

Utilidad de la tomografía por emisión de positrones (PET) en el cáncer pulmonar

Nora E. Kerik,* Erick Alexanderson-Rosas,** Salomón Feron-Schwaycer,*** O. Leonel Ruíz-Ramírez,***
Fred Alonso-López***

Resumen

El cáncer de pulmón es una de las principales causas de mortalidad en el mundo. Actualmente representa 25% de la mortalidad de todas las muertes por cáncer y su incidencia se encuentra en aumento.

La mayoría de los cánceres pulmonares se detectan inicialmente en radiografías de tórax pero las características de las lesiones benignas son similares a las malignas. La tomografía computada (TC) es el estudio más frecuentemente utilizado para recabar información anatómica y morfológica acerca de las lesiones, pero es limitado para distinguir entre las lesiones malignas y benignas. La tomografía por emisión de positrones (PET) con fluorodeoxiglucosa (FDG) provee imágenes con información metabólica y fisiológica que caracteriza a las lesiones que son indeterminadas en TC y se utiliza en la clínica para diferenciar alteraciones pulmonares focales malignas de las benignas, así como, estadificar metástasis mediastinales y extratorácicas e identificar su recurrencia, haciéndolo el estudio de elección para la estrategia terapéutica.

Palabras clave: *cáncer, diagnóstico, estadificación, fluorodeoxiglucosa, PET, medicina nuclear.*

El cáncer de pulmón es una de las causas principales de muerte en el sexo masculino, y constituye la primera causa de muerte por cáncer en los Estados Unidos. La incidencia anual de carcinoma broncogénico excede de 180,000 con un índice de mortalidad de 85% a cinco años, y éste no se ha modificado en las últimas décadas a pesar de los protocolos de tratamiento agresivo.^{1,2} La frecuencia se encuentra en aumento y actualmente el índice de mortalidad en el sexo femenino sobrepasa al cáncer de mama.³ Comprende 25% de mortalidad de todas las muertes por cáncer. La incidencia de cáncer pulmonar se atribuye a la prevalencia del tabaquismo tanto en hombres

Summary

Lung carcinoma is one of the leading causes of death from cancer in all parts of the world. The frequency of this tumor is increasing; at present, accounts for approximately 25% of all cancer deaths. The majority of lung cancers are initially detected on chest radiographs, but many benign lesions have radiologic characteristics similar to malignant lesions. Computed tomography (CT) is most frequently used to provide additional anatomic and morphologic information on lesions, but it is limited in distinguishing between benign and malignant abnormalities.

Fluorodeoxyglucose-Positron emission tomography (PET-FDG) imaging provides physiologic and metabolic information that characterizes lesions indeterminate by CT, is used clinically to differentiate benign from malignant focal pulmonary abnormalities, to stage mediastinal and extrathoracic metastases, and to identify recurrence. It is the gold standard that defines the therapeutic strategy.

Key words: *Cancer, diagnosis, fluorodeoxyglucose, PET, nuclear medicine, staging.*

como en mujeres, el tipo y cantidad de cigarros, edad de inicio, duración de la exposición al cigarro, etc. Dentro de los factores de riesgo también se encuentran la predisposición genética y antecedentes personales de enfermedades neoplásicas. Los estudios convencionales de imagen como las radiografías simples y los estudios con mayor resolución como la tomografía computada (TC), proveen información anatómica y morfológica, pero no pueden caracterizar con exactitud si estas anomalías son benignas o malignas. Para el diagnóstico se requiere citología del esputo y biopsia. Más del 50% de las lesiones radiográficas reseñadas por toracoscopia son benignas.⁴

* Jefa de la Unidad PET-Ciclotrón UNAM.

** Responsable del área cardiológico PET-Ciclotrón UNAM.

*** Unidad Pet-Ciclotrón UNAM.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dra. Nora E. Kerik, Unidad PET-CICLOTRON UNAM, Facultad de Medicina, Nuevo Edificio de Investigación, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior S/N, Ciudad Universitaria, CP 04510 México, D.F., Tel: 56232299, correo electrónico.: pet@correo.unam.mx

Los nódulos pulmonares se han evaluado tradicionalmente con radiografías simples, TC y recientemente con resonancia magnética (RM). Algunos parámetros radiográficos como las calcificaciones y los márgenes definidos hacen más probable el carácter benigno del nódulo, mientras que los márgenes irregulares, el tamaño y la ausencia de calcificación aumentan la sospecha de un proceso maligno. Las lesiones radiográficas que no muestran cambios a lo largo de dos años, implican una lesión benigna.

