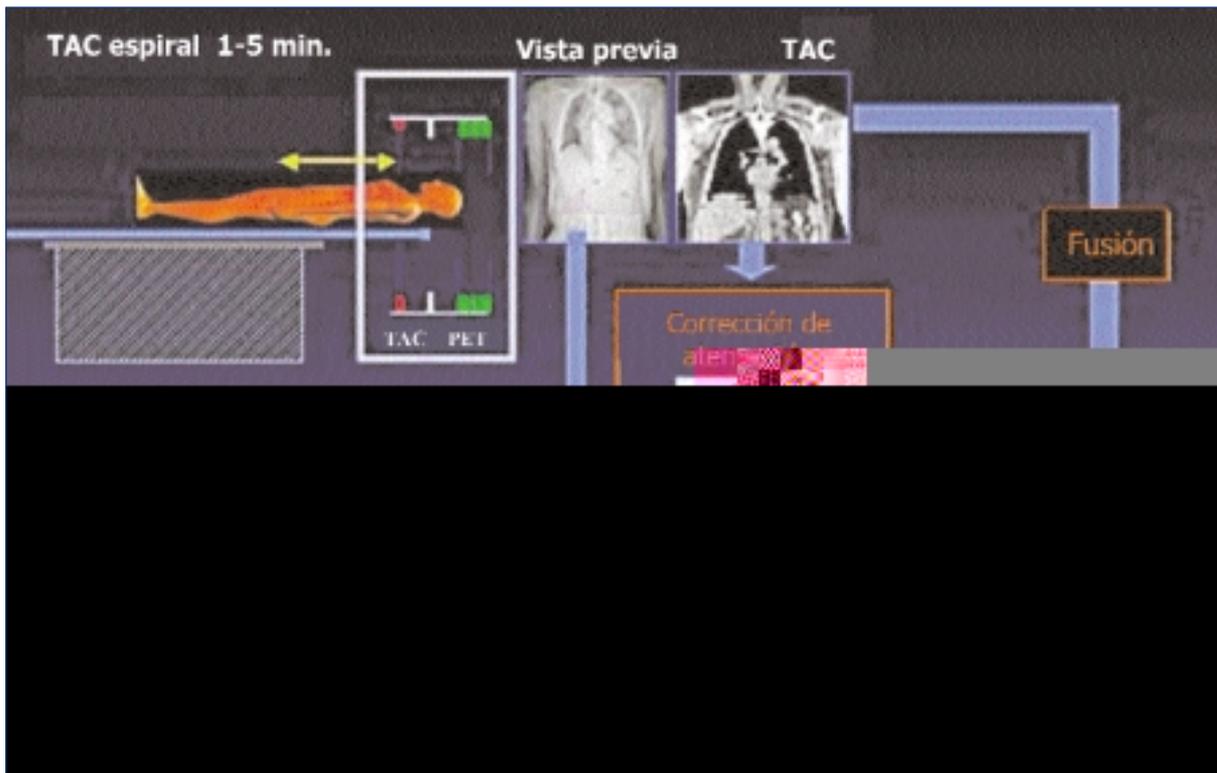


Figura 7. Esquema donde se muestra la realización de una PET-TAC.

La **fusión de imagen** obtenida vía “software” ha demostrado tener éxito hasta la fecha pero únicamente para órganos relativamente fijos (como el cerebro) (30). En órganos deformables (por ejemplo el hígado) o móviles (base de los pulmones, corazón, colon) no ha tenido gran éxito ya que éstos podían moverse libremente entre las exploraciones. En estas situaciones no existen transformaciones lineales para alinear los dos grupos de imagen. a pesar de esto se han hecho intentos en tórax y abdomen (31,32) para corregir imágenes de TAC y PET adquiridas independientemente. Alguno de los intentos ha resultado exitoso bien usando marcadores de referencia o la intervención del operador para guiar el alineamiento (33).

La **fusión de imagen** obtenida vía “hardware” constituye la solución definitiva a este problema. Esto implica la adquisición de las imágenes funcionales (PET) y anatómicas (TAC) con un instrumento único PET-TAC sin mover al paciente de la camilla (Fig. 7).

