

FACULTE DE MEDECINE

**TOMOGRAPHIE A EMISSION DE POSITONS :
VERS UNE APPROCHE PLUS SPECIFIQUE
DES PATHOLOGIES ONCOLOGIQUES**

Roland Hustinx
Docteur en Médecine
Docteur en Sciences médicales

Centre Hospitalier Universitaire de Liège
Service de Médecine Nucléaire, Pr P. RIGO et Dr J. FOIDART-WILLEMS

Mémoire présenté dans le cadre des épreuves de l'agrégation de l'enseignement supérieur

UNIVERSITE DE LIEGE

FACULTE DE MEDECINE

Le présent mémoire peut être livré à l'impression

Liège, le 18 février 2003

Le Secrétaire de la Faculté,

(s) A. ALBERT,

Le Doyen de la Faculté de Médecine,

(s) R. LIMET,

Le Secrétaire du Jury,

(s) M. MALAISE

Article 6 de l'Arrêté Royal du 10 mai 1931 appliquant la loi du 21 mai 1929 sur la collation des grades académiques et le programme des examens universitaires : « En aucun cas, les opinions de l'auteur ne peuvent être considérées, par le fait de l'autorisation d'impression de la dissertation, comme étant celles du Jury ou de l'Université ».

REMERCIEMENTS

Nombreux sont ceux qui ont contribué à ce travail, ou l'ont simplement rendu possible. Ma gratitude va au Professeur Pierre RIGO, qui a implanté la première unité de TEP clinique en Belgique. Il a bâti à Liège un centre reconnu internationalement et j'ai largement bénéficié de sa confiance, de ses conseils et de son expérience.

Jacqueline Foidart, Marie-Paule Larock, Catherine Beckers et Gisèle Depas, mes collègues du service de médecine nucléaire du CHU, m'ont donné le temps de rédiger ce travail. Je dois beaucoup à Jacqueline Foidart en particulier, qui a créé dans le service les conditions permettant l'aboutissement de ce travail. Je remercie également Caroline De Barsy et Frédéric Daenen.

L'équipe paramédicale de notre service, technologues, ingénieurs, secrétaires, mérite une mention spéciale. Leurs qualités humaines, leur compétence et leur motivation permettent de conjuguer routine et recherche cliniques. Je suis reconnaissant à Anne-Marie Van Cutsem et Véronique Jonart pour leur assistance éditoriale, et pour leur bonne humeur.

Je remercie chaleureusement les Professeurs Georges Fillet, Michel Malaise, Robert F. Dondelinger, Adelin Albert, et Georges Rorive pour leurs conseils et leur soutien.

La médecine nucléaire, discipline dite médico-technique ne vit qu'au travers de ses interactions avec les cliniciens. Il n'est pas possible ici de remercier tous ceux, très nombreux, qui devraient l'être, mais ils se reconnaîtront. Je tiens néanmoins à remercier particulièrement Guy Jérusalem, avec qui travailler et collaborer est pour moi un réel plaisir. Une partie considérable de ce travail a été réalisé entre 1997 et 1999, durant mon séjour à l'Université de Pennsylvanie, Philadelphie. Le Professeur Abass Alavi y est la preuve vivante que l'enthousiasme peut effectivement soulever les montagnes. Il m'a accueilli à bras ouverts, littéralement, et m'a donné toute latitude pour entreprendre ces recherches. François Bénard, Stephen L. Eck et le regretté Robin J. Smith ont particulièrement contribué à ce travail.

Ma reconnaissance va d'abord et avant tout à ma famille, Barbara, Clara, Nora et Antoine, ainsi qu'à mes parents et mes frères. Nul besoin d'épiloguer, mon épouse en particulier, sait parfaitement pourquoi.

ABBREVIATIONS

AA : acide aminé
ACV : acyclovir
ADN : acide désoxyribonucléique
ARN : acide ribonucléique
ATP : adénosine triphosphate

Bq : becquerel
BSA : surface corporelle

^{14}C -LEU : L-1- ^{14}C]leucine
CMR_{glu} : consommation cérébrale de glucose
CPNPC : cancer pulmonaire non à petites cellules

DG : déoxyglucose
DOPA : dihydroxyphénylalanine

^{18}F -FDG : [^{18}F]-fluoro-déoxyglucose
2-FDOPA : dihydroxyphénylalanine marquée par ^{18}F en position 2
6-FDOPA : dihydroxyphénylalanine marquée par ^{18}F en position 6
 ^{18}F -FBAU : 1-(2-deoxy-2-fluoro-1- α -D-arabinofuranosyl)-5-bromouracil
 ^{18}F -FESP : 3-(2- ^{18}F fluoroéthyl)spipérone
 ^{18}F -FGCV : ^{18}F -fluoroganciclovir
 ^{18}F -FHBG : 9-[(4- ^{18}F)-fluoro-3-hydroxyméthylbutyl]guanine
 ^{18}F -FHGP : 9-[(3- ^{18}F)-fluoro-1-hydroxy-2-propoxy)méthyl]guanine
 ^{18}F -FMAU : 1-(2'-deoxy-2'-fluoro-beta-D-arabinofuranosyl) thymine
 ^{18}F -FPCV : 8- ^{18}F -fluoropenciclovir
FET : O-(2- ^{18}F fluoroéthyl)-L-tyrosine
FIAU : 2'-fluoro-5-iodo-1- β -D-arabinofuranosyl-5-iodo-uracil
FLT : 3'-déoxy-3'- ^{18}F -fluorothymidine
FMT : L-3- ^{18}F fluoro- α -méthyl tyrosine
F-TYR : ^{18}F -Fluorotyrosine

GCV : ganciclovir

HK : hexokinase
HSV_{tk} : Herpes Simplex Virus thymidine kinase

IRES : internal ribosomal entry site
IRM : imagerie par résonance magnétique

LBM : masse maigre
LC : lumped constant
LNH : lymphome non-hodgkinien

MET : ^{11}C -Méthionine
MH : maladie de Hodgkin

MR_{FDG} : consommation de ¹⁸F-FDG

MR_{glu} : consommation de glucose

NS : non significatif

PCV : penciclovir

pfu : plaque forming unit

SCID : severe combined immunodeficiency

SKA : analyse cinétique simplifiée

SUV : standardized uptake value

SUV_{bw} : standardized uptake value (normalisé pour le poids)

SUV_{bsa} : standardized uptake value (normalisé pour la surface corporelle)

SUV_{lbm} : standardized uptake value (normalise pour la masse maigre)

TDM : tomодensitométrie

TEP : tomographie à émission de positons

TYR : [L-1-¹¹C]-tyrosine

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	3
ABBREVIATIONS	4
TABLE DES MATIERES	6
BUTS ET PLAN DU TRAVAIL	8
1. INTRODUCTION	11
2. LES BASES BIOCHIMIQUES ET BIOLOGIQUES DE LA CAPTATION DU ¹⁸F-FDG	13
2.1. LA GLYCOLYSE DANS LES CELLULES « SAINES »	13
2.2. LA GLYCOLYSE DANS LES CELLULES TUMORALES	14
2.2. LA GLYCOLYSE DANS LES CELLULES TUMORALES	15
2.3. LE TRANSPORT DU GLUCOSE	15
2.4. SIGNIFICATION PHYSIOPATHOLOGIQUE DE LA CAPTATION DU ¹⁸ F-FDG	16
2.4.1. <i>Etudes expérimentales</i>	16
2.4.2. <i>Etudes cliniques</i>	19
2.5. ¹⁸ F-FDG ET CELLULES INFLAMMATOIRES	23
2.6. RÉSUMÉ	24
3. TEP AU ¹⁸F-FDG EN ONCOLOGIE	25
3.1. LE CANCER DU POUMON	26
3.1.1. <i>Caractérisation d'une lésion focale</i>	26
3.1.2. <i>Le bilan d'extension de la tumeur primitive ou de la récurrence</i>	27
3.2. LES LYMPHOMES	29
3.3. LE CANCER COLORECTAL	30
3.4. LES AUTRES TUMEURS DU SYSTÈME DIGESTIF	32
3.4.1. <i>Le cancer de l'œsophage</i>	32
3.4.2. <i>Le cancer du pancréas</i>	33
3.5. LES CANCERS DE LA SPHÈRE ORL	33
3.6. LES CANCERS THYROÏDIENS	34
3.7. LE MÉLANOME	35
3.8. LE CANCER DU SEIN	36
3.9. LES CANCERS GYNÉCOLOGIQUES	37
3.9.1. <i>Le cancer de l'utérus</i>	37
3.9.2. <i>Le cancer de l'ovaire</i>	38
3.10. LES TUMEURS CÉRÉBRALES PRIMITIVES	38
3.11. RÉSUMÉ	39
4. LA QUANTIFICATION	40
4.1. L'ANALYSE COMPARTIMENTALE	42
4.2. L'ANALYSE GRAPHIQUE DE PATLAK	43
4.3. L'ANALYSE CINÉTIQUE SIMPLIFIÉE	45
4.4. LES RAPPORTS D'ACTIVITÉ	45

4.5. LE STANDARDIZED UPTAKE VALUE.....	45
4.6. REPRODUCTIBILITÉ DES DIFFÉRENTES MÉTHODES	46
4.7. LE SUV AMÉLIORE-T-IL LA SPÉCIFICITÉ DE LA TEP AU ¹⁸ F-FDG ?.....	49
4.8. RÉSUMÉ	57
5. LA CINÉTIQUE DE LA CAPTATION DU ¹⁸F-FDG	58
5.1. CINÉTIQUE DE CAPTATION TUMORALE	58
5.2. CINÉTIQUE DE CAPTATION DES TUMEURS BÉNIGNES	58
5.3. COMPARAISON DES CINÉTIQUES INFLAMMATOIRE ET TUMORALE	59
5.4. RÉSUMÉ	63
6. AUTRES MÉTHODES SUSCEPTIBLES D'AMÉLIORER LA SPÉCIFICITÉ DE LA TEP AU ¹⁸F-FDG	64
6.1. PRÉPARATION DU PATIENT	64
6.2. INTERPRÉTATION DES IMAGES.....	65
6.3. TOMOGRAPHES INTÉGRÉS TEP/TDM	65
7. TRACEURS ALTERNATIFS GÉNÉRALISTES.....	67
7.1. LES ANALOGUES DES ACIDES AMINÉS	67
7.1.1 La [¹¹ C-méthyl]-méthionine (MET).....	68
7.1.2. la [L-1- ¹¹ C]-tyrosine (TYR).....	69
7.1.3. La 2-[¹⁸ F]fluoro-L-tyrosine (F-TYR).....	70
7.1.4. La O-(2-[¹⁸ F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET).....	77
7.1.5. La L-3-[¹⁸ F]fluoro-α-méthyl tyrosine (FMT).....	77
7.1.6. La FDOPA	78
7.2. LES TRACEURS DE LA PROLIFÉRATION.....	79
7.3. LES PRÉCURSEURS DE LA SYNTHÈSE MEMBRANAIRE	81
7.4. RÉSUMÉ	82
8. TRACEURS ALTERNATIFS CIBLÉS	83
8.1. LA THÉRAPIE GÉNIQUE	83
8.2. LES TRACEURS DU SYSTÈME HSVtk/GCV	86
8.3. LE GÈNE RAPPORTEUR.....	92
8.4. RÉSUMÉ	94
9. DISCUSSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES.....	95
BIBLIOGRAPHIE.....	100
PUBLICATIONS.....	121

BUTS ET PLAN DU TRAVAIL

L'émergence clinique de la tomographie à émission de positons (TEP) au [^{18}F]-fluoro-déoxyglucose (^{18}F -FDG) constitue une évolution majeure de la médecine nucléaire. La technique est devenue une réalité quotidienne, dans notre pays et dans le monde, aussi bien en milieu académique que privé. Une telle réussite ne peut être que multifactorielle, mais deux grands éléments peuvent être singularisés. D'une part les progrès technologiques ont permis de sortir la TEP des centres de recherche, par le développement de tomographes capable d'étudier le corps entier avec une grande qualité d'image, une résolution spatiale inégalée jusqu'à lors dans notre spécialité, et des temps d'acquisition acceptables. En dépit de son importance, nous ne nous intéresserons pas à l'aspect technique de la TEP. Nous avons partiellement abordé ce sujet, en particulier l'impact des méthodes de reconstruction et de la correction d'atténuation, dans notre mémoire de doctorat. En outre, envisager tous les aspects techniques de la TEP élargirait considérablement une table des matières déjà très vaste. Relevons toutefois que ces progrès se succèdent à un rythme accéléré, améliorant constamment les trois paramètres cités plus haut, entre autres. Le deuxième élément essentiel tient aux traceurs, en particulier le ^{18}F -FDG. C'est cet aspect qui va retenir notre attention. Dans un premier temps nous envisagerons l'état des connaissances scientifiques concernant les mécanismes de la captation du ^{18}F -FDG, par les tissus sains et les néoplasies. Nous verrons d'emblée que les caractéristiques de ce traceur constituent sa force mais également sa faiblesse. Les phénomènes biochimiques étudiés sont largement perturbés dans la plupart des cellules néoplasiques. Le traceur s'y concentre souvent fortement, permettant la visualisation des lésions avec une grande sensibilité. Néanmoins, ces phénomènes de glycolyse et de transport du glucose peuvent être intenses dans des structures totalement saines, et dans un grand nombre de conditions pathologiques non cancéreuses. En conséquence, la détectabilité des lésions peut s'en trouver altérée dans les tissus avides en traceur, comme le cerveau, et surtout la spécificité du test peut s'en trouver compromise.

