



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com


Revue de la Littérature

TEP/TDM multi-phase : revue de la littérature

*TEP/CT multi phase in oncology: A literature review*P. Lovinfosse^a, R. Hustinx^a, O.-F. Couturier^{b,c,*}^a Service de médecine nucléaire et imagerie oncologique, CHU de Liège, Liège, Belgique^b Inserm UMR_S 1232-TEAM 17 CRCINA, service de médecine nucléaire, université d'Angers, université de Polynésie française, institut de biologie en santé-IRIS, CHU d'Angers, France^c Centre hospitalier de Polynésie française, avenue Général-de-Gaulle, BP1640, 98716 Pirae, Polynésie française

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 11 février 2021

Accepté le 15 février 2021

Disponible sur Internet le 26 mars 2021

Mots clés :

FDG

TEP/TDM

Acquisition multiple

Dual time point

Keywords:

FDG

PET/CT

Multiple acquisition

Dual time point

R É S U M É

Cet article dresse une revue de la littérature des études ayant utilisé les acquisitions d'images TEP à des temps multiples ou plus tardifs, principalement avec du ¹⁸F-FDG, pour la caractérisation des cancers solides, leur bilan d'extension ou comme outil pronostique. Les performances de ces acquisitions multiphases TEP sont présentées par organe. Les références de cette revue de la littérature ont été recherchées avec Medline et Google Scholar. Seuls les articles en français et anglais ont été retenus.

© 2021 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

A B S T R A C T

This article reviews the literature of studies that have used multiple-time or later PET image acquisitions mainly with ¹⁸F-FDG, for the characterization of solid cancers, their staging or as a prognostic tool. The performances of these PET multiphase acquisitions are presented by organ. References from this literature review were searched using Medline and Google Scholar. Only articles in French and English were selected.

© 2021 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

La tomographie par émission de positons couplée à une tomodensitométrie (TEP/TDM) est reconnue comme un puissant outil dans la détection, le bilan d'extension et le suivi de lésions tumorales, en particulier grâce au 2-deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucose (¹⁸F-FDG) [1,2].

La majorité des cellules tumorales présentent un hypermétabolisme accru avec une importante consommation en glucose en relation avec une hyperexpression des transporteurs de glucose et à de plus hauts niveaux d'activité en hexokinase et fructokinase [3,4]. Le ¹⁸F-FDG pénètre les cellules tumorales via les transporteurs GLUT-1 où il est ensuite phosphorylé par une hexokinase

en ¹⁸F-FDG-6-phosphate, mécanisme empêchant sa sortie de la cellule et permettant ainsi la détection par la TEP [5]. Ce processus n'est néanmoins pas spécifique des cellules tumorales et survient également dans des cellules inflammatoires et infectieuses diminuant significativement la spécificité de la technique [6].

La glucose-6-phosphatase est une enzyme intracellulaire permettant la déphosphorylation du ¹⁸F-FDG-6-phosphate en ¹⁸F-FDG et qui est exprimée d'une manière plus ou moins importante en fonction des différents types cellulaires. Les tissus avec une haute activité glucose-6-phosphatase (foie, rate, ...) présentent un pic précoce suivi d'une décroissance de la rétention intracellulaire de ¹⁸F-FDG alors que la majorité des cellules tumorales présentent un haut taux de glycolyse et souvent une faible activité glucose-6-phosphatase, accumulant dès lors de manière continue le ¹⁸F-FDG [7–9]. Enfin, les cellules inflammatoires et infectieuses présenteraient une activité glucose-6-phosphatase plus importante que les cellules tumorales et donc une stabilité, voire une décroissance, du ¹⁸F-FDG intracellulaire au

* Auteur correspondant. Service de médecine nucléaire, Centre hospitalier de Polynésie française, avenue Général-de-Gaulle, BP1640, 98716 Pirae, Tahiti - Polynésie française.

Adresse e-mail : ocouturier70@me.com (O.-F. Couturier).

cours du temps [10]. Cette différence d'évolution de la rétention intracellulaire de ^{18}F -FDG entre les cellules néoplasiques et tissulaires normales ou inflammatoires-infectieuses est le fondement soutenant la recherche sur l'acquisition des images TEP à de multiples moments ou au moins plus tardivement (delayed ou dual-time-point (DTP)) et ce dans le but d'améliorer la spécificité de la technique pour l'identification des lésions tumorales [11,12]. La décroissance d'activité au sein des tissus avoisinants les lésions étudiées permet par ailleurs d'augmenter le contraste visuel pour détecter celles-ci.

Cet article dresse une revue de la littérature des études ayant utilisé les acquisitions d'images TEP à des temps multiples ou plus tardifs en pathologies oncologiques, principalement avec du ^{18}F -FDG, et non-oncologiques. Les références de cette revue de la littérature ont été recherchées avec MEDLINE et Google Scholar. Seuls les articles en français et anglais ont été retenus.

2. Études cliniques

Depuis la première publication évaluant l'intérêt de l'acquisition en DTP des images TEP par Hustinx et al. [11], beaucoup d'études ont été publiées sur le sujet pour de multiples localisations tumorales afin de juger de l'intérêt de cette technique en termes d'identification de tissus tumoraux et d'amélioration de la spécificité de la technique.

En plus de la comparaison entre la valeur des SUV (standard captation value) entre les deux temps d'acquisition d'images, l'index de rétention (retention index – RI) est la valeur de référence la plus souvent utilisée dans ces études, qui correspond à la différence entre les SUV des 2 temps d'acquisition divisée par le SUV de la 1^{ère} acquisition [13].

2.1. Cancers et nodules pulmonaires

L'exploration de nodules et de tumeurs pulmonaires a fait l'objet d'un grand nombre de publications à ce jour.

De nombreuses publications ont étudié la valeur de l'acquisition DTP de la TEP au ^{18}F -FDG pour établir le caractère malin de nodules pulmonaires [14–33]. Dans cette indication, trois méta-analyses parues entre 2012 et 2016 ont étudié les valeurs globales de l'acquisition DTP en comparaison à l'acquisition classique des TEP [34–36]. Dans la plus ancienne de ces méta-analyses qui comprenait 816 patients pour 890 nodules pulmonaires, Barger et al. ont montré des sensibilité et spécificité semblables à celles d'une méta-analyse préalable réalisée en acquisition TEP standard [34]. Ils concluaient en émettant un doute sur l'intérêt réel d'une telle acquisition dans cette indication en raison des chevauchements majeurs des valeurs des lésions bénignes et malignes et du manque de consensus de seuil décisionnel. Dans une méta-analyse incluant 415 patients et 430 nodules pulmonaires, Zhang et al. ont montré que les acquisitions standard et DTP présentaient les mêmes performances globales pour identifier les nodules malins, mais que la DTP avait une meilleure spécificité (73 % pour 59 % en acquisition standard) [35]. Dans une analyse de 13 articles incluant 962 patients, Zhao et al. ont montré que les acquisitions simple et double temps avaient les mêmes sensibilité et spécificité pour identifier les nodules malins [36]. Par la suite, Chen et al. ont montré dans une population de 149 patients atteints d'un nodule pulmonaire en région endémique de maladie granulomateuse, que l'acquisition DTP n'apportait pas d'amélioration sur le diagnostic de malignité aussi bien en analyse visuelle que quantitative [30]. Toujours en région endémique de maladie granulomateuse, Huang et al. ont en revanche montré dans une population de 50 patients que la SUVmax de l'acquisition tardive présentait une meilleure spécificité dans le diagnostic de malignité que la

SUVmax précoce (1 h) pour une sensibilité équivalente, et que le RI présentait de moins bonnes performances que les SUVmax précoce et tardive [31]. Toujours en région endémique de maladie granulomateuse, Chen et al. ont montré la supériorité de modèles d'apprentissage automatique utilisant les données de la texture des images DTP de la TEP au ^{18}F -FDG (AUC 0,91) par rapport à la SUVmax précoce et à l'interprétation visuelle, ceux-ci ayant une AUC de 0,77, et un RI qui présentait les moins bonnes performances avec une AUC de 0,56 [32]. Enfin, Pahk et al. ont montré qu'une acquisition DTP pouvait permettre de distinguer les métastases pulmonaires d'adénocarcinome par rapport à des adénocarcinomes pulmonaires primitifs [33]. De plus, les métastases pulmonaires d'un adénocarcinome colo-rectal présentaient un RI significativement différent de celui d'adénocarcinomes d'autres origines.

Plusieurs articles ont également étudié l'intérêt de la TEP au ^{18}F -FDG acquise en DTP pour établir le bilan d'extension ganglionnaire de cancer du poumon, avec des résultats discordants. Dans une étude réalisée dans une population de 155 patients, Uesaka et al. ont montré que l'utilisation de la DTP permettait d'augmenter les performances du bilan d'extension métastatique ganglionnaire et à distance [37]. En analyse par patient, le RI présentait d'excellentes performances pour établir le bilan d'extension ganglionnaire avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 98 %. Suga et al. ont étudié la valeur de la DTP (60–120 min) pour distinguer les ganglions médiastino-hilaires malins (134 ganglions métastatiques chez 67 patients) des bénins (62 ganglions avides en ^{18}F -FDG chez 61 patients) [38]. Ils ont montré que 85 % des ganglions métastatiques présentaient une augmentation significative de SUVmax au cours du temps pour 67 % des bénins, mais les SUVmax précoces, tardives et la différence de SUVmax étaient significativement plus grandes dans les lésions métastatiques. C'est la combinaison des SUVmax précoce et tardive qui donnait les meilleures performances pour distinguer les lésions bénignes et malignes avec une sensibilité de 88 % et une spécificité de 80,6 %, supérieures à la SUVmax précoce et à la différence de SUVmax prises isolément, mais avec environ 20 % des lésions bénignes non distinguables des lésions malignes. Au sein d'une population de 80 patients avec un NSCLC opéré, Li et al. n'ont pas montré de différence significative de RI (50–70 min et 120–150 min) entre les lésions bénignes et malignes [39]. Dans une série de 37 patientes, Yen et al. n'ont pas montré d'avantage de l'acquisition DTP (45–180 min) par rapport à l'acquisition TEP classique, celle-ci étant bien plus performante que le scanner avec injection de produit de contraste [40]. Dans une série de 83 patients atteints d'un cancer pulmonaire non à petites cellules, Nishiyama et al. ont montré que l'acquisition DTP (1–2 h) améliorait la spécificité et les performances de la TEP, bien que de manière non significative, pour l'identification des ganglions malins [41]. La combinaison de la SUVmax tardive et du RI donnait en effet une sensibilité de 62 % semblable à celle de la SUVmax tardive prise seule et une spécificité de 96 % (89 % pour les SUVmax précoce et tardive). Dans une série de 34 patients, Shinya et al. ont en revanche montré que c'est la SUVmax tardive isolée (120 min) qui donnait les meilleurs résultats pour identifier les ganglions métastatiques par rapport à la SUVmax précoce (60 min) et surtout au RI seul [42]. Dans une plus large série de 129 patients avec 560 sites ganglionnaires étudiés, Kasai et al. ont étudié la SUVmax précoce (1 h), tardive (2 h), le RI et les combinaisons entre eux pour montrer que les meilleures performances étaient obtenues avec la SUVmax précoce, qui avait une sensibilité de 78 % et une spécificité de 81 % [43]. Dans une étude portant sur 70 patients atteints d'un NSCLC, Kim et al. ont montré que la SUVmax précoce était plus performante que les paramètres issus de l'acquisition DTP pour prédire le statut N1 de la tumeur [44]. Dans une série de 47 patients atteints d'un NSCLC, Rogasch

et al. ont montré que ni les images retardées ni les paramètres de l'acquisition DTP n'amélioraient les performances de la TEP classique et de l'analyse visuelle pour le bilan d'extension ganglionnaire [45]. Pour conclure, dans une méta-analyse incluant 17 articles sur des tumeurs d'origines différentes (8 pulmonaires, 2 mammaires, 2 œsophagiennes, 1 thyroïdienne, 1 ORL, 1 colorectale, 1 lymphome et 1 divers cancers), Shen et al. ont conclu que les résultats ne soutiennent pas l'usage de l'acquisition DTP en routine clinique pour le diagnostic de ganglions métastatiques [46]. En effet, sur la base de l'analyse par patient, la DTP présentait une plus grande sensibilité que l'acquisition standard (74 % pour 68 %) pour détecter les ganglions métastatiques, mais une moins bonne spécificité (77 % pour 81 %), alors qu'elle n'apportait qu'une légère amélioration des performances sur la base d'une analyse par lésion (sensibilité de 82 % et 80 % respectivement, et spécificité de 88 % pour 82 %).

L'acquisition DTP a également été étudiée comme outil pronostique dans les NSCLC. Dans une série de 100 patients, Houseni et al. ont montré que le changement de SUVmax entre les temps précoce (60 min) et tardif (90 min) était significativement corrélé à la survie globale des patients [47]. Dans une série de 57 patients atteints d'un NSCLC de stade I traités par radiothérapie stéréotaxique, Satoh et al. ont montré que le RI (1 h–2 h) prédisait significativement le risque de récurrence à distance mais pas une récurrence locale ou loco-régionale, ni les différents types de survie (survie globale, liée au cancer et survie sans maladie) [48]. La SUVmax ne prédisait quant à elle aucun type de récurrence ni de survie. Dans une série de 284 patients atteints d'un NSCLC traités par chirurgie, Shimizu et al. ont montré que les SUVmax précoce et tardive et le RI étaient prédictifs de la survie sans récurrence, mais que seul le RI le restait en analyse multivariée [49]. Dans une série de 66 patients atteints de NSCLC de stade I-II opérés, Kim et al. ont montré que la SUVmax tardive (120 min) n'avait pas de plus-value par rapport à la SUVmax précoce (60 min) pour prédire la survie globale et la survie sans récurrence, et que la différence de SUVmax entre les deux temps n'étaient pas prédictive de ces survies [50]. Dans une population de 115 patients atteints d'un NSCLC de stade III-IV traités de manières diverses, Jin et al. ont montré que la différence de SUV entre les deux temps d'examen (1 h–2 h) prédisait de manière significative la survie sans progression, en analyses multivariées, alors que les SUVmax précoce et tardive et la différence de SUV prédisaient la survie globale, mais seulement en analyse univariée [51]. Enfin, Lafuente et al. ont montré que le RI (1–2 h.) mesuré sur la TEP au ^{18}F -FDG DTP 1 mois après un traitement par radiofréquence de métastases pulmonaires de néoplasies digestives prédisait le risque de récurrence locale [52].

