

Indications cliniques de la tomographie à positons au ^{18}F FDG en oncologie. Expérience préliminaire et revue de la littérature

P Rigo¹, P Paulus¹, G Jerusalem², T Bury³, J-M Deneufbourg⁴, G Depas¹,
T Benoit¹, M-P Larock¹, J Foidart¹

¹Service de médecine nucléaire ; ²Service d'hémo-oncologie ; ³Service de pneumologie ; ⁴Service de radiothérapie, centre hospitalier universitaire de Liège, Sart Tilman, B 35, 4000 Liège, Belgique

(Reçu le 9 décembre 1994 ; accepté le 2 février 1995)

Résumé — Introduit en cancérologie en 1980, le ^{18}F FDG fait l'objet d'un nombre croissant d'applications cliniques aux divers stades du diagnostic, du bilan d'extension et du suivi de différents types de cancer. L'introduction de tomographes à positons corps entier et de technologies financièrement plus abordables suscite un intérêt considérable parmi les médecins nucléaristes et les cliniciens. Nous disposons depuis mai 1994 d'un tomographe à positons optimisé pour la réalisation d'examen du corps entier au FDG. Nous présentons à la lumière de cette expérience une revue illustrée des principales indications cliniques du FDG en oncologie.

Fluor ^{18}F FDG / positons / cancer / cerveau / côlon / foie / lymphome / mélanome / ORL / ovaire / pancréas / poumon / prostate / sarcome / sein

Summary — Clinical indications of ^{18}F FDG positron emission tomography in oncology. Preliminary experience and literature review. Since its introduction for tumor imaging in 1980, ^{18}F FDG has been proven useful in a growing number of clinical applications at various steps of diagnosis, staging and follow-up of several types of cancer. Scanners based on new, less expensive technologies and the introduction of whole body scanning procedures have increased the interest of clinicians and nuclear medicine physicians as well. We acquired in May 1994 a PET scanner optimized for whole body tomography and have used extensively FDG for oncologic applications. Based on this experience, we review and illustrate the principal clinical indications of FDG in oncology.

^{18}F FDG / positons / cancer

Introduction

Les cellules tumorales malignes présentent un fonctionnement exagéré de la glycolyse. Ce phénomène, connu depuis la description initiale de Warburg en 1930, résulte d'une augmentation des capacités de transport membranaire du glucose et d'une augmentation de l'activité des principaux enzymes contrôlant cette voie métabolique (l'hexokinase, la phosphofructokinase, la pyruvate déshydrogénase...) [1-6].

Le F-18 fluorodéoxyglucose (FDG), un analogue du glucose, permet l'évaluation du métabolisme glucidique régional, la détection du tissu tumoral malin et la quantification des modifications de la glycolyse tumorale pendant et après traitement [7-10].

Introduit en cancérologie en 1980, le FDG fait l'objet d'un nombre croissant d'applications cliniques à divers stades du diagnostic, du bilan d'extension et du suivi de différents types de can-

cer [11-12]. Son impact potentiel dans la prise en charge des patients cancéreux apparaît considérable.

Méthodologie

Nous disposons depuis mai 1994 d'un tomographe à positons optimisé pour la réalisation d'examen du corps entier au FDG. Cette machine (UGM Penn PET) est constituée de 6 cristaux NaI de 50 x 20 x 2,5 cm, disposés en hexagone. Dans cette configuration, la distance entre les détecteurs est de 80 cm, tandis que l'ouverture et le champ utile sont de 50 cm. La détection est effectuée en coïncidence, sans collimation ni septa. Un algorithme de détection 3D permet d'accepter les photons sous un angle d'incidence axial de 6,5°, ce qui augmente considérablement la sensibilité de la machine. Le taux de comptage individuel maximum des détecteurs est de

2 000 000 de coups par seconde pour un nombre maximum de coïncidences de 400 000 par seconde. La bonne résolution en énergie des cristaux NaI, combinée à leur épaisseur (2,5 cm) permet un bon compromis entre le pouvoir d'arrêt du cristal pour les événements photoélectriques et le rejet du diffusé. La sensibilité mesurée du tomographe est de 3500 coups/kBq/mL dans un fantôme cylindrique de 20 cm de diamètre. Cette sensibilité est pratiquement triplée sur le nouveau modèle (commercialisé par GE sous le nom de Quest) en raison d'une augmentation de la surface du détecteur (30 cm axial) et de l'ouverture de l'angle d'incidence axial des photons acceptés.

En pratique, le champ axial utile du tomographe est de 12,8 cm. Les coupes transversales sont reconstruites soit avec une définition de 4 mm par pixel pour un champ maximal de 512 mm (matrice numérique de 128 x 128 ; mode corps entier), soit avec une définition de 2 mm par pixel pour un champ maximal de 256 mm (matrice de 128 x 128 ; mode cerveau). Dans le champ axial, la reconstruction de pixels isotropes permet la définition de 32 coupes transversales de 4 mm (mode corps entier) ou de 64 coupes transversales de 2 mm (mode cerveau). L'utilisation de détecteurs uniques, continus et de la logique de positionnement d'Anger permet une résolution isotrope dans les différents plans, de 5,8 mm (largeur à mi-hauteur d'une source linéaire au centre du champ) [13].

Une source linéaire rotative de germanium 68 permet la réalisation d'images de transmission et la correction pour l'atténuation des données des scans d'émission. Un système de correction par

émetteur monophotonique (Cs 137, 667 keV) est en préparation. Il devrait permettre de gagner en efficacité et de réduire considérablement la durée des mesures de transmission [14].

La réalisation d'examen du corps entier est effectuée par pas successifs de 6,4 cm chevauchant. Avec 200 à 400 MBq de FDG, une durée de 4 à 6 min d'acquisition par pas est généralement suffisante et un examen « corps entier » de la région inguinale à la tête dure de 45 à 60 min environ. Des acquisitions plus longues mais en un seul pas (20 à 30 min) sont nécessaires pour l'examen du cœur et du cerveau.

Le FDG est injecté (200 à 400 MBq) dans une ligne de perfusion. Ceci est nécessaire pour minimiser le risque d'extravasation et de migration lymphatique du traceur. Le site d'injection est choisi à distance des zones pathologiques à examiner prioritairement. Les sujets doivent être au repos, à jeun depuis la veille ou au minimum depuis 4 à 6 h. La consommation d'eau est autorisée. Cette diète permet de minimiser la fixation myocardique du glucose et d'éviter la compétition entre le glucose et le FDG au niveau des transporteurs membranaires.

L'examen est possible à partir de la 40^e min après l'injection mais nous avons en général préféré attendre plus longtemps (60 à 90 min) pour augmenter le contraste entre la fixation tumorale et l'activité vasculaire et tissulaire normale. Ce délai autorise également une meilleure vidange des voies urinaires. En pratique, un tel délai n'est possible que si l'on travaille sans correction d'atténuation ou, comme nous le faisons occasionnellement pour les examens du corps entier et

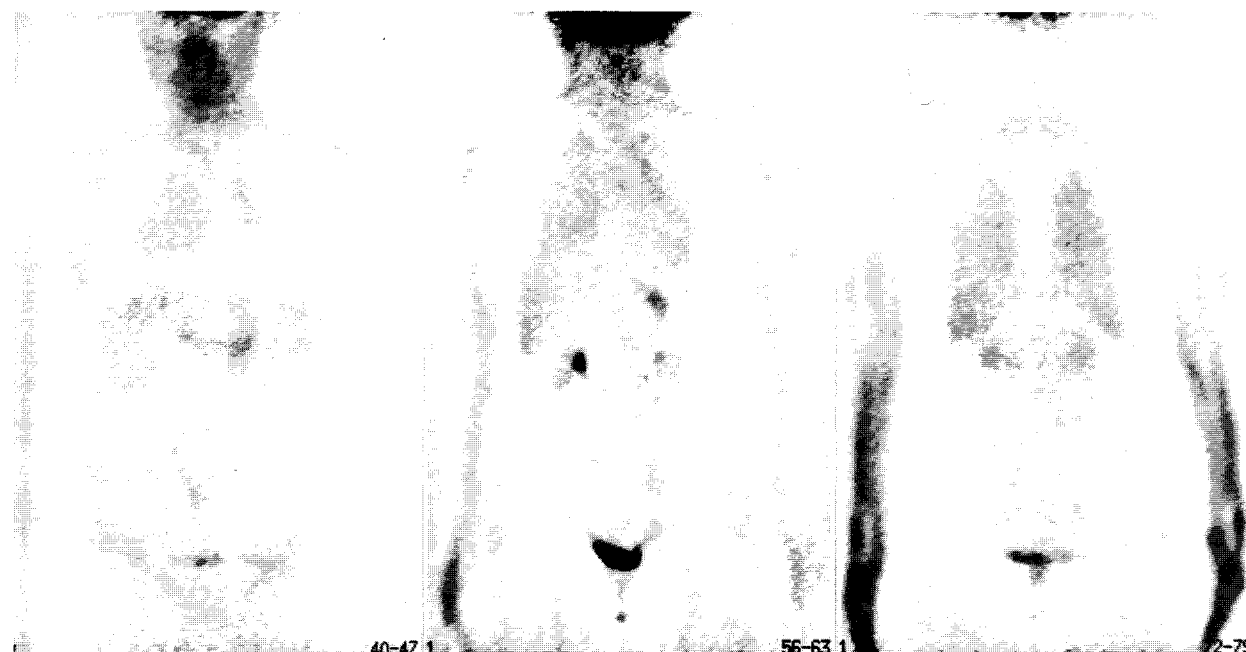


Fig 1. Distribution normale du traceur sur trois coupes coronales sans correction d'atténuation. La fixation prédomine dans le cerveau. Une activité non négligeable est présente au niveau de l'oropharynx et de la langue. Les muscles du cou sont parfois visualisés. Le myocarde n'est pas visualisé, la patiente était étudiée à jeun. Les poumons sont mis en évidence en raison d'une diminution d'atténuation à ce niveau. Le foie et la rate fixent modérément le FDG. Une activité intestinale est présente, principalement au niveau de l'angle splénique du côlon. Les reins, la vessie et les voies urinaires concentrent le traceur.

généralement pour les examens cardiaques, en ne réalisant l'examen de transmission qu'après acquisition des données d'émission (ceci nécessite un logiciel de correction adapté).

La distribution normale du traceur est illustrée sur la figure 1. La fixation prédomine dans le cerveau dont la substance grise fixe avidement le traceur en toutes circonstances. La fixation myocardique est variable et dépend des conditions métaboliques (disponibilité des substrats). Les reins concentrent et éliminent le traceur qui s'accumule dès lors dans les voies excrétrices. Une fixation modérée est notée dans les yeux, les glandes lacrymales, le nasopharynx, la moelle osseuse, le foie, la rate et les parois intestinales. Une fixation musculaire est fréquemment notée en cas d'effort ou de tension musculaire accrue dans la période suivant l'injection. La fixation est faible au niveau des tissus graisseux. Elle apparaît plus élevée au niveau pulmonaire sur les images non corrigées mais ceci ne reflète pas la concentration tissulaire du traceur, mais la densité pulmonaire et la diminution de l'atténuation à ce niveau.

Nous travaillons le plus souvent par appréciation qualitative visuelle des images, complétées éventuellement de mesures relatives comparant l'activité d'une région pathologique par rapport à une région saine controlatérale définie sur la même coupe (indice métabolique). L'obtention de données semi-quantitatives comme la valeur standardisée de fixation ou SUV (*standardized uptake value*) apparemment simple [15], nécessite en réalité des corrections multiples (pour la décroissance, l'atténuation, le diffusé, les coïncidences fortuites, le temps mort du détecteur, etc) faciles à mettre en œuvre lors de l'acquisition d'images statiques mais considérablement plus longues et complexes à mettre en œuvre dans le cas d'images du corps entier.

L'interprétation des images au niveau de l'abdomen et du petit bassin en présence d'une activité intestinale ou urinaire élevée est susceptible de poser problème. Une optimisation des conditions techniques est nécessaire : délai après l'in-

jection plus long, administration de furosémide, drainage avec lavage vésical, mais aussi une amélioration des logiciels de reconstruction pour éviter les artefacts (reconstruction par maximum de vraisemblance, plutôt que par rétroprojection). De plus, une confrontation anatomique stricte avec les données de la tomodensitométrie ou de la résonance magnétique nucléaire est souvent nécessaire pour pouvoir se prononcer sur le caractère pathologique ou non d'une fixation dans ces régions.

Indications cliniques oncologiques

Du 15 mai au 30 novembre 1994, nous avons réalisé plus de 400 examens dont près de 300 à des fins oncologiques diverses. Nous souhaitons, à la lumière de cette expérience et des données de la littérature, illustrer les principales indications actuellement reconnues en oncologie clinique.