Le but essentiel de ce travail est d'étudier diverses méthodes visant à améliorer les performances de la TEP, principalement au travers d'une amélioration de la spécificité. La première partie est consacrée exclusivement au ^{18}F -FDG. Nous effectuerons d'abord un état des lieux des principales indications oncologiques, de l'impact de la technique sur la prise en charge du patient et des facteurs limitant cet impact. Nous envisagerons ensuite les différentes méthodes de quantification de la distribution du traceur, en nous intéressant au cas particulier

des tumeurs cérébrales. Les difficultés d'interprétation de la TEP au ^{18}F -FDG, réalisée dans cette indication, sont en effet bien connues. Nous étudierons ensuite la cinétique de la captation du traceur. Nous verrons que celle-ci est différente dans les différents types de tissu, et qu'il existe là un moyen potentiel de distinguer tumeur et inflammation, comme notre groupe fût le premier à le suggérer. Nous envisagerons enfin brièvement diverses méthodes qui, appliquées avant la réalisation de l'examen ou durant son interprétation peuvent réduire le nombre de résultats faussement positifs.

Publication 1 :

Belhocine, T., Foidart, J., Rigo, P., Najjar, F., Thiry, A., Quatresooz, P., Hustinx, R. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and somatostatin receptor scintigraphy for diagnosing and staging carcinoid tumours: correlations with the pathological indexes p53 and Ki-67. (2002). Nucl Med Commun 23, 727-34.

Publication 2 :

Hustinx, R., Bénard, F., and Alavi, A. Whole-body imaging in the management of patients with cancer (2002). Semin Nucl Med 32, 35-46.

Publication 3 :

Hustinx, R., Smith, R.J., Bénard, F., Bhatnagar, A., Alavi, A. Can the standardized uptake value characterize primary brain tumors on FDG-PET ? (1999b). Eur J Nucl Med 26, 1501-9.

Publication 4 :

Hustinx, R. Smith, R.J., Bénard, F., Rosenthal, D.I., Machtay, M., Farber, A. 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. (1999e). Eur J Nucl Med 26, 1345-8.

La seconde partie de ce travail est consacrée aux traceurs alternatifs. Constatant les limites intrinsèques, incontournables du ^{18}F -FDG, nous considérerons les traceurs étudiant des voies métaboliques ou biochimiques qui présentent potentiellement des caractéristiques plus favorables pour l'imagerie oncologique. Notre intérêt se portera d'abord sur le métabolisme des protéines et des acides aminés, et nous relaterons la première expérience d'imagerie TEP corps entier avec la fluorotyrosine. Nous envisagerons également les traceurs de la prolifération cellulaire, riches en promesses malgré le caractère limité des données scientifiques disponibles. Tous ces radiopharmaceutiques sont qualifiés de « généralistes », car ils sont *a priori* susceptibles d'être appliqués sur une large d'échelle, dans un grand

nombre d'indications, comparables en cela au ^{18}F -FDG. Nous évoquerons pour terminer une approche radicalement différente, avec le développement de traceurs extrêmement spécifiques, dont les applications potentielles sont intrinsèquement limitées à des indications très précises. Nous prendrons comme modèle de cette approche la thérapie génique, en nous focalisant sur le système thymidine kinase de l'herpès simplex/ganciclovir. La discussion finale et les conclusions envisageront également les perspectives d'avenir.

Publication 5 :

Hustinx, R., Lemaire, C., Jerusalem, G., Moreau, P., Cataldo, D., Duysinx, B., Aerts, J., Fassotte, M.F., Foidart, J., Luxen, A. Whole-body tumor imaging using PET and 2-[18F]fluoro-L-tyrosine : preliminary evaluation and comparison with ^{18}F -FDG (2003). J Nucl Med (sous presse).

Publication 6 :

*Hustinx, R., Shiue, C.Y., Alavi, A., McDonald, D., Shiue, G.G., Zhuang, H., Lanuti, M., Lambright, E., Karp, J.S., Eck, S.L. Imaging in vivo herpes simplex virus thymidine kinase gene transfer to tumour-bearing rodents using positron emission tomography and [18F]FHPG. (2001). Eur J Nucl Med **28**, 5-12.*

1. INTRODUCTION

Le développement de la tomographie à émission de positons prend sa source à la fin des années cinquante, avec l'introduction de la tomographie. Jusque là, toutes les méthodes d'imagerie reposaient sur la représentation planaire, bidimensionnelle, des structures étudiées. Ce n'est cependant qu'au milieu des années septante que le premier tomographe a été construit à l'Université Washington de Saint Louis, USA par l'équipe de M. TerPogossian, M. Phelps et E. Hoffman. Peu avant, M. Reivich et A. Alavi ont réalisé la première image du métabolisme cérébral obtenue avec le ^{18}F -FDG, à l'aide d'une machine n'enregistrant qu'un seul des deux photons d'annihilation émis par le ^{18}F . Cet appareil n'autorisait pas la détection en coïncidences, et n'était donc pas à proprement parler un tomographe à positons. Néanmoins, on constate d'emblée que le développement de la TEP est intimement lié à celui du ^{18}F -FDG. Également dès le début des années septante, le déoxyglucose (DG) marqué au ^{14}C , un émetteur bêta, a démontré sa capacité à fournir, par méthode autoradiographique, une image du métabolisme cérébral. Il fut établi que le DG, similairement au glucose, est phosphorylé en DG-6-P qui s'accumule au sein des cellules, proportionnellement à l'activité de l'hexokinase. L'étape suivante fut de modifier la structure de la molécule et de la marquer à l'aide d'un émetteur de positons, le ^{18}F . La synthèse du FDG fut publiée en 1975. Il fut dans un premier temps démontré que le FDG marqué au C-14 conservait toutes les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du DG. En 1976 le ^{18}F -FDG fut pour la première fois utilisé chez l'homme (Alavi et Reivich, 2002).

Aujourd'hui, le ^{18}F -FDG reste de façon presque exclusive le traceur dominant en TEP clinique. Jusqu'au début des années nonante, la technique est restée confinée dans les laboratoires de recherche. Les domaines d'investigation étaient essentiellement la neurologie et la cardiologie. Les indications cliniques étaient très limitées, et se résumaient à la recherche de viabilité myocardique et à la suspicion de récurrence des tumeurs cérébrales primitives. L'évolution technologique a permis de considérablement simplifier les procédures d'acquisition, de réduire la durée de l'examen et d'améliorer de façon spectaculaire la qualité des images. Le progrès le plus important fut le développement de tomographes capable de réaliser une imagerie en mode corps entier en un temps d'acquisition compatible avec une utilisation clinique. Par la suite, les méthodes de correction (en particulier pour l'atténuation), de reconstruction des images (avec les méthodes itératives) ont accompagné les progrès informatiques en général. Plus récemment, une nouvelle étape a été franchie avec la mise sur

le marché de tomographes intégrant une TEP et une tomодensitométrie à rayons X. A l'heure actuelle, la majeure partie des indications cliniques relève de l'oncologie et l'on assiste à l'émergence d'applications dans certaines pathologies inflammatoires ou infectieuses, confirmant l'absence de spécificité du ^{18}F -FDG pour les lésions cancéreuses.

2. LES BASES BIOCHIMIQUES ET BIOLOGIQUES DE LA CAPTATION DU ¹⁸F-FDG

L'utilisation du ¹⁸F-FDG en oncologie repose sur les travaux de Warburg (Warburg *et al.*, 1930; Warburg, 1956). Schématiquement, celui-ci a démontré qu'il existe au sein des cellules tumorales une augmentation de la glycolyse avec hyperconsommation de glucose et hyperproduction de lactate, aux dépens de la voie oxydative. Le ¹⁸F-FDG étant un analogue du glucose, il est transporté à l'intérieur de la cellule via les mêmes transporteurs, puis phosphorylé par l'hexokinase en ¹⁸F-FDG-6-phosphate. Ce dernier n'est pas un substrat pour les enzymes d'aval, et n'est pas déphosphorylé. Par conséquent il s'accumule au sein de la cellule, proportionnellement à la consommation de glucose. Cette accumulation du radiotraceur dans sa forme phosphorylée permet donc la visualisation des lésions tumorales. Outre la glycolyse accrue, une augmentation du transport cellulaire de glucose (et de ¹⁸F-FDG) participe à l'accumulation du traceur. Il s'agit de l'explication classique et simplifiée à l'augmentation de la captation du ¹⁸F-FDG par les cellules néoplasiques, mais nous verrons que la situation est plus complexe et que de nombreux facteurs sont à prendre en considération si l'on souhaite corréler les phénomènes biochimiques cellulaires aux images obtenues en TEP.

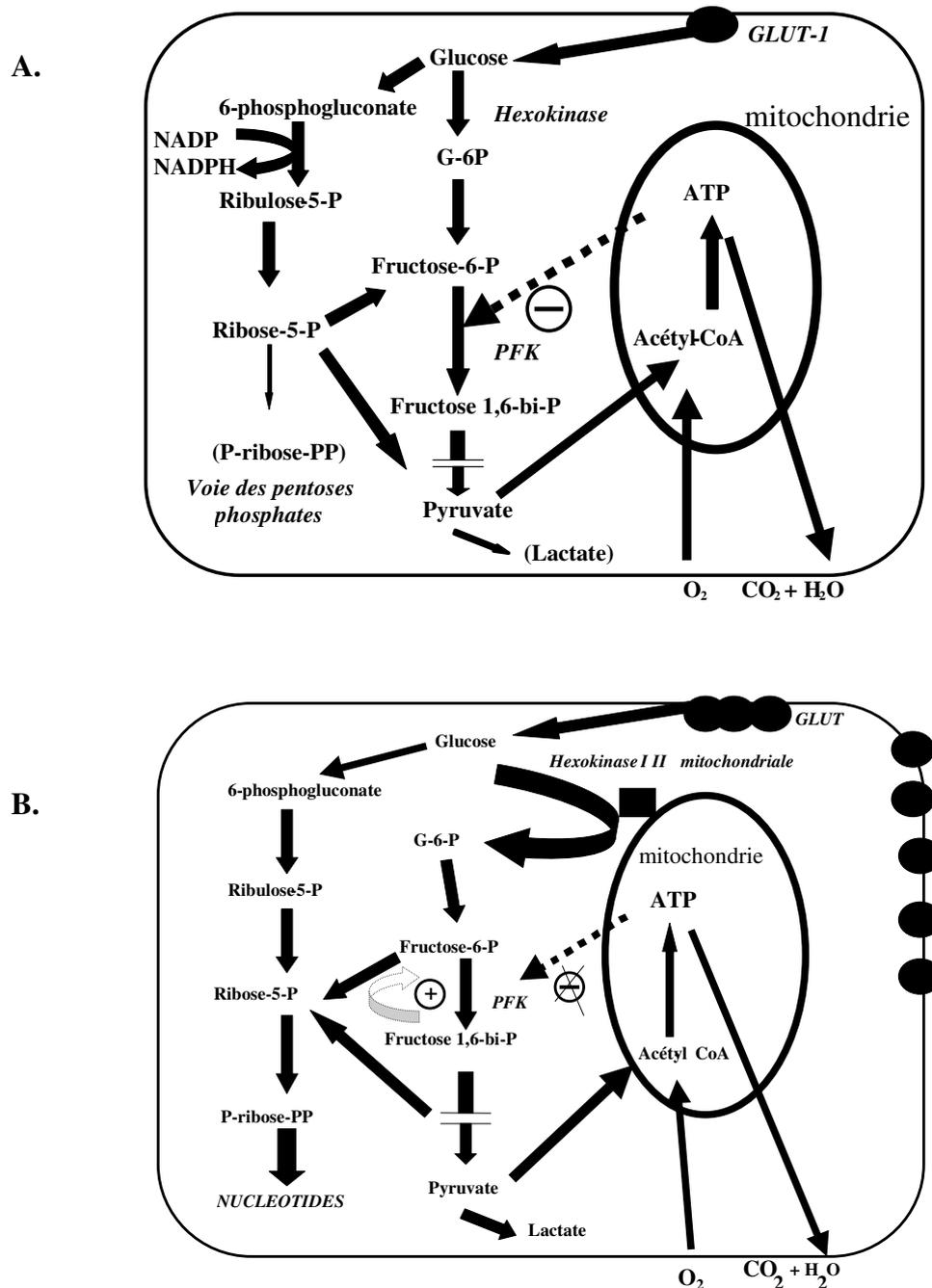
2.1. La glycolyse dans les cellules « saines »

Dans des conditions aérobiques, la production de pyruvate au départ du glucose est modulée par les besoins énergétiques de la cellule et sa consommation d'acétyl-CoA. En présence d'oxygène, l'ATP est produit au niveau mitochondrial. L'ATP régule sa propre production via une inhibition d'un enzyme clé de la glycolyse, la phosphofructokinase. Il s'agit de l'effet Pasteur. Parallèlement, et toujours dans des conditions normoxiques et dans une cellule normale, la voie des pentoses est prioritairement dirigée vers la production de pyruvate. L'ATP inhibe également les deux enzymes de la voie oxydative des pentoses phosphates (Figure 1.1.A).