El concepto de maquinaria con modalidad dual no es un concepto nuevo. Lang y cols. (34) desarrollaron un prototipo CT-SPECT usando el mismo detector de alta pureza del germanio para la imagen de rayos X y de fotón único. Más recientemente HeseGawa y cols (35) desarrollaron un sistema CT-SPECT combinando una gammacámara comercial con un TAC utilizando este aparato para un número reducido de estudios clínicos. El interés de la RM como modalidad de imagen anatómica, llevó al diseño del primer aparato PET-RM (36), aunque debido a las grandes dificultades de trabajar con un campo magnético alto y un

entorno de volumen restringido, éste se ha limitado a un anillo único de detectores PET con una apertura únicamente adecuada para pequeños animales. Se han desarrollado también sistemas combinados PET/SPECT basados en cristales híbridos con dos tipos de centelleadores, uno para SPECT (INa) y otro para PET (LSO).

Los aparatos **PET-TAC** disponibles hoy en día están basados en la combinación de un TAC helicoidal y un PET, situados normalmente uno a continuación del otro dentro del mismo gantry. La camilla desplaza al paciente dentro del gantry donde se realizan las exploraciones secuencialmente en un breve periodo de tiempo, sin mover al paciente entre los dos estudios. Las imágenes PET y TAC se registran teniendo en cuenta la distancia entre los dos planos de imagen.

La TAC proporciona imágenes tomográficas de gran resolución, contraste y bajo ruido que no se ven afectadas por la emisión de radiactividad y se pueden obtener rápidamente. Estas imágenes de TAC pueden usarse también para la corrección de la atenuación del rastreo de emisión, en lugar de las que se obtienen habitualmente con las fuentes de ^{68}Ge .

Además estos aparatos permiten la realización de únicamente un estudio de PET con corrección de atenuación utilizando las fuentes de ^{68}Ge y únicamente estudios de TAC.

IV. a. Corrección de atenuación en PET-TAC.

Como hemos comentado anteriormente, la combina-

ción PET-TAC en un mismo tomógrafo conlleva varias ventajas como la adquisición de datos funcionales (PET) y anatómicos (TAC) en una sesión sin movimiento del paciente y mínima diferencia temporal entre las imágenes. Las dos imágenes se coregistran perfectamente y pueden, por tanto, ser revisadas juntas. Además las imágenes de TAC pueden utilizarse para proporcionar información para la corrección de los datos del estudio PET de emisión. Las imágenes TAC retratan las propiedades de atenuación del tejido para fotones del rango de energía de la TAC. Mientras que la atenuación fotónica es la base para la el contraste de la imagen en la TAC, en la PET causa distorsiones severas si no se corrige por atenuación (27). Por ejemplo, sólo el 5% de los fotones de emisión de 511 KeV que provienen del centro del cuerpo podrían ser detectados, el resto quedaría absorbido en el tejido. (37). La corrección de atenuación en PET es sencilla y exacta si se conoce la distribución de los coeficientes de atenuación tisulares.

Tradicionalmente los coeficientes de atenuación se miden mediante un rastreo adicional PET de transmisión que utiliza fuentes externas de radionúclidos, como el ^{68}Ge , con periodos de semidesintegración largos, que emiten fotones de 511 KeV mediante aniquilación positrónica. Sin embargo estos rastreos de transmisión añaden al menos el 50% del tiempo de exploración y el nivel de ruido de los datos obtenidos es relativamente alto. Como alternativa a estos, se ha propuesto la utilización de algoritmos post-procesado para rastreos PET de transmisión cortos (corrección de la atenuación segmentada) (38-41). Este método reduce el tiempo global del rastreo PET de transmisión a 15-20 min. sin comprometer la exactitud de las cuantificaciones in vivo de captación de ^{18}F -FDG.

Las imágenes de transmisión obtenidas con TAC son más rápidas, presentan mayor resolución espacial y tienen mucho menor ruido (42), por lo que en los tomógrafos PET-TAC tienen gran sentido sustituir la corrección de atenuación realizadas mediante rastreo PET de transmisión (con fuentes radioactivas externas) por la información de atenuación derivada de la TAC. Para conseguir esto se necesita transformar los valores de coeficientes de atenuación de la TAC en los de PET ya que de no ser así se produciría una falta de correspondencia de los datos. Hay que tener en cuenta varios factores. La atenuación de un material dado depende de su número atómico efectivo y densidad así como de la energía fotónica (43). En TAC la medida de la atenuación está basada en un espectro de fotones desde 40-140 keV, mientras que el PET usa fotones monoenergéticos de 511 keV. Los fotones de 511 keV tienen mucha menor probabilidad de sufrir efecto Compton mucho más frecuente en fotones de rayos X de bajas energías.