Tumeurs cérébrales

Di Chiro fut le premier à démontrer l'intérêt du FDG et de la tomographie à positons dans l'étude des tumeurs cérébrales [11]. Les lésions cérébrales peuvent avoir un caractère hypo- ou hypermétabolique par rapport au tissu cérébral normal voisin. Il a été démontré, en particulier dans les gliomes, que le niveau de l'activité glycolytique mesuré par le FDG et la tomographie à positons est corrélé avec le grade histologique de la tumeur et avec le pronostic [16-18]. Les tumeurs de haut grade ont une fixation élevée et un pronostic défavorable, les tumeurs de bas grade ont une fixation faible inférieure au tissu cérébral normal (lésions hypométaboliques) et un bon pronostic pouvant justifier l'absence de recours à des thérapeutiques délabrantes. Le suivi de ces patients est susceptible de détecter les transformations anaplasiques des tumeurs de bas grade, qui fixent alors plus intensément le FDG, mais

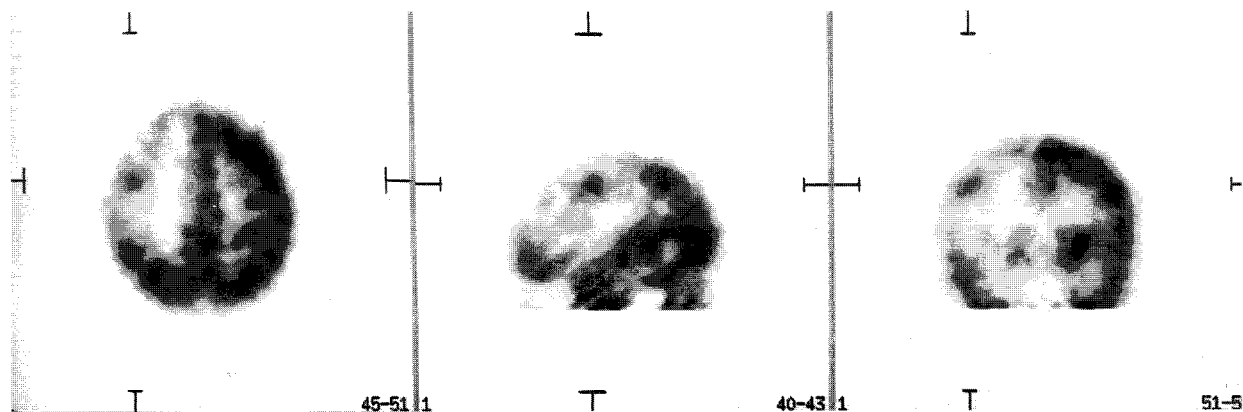


Fig 2. Enfant de 7 ans opéré d'un glioblastome fronto-pariétal droit. Résection chirurgicale volontairement incomplète pour préserver la zone motrice (circonvolution frontale ascendante) mais complétée par chimiothérapie et radiothérapie. Peu après la fin du traitement adjuvant, apparaissent des modifications du comportement et des phénomènes cloniques; les examens TDM et IRM ne permettent pas le diagnostic différentiel entre fibrose post-radique et récidive. La TEP au FDG met en évidence un foyer tumoral hypermétabolique dans la région fronto-pariétale.

également les résultats de la thérapie sur la fixation tumorale et le tissu cérébral voisin [19-20].

Le diagnostic différentiel entre la nécrose post-radique et la récurrence tumorale fait également partie des indications classiques du FDG [21]. Le degré de fixation du FDG reste cependant variable et le contraste entre la région pathologique et les régions saines peut rester faible. L'emploi de méthionine marquée au carbone 11 présente des avantages dans cette indication en raison d'une fixation cérébrale normale faible et d'un meilleur contraste entre la récurrence et le tissu sain [22].

Un rapport récent du Memorial Sloan Kettering Cancer Center [23] évalue comme suit la distribution des indications chez 265 patients atteints de tumeur cérébrale :

- évaluation pronostique avant thérapie : 13,6% ;
- recherche de récurrences : 67,5% ;
- viabilité tumorale (métastases ou lymphomes) : 12,4% ;
- diagnostic différentiel tumeur/infection : 6,4%.

Le choix d'un site de biopsie constitue une autre indication régulière.

Le cas illustré (fig 2) correspond à une récurrence postopératoire d'un glioblastome.

Tumeurs pulmonaires

L'évaluation des lésions pulmonaires par tomographie à positons doit s'envisager dans deux circonstances cliniques particulières, bien que sus-

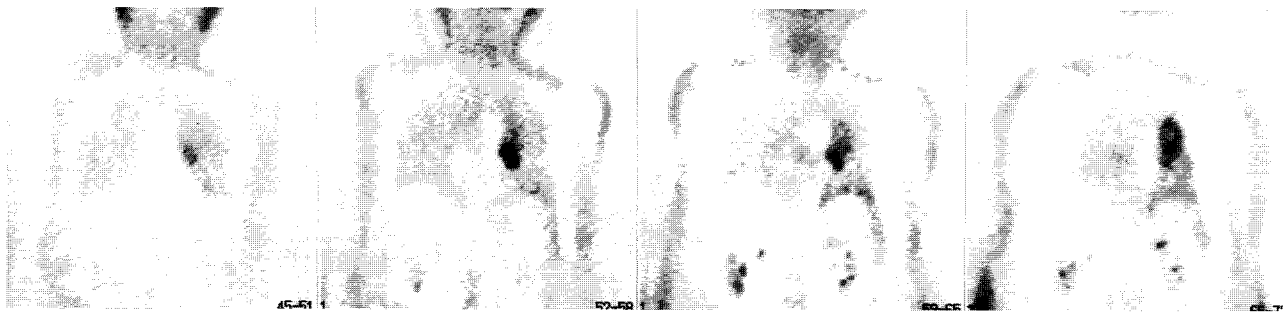


Fig 3. Patient de 72 ans présentant un adénocarcinome pulmonaire para-hilaire gauche. Le bilan d'extension, comportant notamment une tomodesitométrie, évoque la possibilité d'une adénopathie para-hilaire homolatérale. La TEP au FDG montre la tumeur primitive et l'absence d'adénopathie homo- ou hétérolatérale, stade T2N0M0. La chirurgie d'exérèse, pneumectomie gauche, confirme la présence d'un adénocarcinome et l'absence d'adénopathie.

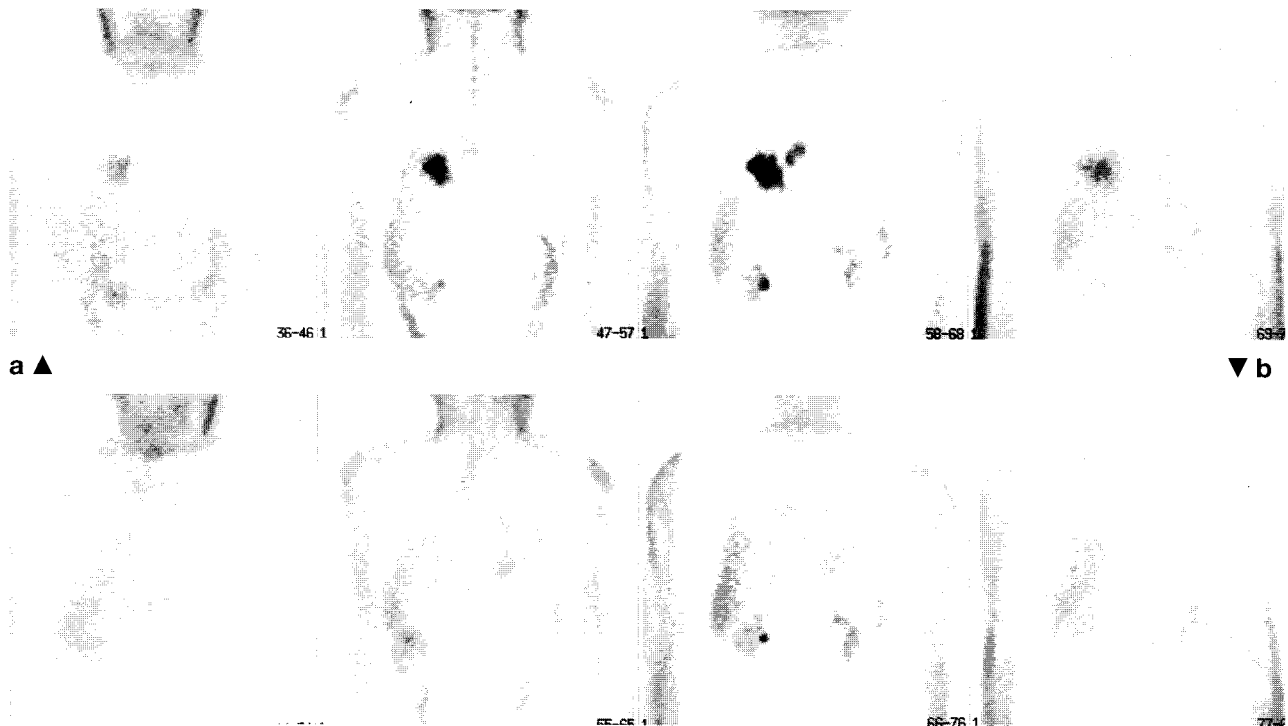


Fig 4 a et b. Patient de 44 ans, tabagique, diabétique et coronarien, exploré pour hémoptysies. Les explorations radiologiques mettent en évidence une néoplasie hilaire droite. La TEP au FDG montre l'existence de la tumeur primitive et d'une adénopathie homolatérale. La chirurgie d'exérèse révèle un épithélioma moyennement différencié au stade T2N1M0. Le patient reçoit une chimiothérapie adjuvante et l'évolution clinique est favorable. La TEP au FDG après traitement montre la disparition des lésions.

ceptibles d'intrications. La première concerne l'évaluation des nodules pulmonaires isolés, la seconde le bilan d'extension de cancers pulmonaires reconnus.

L'incidence des nodules pulmonaires isolés est élevée : 130 000 nouveaux cas par an aux États-Unis, soit 52 cas par 100 000 habitants. On estime, sur la base des statistiques chirurgicales anciennes, que près de 60% de ceux-ci sont bénins [24]. Le développement de la tomodesintométrie a réduit aujourd'hui à 20 à 40% la fréquence des nodules bénins réséqués [25] mais les critères radiologiques, tomodesintométriques et IRM sont imparfaits et la classification de nombreuses lésions reste incertaine.

Plusieurs études ont rapporté l'intérêt de la tomographie à positons au FDG pour effectuer cette classification. Le travail initial de Gupta *et al* comportant 34 patients rapporte une sensibilité de 95% et une spécificité de 86% pour séparer les lésions malignes des lésions bénignes [26]. L'étude de Patz *et al* (51 patients) et une étude multicentrique (237 patients) rapportent une sensibilité de 100% et 96% respectivement, pour une spécificité de 89 et 90% [27, 28]. Les échecs sont en relation avec des tumeurs de petite taille, infé-

rieures au cm (faux négatifs) et avec des lésions inflammatoires, en particulier des cas d'infiltrats tuberculeux où la fixation du FDG peut être élevée (faux positifs). Malgré ces limites, l'application de la tomographie à positons à la mise au point diagnostique de ces patients est susceptible de réduire significativement le nombre de biopsies et de thorcotomies non justifiées et de diminuer tant la morbidité que le coût de la prise en charge de ces patients [28-30].

Nos résultats portent actuellement sur 25 patients atteints de nodules pulmonaires isolés. Le diagnostic de cancer pulmonaire est confirmé chez 18 d'entre eux. Tous présentent une hyperfixation significative du FDG à ce niveau. Dans sept cas, le nodule a un caractère bénin, établi par le suivi ou la clinique et confirmé par la biopsie. Une absence de fixation pathologique du FDG est notée six fois. Dans le septième cas, la lésion est une pseudotumeur chez un anthracosilicotic. Un foyer franc de fixation du FDG est observé dont l'étiologie n'apparaît pas clairement à l'examen pathologique. Peut être s'agit-il d'un foyer de nécrose pulmonaire ischémique.

En cas de cancer démontré, le bilan d'extension tant ganglionnaire qu'à distance est détermi-



Fig 5. Patient de 67 ans présentant un adénocarcinome du lobe inférieur droit. La TEP au FDG met clairement en évidence la tumeur primitive et des adénopathies hilaires, paratrachéales et hétérolatérales correspondant à un stade M3 démonstratif rendant toute chirurgie d'exérèse inutile.