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud es aceptada ampliamente.⁵ Para fines prácticos de diagnóstico y tratamiento podemos dividir al cáncer pulmonar en cáncer de células pequeñas y no pequeñas (CPCNP), porque difieren en forma importante. El carcinoma de células pequeñas se encuentra generalmente diseminado en forma sistémica al tiempo del diagnóstico y forma parte del 17% al 29% de todos los cánceres pulmonares.

El carcinoma de células escamosas fue en una época el de mayor prevalencia en Estados Unidos, en la actualidad se calcula que representa el 30% de cáncer de pulmón. Tiene un crecimiento lento, requiere de 3-4 años antes de que el tumor sea detectado como carcinoma *in-situ*.

El adenocarcinoma es hoy en día el tumor de pulmón más frecuente en Norteamérica, con incidencia de 40% de todos los tumores de pulmón. La mayoría de los adenocarcinomas son periféricos en su origen.

El carcinoma bronquioloalveolar difiere de los otros subtipos de adenocarcinoma porque se presenta en tres diferentes formas: a) nódulo solitario periférico, b) enfermedad multifocal, c) una forma neumónica rápidamente progresiva, la cual se disemina de lóbulo en lóbulo afectando los campos pulmonares. El carcinoma de células gigantes es el tipo menos común de CPCNP, y comprende 15% del cáncer pulmonar. En el manejo de cáncer de pulmón se ha aceptado y utilizado mundialmente la clasificación de estadios por su extensión anatómica del tumor pulmonar primario (T), nódulos linfáticos regionales (N), y metástasis (M). La estadificación TNM incluye la valoración clínica, quirúrgica y patológica. El índice de dos años de supervivencia correlaciona en forma importante con el estadio de la enfermedad. Por ejemplo, el índice de supervivencia a cinco años en pacientes con estadio I de la enfermedad es de 60%-80%, estadio II 25-50%, estadio IIIa 10-40%, estadio IIIb es de menos del 5% y estadio IV es de menos de 5%. Los sitios más frecuentes para enfermedad metastásica en el CPCNP son: huesos, hígado, glándulas suprarrenales y cerebro.⁶

Tomografía por emisión de positrones (PET)

En cuanto al PET, el principio básico es simple: un trazador de PET es administrado al paciente y éste, toma parte de los procesos fisiológicos. Primero, el trazador es distribuido

en el cuerpo por el sistema vascular. Si no es estrictamente un trazador intravascular, cierta cantidad es extraída al tejido durante su paso por los capilares. Dependiendo de la molécula del trazador, puede sufrir transformaciones metabólicas o puede ser dirigido directamente a sitios de unión y eventualmente es eliminado del sistema. Las vidas medias tan pequeñas hacen posible la administración de actividades lo suficientemente altas para obtener un estudio de calidad, siendo ésta a la vez una carga de radiación aceptablemente baja para el paciente. Sólo ciertos trazadores, como por ejemplo la fluorodeoxiglucosa (18-F) (FDG) (vida media 110 minutos) alcanzan concentraciones relativamente estables. La cámara del PET detecta continuamente señales del trazador por lo que el resultado del PET es la concentración total (relativa) del trazador en cada pixel de imagen promediado por el tiempo de adquisición. El tiempo necesario para la adquisición depende del comportamiento cinético de cada trazador y de la vida media del radionúclido utilizado. El FDG por ejemplo, necesita un periodo mínimo de espera de 40 minutos entre la inyección de éste y la adquisición de imágenes con el PET.