El método más sencillo para establecer la correspondencia entre coeficientes de atenuación TAC y PET consiste en la adquisición de imágenes de TAC en dos energías

diferentes (44). Sin embargo, se han implementado métodos alternativos (42) basados en la aplicación de una escala sobre un solo estudio de TAC, en la segmentación o una combinación de ambos, por su simplicidad a pesar de su baja exactitud.

Kinahan y cols (42) estudiaron varias aproximaciones para la transformación de los datos de atenuación de TAC a PET incluyendo una gradación global de números de TAC asumiendo una energía promedio de los fotones de 70 keV, la segmentación de imágenes de TAC en diferentes tipos tisulares y la asignación de coeficientes de correlación predefinidos. También empleó un método híbrido que aplica diferentes factores gradativos a tejidos blandos y a tejidos con valores por encima de las 200 unidades Hounsfield que representaban a las estructuras óseas.

Burger y cols (27) en un trabajo realizado sobre 14 pacientes concluyen que una simple función bilineal para transformar los valores de TAC en coeficientes de atenuación lineal en 511 keV para PET es adecuada para el tejido humano excepto en las zonas que rodean a los implantes metálicos.

Visvikis y cols (28) comparan los coeficientes de atenuación obtenidos mediante corrección de atenuación segmentada (con fuentes externas de ^{68}Ge) y con TAC. Encontraron diferencias significativas entre ambos métodos: la cuantificación se hallaba sobre-estimada un 27% con corrección por TAC en presencia de contrastes e infra-estimada en el tejido circundante de implantes metálicos. Las diferencias mayores se encontraron en pulmón. Para el resto de circunstancias la corrección de la atenuación con TAC podía ser una alternativa válida a la corrección por atenuación segmentada.

Nakamoto y cols. (29) compararon también los índices de captación de radiotrazador obtenidos según dos métodos distintos de corrección de atenuación: con fuentes externas de ^{68}Ge y con TAC. Estudiaron 28 pacientes y concluyen que aunque los valores de cuantificación del radiotrazador son generalmente comparables con los dos métodos, la corrección de atenuación con TAC conlleva valores significativamente mayores especialmente en tejidos radiodensos.

V. SITUACIÓN ACTUAL DE LA PET-TAC. ÁREAS A MEJORAR

Actualmente existe poca experiencia publicada en la literatura dada la novedad del tema. El primer centro en compartir su experiencia fue la Universidad de Pittsburgh en Philadelphia estudiando pacientes oncológicos. En sus trabajos (45-48) concluyen que la PET-TAC ofrece ventajas significativas en este tipo de pacientes; localización más exacta de los focos de hipercaptación (Figs. 8 y 9), distinción entre captación patológica y captación normal fisiológica (especialmente en los músculos estriados de cabeza y cuello y actividad excretora en abdomen y pelvis), mejora en el manejo terapéutico debido a la mejor localización previa a la cirugía y a una mejor planificación

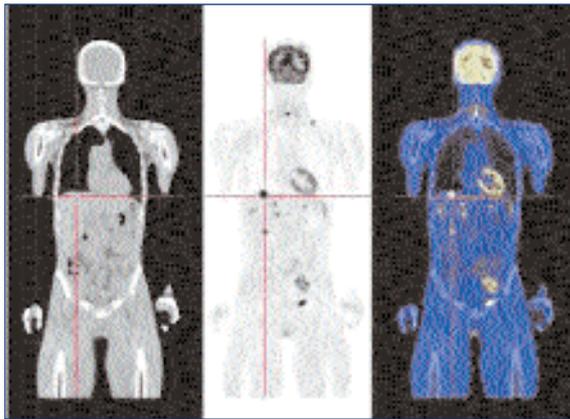


Figura 8. Imágenes de TAC, PET y PET-TAC de un paciente con actividad tumoral en múltiples localizaciones. La metástasis en cúpula hepática se encuentra señalada debido a la dificultad en numerosas ocasiones de localizar estas lesiones únicamente con la PET. En la PET-TAC se aprecia claramente que se encuentra en dicha localización.