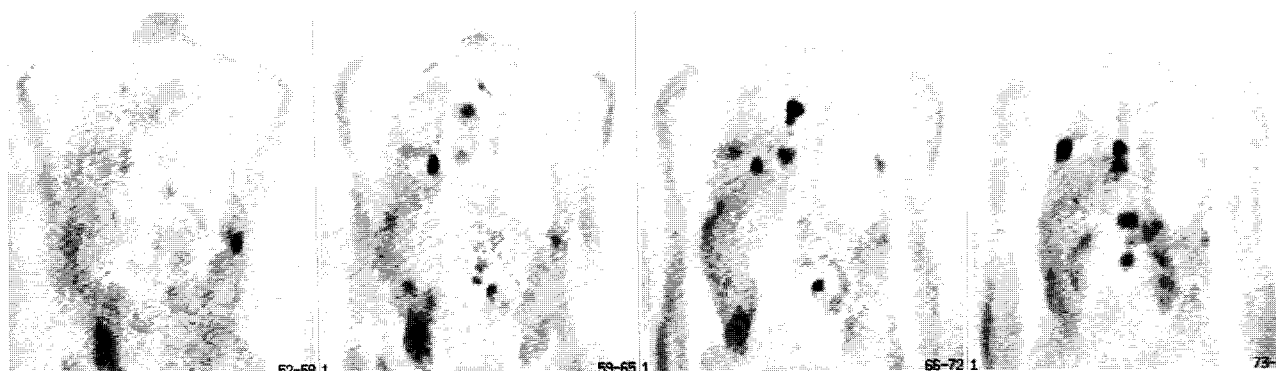


Fig 6. Patiente de 52 ans opérée en janvier 1993 d'une pneumectomie totale gauche pour un adénocarcinome peu différencié du segment apical du lobe supérieur gauche avec extension transcissurale. L'évolution apparaît relativement stable jusqu'en avril 1994 où l'on détecte une récurrence pariétale avec métastases pulmonaires controlatérales et métastases osseuses. La TEP au FDG met en évidence un foyer d'hyperfixation modéré au niveau de la paroi thoracique postérolatérale gauche ainsi que l'ensemble des foyers métastatiques.

nant pour juger de l'opérabilité. La démonstration d'adénopathies hilaires homolatérales ne contre-indique pas la chirurgie si ces ganglions peuvent être réséqués avec la tumeur primitive. Au contraire, la démonstration de métastases médiastinales extensives, ganglionnaires contralatérales et de métastases à distance, pleurales, ganglionnaires, osseuses... doit suggérer l'abstention compte tenu de la morbidité opératoire et du pronostic vital défavorable. Dans cette indication, la tomographie à positons doit pouvoir remplacer favorablement la médiastinoscopie. Plusieurs études sont rapportées, notamment celles de Wahl et de Patz avec des résultats initiaux favorables [31, 32]. Le travail récent de Lewis [33] rapporte les résultats du bilan d'extension préopératoire par tomographie du corps entier au FDG dans 34 cas de cancer du poumon opérable (à l'exclusion des cancers à petites cellules et des cas classés au-delà du stade T₂N₂ par la tomodensitométrie). La TEP a permis d'identifier des lésions nouvelles chez dix patients (29%). L'attitude thérapeutique a été modifiée 14 fois (41% des cas) avec dans six cas (18%) une abstention chirurgicale.

Les figures 3 et 4 illustrent respectivement un cas de cancer pulmonaire opérable, avec et sans adénopathie associée. Les figures 5 et 6 montrent deux cas présentant des lésions bilatérales non opérables, ainsi que d'autres formes d'extension.

Enfin, le FDG doit également pouvoir jouer un rôle appréciable dans l'évaluation précoce de la réponse au traitement. Les travaux de Strauss soulignent l'intérêt du suivi de la fixation du FDG pour apprécier la réponse tumorale sans attendre les modifications du volume tumoral [7]. Une étude quantitative (SUV ou Patlak) est nécessaire dans cette indication [15, 34].

Cancer colorectal

Le cancer colorectal est une tumeur fréquente [35]. Il capte intensément le FDG et les premières études indiquent un rôle important de la tomographie à positons dans ce type de cancer.

Si la visualisation de la tumeur primitive et le bilan d'extension initial sont possibles avec le FDG [36], l'impact clinique et économique de la TEP apparaît plus net dans l'évaluation des récurrences postopératoires. Celles-ci surviennent chez environ un tiers des patients ayant subi une intervention à visée curative, le plus souvent dans les deux ans qui suivent l'opération. Cette récurrence peut être loco-régionale ou plus souvent généralisée et seul un quart environ des patients en récurrence peuvent être guéris par une réintervention [35].

Le diagnostic et le bilan d'extension de ces récurrences souffrent d'imprécision et du retard engendrés par le manque de sensibilité et de spécificité des tests diagnostiques. En effet, les examens habituellement utilisés dans le suivi de ces patients sont inefficaces. Une élévation du taux circulant d'antigène carcinoembryonnaire (ACE) n'a qu'une sensibilité de 59% et une spécificité de 84% pour détecter une récurrence de cancer

colorectal [37]. Le lavement baryté détecte les récurrences locales (sensibilité 82%, spécificité 83%) mais pas les récurrences à distance, ni l'ensemble des récurrences (sensibilité 49%) [38]. Les résultats de la colonoscopie sont similaires. Enfin, la tomodensitométrie est utile pour la détection des métastases hépatiques, mais peu performante dans le cas de métastases ganglionnaires [39]. De nombreux patients négatifs à la tomodensitométrie ont des lésions inopérables à la laparotomie exploratrice. Les résultats préliminaires disponibles [40-42] indiquent la valeur de la TEP pour identifier les patients présentant des lésions isolées résécables et les distinguer des patients présentant des métastases disséminées. L'étude du groupe de Leuven [42] porte sur 35 patients présentant une récurrence d'un cancer colorectal avec soit des métastases démontrées, mais apparemment résécables (16 cas), soit une récurrence locale (huit cas), une récurrence probable (huit cas) ou des valeurs d'ACE élevées sans localisation clinico-radiologique formelle (trois cas). Les résultats de la TEP ont modifié la thérapie dans six des 16 cas avec lésions métastatiques. Des métastases à distance sont détectées dans deux cas de récurrence locale démontrée ou suspectée. Enfin, une récurrence pelvienne est démontrée dans deux des trois cas présentant une élévation isolée de l'ACE. Globalement, l'impact thérapeutique de la TEP est manifeste dans 12 des 35 patients (34%). En cas d'envahissement hépatique, la TEP peut s'avérer très utile pour corroborer les résultats de la tomodensitométrie, détecter ou exclure un envahissement extrahépatique [43] et suivre l'évolution après hépatectomie partielle et chimiothérapie.

La TEP au FDG apparaît dès lors devoir occuper une place importante dans l'évaluation des cancers colorectaux, à la fois dans la détection des récurrences et dans la confirmation des indications opératoires chez les patients présentant des métastases hépatiques (fig 7 et 8).

Sur le plan technique cependant, les problèmes posés par l'évaluation de l'envahissement du petit bassin dans les cancers colorectaux sont particuliers en raison de la prévalence d'une activité intestinale normale parasite variable et d'artefacts de reconstruction liés à la concentration urinaire du FDG. Ces artefacts peuvent être minimisés par l'utilisation de logiciels de reconstruction par maximum de vraisemblance mais ces programmes ne sont pas encore largement disponibles.

Cancer du sein

Le cancer du sein est la tumeur la plus fréquente chez la femme. Sa morbidité et sa mortalité restent élevées malgré les efforts du dépistage [44]. Celui-ci est assuré pour l'essentiel par l'examen clinique et la mammographie avec confirmation biopsique. Les patientes présentant un cancer du sein subissent alors une exérèse large ou conservatrice en fonction du stade évolutif de la tumeur avec un évidement ganglionnaire quasi systématique effectué à titre diagnostique et pronostique

pour guider l'attitude thérapeutique postopératoire (chimio- et/ou radiothérapie) [45].

Les problèmes rencontrés actuellement par cette stratégie, que la TEP pourrait éventuellement contribuer à résoudre, sont de trois ordres :

- Les échecs de la mammographie ou de la biopsie. Ceux-ci sont plus fréquemment rencontrés en cas de densité élevée des seins (par exemple sein fibrokystique) ou en présence de prothèse mammaire. Dans cette indication de dia-

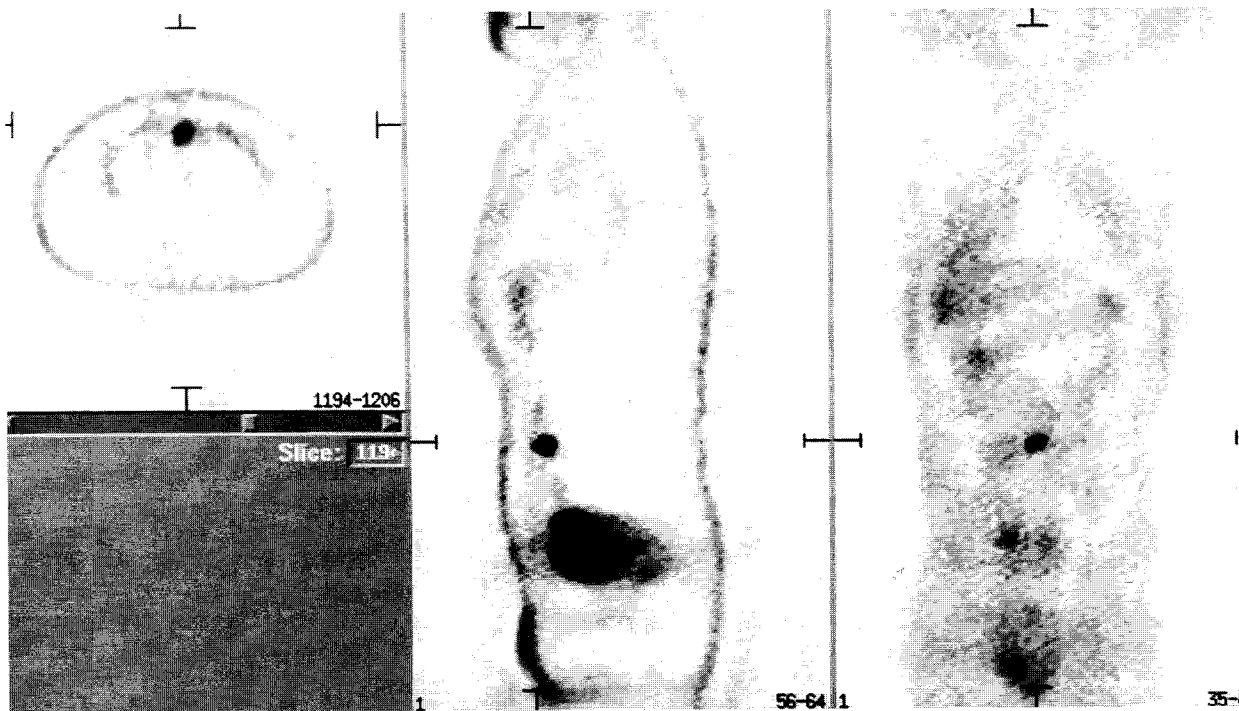


Fig 7. Patient de 53 ans opéré en février 1993 d'un adénocarcinome de l'appendice ayant occasionné une péritonite néoplasique. Le patient subit une résection de l'appendice, du caecum et d'une partie de l'intestin grêle. Le traitement est complété par une chimiothérapie adjuvante prolongée. En novembre 1993, il est réopéré d'une récurrence péritonéale antérolatérale droite et le traitement est complété par une radiothérapie loco-régionale. Au milieu de 1994, on note une augmentation du taux de marqueur tumoral (CA 19.9 : 113 U/mL ; normes < 37 U/mL), tandis que la tomodynamométrie abdominale montre un nodule pariétal de 3 cm de diamètre, situé au-dessus de la symphyse pubienne et suspect de néoplasie. La TEP au FDG confirme le caractère néoplasique probable de cette lésion, mais met également en évidence une lésion hypermétabolique au niveau du mésentère ou de la paroi abdominale antérolatérale (para-ombilicale).