Dans des conditions anaérobiques, la quantité d'ATP générée diminue suite au blocage de la production mitochondriale à partir de l'acétyl-CoA. La phosphofructokinase n'est plus inhibée, et l'activité d'autres enzymes tels que l'hexokinase est augmentée. La voie glycolytique est utilisée au maximum, de manière à maintenir la production d'énergie, au

niveau cytoplasmique maintenant et avec transformation du pyruvate en lactate qui est excrété par la cellule.

Figure 1.1 : représentation schématique du métabolisme glucidique dans une cellule saine (A) et dans une cellule néoplasique (B) (adapté de (Vuillez, 1998)). G-6-P=glucose-6-phosphate, PFK=phosphofructokinase.



2.2. La glycolyse dans les cellules tumorales

On retrouve dans les cellules tumorales, de façon très amplifiée, des modifications du métabolisme glucidique observées dans les cellules en prolifération, par exemple dans les processus de cicatrisation. Il existe d'une part une perte de l'effet Pasteur, avec pour résultat une glycolyse aérobie élevée, et d'autre part une réorientation de la voie des pentoses vers un métabolisme non oxydatif, avec augmentation de la production du phospho-ribose-pyrophosphate, et *in fine*, de la synthèse des nucléotides (figure 1.1.B).

L'hexokinase joue un rôle primordial dans l'augmentation de la glycolyse observée dans les cellules tumorales. En particulier l'isoenzyme de type II, situé sur la paroi mitochondriale, est nettement plus active que les formes présentes dans les cellules saines. Ces isoenzymes ne sont en particulier pas inhibées par le glucose-6-phosphate. La phosphofructokinase est également un acteur majeur. On assiste dans les cellules transformées à une modification du profil des isoenzymes, avec émergence de formes qui ne sont pas inhibées par l'ATP (d'où perte de l'effet Pasteur) et qui présentent en outre la caractéristique d'être stimulées par la l'accumulation de leur propre produit, le fructose 1,6-biphosphate (rétrocontrôle positif). On observe également des modifications de la voie des pentoses, notamment via une inhibition relative de la pyruvate kinase, avec pour résultat une augmentation de la production de ribose-5-phosphate et de phospho-ribose-pyrophosphate et donc un glissement vers le métabolisme non oxydatif, aux dépens de la production d'énergie.

2.3. Le transport du glucose

Il existe 7 molécules transporteuses connues, responsable de la diffusion facilitée du glucose à l'intérieur des cellules. Le phénomène essentiel dont résulte l'augmentation du transport du glucose dans les cellules tumorales est une augmentation du nombre de transporteurs de type GLUT-1. Ce transporteur est rencontré sur les hématies normales et sur la plupart des autres tissus sains. Sa structure n'est pas modifiée dans les cellules tumorales. Son activité peut être légèrement accrue, mais essentiellement il s'agit d'une augmentation du nombre total de GLUT-1, génétiquement déterminée. Il existe dans les cellules malignes une hyperexpression du gène codant pour GLUT-1, parallèlement (et non secondairement) à l'expression de divers proto-oncogènes impliqués dans la prolifération. On pense que l'hyperexpression de GLUT-1 est une des caractéristiques de la transformation maligne, dont le rapport avec le niveau de

prolifération cellulaire n'est qu'indirect. Signalons enfin que GLUT-3, un autre transporteur dont l'affinité pour le glucose est également très élevée, est retrouvé en quantité accrue dans les membranes des cellules néoplasiques.

2.4. Signification physiopathologique de la captation du ^{18}F -FDG

S'il apparaît établi que la présence de l'hexokinase II et l'hyperexpression de GLUT sont les principaux responsables de la captation accrue de ^{18}F -FDG par les cellules tumorales, la participation relative des deux phénomènes est très variable d'un type de tumeur à l'autre. En outre, de nombreux autres facteurs tels que le niveau d'hypoxie cellulaire, l'importance de l'infiltration inflammatoire au sein de la tumeur ou encore la glycémie jouent un rôle dont l'évaluation précise reste difficile. D'une manière générale, et en dépit de l'abondante littérature sur le sujet, nos connaissances sur la signification biologique de la captation du ^{18}F -FDG restent fragmentaires et parfois contradictoires. Deux grands types de travaux donnent un certain éclairage sur ces questions : d'une part les études menées *in vitro*, sur cultures cellulaires tumorales ou inflammatoires et les études réalisées sur modèles animaux, d'autre part des évaluations cliniques cherchant à corréler la captation mesurée sur les images TEP avec divers paramètres anatomopathologiques ou immunohistochimiques.

2.4.1. Etudes expérimentales

Dès 1991, Minn *et al* ont démontré sur une lignée humaine de cancer ovarien, une corrélation significative entre la production d'ATP et la captation du ^{18}F -FDG (Minn *et al.*, 1991). Après avoir préalablement mis en évidence une nette hyperexpression de GLUT-1 (mais pas de GLUT-3) dans divers types de cancers mammaires humains (Brown et Wahl, 1993), Brown *et al* ont ensuite établi, par immunohistochimie et microautoradiographie, une relation linéaire entre l'expression des transporteurs et la captation de ^3H -FDG dans un modèle de cancer mammaire chez le rat (Brown *et al.*, 1996). Waki *et al* ont étudié 16 types différents de tumeurs et ont obtenu dans tous les cas une bonne corrélation entre la captation du ^3H -2-déoxyglucose (DG) et le transport de glucose, évalué par la mesure du transport du ^3H -3-O-méthylglucose (Waki *et al.*, 1998). Dans cette étude, aucune corrélation n'existe entre l'activité de l'hexokinase et la captation du traceur. Il est intéressant de noter que l'activité de l'hexokinase est d'un niveau comparable dans les cellules tumorales et dans des fibroblastes en phase de croissance exponentielle, alors le transport est significativement plus important dans les cellules malignes. Similairement, dans un modèle de cancer colique humain

transplanté chez la souris, il a été montré une corrélation entre l'expression de GLUT-1 et GLUT-3 (mesurée par immunohistochimie et Western Blot) et l'expression de leur mRNA respectifs (mesurés par RT-PCR et Northern Blot) d'une part, et la captation de ^{18}F -FDG d'autre part (Chung *et al.*, 1999). A nouveau, aucune relation n'existe entre l'activité de l'hexokinase et la captation du traceur. Enfin, un modèle tumoral (hépatome) et un modèle infectieux (injection intramusculaire de *S. Aureus*) chez le rat montrent tous deux une hyperexpression de GLUT-1 et de GLUT-3, ainsi qu'une captation accrue de ^{14}C -FDG. Néanmoins celle-ci est nettement supérieure dans la tumeur, ainsi que l'expression de GLUT-1, mais pas celle de GLUT-3 (Mochizuki *et al.*, 2001). Seuls Haberkorn *et al* ont obtenu, dans un modèle animal, une corrélation entre la captation de ^{18}F -FDG et l'expression à la fois de l'hexokinase et de GLUT-1 (Haberkorn *et al.*, 1994).

On le voit, la plupart de ces travaux indiquent GLUT-1 comme le principal facteur contrôlant la captation du ^{18}F -FDG. Cependant une importante étude d'Aloj *et al* vient considérablement compliquer le tableau (Aloj *et al.*, 1999). Ces auteurs ont étudié de façon systématique d'une part l'accumulation du FDG (*in vitro*) et du ^3H -DG (*in vivo*, chez des souris porteuses de tumeur) dans deux lignées tumorales (T47D et A431) et d'autre part l'expression de GLUT-1 (par western blot), le transport du ^3H -3-*O*-méthylglucose, l'expression du mRNA pour les sous-types I et II de l'hexokinase et le taux de phosphorylation du ^{18}F -FDG par des extraits mitochondriaux. Alors que les cellules A431 montrent le niveau le plus élevé d'expression de GLUT-1 (mRNA et protéine), de transport du ^3H -3-*O*-méthylglucose et d'expression des hexokinases, ce sont les cellules T47D qui accumulent les traceurs de façon plus importante. Ce sont également ces cellules qui présentent une phosphorylation mitochondriale plus importante du ^{18}F -FDG. Ces résultats suggèrent que le transport n'est pas nécessairement l'étape limitant l'accumulation du traceur et que l'expression des mRNA relatifs aux hexokinases n'est pas corrélée à la capacité réelle de phosphorylation de la cellule. Le même groupe a par ailleurs montré le rôle de la glucose-6-phosphatase dans la cinétique de captation cellulaire du ^{18}F -FDG, via une possible déphosphorylation et un relargage subséquent dans la circulation (Caraco *et al.*, 2000).

Par ailleurs, depuis les travaux de validation de la technique réalisés dans les années septante, il était communément admis que la radioactivité accumulée au sein des cellules après injection de FDG et visualisée sur les images TEP correspondait au ^{18}F -FDG-6-P, celui-ci n'étant pas un substrat pour les réactions enzymatiques subséquentes (Gallagher *et al.*, 1978 ; Phelps *et al.*, 1979). Récemment cependant, Kaarstad *et al* ont mis en évidence par méthodes chromatographiques sur des prélèvements de tumeurs mammaires et d'épithélioma

épidermoïdes préalablement implantés chez des souris, la présence de métabolites secondaires, le 2-¹⁸F-fluoro-2-deoxy-6-phospho-D-gluconate et le 2-¹⁸F-fluoro-2-deoxy-6-phospho-D-gluconolactone (Kaarstad *et al.*, 2002). En outre, ces métabolites sont présents en quantité variable suivant le type de tumeur. Le ¹⁸F-FDG-6-P est cependant, de loin, le métabolite le plus abondant, et cette découverte ne remet pas fondamentalement en cause notre conception des mécanismes d'accumulation du ¹⁸F-FDG, reflet du taux d'utilisation du glucose puisque tous les métabolites résultent initialement d'une phosphorylation du ¹⁸F-FDG en ¹⁸F-FDG-6-P.

De façon plus générale, et en corollaire aux altérations biochimiques conditionnant l'accumulation du ¹⁸F-FDG dans les cellules tumorales, de nombreux travaux ont tenté de déterminer si la captation est corrélée à la prolifération tumorale, l'agressivité de la tumeur ou si elle est plus simplement le reflet de la masse tumorale viable. La plupart des expériences ne montrent pas de corrélation entre la captation du ¹⁸F-FDG et l'index de prolifération mesuré en cytométrie de flux. Ainsi les travaux réalisés sur cultures d'épithélioma épidermoïde de la tête et du cou (Minn *et al.*, 1995a), d'adénocarcinome mammaire (Brown *et al.*, 1995) ou prostatique (Haberkorn *et al.*, 1994), ou encore d'adénocarcinome ovarien (Higashi *et al.*, 1993) concluent à une corrélation entre la captation et la masse tumorale viable plutôt que la fraction de prolifération. D'autres groupes sont cependant arrivés à la conclusion inverse. Kubota *et al* trouvent une relation entre la synthèse de l'ADN, évaluée par le niveau d'incorporation de la ³H-thymidine et la captation du ¹⁸F-FDG dans des cellules de carcinome mammaire et d'hépatome (Kubota *et al.*, 1993; 1994a). Smith *et al* ont étudié des cellules de carcinome de la tête et du cou cultivées suivant des densités variables (Smith et Titley, 2000). Ils ont mesuré la fraction de cellules en phase S (Spf), qui est corrélée négativement à la densité cellulaire et corrélée positivement à l'incorporation du ³H-DG. Cependant seules des différences importantes dans la Spf induisent une différence significative dans le niveau d'incorporation du traceur, alors que des différences faibles mais néanmoins significatives de la Spf ne le modifient pas.

Par ailleurs il est bien connu qu'une lésion tumorale n'est pas exclusivement composée de cellules tumorales. Il existe également en proportions variables des cellules inflammatoires, des fibroblastes, des tissus de granulation et des zones nécrotiques. Il est possible qu'une partie non négligeable de la fixation tumorale se trouve en fait dans des cellules non néoplasiques, jusqu'à 29% suivant les expériences de Kubota *et al.* Ceux-ci ont montré également que la captation du ¹⁸F-FDG par les macrophages et le tissu de granulation entourant la tumeur est plus importante que celle des cellules tumorales viables (Kubota *et al.*,

1992a). D'autres groupes ont obtenu des résultats indiquant une fixation relative limitée dans le tissu de granulation et l'infiltrat inflammatoire (Brown *et al.*, 1995). Cette fraction est vraisemblablement très variable d'un type tumoral et d'une localisation à l'autre. Dans la mesure où les cellules tumorales constituent la majeure partie de la lésion, il est raisonnable de considérer que la radioactivité observée correspond en premier lieu à une fixation tumorale.