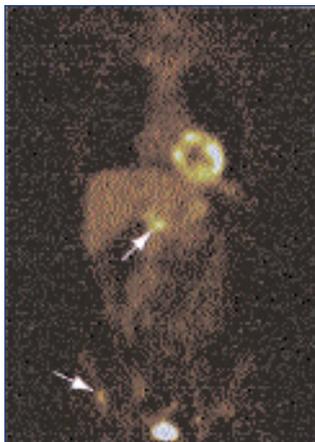


Figura 9. Imagen de PET-TAC de un paciente varón de 42 años con cáncer testicular. En esta imagen se muestra un incremento de captación en el íleon terminal y en ganglios celiacos. La localización de estos focos de hipermetabolismo ha sido posible gracias a la fusión de imágenes.

radioterapéutica (Fig. 10) y mejora en la valoración de la respuesta al tratamiento.

Hany y cols (49) de la Universidad de Zurich describen su experiencia con PET-TAC en el estadije tumoral de 53 pacientes. Sus resultados muestran que la PET-TAC presenta mayor exactitud en la clasificación lesional y en el estadio de la enfermedad oncológica que la PET sola. Sin embargo destacan la necesidad de estudios clínicos más extensos.

El Rambal Medical Center de Haifa ha publicado también su experiencia en 91 pacientes oncológicos (50). No presentan un rango de patrones posibles a encontrar con la PET-TAC. De estos cabe destacar las situaciones en las que se produce discordancia entre ambos rastreos. El patrón TAC negativo y PET positivo dio lugar a un 70% de verdaderos positivos mientras que el patrón TAC positivo y PET negativo a un 25% de verdaderos positivos. Concluyen que la PET-TAC parece ser una importante herramienta clínica en la evaluación y manejo de pacientes oncológicos aunque se deben realizar más estudio con grupos de pacientes más homogéneos para probar su valor clínico.

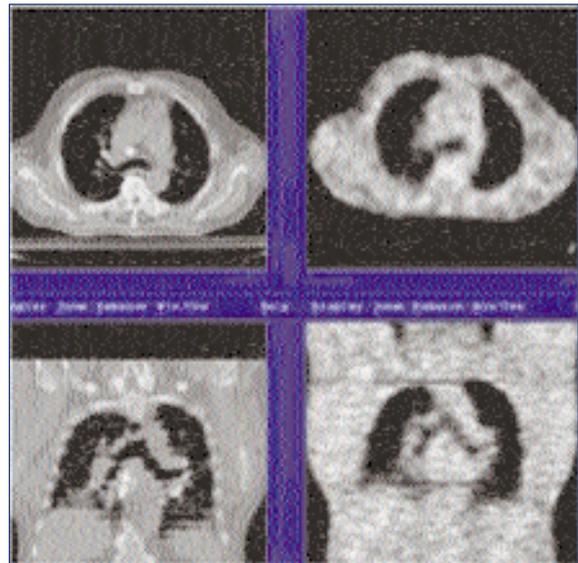


Figura 10. Imágenes de TAC (izquierda) y PET (derecha) imprescindibles para planificar el tratamiento radioterápico de este paciente. Las imágenes de PET muestra la células tumorales activas.

Recientemente un grupo del Hospital Johns Hopkins en Baltimore, Maryland, ha estudiado el área supraclavicular en 347 pacientes oncológicos (51). Esta área es un lecho común de metástasis ganglionares. Esta region es difícil de analizar con PET debido la captación que presenta la musculatura de la zona por la contracción muscular dada la tensión que suelen padecer los pacientes que están siendo sometidos a esta exploración. Su trabajo afirma que la captación muscular clavicular se da en una proporción significativa de los pacientes. La PET-TAC contribuye a distinguir este proceso benigno de lesiones realmente patológicas.

Finalmente, llama la atención el trabajo de Osman y cols (52) de la Universidad de St Louis, Missouri, sobre 300 pacientes. El estudio evalúa los errores en la localización de las lesiones entre la PET-TAC y la PET con corrección de atenuación con fuentes de ^{68}Ge . Para determinar la correcta localización lesional se utilizó RM o TAC independientes. Un 2% de los pacientes presentaron un error importante en la localización de la lesión cuando se utilizó la PET-TAC. Lesiones situadas en la cúpula hepática fueron erróneamente localizadas en la base pulmonar derecha en la PET-TAC probablemente debido a la diferencia de los movimientos respiratorios entre el estudio PET y TAC. No se encontró ningún error de localización en los estudios de PET. Por tanto concluyen que errores serios de localización lesional pueden darse, de manera infrecuente, cuando se utiliza la TAC para la corrección de atenuación de la PET.