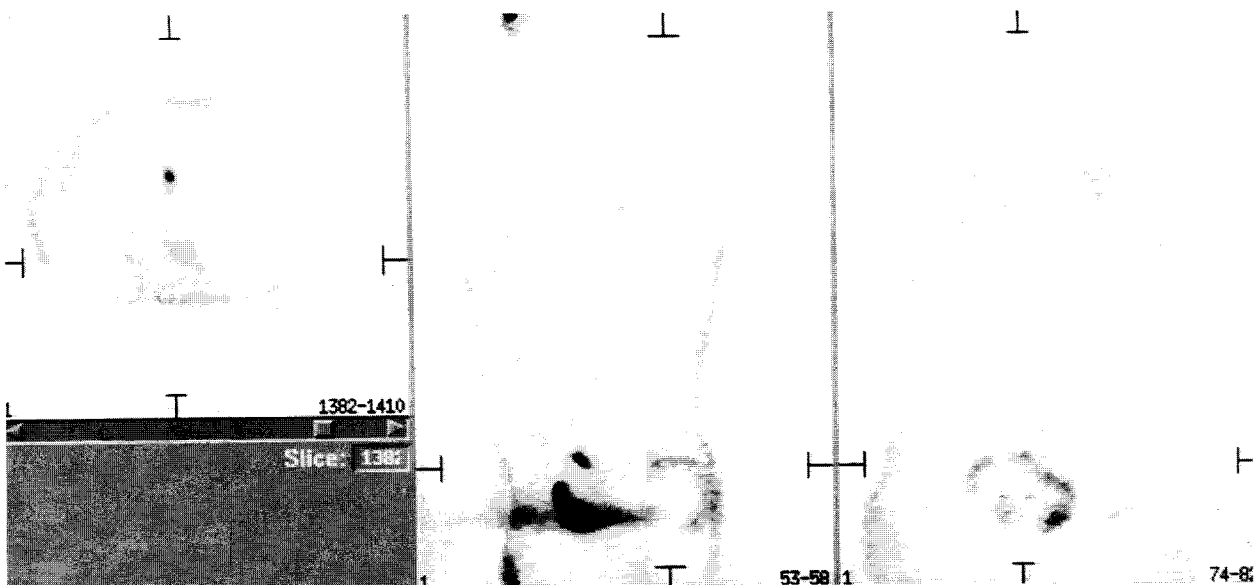


Fig 8. Patient de 55 ans ayant présenté en 1989 un adénocarcinome recto-sigmoïdien traité à l'époque par radiothérapie et chirurgie. En 1991, une récurrence loco-régionale avait nécessité une réintervention chirurgicale et une nouvelle radiothérapie. Le patient est adressé en raison d'une augmentation du taux de marqueur tumoral. La TEP au FDG met en évidence un foyer hypermétabolique supra-vésical correspondant à une récurrence au sein de la cavité abdominale ainsi qu'une hyperfixation dans la région du petit bassin et du sacrum, correspondant à un envahissement néoplasique osseux.

gnostic différentiel d'une lésion palpée ou de dépistage d'une lésion non palpée, la place potentielle respective de la TEP au FDG et de la scintigraphie au sestamibi devra être discutée [46, 47] ;

- l'évidement ganglionnaire axillaire systématique est une intervention coûteuse et non dépourvue d'effets secondaires. L'existence d'une technique sensible et spécifique de détection d'un envahissement ganglionnaire pourrait réduire tant la morbidité que le coût du traitement des patientes candidates à une exérèse conservatrice de la tumeur [48-50] ;

- un tiers environ des patientes présentant un évidement ganglionnaire axillaire négatif récidivent lors du suivi. La détection précoce de ces récurrences est théoriquement possible dans un certain nombre de cas par l'étude des autres sites de drainage lymphatique du cancer du sein (en particulier les ganglions des chaînes mammaires internes) et la recherche de métastases à distance.

Peu d'études satisfaisantes sont actuellement publiées dans ces indications car les séries initiales n'ont inclus qu'un petit nombre de patientes présentant fréquemment des tumeurs de taille substantielle.

Wahl *et al* rapportent la détection de lésions primitives supérieures à 3 cm avec une sensibilité et une spécificité de 100% [51]. La détection des lésions ganglionnaires et métastatiques était également très satisfaisante dans ce travail. Le groupe de UCLA [50] rapporte une sensibilité de détection de la tumeur primitive de 80% et des faux négatifs en cas de foyers microscopiques. La sensibilité de détection des métastases ganglionnaires n'est que de 57% dans ce travail, tandis qu'Adler *et al* rapportent une sensibilité de 90% dans cette indication [52]. Adler signale encore récemment une sensibilité et une spécificité de 96% par rapport aux résultats de l'évidement ganglionnaire, mais ces valeurs sont obtenues lors d'une enquête rétrospective et doivent être confirmés par une étude prospective multicentrique.

Des facteurs méthodologiques sont susceptibles de jouer un rôle à ce point de vue : notre expérience suggère l'intérêt d'images obtenues bras levés, sans correction d'atténuation pour l'évaluation des régions axillaires.

L'intérêt diagnostique de la TEP dans les seins denses ou en présence de prothèse a été rapporté [46]. Par ailleurs, Wahl démontre l'intérêt du FDG dans le suivi des chimiothérapies [53]. Une chimiothérapie efficace est généralement associée à une diminution progressive de l'utilisation de glucose au sein de la tumeur, par rapport aux valeurs initiales. Une chimiothérapie inefficace n'entraîne pas de diminution de la captation du FDG. Les variations métaboliques précédant les variations anatomiques, l'utilisation itérative de la TEP peut contribuer à caractériser la réponse au traitement. Ceci vaut tant pour la tumeur primitive que pour les métastases.

Les exemples proposés (fig 9 à 12) démontrent l'intérêt du FDG pour visualiser tant la tumeur primitive que les lésions ganglionnaires et les métastases à distance.

En résumé, le rôle de la TEP dans l'évaluation du cancer du sein devrait s'élargir compte tenu du potentiel de cette technique dans le bilan de la lésion primitive, des extensions ganglionnaires et des métastases systémiques. La réalisation d'études multicentriques précisant mieux la sensibilité et la spécificité de la TEP dans les différentes indications évoquées reste cependant indispensable pour définir son rôle optimal.

Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens

Bien que l'utilisation de la TEP dans cette indication n'ait été évaluée que plus récemment, elle apparaît déjà comme l'une des plus fructueuses et des plus importantes. Les séries rapportées font état d'une excellente sensibilité de détection des foyers démontrés par la TDM qui représente l'examen de référence dans le bilan d'extension et le suivi. Wahl détecte 49/49 foyers tumoraux connus [54]. Maisey, sur 38 patients (50 exa-

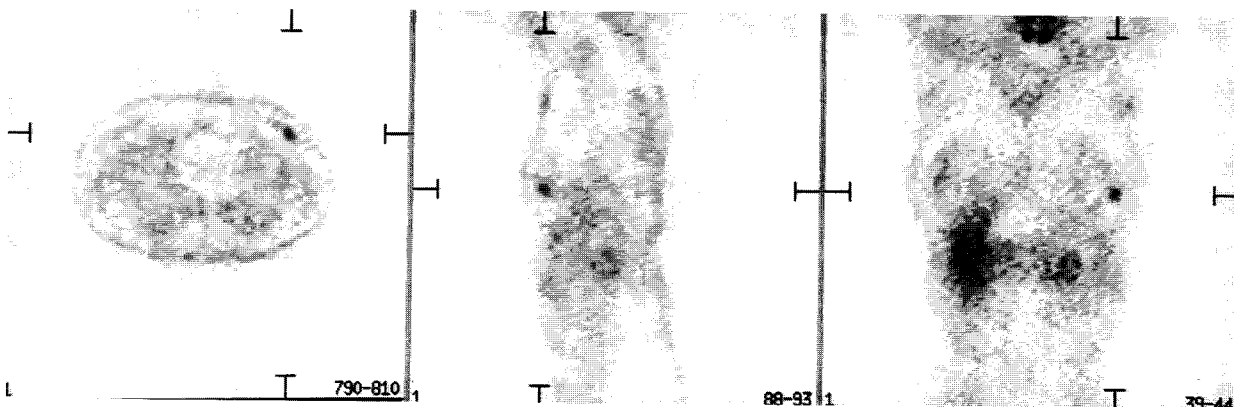


Fig 9. Patiente de 38 ans présentant une néoplasie mammaire gauche sans adénopathie palpable. La TEP au FDG met en évidence la tumeur primitive et l'absence d'adénopathie envahie. L'examen anatomopathologique de la pièce de mastectomie avec évidement ganglionnaire confirme la présence d'un adénocarcinome intracanalair infiltrant, de grade II selon Bloom et Richardson, mesurant 1,7 x 1,5 cm. Les sept ganglions axillaires prélevés sont tous exempts d'infiltration néoplasique, confirmant le bilan d'extension préopératoire (néoplasie T1N0M0).

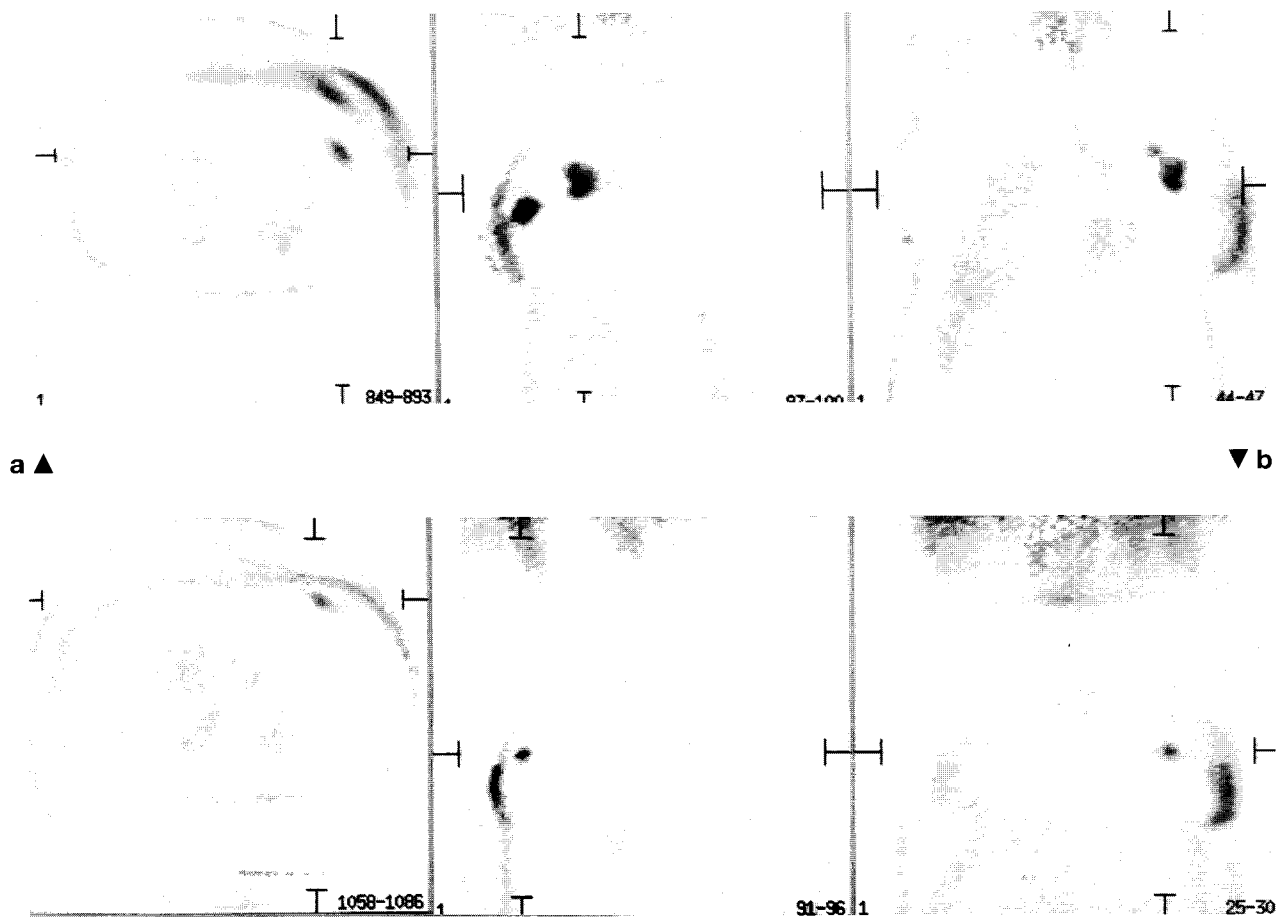


Fig 10 a et b. Patiente de 75 ans présentant une néoplasie mammaire gauche avec mastite et volumineuse adénopathie axillaire de 4 cm de diamètre. La patiente est traitée par trois cures de chimiothérapie néo-adjuvante qui résultent cliniquement en une nette diminution de l'induration cutanée et à la quasi-disparition de l'adénopathie à la palpation. La comparaison des examens TEP au FDG avant et après traitement montre une diminution de l'hyperfixation cutanée, la persistance de la tumeur primitive et la disparition du foyer hypermétabolique correspondant à l'adénopathie axillaire.

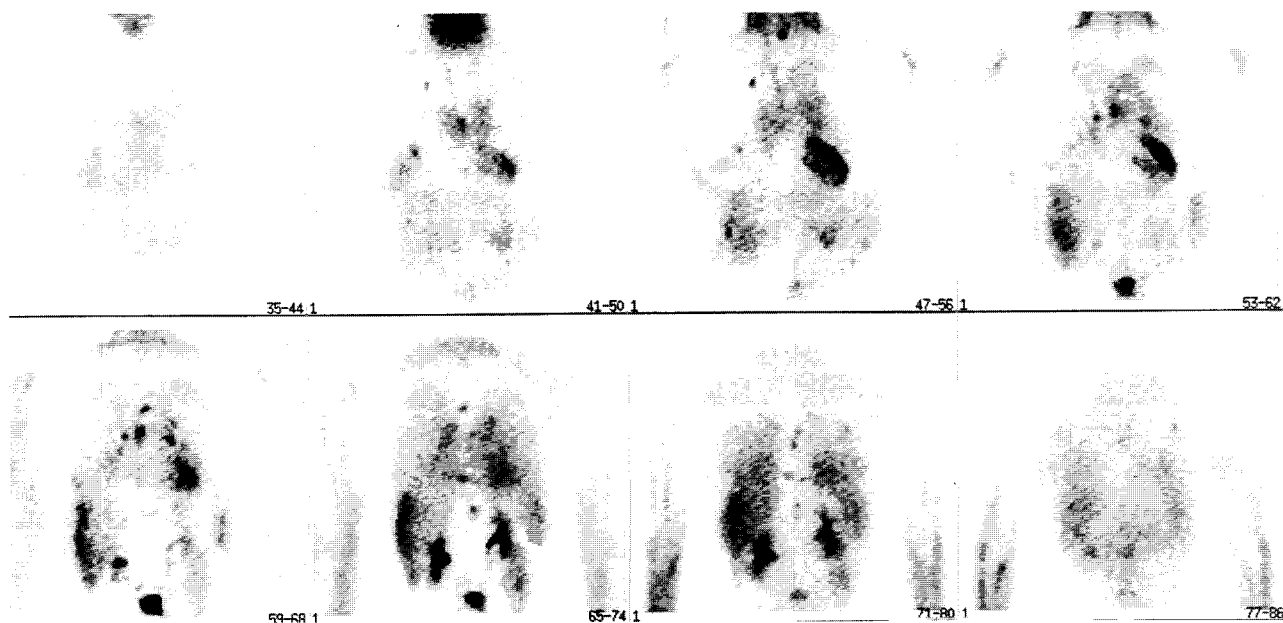


Fig 11. Patiente de 36 ans ayant présenté une néoplasie mammaire en 1991, au stade T2N1M0, traitée par six cures de chimiothérapie adjuvante de type FEC après tumorectomie et évidement ganglionnaire, suivies de radiothérapie loco-régionale. Au cours du suivi, une récurrence est suspectée localement sous la forme d'une induration sous-cutanée de 1 cm de diamètre. La TEP au FDG confirme l'infiltrat néoplasique sous-cutané mais met également en évidence des métastases osseuses et ganglionnaires et une lésion mammaire hétérolatérale.