2.2. Cancers mammaires

De nombreux articles ont été publiés concernant l'intérêt des examens réalisés en DTP dans l'exploration de cancers mammaires en TEP au ^{18}F -FDG. Les prémices de ces travaux datent de 1999 quand Boerner et al. ont publié un travail dont le but était de déterminer le délai optimal entre l'injection du traceur et l'acquisition des images sur une série de 29 patientes atteintes d'un cancer mammaire primitif d'un diamètre supérieur ou égal à 2 cm [53]. Ils ont ainsi démontré la supériorité des images réalisées à 180 min pour identifier les cancers du sein avec un taux de détection des lésions de 93 % comparé à 83 % pour les images à 90 min. Kumar et al. ont, par la suite, démontré dans une série de 54 patientes atteintes d'une néoplasie mammaire primitive (57 lésions) qu'il y avait une augmentation significative de la SUV entre la 63^e et la 101^e min pour les lésions néoplasiques (+12,6 % \pm 11,4 %), alors que cette valeur diminuait d'une manière générale pour les seins normaux controlatéraux (–15,8 % \pm 17 %) et les tissus inflammatoires (–10,2 \pm 16,5 %) [54]. Ils conclurent par le

fait qu'une variation de +3,75 % ou plus de la SUV. était hautement sensible (passant de 39 % en acquisition classique à 82 % en DTP) et hautement spécifique pour la différenciation des lésions inflammatoires et malignes. Dans une population de 49 patientes atteintes d'un cancer du sein dont la SUVmax au temps classique d'acquisition des images (60 min) était égale ou inférieure à 2,5, Zytoon et al. ont montré que 75,5 % des lésions présentaient une majoration ou une stabilité de la SUVmax au cours du temps (100–120 min), avec une augmentation moyenne de 25,5 % de cette valeur [55]. Dans une étude comparant l'acquisition DTP de la ^{18}F -FDG TEP réalisée en position ventrale avec l'IRM dans une population de 44 patientes avec 55 lésions mammaires (45 malignes et 10 bénignes), Imbriaco et al. ont montré que les lésions malignes présentaient une augmentation de la captation du ^{18}F -FDG au cours du temps alors qu'elle diminuait dans les tumeurs bénignes et que l'acquisition DTP était plus performante (sensibilité 80 %, spécificité 100 % et précision 84 %) que l'acquisition TEP classique (Ss 62 %, Sp 100 %, précision 69 %) pour identifier les lésions malignes [56]. Les mêmes conclusions étaient tirées par Caprio et al. dans une étude portant sur 59 patientes où la DTP (1 h–3 h) présentait une sensibilité de 81 %, une spécificité de 100 % et une précision de 85 %, pour des valeurs de 63 %, 100 % et 69 % respectivement pour l'acquisition standard [57]. L'acquisition DTP de la TEP au ^{18}F -FDG a également été étudiée dans le cadre du bilan d'une suspicion de récurrence d'une néoplasie mammaire. Dans une série de 89 patientes avec une lésion mammaire ^{18}F -FDG+ (52 patientes avec 64 lésions confirmées comme étant une récurrence et 37 patientes avec 38 lésions bénignes séquellaires à la chirurgie), Suga et al. ont montré que les lésions malignes présentaient une augmentation de la SUV entre la 1^{re} et la 2^e heures post-injection ($18,2 \pm 18,8$ %) alors qu'elle diminuait dans les lésions bénignes (–17,8 % \pm 21,3 %) [58]. Pour distinguer ces 2 groupes de lésions, la combinaison d'une SUVmax tardive supérieure à 2,5 et d'une différence de SUV positive entre les deux d'examen donnait les meilleures performances avec une sensibilité de 90,6 %, une spécificité de 81,5 % et une précision de 87,2 %. Dans une série de 100 patientes présentant une suspicion de récurrence d'un cancer du sein, Hildebrandt et al. ont étudié les performances de la TEP DTP au ^{18}F -FDG (1 h–3 h) en comparaison à la TDM réalisée avec injection de produit de contraste et la scintigraphie osseuse [59]. Alors que la TEP présentait les meilleurs résultats des 3 techniques, l'acquisition d'images tardives complémentaires n'améliorait pas les performances de l'acquisition classique à 60 min de l'injection du traceur. Enfin, dans une étude clinique de phase II portant sur 11 patientes, pour évaluer la réponse à un traitement par électro-chimiothérapie d'une récurrence cutanée d'une néoplasie mammaire, Matthiessen et al. ont réalisé des TEP avant et 3 semaines après le traitement et ont montré que des acquisitions à 60 et 180 min de l'injection du ^{18}F -FDG pourraient être un outil prometteur [60].

Plusieurs travaux ont étudié les performances de l'acquisition DTP pour identifier des caractéristiques histopathologiques des néoplasies mammaires. Tout en montrant également que l'acquisition DTP augmentait la sensibilité pour la détection des cancers mammaires dans des populations de 152 et 111 patientes atteintes d'une néoplasie mammaire, deux études ont de plus montré que la variation de SUV en DTP dépendait du type histologique, ce qui n'était pas le cas des SUV précoce et tardive prises séparément [61,62]. En effet, il existait une différence significative d'augmentation de la SUV entre les formes invasives et non invasives permettant d'augmenter la discrimination entre elles. Dans l'étude de Mavi et al., la différence de SUV entre les acquisitions précoce et tardive était de $8,3 \pm 11,5$ % dans les formes invasives, $3,4 \pm 13$ % dans les formes non-invasives et de $-10 \pm 10,8$ % pour le sein normal controlatéral [61]. Le travail de Zytoon et al. démontre, par ailleurs, que l'usage de l'acquisition DTP majore la sensibilité pour la détection des petites tumeurs et des cancers situés dans des seins denses [62]. Dans une série de 88 patientes atteintes d'un cancer du

sein, Basu et al. ont montré que les tumeurs triple-négatives, connues pour être plus agressives, présentaient des SUVmax précoce (63 min), tardive (101 min) et une différence entre les SUV des deux temps d'acquisition des images significativement plus importantes que les cancers non triple-négatifs [63]. Dans une population de 36 patientes atteintes d'un cancer du sein, Garcia Vicente et al. ont montré que le RI présentait une corrélation positive avec le statut en récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone et avec le Ki-67, contrairement aux SUV des deux temps d'acquisition [64]. La même équipe a montré que le RI n'était en revanche pas corrélé aux différents sous-types moléculaires définis sur la base de combinaisons des statuts ER, PR et HER2 et du Ki-67 dans une série de 151 patientes atteintes d'un cancer localement avancé du sein, au contraire des SUV précoce et tardive [65], et ensuite que l'acquisition DTP n'apportait pas de valeur supplémentaire à l'acquisition classique pour la détermination des caractéristiques biologiques [66]. Dans une série de 32 patientes atteintes d'un cancer du sein, Chang et al. ont montré que le RI (1 h–2 h) de la néoplasie primitive et des ganglions axillaires homolatéraux atteints était corrélé au statut HER2 mais pas au statut ER, PR, triple négatif ni au p53 [67]. Dans une population de 78 patientes, Ozen et al. ont montré une corrélation entre le RI et le statut PR uniquement (pas de corrélation avec la présence d'une invasion vasculaire ou périmurale, du statut ER et HER2, et le Ki67) [68]. Dans une population de 55 patientes, Moon et al. ont montré qu'un RI élevé était associé avec une expression HER2 élevée et avec une faible expression ER, au contraire des SUVmax et SUVmean [69]. Dans une population de 105 patientes, Kaida et al. ont montré que le RI (85–125 min) n'était corrélé qu'à la taille tumorale et à aucun autre des paramètres pathologiques étudiés (GLUT1, statuts ER, PR et HER2, mTOR et P70S6), alors que les SUVmax précoce et tardive étaient corrélées à la taille, GLUT1 et statut ER [70]. Enfin, récemment et dans une très large population de 1523 patientes atteintes d'une néoplasie mammaire (463 de type luminal A, 661 de type luminal B, 229 HER2+ et 157 triple-négatifs), Sasada et al. ont étudié si le RI (1 h–2 h) reflétait les caractéristiques malignes de la tumeur [71]. Ils ont ainsi montré que le RI était associé aux caractéristiques malignes de la tumeur (taille, grade, infiltration lymphovasculaire, HER2+, triple-négatif), mais uniquement quand la lésion présentait une SUVmax initiale supérieure à 1,4, et à différencier les sous-types moléculaires.

De multiples articles ont étudié les performances de l'acquisition DTP pour identifier la présence d'une atteinte ganglionnaire métastatique. Dans l'étude discutée ci-dessus portant sur 29 patients, Boerner et al. ont montré que les images réalisées après 180 min identifiaient toutes les patientes avec un envahissement ganglionnaire (18/18), alors que seulement 12/18 des patientes étaient identifiées après 90 min [53]. Dans la détection des ganglions axillaires métastatiques, dans une étude portant sur une série de 171 patientes, Choi et al. ont montré qu'une acquisition en DTP (1 h–3 h) n'augmente pas les performances globales de la TEP au ^{18}F -FDG pour identifier les adénopathies axillaires métastatiques [72]. Une étude, portant sur 38 patientes atteintes d'un cancer mammaire primitif ayant bénéficié de 2 séries d'acquisition d'images à 60 et 90 min après l'injection du ^{18}F -FDG, confirme que malgré la légère majoration de la SUV entre les deux examens, il n'y a pas de différence significative dans les performances diagnostiques, en raison notamment des faux positifs du temps tardif [73]. Dans une population de 75 patientes, Garcia-Vicente et al. n'ont pas montré d'avantage de l'analyse semi-quantitative de l'acquisition DTP des TEP au ^{18}F -FDG pour identifier les métastases ganglionnaires axillaires par rapport à l'analyse visuelle [74]. Dans une population de 78 patientes, Ozen et al. n'ont pas montré de corrélation significative entre le RI mesuré sur la néoplasie mammaire primitive et la présence d'une atteinte ganglionnaire métastatique au niveau axillaire, au contraire des SUVmax précoce et tardive [68]. Enfin, récemment, dans une population de 1523 patientes, Sasada et al. ont montré

que le RI de la néoplasie mammaire primitive (1 h–2 h) était corrélé à la présence d'une invasion métastatique ganglionnaire pour les lésions avec une SUVmax initiale supérieure ou égale à 1,4 [71].

2.3. Cancers de la tête et du cou

L'étude princeps de l'analyse DTP des images TEP a été réalisée par l'hôpital universitaire de Philadelphie et publiée en 1999 [11]. En réalisant des acquisitions TEP 70 min (47–112 min) et 98 min (77–142 min) après l'injection de ^{18}F -FDG dans une série de 21 patients atteints d'un cancer O.R.L., ils ont montré que le DTP permettait de différencier les tissus tumoraux des tissus normaux et inflammatoires, sur la base d'un étalon de référence anatomopathologique. En effet, la SUV tumorale se majorait de 12 % entre les deux acquisitions alors que celle des tissus sains et inflammatoires restait stable. Cette amélioration de la technique en termes de sensibilité et de spécificité nécessitait un intervalle de temps suffisant entre les deux acquisitions et les auteurs suggéraient un minimum de 30 min. En utilisant des images ^{18}F -FDG TEP espacées de 41 min en moyenne dans une population de 35 patients atteints de cancers O.R.L., Harirchian et al. ont montré que la majorité des lésions tumorales primitives et ganglionnaires secondaires étaient positives en DTP avec une augmentation moyenne de 35 % de la SUVmax [75]. Dans une population de 90 patients chez qui ils ont analysé 104 hyperfixations tonsillaires palatines, Pietrzak et al. ont montré que l'acquisition DTP permettait d'améliorer la sensibilité et la spécificité pour distinguer les activités physiologiques, inflammatoires et malignes [76]. Dans une série de 106 patients atteints d'une néoplasie O.R.L., Nakamura et al. ont montré que c'est la combinaison de la SUVmax tardive et de la différence de SUVmax entre les deux acquisitions réalisées à 60 min et 120 min qui donnait les meilleures valeurs de sensibilité (84 %) et de spécificité (90 %) pour identifier les adénopathies cervicales métastatiques [77]. Au contraire, dans une population de 84 patients atteints d'un carcinome nasopharyngé, Yen et al. ont montré que la réalisation d'images TEP 3 h après l'injection de ^{18}F -FDG n'améliorait pas les excellentes performances des images réalisées 40 min après l'injection pour la détection de la tumeur primitive et des adénopathies secondaires basi-cervicales [78]. Les résultats de cette dernière étude doivent toutefois être considérés sous la réserve de l'administration orale systématique de diazepam aux patients, dont l'effet d'inhibition de l'activité hexokinase commence 30 min après son administration et qui influence donc probablement plus la captation cellulaire du ^{18}F -FDG des images tardives que précoces, rendant inefficace la technique de double acquisition d'images [79]. Enfin, dans une série de 72 patients atteints d'un cancer O.R.L., Toda et al. ont montré que les paramètres volumiques de la TEP au ^{18}F -FDG (MTV et TLG) étaient également significativement différents en fonction du temps entre l'injection du traceur et l'acquisition des images, ce qui peut avoir une influence sur la délimitation métabolique des volumes à traiter par radiothérapie [80].

Plusieurs études ont, par ailleurs, montré la valeur pronostique d'une acquisition en DTP des images ^{18}F -FDG TEP pré-thérapeutiques dans les tumeurs de la sphère O.R.L. [81–84]. Dans une petite série de 12 patients, Sanghera et al. ont montré qu'une augmentation plus importante de la SUV tumorale était observée entre les deux temps d'examen (60 min et 120 min) chez les patients avec le moins bon pronostic de survie globale [81]. Dans une population de 66 patients, Abgral et al. ont montré que la SUVmax à 120 min de l'injection du ^{18}F -FDG était prédictive de la survie globale au contraire de la SUVmax après 60 min [82]. Le RI était quant à lui significativement prédictif de la survie sans événement en analyse multivariée. Dans une série de 52 patients

atteints d'une néoplasie de la langue, Yonezawa et al. ont montré que la différence de SUVmax entre les deux séries d'acquisition d'images (60 min et 120 min) était le seul paramètre, avec la présence d'une récurrence locale, significativement et indépendamment associé avec la survie des patients en analyses multivariées [83]. Récemment, dans une population de 42 patients atteints d'une néoplasie pharyngée traitée par radio-chimiothérapie, Kuwabara et al. ont montré que de multiples paramètres TEP issus des acquisitions précoces (60 min) et tardives (130 min) permettaient de prédire la survie sans progression, mais seule la TLG des images précoces restait significativement associée à la PFS en analyses multivariées [84].

2.4. Cancers digestifs

Dans une étude rétrospective reprenant 3131 TEP au ^{18}F -FDG dans le cadre d'un screening tumoral abdomino-pelvien (multiples organes), Naganawa et al. ont comparé les performances de l'acquisition DTP (60–150 min) à celles de la simple acquisition précoce et ont montré qu'une acquisition tardive permettait d'augmenter la sensibilité de détection de lésions tumorales de 44,8 % à 58,6 % avec une discrète perte de spécificité, passant de 97,4 % à 96,6 % [85].

L'exploration des néoplasies œsophagiennes par DTP ^{18}F -FDG TEP a fait l'objet de trois articles dont le but était d'identifier la néoplasie primitive et surtout d'établir le bilan d'extension tumoral ganglionnaire et à distance. Dans une série de 34 patients atteints d'une néoplasie œsophagienne, Hu et al. ont montré les meilleures performances de l'acquisition DTP (65 et 128 min) pour identifier les adénopathies loco-régionales métastatiques par rapport à l'acquisition précoce seule sur la base des résultats anatomopathologiques [86]. L'utilisation du RI (valeur seuil arbitraire de 10 %) donnait de meilleures sensibilité, spécificité, VPN et VPP (89 %, 92 %, 97 % et 73 % respectivement) que la SUVmax de la TEP précoce (valeur seuil arbitraire de 2,5) (76 %, 85 %, 93 % et 56 %, respectivement). Plus récemment, avec une population test de 35 patients vs 19 témoins, Park et al. ont également montré les meilleures performances des paramètres issus de l'acquisition DTP pour établir le bilan d'extension ganglionnaire (uniquement ganglions non calcifiés), sur la base d'un *gold-standard* anatomopathologique également [87]. Dans les paramètres TEP utilisés aux temps précoces, tardifs et DTP, un RImax de 6 % donnait les meilleurs résultats pour identifier les adénopathies loco-régionales métastatiques avec une AUC de 0,85 dans la population test et de 0,92 dans la population de validation (sensibilité 71 %, spécificité 99 %, précision 98 %), supérieurs à ceux de l'analyse visuelle (sensibilité 14 %, spécificité 99 %, précision 96 %). La néoplasie œsophagienne primitive présentait quant à elle également une augmentation significative de sa captation de ^{18}F -FDG avec le temps. Un troisième article montrait quant à lui des résultats plus mitigés pour l'intérêt de l'usage d'une acquisition DTP dans les néoplasies œsophagiennes [88]. En effet, dans une série de 26 patients, l'acquisition DTP n'améliorait pas la détection de la néoplasie primitive ni des adénopathies métastatiques loco-régionales mais permettait d'améliorer la sensibilité de détection des métastases à distance en comparaison à la SUVmax précoce (50 % et 17 %, respectivement), aux dépens d'une perte de spécificité (85 % au lieu de 100 %). Enfin, signalons de manière anecdotique, Shen et al. ont utilisé une acquisition DTP pour différencier une hernie hiatale d'une néoplasie médiastinale, œsophagienne [89].