Parmi les autres paramètres à envisager, relevons l'hypoxie cellulaire qui a pour effet d'augmenter la captation du ^{18}F -FDG, également via une augmentation du nombre de transporteurs GLUT-1 (Clavo *et al.*, 1995; Clavo et Wahl, 1996). Il convient enfin de mentionner la glycémie, dont des valeurs anormalement hautes (Wahl *et al.*, 1992) ou basses (Clavo *et al.*, 1997 ; Torizuka *et al.*, 1998a) peuvent entraîner une diminution de la captation du ^{18}F -FDG. Il a par ailleurs été récemment montré que les cellules inflammatoires sont plus sensibles à ce paramètre que les cellules tumorales (Zhao *et al.*, 2001). Il est intéressant de noter qu'une surcharge glucosée réduit chez des rats le niveau d'expression de GLUT-1 dans des lésions inflammatoires non infectieuses et le niveau d'expression de GLUT-3 dans les lésions infectieuses (Zhao *et al.*, 2002). Une surcharge insulinique n'a que peu d'effets sur ces transporteurs.

2.4.2. Etudes cliniques

Plusieurs groupes ont montré une corrélation significative entre l'expression de GLUT-1 et l'intensité de la captation du ^{18}F -FDG sur les images TEP obtenues chez des patients souffrant de cancer. C'est le cas dans les adénocarcinomes pancréatiques lorsque l'expression de GLUT-1 est étudiée par immunohistochimie (Higashi *et al.*, 1997; 1998) ou par la mesure du mRNA correspondant (Reske *et al.*, 1997). Une telle relation est également observée dans les cancers pulmonaires non à petites cellules (CPNPC), avec en outre des niveaux de fixation différents suivant le type histologique: la captation est plus intense dans les épithéliomas épidermoïdes que dans les adénocarcinomes (Brown *et al.*, 1999), et dans ces derniers que dans les carcinomes bronchioalvéolaires (Higashi *et al.*, 2000a). Néanmoins, les expériences de Torizuka *et al* suggèrent que le transport n'est pas le phénomène primordial dans la captation du FDG dans les CPNPC (Torizuka *et al.*, 1998b). Ces auteurs ont étudié la cinétique de la captation à l'aide d'un modèle à trois compartiments (que nous développerons dans le chapitre consacré à la quantification). Ce modèle permet de différencier la composante due au transport de celle en relation avec la phosphorylation. Les résultats montrent une

corrélation entre l'intensité de la captation et K_i , la constante d'influx, mais pas avec les autres paramètres individuels, en particulier K_1 (transport) et k_3 (phosphorylation). Les auteurs en concluent que l'accumulation du ^{18}F -FDG dépend d'une combinaison entre transport (bidirectionnel, k_2 témoignant du transport extracellulaire n'est pas nul) et phosphorylation. D'un autre côté, dans des cancers mammaires étudiés de la même manière, il existe une corrélation entre k_3 et l'intensité de la captation, indiquant que la phosphorylation est vraisemblablement l'étape limitante dans ces tumeurs. Des résultats similaires ont été obtenus dans les hépatocarcinomes (Okazumi *et al.*, 1992). Inversement, Brown *et al.* ont trouvé sur des cancers mammaires une corrélation positive entre l'importance de l'accumulation du ^{18}F -FDG et l'expression de GLUT-1, mais pas avec l'hexokinase II (Brown *et al.*, 2002). En outre, si HK-II est d'une manière générale présente en quantité significative, seule une faible proportion est retrouvée au niveau mitochondrial, indiquant comme les études *in vitro* d'Aloj *et al.* (1999), que la détection de l'enzyme n'est pas nécessairement synonyme d'activité enzymatique accrue.

Ces travaux illustrent la variabilité des phénomènes responsables de la captation du ^{18}F -FDG, en fonction du type de tumeur étudié. Dans un même type tumoral cependant, les résultats peuvent également être extrêmement variables, comme dans le cas du cancer du sein. Avril *et al.* ont étudié un total de 56 tumeurs chez 46 patientes (Avril *et al.*, 2001). Ils ont observé une corrélation positive entre l'intensité de la captation évaluée par le SUV (Standardized Uptake Value, qui sera également envisagé au chapitre sur la quantification) et la prolifération, mesurée par détection immunohistochimique de l'Ag Ki-67. Les SUV sont plus élevés dans les tumeurs canalaire que dans les lobulaires, et lorsque l'aspect de l'expansion tumorale en histologie est nodulaire plutôt que diffus. Aucune relation n'est trouvée avec la présence de cellules inflammatoires, la densité des capillaires, le grade histologique (Bloom et Richardson), le taux de mitoses, et l'expression de GLUT-1. Il n'existe qu'une faible relation entre le pourcentage de cellules malignes dans la tumeur et la captation ($r=0,27$, $P=0,06$), en contradiction avec les études *in vitro* que nous avons envisagé plus haut. Ce travail d'Avril *et al.*, bien conduit et méthodologiquement solide, indique que le niveau de captation du ^{18}F -FDG, variable d'une tumeur à l'autre dans le même groupe histologique, est multifactoriel et ne peut prédire, sur base individuelle, le comportement biologique d'une lésion donnée. Des conclusions opposées ont cependant été tirées par Bos *et al.* qui ont étudié une population similaire (55 tumeurs chez 54 patients)(Bos *et al.*, 2002). Ils obtiennent une relation significative entre l'intensité de la captation et la présence de GLUT-1, l'index mitotique, la densité cellulaire tumorale, la présence de nécrose et d'un infiltrat lymphocytaire (mais pas

macrophagique), l'intensité de l'expression de l'hexokinase I (mais pas le sous-type II) et la densité des microvaisseaux (lorsqu'elle est mesurée sous la forme de focale, mais pas l'index global). Certains paramètres méthodologiques peuvent en partie expliquer les résultats diamétralement opposés obtenus dans ces deux études. Par exemple, l'intensité de la captation est évaluée à l'aide du SUV dans le travail d'Avril *et al.*, de façon visuelle (index semi-quantitatif) dans celui de Bos *et al.* De même, les premiers mesurent GLUT-1 en évaluant l'immunomarquage cytoplasmique, les seconds évaluent le marquage membranaire. Le concept avancé par Bos *et al.* est cohérent et séduisant: la captation dépend la microvascularisation pour délivrer le traceur, de GLUT-1 pour le transporter, de l'hexokinase (de façon étonnante le type I et non le II) pour le phosphoryler et, au-delà, du taux de prolifération, de la densité cellulaire tumorale et du nombre de lymphocytes. Néanmoins, si les résultats sont statistiquement probants, l'analyse détaillée des valeurs obtenues indique qu'il est difficile de tirer des conclusions fermes concernant le comportement biologique d'une tumeur *individuelle*, sur seule base de l'intensité de la captation du ^{18}F -FDG.

Par ailleurs, il a été suggéré que l'intensité de la fixation pouvait être le reflet de l'activité proliférative de la tumeur, avec toutes les implications sur le pronostic et la prise en charge du patient que l'on imagine aisément. Ainsi Okada *et al.* ont trouvé sur une série de 23 patients souffrant de lymphome, essentiellement de grade intermédiaire, une corrélation significative entre fixation du traceur, mesurée suivant trois méthodes différentes, et divers indices tels l'expression de l'Ag Ki-67 et l'index mitotique (Okada *et al.*, 1992). Suivant les paramètres envisagés, les coefficients de corrélations oscillent entre 0,33 et 0,67. D'autres groupes sont également parvenus à des conclusions similaires (Minn *et al.*, 1988; Reisser *et al.*, 1993; Lapela *et al.*, 1995b; Higashi *et al.*, 2000b; Jacob *et al.*, 2001). Récemment Vesselle *et al.* ont étudié 39 CPNPC de type histologique et de stade clinique variés, et ont trouvé une forte corrélation ($\text{Rho}=0,73$) entre le SUV et le pourcentage d'expression de l'Ag Ki-67 (Vesselle *et al.*, 2000). Il avait été préalablement rapporté une relation entre captation du traceur et temps de doublement tumoral (Duhaylongsod *et al.*, 1995). En outre, une expression accrue de GLUT-1 et/ou de GLUT-3 dans les CPNPC de grade I a été associée à un pronostic défavorable (Younes *et al.*, 1997). On le voit l'hypothèse suivant laquelle l'accumulation du ^{18}F -FDG (et donc l'intensité de la fixation sur les images) permet d'apprécier l'agressivité biologique de la tumeur et éventuellement d'individualiser le traitement en intégrant ce paramètre aux autres facteurs pronostiques est séduisante. Malheureusement, comme cela a été le cas tout au long de ce chapitre, des données contradictoires empêchent d'aboutir à des conclusions définitives. Ainsi Haberkorn *et al.* ont trouvé chez des patients atteints de cancers

ORL une corrélation significative entre captation et prolifération (mesurée en cytométrie de flux), mais elle est faible. De surcroît, deux groupes de tumeur peuvent être identifiées, avec des taux de prolifération similaires mais une captation très variable (Haberkorn *et al.*, 1991). Plus troublant, Buck *et al.* ont étudié 23 cancers pancréatiques et 9 lésions de pancréatite chronique active (Buck *et al.*, 2001). Si les SUV sont comparables dans les deux groupes, l'immunomarquage de l'Ag Ki-67 est sans surprise nettement plus élevé dans les tumeurs. Aucune relation n'est trouvée entre SUV et détection de l'Ag Ki-67.

Nous nous sommes intéressé à cette question en étudiant des tumeurs carcinoïdes (Belhocine *et al.*, 2002). Ces tumeurs neuro-endocrines sont généralement bien différenciées et progressent lentement. Elles possèdent le plus souvent une forte densité de récepteurs à la somatostatine, permettant leur détection à l'aide d'un analogue marqué à l'¹¹¹In (Octréoscan®). Les carcinoïdes dits atypiques sont plus rares et présentent une activité mitotique augmentée. Deux publications ont émis, sur base de séries limitées et hétérogènes, une hypothèse *à priori* très séduisante : il existerait une relation entre l'agressivité de la tumeur et son niveau de « différenciation » d'une part et la captation du ¹⁸F-FDG d'autre part. Les tumeurs bien différenciées seraient ainsi mieux visualisées à l'aide de l'Octréoscan® et plus souvent négatives en ¹⁸F-FDG, avec une tendance inverse pour les tumeurs agressives (Adams *et al.*, 1998a; Pasquali *et al.*, 1998). La combinaison des deux examens fournirait donc des informations importantes sur l'évolution naturelle de la maladie, avec de possibles implications thérapeutiques. Nous avons donc décidé de tester cette hypothèse chez 17 patients souffrant de tumeurs carcinoïdes, dont 16 étaient bien différenciées à l'histologie (Belhocine *et al.*, 2002). Nous avons évalué le niveau de prolifération tumoral par immunomarquage de l'Ag Ki-67, et recherché une hyperexpression du gène p53, témoin d'une agressivité tumorale accrue. Dans cette série, alors que globalement l'Octréoscan® est plus sensible que la TEP, aucune relation n'est observée entre le résultat de la TEP au ¹⁸F-FDG et les paramètres histopathologiques. Les 2 tumeurs positives en p53 (dont la seule lésion atypique en histologie) sont négatives en TEP et en Octréoscan®, et la seule tumeur nettement proliférative suivant le marquage de l'Ag Ki-67 est visualisée aussi bien en TEP qu'avec l'Octréoscan®. Ces résultats indiquent, sur une population limitée certes, mais homogène et la plus large publiée à ce jour, que la relation entre agressivité biologique et métabolisme glucidique est loin d'être évidente. En tout état de cause et sur un plan plus pragmatique, nous avons également montré que l'Octréoscan® reste l'examen scintigraphique

de choix dans la mise au point des tumeurs carcinoïdes, et que la TEP au ^{18}F -FDG n'intervient qu'en complément éventuel.

2.5. ^{18}F -FDG et cellules inflammatoires

Nous avons vu précédemment que les cellules non tumorales présentes au sein de la lésion maligne peuvent accumuler le ^{18}F -FDG de façon significative. A l'évidence, un tel phénomène peut également se produire en l'absence de toute pathologie maligne. En témoignent d'une part les nombreuses causes potentielles de résultats faussement positifs lorsque le test est appliqué aux patients oncologiques (Strauss, 1996). En témoignent également l'émergence d'indications non oncologiques, en pathologie infectieuse ou inflammatoire (Zhuang et Alavi, 2002).