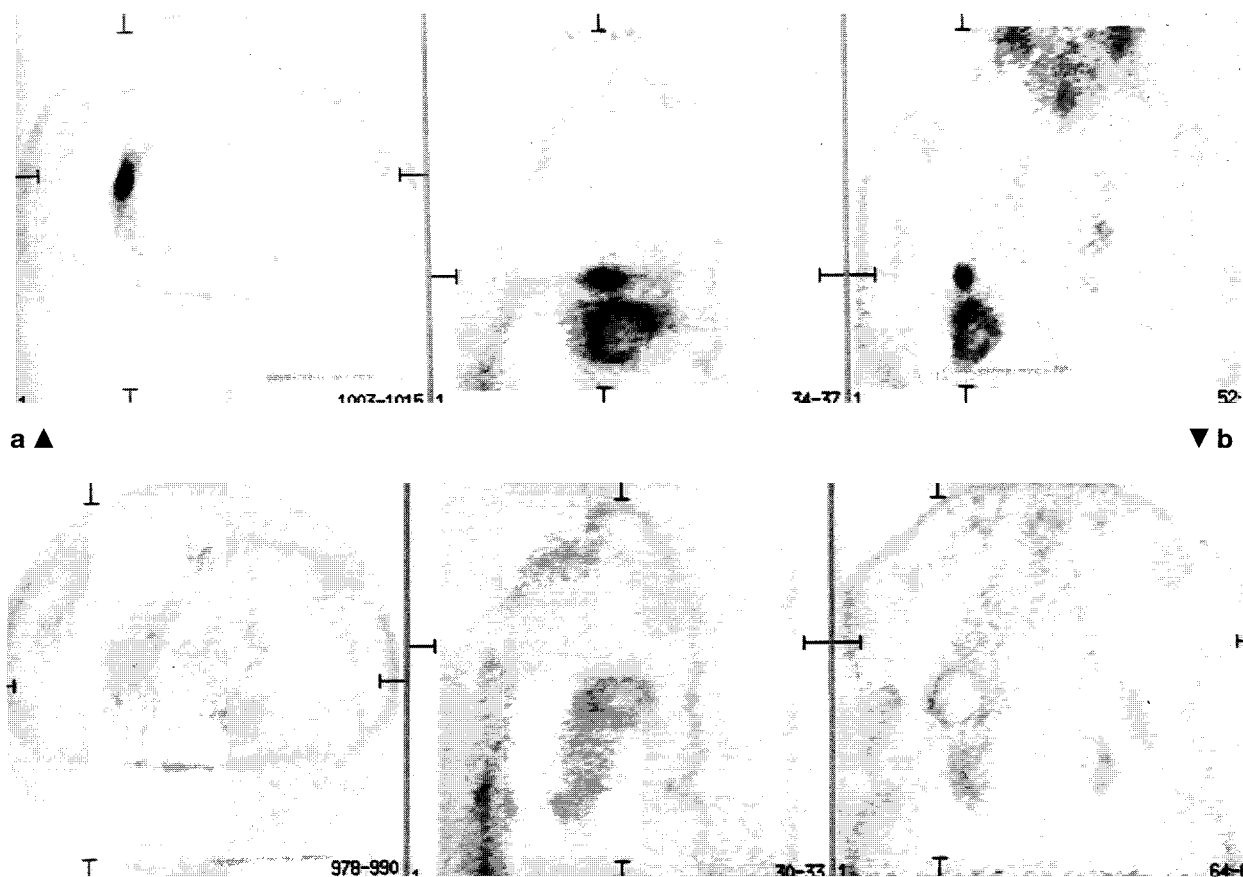


Fig 12 a et b. Patiente de 54 ans ayant présenté en 1984 une néoplasie du sein traitée par chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie. En septembre 1991, une métastase du lobe gauche du foie nécessite une hépatectomie gauche. On découvre en avril 1994 deux sites métastatiques au niveau des segments V, VI et VII du foie. Après trois cures de chimiothérapie de type FEC, la TEP au FDG montre deux foyers hypermétaboliques dont le plus volumineux présente une hyperfixation périphérique arciforme (couronne de croissance ?). Une hépatectomie droite atypique est réalisée en septembre 1994, emportant les segments V, VI et VII du foie. La volumineuse métastase du segment VII affleurerait malheureusement la bifurcation de la veine porte droite et n'a pu être réséquée complètement (énucléation). Après trois cures de chimiothérapie de type FEC, la TEP au FDG postopératoire ne montre plus que la couronne de croissance de la métastase du segment VII.

mens), ne rapporte pas de faux négatif [55]. La TEP démontre plus de sites que la TDM chez 11 patients sur 38. La TEP conclut à une augmentation de stade chez 3 patients sur 38. Des ganglions de 8 mm ou moins sont clairement visualisés (fig 13). D'autres séries [56] rapportent quelques faux négatifs en cas de lymphome de bas grade. Il semble en effet exister une relation entre le grade tumoral et l'intensité de fixation [57]. La sensibilité diagnostique du FDG peut également faciliter le diagnostic histologique en démontrant des sites biopsiques plus accessibles.

L'intérêt de la TEP et du FDG dans les lymphomes est plus évident encore dans l'étude du suivi de ces patients. Une disparition de la fixation tumorale peut être observée après quelques cures de chimiothérapie d'induction et la cinétique de cette réponse pourrait présenter un intérêt pronostique. La TEP paraît susceptible d'apporter une contribution intéressante au diagnostic différentiel des masses résiduelles après chimiothérapie, problème non résolu par la tomodesintométrie [58]. La TEP et le FDG sont également susceptibles d'aider au diagnostic différentiel

entre récurrence et cicatrice tumorale, tel qu'il se présente fréquemment dans le suivi des lymphomes. Compte tenu des caractéristiques physiques et biologiques du FDG par rapport au gallium, la TEP apparaît très supérieure aux études scintigraphiques conventionnelles et devrait pouvoir largement les supplanter dans leurs indications.

Notre expérience actuelle porte sur 33 patients étudiés soit au stade initial de la maladie ($n = 13$), soit dans le suivi. Nos résultats sont excellents en particulier dans les lymphomes de haut grade ou de grade moyen : tous les sites tumoraux connus sont visualisés. Nous avons cependant manqué deux cas de lymphome de bas grade, peut être en raison des limitations de la statistique de comptage en mode « corps entier ». Le suivi en cours de thérapeutique (28 observations) paraît bien constituer un des intérêts essentiels de la méthode (fig 13-15).

Mélanomes

Le mélanome est un autre exemple de tumeur où la supériorité de la tomographie à positons par

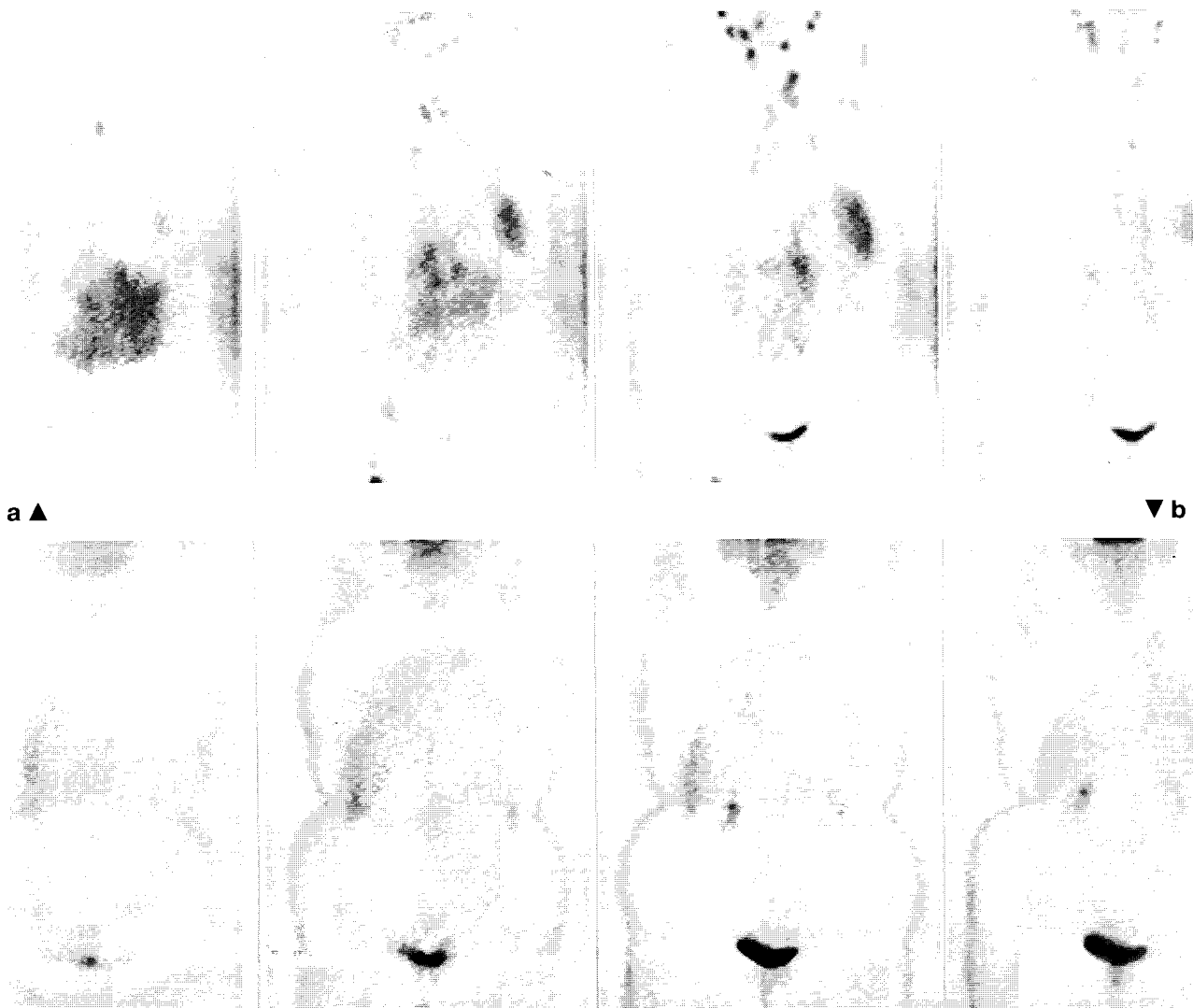


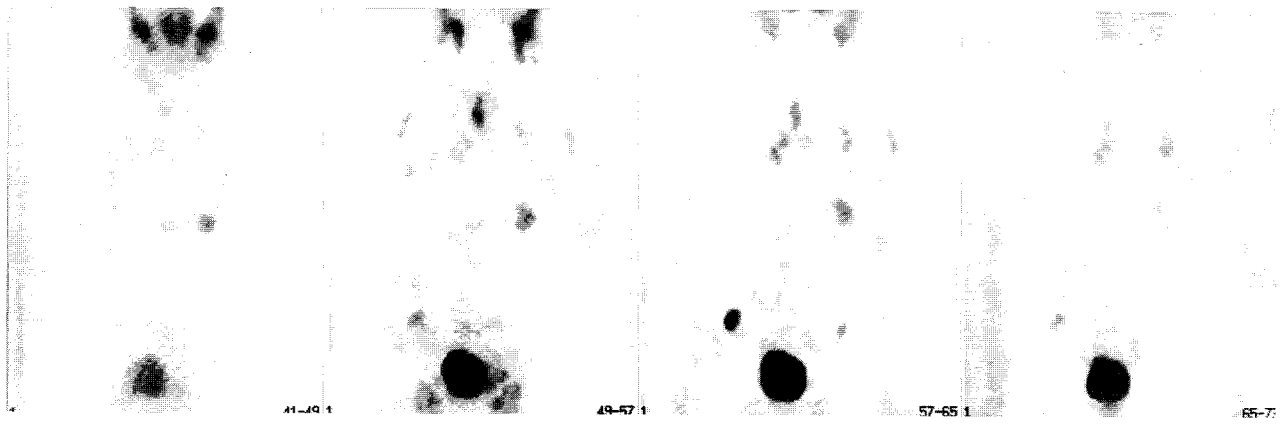
Fig 13 a et b. Patiente de 62 ans atteinte de lymphome non hodgkinien de malignité intermédiaire. Le bilan d'extension par TEP (en haut) montre une atteinte ganglionnaire sous-maxillaire, cervicale, sous-claviculaire, médiastinale, para-aortique, mésentérique et inguinale et une atteinte splénique. Toutes les lésions mises en évidence à l'examen clinique (ganglions cervicaux : 0,8 cm de diamètre uniquement !) et en imagerie standard (tomodensitométrie) sont retrouvées. Le suivi par TEP (en bas) après trois cures de chimiothérapie d'induction montre une rémission complète.