Peu d'études ont exploré l'intérêt du DTP dans le bilan des néoplasies gastriques [90–92]. Dans une série de 74 patients, Cui et al. ont réalisé une seconde acquisition d'images 120 min après l'injection du ^{18}F -FDG lorsqu'un hypermétabolisme focal était observé au niveau de la paroi gastrique après 60 min et ont ainsi

montré que la SUVmax tardive, mais plus encore la différence de SUV entre les deux temps d'examen, permettaient de distinguer une pathologie bénigne d'une maligne [92]. Pour distinguer la malignité de l'hypermétabolisme gastrique, un RI supérieur à 13 % présentait une sensibilité de 87 %, une spécificité de 89 % et une AUC de 0,92. Sun et al. ont reporté l'intérêt d'une acquisition DTP ^{18}F -FDG TEP chez un patient de 73 ans avec douleurs abdominales supérieures et augmentation majeure du taux sérique d'alpha-foetoprotéine pour faire le diagnostic d'adénocarcinome hépatocite de l'estomac [91]. Kim et al. ont illustré les limites de la technique avec un patient aux antécédents de néoplasie gastrique présentant de multiples adénopathies sus- et sous-diaphragmatiques chez qui une acquisition DTP a été réalisée et qui montrait une majoration de la SUV pour toutes les lésions entre les deux temps d'acquisition, alors que le diagnostic final était une tuberculose [90]. Enfin, dans une série de 50 patients avec un hypermétabolisme focal duodénal (32 malins, 18 bénins), Sa et al. ont montré que les SUVmax précoce (60 min) et tardive (120 min) présentaient des performances similaires pour distinguer les lésions malignes, alors que la différence de SUV entre les deux temps d'examen donnait des résultats bien plus modestes [93].

Les performances de l'acquisition DTP des images TEP a fait l'objet de multiples articles dans l'exploration des tumeurs du pancréas depuis le début de l'usage de cette technique [13,94–104]. Dans une série de 47 patients présentant une suspicion de néoplasie du pancréas, Nakamoto et al. ont réalisé deux séries d'images ^{18}F -FDG TEP après 1 h et 2 h et une 3^e série d'images après 3 h pour 19 patients et ont ainsi montré une augmentation significative de la SUVmax pour la majorité des lésions néoplasiques (RI moyen + 12,36 %) et une décroissance significative pour la majorité des lésions bénignes (RI moyen – 7,05 %) [94]. La précision diagnostique était supérieure en combinant la SUVmax des images à 2 h avec le RI en comparaison à la SUVmax précoce isolément, avec des valeurs de 92 % et 83 %, respectivement. Les images réalisées 3 h après l'injection du traceur n'étaient généralement pas utiles. Dans une série de 18 patients atteints d'une tumeur intra-canaulaire du pancréas (13 malignes et 5 bénignes), Saito et al. ont montré que la SUVmax augmentait dans 92 % des lésions malignes (RI moyen de $19,6 \pm 17,8$) et dans 60 % des tumeurs bénignes (RI de $-2,6 \pm 12,9$) avec une différence significative entre les deux groupes [97]. Pour détecter les tumeurs malignes, la combinaison du RI à la SUVmax initiale faisait passer la spécificité de 88 % à 94 % tout en gardant une même sensibilité de 88 %. Dans une population de 31 patients atteints d'un cancer du pancréas, Okano et al. ont montré que la DTP avait un intérêt pour la détection des lésions de moins de 2 cm de grand axe, avec une sensibilité meilleure que la TDM et l'IRM [96]. Dans une série de 116 patients atteints d'une tumeur du pancréas, Kawada et al. ont montré les meilleures performances de l'acquisition DTP (1 h–2 h) pour identifier les cancers de petite taille en comparaison avec l'acquisition simple après 60 min [100]. Santhosh et al. ont montré au sein d'une population de 50 tumeurs du pancréas que le RI était significativement différent entre les tumeurs bénignes et malignes mais avec des performances moindres que les SUVmax précoces et tardives [98]. Jiang et al. ont exploré l'usage de la TEP ^{18}F -FDG en acquisition DTP dans une petite population de 5 patients atteints d'un carcinome colloïde du pancréas [103]. Récemment, Leroy-Freschini et al. ont étudié la TEP au ^{18}F -FDOPA en acquisition double-phase (5 min et environ 25 min plus tard) dans une série de 24 patients atteints d'un insulinome confirmé histologiquement montrant que 84 % des insulinomes étaient détectés par la technique alors que seulement 19 % par l'acquisition précoce [104]. Bien que de manière non significative, les insulinomes bénins présentaient une décroissance de la captation de ^{18}F -FDOPA au cours du temps (moyennes des SUVmax de 6,3 et 5 respectivement aux temps précoces et tardifs ; $p = 0,05$), au contraire des variantes malignes dont la captation augmentaient

(moyennes des SUVmax 24,7 et 34,1 ; $p = 0,12$). Dans une population de 65 patients atteints d'un cancer du pancréas, Lyschik et al. ont montré que la TEP au ^{18}F -FDG en DTP (1 h–2 h) pouvait également être un outil pronostique [95]. En analyses multivariées, un RI supérieur à 10 % était associé à la survie globale, alors que les SUVmax précoce et tardive n'y étaient pas corrélées même en analyses univariées. Les meilleures performances pronostiques étaient obtenues en associant le stade tumoral avec un RI > 10 %. De même, dans une population de 40 patients atteints d'un cancer du pancréas, Xi et al. ont montré la valeur pronostique du RI qui, inférieur à 17 %, prédisait un meilleur pronostic mais était potentiellement influencé par la présence d'une pancréatite et d'un diabète [99]. Enfin, Santhosh et al. ont montré qu'un RI supérieur à 18,7 était le seul paramètre clinico-iconographique significativement corrélé à la survie dans une population de 31 cancers du pancréas [98].

La haute activité glucose-6-phosphatase du parenchyme hépatique sain rend l'acquisition DTP des images ^{18}F -FDG TEP d'autant plus pertinente dans les tumeurs hépatiques. Dans une population de 15 patients avec 33 lésions hépatiques néoplasiques primitives ou secondaires, Koyama et al. ont montré que les images réalisées 2 h après l'injection permettaient d'améliorer la détection visuelle d'un tiers des hépatocarcinomes (HCC) et de toutes les métastases [105]. Dans une population de 30 patients avec lésions néoplasiques primitives ou secondaires, Kuker et al. ont montré que des images réalisées à 120 min de l'injection du ^{18}F -FDG augmentaient les performances de l'analyse visuelle avec la détection de 5 nouvelles lésions hépatiques [106]. Dans une petite série de 12 patients atteints d'un HCC, Lin et al. ont montré que 56,3 % des lésions étaient détectées à l'acquisition réalisée 1 h après l'injection du traceur, alors que ce taux était amélioré à 62,5 % à 2 h et 3 h [107]. L'acquisition à 3 h donnait le meilleur rapport tumeur-bruit de fond, mais n'améliorait pas les performances par rapport à l'acquisition à 2 h. Au contraire, deux articles plus récents s'intéressant à de plus grandes populations de patients atteints d'un HCC (52 et 124 patients) ont montré que, malgré l'augmentation du ratio tumeur-bruit de fond, l'acquisition des images en deux temps n'améliorait pas les performances de détection tumorale [108,109]. Enfin, Kitapci et al. ont montré l'intérêt de l'acquisition DTP de la ^{18}F -FDG TEP pour faire le diagnostic d'hémangioendothéliome du foie chez un patient suspecté d'avoir une tumeur hépatique bénigne [110]. En effet, les lésions hépatiques ne présentaient pas d'hypermétabolisme à l'acquisition réalisée 60 min après l'injection alors qu'il était intense après 3 h. L'acquisition DTP des TEP dans le cadre des HCC n'a pas uniquement été étudié après l'injection de ^{18}F -FDG. Dans une population de 33 patients porteurs d'une tumeur hépatique de 1 à 3 cm, Huo et al. ont réalisé une TEP au ^{11}C -acétate en double-acquisition qui montrait une augmentation de la captation du traceur au cours du temps dans les lésions confirmées comme étant des HCC, au contraire des lésions bénignes telles que des hyperplasies nodulaires focales et hémangiomes [111,112].

Plusieurs articles ont étudié l'acquisition DTP de la ^{18}F -FDG TEP plus spécifiquement dans le cadre du bilan d'une suspicion de métastases hépatiques. Dans une population de 95 patients aux antécédents néoplasiques et présentant une suspicion de métastases hépatiques, Arena et al. ont montré que l'acquisition d'images tardives (2 h) permettait de mieux visualiser les lésions malignes et d'augmenter la sensibilité, en particulier quand les images TEP précoces (1 h) étaient négatives [113]. Dans une série de 34 patients avec 90 métastases prouvées histologiquement, Dirisamer et al. ont montré que la première série d'images (69 min) permettait la détection de 59 % des métastases, alors que la seconde (100 min) 90 % des lésions [114]. Dans une série de 39 patients atteints d'un cancer colo-rectal, Lee et al. ont montré que l'augmentation de la captation du traceur au sein des métastases hépatiques et de la diminution d'activité du foie sain

au cours du temps permettaient de majorer leur détection visuelle qui passait de 77 % sur les images précoces (67 min) à 87 % sur les images tardives (113 min) [115]. La SUVmax et le ratio tumeur-bruit de fond (TLR) tardifs donnaient les meilleurs taux de détection de 88 % et 92 % respectivement, alors que les différences de SUVmax et TLR entre les acquisitions précoces et tardives n'étaient pas performants. Dans une population de 151 patientes, Annovazzi et al. ont réalisé une acquisition TEP ^{18}F -FDG en DTP (1 h et 2 h) dans le cadre d'un bilan d'extension ou d'un nouveau bilan d'extension de néoplasie mammaire et ont montré que l'acquisition tardive permettait d'identifier plus de métastases hépatiques [116]. Bien que seulement 59,6 % des patientes avec métastases hépatiques étaient identifiées sur l'acquisition précoce, le plus grand taux de détection de métastases hépatiques sur les acquisitions tardives ne changeait la prise en charge que dans 15,8 % des patientes. Par contre, si l'atteinte néoplasique était exclusivement hépatique, cela influençait la prise en charge chez 28,6 % des patientes. Enfin, dans une population de 49 patients atteints d'un cancer colo-rectal avec métastases hépatiques, Mao et al. ont montré les corrélations entre le statut mutationnel KRAS de ces métastases et la SUVmax des acquisitions ^{18}F -FDG TEP précoces (60 min), tardives (120 min), la différence de SUVmax entre les deux acquisitions et le RI, en analyses multivariées [117].

Deux articles ont étudié les acquisitions DTP dans les pathologies des voies biliaires [118,119]. Dans une population de 32 patients avec suspicion d'une néoplasie de la vésicule biliaire, Nishiyama et al. ont montré que les lésions malignes présentaient une majoration de la captation du ^{18}F -FDG au cours du temps (62 min–146 min) avec une meilleure visualisation de la tumeur au temps tardif [118]. Un RI arbitraire de -8 permettait de distinguer les pathologies bénignes et malignes avec une précision de 84 %, la spécificité dépendant tout de même nettement de la présence d'une majoration de la CRP (0 % de spécificité en cas d'élévation de la CRP contre 80 % dans le groupe de patients sans syndrome inflammatoire). Dans une série de 39 patients avec suspicion de cholangiocarcinome extra-hépatique sur l'imagerie morphologique (US, TDM, IRM), Choi et al. ont montré que les SUVmax précoce et tardive (1 h et 2 h) étaient toutes deux significativement différentes entre les lésions bénignes et malignes, mais que les images tardives n'apportaient pas de plus-value diagnostique [119].

L'acquisition DTP a été étudiée dans les cancers colo-rectaux, bien que Toriihara et al. aient montré que la captation du ^{18}F -FDG augmentait souvent au cours du temps, entre les 50^e et 100^e min, dans plus de la moitié des zones du colon sain [120]. En réalisant des acquisitions TEP 60 min, 85 min et 124 min après l'injection de ^{18}F -FDG dans une population de 54 patients atteints d'un cancer colorectal, Miyake et al. ont montré que les 2 séries d'images plus tardives n'amélioraient pas le bilan d'extension de la maladie [121]. Dans une population de 47 patients atteints d'un cancer colo-rectal, Lee et al. ont montré que le RI (60–90 min) était plus élevé dans les tumeurs de stade T élevé (T3–T4), à haute activité GLUT-1 et dans une moindre mesure avec un p53 élevé, avec comme perspective l'usage comme outil pronostique [122]. Enfin, dans une population de 61 patients atteints d'un cancer rectal localement avancé traité par radio-chimiothérapie néoadjuvante, Yoon et al. ont montré que l'acquisition DTP des images post-thérapeutiques était un bon outil prédictif de la réponse thérapeutique au traitement néoadjuvant, avec de meilleures performances que la SUVmax des acquisitions classiques post-thérapeutiques et pré-thérapeutiques, ce dernier n'étant pas corrélé [123].

L'acquisition DTP a également été utilisée dans le cadre des tumeurs neuro-endocrines explorées par des traceurs radio-marqués au ^{68}Ga ciblant les récepteurs de la somatostatine. Dans une série de 54 patients avec une tumeur neuro-endocrine

suspectée ou avérée, Nakamoto et al. ont réalisé des acquisitions ^{68}Ga -DOTATOC TEP après 60 min et 90 min et ont montré qu'il y avait une augmentation faible mais significative de la captation du traceur par les métastases hépatiques, osseuses et péritonéales, mais sans amélioration du taux de détection, alors qu'il n'y avait pas de différence significative de captation pour les lésions du pancréas et de l'intestin [124]. Zanoni et al. ont utilisé l'acquisition en deux temps en ^{68}Ga -DOTANOC TEP pour confirmer la présence d'une récurrence ganglionnaire rétro-péritonéale « migrante » en imagerie conventionnelle d'une tumeur neuroendocrine [102].

2.5. Cancers urologiques

Dans une population de 31 patients, Onishi et al. ont étudié les relations entre le bilan d'extension et la prolifération cellulaire de carcinomes rénaux à cellules rénales et les paramètres de l'acquisition ^{18}F -FDG TEP DTP (1 h–2 h) [125]. Ils ont ainsi montré que le RI et la SUVmax tardive étaient plus faibles chez les patients de stade I-II et de grade 1 en comparaison aux autres patients, alors que ces valeurs étaient plus élevées chez les patients atteints de métastases en comparaison de ceux sans métastases. Le RI était significativement corrélé aux taux de Ki-67, MCM2 (minichromosome maintenance) et de topoisomérase II α , alors que les SUVmax précoce et tardive ne l'étaient qu'avec le Ki-67. Subramanyam et Palaniswamy ont utilisé l'acquisition DTP de la TEP au ^{18}F -FDG pour faire le diagnostic de tuberculose de localisation rénale bilatérale chez un patient immunodéprimé atteint d'un cancer du poumon [126].