V. a. Movimientos respiratorios

En la PET-TAC, las diferencias en las condiciones de adquisición entre el rastreo TAC y el de PET pueden ser fuente de errores. Los rastreos TAC se adquieren de forma

rutinaria bajo protocolo de respiración sostenida. Por otra parte las imágenes PET se adquieren bajo un protocolo de respiración normal. Estas diferencias dan lugar a registros diferentes entre la PET y TAC de la circunferencia corporal, contorno de los órganos y del propio tumor, lo que reducirá la exactitud de la corrección de atenuación de la TAC y por tanto la exactitud de las imágenes con ^{18}F -FDG y sobre todo de los índices de captación (cuantificación) (28, 53-60).

Basándose en el estudio por TAC de la magnitud de los movimientos de unos marcadores internos entre diferentes ciclos respiratorios, Goerres y cols. (53) sugirieron que la mejor exactitud se podría conseguir utilizando un protocolo de respiración superficial para la adquisición de las imágenes de TAC. Gerhard y cols (60) afirman que las respiraciones profundas durante la realización de las imágenes de la TAC conllevan un deterioro severo en las imágenes finales de PET. Sin embargo hasta el momento en los estudios clínicos no se ha realizado una comparación de los índices de captación bajo protocolos de respiración distintos.

Beyer y cols (55) estudian un protocolo nuevo de respiración (técnica de respiración mantenida limitada) en un intento de minimizar el problema de los movimientos respiratorios. Concluyen que este protocolo es efectivo y que se podría ampliar a los estudios de TAC multicorte para potencialmente reducir artefactos y para mejorar de forma global la imagen.

V. b. Utilización de contrastes

La realización de una TAC diagnóstica requiere frecuentemente la administración intravenosa o de contrastes orales para la delineación de los vasos y el intestino. Además el realce intravascular es crucial en la evaluación del parénquima de los órganos para maximizar la sensibilidad y especificidad de la técnica. El paso vascular e intraparenquimatoso del bolo de contraste es, no obstante, pasajero. Aunque el contraste esté presente durante la adquisición de las imágenes TAC, el contraste se habrá eliminado en su mayor parte del sistema vascular y el parénquima de los órganos cuando se adquieran las imágenes PET. En la PET-TAC las imágenes de PET son corregidas por atenuación en base a los datos obtenidos de las imágenes del TAC. Los rayos X de la TAC se atenuarán por el agente de contraste mientras que los fotones de aniquilación de la PET no. El resultado se traducirá en una sobre-estimación de la PET constituyendo un posible artefacto. Además la atenuación de los rayos X por contrastes iodados es significativamente mayor en las energías de la TAC (40-140 keV) que en las de PET (511 keV), por lo que cabría esperar una sobre-estimación de la atenuación de la PET en presencia de contrastes intravasculares en el caso de la PET-TAC (61). Cuando se realiza una PET-TAC si se visualiza un punto caliente se crea la siguiente duda: podría deberse a realce incrementado de un vaso sanguíneo o bien podría ser una lesión focal de pequeño tamaño. En estos casos se hace necesaria la eva-

luación de las imágenes de PET no corregidas por atenuación. Por tanto, en el caso de uso de contrastes en PET-TAC es necesaria la evaluación muy cuidadosa de las imágenes a fin de evitar posibles artefactos. (61-65). Se ha descrito mayor sobre-estimación de la concentración de ^{18}F -FDG tras el uso de contrastes baritados de alta densidad comparándola con los de baja densidad, siendo estos últimos adecuados para el uso clínico diario (62). Algunos autores (63-65) sin embargo afirman que la afectación de los índices de cuantificación es pequeña y no parece tener relevancia clínica.

V. c. Los implantes metálicos

Los implantes metálicos dentales permanentes pueden causar problemas en la interpretación de los estudios TAC y RM de cabeza y cuello. Además se ha demostrado que los implantes metálicos pueden producir artefactos en los estudios de PET (66). En las imágenes de PET no corregidas por atenuación se ha demostrado la existencia de focos hipocaptantes en tejidos blandos de la boca en pacientes con implantes dentales. En los estudios PET-TAC tras aplicar la corrección de atenuación, se ha observado un falso incremento de captación adyacente al implante (67,68). Este artefacto se observó tanto si la corrección por atenuación se realizaba con las imágenes de TAC o con las fuentes externas de ^{68}Ge . Estos artefactos pueden generalmente distinguirse de lesiones malignas con alto índice de captación de ^{18}F -FDG en los carcinomas de cabeza y cuello, sin embargo pueden causar problemas en la interpretación de lesiones pequeño tamaño, superficiales y adyacentes a los implantes dentales. En estos pacientes se recomienda la evaluación de las imágenes corregidas y no corregidas por atenuación (67,68).