rapport aux méthodes d'investigation habituelles (tomodensitométrie, etc) s'affirme rapidement [59]. En effet, les différentes études publiées rapportent la mise en évidence de presque tous les foyers détectés par les méthodes habituelles [60]. De plus, la mise en évidence d'un envahissement au niveau de ganglions de taille normale est possible, de même que la preuve d'une absence d'envahissement au niveau de ganglions augmentés de volume. Dans l'expérience de Wahl [59], la caractérisation d'un groupe ganglionnaire comme envahi ou non envahi était correcte dans 13 cas sur 13 et les auteurs considèrent la TEP comme l'examen de choix avant la réalisation d'un évidement ganglionnaire. La détection de métastases viscérales est également possible et la TEP apparaît comme la technique la plus simple et la plus précise pour le bilan d'extension même si quelques métastases de petite taille sont manquées, en particulier dans les régions pulmonaires, parahépatiques et au niveau cérébral.

Sarcomes

Les tumeurs musculo-squelettiques sont rares. Elles représentent moins de 1% de l'ensemble des cancers. Cependant, en raison de leurs tailles et de leurs localisations périphériques fréquentes, ces tumeurs furent parmi les premières à bénéficier d'études en TEP [61]. Encore aujourd'hui, elles constituent un excellent modèle pour l'étude de nouvelles techniques et pour affiner notre compréhension des résultats de la TEP en oncologie.

Les premières études ont concerné les lésions primitives. Une corrélation entre le grade histologique et l'utilisation de glucose a été montrée dès 1988 par Kern [61]. Subséquemment, d'autres études ont confirmé l'existence d'une relation entre la fixation fractionnelle (DUR : *dose uptake ratio*, ou SUV : *standardized uptake value*) et le grade tumoral [62]. Cette relation est valable pour un type cellulaire donné et permet alors de séparer les lésions bénignes des lésions malignes.



a ▲

▼ b

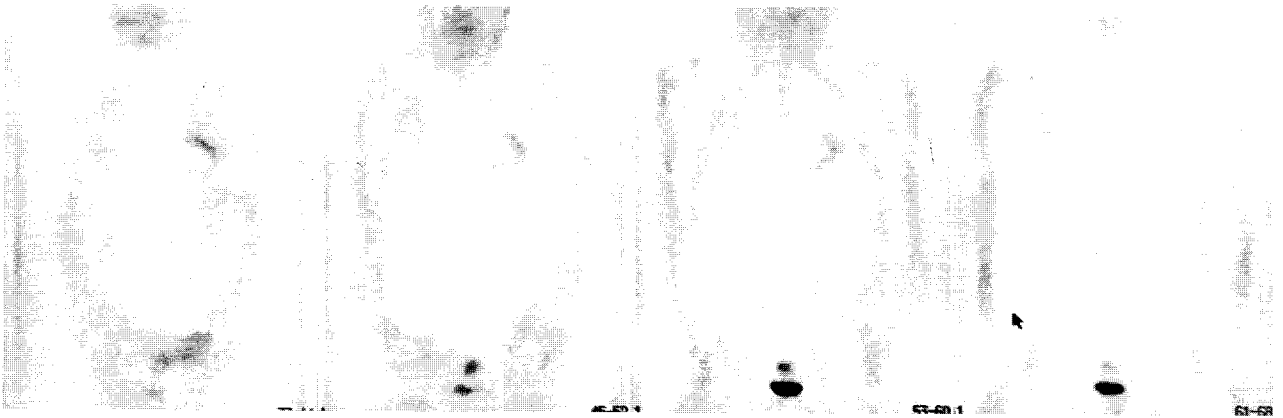


Fig 14 a et b. Patient de 61 ans présentant un lymphome non hodgkinien centro-blastique diffus, de grade élevé selon la classification internationale. La TEP au FDG montre des hyperfixations palatines, linguales, pharyngées avec adénopathies multiples des chaînes jugulaires internes, spinales accessoires, cervicales et médiastinales supérieures. On note des adénopathies médiastinales diffuses, bi-axillaires et de nombreux nodules pulmonaires bilatéraux ainsi que des adénopathies des axes coeliaques, lombo-aortiques et inguinaux. Après plusieurs cures de chimiothérapie d'induction et de consolidation et administration intermittente de facteurs de croissance, la TEP au FDG après traitement (septembre 1994) montre la disparition de l'ensemble des foyers pathologiques sus-décrits.

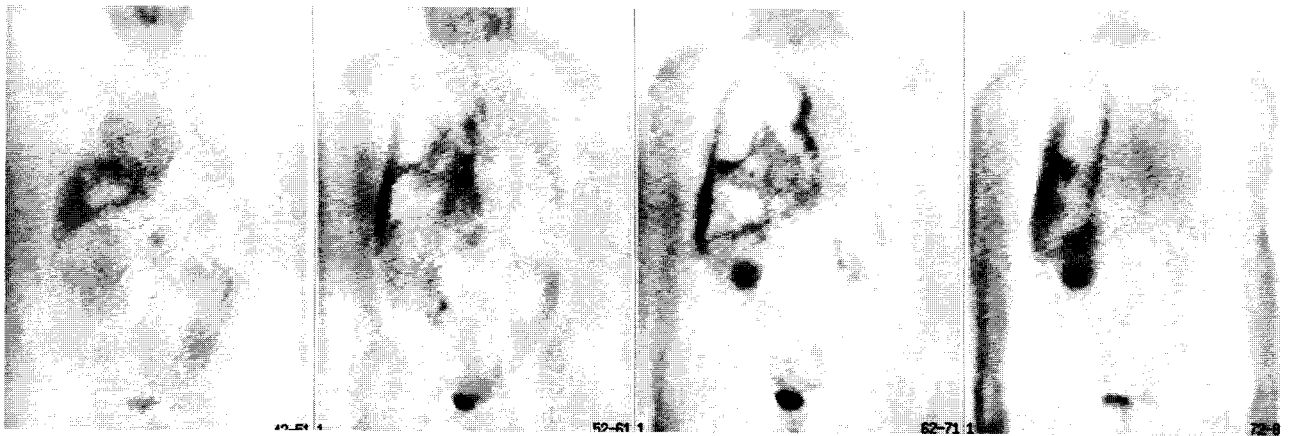


Fig 15. Patient de 62 ans présentant un lymphome hodgkinien centrocytique centroblastique de bas grade, découvert en juin 1992 au niveau des chaînes ganglionnaires maxillaires et mandibulaires gauches, jugulaires internes et spinales accessoires gauches. Il existait par ailleurs des adénopathies aortico-caves et un infiltrat cutané (stade IV). Le patient est traité à l'aide d'une chimiothérapie de type CHOP avec rémission complète jusqu'en décembre 1993 où une rechute sous la forme d'une masse dans la partie postérieure du muscle psoas droit nécessite l'administration d'une chimiothérapie de type DHAP et d'une radiothérapie loco-régionale qui n'a pas été menée à son terme en raison de l'apparition d'un épanchement pleural. La TEP au FDG montre l'envahissement lymphomateux de l'ensemble de la plèvre droite.

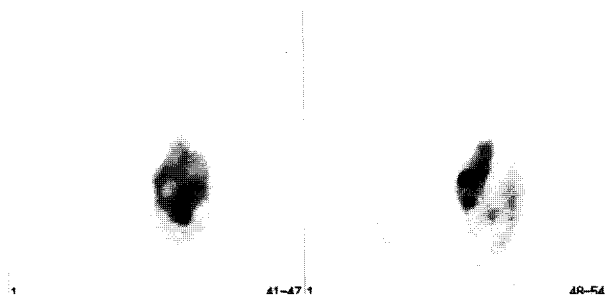


Fig 16. Patiente de 17 ans ayant présenté un gonflement de la partie supéro-interne du genou gauche en juillet 1994. L'imagerie classique montre un processus tumoral que la biopsie identifie comme un synovio-sarcome. La TEP au ^{18}F FDG met en évidence la présence de la tumeur qui n'envahit pas les structures osseuses. Trois cures de chimiothérapie de réduction (associant Ifosmamide, Cys-Platine et Adriamycine) sont réalisées avant un nouvel examen TEP au FDG. Celui-ci montre une image quasiment semblable mais une certaine diminution de la fixation témoigne de l'efficacité relative de la chimiothérapie. Il n'y a pas d'autre signe de dissémination à distance et la patiente a pu bénéficier d'une amputation début novembre 1994. L'examen anatomopathologique confirme en effet une réduction partielle de la population tumorale à la suite du traitement chimiothérapique néoadjuvant.

Cependant, si l'on considère des tumeurs de types histologiques différents, il n'est pas possible de séparer des groupes bénins et malins sur base de la TEP seule.

L'utilisation de la TEP du corps entier permet maintenant la détermination du bilan d'extension de ces tumeurs (fig 16) et de leurs métastases. Les tumeurs musculo-squelettiques constituent également un excellent modèle pour l'évaluation de la réponse thérapeutique [63]. Il est ainsi possible de suivre itérativement un patient pendant une chimiothérapie ou une radiothérapie et de corréler les résultats métaboliques avec les résultats histologiques après exérèse ou amputation. De telles corrélations anatomoscintigraphiques ne sont que rarement possibles avec d'autres types de tumeur.

L'interprétation des images musculo-squelettiques au FDG doit rester prudente en raison de certaines fixations pouvant prêter à confusion, notamment au niveau de foyers inflammatoires ou infectieux, mais aussi de foyers fracturaires, voire de foyers musculaires liés à une tension anormale ou à une surutilisation aiguë ou chronique. Des

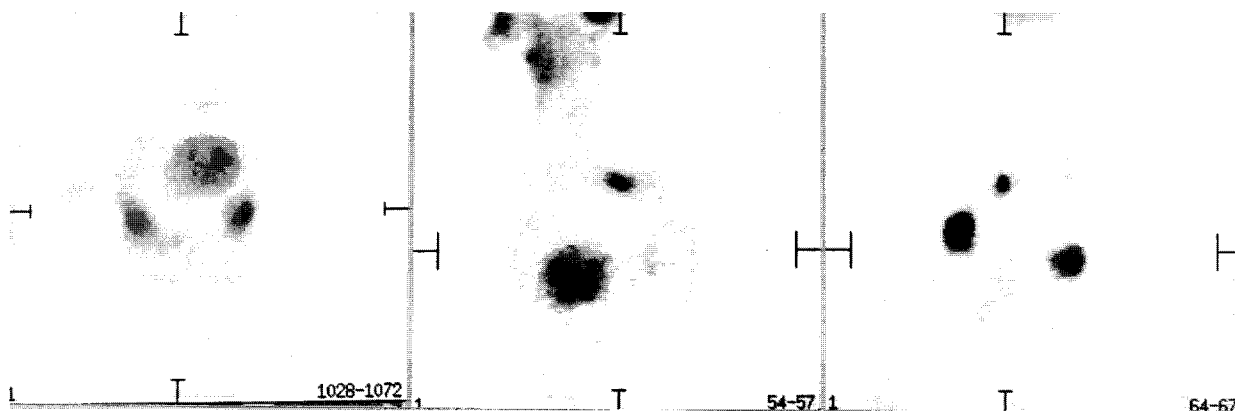


Fig 17. Patiente de 71 ans présentant une néoplasie de l'ovaire gauche traitée par ovariectomie et hystérectomie en août 1994. Depuis lors, la patiente perd du poids et les tests hépatiques s'altèrent. La TEP au FDG met en évidence l'existence de plusieurs métastases hépatiques (lobe gauche à centre nécrotique, dôme du foie et région para-hilaire), ainsi qu'une atteinte du hile pulmonaire droit.