Dans une population de 20 patients atteints d'une néoplasie prostatique à haut risque, Mortensen et al. ont étudié prospectivement les performances de l'acquisition DTP (1 h–3 h) ^{18}F -FDG TEP pour établir le bilan d'extension tumoral avant prostatectomie assistée par robot et curage ganglionnaire pelvien étendu et ont ainsi montré que la double acquisition d'images n'améliorait pas les faibles performances de la TEP au ^{18}F -FDG dans le bilan d'extension ganglionnaire [127]. En effet, 45 % des patients opérés présentaient des ganglions envahis sur la base anatomopathologique, alors qu'aucune de ces adénopathies n'était observée sur les images précoces et tardives. Ils ont, par ailleurs, montré que la captation du traceur augmentait avec le temps au sein de la néoplasie prostatique. Le PSMA (prostate specific membran antigen) marqué au ^{68}Ga est un radiotraceur de plus en plus utilisé dans les néoplasies prostatiques et, en particulier, pour identifier précocement une récurrence. Plusieurs études ont été réalisées pour estimer le temps idéal pour réaliser les images TEP après l'injection du traceur et/ou évaluer l'intérêt d'une double acquisition [128–137]. Dans une population de 35 patients atteints d'une néoplasie prostatique (12 bilans d'extension et 23 récurrences), Sahlman et al. ont montré que les lésions histologiquement prouvées néoplasiques présentaient une augmentation significative de la captation du PSMA au cours du temps (1 h–3 h), au contraire des lésions bénignes [132]. Dans une large série de 240 patients avec suspicion biologique de récurrence d'une néoplasie de la prostate, Schmuck et al. ont montré que le ratio tumoral-bruit de fond augmentait avec le temps (1 h–3 h), mais que la réalisation d'images tardives n'avait qu'un impact limité, 96,6 % de toutes les lésions étant déjà observées sur les images classiques [134]. Dans une série de 112 patients, Afshar-Oromieh et al. ont montré qu'une acquisition TEP 3 h après l'injection du PSMA permettait d'augmenter le contraste visuel des lésions néoplasiques confirmant ou infirmant des lésions suspectes, mais également d'en identifier quelques supplémentaires par rapport à l'acquisition à 1 h. [133]. Dans une étude portant sur l'acquisition d'une TEP/IRM réalisée au bilan d'extension initial chez 33 patients, Park et al. ont montré que la SUVmax des néoplasies prostatiques était signifi-

cativement plus élevée sur les images TEP réalisées 3 h. après l'injection du PSMA, mais que cette acquisition ne permettait d'identifier qu'un seul foyer néoplasique supplémentaire (atteinte prostatique bilatérale chez un patient, considérée unilatérale sur l'acquisition TEP précoce et l'IRM) par rapport aux images à 1 h. [138]. Plusieurs articles ont montré des résultats également intéressants relatifs à des acquisitions bien plus précoces que le délai classique des 60 min [128,135,136]. Uprimny et al. et Kabasakal et al. ont étudié des acquisitions TEP suivant de manière très précoce l'injection du traceur pour limiter l'activité urinaire vésicale [128,135] alors que Beheshti et al. ont montré dans une population de 50 patients que les images réalisées à 20 min de l'injection donnaient un même taux de détection des lésions néoplasiques que celles à 100 min, et ceci malgré une augmentation significative du ratio tumeur-bruit de fond des lésions prostatiques et ganglionnaires [136]. Signalons, toutefois, qu'il a été observé que certaines lésions confirmées néoplasiques ont présenté une diminution de captation au cours du temps, avec des profils d'évolution de la captation paradoxaux pour plusieurs lésions de mêmes patients, ce qui pourrait s'expliquer par des différences de caractéristiques biologiques et volumétriques [134,136,138]. Taneja et al. ont étudié les TEP/IRM réalisées en DTP (7 min–54 min) chez 35 patients (29 néoplasies, 6 lésions bénignes) et ont montré que la captation des lésions néoplasiques augmentait avec le temps alors qu'elle était stable dans les lésions bénignes [137]. Pour distinguer des lésions prostatiques malignes et bénignes, la SUVmax des images précoces et tardives avait une AUC de 0,83 et 0,94 respectivement, une AUC de 0,98 pour la différence de captation entre les deux temps d'examen, alors que la meilleure performance était attribuée à l'association entre la différence de captation entre les deux temps d'examen et le score PI-RADSv2 (Prostate Imaging Reporting and Data System version 2) de l'IRM avec une AUC de 0,99. Enfin, dans une série de 66 patients, Derlin et al. ont montré que la réalisation d'images tardives après diurèse forcée par injection de furosémide et hydratation orale permettait de diminuer l'activité urinaire vésicale et urétérale et d'ainsi augmenter l'évaluation du lit prostatique et des ganglions pelviens [130]. L'analyse ne permettait néanmoins pas de faire la part des choses entre le rôle joué par la diurèse forcée ou le délai plus long avant l'acquisition des images.

Peu d'articles ont étudié l'acquisition TEP DTP dans le cancer de la vessie. Dans une population de 29 patients ayant passé une TEP au ^{18}F -FDG dans le cadre d'un suivi d'une néoplasie vésicale invasive (22 patients sans chirurgie et 7 patients avec cystectomie), Harkirat et al. ont montré que des images tardives réalisées après l'administration de furosémide et une hydratation orale (150–180 min de l'injection du ^{18}F -FDG) permettaient une amélioration significative de la détection de récurrence vésicale et dans une moindre mesure de l'atteinte ganglionnaire pelvienne en comparaison aux images TEP classiques (60 min de l'injection du ^{18}F -FDG) et à la TDM [139]. Des résultats similaires avaient préalablement été montrés par Anjos et al. [140]. Dans une population de 51 patients atteints d'un cancer de la vessie invasif ou de haut-grade, Yildirim-Poyraz et al. ont montré qu'une acquisition tardive avec diurèse forcée améliorait la détection de la maladie locale et des adénopathies métastatiques pelviennes avec influence sur le bilan d'extension et/ou la prise en charge thérapeutique chez 31 % des patients [141]. Il est néanmoins à nouveau difficile de faire la part des choses dans toutes ces études entre le rôle de la diurèse forcée et celui du délai d'acquisition des images. Enfin, de manière anecdotique, chez un patient souffrant de lombalgies, Shao et al. ont identifié un carcinome de la vessie grâce à une acquisition TEP ^{18}F -NAF tardive supplémentaire montrant une augmentation de la captation du traceur au cours du temps en regard de cette lésion [142].

2.6. Cancers gynécologiques

Dans une population de 20 patientes porteuses d'une masse ovarienne et d'une infiltration du péritoine (13 lésions néoplasiques et 7 bénignes), Lee et al. ont étudié la valeur de l'acquisition TEP ^{18}F -FDG DTP (1 h–2 h) pour distinguer les pathologies bénignes et malignes [143]. Ils ont ainsi montré que la SUVmax augmentait significativement dans les lésions malignes, au contraire des lésions bénignes. Pour distinguer les tumeurs malignes des bénignes, les performances de la SUVmax précoce, de la SUVmax tardive et du RI étaient exprimées par des AUC de 0,753, 0,835 et 0,901 respectivement. L'usage du RI permettait d'augmenter la spécificité de la technique, passant de 57,1 % à 71,4 %, alors qu'il était lié à une diminution de la sensibilité passant de 100 % à 92,3 %. Chez une patiente aux antécédents d'adénocarcinome ovarien peu différencié, Penna et al. ont utilisé l'acquisition DTP de la TEP au ^{18}F -FDG pour confirmer le caractère néoplasique d'une métastase pararectale peu hypermétabolique sur l'acquisition classique (SUVmax passant de 2 à 3,6) [144].

L'acquisition DTP des images ^{18}F -FDG TEP a été explorée dans le bilan initial et la récurrence de néoplasies du col de l'utérus. Dans une population de 135 patientes atteintes d'une néoplasie du col utérin localement avancée au bilan d'extension ou en récurrence, Yen et al. ont montré qu'une acquisition TEP DTP (94 patientes, 40 min et 3 h.) était plus performante pour l'identification des métastases que l'acquisition TEP classique, la TDM et l'IRM [145]. L'acquisition DTP changeait la prise en charge thérapeutique dans 31 % des cas, le plus souvent en majorant le stade tumoral. Dans une population de 40 patientes présentant une première récurrence d'une néoplasie du col de l'utérus, la même équipe a montré que la TEP DTP (40–96 min et 180–210 min) était significativement plus performante que la TDM et l'IRM pour identifier des métastases et que cela changeait la prise en charge thérapeutique chez 55 % des patients [146]. Les performances de la TEP DTP n'étaient néanmoins ici pas comparées à celles d'une acquisition TEP classique. Dans une population de 104 patientes atteintes d'un cancer du col utérin (FIGO Ib–IVb), Ma et al. ont montré que l'acquisition DTP (40 min–3 h.) était excellente pour la détection de métastases ganglionnaires lombo-aortiques et améliorait les performances de l'acquisition classique [147]. Par contre, dans une population de 60 patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus de bas stade, Chou et al. ont montré les faibles performances de la TEP DTP (40–96 min et 180–210 min) pour identifier la présence des métastases ganglionnaires pelviennes (1 patiente sur 10 identifiée) [148], ce qui a également été observé par Mayoral et al. [149]. Ces 2 études montrent que l'acquisition DTP n'est pas suffisante pour permettre la détection des micro-métastases, eu égard à la résolution de la TEP. Enfin, dans une revue rétrospective des TEP ^{18}F -FDG DTP réalisées chez 139 patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus, de l'endomètre ou de l'ovaire ayant bénéficié d'une dissection ganglionnaire, Nogami et al. ont montré qu'une acquisition DTP n'améliorait pas les performances pour l'identification des métastases ganglionnaires sur la base anatomopathologique (discrète amélioration de la spécificité) [150].

Dans une série de 17 patientes atteintes d'une néoplasie vulvaire, Lin et al. ont montré qu'une acquisition tardive supplémentaire (3 h) n'améliorait pas la détection visuelle des métastases et le bilan d'extension tumoral par rapport à l'acquisition classique (40–50 min) [151]. Dans une population de 33 patientes atteintes d'un cancer invasif de la vulve, Collarino et al. ont étudié la valeur de la TEP DTP au ^{18}F -FDG pour prédire le statut ganglionnaire inguino-fémoral confirmé après chirurgie [152]. Ils ont montré que l'acquisition TEP standard (1 h.) donnait de bons résultats pour identifier les métastases ganglionnaires et qu'une acquisition supplémentaire (3 h.) n'améliorait pas les performances de la TEP, que cela soit sur base de l'analyse visuelle ou semi-quantitative (SUVmax et RI).

2.7. Lymphomes

Dans une population de 84 patients, Nayakama et al. ont étudié l'acquisition DTP de la ^{18}F -FDG TEP pour distinguer des ganglions bénins (115 lésions chez 54 patients) d'adénopathies lymphomateuses (195 lésions chez 30 patients) [153]. Ils ont ainsi montré que les lésions malignes présentaient une augmentation significative de la captation de ^{18}F -FDG au cours du temps en comparaison aux lésions bénignes avec une différence de SUVmax entre les deux temps d'examen qui présentait une sensibilité de 82,6 % et une spécificité de 65,2 % pour le diagnostic. Au contraire, dans une série de 34 patients avec une suspicion de lymphome ou un lymphome avéré (26 lymphomes pour 8 pathologies bénignes), Christlieb et al. ont montré que le RI ne permettait pas de distinguer les lésions bénignes des malignes [154]. Dans une population de 43 patients atteints d'un lymphome (8 de Hodgkin, 12 LNH indolents et 23 LNH agressifs), Shinya et al. ont montré que les 3 catégories de lymphomes présentaient une majoration de la captation du traceur au cours du temps (1 h–2 h) et que les lymphomes Hodgkiniens et LNH agressifs présentaient des RI significativement différents [155].

Dans une série de 27 patients atteints d'un lymphome non-hodgkinien, Chang et al. ont montré une corrélation entre les paramètres DTP ^{18}F -FDG TEP et l'indice de prolifération mais également avec la présence d'un envahissement ostéo-médullaire [156]. Dans une population de 26 patients atteints d'un lymphome de haut grade, Lim et al. ont montré que le RI était corrélé à la présence d'une atteinte extra-ganglionnaire, au bilan d'extension et à l'index pronostique international [157]. Enfin, dans une série de 70 patients atteints d'un LNH diffus à grandes cellules B, Chang et al. ont montré que le RI de la moelle osseuse était significativement corrélé à la survie globale à 3 ans et ce de manière indépendante en analyses multivariées [158].

2.8. Sarcomes et lésions musculo-squelettiques

Dans une série de 21 patients atteints d'une lésion osseuse (17 avec une ostéomyélite chronique et 4 avec une lésion maligne), Sahlmann et al. ont montré que l'acquisition DTP (30–90 min) de la ^{18}F -FDG TEP pourrait être un outil utile pour distinguer ces deux origines [159]. Les lésions malignes présentaient toutes une majoration des SUVmax et SUVmean au cours du temps, alors que 16/17 lésions d'ostéomyélite chronique présentaient une stabilité ou une diminution de la captation du ^{18}F -FDG. Dans une population de 67 patients avec au moins une lésion osseuse (53 lésions malignes chez 37 patients et 45 lésions bénignes chez 30 patients), Tian et al. ont montré que l'acquisition DTP de la ^{18}F -FDG TEP (1 h–2 h) pouvait aider à différencier une origine maligne d'une bénigne [160]. Les lésions malignes présentaient un RI significativement plus élevé que les lésions bénignes, quoique des chevauchements importants existaient entre les deux groupes, et une valeur seuil de RI à 10 % donnait une sensibilité de 90,6 %, inférieure à celle de la SUVmax précoce (96 %), mais de meilleures spécificité et précision mesurées à 76 % et 83,7 %, contre 44 % et 72,4 % pour la SUVmax précoce. Au contraire, dans une population de 56 patients avec une tumeur des tissus mous (19 malignes et 37 bénignes), Hamada et al. n'ont pas trouvé d'avantages à la réalisation d'une acquisition en DTP (1 h–2 h) car le RI n'était pas significativement différent entre les 2 groupes de lésions et qu'il existait un net chevauchement des SUVmax moyennes des 2 groupes, bien que significativement différent [161]. De même, dans une série de 57 patients atteints d'une tumeur ostéo-articulaire suspecte de malignité, Shen et al. ont montré les limites de l'acquisition DTP (1 h–2 h) dont les performances n'étaient pas supérieures à celles des valeurs de la TEP précoce [162]. Dans une série de 15 patients avec une suspicion de récurrence locale de

sarcome des tissus mous et des os, Dancheva et al. ont montré qu'une acquisition DTP (60–120 min) de la ^{18}F -FDG TEP permettait d'augmenter significativement la sensibilité (100 %), la spécificité (80 %) et la précision (89 %) de la technique pour les tumeurs de haut grade, mais que peu dans les tumeurs de bas grade [163]. Enfin, chez un patient aux antécédents d'ostéosarcome de la base du crâne traité par chirurgie et chimiothérapie, Chen et al. ont montré qu'une récurrence locale prouvée histologiquement ne présentait pas de captation du ^{18}F -FDG sur l'acquisition précoce alors qu'un hypermétabolisme suspect apparaissait sur l'acquisition tardive [164].

2.9. Tumeurs cérébrales

Plusieurs articles ont été publiés sur l'analyse de lésions cérébrales primitives et secondaires par acquisition DTP de la TEP au ^{18}F -FDG. Préalablement, Spence et al. ont montré que des images réalisées tardivement (0–90 min et 180–480 min) amélioreraient l'analyse visuelle de 12/19 lésions gliomateuses avec un rapport tumeur/cortex sain augmentant de 20 % au cours du temps [165]. Dans une population de 30 patients atteints d'une tumeur cérébrale, Vermeere et al. ont montré que ces lésions étaient mieux visualisées avec des ratios quantitatifs au cortex sain se majorant au cours du temps [166]. Dans une population de 18 patients atteints de lésions cérébrales primitives ou secondaires, Kim et al. ont étudié la valeur de l'acquisition DTP (40–45 min et 73 min en moyenne) pour caractériser 21 lésions cérébrales confirmées histologiquement [167]. Ils ont montré que les SUVmax et SUVmean des images tardives étaient plus efficaces pour grader les tumeurs cérébrales primitives, alors que le RI ne le permettait pas. Dans une population de 25 patients présentant une suspicion de tumeur cérébrale de haut grade et pour lesquels l'IRM ne permettait pas de trancher, Prieto et al. ont montré que les valeurs quantitatives de l'acquisition DTP de la ^{18}F -FDG TEP augmentaient la sensibilité pour l'identification des tumeurs de haut grade et pour leur délimitation volumique en comparaison à l'acquisition TEP standard [168]. Dans une population de 21 patients atteints d'un gliome, Mertens et al. ont montré que les lésions de haut grade présentaient une majoration significative de la captation du ^{18}F -FDG au cours du temps, alors qu'elle diminuait dans les tumeurs de bas grade [169]. Dans une population de 16 patients atteints d'un gliome, Abdel-Ghany et al. ont montré qu'un seuil de différence de 23 % du ratio lésion/cortex sain entre les acquisitions précoce et tardive permettait de déterminer le grade tumoral avec une sensibilité de 88,9 % et une spécificité de 85,7 % (AUC 0,94) [170]. Dans une série de 39 patients avec 52 métastases cérébrales, Zhao et al. ont montré que le ratio lésion/cervelet sain augmentait au cours du temps et que l'acquisition tardive réalisée après 120–180 min identifiait 46/52 lésions, pour seulement 39/52 lésions avec l'acquisition réalisée à 1 h de l'injection [171]. L'acquisition DTP de la TEP a également été utilisée dans l'exploration de tumeurs cérébrales avec de la ^{18}F -FLT [172–176].