La captation du traceur a été étudiée dans deux types de modèles d'inflammation, aseptique et septique. Les phénomènes de blessure et cicatrisation sont bien connus pour entraîner une modification du métabolisme du glucose. Il a par exemple été démontré une augmentation de la captation du ^{14}C -Glucose dans les jours qui suivent une blessure de type lacération (Nelson et Turinsky, 1982) ou brûlure (Wilmore *et al.*, 1977), et du ^3H -DG après contusion (Tischler et Fagan, 1983). Plus récemment, Heelan *et al* ont étudié *in vitro* deux modèles de greffe cutanée et ont observé une captation du ^{18}F -FDG 1,5 à 2 fois plus intense dans l'allogreffe par rapport à la greffe syngénique (Heelan *et al.*, 1998). Cette fixation est en outre en rapport avec l'importance de l'infiltrat de cellules T. Suivant le type de modèle utilisé, le type de cellule accumulant le traceur varie : fibroblastes, cellules endothéliales et phagocytes de neutrophiles et de macrophages ainsi que dans une moindre mesure tissu de granulation et neutrophiles lorsque l'inflammation est induite par la thérébenthine (Yamada *et al.*, 1995), lymphocytes T lorsque ceux ci sont sélectivement activés par la concavoline-A (Ishimori *et al.*, 2002), macrophages et neutrophiles dans un modèle d'abcès bactérien (Sugawara *et al.*, 1999b) ou encore lymphocytes B après infection virale chez le singe (Scharko *et al.*, 1996). En outre, la distribution de la radioactivité varie en fonction du temps. Ainsi à la phase aiguë d'un abcès staphylococcique chez le rat, elle se concentre dans les neutrophiles, pour se retrouver dans les macrophages en phase chronique, au 9^e jour, où elle est également plus élevée en valeur absolue qu'au jour 2 (Kaim *et al.*, 2002). D'une manière générale, la captation est largement plus intense lorsque les cellules inflammatoires sont activées. Il existe dans les cellules activées à la fois une hyperexpression des transporteurs membranaires (Chakrabarti *et al.*, 1994; Gamelli *et al.*, 1996) et une augmentation de leur affinité pour le

glucose (Ahmed *et al.*, 1997), ce dernier mécanisme n'ayant pas été décrit dans les cellules tumorales. Dans le cas des phagocytes, mono ou polynucléés, l'activation par différents stimuli s'accompagne d'une explosion de leur consommation de glucose, appelée « respiratory burst ». Néanmoins des données récentes suggèrent que la captation du ^{18}F -FDG est en priorité liée au phénomène de « priming » (changement de forme, dépolarisation), plus qu'au respiratory burst et la dégranulation (Jones *et al.*, 2002). De même, la simple migration transendothéliale des neutrophiles ne semble pas s'accompagner d'une captation accrue (Jones *et al.*, 1997). Même si la littérature s'est considérablement enrichie récemment, notre compréhension de la complexité de ces phénomènes reste fragmentaire. Il s'agit cependant de données primordiales dont les répercussions sur la façon dont nous utilisons la TEP au ^{18}F -FDG pourraient être considérables.

2.6. Résumé

Dans ce chapitre il est montré que :

1. L'augmentation de la consommation de glucose des cellules tumorales est un phénomène quasi ubiquitaire.
2. La captation du ^{18}F -FDG par ces cellules reflète leur utilisation accrue de glucose. Elle résulte d'une part de l'augmentation de la glycolyse aérobie liée à des modifications enzymatiques complexes conditionnées par la transformation maligne, et d'autre part de l'hyperexpression des transporteurs membranaires, en particulier GLUT-1, dans des proportions variables et souvent méconnues.
3. La captation du ^{18}F -FDG dépend également du microenvironnement tumoral (angiogenèse, hypoxie, infiltrat inflammatoire).
4. Nos travaux confirment la difficulté, voire l'impossibilité de corréler systématiquement la captation du ^{18}F -FDG aux paramètres caractérisant l'agressivité biologique de la tumeur étudiée.

3. TEP AU ¹⁸F-FDG EN ONCOLOGIE (Hustinx *et al*, 2002)

Après avoir considéré les bases biologiques qui sous-tendent l'utilisation de la TEP au ¹⁸F-FDG en oncologie, nous allons maintenant envisager à la fois les applications concrètes et les limitations de la technique, réalisée en routine clinique. Les premières études de faisabilité sont parues à la fin des années quatre-vingt, suivies de séries cliniques de plus en plus larges, d'études de coût/efficacité et d'évaluation de l'impact sur la prise en charge du patient. Compte tenu du volume, très important, de la littérature, nous allons nous focaliser sur ce dernier aspect qui nous paraît primordial lorsqu'il s'agit d'évaluer une nouvelle méthode d'imagerie. Les performances diagnostiques d'un test doivent être connues, mais elles ne signifient rien si elles ne s'intègrent pas dans des algorithmes décisionnels rationnels, impliquant *in fine* un bénéfice pour le patient.

Il est évidemment beaucoup plus difficile d'étudier l'impact réel d'un test diagnostique que sa sensibilité et sa spécificité. La plupart des applications cliniques de la TEP au ¹⁸F-FDG dérivent des études, nombreuses, rapportant ses performances diagnostiques et les comparant à celles d'autres techniques employées dans le même cadre. Dans certaines situations, la relation entre ces performances et l'impact est assez évidente. Si l'on prend l'exemple du cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC), il est établi que la TEP au ¹⁸F-FDG est la méthode non-invasive la plus performante pour réaliser le bilan d'extension de la maladie. Attendu que ce bilan d'extension est un facteur essentiel conditionnant la résecabilité de la tumeur et que la chirurgie est le seul traitement à visée curative, il est raisonnable d'en déduire que la technique a de bonnes chances d'influencer favorablement la prise en charge des patients chez qui la maladie vient d'être diagnostiquée. Idéalement l'impact réel devrait être mesuré à l'aide d'études prospectives, randomisées, englobant une large population. De telles études sont toutefois rarement possibles, pour des raisons pratiques ou éthiques. Il est en effet difficile de priver un patient d'un test dont on sait qu'il est intrinsèquement le plus performant, sous prétexte que l'on veut quantifier les modifications induites dans la décision thérapeutique. La question du paramètre à étudier pour évaluer objectivement une méthode diagnostique reste débattue. On est *a priori* tenté de choisir la survie comme facteur de référence. Il ne faut cependant pas oublier que le traitement, et non l'examen complémentaire, soigne et éventuellement guérit le patient. En dernière analyse, il est raisonnable de considérer qu'un test diagnostique qui conduit à une augmentation de la survie dans une sous population

de patients, sans augmenter la survie globale, est un test performant et utile. Si nous reprenons l'exemple du cancer pulmonaire, nous verrons que la TEP permet une meilleure sélection des patients susceptibles de bénéficier d'une chirurgie à visée curative, augmentant ainsi la survie de ce sous-groupe particulier, sans nécessairement augmenter la survie globale des patients atteints d'un CPNPC.

Nous allons maintenant envisager les données disponibles, permettant une évaluation de l'impact de la TEP au ^{18}F -FDG sur la prise en charge du patient oncologique. Nous verrons également les facteurs limitant cet impact. Certains sont propres à la technique. Dans certaines situations, la sensibilité est le facteur limitant. La sensibilité est d'abord tributaire des propriétés biologiques de la lésion considérée, conditionnant l'importance de l'accumulation du ^{18}F -FDG. Par exemple, les cancers prostatiques ne sont le plus souvent que modérément hypermétaboliques, dans le meilleur des cas. Néanmoins, la plupart des autres types de tumeurs accumulent avidement le traceur et la résolution spatiale devient alors le paramètre essentiel. La résolution spatiale dépend des caractéristiques techniques de l'appareil, des méthodes de reconstruction et des filtres appliqués, et d'impondérables tels que les mouvements du patient pendant l'acquisition. La plupart des appareillages modernes ont une résolution spatiale de l'ordre de 4 à 5 mm (FWHM). Celle-ci s'améliore à chaque nouvelle génération, mais il existe une barrière physique, ou limite de résolution intrinsèque, tributaire de la non colinéarité parfaite et du parcours du positon avant sa désintégration. Pour les raisons mentionnées dans l'introduction, nous n'envisagerons pas plus avant cet aspect de la question. Nous nous intéresserons par contre à un second paramètre, prédominant dans de nombreuses situations cliniques, qui est l'absence de spécificité tumorale du ^{18}F -FDG. Enfin, il est par ailleurs évident qu'un autre facteur essentiel, totalement indépendant de la technique celui-là, est la présence ou non de traitement efficace, lorsque la maladie ou la récurrence est diagnostiquée.

3.1. Le cancer du poumon

3.1.1. Caractérisation d'une lésion focale

Il s'agit d'un problème diagnostique fréquent. Un peu plus de la moitié des nodules (moins de 4 cm de grand axe) ou masses (plus de 4 cm) découverts sur une radiographie ou une TDM du thorax sont en fait néoplasiques, correspondant le plus souvent à une tumeur primitive. Certaines caractéristiques radiologiques (spiculation ou taille par exemple) rendent la lésion

plus suspecte. L'analyse cytologique des expectorations, les prélèvements obtenus par fibroscopie permettent le diagnostic formel dans certains cas. La ponction transthoracique sous TDM est spécifique, mais elle n'est pas toujours réalisable et elle est sujette aux erreurs de prélèvement. Le traitement de choix d'une néoplasie isolée étant chirurgical, il convient d'identifier la lésion avec un maximum de certitude avant d'envisager cette option agressive. Une méta-analyse récente a analysé 40 publications reprenant un total de 1474 lésions pulmonaires focales (Gould *et al.*, 2001). La sensibilité de la TEP est de 97%, sa spécificité de 73,5%. Aucune étude n'est disponible évaluant de façon prospective l'impact de la TEP sur la prise en charge de ces patients. Gambhir *et al* ont cependant utilisé une modélisation de type arbre décisionnel avec analyse de la sensibilité qui recommande une stratégie combinant TEP et TDM, réservant la chirurgie ou la biopsie aux seules lésions hypermétaboliques (Gambhir *et al.*, 1998b). On le voit d'emblée, le nombre de résultats faussement positifs en TEP au ¹⁸F-FDG est le facteur limitant essentiel, ne permettant pas une décision thérapeutique basée sur la seule observation d'un métabolisme augmenté. Parmi les fixations non spécifiques bien documentées, citons l'abcès (Yen *et al.*, 1998), la pneumonie (Kapucu *et al.*, 1998), la tuberculose (Patz *et al.*, 1993; Goo *et al.*, 2000), l'infection à mycobacterium avium intracellulare (Zhuang *et al.*, 2001b) ou encore la sarcoïdose (Brudin *et al.*, 1994; Lewis et Salama, 1994), la granulomatose de Wegener (Uppal *et al.*, 2001) et le nodule rhumatoïde (Bakheet et Powe, 1998).

3.1.2. Le bilan d'extension de la tumeur primitive ou de la récurrence

Est considéré ici uniquement le cancer pulmonaire non à petites cellules, dont le choix du traitement, en dehors de l'état général et de la fonction pulmonaire, dépend de l'extension de la maladie. Les stades I et II (au maximum une invasion ganglionnaire hilare homolatérale) sont chirurgicaux, les stades IIIb et IV (invasion ganglionnaire controlatérale ou lésions à distance) sont récusés. Le traitement des stades IIIa (invasion médiastinale homolatérale) n'est pas standardisé et peut faire appel à une chimio-radiothérapie néo-adjuvante. Le critère définissant la positivité d'un ganglion en TDM est basé sur la taille, supérieure à 1 cm. Dans le cas du bilan d'extension ganglionnaire, la spécificité de la TEP ¹⁸F-FDG est supérieure à sa sensibilité, 91% et 79% respectivement, par rapport à 77% et 60% respectivement pour la TDM selon une méta-analyse publiée en 1999 (Dwamena *et al.*, 1999). La technique s'est révélée également performante dans la détection des lésions à distance (Erasmus *et al.*, 1997; Bury *et al.*, 1998; Hustinx *et al.*, 1998).

Des études préliminaires font état d'un impact de la technique dans 10 à 42% des cas (Lewis *et al.*, 1994; Vansteenkiste *et al.*, 1997; Weder *et al.*, 1998; Marom *et al.*, 1999; Saunders *et al.*, 1999). Ces chiffres sont cependant dérivés du concept énoncé plus haut, décrivant l'impact *potentiel* dérivant des performances diagnostiques accrues par rapport à la TDM. Hicks *et al.* ont développé une méthodologie originale permettant de contourner l'obstacle de l'étude randomisée (Hicks *et al.*, 2001b). Ils ont étudié 153 patients consécutifs, présentant un diagnostic récent de CPNPC. Tous les patients ont bénéficié d'un bilan "classique", complété en toute fin par TEP au ¹⁸F-FDG. Préalablement à la TEP, le clinicien a décrit le stade de la maladie d'après le bilan classique, ainsi que son choix thérapeutique. La TEP est lue en connaissance totale de ces résultats (il ne s'agit pas d'évaluer les performances diagnostiques pures). L'option thérapeutique retenue avant la TEP est alors comparée au traitement effectivement appliqué au patient. Au total, la TEP a modifié la thérapeutique dans 60% des cas. Vingt deux pourcents des patients ont vu leur traitement passer de curatif à palliatif, 6% ont bénéficié de la modification inverse. La même méthodologie appliquée à 63 patients préalablement considérés en rémission complète mais suspects de récurrence a montré des résultats similaires, avec un impact dans 59% des cas (Hicks *et al.*, 2001c). Plus récemment, Van Tinteren *et al.* ont réalisé une étude randomisée, incluant 188 patients souffrant d'un CPNPC jugé opérable sur base du bilan clinique (van Tinteren *et al.*, 2002). Nonante-six patients ont bénéficié d'un bilan conventionnel, 92 patients d'une TEP et d'un bilan conventionnel. Le critère d'analyse est la thoracotomie considérée futile c'est-à-dire lorsque la lésion se révélait bénigne, les thoracotomies exploratrices, les stades pathologiques IIIA-N2/IIIB, la récurrence postopératoire ou le décès dans les 12 mois suivant la randomisation. Dans le groupe exploré de façon conventionnelle, 41% des patients ont subi une thoracotomie futile, contre 21% des patients explorés par TEP. Celle-ci réduit donc de 51% le nombre de gestes futiles, réduction hautement significative.