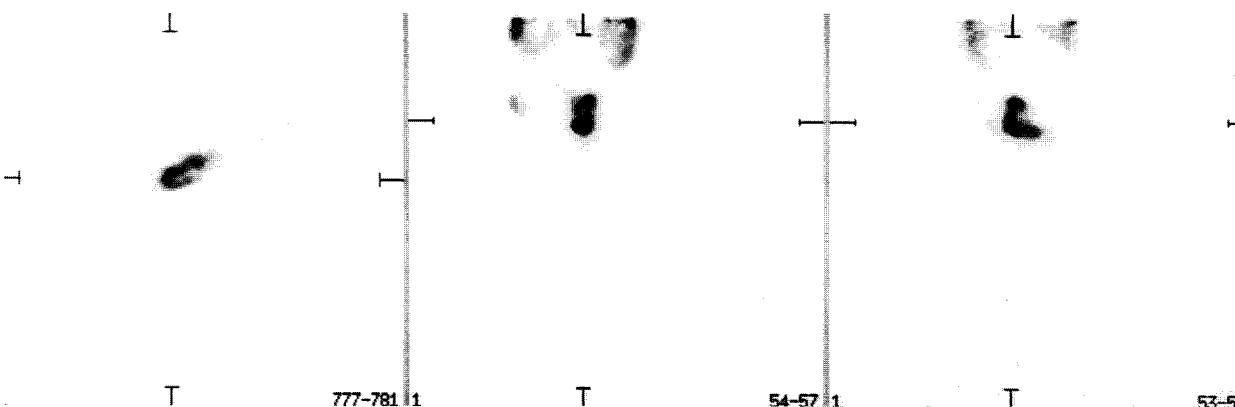


Fig 18. Patient de 45 ans présentant une néoplasie du larynx traité depuis octobre 1993 par chirurgie d'exérèse, chimiothérapie et radiothérapie. En juin 1994, le patient présente des crachats hémoptoïques et l'examen ORL montre la récurrence d'un épithélioma épidermoïde du vestibule laryngé droit avec ulcérations nécrotiques fixant l'hémilarynx droit, sans ganglion franchement individualisable. La TEP au FDG permet la visualisation de l'ensemble des localisations constituant la récurrence et ne montre en effet aucune adénopathie satellite hypermétabolique.

modifications osseuses réactives voisines de lésions des tissus mous peuvent également prêter à confusion et demandent une corrélation anatomique stricte. Enfin, compte tenu de la résolution limitée de l'instrument (environ 6 à 8 mm) et de l'effet de volume partiel, il faut prendre garde à ne pas sous-estimer l'activité de lésions de petite taille sans avoir appliqué les facteurs de correction indispensables.

Cancer de l'ovaire

Cause de mortalité principale parmi les tumeurs gynécologiques, le cancer de l'ovaire a envahi le pelvis dans près de deux tiers des cas au moment du diagnostic.

La mortalité après chirurgie et radiothérapie reste élevée, et même après laparotomie de révision négative, des récurrences surviennent dans 40 à 63% des cas [64]. Ces complications et cette mortalité résultent essentiellement de métastases occultes au niveau du péritoine pelvien et abdominal et des ganglions rétropéritonéaux. Malheureusement, les techniques diagnostiques actuelles pèchent par manque de sensibilité pour le diagnostic et le bilan d'extension des récurrences.

Une technique précoce et fiable de détection du cancer ovarien résiduel et récurrent est dès lors nécessaire pour optimiser la prise en charge de ces patientes. Des études récentes témoignent de la valeur de la TEP et du FDG dans cette indication. Casey *et al* [65] rapportent 19 patientes suspectes de récurrence tumorale après résection chirurgicale initiale (sur une base clinique ou biologique). Le diagnostic final fut établi par chirurgie (dix cas) ou suivi clinique (trois cas). La TEP et le FDG ont permis la mise en évidence de tumeurs dans 10 cas sur 11 prouvés par histologie avec seulement 1 cas de faux positif. La sensibilité calculée du FDG était de 91% pour une spécificité de 88%, contre 55% et 75% pour la tomographie et 73% et 100% pour les marqueurs tumoraux (CA-125, LASA-P, NB/70K). Hubner *et al* [66] rapportent des résultats comparables mais les données d'Avril [67] attirent l'attention sur le manque de spécificité du FDG en présence de foyers inflammatoires et d'abcès.

La TEP et le FDG apparaissent donc utiles dans le suivi du cancer ovarien, à la fois pour prévenir des laparotomies de contrôle inutiles en cas de dissémination extensive et pour guider le chirurgien par un inventaire complet des lésions abdominales et extraabdominales en cas de tumeur opérable (fig 17).

Cancers ORL

Les cancers ORL sont fréquents et se développent aux dépens des voies aéro-digestives supérieures (VADS), ensemble de cavités et de conduits que leur anatomie et leur physiologie permettent d'individualiser : nez, rhinopharynx, cavité buccale, oropharynx, hypopharynx, larynx, trachée... Les cancers des VADS représentent environ 5% du total des cancers.

La TEP au FDG a été appliquée à l'étude des cancers de la tête et du cou (fig 18). Les résultats se comparent favorablement à ceux de la tomographie et de l'IRM tant dans la détection des tumeurs primitives que celles des métastases ganglionnaires [68].

Dès 1988, Minn *et al* montrent l'intérêt du FDG à l'aide d'une simple gamma caméra pour visualiser les tumeurs de la tête et du cou et leur réponse au traitement radiothérapeutique [69]. En 1991, une étude allemande publiée par Haberkorn *et al* étudiée à l'aide de la TEP la captation du FDG au niveau de ces tumeurs [70]. L'analyse quantitative de l'activité radioactive est corrélée avec le taux de prolifération de ces tumeurs [71]. Il semble exister deux profils, l'un de forte, l'autre de faible captation du FDG correspondant probablement à des concentrations différentes de transporteur de glucose au niveau de la membrane cellulaire. De plus, la consommation de glucose apparaît comme un élément prédictif du comportement tumoral dans les cancers de la tête et du cou. Ainsi, la consommation de glucose de ces cancers apparaît corrélée avec leur activité proliférative mesurée par cytométrie de flux [72]. Aussi la TEP a-t-elle été appliquée avec succès à l'étude de la réponse thérapeutique après chimiothérapie et radiothérapie [69, 73].

Pancréas

Le cancer du pancréas accumule également le FDG [74] et un résumé récent rapporte de bonnes sensibilité et spécificité diagnostiques dans ce cancer [75]. Le FDG détecte 43 patients sur 45 en présence de cancers ; en cas de pancréatite chronique, quatre faux positifs sont observés sur 31 cas [76]. L'acétate-¹¹C, en revanche, ne permet pas la mise en évidence de ces tumeurs, ce qui suggère une utilisation anaérobie de glucose [77].

Prostate

Les résultats dans le cancer de la prostate apparaissent moins satisfaisants. Dans l'expérience de l'Université du Michigan, près de 50% des métastases osseuses visualisées en scintigraphie osseuse n'ont pas de traduction en TEP [78]. De plus, l'étude de l'extension tumorale primitive et ganglionnaire dans le petit bassin est compliquée par l'activité vésicale du FDG excrété.

La TEP dans le cancer de la prostate doit faire l'objet de nouvelles études pour déterminer son rôle dans la définition de l'extension loco-régionale et la signification de la fixation ou de l'absence de fixation au niveau des métastases osseuses.

Cancer hépatique

Malgré l'utilisation de la TEP pour visualiser les métastases hépatiques, peu de travaux ont été consacrés aux cancers hépato-cellulaires [79, 80]. Les données disponibles sont peu encourageantes. Ceci paraît résulter de la présence dans le foie de glucose phosphatase, enzyme capable

de transformer le FDG-6P en FDG et de favoriser son élimination. Ces considérations pourraient justifier de retarder (jusqu'à 1,5 h ou 2 h) l'acquisition des images hépatiques pour la recherche des métastases, accentuant ainsi le contraste entre le tissu tumoral et le parenchyme hépatique sain.

Divers

Des travaux récents évoquent également l'utilisation de la TEP et du FDG dans l'évaluation des cancers des reins et de la vessie [81]. L'extension ganglionnaire des tumeurs vésicales peut en particulier être détectée. Un lavage en continu de la vessie par infusion de liquide physiologique par une sonde à triple lumière est nécessaire. L'utilisation d'un logiciel de reconstruction par maximum de vraisemblance aide également à diminuer les artefacts induits par l'activité vésicale.

L'intérêt de la TEP et du FDG dans l'évaluation des neuroblastomes en complément de la MIBG a été également souligné [82].

Enfin, l'utilisation du FDG pourrait constituer une nouvelle approche du diagnostic différentiel des nodules froids thyroïdiens ainsi que de la recherche de lésions métastatiques [83].

Nous n'avons pas trouvé dans la littérature de publication concernant l'étude des myélomes.

Conclusions

À l'issue de cette revue, il apparaît que le FDG constitue un radiotraceur très polyvalent pour l'étude du bilan d'extension de nombreuses tumeurs en TEP.

Les avantages de ce traceur, fixation tumorale élevée, faible activité vasculaire, bon contraste entre les zones cibles et les zones environnantes, compensent largement son caractère non spécifique. En pratique, l'absence de spécificité (fixation tumorale mais aussi fixation inflammatoire ou infectieuse) est un problème qui peut le plus souvent être résolu de manière satisfaisante par le contexte clinique ou les autres examens complémentaires.

D'autres traceurs sont cependant recherchés, susceptibles de refléter plus directement l'activité proliférative des cellules tumorales. Deux directions sont principalement explorées. La première évalue l'utilisation d'acides aminés marqués ou d'analogues pour étudier la fixation de ces molécules et la synthèse protéique des tumeurs. Des résultats partiellement encourageants ont été obtenus avec la C-11 méthionine mais d'autres traceurs sont à l'étude. Une deuxième voie explore l'utilisation de marqueurs du taux de renouvellement de l'ADN. La C-11 thymidine et le F-18 fluorodésoxyuridine ont été proposées à cette fin. Enfin, le marquage d'agents cytotoxiques chimiothérapeutiques est également exploré et susceptible d'apporter des informations intéressantes.

Actuellement cependant, aucun des composés proposés n'allie la demi-vie, la disponibilité, la simplicité de préparation et d'utilisation du FDG

qui devrait rester le traceur prototype de la TEP clinique en oncologie.

Références

- 1 Warburg O, Wind F, Neglers E (1930) On the metabolism of tumors in the body. *In* : *Metabolism of tumors* (Warburg O, ed). Constable, London, 254-270
- 2 Hatanaka M (1974) Transport of sugar in tumor cell membranes. *Biochem Biophys Acta* 355, 77-104
- 3 Parry DM, Pederson PL (1983) Intracellular localization and properties of particulate hexokinase in the Novikoff ascites tumor : Evidence for an outer mitochondrial membrane location. *J Biol Chem* 258, 10904-10912
- 4 Monakhov NK, Neistadt EL, Shavlovskii MM *et al* (1978) Physicochemical properties and isoenzyme composition of hexokinase for normal and malignant human tissues. *J Natl Cancer Inst* 61, 27-34
- 5 Flier JS, Mueckleer MM, Usher P, Lodish HF (1987) Elevated levels of glucose transport and transporter messenger RNA are induced by ras and sarc oncogenes. *Science* 235, 1492-1495
- 6 Fischman AJ, Alpert NM (1993) FDG-PET in oncology: There's more to it than looking at pictures. *J Nucl Med* 34, 6-11
- 7 Strauss LG, Conti PS (1991) The applications of PET in clinical oncology. *J Nucl Med* 32, 623-648
- 8 Glaspy JA, Hawkins R, Hoh CK, Phelps ME (1993) Use of positron emission tomography in Oncology. *Oncology* 7, 41-50
- 9 Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C *et al* (1977) The (14C)-deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: Theory, procedure and normal values on the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem* 28, 897-916
- 10 Reivich M, Kuhl DE, Wolf A *et al* (1979) The (18F)-fluoro-deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization in man. *Circ Res* 44, 127-137
- 11 Di Chiro G, De La Paz RL, Brooks RA *et al* (1982) Glucose utilization of cerebral gliomas measured by (18F)fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *Neurology* 32, 1323-1329
- 12 Wagner HNJr (1992) Positron emission tomography at the turn of the century. A perspective. *Semin Nucl Med* 22, 285-288
- 13 Karp JS, Muehlelehner G, Mankoff DA *et al* (1990) Continuous-slice PENN-PET : A positron tomograph with volume imaging capability. *J Nucl Med* 31, 617-627
- 14 He Ou, Karp JS, Muehlelehner G (1994) Attenuation correction in PET using a single transmission source. *J Nucl Med* 35, 41P
- 15 Zasadny KR, Wahl RL (1993) Standardized uptake values of normal tissues at PET with 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose : Variations with body weight and a method for correction. *Radiology* 189, 847-850
- 16 Patronas NJ, Di Chiro GD, Kufta C *et al* (1986) Prediction of survival in glioma patients by PET. *J Neurosurg* 62, 816-822
- 17 Alavi JB, Alavi A, Chawluk J *et al* (1988) Positron emission tomography in patients with glioma: a predictor of prognosis. *Cancer* 62, 1074-1078
- 18 Kim CK, Alavi JB, Alavi A *et al* (1991) New grading system of cerebral gliomas using positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose. *J Neuro Oncol* 10, 85-91
- 19 Di Chiro G, Brooks RA (1988) PET-FDG of untreated and treated cerebral gliomas. *J Nucl Med* 29, 421-422
- 20 Phillips PC, Dhawan V, Strother SC *et al* (1987) Reduced cerebral glucose metabolism and increased brain capillary permeability following high-dose methotrexate chemotherapy: a positron emission tomographic study. *Ann Neurol* 21, 59-63
- 21 Di Chiro G, Oldfield E, Wright DC *et al* (1988) Cerebral necrosis after radiotherapy and/or intraarterial chemotherapy for brain tumors: PET and neuropathologic studies. *Am J Radiol* 150, 189-197
- 22 Kaschten B, Sadzot B, Lenelle J *et al* (1993) Positron emission tomography. *In* : *Neurosurgery 93. a manual for european trainees in neurosurgery* (Palmer J, ed). Newman Thomson Ltd Publishers, Brighton, B32-B36
- 23 Macapinlac HA, Larson SM, Blasberg RG *et al* (1994) Clinical indications for FDG PET evaluation of intracranial mass lesions. *In* : *Proceedings of the Sixth Annual International PET Conference, ICP, Fairfax, Virginia*