La distinction entre un résidu tumoral/une récurrence et des remaniements post-thérapeutiques n'est pas toujours aisée dans le suivi de tumeurs cérébrales traitées par radiothérapie en particulier. Dans une série de 32 patients atteints de métastases cérébrales traitées par radiothérapie ou chimiothérapie et présentant une suspicion de récurrence à l'IRM, Horky et al. ont montré qu'une augmentation de plus de 19 % du ratio de SUV lésion/cerveau sain entre l'acquisition précoce (45–60 min) et tardive (118–343 min) était très performante pour différencier une récurrence/résidu d'une nécrose post-thérapeutique avec une sensibilité de 95 % et une spécificité de 100 % [177]. Au contraire, les SUVs précoce et tardive de la lésion ne permettaient pas de faire la distinction. Dans le suivi de 2 enfants atteints d'une tumeur du système nerveux central antérieurement traités, Wadhwa et al. ont

montré l'intérêt de l'acquisition tardive pour distinguer la présence d'une récurrence de remaniements post-thérapeutiques [178]. Dans une série de 39 patients avec suspicion de récurrence tumorale de métastases cérébrales traitées par radiothérapie, Matuszak et al. ont également montré que l'acquisition tardive (4 h.) améliorait la sensibilité de détection des récurrences [179]. La SUVmax précoce et tardive et le RI étaient significativement plus élevés dans les lésions tumorales que dans celles de radionécrose. Sur les neuf lésions confirmées histologiquement comme étant des récurrences, l'acquisition précoce (30 min) ne permettait d'en identifier que sept alors que l'acquisition tardive la totalité.

2.10. Autres tumeurs

Diverses autres localisations tumorales ont fait l'objet d'un nombre plus limité de publications sur l'acquisition DTP.

Dans une revue rétrospective de 2368 TEP au ^{18}F -FDG acquises en DTP (1 h–2 h), Lee et al. ont étudié les performances de ce type d'acquisition pour identifier une étiologie maligne d'un hypermétabolisme focal thyroïdien découvert fortuitement et pour 27 desquels une confirmation tissulaire était disponible [180]. Toutes les lésions malignes présentaient une augmentation de la captation de ^{18}F -FDG au cours du temps, alors que 37,5 % des bénignes étaient stables ou diminuaient. Il n'y avait pas de différence significative de SUV précoce entre les tumeurs bénignes et les malignes, alors que la SUV tardive et le RI étaient significativement plus grands dans les tumeurs malignes. Pour distinguer les 2 groupes tumoraux, la SUV tardive avait une sensibilité de 87,5 % et une spécificité de 75 %, alors que le RI de 88,9 % et 66,3 % respectivement. Au contraire, dans une série de 50 patients porteur d'un nodule thyroïdien, Kim et al. ont montré que l'acquisition DTP avait des performances similaires aux SUVmax précoce et tardive et donc peu utile [181]. Enfin, dans une série de 14 patients atteints d'un carcinome médullaire de la thyroïde au bilan initial ou à la récurrence, Soussan et al. ont montré qu'une acquisition précoce (15 min) permettait de voir d'avantages de lésions et de mieux visualiser les autres par rapport à l'acquisition classique (60 min) [182].

Dans une série de 23 patients, Inoue et al. ont étudié la valeur de l'acquisition DTP (1 h–3 h) de la ^{18}F -FDG TEP pour distinguer les sous-types de tumeurs épithéliales du thymus sur base de la classification de l'OMS [183]. Tous les sous-types tumoraux présentaient une augmentation de la captation du traceur au cours du temps et la double acquisition ne permettait pas de les différencier. Pour distinguer les carcinomes thymiques, dans une population de 56 patients, Shinya et al. ont plus récemment montré une légère amélioration des performances des images retardées à 120 min par rapport à celles réalisées à 90 min de l'injection du ^{18}F -FDG [184].

Dans une série de 40 tumeurs des glandes salivaires, Torihiro et al. ont étudié les performances de l'acquisition DTP de la TEP au ^{18}F -FDG pour distinguer celles bénignes des malignes (20 de chaque) [185]. Bien que les SUV précoce et tardive et le RI soient supérieurs dans les tumeurs malignes, la technique n'améliorait pas les performances générales d'une double acquisition pour cette indication.

A travers la présentation de deux études cliniques, il a été montré que les sarcomes vasculaires présentent une augmentation de la captation du ^{18}F -FDG au cours du temps, ce qui pourrait être utile pour orienter vers une origine néoplasique en raison de ces localisations tumorales atypiques [186,187].

Pour finir, Costantini et al. ont étudié les performances de l'acquisition DTP (60–120 min) de la TEP au ^{18}F -FDG pour évaluer le caractère malin de tumeurs chez 21 enfants [188]. Ils ont montré que la SUV augmentait au cours du temps dans les tumeurs malignes, alors qu'elle avait tendance à diminuer pour les tumeurs

bénignes et qu'un seuil de 10 % de RI donnait une sensibilité de 77 % et une spécificité de 80 % pour distinguer les 2 groupes tumoraux.

Enfin, il est à signaler, par ailleurs, que l'acquisition des images TEP à des temps multiples de l'injection du radiotracer a également été étudiée dans le cadre de pathologies non-oncologiques, notamment infectieuses [189–191], inflammatoires [192–194], l'exploration de plaques d'athérosclérose [195–197], de pathologies neurologiques [198–201] ou encore dans la graisse brune [202,203].

3. Discussion

Cette revue de la littérature montre que l'acquisition d'images à des temps différents, en particulier en deux temps DTP, a largement été étudiée dans de multiples localisations tumorales et avec différents objectifs tels que le diagnostic de lésions tumorales, le bilan d'extension tumoral, la caractérisation histo-pathologique et, enfin, comme outil pronostique. Les résultats sont très variables au sein des études d'une même localisation tumorale mais également entre celles-ci.

3.1. Caractérisation malin/bénin

La caractérisation de nodules pulmonaires a fait l'objet de nombreuses études dont les résultats globaux ne sont pas en faveur d'un avantage d'une acquisition DTP de la TEP au ^{18}F -FDG vs une acquisition classique, le problème principal étant que les lésions infectieuses et inflammatoires actives peuvent présenter le même profil d'activité que les lésions malignes, ce qui est particulièrement important dans les régions endémiques en maladie granulomateuse [204].

Dans les néoplasies mammaires, les études montrent en revanche une amélioration significative des performances avec les acquisitions tardives et DTP par rapport à l'acquisition TEP classique [53,54,56,57], ce qui est plus discuté dans le cadre de l'identification d'une récurrence néoplasique [58,59].

Pour l'identification du caractère malin des lésions primitives de la tête et du cou, les résultats sont discordants quant à la plus-value d'une acquisition DTP par rapport à une acquisition classique [11,76,78], tout comme dans les tumeurs de l'œsophage [87,88] et des voies biliaires [118,119], alors que la seule étude réalisée sur les lésions gastriques montre une amélioration des sensibilité et spécificité par rapport à l'acquisition classique [92]. Dans les tumeurs du pancréas, les résultats montrent le plus souvent une amélioration des performances de la TEP au ^{18}F -FDG acquise en DTP pour identifier les lésions malignes en comparaison à l'acquisition classique, mais pas de manière unanime [94,97,98,100]. Dans les hépatocarcinomes, les résultats des études sont plutôt décevants quant à la valeur ajoutée de l'acquisition tardive/DTP et ce malgré l'augmentation du ratio tumeur/bruit de fond au cours du temps [107–109], alors qu'un plus haut taux de métastases hépatiques est généralement détecté grâce à ces acquisitions [113–116].

Une étude portant sur 20 patientes atteintes d'une masse ovarienne et d'une infiltration du péritoine a montré que l'acquisition DTP pouvait améliorer les performances de détection du caractère malin en comparaison à l'acquisition classique [143].

Les deux études, explorant les capacités de l'acquisition retardée/DTP à différencier des ganglions bénins d'adénopathies lymphomateuses, ont montré des résultats contradictoires quant à son apport supplémentaire vs une acquisition classique [153,154] et d'autres articles ont montré des liens entre les paramètres issus de l'acquisition DTP et l'indice de prolifération, l'index pronostique international et le bilan d'extension tumoral dont la présence d'une atteinte extra-ganglionnaire [156,157].

Dans le cadre de lésions des tissus mous et ostéo-articulaires, les résultats sont à nouveau discordants d'une étude à l'autre avec certaines ne montrant pas d'avantage de l'acquisition DTP [161,162], une montrant une amélioration de la spécificité mais aux dépens de la sensibilité [160] et une dernière montrant une amélioration des sensibilité et spécificité pour l'identification d'une récurrence de sarcome des tissus mous ou osseux mais dans une petite série de patients et que dans les formes de haut grade [163].

Enfin, les résultats des acquisitions retardées et DTP de la ^{18}F -FDG TEP dans le cadre de tumeurs cérébrales primitives et secondaires ont montré des résultats prometteurs pour identifier les lésions malignes [167,171], identifier les récurrences de tumeurs cérébrale de haut grade [168] et distinguer une récurrence néoplasique d'une nécrose post-thérapeutique [177–179].

3.2. Bilan d'extension

Dans le cancer pulmonaire, la majorité des études montrent l'absence d'avantage d'une acquisition DTP par rapport à une acquisition classique. Dans les cancers du sein, la même tendance est observée mais une récente analyse sur une population de 1523 patientes montre en revanche que le RI mesuré sur la tumeur primitive mammaire peut prédire la présence d'une invasion métastatique ganglionnaire [71]. Les résultats sont quant à eux discordants dans les tumeurs O.R.L et de l'œsophage [77,78,86–88]. Une méta-analyse reprenant 17 articles étudiant diverses localisations tumorales primitives (pulmonaire, mammaires, oesophagienne, ...) montre l'absence d'avantage franc de l'acquisition DTP pour l'identification des métastases ganglionnaires et ne soutient pas l'usage en routine de la DTP dans ce but [46]. Enfin, une étude n'a pas montré d'amélioration des performances médiocres de la TEP au ^{18}F -FDG pour le bilan d'extension ganglionnaire des néoplasies de la prostate en réalisant une acquisition DTP [127] alors les études sur les acquisitions tardives/DTP des TEP au PSMA montrent des résultats d'une manière générale peu encourageants quant à leur plus-value pour la détection des lésions néoplasiques [134,138]. En dehors d'une étude montrant une amélioration de la détection des adénopathies métastatiques lombo-aortiques dans le cadre de cancers du col de l'utérus [147], les études portant sur l'acquisition DTP dans les cancers gynécologiques (col utérin, endomètre, ovaires et vulve) montrent l'absence de plus-value de l'acquisition DTP pour l'identification des adénopathies métastatiques en comparaison à l'acquisition classique [148–152].

3.3. Pronostic

Plusieurs articles ont étudié la valeur pronostique des paramètres issus de l'acquisition DTP des images TEP et montrent des résultats prometteurs qui nécessitent néanmoins d'être confirmés dans de plus larges cohortes de patients. Dans les cancers pulmonaires, les résultats sont prometteurs pour prédire la récurrence dans le cadre de tumeurs traitées par chirurgie ou radiothérapie stéréotaxique [48,49], mais pas de manière unanime [50]. Dans les cancers de la sphère O.R.L., certains résultats sont également prometteurs pour prédire la survie globale et la survie sans événement [82,83], mais à nouveau pas unanimement [84]. Dans 3 articles étudiant la valeur pronostique dans le cadre de cancers du pancréas, le RI est associé à la survie des patients, parfois de manière isolée, avec des valeurs seuils en revanche différentes [95,98,99].

3.4. Autres liens

De multiples études ont montré que les paramètres issus de l'acquisition DTP de la TEP au ^{18}F -FDG, en particulier le RI, étaient

corrélés à plusieurs paramètres histo-pathologiques des cancers mammaires tels que le statut en récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone, HER2, au statut triple négatif, au Ki67, à la taille ou encore à une infiltration lympho-vasculaire, parfois alors que les paramètres de l'acquisition TEP classique ne sont pas corrélés [61,62,64,67] mais à nouveau avec une grande variabilité d'une étude à l'autre et un avantage par rapport à l'acquisition classique qui n'est pas toujours clairement observé ou étudié [63,65,66,68–71]. Une corrélation a été montrée entre le statut KRAS de métastases hépatiques de CRC et le RI et la différence de SUV entre les deux temps d'acquisition, mais qui était également retrouvée avec la SUVmax de l'acquisition classique [117]. Enfin, une étude montre une relation entre le RI et le stade tumoral et les marqueurs de prolifération des néoplasies rénales [125].

3.5. Quels consensus autour de la DTP ?

L'équipe de Philadelphie a relevé plusieurs consensus acceptés en 2013 sur la base de la littérature existante à l'époque [204] et qui restent d'actualité.

Consensus 1 : d'une manière générale, les tissus sains environnants les lésions étudiées présentent une diminution de leur captation du radiotraceur au cours du temps permettant de fournir une meilleure qualité d'image. Ceci est particulièrement intéressant pour certain type de tissus, notamment la parenchyme hépatique, mais n'est néanmoins pas systématique et certains tissus peuvent présenter une activité stable, voire même en majoration au cours du temps [8].

Consensus 2 : il est accepté que la SUVmax progresse au cours du temps pour la majorité des tumeurs malignes. Cette augmentation de la captation tumorale est probablement en rapport avec l'activité proliférative des cellules cancéreuses comme nous l'avons montré dans une cohorte de 85 patientes porteuses d'un cancer du sein de novo, où nous avons observé une augmentation de la captation de ^{18}F -FLT (DTP 30–80 min) dans les tissus à forte activité proliférative (moelle osseuse et tumeur du sein) vs une absence d'augmentation de la captation de ^{18}F -FLT dans les tissus non proliférants [205]. Cette augmentation du ratio tumeur/bruit de fond permet en théorie d'améliorer le contraste tumoral au sein de l'image et éventuellement d'identifier des métastases occultes [206]. Enfin, il est accepté que la valeur diagnostique de la TEP n'est pas moins bonne en acquisition DTP et retardée. En effet, d'une manière générale, les performances diagnostiques de l'acquisition DTP sont soit supérieures, soit équivalentes à celle de l'acquisition classique.

Malgré ces consensus, comme nous l'avons vu ci-dessus, les résultats sont divergents dans la littérature en terme de gain de sensibilité et de spécificité, en fonction des types de tumeurs mais également pour des tumeurs de même localisation, ce qui peut s'expliquer en partie par l'hétérogénéité intra- et inter-tumorale mais également par plusieurs éléments méthodologiques [204]. Le premier élément capital est la différence significative existant entre le délai entre l'injection du ^{18}F -FDG et l'acquisition des images tardives dans les différentes études. En effet, alors que certaines études séparent leurs acquisitions normales et tardives de 30 min, d'autres les séparent de 2 h ou plus. Un second élément important dans l'interprétation de ces résultats est que plusieurs études utilisent des intervalles de temps se chevauchant entre les acquisitions dites précoces et tardives. Par exemple, dans une étude portant sur l'évaluation de nodules pulmonaires dans une population de 36 patients, Matthies et al. ont réalisé des acquisitions précoces à un intervalle moyen de 70 min de l'injection du ^{18}F -FDG avec un écart allant de 56 à 110 min, chevauchant l'intervalle de temps des acquisitions tardives qui allait de 100 à 163 min [14]. Le troisième élément important est la variabilité des critères utilisés pour diagnostiquer la malignité

dans les études qui sont soit un seuil de valeur absolue de SUVmax des images tardives (e.g. SUVmax tardive > 2,5), une augmentation de la SUVmax entre les temps précoces et tardifs, le RI ou encore la combinaison de plusieurs critères. De plus, pour un même paramètre retenu, le seuil décisionnel diagnostique est régulièrement différent entre les études comme par exemple pour le RI que certains utilisent > 0 % et d'autres > 10 % notamment. Le quatrième élément est la manière dont est déterminé le diagnostic de malignité par analyses pathologiques exclusives, par un suivi clinique et iconographique (variable sur le plan méthodologique d'une étude à l'autre) ou le plus souvent par combinaison de ces éléments. Enfin, le dernier élément pouvant expliquer la variabilité des résultats entre les études est la différence dans le schéma expérimental comprenant notamment le fait que peu d'études étaient prospectives pour une majorité d'études rétrospectives, que les objectifs étaient différents (diagnostic de malignité, bilan d'extension néoplasique, recherche de récurrence ou résidu post-thérapeutique ou encore détermination des caractéristiques histo-pathologiques de la tumeur) ou en lien avec les caractéristiques des populations étudiées (taille des cohortes, caractéristiques des patients, taille des lésions étudiées, critères d'inclusion et d'exclusion, régions endémiques ou non en pathologies granulomateuses, ...). Ces observations déjà faites en 2013 par Cheng et al. [204] restent d'actualité, malgré les multiples articles publiés depuis lors.