Des études de coût/efficacité suggèrent également un bénéfice net à la réalisation d'une TEP, en tout cas chez les patients sélectionnés pour une chirurgie après bilan conventionnel (Gambhir *et al.*, 1996; Scott *et al.*, 1998; Dietlein *et al.*, 2000; Kosuda *et al.*, 2000). On le voit ici, l'association des méthodes structurelles et métabolique, combinée à une option thérapeutique efficace permet d'optimiser la prise en charge du patient, et potentiellement d'améliorer la survie de certains d'entre eux.

3.2. Les lymphomes

Il convient de distinguer les lymphomes non hodgkiniens (LNH) de la maladie de Hodgkin (MH). Les premiers sont souvent considérés comme une maladie multifocale d'emblée dont le pronostic et le choix thérapeutique dépendent prioritairement du type histologique. Les LNH de haut grade sont rapidement évolutifs mais peuvent être guéris au prix d'un traitement agressif. Les LNH de bas grade évoluent lentement, sont chimiosensibles mais récidivent. Dans la maladie de Hodgkin par contre, le stade initial est primordial. Alors que les stades débutants sont accessibles à une radiothérapie, les maladies disséminées sont de moins bon pronostic et nécessitent un traitement multimodal. Quel que soit le type de lymphome, l'évaluation précoce de la réponse au traitement, la caractérisation de masses résiduelles en fin de traitement et le diagnostic de la récurrence restent des tâches délicates, d'une grande importance clinique.

Les données concernant la TEP au ^{18}F -FDG réalisée dans le cadre du bilan d'extension initial font état d'un impact sur la prise en charge du patient dans 3 à 16% des cas (Moog *et al.*, 1997; Bangerter *et al.*, 1998; Moog *et al.*, 1998; Jerusalem *et al.*, 1999b; Buchmann *et al.*, 2001; Hueltenschmidt *et al.*, 2001). Considérant les pathologies lymphomateuses, les valeurs de sensibilité et de spécificité obtenues doivent être envisagées avec d'importantes réserves. Il est en effet le plus souvent irréalisable d'obtenir une confirmation histologique pour toutes les lésions objectivées par l'une ou l'autre technique. D'une manière générale, on considère que la TEP a pour avantage essentiel une grande sensibilité, permettant un bilan pré-thérapeutique satisfaisant à l'aide d'une procédure unique. Une réserve doit cependant être émise au sujet de l'envahissement médullaire osseux, en particulier dans les maladies de bas grade (Jerusalem *et al.*, 2001). Outre les causes mentionnées plus haut (maladies granulomateuses, infection), la TEP peut également être lue positive de façon erronée suite à l'accumulation musculaire du traceur (Shreve *et al.*, 1999). Celle-ci peut être très intense et se rencontre couramment, en particulier chez les sujets jeunes. L'interprétation de l'examen peut être rendue très difficile par une fixation musculaire cervicale, même si le plus souvent la distribution et l'aspect symétrique des foyers permettent de les identifier correctement (Gordon *et al.*, 1997). L'administration d'un myorelaxant (diazépam) préalablement à l'injection du traceur permet également de limiter ce phénomène (Barrington et Maisey, 1996). Il a par ailleurs récemment été suggéré, sur base d'images de fusion obtenues à l'aide de machines combinées TEP/TDM,

qu'une partie de cette activité, notamment au niveau para vertébral, correspond en fait à de la fixation par la graisse brune et non à du muscle (Hany *et al.*, 2002).

C'est dans l'évaluation de la maladie en fin de traitement que l'imagerie métabolique donne sa pleine mesure par rapport aux méthodes conventionnelles. Il est en effet essentiel d'identifier les patients qui sont en rémission complète, car cette rémission est associée à une meilleure survie. La rémission complète est définie par la normalisation complète de tous les paramètres cliniques et biologiques. La TDM peut cependant rester anormale dans un nombre significatif de cas, jusqu'à 50%, en particulier dans les tumeurs agressives de masse volumineuse au départ. D'un autre côté, rémission ne signifie pas guérison, puisqu'une récurrence survient dans 30 à 60 % des cas. Il est raisonnable d'envisager un traitement de rattrapage, possiblement agressif, au moment où la maladie résiduelle ou la récurrence est limitée. Plusieurs groupes ont démontré une excellente valeur prédictive positive de la TEP pour l'évaluation des masses résiduelles, avec une valeur prédictive négative légèrement inférieure (Jerusalem *et al.*, 1999a; Zinzani *et al.*, 1999; Spaepen *et al.*, 2001). D'autres publications rapportent, en particulier dans les maladies de Hodgkin, une valeur prédictive négative supérieure à la valeur prédictive positive (de Wit *et al.*, 2001; Hueltenschmidt, *et al.*, 2001). Cette différence, difficilement explicable au plan physiopathologique, peut relever, partiellement en tout cas, de simples considérations statistiques, avec, dans la maladie de Hodgkin, l'association d'une plus forte proportion de masses résiduelles, et d'un plus faible taux de récurrences. En outre, la plupart des résultats faussement positifs dans l'étude de de Wit *et al* sont observés à distance de la masse résiduelle, résultant peut être d'une lecture trop sensible de l'examen. Suivant notre expérience, la limitation de la TEP vient de son incapacité à visualiser une infiltration tumorale « microscopique » (Jerusalem *et al.*, 1999a). Un examen positif en fin de traitement est associé à un pronostic sombre, alors qu'un examen négatif ne permet pas d'exclure une récurrence subséquente.

3.3. Le cancer colorectal

Le rôle de la TEP au ¹⁸F-FDG au moment du diagnostic initial est au mieux marginal. Par contre, elle est extrêmement utile dans la mise au point des récurrences. Le problème essentiel dans cette situation est d'une part d'identifier la récurrence et d'autre part d'en réaliser un bilan d'extension exact, permettant la sélection des patients susceptibles de bénéficier d'une chirurgie à visée curative. Suivant une méta-analyse parue en 2000, la sensibilité de la

technique pour détecter une récurrence est de 97 %, et sa spécificité de 76 % (Huebner *et al.*, 2000). Nos propres travaux font état d'une sensibilité de 75 % et d'une spécificité de 63 %, lorsque les données sont analysées en terme de lésions (Hustinx *et al.*, 1999a). On le voit, les chiffres de sensibilité sont supérieurs à ceux de spécificité. Plusieurs phénomènes peuvent expliquer cette situation. L'indication même de l'examen est la première cause. Lorsque le but est d'identifier une récurrence suggérée par la clinique ou des marqueurs tumoraux élevés alors que le bilan conventionnel reste négatif, la tendance naturelle est de privilégier une lecture sensible. De même lorsque le patient est exploré dans un contexte préopératoire, avant ré-intervention à visée curative. En outre, la recherche de lésions intra-abdominales peut être rendue difficile par l'activité digestive, parfois très intense et qui peut erronément suggérer la présence de lésions péritonéales (Vesselle et Miraldi, 1998; Shreve *et al.*, 1999). Enfin des lésions bénignes, tel que des polypes adénomateux, peuvent également accumuler le ^{18}F -FDG (Drenth *et al.*, 2001; Yasuda *et al.*, 2001).

Un impact sur la prise en charge du patient est mentionné dans 29 % des cas dans la méta analyse mentionnée plus haut, qui englobe 7 études et 349 patients. Les auteurs soulignent cependant les faiblesses méthodologiques de la plupart de ces travaux, limitant la force des conclusions que l'on peut en tirer (Huebner *et al.*, 2000). Plusieurs publications récentes rapportent des résultats plus positifs encore. Meta *et al* ont évalué l'impact de la technique sur base des réponses fournies par les cliniciens à un formulaire systématique, et ont enregistré une modification du traitement dans 68 % des cas, dont 37 % de changements de modalité thérapeutique (Meta *et al.*, 2001). Malheureusement les auteurs ne précisent pas la proportion de patients étudiés dans le cadre d'un bilan initial ou d'une récurrence et très peu de renseignements sont en outre fournis concernant les autres procédures diagnostiques réalisées dans leur population. Staib *et al* rapportent un impact significatif de la TEP dans 61 des 100 patients inclus dans leur étude, mais les changements thérapeutiques sont très peu détaillés dans ce travail, de telle sorte qu'il est difficile de se faire une idée claire de l'impact réel (Staib *et al.*, 2000). Suivant une méthodologie rigoureuse, Arulampalam *et al* ont montré que la meilleure sensibilité de la TEP par rapport à la TDM permet, en routine clinique, un meilleur choix thérapeutique, avec un impact dans 38 % des 42 patients étudiés (Arulampalam *et al.*, 2001). Des chercheurs à Louvain ont montré que la TEP prédit la résecabilité d'une récurrence de façon plus précise que l'imagerie conventionnelle, à nouveau via un gain en sensibilité (Lonneux *et al.*, 2002). Dans ce travail, les résultats faussement positifs, relativement nombreux (spécificité : 72%) n'ont pas d'impact péjoratif, car ils sont facilement identifiés comme tels à l'aide des examens complémentaires choisis

spécifiquement pour confirmer les résultats de l'imagerie métabolique. Ces données ont été récemment confirmées, sur base prospective cette fois et à l'aide de la méthodologie décrite plus haut pour les CPNPC. Le même groupe australien montre ainsi que le traitement appliqué est directement affecté par les résultats de la TEP dans 60/102 patients (Kalff *et al.*, 2002b). Une nouvelle fois, c'est de la découverte de lésions additionnelles, contre-indiquant un traitement local, que la technique tire l'essentiel de son impact. Une étude de coût/efficacité basée sur la méthode des arbres décisionnels a estimé le ratio incrémentiel de coût/efficacité d'une stratégie incluant la TEP chez des patients présentant une augmentation de l'antigène carcino-embryonnaire à 16.437 Dollars US par année de vie sauvée, largement inférieur au seuil de 50.000 retenu par la plupart des spécialistes de la question (Park *et al.*, 2001).

Les patients diagnostiqués avec une récurrence hépatique potentiellement opérable sont un sous groupe dans lequel l'imagerie métabolique a formellement établi son utilité. Cette chirurgie est susceptible de mener à des survies à long terme, pourvu que les patients soient bien sélectionnés, tâche difficile pour l'imagerie conventionnelle seule (Jarnagin *et al.*, 1999). L'impact de la technique, évalué de façon prospective, varie de 14 à 23 % des cas suivant les séries (Fong *et al.*, 1999; Strasberg *et al.*, 2001; Ruers *et al.*, 2002).

3.4. Les autres tumeurs du système digestif

3.4.1. Le cancer de l'œsophage

Seuls Block *et al* ont étudié l'impact de la TEP au ¹⁸F-FDG dans le bilan pré thérapeutique du cancer de l'œsophage (Block *et al.*, 1997). Dans une série de 58 patients chez qui la TEP et la TDM ont d'abord été interprétées séparément, puis en consultation multidisciplinaire, ils ont constaté que 20 % des patients sont orientés vers un traitement palliatif suite à la découverte de lésions additionnelles. Comme d'autres groupes, ils ont également constaté que la sensibilité de la TEP est d'une manière générale excellente, à l'exception notable du bilan ganglionnaire locorégional (Flamen *et al.*, 2000b; Meltzer *et al.*, 2000; Kato *et al.*, 2002). Cette observation résulte d'une part de la difficulté de distinguer deux foyers hyperactifs fort proches l'un de l'autre (lésion primitive et ganglion adjacent), et d'autre part de l'impossibilité de visualiser un infiltrat néoplasique microscopique. Des résultats encourageants ont également été obtenus dans l'évaluation précoce de la réponse à la chimio-ou radio chimiothérapie néo-adjuvante (Brucher *et al.*, 2001; Weber *et al.*, 2001). Dans le contexte d'une suspicion de récurrence, la TEP a fourni des informations originales dans 27%

des 41 patients étudiés (Flamen *et al.*, 2000a). Dans cette situation néanmoins, les options thérapeutiques efficaces étant réduites, l'impact sur le devenir du patient risque fort d'être limité.

3.4.2. Le cancer du pancréas

La différenciation entre une pancréatite pseudotumorale et une néoplasie a longtemps été considérée comme une bonne indication de la TEP au ^{18}F -FDG, avec de nombreux travaux rapportant des performances diagnostiques supérieures à celles de la TDM (Inokuma *et al.*, 1995a, 1995b; Stollfuss *et al.*, 1995; Delbeke *et al.*, 1999; Imdahl *et al.*, 1999). Rose *et al.* ont en outre suggéré une modification du traitement dans 28/65 patients évalués dans le cadre d'une suspicion de cancer pancréatique (Rose *et al.*, 1999a). La méthodologie de l'étude est telle cependant qu'il s'agit d'un impact potentiel plus que réel. Par ailleurs peu d'études ont pris en compte les techniques les plus performantes telles que l'échoendoscopie ou l'IRM. Un problème majeur pour la TEP est le taux de résultats faussement positifs, qui peut être très élevé. Assez étonnamment, on ne retrouve pas toujours de lésion inflammatoire aiguë lorsqu'il existe une fixation en l'absence de tumeur (Shreve, 1998). Enfin, une étude récente, réalisée par un groupe expérimenté, a sérieusement revu à la baisse les performances diagnostiques de la TEP, avec une sensibilité de 71% et une spécificité de 64% (Sendler *et al.*, 2000). La technique reste cependant utile pour le bilan à distance, en particulier hépatique, que ce soit au diagnostic initial ou à la récurrence (Frohlich *et al.*, 1999; Nakamoto *et al.*, 1999; Daenen *et al.*, 2000).