Los positrones (18-F) deben ser producidos en un acelerador de partículas o ciclotrón donde un isótopo determinado es bombardeado con un haz de protones. En el PET se utilizan isótopos emisores de positrones para marcar compuestos biológicos con el objetivo de estudiar las funciones fisiológicas y metabólicas. El positrón es una partícula similar al electrón cargada positivamente, emitido desde el núcleo. Cuando un positrón es emitido choca con un electrón en una reacción de aniquilación de positrones, liberándose la energía electromagnética en forma de dos rayos gamma con energía de 511 keV emitidos en un ángulo de 180° en sentido opuesto. Estos rayos son captados por los múltiples detectores de la cámara PET.^{7,8} El radionúclido más comúnmente utilizado es 18 F, el cual se utiliza para la producción de (18-F)-2-deoxy-2-fluoro-D-glucosa, o 18 FDG, sin embargo existen otros importantes marcadores biomoleculares tales como carbono (11 C), oxígeno (15 O), y nitrógeno (13 N).⁹

El método de PET es una técnica esencialmente volumétrica. La información es adquirida simultáneamente en todo el campo visual de la cámara y es representado como una pila de imágenes de cortes transaxiales adyacentes.

El estudio se debe realizar con un mínimo de cuatro horas de ayuno para evitar la inhibición competitiva de FDG con la glucosa sérica, y al mismo tiempo disminuir la acumulación miocárdica mejorando la sensibilidad para la detección de masas mediastinales.¹⁰

La capacidad de las imágenes de PET con 18F-2-fluoro-2-deoxyglucosa (FDG) de explotar las diferencias bioquímicas entre tejido normal y neoplásico ha llevado a un uso rutinario para caracterizar las lesiones que son

indeterminadas por modalidades de imagen convencionales y para determinar los estadios de la enfermedad. El aumento de metabolismo celular en las células neoplásicas se debe a varios factores: aumento de la expresión de los mensajeros de ácidos ribonucleicos transportadores de glucosa, niveles elevados de proteínas Glut 1 y Glut 3 transportadoras de glucosa, niveles elevados de hexoquinasa y glucosa-6-fosfatasa. Este proceso conlleva que la FDG-6-fosfatasa sea atrapada dentro de la célula tumoral, lo que provee las bases para los estudios de PET en cáncer.

Utilidad del PET en cáncer pulmonar

Nódulos pulmonares solitarios o anormalidades pulmonares focales

Los nódulos pulmonares solitarios usualmente se identifican en radiografías simples de tórax de rutina que regularmente se obtienen como parte de las evaluaciones preoperatorias o de una consulta médica aislada. La utilidad del PET con FDG para caracterizar nódulos pulmonares y opacidades como benignos o malignos ha sido demostrada en múltiples estudios, obteniendo una alta sensibilidad y especificidad.¹¹⁻¹³

Duhaylongsod et al., reevaluó la utilidad del PET-FDG para caracterizar nódulos pulmonares y opacidades donde los límites de sensibilidad y especificidad oscilaban entre 82%-100% y 75%-100% respectivamente. La sensibilidad media de ocho estudios fue de 96%.

Esta alta sensibilidad que se observa con PET nos sugiere que debe ser utilizado como la modalidad de imagenología de elección, después de la visualización de un nódulo solitario pulmonar en la radiografía simple de tórax.

La sensibilidad del PET se ve disminuida frente a numerosos procesos patológicos hipermetabólicos que pueden afectar el pulmón, entre ellas enfermedades granulomatosas como la histoplasmosis, la aspergilosis, la tuberculosis, el schwannoma, el mesotelioma, la criptococosis, y algunos estados de fibrosis, sin embargo, la gran mayoría de los procesos inflamatorios agudos o crónicos, así como las infecciones pulmonares agudas no acumulan FDG de manera significativa, por esta razón la especificidad del PET en la evaluación de alteraciones pulmonares focales permanece elevada. Se han reportado falsos positivos en carcinoma pulmonar primario y cáncer bronquiolo-alveolar.^{13,15} El PET es particularmente útil para la estadificación del CPCNP. Se han realizado comparaciones con tomografía computada (TC) en 6 estudios, y en todos se encontró mayor exactitud con el PET que con TC, con sensibilidad superior de 78% contra 58%, y especificidad igual o superior en cinco de seis estudios (93% versus 81%).