- 24 Khouri NF *et al* (1987) The solitary pulmonary nodule, assessment, diagnosis and management. *Chest* 91, 128-133
- 25 Midthun DE, Swensen SJ, Pett JR (1992) Clinical strategies for solitary pulmonary nodules. *Ann Rev Med* 93, 195-208
- 26 Gupta NC, Frank AR, Dewan NA *et al* (1992) Solitary pulmonary nodules: detection of malignancy with PET with 2-(F-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 184, 441-444
- 27 Patz EF, Lowe VJ, Hoffman JM *et al* (1993) Evaluation of pulmonary abnormalities with 18F-2-deoxy-D-glucose and positron emission tomography imaging. *Radiology* 188, 487-490
- 28 Coleman RE, Cascade E, Gupta NC *et al* (1994) Clinical application and economic implications of PET in the assessment of solitary pulmonary nodules. A retrospective study. In: Proceedings of the Sixth International PET Conference, ICP, Fairfax, Virginia
- 29 Gupta N, Chandramouli B, Reeb S, Dewan N (1994) Diagnostic evaluation of solitary pulmonary nodules using PET-FDG imaging. *J Nucl Med* 35, 76P
- 30 Lowe VJ, Patz E, Harris L *et al* (1994) FDG-PET evaluation of pleural abnormalities. *J Nucl Med* 35, 228P
- 31 Wahl RL, Quint LE, Greenough RL *et al* (1994) Staging of mediastinal non-small cell lung cancer with FDG PET, CT, and fusion images: preliminary prospective evaluation. *Radiology* 191, 371-377
- 32 Patz EF, Lowe VJ, Hoffman JM *et al* (1994) Persistent or recurrent bronchogenic carcinoma: detection with PET and 2-(F-18)-2-Deoxy-D-glucose. *Radiology* 191, 379-382
- 33 Lewis P, Griffin S, Marsden P *et al* (1994) Whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in preoperative evaluation of lung cancer. *Lancet* 344, 1265-1266.
- 34 Patlak CS, Blasberg RG (1985) Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. Generalizations. *J Cereb Blood Flow Metab* 5, 584-590
- 35 August DA, Ottow RT, Sugarbaker PH (1984) Clinical perspectives on human colorectal cancer metastases. *Cancer Metastasis Rev* 3, 303-324
- 36 Falk PM, Gupta NC, Thorson AG *et al* (1994) Positron emission tomography for preoperative staging of colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 37, 153-156
- 37 Moertel CG *et al* (1993) An evaluation of the carcinoembryonic antigen (CEA) test for monitoring patients with resected colon cancer. *JAMA* 270, 943-947
- 38 Cheu YM *et al* (1987) Recurrent colorectal carcinoma. Evaluation with barium enema examination and CT. *Radiology* 163, 307-310
- 39 Moss MA (1989) Imaging of colorectal carcinoma. *Radiology* 170, 308-310
- 40 Gupta NC, Bowman BM, Frank AL *et al* (1991) PET-FDG imaging for follow-up evaluation of treated colorectal cancer. *Radiology* 199, 181P (abstract)
- 41 Strauss LG *et al* (1989) Recurrence of colorectal tumor: PET evaluation. *Radiology* 170, 329-332
- 42 Beets G, Penninckx F, Schiepers C *et al* (1994) Clinical value of whole body positron emission tomography with 18F-fluoro-deoxy-glucose in recurrent colorectal cancer. *Br J Surg* 81, 1666-1671
- 43 Gupta N, Frank A, Mailliard J *et al* (1993) Accurate detection of liver metastases in patients with primary malignancies using PET-FDG imaging. *J Nucl Med* 34 (abstract), 6P
- 44 Anderson I, Aspergen K, Janzow L *et al* (1988) Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmö Mammographic Screening Trial. *Br Med J* 297, 943-948
- 45 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (1992) Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31000 recurrences and 24000 deaths among 75000 women. *Lancet* 339, 1-15, 71-85
- 46 Wahl RL, Helvie MA, Chang AE, Andersson I (1994) Detection of breast cancer in women after augmentation mammoplasty using fluorine-18-fluorodeoxyglucose-PET. *J Nucl Med* 35, 872-875
- 47 Khalkhali I, Mena I, Diggles L (1994) Review of imaging techniques for the diagnosis of breast cancer: a new role of prone scintimammography using technetium-99m sestamibi. *Eur J Nucl Med* 21, 357-362
- 48 Viallanueva-Meyer J, Leonard MH Jr, Ali F *et al* (1994) Tc-99m sestamibi in the evaluation of mammographic abnormalities. *J Nucl Med* 35 (abstract), 229P
- 49 Wahl RL, Cody R, Hutchins G *et al* (1991) Positron emission tomographic scanning of primary and metastatic breast with the radiolabeled glucose analogue 2-deoxy-2(18F)fluoro-D-glucose. *N Engl J Med* 324, 200
- 50 Tse N, Hawkins RA, Hoh CK *et al* (1992) Application of positron emission tomographic imaging with fluorodeoxyglucose to the evaluation of breast disease. *Ann Surg* 216, 27-34
- 51 Wahl RL, Cody RL, Hutchins GD *et al* (1991) Primary and metastatic breast carcinoma: initial clinical evaluation with PET with the radiolabeled glucose analogue 2-(F-18)-fluoro-1-deoxy-D-glucose. *Radiology* 179, 765-770
- 52 Adler LP, Crowe JP, Al-Kaisi NK, Sunshine JL (1993) Evaluation of breast masses and axillary lymph nodes with (F-18)2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET. *Radiology* 187, 743-750
- 53 Wahl RL, Zasadny K, Helvie M *et al* (1993) Metabolic monitoring of breast cancer chemohormonotherapy using positron emission tomography. Initial evaluation. *J Clin Oncol* 11, 2101-2111
- 54 Newman JS, Francis IR, Kaminski MS, Wahl RL (1994) Imaging of lymphoma with PET with 2-(f-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose: correlation with CT. *Radiology* 190, 111-116
- 55 Maisey NM (1994) Clinical applications of PET in oncology in Great-Britain. In: Proceedings of the Sixth Annual International PET Conference, ICP, Fairfax, Virginia
- 56 Uygun GA, Dogan AS, Hichwa RD *et al* (1994) Evaluation of malignant lymphomas with F-18 FDG and PET. In: Proceedings of the Sixth Annual International PET Conference, ICP, Fairfax, Virginia
- 57 Okada J, Yoshikawa K, Imazeki K *et al* (1991) The use of FDG-PET in the detection and management of malignant lymphoma: correlation of uptake with prognosis. *J Nucl Med* 32, 686-691
- 58 Bares R, Althoefer C, Cremerius U *et al* (1994) FDG-PET for metabolic classification of residual lymphoma after chemotherapy. *J Nucl Med* 35 (abstract), 131P
- 59 Grittens LS, Francis IR, Zasadny KR *et al* (1993) Initial assessment of positron emission tomography using 2-fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose in the imaging of malignant melanoma. *J Nucl Med* 34, 1420-1427
- 60 Bhattathiry M, Glass E, Kirgan D *et al* (1994) Efficacy of FDG whole body PET in staging and clinical management of metastatic malignant melanoma. *J Nucl Med* 35 (abstract), 231P
- 61 Kern KA, Brunetti A, Norton JA *et al* (1988) Metabolic imaging of human extremity musculoskeletal tumors by PET. *J Nucl Med* 29, 181-186
- 62 Adler LP, Blair HF, Makley JT *et al* (1991) Noninvasive grading of musculoskeletal tumors using PET. *J Nucl Med* 32, 1508-1512
- 63 Jones DN, Brizel DM, Charles HC *et al* (1994) Monitoring of response to neoadjuvant therapy of soft tissue and musculoskeletal sarcomas using F-18-FDG PET. *J Nucl Med* 35 (abstract), 38P
- 64 Einhorn W, Nilsson B, Stovall K (1985) Factors influencing survival in carcinoma of the ovary. *Cancer* 55, 2015-2019
- 65 Casey MJ, Gupta NC, Muths LK (1994) Experience with positron emission tomography (PET) scans in patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 53, 331-338
- 66 Hubner KF, McDonald TJ, Niethammer JR *et al* (1993) Assessment of primary and metastatic ovarian cancer by positron emission tomography using 2-(18F)-Deoxyglucose. *Gynecol Oncol* 51, 197-204
- 67 Avril N, Janicke F, Dose J *et al* (1994) FDG-PET evaluation of pelvic masses suspicious for primary or recurrent ovarian cancer. *J Nucl Med* 35 (abstract), 231P
- 68 Jabour BA, Choi Y, Hoh CK *et al* (1993) Extracranial head and neck: PET imaging with 2-(F-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose and MR imaging correlation. *Radiology* 186, 27-35
- 69 Minn H, Paul R, Ahonen A (1988) Evaluation of treatment response to radiotherapy in head and neck cancer with fluorine-18-fluorodeoxyglucose. *J Nucl Med* 29, 1521-1525
- 70 Haberkorn U, Strauss L, Dimitrakopoulou A *et al* (1991) PET studies of fluorodeoxyglucose metabolism in patients with recurrent colorectal tumors receiving radiotherapy. *J Nucl Med* 32, 1485-1490
- 71 Haberkorn U, Strauss LG, Reiber C *et al* (1992). Positronemissionstomographie (PET) sur Beurteilung von Tumorphosphorierung und Therapieerfolg bei HNO-Tumoren. *Radiologe* 32, 296-301
- 72 Minn H, Joensuu H, Ahonen A *et al* (1988) Fluorodeoxyglucose imaging: a method to assess the proliferative activity of human cancer *in vivo*. Comparison with DNA flow cytometry in head and neck tumors. *Cancer* 61, 776-778

- 73 Haberkorn U, Strauss LG, Dimitrakopoulou A (1993) Fluorodeoxyglucose imaging of advanced head and neck cancer after chemotherapy. *J Nucl Med* 34, 12-17
- 74 Klever P, Bares R, Fass J *et al* (1992) PET with fluorine 18 deoxyglucose for pancreatic disease. *Lancet* 340, 1158-1159
- 75 Inokuma T, Tamaki N, Torizuka T *et al* (1994) Comparison of FDG-PET and TI-SPECT for detection of pancreatic cancer. *J Nucl Med* 35, 222P
- 76 Stollfuss J, Grimmel S, Berger HG *et al* (1994) 18-FDG Positron-emission-tomography versus computed tomography in detection of pancreatic cancer. *J Nucl Med* 35, 224P
- 77 Shreve P, Chiao P, Gross MD (1994) Imaging of the pancreas and related diseases with C-11 acetate PET. *J Nucl Med* 35, 108P
- 78 Wahl RL (1994) Emerging applications of PET in oncology : Melanoma, lymphoma and prostate cancer. *In: Proceedings of the Sixth Annual International PET Conference, ICP, Fairfax*
- 79 Messa C, Choi Y, Ho C *et al* (1992) Quantitative evaluation of glucose utilization in liver metastases, parametric imaging of FDG uptake with PET. *J Comput Assist Tomogr* 16, 684-689
- 80 Okazumi S, Isono K, Enomoto K *et al* (1992) Evaluation of liver tumors using 18F-fluorodeoxyglucose PET: Characterization of the tumor and assessment of the effect of the treatment. *J Nucl Med* 33, 333-339
- 81 Kocher F, Grimmel S, Hautmann R *et al* (1994) Preoperative lymph nodes tagging in patients with kidney and urinary bladder neoplasm. *J Nucl Med* 35, 223P
- 82 Shulkin BL, Sisson JC, Hutchinson RJ (1994) PET FDG studies of neuroblastoma. *J Nucl Med* 35, 135P
- 83 Bloom AD, Adler LP, Shuck JM (1993) Determination of malignancy of thyroid nodules with positron emission tomography. *Surgery* 114, 728-735.