3.5. Les cancers de la sphère ORL

La technique est à la fois sensible et spécifique dans le bilan d'extension initial. La plupart des travaux publiés rapportent des performances comparables ou supérieures à celles de l'échographie, la TDM ou l'IRM (Rege *et al.*, 1994; Braams *et al.*, 1995; McGuirt *et al.*, 1995; Benchaou *et al.*, 1996; Adams *et al.*, 1998b; Myers et Wax, 1998; Paulus *et al.*, 1998). Peu de données sont disponibles dans l'évaluation de l'impact sur la décision thérapeutique. Kresnik *et al.* l'évaluent à 10/24 patients, pour moitié entraînant une réévaluation de la maladie vers un stade plus avancé avec orientation vers une radiothérapie, et pour moitié une réévaluation à la baisse (Kresnik *et al.*, 2001). En fait, la plupart des études comparent entre elles des méthodes d'imagerie, sans tenir compte de la panendoscopie et de la palpation réalisée sous anesthésie générale. La question essentielle est de savoir si une TEP négative

permet d'éviter la réalisation d'une dissection ganglionnaire de principe. Dans un travail récent, la sensibilité de la TEP n'est que de 25%, avec une valeur prédictive positive de 50% (Stoeckli *et al.*, 2002). Ceci s'explique par la petite taille des ganglions envahis, 1,4 mm en moyenne. Par ailleurs, dans les stades plus avancés, la TEP a le potentiel de découvrir des lésions additionnelles, en particulier à l'étage thoracique. C'est le cas dans une petite série de 12 patients de stade III ou IV, chez qui la TEP a mis en évidence un envahissement ganglionnaire médiastinal dans 2 cas (Teknos *et al.*, 2001). A l'inverse, Keyes *et al.* ont, parmi 56 patients, décrit des lésions suspectes à l'étage thoracique dans 9 cas, parmi lesquels 6 sont probablement des faux positifs, 2 sont également visualisés par d'autres méthodes, et un seul est une lésion métastatique additionnelle, non vue lors du bilan classique (Keyes *et al.*, 2000).

Chez les patients préalablement opérés et/ou irradiés, la TDM et l'IRM deviennent d'interprétation délicate et ne peuvent pas toujours distinguer une récurrence de remaniements fibrotiques. Pour autant que le délai entre la radiothérapie et le délai de l'examen soit suffisant (Lonneux *et al.* 2000; Greven *et al.*, 2001), l'imagerie métabolique permet le plus souvent de réaliser le diagnostic différentiel (Lapela *et al.*, 1995a; Anzai *et al.*, 1996; Farber *et al.*, 1999; Terhaard *et al.*, 2001; Kao *et al.*, 2002; Tsai *et al.*, 2002). Néanmoins aucun travail publié à ce jour n'a spécifiquement étudié l'impact de la technique sur la prise en charge et le devenir des patients.

Plusieurs publications récentes suggèrent une valeur pronostique, indépendante des autres facteurs en analyse multivariée, de l'intensité de la fixation du ^{18}F -FDG avant traitement (Allal *et al.*, 2002; Halfpenny *et al.*, 2002). Si ces données sont confirmées, la TEP pourrait identifier une sous population de patients souffrant de tumeurs au comportement biologique plus évolutif, et donc susceptible de bénéficier de schémas thérapeutiques plus agressifs.

3.6. Les cancers thyroïdiens

Les cancers bien différenciés, après chirurgie et dose ablative d' ^{131}I sont généralement suivis par des dosages réguliers de la thyroglobuline et souvent également par la réalisation de scintigraphies corps entiers après administration d'une dose traceuse du même isotope. La TEP au ^{18}F -FDG n'a pas de place en première ligne, mais se révèle extrêmement utile lorsque la scintigraphie ne montre aucune lésion pouvant expliquer l'élévation de la thyroglobuline.

De très nombreux travaux ont établi l'impact de la technique dans cette situation (Wang *et al.*, 1999; Alnafisi *et al.*, 2000; Muros *et al.*, 2000; Frilling *et al.*, 2001; Helal *et al.*, 2001;). La plus large série publiée à ce jour évalue 64 patients (Schluter *et al.*, 2001). La TEP induit une modification du traitement chez 19 d'entre eux (30%). D'une manière générale, la valeur prédictive positive du test est supérieure à sa valeur prédictive négative.

Les données concernant le cancer médullaire de la thyroïde sont moins abondantes mais deux études récentes, portant sur un total de 121 patients indiquent que la TEP est l'examen le plus performant pour identifier et localiser les récidives néoplasiques lorsque les marqueurs tumoraux (TCT ou ACE) sont augmentés (Diehl *et al.*, 2001; Szakall *et al.*, 2002).

Il est à noter qu'une fixation thyroïdienne diffuse ou focale est régulièrement observée lorsque l'examen est réalisé pour une toute autre indication. Cette fixation a été mise en rapport avec des phénomènes de thyroïdite, d'hyperthyroïdie, ou encore avec la présence d'un nodule autonome (Yasuda *et al.*, 1997b; Boerner *et al.*, 2000; Park *et al.*, 2002). Néanmoins des travaux récents indiquent que lorsque la fixation est focale, la proportion de lésions cancéreuses peut être élevée (Cohen *et al.*, 2001; Ramos *et al.*, 2001a; Van den Bruel *et al.*, 2002), de telle sorte que ces découvertes fortuites doivent être explorées de façon systématique.

3.7. Le mélanome

L'augmentation constante de l'incidence et de la mortalité du mélanome en font un problème de santé publique majeur. La chirurgie est le seul traitement efficace, y compris pour la récurrence. Deux méta-analyses rapportent des sensibilités de 78% et 92% respectivement, et des spécificités de 88% et 90% respectivement (Schwimmer *et al.*, 2000; Mijnhout *et al.*, 2001). Les différences s'expliquent par le choix des études incluses dans l'analyse. Les travaux s'accordent sur les lacunes méthodologiques de la plupart des études publiées jusqu'alors. D'une manière générale la technique est peu sensible pour détecter un envahissement ganglionnaire (Wagner *et al.*, 1999; Acland *et al.*, 2001) et la lymphoscintigraphie avec détection peropératoire du ganglion sentinelle est largement plus performante dans cette indication.

Peu d'études ont directement évalué l'impact de la TEP au ¹⁸F-FDG sur la décision thérapeutique. Celui-ci a été estimé entre 8 et 22% des cas (Damian *et al.*, 1996; Jadvar *et al.*, 2000; Kalff *et al.*, 2002a). C'est essentiellement dans les stades possédant une plus forte probabilité pré-test de présenter des lésions à distance que la technique est la plus utile (Tyler

et al., 2000; Kalff, *et al.*, 2002a). La détection et le bilan de la récurrence sont également de bonnes indications (Rinne *et al.*, 1998; Mijnhout *et al.*, 2002;). Les options thérapeutiques efficaces sont cependant limitées de telle sorte que l'impact sur le devenir du patient risque d'être également limité sur un plan statistique.

3.8. Le cancer du sein

Le carcinome mammaire est la seconde cause de décès par cancer chez la femme, dans le monde industrialisé. La prise en charge de ces patientes est complexe. Tant le diagnostic que le traitement font appel à de multiples spécialités et modalités. Même si la littérature concernant l'intérêt de la TEP au ^{18}F -FDG dans le cancer du sein est extrêmement abondante, sa place exacte dans l'armement diagnostique reste mal définie.

Pour le diagnostic initial du cancer mammaire, l'étude la plus large inclut 144 patientes dont 132 cancers et 53 masses bénignes (Avril *et al.*, 2000). La sensibilité varie de 64% à 80%, et la spécificité de 94% à 75%, suivant les critères d'interprétation qui sont appliqués. La place de la TEP dans le diagnostic du cancer du sein est en fait limitée à des situations particulières telles que l'échec de la biopsie, les implants mammaires voire les seins radiodenses. Il n'existe pas d'étude évaluant son impact lorsqu'elle est utilisée dans un but diagnostique initial. Notons qu'une fixation mammaire diffuse est couramment observée en l'absence de toute pathologie, et qu'elle est particulièrement intense chez les patientes en lactation (Dankerl *et al.*, 2001; Hicks *et al.*, 2001a).

Les résultats de certaines études suggéraient un rôle pour la technique dans le bilan ganglionnaire, éventuellement en remplacement du curage chirurgical (Crippa *et al.*, 1998; Smith *et al.*, 1998). Il est maintenant admis que si la TEP est la meilleure méthode non-invasive dans cette indication, sa sensibilité est insuffisante pour remplacer de façon fiable le bilan chirurgical, en particulier dans les stades initiaux ou la prévalence de l'envahissement est faible, mais crucial à reconnaître (Avril *et al.*, 1996b). Néanmoins la technique permet un bilan des métastases à distance (Scheidhauer *et al.*, 1996; Schirrmeyer *et al.*, 2001) et des chaînes mammaires internes (Eubank *et al.*, 2001). Il est assez intéressant de comparer les performances relatives de la TEP au ^{18}F -FDG et de la scintigraphie osseuse au $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP dans la détection des métastases osseuses. Ces deux méthodes font en effet appel à deux traceurs non spécifiques. Deux études récentes (Ohta *et al.*, 2001; Yang *et al.*, 2002)

fournissent des résultats similaires: la sensibilité est tout à fait comparable pour les deux techniques (78% dans les 2 cas pour la première étude, 95% et 93% dans la seconde) mais la spécificité est nettement meilleure pour la TEP (98% et 91%) que pour la scintigraphie osseuse (81% et 9%). La sensibilité suboptimale de la TEP s'explique par la captation faible ou absente du FDG dans les lésions purement ostéoblastiques (Cook *et al.*, 1998). Elle est par contre peu affectée par les remaniements ostéoblastiques d'origine dégénérative, de telle sorte qu'en pratique la plupart des résultats faussement positifs observés sont des tassements récents, d'origine ostéoporotique.

La TEP au ^{18}F -FDG s'est révélée très sensible dans la détection des récives après traitement, qu'elles soient locales ou à distance (Bender *et al.*, 1997; Moon *et al.*, 1998; Hathaway *et al.*, 1999). Il a été récemment suggéré que la technique réalisée chez des patientes préalablement traitées, mais dans des indications précises variables, permet de prédire le pronostic à long terme de façon plus fiable que l'imagerie conventionnelle (Vranjesevic *et al.*, 2002). Dans une plus petite série cependant, la TEP, réalisée en moyenne 3 semaines après la fin de la chimiothérapie néo-adjuvante, est incapable de prédire la réponse histopathologique chez des patientes ayant présenté une bonne réponse clinique (Burcombe *et al.*, 2002). La seule étude d'impact, basée sur les réponses des cliniciens référant à un questionnaire, rapporte des modifications de traitement d'une modalité à l'autre dans 30% des cas (Yap *et al.*, 2001). Enfin, si des résultats très encourageants ont été rapportés concernant l'utilisation de la technique pour l'évaluation précoce de la réponse au traitement (Schelling *et al.*, 2000; Smith *et al.*, 2000), ceux ci doivent être confirmés sur de larges séries avant d'envisager un impact éventuel en routine clinique.

3.9. Les cancers gynécologiques

3.9.1. Le cancer de l'utérus

Le bilan d'extension pré-thérapeutique du cancer du col utérin est une indication émergente de la TEP au ^{18}F -FDG. En particulier elle permet de déceler des adénopathies para-aortiques et d'ainsi modifier le champs d'irradiation (Rose *et al.*, 1999b; Grigsby *et al.*, 2001; Reinhardt *et al.*, 2001). Une étude portant sur 101 patientes consécutives a montré que l'absence de ganglions para-aortiques envahis est, en analyse multivariée, le facteur permettant de prédire au mieux la survie sans progression de la maladie (Grigsby, *et al.*, 2001). La proximité de la vessie souvent responsable d'une forte activité urinaire, limite les performances de la

techniques pour évaluer les ganglions pelviens (Sugawara *et al.*, 1999a; Williams *et al.*, 2001). Mentionnons par ailleurs qu'en période menstruelle, la fixation endométriale peut être intense et confondue avec une éventuelle lésion (Yasuda *et al.*, 1997a; Chander *et al.*, 2002). Les résultats préliminaires sont également encourageants pour l'évaluation de la maladie résiduelle ou des récives (Sun *et al.*, 2001a; Nakamoto *et al.*, 2002).

3.9.2. Le cancer de l'ovaire

Les données initiales étaient très encourageantes (Hubner *et al.*, 1993) mais les travaux les plus récents ne semblent pas démontrer d'avantage décisif pour la TEP par rapport aux méthodes structurales (Kubik-Huch *et al.*, 2000; Cho *et al.*, 2002). En particulier, sa sensibilité pour détecter les lésions résiduelles de petite taille est insuffisante et ne permet pas d'éviter une chirurgie de « second-look » (Rose *et al.*, 2001). Elle peut cependant se révéler utile lorsque les marqueurs tumoraux sont élevés, mais que le bilan classique n'est pas concluant (Schroder *et al.*, 1999; Jimenez Bonilla *et al.*, 2001).