Artefactos muy similares se han descrito con otro tipo de implantes metálicos como las prótesis de cadera (69).

VI. LA PET-TAC EN LA RADIOTERAPIA

La PET-TAC es probablemente la herramienta definitiva para la precisa visualización, y valoración del pronóstico, mediante técnicas "in vivo" y 3D, de la sensibilidad frente a la radiación de los tumores.

Visualizando dos veces el tumor en fases tempranas de la terapia, debería ser posible cuantificar tanto la respuesta del tumor a la terapia como la tasa de pérdida de funcionalidad de las células tumorales.

Esta nueva información es ideal para su uso junto con la optimización de la terapia desde un punto de vista biológico y hace posible determinar con precisión la relación dosis-respuesta, al menos para la mayor parte de las células tumorales.

Como la respuesta tumoral está disponible tras una semana, esta información es ideal para adaptar las planificaciones originales de los tratamientos a todo tipo de desviaciones que pudieran influir en la eliminación de las células tumorales.

Monográfico: Radiología Digital

Así pueden tenerse en cuenta incertidumbres como: 1) Pérdida de alineamiento del haz terapéutico con el tumor, 2) desviaciones de la distribución de dosis depositada planificada, 3) errores en los algoritmos de cálculo de los sistemas de planificación o 4) incertidumbres en los equipos de terapia y 5) desviaciones de la respuesta tumoral prevista del paciente basada en respuestas tabuladas.

Mediante terapias de fotones de alta energía y hadrones, es posible incluso visualizar la dosis integral depositada "in vivo" durante o después de un tratamiento usando PET-CT.

Los fotones de alta energía a partir de 20 MV producen emisores de positrones mediante reacciones fotonucleares en el tejido que son proporcionales a la fluencia de los fotones y, por tanto, también a la dosis absorbida.

Los haces de iones ligeros, la técnica más moderna de radioterapia con respecto a la selectividad física y biológica, en lugar de producir emisores de positrones a través de interacciones nucleares en el tejido, pueden ser usados como haces radiactivos que consistan en emisores de positrones intrínsecos como el ^8B , ^{11}C , ^{13}N y ^{15}O . Estos haces radioactivos permiten realizar imágenes más exactas de la distribución del pico de Bragg y por tanto indirectamente de la dosis absorbida.

Gracias a la PET-TAC el tratamiento radioterápico podría llegar a convertirse en casi una ciencia exacta donde la respuesta individual real de cada paciente, considerando la hipoxia y la resistencia general a la radiación, tanto como posibles errores de planteamiento y de depósito de la dosis se podrían tomar en cuenta (70).

VI. BIBLIOGRAFÍA

1. **Ritcher JA y Martí JM (Eds)**. PET tomografía molecular. Fundamentos y aplicaciones. Ediciones Eseeve. Madrid 1993.
2. **Phelps ME, Mazziota J y Schelbert (Eds)**. Positron emission tomography and autoradiography. RavenPress. New York, 1986.
3. **Maisey MM, Wahl R, Bamington SF (Eds)**. Atlas of clinical positron emission tomography. Arnold. London, 1999.
4. **Ter-Pogossian MM**. The origins of positron emission tomography. *Semin Nucl Med* 1992;22:140-9.
5. **Tilyou SM**. The evolution of Positron emission tomography. *J Nucl Med* 1991;32:15N-26N.
6. **Koeppe RA, Hutchins**. Instrumentation for positron emission tomography; tomographs and data processing and display systems. *Semin Nucl med* 1992;22:162-81.
7. **Phelps ME, Hoffman EJ, Nizar A, Mullani NA, Ter-Pogossian MM**. Application of annihilation coincidence detection to transaxial reconstruction tomography. *J Nucl med* 1975;16:210-24.
8. **Budinger TF, derenzo SE, Huesman RH**. Instrumentation for positron emission tomography. *Ann Neurol* 1984;15:S35-S43.
9. **Spinks TJ, Guzzardi R, Bellina R**. Performance characteristics of a whole-body positron tomography. *J Nucl Med* 1988;29:338-47.