Los efectos fueron un beneficio en la estadificación de CPCNP antes de la decisión de someter al paciente a cirugía. Por esto, se ha sugerido al PET como una estrategia inicial futura en la sospecha de CPCNP por telerradiografía de tórax y citología.¹⁶

Estadificación de nódulos mediastinales

La estadificación del mediastino es esencial para el manejo de los pacientes con cáncer pulmonar, siendo además el sitio más común de asiento de metástasis. La resección quirúrgica es el tratamiento de elección para estadios tempranos de CPCNP. Debido a su rápida diseminación, el CPCNP es comúnmente tratado con quimioterapia o radioterapia aunque en pacientes con nódulos mediastinales ipsilaterales positivos (N2) son considerados potencialmente resecables por vía quirúrgica. Si existen metástasis a nódulos mediastinales contralaterales (N3), la cirugía generalmente no está indicada. La TC y la RM, tienen limitaciones substanciales para la estadificación de metástasis a nódulos linfáticos mediastinales. El único criterio de imagen para éstos dos métodos es el morfológico, esto es, la forma y el aspecto de los nódulos linfáticos, sin embargo, existen nódulos linfáticos de forma y tamaño normal que se ha demostrado ser metastásicos por patología, eso sin tomar en cuenta que el cambio de la forma y el tamaño de los linfonodos puede deberse también a hiperplasia reactiva o a otras condiciones benignas. Webb & cols. y McLoud & cols. reportaron sensibilidad de 52% y 48%; especificidad de 69% y 64% para TC y RM respectivamente.^{17,18} Es por eso, que se ha demostrado en numerosos estudios una superioridad significativa del PET-FDG en comparación a la TC para detectar nódulos mediastinales malignos, con sensibilidad, especificidad y exactitud que varía entre 66%-100%, 81%-100% y 80%-100% respectivamente.¹⁹⁻²⁹ Para estadios de enfermedad N2 y N3, la sensibilidad para PET-FDG fue de 89% contra 57% para la TC.³⁰

Estadificación de metástasis extratorácicas

A pesar del tratamiento quirúrgico radical o potencialmente curable del CPCNP, la supervivencia a cinco años permanece entre 20% y 40%. Una de las principales razones de este mal pronóstico, es la presencia de metástasis extratorácicas no detectadas que subestiman el estadio del tumor. Los sitios más comunes de metástasis distantes son hígado, glándulas suprarrenales, hueso y cerebro. Aunque la incidencia de enfermedad metastásica en el CPCNP permanece elevada, no se realizan detecciones rutinarias con TC, RM o gammagrafía ósea, debido a que estos estudios tienen sensibilidad baja. El PET-FDG de cuerpo completo es una herramienta promisorio para la detección de metástasis

distantes. Weder & cols. demostraron que el PET-FDG de cuerpo completo es una modalidad de imagen con alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de metástasis extratorácicas no sospechadas.³¹ Otros estudios como el de Lewis y cols.,³² demostraron que el PET-FDG de cuerpo completo evitó la cirugía en el 18% de los pacientes con CPCNP.³³

Detección de recurrencia tumoral

En cuanto al uso del PET-FDG posterior al tratamiento, es útil para distinguir entre la fibrosis y la persistencia o recurrencia del carcinoma cuando se observan anormalidades en la tele de tórax.

En un estudio prospectivo de pacientes con cáncer pulmonar, el estudio de PET-FDG fue realizado antes de la radioterapia en 20 pacientes, y antes y después de la radioterapia en 12 pacientes. Usando un seguimiento a largo plazo, cuatro pacientes quienes tuvieron respuesta completa en el PET-FDG, sólo presentaron remisión local de la enfermedad. Ocho pacientes tuvieron una respuesta nula o parcial a la captación del FDG y 4 de los 8 pacientes tuvieron seguimiento 11-24 meses después de la terapia. Patz y cols., estudiaron 43 pacientes en los cuales el PET-FDG fue realizado entre 4 y 182 meses después del diagnóstico y tratamiento iniciales de carcinoma broncogénico. Del total de pacientes, 35 tuvieron recurrencia de la enfermedad o persistencia tumoral, documentado por patología en 25 pacientes y progresión clínico-radiológica en 10 pacientes. El índice de captación estándar para el metabolismo de la glucosa (SUR) medio en pacientes que tuvieron fibrosis después de la terapia fue 1.6 (margen 0.6-2.4). Usando un valor SUR de > 2.5 para indicar malignidad, el PET-FDG tuvo sensibilidad de 97% y especificidad de 100% para la detección o persistencia de enfermedad recurrente. En otro estudio de 39 lesiones en 38 pacientes estudiados por PET-FDG después del tratamiento, se encontró sensibilidad de 100% y especificidad de 62%.