La radiomique est une approche en plein essor en imagerie médicale pour la caractérisation tumorale sur le plan anatomopathologie et pronostique notamment [207–210], qui est de plus accompagnée de méthodes d'apprentissage automatique de plus en plus performantes et accessibles. Les données supplémentaires fournies par les acquisitions DTP pourraient s'avérer utiles ultérieurement avec ces nouveaux outils.

4. Conclusion

La réalisation d'une acquisition DTP a montré des résultats prometteurs mais également de nombreux résultats décevants en comparaison à une acquisition TEP classique. La grande variabilité des résultats observée entre les études est à mettre en relation avec l'hétérogénéité des populations étudiées, mais également par des composantes méthodologiques. En raison de ces limites et du caractère contraignant de la réalisation de telles acquisitions pour les services de médecine nucléaire et les patients, la DTP ne semble pas avoir sa place en routine clinique actuellement et le principal challenge reste l'identification des patients devant bénéficier de ce type d'acquisition de manière sélective. Une standardisation méthodologique et de plus larges études prospectives seront nécessaires pour répondre à cette question.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Rigo P, Paulus P, Kaschten BJ, et al. Oncological applications of positron emission tomography with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. *Eur J Nucl Med* 1996;23:1641–74.
- [2] Mahajan A, Cook G. Clinical Applications of PET/CT in Oncology. *Basic Science of PET Imaging*; 2017.
- [3] Brown RS, Wahl RL. Overexpression of Glut-1 glucose transporter in human breast cancer. An immunohistochemical study. *Cancer* 1993;72:2979–85.
- [4] Younes M, Lechago LV, Somoano JR, et al. Wide expression of the human erythrocyte glucose transporter Glut1 in human cancers. *Cancer Res* 1996;56:1164–7.
- [5] Pauwels EK, Ribeiro MJ, Stoot JH, et al. FDG accumulation and tumor biology. *Nucl Med Biol* 1998;25:317–22.

- [6] Strauss LG. Fluorine-18 deoxyglucose and false-positive results: a major problem in the diagnostics of oncological patients. *Eur J Nucl Med* 1996;23:1409–15.
- [7] Gallagher BM, Ansari A, Atkins H, et al. Radiopharmaceuticals XXVII. 18F-labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose as a radiopharmaceutical for measuring regional myocardial glucose metabolism in vivo: tissue distribution and imaging studies in animals. *J Nucl Med* 1977;18:990–6.
- [8] Cheng G, Alavi A, Lim E, et al. Dynamic changes of FDG captation and clearance in normal tissues. *Mol Imaging Biol* 2013;15:345–52.
- [9] Cheng G, Alavi A, Lee NJ, et al. Differential background clearance of fluoro-deoxyglucose activity in normal tissues and its clinical significance. *PET Clin* 2014;9:209–16.
- [10] Yamada S, Kubota K, Kubota R, et al. High accumulation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in turpentine-induced inflammatory tissue. *J Nucl Med* 1995;36:1301–6.
- [11] Hustinx R, Smith RJ, Benard F, et al. Dual time point fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a potential method to differentiate malignancy from inflammation and normal tissue in the head and neck. *Eur J Nucl Med* 1999;26:1345–8.
- [12] Lodge MA, Lucas JD, Marsden PK, et al. A PET study of 18FDG captation in soft tissue masses. *Eur J Nucl Med* 1999;26:22–30.
- [13] Higashi T, Saga T, Nakamoto Y, et al. Relationship between retention index in dual-phase (18)F-FDG PET, and hexokinase-II and glucose transporter-1 expression in pancreatic cancer. *J Nucl Med* 2002;43:173–80.
- [14] Matthies A, Hickson M, Cuchiara A, et al. Dual time point 18F-FDG PET for the evaluation of pulmonary nodules. *J Nucl Med* 2002;43:871–5.
- [15] Nunez R, Kalappambath A, Varela J. Improvement in sensitivity with delayed imaging of pulmonary lesions with FDG-PET. *Rev Esp Med Nucl* 2007;26:196–207.
- [16] Xiu Y, Bhutani C, Dhurairaj T, et al. Dual-time point FDG PET imaging in the evaluation of pulmonary nodules with minimally increased metabolic activity. *Clin Nucl Med* 2007;32:101–5.
- [17] Alkhalwaleh K, Bural G, Kumar R, et al. Impact of dual-time-point (18)F-FDG PET imaging and partial volume correction in the assessment of solitary pulmonary nodules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:246–52.
- [18] Chen CJ, Lee BJ, Yao WJ, et al. Dual-phase 18F-FDG PET in the diagnosis of pulmonary nodules with an initial standard captation value less than 2.5. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:475–9.
- [19] Lan XL, Zhang YX, Wu ZJ, et al. The value of dual time point (18)F-FDG PET imaging for the differentiation between malignant and benign lesions. *Clin Radiol* 2008;63:756–64.
- [20] Kim JJ, Kim SJ, Kim YS, et al. Characterization of pulmonary lesions with low F-18 FDG captation using double phase F-18 FDG PET/CT: comparison of visual and quantitative analyses. *Neoplasia* 2009;56:33–9.
- [21] Laffon E, de Clermont H, Begueret H, et al. Assessment of dual-time-point 18F-FDG-PET imaging for pulmonary lesions. *Nucl Med Commun* 2009;30:455–61.
- [22] Schillaci O, Travascio L, Bolacchi F, et al. Accuracy of early and delayed FDG PET-CT and of contrast-enhanced CT in the evaluation of lung nodules: a preliminary study on 30 patients. *Radiol Med* 2009;114:890–906.
- [23] Suga K, Kawakami Y, Hiyama A, et al. Dual-time point 18F-FDG PET/CT scan for differentiation between 18F-FDG-avid non-small cell lung cancer and benign lesions. *Ann Nucl Med* 2009;23:427–35.
- [24] Cloran FJ, Banks KP, Song WS, et al. Limitations of dual time point PET in the assessment of lung nodules with low FDG avidity. *Lung Cancer* 2010;68:66–71.
- [25] Sathegke MM, Maes A, Pottel H, et al. Dual time-point FDG PET-CT for differentiating benign from malignant solitary pulmonary nodules in a TB endemic area. *S Afr Med J* 2010;100:598–601.
- [26] Macdonald K, Searle J, Lyburn I. The role of dual time point FDG PET imaging in the evaluation of solitary pulmonary nodules with an initial standard captation value less than 2.5. *Clin Radiol* 2011;66:244–50.
- [27] Kaneko K, Sadashima E, Irie, et al. Assessment of FDG retention differences between the FDG-avid benign pulmonary lesion and primary lung cancer using dual-time-point FDG-PET imaging. *Ann Nucl Med* 2013;27:392–9.
- [28] Khan AN, Al-Jahdali H. Value of delayed 18F-FDG PET in the diagnosis of solitary pulmonary nodule. *J Thorac Dis* 2013;5:373–4.
- [29] Cheng G, Alavi A, Werner TJ, et al. Serial changes of FDG captation and diagnosis of suspected lung malignancy: a lesion-based analysis. *Clin Nucl Med* 2014;39:147–55.
- [30] Chen S, Li X, Chen M, et al. Limited diagnostic value of Dual-Time-Point (18)F-FDG PET/CT imaging for classifying solitary pulmonary nodules in granuloma-endemic regions both at visual and quantitative analyses. *Eur J Radiol* 2016;85:1744–9.
- [31] Huang YE, Huang YJ, Ko M, et al. Dual-time-point (18)F-FDG PET/CT in the diagnosis of solitary pulmonary lesions in a region with endemic granulomatous diseases. *Ann Nucl Med* 2016;30:652–8.
- [32] Chen S, Harmon S, Perk T, et al. Diagnostic classification of solitary pulmonary nodules using dual time (18)F-FDG PET/CT image texture features in granuloma-endemic regions. *Sci Rep* 2017;7:9370.
- [33] Pahk K, Chung JH, Kim S, et al. Predictive value of dual-time (18)F-FDG PET/CT to distinguish primary lung and metastatic adenocarcinoma in solitary pulmonary nodule. *Tumori* 2018;104:207–12.
- [34] Barger Jr RL, Nandalur KR. Diagnostic performance of dual-time 18F-FDG PET in the diagnosis of pulmonary nodules: a meta-analysis. *Acad Radiol* 2012;19:153–8.
- [35] Zhang L, Wang Y, Lei J, et al. Dual time point 18FDG-PET/CT versus single time point 18FDG-PET/CT for the differential diagnosis of pulmonary nodules: a meta-analysis. *Acta Radiol* 2013;54:770–7.
- [36] Zhao M, Ma Y, Yang B, et al. A meta-analysis to evaluate the diagnostic value of dual-time-point F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of pulmonary nodules. *J Cancer Res Ther* 2016;12:C304–8.
- [37] Uesaka D, Demura Y, Ishizaki T, et al. Evaluation of dual-time-point 18F-FDG PET for bilan d'extension in patients with lung cancer. *J Nucl Med* 2008;49:1606–12.
- [38] Suga K, Kawakami Y, Hiyama A, et al. Differential diagnosis between (18)F-FDG-avid metastatic lymph nodes in non-small cell lung cancer and benign nodes on dual-time point PET/CT scan. *Ann Nucl Med* 2009;23:523–31.
- [39] Li M, Wu N, Liu Y, et al. Regional nodal bilan d'extension with 18F-FDG PET-CT in non-small cell lung cancer: Additional diagnostic value of CT attenuation and dual-time-point imaging. *Eur J Radiol* 2012;81:1886–90.
- [40] Yen RF, Chen KC, Lee JM, et al. 18F-FDG PET for the lymph node bilan d'extension of non-small cell lung cancer in a tuberculosis-endemic country: is dual time point imaging worth the effort? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1305–15.
- [41] Nishiyama Y, Yamamoto Y, Kimura N, et al. Dual-time-point FDG-PET for evaluation of lymph node metastasis in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Nucl Med* 2008;22:245–50.
- [42] Shinya T, Rai K, Okumura Y, et al. Dual-time-point F-18 FDG PET/CT for evaluation of intrathoracic lymph nodes in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Nucl Med* 2009;34:216–21.
- [43] Kasai T, Motoori K, Horikoshi T, et al. Dual-time point scanning of integrated FDG PET/CT for the evaluation of mediastinal and hilar lymph nodes in non-small cell lung cancer diagnosed as operable by contrast-enhanced CT. *Eur J Radiol* 2010;75:143–6.
- [44] Kim SJ, Kim YK, Kim JJ, et al. Limited predictive value of dual-time-point F-18 FDG PET/CT for evaluation of pathologic N1 status in NSCLC patients. *Clin Nucl Med* 2011;36:434–9.
- [45] Rogasch JM, Steffen IG, Riedel S, et al. Dual time point imaging for F18-FDG-PET/CT does not improve the accuracy of nodal bilan d'extension in non-small cell lung cancer patients. *Eur Radiol* 2016;26:2808–18.
- [46] Shen G, Deng H, Hu S, et al. Potential performance of dual-time-point 18F-FDG PET/CT compared with single-time-point imaging for differential diagnosis of metastatic lymph nodes: a meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2014;35:1003–10.
- [47] Houseni M, Chamroonrat W, Zhuang J, et al. Prognostic implication of dual-phase PET in adenocarcinoma of the lung. *J Nucl Med* 2010;51:535–42.
- [48] Satoh Y, Nambu A, Onishi H, et al. Value of dual time point F-18 FDG-PET/CT imaging for the evaluation of prognosis and risk factors for recurrence in patients with stage I non-small cell lung cancer treated with stereotactic body radiation therapy. *Eur J Radiol* 2012;81:3530–4.
- [49] Shimizu K, Okita R, Saisho S, et al. Clinical significance of dual-time-point 18F-FDG PET imaging in resectable non-small cell lung cancer. *Ann Nucl Med* 2015;29:854–60.
- [50] Kim SJ, Kim YK, Kim JJ, et al. Limited prognostic value of dual time point F-18 FDG PET/CT in patients with early stage (stage I & II) non-small cell lung cancer (NSCLC). *Radiation Oncol* 2011;98:105–8.
- [51] Jin F, Zhu H, Fu Z, et al. Prognostic value of the standardized captation value maximum change calculated by dual-time-point (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Onco Targets Ther* 2016;9:2993–9.
- [52] Lafuente S, Fuster D, Arguis P, et al. Dual time-point (18)F-FDG PET/CT to assess response to radiofrequency ablation of lung metastases. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2016;35:226–31.
- [53] Boerner AR, Weckesser M, Herzog H, et al. Optimal scan time for fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 1999;26:226–30.
- [54] Kumar R, Loving VA, Chauhan A, et al. Potential of dual-time-point imaging to improve breast cancer diagnosis with (18)F-FDG PET. *J Nucl Med* 2005;46:1819–24.
- [55] Zytoon AA, Murakami K, El-Kholy MR, et al. Breast cancer with low FDG uptake: characterization by means of dual-time point FDG-PET/CT. *Eur J Radiol* 2009;70:530–8.
- [56] Imbriaco M, Caprio MG, Limite G, et al. Dual-time-point 18F-FDG PET/CT versus dynamic breast MRI of suspicious breast lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:1323–30.
- [57] Caprio MG, Cangiano A, Imbriaco M, et al. Dual-time-point [18F]-FDG PET/CT in the diagnostic evaluation of suspicious breast lesions. *Radiol Med* 2010;115:215–24.
- [58] Suga K, Kawakami Y, Hiyama A, et al. Differentiation of FDG-avid loco-regional recurrent and compromised benign lesions after surgery for breast cancer with dual-time point F-18-fluorodeoxy-glucose PET/CT scan. *Ann Nucl Med* 2009;23:399–407.
- [59] Hildebrandt MG, Gerke O, Baun C, et al. [18F]Fluorodeoxyglucose (FDG)-Positron Emission Tomography (PET)/Computed Tomography (CT) in Suspected Recurrent Breast Cancer: A Prospective Comparative Study of Dual-Time-Point FDG-PET/CT, Contrast-Enhanced CT, and Bone Scintigraphy. *J Clin Oncol* 2016;34:1889–97.
- [60] Matthiessen LW, Johannesen HH, Skougard K, et al. Dual time point imaging fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for