- Anatometabolic tumor imaging: fusion of FDG PET with CT or MRI to localize foci of increased activity. *J Nucl Med* 1993;34:1190.
32. **Tai YC, Lin KP, Hoh CK, Hunag H, Hoffman EJ.** Utilization of 3-d elastic transformation in the registration of chest x-ray CT and whole body PET. *IEEE trans Nucl Sci.* 1997;44:1606-12.
 33. **Pietrzyk U, Henholz K, IESS W-D.** Three-dimensional alignment of functional and morphological tomograms. *J ComputAssist Tomogr* 1990;14:51-9.
 34. **Lang TF, Hasegawa BH, Liew SC, Brown JK, Blankespoor SC, Reilly SM, Gingold EL, Cann CE.** Description of a prototype emission-transmission computed tomography imaging system. *J Nucl Med* 1992;33:1881-7.
 35. **Hasegawa BH, Lang TF, Brown EL.** Object specific attenuation correction of SPECT with correlated dual-energy x-ray CT. *IEEE Trans Nucl Sci* 1993;NS-40:1242-52.
 36. **Shao Y, Cheny SR, Farahani K, Meadors K, Siegel S, Silverman RW, Marsden PK.** Simultaneous PET and MR imaging. *Phy Med Biol.* 1997;42:1965-70.
 37. **Jaszczak RJ, Hoffman ED.** Positron emission tomography (PET) scatter and attenuation. In: Wagner HN, Szabo Z, Buchanan JW, eds. Principles of nuclear medicine, 2nd edn. Philadelphia: Saunders, 1995.
 38. **Xu EZ, Mullani NA, Gould LK, Anderson WL.** A segmented attenuation correction for PET. *J Nucl Med* 1991;32:161-5.
 39. **Meikle SR, Dahlbom M, Cheny SR.** Attenuation correction using count-limited transmission data in positron emission tomography. *J Nucl Med* 1993; 34:143-50.
 40. **Xu M, Cutler PD, Luk WK.** Adaptive segmented attenuation correction for whole body PET imaging. *IEEE trans Nucl Sci* 1996;26:447-58.
 41. **Bettinardi V, Pagani E, Gilardi MC, Landoni C, Riddell C, Rizzo G, Castiglioni I, Belluzo D, Lucignani G, Schubert S, Fazio E.** An automatic classification technique for attenuation correction in positron emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1999;26:447-48.
 42. **Kinahan PE, Townsend DW, Beyer T, Sashin D.** Attenuation correction for a combined 3D PET/CT scanner. *Med Phys* 1998;25:2046-53.
 43. **Kalender WA.** Computertomographie- Grundlagen Geätetechnologie, Bildqualität, Anwendungen. Publicis MDC, 2000.
 44. **Guy MJ, Castellano-Smith IA, Flower MA, Flux GD, Ott RJ, Visvikis D.** DETECT Dual Energy Transmission Estimation CT for improved attenuation correction in SPECT and PET. *IEEE Trans Nucl Sci* 1998; 45:1261-7.
 45. **Charon M, Beyer T, Bohnen NN, Kinahan PE, Dache M, Jerin J, Nutt R, Meltzer CC, Villemagne V, Townsend DW.** Image analysis in patients with cancer studied with a combined PET and CT scanner. *Clin Nucl Med* 2000;25:905-10.
 46. **Martinelli M, Townsend D, Meltzer C, Villemagne VV.** Survey of results of whole body imaging using the PET/CT at the University of Pittsburg Medical Center PET facility. *Clin Positron Imaging* 2000;3:161.
 47. **Kluetz P, Villemagne V, Meltzer C, Chander S, Martinelli M, Townsend D.** The case for PET/CT. Experience at the University of Pittsburg. *Clin Positron Imaging* 2000;3:174.
 48. **Kluetz PG; Meltzer CC, Villemagne VL, Kinahan PE, Chander S, Martinelli MA, Townshend DW.** Combined PET/CT imaging in oncology. Impact on Patient management. *Clin Positron Imaging* 2000;3:223-30.
 49. **Hany TE, Steinert HC, Goernes GW, Buck A, von Schulthess GK.** PET diagnostic accuracy: improvement with in-line PET-CT system: Initial results. *Radiology* 2002;225:575-81.
 50. **Israel O, Mor M, Gaitini D, Keidar Z, Guralnik L, Engel A, Frenkel A, Bar-Shalom R, Kuten A.** Combined functional and structural evaluation of cancer patients with a hybrid camera-based PET/CT system using 18F-FDG. *J Nucl Med* 2002;43:1129-36.
 51. **Cohade C, Osman M, Pannu HK, Wahl RL.** Uptake in supraclavicular area fat ("USA-fat"): description on 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2003;44:170-6.