Como conclusiones, se puede definir al PET-FDG como el estudio de imagenología de elección para la detección, estadificación y valoración de la persistencia o recurrencia del cáncer pulmonar, así como el más útil para determinar el criterio terapéutico de estos pacientes. Este estudio ya se encuentra disponible en nuestro país en el edificio de investigación unidad PET-CICLOTRÓN, Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Referencias

- Silverman DH, Hoh CK, Seltzer MA, Schlegers C, Cuan GS, Gambhir SS, Zheng L, Czemin J, Phelps ME. Evaluating tumor biology and oncological disease with positron-emission tomography. *Semin Radiat Oncol* 1998 Jul 8;3:183-196.
- Coleman E. PET in lung cancer. *J Nucl Med*. 1999;40:814-820.
- Stelner H, Kacel G. Tumors of the chest. En: *Clinical positron emission tomography*. Von Schultess GK. Lippincott Williams Wilkins Philadelphia, 2000, PP177-185.
- Mack MJ, Hazelrigg SR, Landreneau RJ, Acuff TE. Thoracoscopy for the diagnosis of the indeterminate solitary pulmonary nodule. *Ann Thorac Surg*. 1993;56:825-832.
- Ettinger DS, Kris MG, Livingston RB, Ginsberg RS, Sugarbaker DJ, Cox JD. Non-small cell lung cancer practice guidelines. *Oncology* 1996;supp.
- Ginsberg RS, Vokes E, Raben A. Non-small cell cancer of the lung. En: *Cancer principles and practice of oncology*. De Vita VT. Hellman S. Rosenberg SA (Eds.) Lippincott-Raven. Philadelphia, 1997, Pp 858-911.
- Sorenson JA, Phelps ME. Nuclear medicine tomography: Systems and devices. En: *Physics in nuclear medicine*. 2nd Ed. Philadelphia. W.B. Saunders Co., 1987, p. 434-435.
- Thrall JH, Zlissman HA. Nuclear medicine. Mosby-Year book. USA. 1995.
- Marti-Climent J, Penvecas I, Calvo R, Gimenez M, Gamez C, Richter J. Use of cyclotron in the production of positron emitting radionuclides. *Rev Esp Med Nucl* 1999;4:261-367.
- Lindholm P, Minn H, Leskinen-Kallio S, Bergman J, Ruotsalainen U, Joensuu H. Influence of the blood glucose concentration on FDG uptake in cancer: a PET study. *J Nucl Med*. 1993;34:1-6.
- Lowe VJ, Hoffman JM, DeLong DM, Patz EF, Coleman RE. Semiquantitative and visual analysis of PET-FDG images in pulmonary abnormalities. *J Nucl Med* 1994;35(11):1771-1776.
- Patz EF, Lowe VJ, Hoffman JM, Paine SS, Burrows P, Coleman RE, Goodman PC. Focal pulmonary abnormalities: evaluation with F-18. fluorodeoxyglucose PET scanning. *Radiology* 1993;188(2):487-490.
- Wahl RL, Quint LE, Greenough RL, Meyer GR, White RI, Orringer MB. Staging of mediastinal non-small cell lung cancer with PET-FDG, CT, and fusion images: preliminary prospective evaluation. *Radiology* 1994;191(2):371-377.
- Erasmus JJ, McAdams HP, Patz EF, Coleman RE, Ahuja V, Goodman PC. Evaluation of primary pulmonary carcinoid tumors using FDG PET. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170(5):1369-373.
- Higashi K, Ueda Y, Seki H, Yuasa K, Oguchi M, Noguchi T, Taniguchi M, Tonami H, Okimura T, Yamamoto I. Fluorine-18-FDG PET imaging is negative in bronchioloalveolar lung carcinoma. *J Nucl Med* 1998;39(6):1016-1020.
- Dwamena BA, Fendrick AM, Wahl RL. Should PET-FDG replace CT or be used Complementary to CT in the mediastinal staging of NSCLC: Clinical and economic considerations. *Radiology* 1998;209(P):290.
- Webb WR, Gatsonis C, Zerhouni EA, Heelan RT, Glazer GM, Francis IR, McNeil BJ. CT and MR imaging in staging non-small cell bronchogenic carcinoma: report of the Radiologic Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 1991;178(3):705-713.
- McLoud TC, Bourgouin PM, Greenberg RW, Kosiuk JP, Templeton PA, Shepard JA, Moore EH, Wain JC, Mathisen DJ, Grillo HG. Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 1992;182(2):319-323.
- Beriangieri SU, Scott AM, Knight S. Mediastinal lymph node staging in non-small-cell lung carcinoma: comparison of 1 BF-FDG positron emission tomography with surgical pathology (abstract). *Eur J Nucl Med*. 1994;21:625.
- Buchpiguel CA, Tse K, Alavi A. Use of quantitative value FDG-PET whole-body imaging in staging lung cancer: a comparison with CT (abstract). *Eur J Nucl Med*. 1994;21:615.
- Grimmel S, Starck M, Henrich M. Diagnostic value of 18-FDG-PET in patients with lung cancer and lymph node metastases (abstract). *Eur J Nucl Med*. 1993;20:819.
- Patz EF, Lowe VJ, Goodman PC, Hemdon J. Thoracic nodal staging with PET imaging with 18FDG in patients with bronchogenic carcinoma. *Chest* 1995;108(6):1617-1621.
- Scott WJ, Schwabe JL, Gupta NC, Dewan NA, Reeb SD, Sugimoto JT. Positron emission tomography of lung tumors and mediastinal lymph nodes using [18F]fluorodeoxyglucose. The Members of the PET-Lung Tumor Study Group. *Ann Thorac Surg* 1994;58(3):698-703.
- Sasaki M, Ichiya Y-Kuwabara Y. The usefulness of FDG-PET for the detection of mediastinal lymph node metastases in patients with non-small-cell lung cancer: a comparative study with x-ray CT (abstract). *Eur J Nucl Med*. 1994;21:1895.
- Valk PE, Pounds TR, Hopkins DM, Haseman MK, Hofer GA, Grelss HB, Myers RW, Lutrin CL. Staging non-small cell lung cancer by whole-body positron emission tomographic imaging. *Ann Thorac Surg* 1995;60(6):1573-1581.
- Sazon DA, Santiago SM, Soo Hoo GW, Khonsary A, Brown C, Mandelkern M, Bland W, Williams AJ. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the detection and staging of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(1):417-421.
- Sasaki M, Ichiya Y-Kuwabara Y. The usefulness of FDG-PET for the detection of mediastinal lymph node metastases in patients with non-small-cell lung cancer: a comparative study with x-ray computed tomography. *Eur J Nucl Med*. 1996;23:741-747.