- evaluation of large loco-regional recurrences of breast cancer treated with electrochemotherapy. *Radiol Oncol* 2013;47:358–65.
- [61] Mavi A, Urhan M, Yu JQ, et al. Dual time point 18F-FDG PET imaging detects breast cancer with high sensitivity and correlates well with histologic subtypes. *J Nucl Med* 2006;47:1440–6.
 - [62] Zytoon AA, Murakami K, El-Kholy MR, et al. Dual time point FDG-PET/CT imaging. Potential tool for diagnosis of breast cancer. *Clin Radiol* 2008;63:1213–27.
 - [63] Basu S, Chen W, Tchou J, et al. Comparison of triple-negative and estrogen receptor-positive/progesterone receptor-positive/HER2-negative breast carcinoma using quantitative fluorine-18 fluorodeoxyglucose/positron emission tomography imaging parameters: a potentially useful method for disease characterization. *Cancer* 2008;112:995–1000.
 - [64] Garcia Vicente AM, Soriano Castrejon A, Relea Calatayud F, et al. 18F-FDG semi-quantitative parameters and biological prognostic factors in locally advanced breast cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2012;31:308–14.
 - [65] Garcia Vicente AM, Soriano Castrejon A, Leon Martin A, et al. Molecular subtypes of breast cancer: metabolic correlation with (1)(8)F-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:1304–11.
 - [66] Garcia-Vicente AM, Perez-Beteta J, Perez-Garcia VM, et al. Metabolic Tumor Burden Assessed by Dual Time Point [(18)F]FDG PET/CT in Locally Advanced Breast Cancer: Relation with Tumor Biology. *Mol Imaging Biol* 2017;19:636–44.
 - [67] Chang CC, Tu HP, Chen YM, et al. Tumour and lymph node uptakes on dual-phase 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography/computed tomography correlate with prognostic parameters in breast cancer. *J Int Med Res* 2014;42:1209–21.
 - [68] Ozen A, Altinay S, Ekmekcioglu O, et al. Dual-Time (18)F-FDG PET/CT Imaging in Initial Locoregional Bilan d'extensionof Breast Carcinoma: Comparison with Conventional Imaging and Pathological Prognostic Factors. *Indian J Surg* 2016;78:382–9.
 - [69] Moon H, Noh WC, Kim HA, et al. The Relationship Between Estrogen Receptor, Progesterone Receptor and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Expression of Breast Cancer and the Retention Index in Dual Phase (18)F-FDG PET/CT. *Nucl Med Mol Imaging* 2016;50:246–54.
 - [70] Kaida H, Azuma K, Toh U, et al. Correlations between dual-phase 18F-FDG caption and clinicopathologic and biological markers of breast cancer. *Hell J Nucl Med* 2018;21:35–42.
 - [71] Sasada S, Masumoto N, Suzuki E, et al. Prediction of biological characteristics of breast cancer using dual-phase FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:831–7.
 - [72] Choi WH, Yoo IR, O JH, et al. The value of dual-time-point 18F-FDG PET/CT for identifying axillary lymph node metastasis in breast cancer patients. *Br J Radiol* 2011;84:593–9.
 - [73] Hahn S, Hecktor J, Grabellus F, et al. Diagnostic accuracy of dual-time-point 18F-FDG PET/CT for the detection of axillary lymph node metastases in breast cancer patients. *Acta Radiol* 2012;53:518–23.
 - [74] Garcia Vicente AM, Soriano Castrejon A, Cruz Mora MA, et al. Dual time point 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose PET/CT: nodal bilan d'extensionin locally advanced breast cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2014;33:1–5.
 - [75] Harirchian S, Kuperan A, Ghesani N, et al. Dual Time Point PET Imaging in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Otol Rhinol* 2013;2:1–6.
 - [76] Pietrzak AK, Kazmierska J, Marszalek A, et al. Evaluation of physiologic and abnormal glucose caption in palatine tonsils: differential diagnostics with sequential dual-time-point 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography/computed tomography examinations. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2018;64:299–306.
 - [77] Nakamura S, Okochi K, Kurabayashi T. Dual-time-point fluorodeoxyglucose positron emission tomography for diagnosis of cervical lymph node metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 2011;35:303–7.
 - [78] Yen TC, Chang YC, Chan SC, et al. Are dual-phase 18F-FDG PET scans necessary in nasopharyngeal carcinoma to assess the primary tumour and loco-regional nodes? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:541–8.
 - [79] Zhuang H, Hustinx R, Alavi A. Effect of diazepam on the efficacy of dual-phase FDG PET imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:228–9 [author reply 230].
 - [80] Toda K, Torihara A, Nakagawa K, et al. Time Dependency of Volume-Based Metabolic Parameters Obtained by Dual-Time-Point TOF-PET/CT for Head and Neck Squamous Cell Cancer. *Int J Radiat Oncol* 2017;99(2, Supplement 1):E377–8.
 - [81] Sanghera B, Wong WL, Lodge MA, et al. Potential novel application of dual time point SUV measurements as a predictor of survival in head and neck cancer. *Nucl Med Commun* 2005;26:861–7.
 - [82] Abgral R, Le Roux PY, Rousset J, et al. Prognostic value of dual-time-point 18F-FDG PET-CT imaging in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Nucl Med Commun* 2013;34:551–6.
 - [83] Yonezawa N, Minamikawa T, Kitajima K, et al. The maximum standardized caption value increment calculated by dual-time-point (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival in patients with oral tongue squamous cell carcinoma. *Nagoya J Med Sci* 2017;79:189–98.
 - [84] Kuwabara H, Torihara A, Yuasa-Nakagawa K, et al. Prognostic value of metabolic tumor burden calculated using dual-time-point 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/CT in patients with oropharyngeal or hypopharyngeal cancer. *Head Neck* 2019;41:103–9.
 - [85] Naganawa S, Yoshikawa T, Yasaka K, et al. Role of delayed-time-point imaging during abdominal and pelvic cancer screening using FDG-PET/CT in the general population. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e8832.
 - [86] Hu Q, Wang W, Zhong X, et al. Dual-time-point FDG PET for the evaluation of locoregional lymph nodes in thoracic esophageal squamous cell cancer. *Eur J Radiol* 2009;70:320–4.
 - [87] Park S, Paeng JC, Kang CH, et al. Dual-time point (18)F-FDG PET/CT for the bilan d'extensionof oesophageal cancer: the best diagnostic performance by retention index for N-bilan d'extensionin non-calcified lymph nodes. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:1317–28.
 - [88] Shum WY, Hsieh TC, Yeh JJ, et al. Clinical usefulness of dual-time FDG PET-CT in assessment of esophageal squamous cell carcinoma. *Eur J Radiol* 2012;81:1024–8.
 - [89] Shen DH, Chang TH, Lin MH, et al. Dual-time-point PET/CT to differentiate fluorodeoxyglucose-avid hiatal hernia from mediastinal malignancy. *Clin Nucl Med* 2006;31:492–6.
 - [90] Kim SK, Shin JE, Lee JH. Peripheral Tuberculous Lymphadenitis Masquerading as Metastatic Gastric Carcinoma on F-18 FDG Dual Time Point PET/CT. *Nucl Med Mol Imaging* 2012;46:316–7.
 - [91] Sun X, Li Y, Dong M, et al. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach: dual-time-point (18)F-FDG PET/CT findings. *Jpn J Radiol* 2014;32:721–4.
 - [92] Cui J, Zhao P, Ren Z, et al. Evaluation of Dual Time Point Imaging 18F-FDG PET/CT in Differentiating Malignancy From Benign Gastric Disease. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1356.
 - [93] Sa R, Zhao HG, Dai YY, et al. The role of dual time point PET/CT for distinguishing malignant from benign focal 18F-FDG caption duodenal lesions. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e12521.
 - [94] Nakamoto Y, Higashi T, Sakahara H, et al. Delayed (18)F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography scan for differentiation between malignant and benign lesions in the pancreas. *Cancer* 2000;89:2547–54.
 - [95] Lyschchik A, Higashi T, Nakamoto Y, et al. Dual-phase 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography as a prognostic parameter in patients with pancreatic cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:389–97.
 - [96] Okano K, Kakinoki K, Akamoto S, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of small pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2011;17:231–5.
 - [97] Saito M, Ishihara T, Tada M, et al. Use of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography with dual-phase imaging to identify intraductal papillary mucinous neoplasm. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:181–6.
 - [98] Santhosh S, Mittal BR, Bhasin D, et al. Dual-phase 18F-FDG PET/CT imaging in the characterization of pancreatic lesions: does it offer prognostic information? *Nucl Med Commun* 2014;35:1018–25.
 - [99] Xi Y, Guo R, Hu J, et al. 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose retention index as a prognostic parameter in patients with pancreatic cancer. *Nucl Med Commun* 2014;35:1112–8.
 - [100] Kawada N, Uehara H, Hosoki T, et al. Usefulness of dual-phase 18F-FDG PET/CT for diagnosing small pancreatic tumors. *Pancreas* 2015;44:655–9.
 - [101] Mena E, Sheikhbahaei S, Taghipour M, et al. 18F-FDG PET/CT Metabolic Tumor Volume and Intratumoral Heterogeneity in Pancreatic Adenocarcinomas: Impact of Dual-Time Point and Segmentation Methods. *Clin Nucl Med* 2017;42:e16–21.
 - [102] Zanon L, Zompatori M, Scalorbi F, et al. The Wandering Mesenteric Lymph Node: Delayed 68Ga-DOTANOC PET/CT Imaging to Overcome a Potential Pitfall. *Clin Nucl Med* 2017;42:e253–4.
 - [103] Jiang L, Tang Q, Panje CM, et al. Assessment of pancreatic colloid carcinoma using (18)F-FDG PET/CT compared with MRI and enhanced CT. *Oncol Lett* 2018;16:1557–64.
 - [104] Leroy-Freschini B, Amodru V, Addeo P, et al. Early (18)F-FDOPA PET/CT imaging after carbidopa premedication as a valuable diagnostic option in patients with insulinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:686–99.
 - [105] Koyama K, Okamura T, Kawabe J, et al. The usefulness of 18F-FDG PET images obtained 2 hours after intravenous injection in liver tumor. *Ann Nucl Med* 2002;16:169–76.
 - [106] Kuker RA, Mesoloras G, Gulec SA. Optimization of FDG-PET/CT imaging protocol for evaluation of patients with primary and metastatic liver disease. *Int Semin Surg Oncol* 2007;4:17.
 - [107] Lin WY, Tsai SC, Hung GU. Value of delayed 18F-FDG-PET imaging in the detection of hepatocellular carcinoma. *Nucl Med Commun* 2005;26:315–21.
 - [108] Wu B, Zhao Y, Zhang Y, et al. Does dual-time-point (18)F-FDG PET/CT scan add in the diagnosis of hepatocellular carcinoma? *Hell J Nucl Med* 2017;20:79–82.
 - [109] Oksuzoglu K, Ones T, Ozguven S, et al. Change in standardized caption values in delayed 18F-FDG positron emission tomography images in hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e12817.
 - [110] Kitapci MT, Akkas BE, Gullu I, et al. 18F-FDG-PET/CT in the evaluation of epithelioid hemangioendothelioma of the liver: the role of dual-time-point imaging. A case presentation and review of the literature. *Ann Nucl Med* 2010;24:549–53.
 - [111] Huo L, Wu Z, Zhuang H, et al. Dual time point C-11 acetate PET imaging can potentially distinguish focal nodular hyperplasia from primary hepatocellular carcinoma. *Clin Nucl Med* 2009;34:874–7.
 - [112] Huo L, Dang Y, Lv J, et al. Application of dual phase imaging of 11C-acetate positron emission tomography on differential diagnosis of small hepatic lesions. *PLoS One* 2014;9:e96517.
 - [113] Arena V, Skanjeti A, Casoni R, et al. Dual-phase FDG-PET: delayed acquisition improves hepatic detectability of pathological uptake. *Radiol Med* 2008;113:875–86.