 52. **Osman MM, Cohade C, Nakamoto Y, Marchall, Leal JP, Wahl RL.** Clinically significant inaccurate localization of lesions with PET/CT: frequency in 300 patients. *J Nucl Med* 2003;44:240-3.
 53. **Goernes GW, Kamel E, Heidelberg TNH, Schütter MR, Burger C, von Schulthess.** PET-CT image co-registration in the thorax influenced by respiration. *Eur J Nucl Med* 2002;29:351-60.
 54. **Osman MM, Cohade C, Nakamoto Y, Wahl RL.** Respiratory motion artifacts on PET emission images obtained using CT attenuation correction on PET-CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:603-6.
 55. **Beyer T, Antoch G, Blodgett T, Freudenberg LE, Akhurst T, Mueller S.** Dual-modality PET/CT imaging: the effect of respiratory motion on combined image quality in clinical oncology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:588-96.
 56. **Cohade C, Osman M, Marshall LN, Wahl RL.** PET-CT: accuracy of PET and CT spatial registration of lung lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:721-6.
 57. **Mattes D, Haynor Dr, Vesselle H, Lewellen TK, Eubank W.** PET-CT image registration in hte chest using free-form deformations. *IEEE Trans Med Imaging* 2003;22:120-8.
 58. **Goernes GW, Kamel E, Seifert B, Burger C, Buck A, Hany TE, von Schulthess GK.** Accuracy of image coregistration of pulmonary lesions in patients with non-small cell lung cancer using an integrated PET-CT system.
 59. **Nakamoto Y, Tatsumi M, Cohade C, Osman M, Marshall LT, Wahl RL.** Accuracy of image fusion of normal upper abdominal organs visualized with PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:597-602.
 60. **Goernes GW, Burger C, Kamel E, Seifert B, Kaim AH, Buck A, Buehler JC, von Schulthess GK.** Respiration-induced attenuation artifact at PET-CT: technical considerations. *Radiology* 2002; 226:906-10.
 61. **Antoch G, Freudenberg IS, Egelhof T, Stattaus J, Jentzen W, Debatin JE, Bockisch A.** Focal tracer uptake: A potential artifact in contrast-enhanced dual modality PET/CT scans. *J Nucl Med* 2002;43:1339-42.
 62. **Cohade C, Osman M, Nakamoto Y, Marshall LT, Fishman EK, Wahl RL.** Initial experience with oral contrast in PET/CT: phantom and clinical studies. *J Nucl Med* 2003;44:412-6.
 63. **Antoch G, Freudenberg IS, Stattaus J, Jentzen W, Mueller SP, Debatin JE, Bockisch A.** Whole-body positron emission tomography-CT: optimized CT using oral and IV contrast materials. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179:1555-60.
 64. **Dizendorf EV, Treyer V, Von Schulthess GK, Hany TE.** Application of oral contrast media in coregistered positron emission tomography-CT. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179:477-81.
 65. **Dizendorf EV, Hany TE, Buck A, von Schulthess GK, Burger C.** Cause and magnitude of the errors induced by oral contrast agent in CT-based attenuation correction of PET emission studies. *J Nucl Med* 2003;44:73-8.
 66. **Heiba SI, Luo J, Sadek S, Macalental E, Cacavio A, Rosen G, Abdel-Dayem HA.** Attenuation-correction induced artifact in F-18 FDG PET Imaging following total knee replacement. *Clin Positron Imaging* 2003;3:237-9.
 67. **Goernes GW, Hany TE, Kamel E, von Schulthess GK, Buck A.** Head and neck imaging with PET and PET-CT: artefacts from dental metallic implants. *Eur J Nucl Med* 2002;29:367-70.
 68. **Kamel EM, Burger C, Buck A, von Schulthess GM, Goernes GM.** Impact of metallic dental implants on CT-based attenuation correction in a combined PET/CT scanner. *Eur Radiol* 2003;13:724-8.
 69. **Goernes GW, Ziegler SI, Burger C, Berthold T, von Schulthess GK, Buck A.** Artifacts at PET and PET/CT caused by metallic hip prosthetic material. *Radiology* 2003;226:577-84.
 70. **Brahme A.** Biologically optimized 3-dimensional in vivo predictive assay-based radiation therapy using positron emission tomography-computerized tomography imaging. *Acta Oncol* 2003;42:123-36.