28. **Bury TH, Paulus P, Benoit TH.** Positron emission tomography *versus* computed tomography in the staging of mediastinal non-small-cell lung cancer (abstract). *Eur J Nucl Med.* 1995;22:946.
29. **Madar I, Hoh G, Figlin RA.** Cost-effective staging of non-small-cell lung carcinoma by whole-body PET FDG imaging (abstract). *J Nucl Med.* 1995;36:57P.
30. **Chin R, Ward R, Keyes JW, Choplin RH, Reed JC, Wallenhaupt S, Hudspeth AS, Haponik EF.** Mediastinal staging of non-small-cell lung cancer with positron emission tomography. *Am J Respir Care Med* 1995;152(6):2090-2096.
31. **Steinert HG, Hauser M, Allemann F, Engel H, Berthold T, von Schulthess GK, Weder W.** Nonsmall cell lung cancer: nodal staging with FDG PET versus CT with correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 1997;202(2):441-446.
32. **Weder W, Schmid RA, Bruchhaus H, Hillinger S, von Schulthess GK, Steinert HG.** Detection of extrathoracic metastases by positron emission tomography in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1998;66(3):886-892.
33. **Lewis P, Griffin S, Marsden P, Gee T, Nunan T, Malsey M, Dussek J.** Whole-body 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in preoperative evaluation of lung cancer. *Lancet* 1994;344:8932-1265.