- [114] Dirisamer A, Halpern BS, Schima W, et al. Dual-time-point FDG-PET/CT for the detection of hepatic metastases. *Mol Imaging Biol* 2008;10:335–40.
- [115] Lee JW, Kim SK, Lee SM, et al. Detection of hepatic metastases using dual-time-point FDG PET/CT scans in patients with colorectal cancer. *Mol Imaging Biol* 2011;13:565–72.
- [116] Annovazzi A, Rea S, Vici P, et al. Dual-time 18F-FDG PET/CT for the detection of liver metastases in breast cancer. *Nucl Med Commun* 2018;39:1183–9.
- [117] Mao W, Zhou J, Zhang H, et al. Relationship between KRAS mutations and dual time point (18)F-FDG PET/CT imaging in colorectal liver metastases. *Abdom Radiol (NY)* 2019;44:2059–66.
- [118] Nishiyama Y, Yamamoto F Y, Fukunaga F K, et al. Dual-time-point 18F-FDG PET for the evaluation of gallbladder carcinoma. *J Nucl Med* 2006;47:633–8.
- [119] Choi EK, Yoo IERE, Kim SH, et al. The clinical value of dual-time point 18F-FDG PET/CT for differentiating extrahepatic cholangiocarcinoma from benign disease. *Clin Nucl Med* 2013;38:e106–11.
- [120] Torihara A, Yoshida K, Umehara I, et al. Normal variants of bowel FDG captaion in dual-time-point PET/CT imaging. *Ann Nucl Med* 2011;25:173–8.
- [121] Miyake KK, Nakamoto Y, Togashi K. Dual-time-point 18F-FDG PET/CT in patients with colorectal cancer: clinical value of early delayed scanning. *Ann Nucl Med* 2012;26:492–500.
- [122] Lee JH, Lee WA, Park SG, et al. Relationship Between Dual-Time Point FDG PET and Immunohistochemical Parameters in Preoperative Colorectal Cancer: Preliminary Study. *Nucl Med Mol Imaging* 2012;46:48–56.
- [123] Yoon HJ, Kim SK, Kim TS, et al. New application of dual point 18F-FDG PET/CT in the evaluation of neoadjuvant chemoradiation response of locally advanced rectal cancer. *Clin Nucl Med* 2013;38:7–12.
- [124] Nakamoto Y, Ishimori T, Sano K, et al. Clinical efficacy of dual-phase scanning using (68)Ga-DOTATOC-PET/CT in the detection of neuroendocrine tumours. *Clin Radiol* 2016;71: 1069 e1–5.
- [125] Onishi R, Noguchi M, Kaida H, et al. Assessment of cell proliferation in renal cell carcinoma using dual-phase (18)F-fluorodeoxyglucose PET/CT. *Oncol Lett* 2015;10:822–8.
- [126] Subramanyam P, Palaniswamy SS. Dual Time Point (18)F-FDG PET/CT Imaging Identifies Bilateral Renal Tuberculosis in an Immunocompromised Patient with an Unknown Primary Malignancy. *Infect Chemother* 2015;47:117–9.
- [127] Mortensen MA, Vilstrup MH, Poulsen MH, et al. A prospective study on dual time (18)F-FDG-PET/CT in high-risk prostate cancer patients. *BMC Res Notes* 2018;11:871.
- [128] Kabasakal L, Demirci E, Ocak M, et al. Evaluation of PSMA PET/CT imaging using a 68Ga-HBED-CC ligand in patients with prostate cancer and the value of early pelvic imaging. *Nucl Med Commun* 2015;36:582–7.
- [129] Afshar-Oromieh A, Hetzheim H, Kubler W, et al. Radiation dosimetry of (68)Ga-PSMA-11 (HBED-CC) and preliminary evaluation of optimal imaging timing. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:1611–20.
- [130] Derlin T, Weiberg D, von Klot C, et al. (68)Ga-PSMA I&T PET/CT for assessment of prostate cancer: evaluation of image quality after forced diuresis and delayed imaging. *Eur Radiol* 2016;26:4345–53.
- [131] Sachpekidis C, Eder M, Kopka K, et al. (68)Ga-PSMA-11 dynamic PET/CT imaging in biochemical relapse of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:1288–99.
- [132] Sahlmann CO, Meller B, Bouter C, et al. Biphasic (6)(8)Ga-PSMA-HBED-CC-PET/CT in patients with recurrent and high-risk prostate carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:898–905.
- [133] Afshar-Oromieh A, Sattler LP, Mier W, et al. The Clinical Impact of Additional Late PET/CT Imaging with (68)Ga-PSMA-11 (HBED-CC) in the Diagnosis of Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2017;58:750–5.
- [134] Schmuck S, Nordlohne S, von Klot CA, et al. Comparison of standard and delayed imaging to improve the detection rate of [(68)Ga]PSMA I&T PET/CT in patients with biochemical recurrence or prostate-specific antigen persistence after primary therapy for prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:960–8.
- [135] Uprimny C, Kroiss AS, Fritz J, et al. Early PET imaging with [68]Ga-PSMA-11 increases the detection rate of local recurrence in prostate cancer patients with biochemical recurrence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1647–55.
- [136] Beheshti M, Paymani Z, Brillhante J, et al. Optimal time-point for (68)Ga-PSMA-11 PET/CT imaging in assessment of prostate cancer: feasibility of sterile cold-kit tracer preparation? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:1188–96.
- [137] Taneja S, Jena A, Taneja R, et al. Effect of Combined (68)Ga-PSMAHBED-CC Captaion Pattern and Multiparametric MRI Derived With Simultaneous PET/ MRI in the Diagnosis of Primary Prostate Cancer: Initial Experience. *AJR Am J Roentgenol* 2018;210:1338–45.
- [138] Park SY, Zacharias C, Harrison C, et al. Gallium 68 PSMA-11 PET/MR Imaging in Patients with Intermediate- or High-Risk Prostate Cancer. *Radiology* 2018;288:495–505.
- [139] Harkirat S, Anand S, Jacob M. Forced diuresis and dual-phase F-fluorodeoxyglucose-PET/CT scan for rebilan d'extensionof urinary bladder cancers. *Indian J Radiol Imaging* 2010;20:13–9.
- [140] Anjos DA, Etchebehere EC, Ramos CD, et al. 18F-FDG PET/CT delayed images after diuretic for rebilan d'extensioninvasive bladder cancer. *J Nucl Med* 2007;48:764–70.
- [141] Yildirim-Poyraz N, Ozdemir E, Uzun B, et al. Dual phase 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography with forced diuresis in diagnostic imaging evaluation of bladder cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2013;32:214–21.
- [142] Shao F, Zou Y, Cai L, et al. Unexpected Detection of Urinary Bladder Cancer on Dual Phase 18F-NaF PET/CT in a Patient With Back Pain. *Clin Nucl Med* 2016;41:902–4.
- [143] Lee JK, Min KJ, So KA, et al. The effectiveness of dual-phase 18F-FDG PET/CT in the detection of epithelial ovarian carcinoma: a pilot study. *J Ovarian Res* 2014;7:15.
- [144] Penna D, Varetto T, Deandrei D, et al. Dual-phase F-18 FDG PET/CT scanning in the suspicion of relapse of ovarian neoplasia. *Clin Nucl Med* 2009;34: 111–3.
- [145] Yen TC, Ng KK, Ma SY, et al. Value of dual-phase 2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography in cervical cancer. *J Clin Oncol* 2003;21: 3651–8.
- [146] Lai CH, Huang KG, See LC, et al. Rebilan d'extensionof recurrent cervical carcinoma with dual-phase [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography. *Cancer* 2004;100:544–52.
- [147] Ma SY, See LC, Lai CH, et al. Delayed (18)F-FDG PET for detection of paraaortic lymph node metastases in cervical cancer patients. *J Nucl Med* 2003;44:1775–83.
- [148] Chou HH, Chang TC, Yen TC, et al. Low value of [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in primary bilan d'extensionof early-stage cervical cancer before radical hysterectomy. *J Clin Oncol* 2006;24: 123–8.
- [149] Mayoral M, Paredes P, Domenech B, et al. (18)F-FDG PET/CT and sentinel lymph node biopsy in the bilan d'extensionof patients with cervical and endometrial cancer. Role of dual-time-point imaging. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2017;36:20–6.
- [150] Nogami Y, Banno K, Irie H, et al. Efficacy of 18-FDG PET-CT dual-phase scanning for detection of lymph node metastasis in gynecological cancer. *Anticancer Res* 2015;35:2247–53.
- [151] Lin G, Chen CY, Liu FY, et al. Computed tomography, magnetic resonance imaging and FDG positron emission tomography in the management of vulvar malignancies. *Eur Radiol* 2015;25:1267–78.
- [152] Collarino A, Garganese G, Valdes Olmos RA, et al. Evaluation of Dual-Time-point (18)F-FDG PET/CT Imaging for Lymph Node Bilan d'extensionin Vulvar Cancer. *J Nucl Med* 2017;58:1913–8.
- [153] Nakayama M, Okizaki A, Ishitoya S, et al. Dual-time-point F-18 FDG PET/CT imaging for differentiating the lymph nodes between malignant lymphoma and benign lesions. *Ann Nucl Med* 2013;27:163–9.
- [154] Christlieb SB, Strandholdt CN, Olsen BB, et al. Dual time-point FDG PET/CT and FDG captaion and related enzymes in lymphadenopathies: preliminary results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:1824–36.
- [155] Shinya T, Fujii S, Asakura S, et al. Dual-time-point F-18 FDG PET/CT for evaluation in patients with malignant lymphoma. *Ann Nucl Med* 2012;26:616–21.
- [156] Chang CC, Cho SF, Chen YM, et al. SUV on dual-phase FDG PET/CT correlates with the Ki-67 proliferation index in patients with newly diagnosed non-Hodgkin lymphoma. *Clin Nucl Med* 2012;37:e189–95.
- [157] Lim DH, Lee JH. Relationship Between Dual Time Point FDG PET/CT and Clinical Prognostic Indexes in Patients with High Grade Lymphoma: a Pilot Study. *Nucl Med Mol Imaging* 2017;51:323–30.
- [158] Chang CC, Cho SF, Chuang YW, et al. Prognostic significance of retention index of bone marrow on dual-phase 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e9513.
- [159] Sahlmann CO, Siefker U, Lehmann K, et al. Dual time point 2-[18F]fluoro-2'-deoxyglucose positron emission tomography in chronic bacterial osteomyelitis. *Nucl Med Commun* 2004;25:819–23.
- [160] Tian R, Su M, Tian Y, et al. Dual-time point PET/CT with F-18 FDG for the differentiation of malignant and benign bone lesions. *Skeletal Radiol* 2009;38:451–8.
- [161] Hamada K, Tomita Y, Ueda T, et al. Evaluation of delayed 18F-FDG PET in differential diagnosis for malignant soft-tissue tumors. *Ann Nucl Med* 2006;20:671–5.
- [162] Shen CT, Qiu ZL, Sun ZK, et al. Dual time-point (18)F-FDG PET/CT imaging with multiple metabolic parameters in the differential diagnosis of malignancy-suspected bone/joint lesions. *Oncotarget* 2017;8:71188–96.
- [163] Dancheva Z, Bochev P, Chaushev B, et al. Dual-time point 18FDG-PET/CT imaging may be useful in assessing local recurrent disease in high grade bone and soft tissue sarcoma. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2016;19:22–7.
- [164] Chen YK, Kao CH, Sun SS, et al. Exposing the evil in the dark: the usefulness of delayed-phase FDG PET scan to enhance the detectability of tiny residual skull base osteosarcoma initially concealed by adjacent high physiological brain activity. *Clin Nucl Med* 2010;35:630–2.
- [165] Spence AM, Muzi M, Mankoff DA, et al. 18F-FDG PET of gliomas at delayed intervals: improved distinction between tumor and normal gray matter. *J Nucl Med* 2004;45:1653–9.
- [166] Vermeere V, Burg S, Wager M, et al. Intérêt de la TEP au [18F]-FDG double phase avec acquisition tardive dans la détection des tumeurs cérébrales. *Med Nucl* 2007;31:250–61.
- [167] Kim DW, Jung SA, Kim CG, et al. The efficacy of dual time point F-18 FDG PET imaging for grading of brain tumors. *Clin Nucl Med* 2010;35:400–3.
- [168] Prieto E, Marti-Climent JM, Dominguez-Prado I, et al. Voxel-based analysis of dual-time-point 18F-FDG PET images for brain tumor identification and delineation. *J Nucl Med* 2011;52:865–72.
- [169] Mertens K, Acou M, Van Hauwe J, et al. Validation of 18F-FDG PET at conventional and delayed intervals for the discrimination of high-grade from

- low-grade gliomas: a stereotactic PET and MRI study. *Clin Nucl Med* 2013;38:495–500.
- [170] Abdel-Ghany A, Hamed M. The diagnostic value of dual phase FDG PET CT in grading of gliomas. *Egyptian J Radiol Nucl Med* 2015;46:701–5.
- [171] Zhao G. Delayed 18F-FDG PET brain imaging improves detection rate of brain metastases. *Proceedings of the SNM 50th annual meeting*, 44. 2003;p. 243.
- [172] Dunkl V, Cleff C, Stoffels G, et al. The usefulness of dynamic O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET in the clinical evaluation of brain tumors in children and adolescents. *J Nucl Med* 2015;56:88–92.
- [173] Lohmann P, Herzog H, Rota Kops E, et al. Dual-time-point O-(2-18F)-fluoroethyl-L-tyrosine PET for grading of cerebral gliomas. *Eur Radiol* 2015;25:3017–24.
- [174] Malkowski B, Harat M, Zyromska A, et al. The Sum of Tumour-to-Brain Ratios Improves the Accuracy of Diagnosing Gliomas Using 18F-FET PET. *PLoS One* 2015;10:e0140917.
- [175] Harat M, Malkowski B, Makarewicz R. Pre-irradiation tumour volumes defined by MRI and dual time-point FET-PET for the prediction of glioblastoma multiforme recurrence: A prospective study. *Radiother Oncol* 2016;120:241–7.
- [176] Harat M, Malkowski B, Wiatrowska I, et al. Relationship between Glioblastoma Dose Volume Parameters Measured by Dual Time Point Fluoroethyl-tyrosine-PET and Clinical Outcomes. *Front Neurol* 2017;8:756.
- [177] Horky LL, Hsiao EM, Weiss SE, et al. Dual phase FDG-PET imaging of brain metastases provides superior assessment of recurrence versus post-treatment necrosis. *J Neurooncol* 2011;103:137–46.
- [178] Wadhwa EL, Franc BL, Aboian M, et al. Delayed Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Imaging in the Differentiation of Tumor Recurrence and Radiation Necrosis in Pediatric Central Nervous System Tumors: Case Report and Review of the Literature. *Cureus* 2018;10:e3364.
- [179] Matuszak J, Waissi W, Clavier JB, et al. Métastases cérébrales: apport de l'acquisition tardive en TEP/TDM au 18F-FDG pour le diagnostic différentiel entre récurrence tumorale et radionécrose. *Med Nucl* 2016;40:196.
- [180] Lee S, Park T, Park S, et al. The Clinical Role of Dual-Time-Point (18F)-FDG PET/CT in Differential Diagnosis of the Thyroid Incidentaloma. *Nucl Med Mol Imaging* 2014;48:121–9.
- [181] Kim SJ, Kim BH, Jeon YK, et al. Limited diagnostic and predictive values of dual-time-point 18F FDG PET/CT for differentiation of incidentally detected thyroid nodules. *Ann Nucl Med* 2011;25:347–53.
- [182] Soussan M, Nataf V, Kerrou K, et al. Added value of early 18F-FDOPA PET/CT acquisition time in medullary thyroid cancer. *Nucl Med Commun* 2012;33:775–9.
- [183] Inoue A, Tomiyama N, Tatsumi M, et al. (18F)-FDG PET for the evaluation of thymic epithelial tumors: Correlation with the World Health Organization classification in addition to dual-time-point imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1219–25.
- [184] Shinya T, Tanaka T, Soh J, et al. Diagnostic Value of Dual-time-point F-18 FDG PET/CT and Chest CT for the Prediction of Thymic Epithelial Neoplasms. *Acta Med Okayama* 2017;71:105–12.
- [185] Torihara A, Nakamura S, Kubota K, et al. Can dual-time-point 18F-FDG PET/CT differentiate malignant salivary gland tumors from benign tumors? *AJR Am J Roentgenol* 2013;201:639–44.
- [186] Li J, Zhao Q, He L, et al. Primary Pulmonary Artery Sarcoma on Dual-Time Point FDG PET/CT Imaging. *Clin Nucl Med* 2016;41:656–8.
- [187] Wang R, Wang X, Ji B, et al. Primary Common Iliac Artery Angiosarcoma With Multiple Bone Metastases Revealed by Dual-Time Point FDG PET/CT Imaging. *Clin Nucl Med* 2019;44:232–3.
- [188] Costantini DL, Vali R, Chan J, et al. Dual-time-point FDG PET/CT for the evaluation of pediatric tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200:408–13.
- [189] Abdul H, Abdul N, Nordin A. Dual time point imaging of FDG PET/CT in a tuberculous spondylodiscitis. *Biomed Imaging Interv J* 2010;6:e18.
- [190] Kim DW, Kim CG, Park SA, et al. Experience of Dual Time Point Brain F-18 FDG PET/CT Imaging in Patients with Infectious Disease. *Nucl Med Mol Imaging* 2010;44:137–42.
- [191] Scholtens AM, Swart LE, Verberne HJ, et al. Dual-time-point FDG PET/CT imaging in prosthetic heart valve endocarditis. *J Nucl Cardiol* 2018;25:1960–7.
- [192] Umeda Y, Demura Y, Ishizaki T, et al. Dual-time-point 18F-FDG PET imaging for diagnosis of disease type and disease activity in patients with idiopathic interstitial pneumonia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1121–30.
- [193] Umeda Y, Demura Y, Morikawa M, et al. Prognostic value of dual-time-point 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with pulmonary sarcoidosis. *Respirology* 2011;16:713–20.
- [194] Umeda Y, Demura Y, Morikawa M, et al. Prognostic Value of Dual-Time-Point 18F-FDG PET for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Nucl Med* 2015;56:1869–75.
- [195] Blomberg BA, Akers SR, Saboury B, et al. Delayed time-point 18F-FDG PET CT imaging enhances assessment of atherosclerotic plaque inflammation. *Nucl Med Commun* 2013;34:860–7.
- [196] Blomberg BA, Thomassen A, Takx RA, et al. Delayed (1)(8)F-fluorodeoxyglucose PET/CT imaging improves quantitation of atherosclerotic plaque inflammation: results from the CAMONA study. *J Nucl Cardiol* 2014;21:588–97.
- [197] Blomberg BA, Thomassen A, Takx RA, et al. Delayed sodium 18F-fluoride PET/CT imaging does not improve quantification of vascular calcification metabolism: results from the CAMONA study. *J Nucl Cardiol* 2014;21:293–304.
- [198] Oh JK, Yoo ID, Seo YY, et al. Clinical Significance of F-18 FP-CIT Dual Time Point PET Imaging in Idiopathic Parkinson's Disease. *Nucl Med Mol Imaging* 2011;45:255–60.
- [199] Mertens K, Acou M, Van den Broecke C, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) mimicking high-grade glioma on delayed F-18 FDG PET imaging. *J Clin Neurosci* 2012;19:1167–9.
- [200] Cecchin D, Barthel H, Poggiali D, et al. A new integrated dual time-point amyloid PET/MRI data analysis method. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:2060–72.
- [201] Florek L, Tiepolt S, Schroeter ML, et al. Dual Time-Point [18F]Florbetaben PET Delivers Dual Biomarker Information in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2018;66:1105–16.
- [202] Alkhawaldeh K, Alavi A. Quantitative assessment of FDG captaion in brown fat using standardized captaion value and dual-time-point scanning. *Clin Nucl Med* 2008;33:663–7.
- [203] Hairil Rashmizal AR, Noraini AR, Rossetti C, et al. Brown fat captaion of 18F-FDG on dual time point PET/CT imaging. *Singapore Med J* 2010;51:e37–9.
- [204] Cheng G, Torigian DA, Zhuang H, et al. When should we recommend use of dual time-point and delayed time-point imaging techniques in FDG PET? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:779–87.
- [205] Lovinfosse P, Rousseau C, Pierga JY, Bouchet F, Cochet A, Albérini JL, et al. Dual time point [18F] FLT-PET for differentiating proliferating tissues vs non-proliferating tissues. *EJNMMI Res* 2019;9:109.
- [206] Houshmand S, Salavati A, Segtnan EA, et al. Dual-time-point Imaging and Delayed-time-point Fluorodeoxyglucose-PET/Computed Tomography Imaging in Various Clinical Settings. *PET Clin* 2016;11:65–84.
- [207] Lovinfosse P, Janvary ZL, Coucke P, et al. FDG PET/CT texture analysis for predicting the outcome of lung cancer treated by stereotactic body radiation therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:1453–60.
- [208] Lovinfosse P, Hatt M, Visvikis D, et al. Heterogeneity analysis of 18F-FDG PET imaging in oncology: clinical indications and perspectives. *Clin Transl Imaging* 2018;6:393–410.
- [209] Lovinfosse P, Polus M, Van Daele D, et al. FDG PET/CT radiomics for predicting the outcome of locally advanced rectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:365–75.
- [210] Lovinfosse P, Visvikis D, Hustinx R, et al. FDG PET radiomics: a review of the methodological aspects. *Clin Transl Imaging* 2018;6:379–91.