3.10. Les tumeurs cérébrales primitives

La relation entre l'intensité de la captation du ^{18}F -FDG d'une part et le grade de la tumeur et le pronostic d'autre part est établie par de très nombreuses études (pour une revue, voir Hustinx et Alavi, 1999). Les astrocytomes anaplasiques et les glioblastomes sont généralement très avides en ^{18}F -FDG, alors que les tumeurs de bas grade ne fixent pas le traceur, à l'exception notable de l'astrocytome pilocytique juvénile (Kaschten *et al.*, 1998). La technique permet également de guider la biopsie stéréotactique afin de choisir sélectivement la zone la plus métaboliquement active de la lésion (Levivier *et al.*, 1995). Enfin, la méthode a également été proposée dans le suivi des lésions de bas grade, afin d'identifier une éventuelle transformation maligne ; dans le suivi des patients traités, afin de différencier une radionécrose d'une récive tumorale ; ou dans l'évaluation pronostique de la récive avérée. Concrètement cependant les données manquent pour évaluer l'impact réel sur la prise en charge du patient. Le problème majeur du ^{18}F -FDG est l'importante fixation physiologique de la matière grise, pouvant masquer des petites lésions néoplasiques. D'autres traceurs, tels la ^{11}C -Méthionine (MET) ou la ^{18}F -Fluorotyrosine (F-TYR) ne souffrent pas de cette limitation, et seront envisagés plus avant dans ce travail.

3.11. Résumé

Dans ce chapitre, nous avons montré que :

1. Les performances diagnostiques de la TEP au ^{18}F -FDG sont égales ou supérieures à celles des autres méthodes d'imagerie, dans de très nombreuses situations cliniques et pour un grande variété de néoplasies.
2. L'impact de la TEP au ^{18}F -FDG sur la prise en charge du patient est formellement établi dans un nombre limité, mais croissant, d'indications.
3. Les limitations de la technique sont souvent liées à l'absence de spécificité tumorale du traceur.

4. LA QUANTIFICATION

Une caractéristique essentielle de la TEP est sa capacité à produire des images « totalement » corrigées, pour l'atténuation des photons, les événements fortuits, le rayonnement diffusé, et bien entendu la décroissance radioactive. Bien que les imperfections inhérentes à toute méthode de correction, variable suivant la procédure employée, introduisent un certain facteur d'incertitude, il est communément admis que l'image obtenue après ces corrections correspond de façon assez fidèle à la distribution réelle du traceur dans l'organisme. Il s'agit là d'un avantage majeur par rapport à la scintigraphie monophotonique. En effet cette propriété autorise de mesurer l'intensité de la fixation du traceur, d'éventuellement suivre les valeurs dans le temps (quantification de la cinétique de la captation), et *in fine* de quantifier de façon absolue le phénomène biologique observé, pourvu que l'on dispose du modèle adéquat. La volonté de mesurer la distribution du ^{18}F -FDG répond à plusieurs motivations. Lorsque l'examen est réalisé dans un but diagnostique, la quantification a pour but primaire d'améliorer la spécificité. En effet, la lecture la plus sensible peut être obtenue par la simple analyse visuelle des images, et consiste à considérer comme pathologique tout foyer d'hyperfixation visualisé, quelle que soit son intensité. L'introduction de valeurs quantitatives (ou semi-quantitative) permet éventuellement de définir un seuil d'intensité minimum au-delà duquel le foyer est plus probablement néoplasique. En corollaire, la reproductibilité intra et interobservateur s'en trouverait renforcée. Un second but serait d'évaluer la valeur pronostique de l'intensité de la fixation, et d'ainsi chercher à définir un facteur d'agressivité de la tumeur permettant, éventuellement, d'infléchir le choix du traitement. Un troisième bénéfice serait obtenu si la méthode de quantification était standardisée et largement employée, permettant la comparaison des résultats provenant de différents centres. Enfin, la quantification paraît largement souhaitable, voire indispensable, si l'on souhaite suivre dans le temps l'activité métabolique de la tumeur, en particulier évaluer sa réponse au traitement chimio ou radiothérapeutique. Dans ce travail, nous envisagerons essentiellement les données concernant l'apport éventuel de la quantification sur les performances diagnostiques de la TEP au ^{18}F -FDG.

Notons d'emblée que quelle que soit la méthode utilisée, divers facteurs peuvent altérer la fiabilité des valeurs obtenues. La taille de la lésion et la résolution spatiale du système sont essentielles. L'effet de volume partiel est en effet responsable d'une sous estimation de la concentration réelle du traceur. Toutes les méthodes font appels à des régions d'intérêt au sein

desquelles l'activité est mesurée. Ces régions sont définies par un opérateur, introduisant un facteur subjectif. L'hétérogénéité de la tumeur doit également être prise en compte si l'on souhaite quantifier l'activité métabolique des cellules tumorales. Ce paramètre est moins important si le but est plus simplement de mesurer l'activité de la lésion au sens large. Il redevient significatif lorsque l'examen est réalisé dans le cadre d'un suivi thérapeutique, la lésion voyant la proportion des cellules tumorales viables et de cellules inflammatoires varier, en résultat du traitement. Par ailleurs, la glycémie joue un rôle capital en ce sens qu'une même lésion évaluée dans des conditions d'euglycémie ou d'hyperglycémie n'aura pas la même activité métabolique apparente. Certains médicaments (corticoïdes) peuvent également intervenir via le même phénomène.

La méthode préconisée pour interpréter la TEP conditionne la méthodologie de l'acquisition. L'analyse visuelle et les méthodes semi-quantitatives sont réalisées sur les images statiques obtenues « à l'équilibre », c'est-à-dire 60 à 90 minutes après l'injection du traceur. D'autres méthodes nécessitent une acquisition dynamique débutée immédiatement après injection, avec éventuellement un suivi dans le temps de la radioactivité sanguine, requérant de multiples prélèvements artériels ou veineux. Ces considérations vont bien entendu influencer l'application pratique des méthodes de quantification : les acquisitions dynamiques ne sont qu'exceptionnellement utilisées en routine clinique, pour des raisons logistiques évidentes. Par ordre de complexité décroissante, les différentes méthodes d'analyse sont :

1. L'analyse compartimentale (Sokoloff *et al.*, 1977; Phelps *et al.*, 1979)
2. L'analyse graphique de Patlak (Gjedde, 1982; Patlak *et al.*, 1983)
3. L'analyse cinétique simplifiée (Hunter *et al.*, 1996)
4. Les ratios d'activité par rapport à une région saine
5. Le standardized uptake value (SUV) (Woodard *et al.*, 1975; Strauss et Conti, 1991)
6. L'analyse visuelle

4.1. L'analyse compartimentale

Elle repose sur une modélisation. Les valeurs observées sont appliquées au modèle, et par calcul la consommation du glucose peut être obtenue (MR_{glu} exprimé en $\mu\text{mole}/100\text{g}/\text{minute}$). Il s'agit de l'application au cas particulier du ^{18}F -FDG d'un modèle plus général, assumant trois compartiments (figure 3.1).

La méthode repose sur l'équation suivante (Sokoloff *et al.*, 1977):

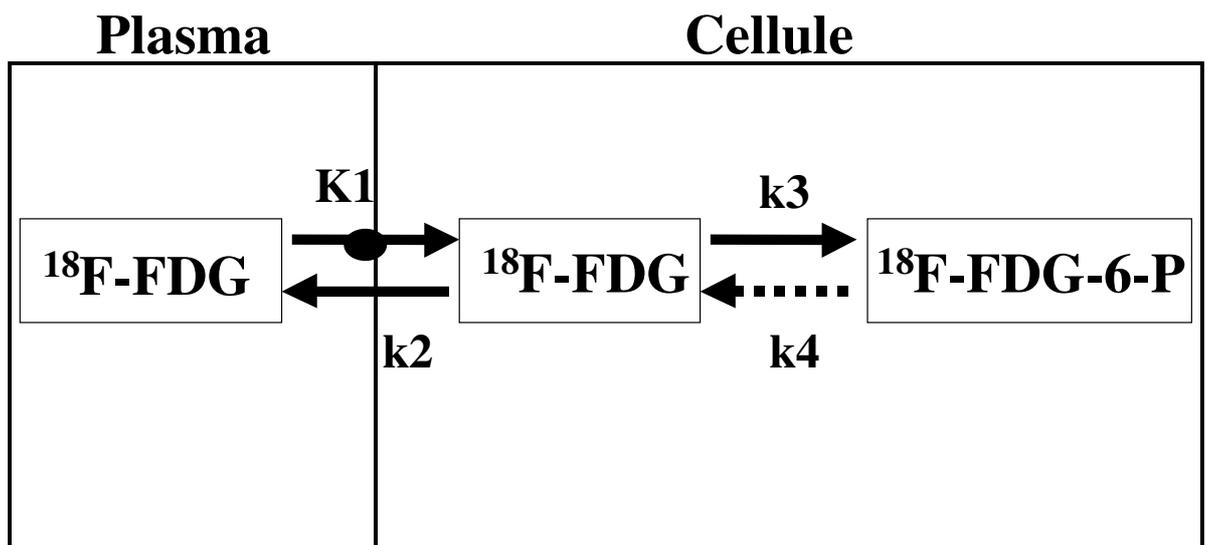
$$r\text{CMR}_{glu}(T) = \frac{C_i^*(T) - K_1^* e^{-(k_2^* + k_3^*)T} \int_0^T C_p^*(t) e^{(k_2^* + k_3^*)t} dt}{LC \left[\int_0^T [C_p^*(t)/C_p] dt - e^{-(k_2^* + k_3^*)T} \int_0^T [C_p^*(t)/C_p] e^{(k_2^* + k_3^*)t} dt \right]}$$

C_i est la concentration tissulaire, C_p la concentration plasmatique artérielle, K_1 correspond au transport intracellulaire, k_2 au transport extracellulaire, et k_3 à la phosphorylation (Sokoloff, *et al.*, 1977). Phelps *et al* ont secondairement introduit k_4 , correspondant à la déphosphorylation, qui avait été supposée nulle dans la version initiale du modèle (Phelps *et al.*, 1979). LC est la « Lumped Constant » qui prend en compte les différences existant dans le transport et l'affinité de l'hexokinase pour le glucose et pour le ^{18}F -FDG (ratio entre l'extraction nette du glucose et l'extraction nette du ^{18}F -FDG).

Cette méthode a été développée à un moment où les tomographes étaient rudimentaires. Les valeurs de MR_{glu} sont déterminées au temps T sur base d'une acquisition statique. La fonction d'entrée est obtenue par mesure de la radioactivité sur des prélèvements artériels. L'acquisition statique réalisée en fin de procédure est le correspondant *in vivo* des mesures autoradiographiques ayant servi à valider le modèle (d'où l'expression rencontrée dans la littérature "quantification de la consommation du glucose par méthode autoradiographique"). La formule a été adaptée lorsque les acquisitions dynamiques sont devenues possibles, de telle sorte qu'elle soit potentiellement applicable à toute région de l'organisme (Huang *et al.*, 1980). Diverses séquences d'acquisition sont possibles, par exemple : 5 images de 15 secondes, 3 de 30 sec. , 4 de 120 sec, 4 de 300 sec, 3 de 600 sec, pour une durée totale d'une heure.

Notons qu'il existe au moins trois valeurs différentes pour la LC du cerveau normal : 0,46 chez le rat d'après Sokoloff *et al.* (1977) ; 0,52 chez l'homme d'après Reivich *et al.* (1985) et 0,82 d'après Hasselbalch *et al.* (1998), rendant quelque peu illusoire toute velléité de quantification *absolue* de l'utilisation du glucose par le cerveau. En outre, la LC n'est pas connue pour les tumeurs, et bien qu'elle varie en fait d'une tumeur à l'autre, elle est souvent assimilée à l'unité. Enfin ce modèle est sensible à l'hétérogénéité tissulaire, compte tenu de la présence de plusieurs sous-populations présentant des cinétiques différentes (Lucignani *et al.*, 1993). En fait, le modèle assumait initialement une population cellulaire homogène. Concrètement il n'est que très peu appliqué, et uniquement en recherche fondamentale.

Figure 4.1 : Représentation schématique du modèle à 3 compartiments (aussi appelé modèle à deux compartiments tissulaires). K1 mesure le transport (GLUT), k3 la phosphorylation (hexokinase).



4.2. L'analyse graphique de Patlak

Cette méthode est basée sur le principe suivant : dès que l'équilibre est atteint dans le volume de distribution plasmatique, l'espace de distribution de la radioactivité dans le tissu rapportée à l'intégrale de la concentration artérielle normalisée du traceur, augmente de façon linéaire.

La pente de la droite est directement proportionnelle au MR_{glu} . Pour être valide, le modèle implique que les mesures soient réalisées quand l'équilibre est réellement atteint (partie linéaire de la relation), et qu'il n'existe pas de perte de métabolites, c'est à dire que la déphosphorylation soit négligeable, en tout cas pendant la fenêtre de temps étudiée. Dans le cas contraire, la relation n'est en effet plus linéaire. La difficulté consiste donc essentiellement à déterminer la période de temps optimale pour réaliser les mesures. L'évolution de la radioactivité sanguine (courbes temps/activité, T/A) peut être obtenue par de multiples prélèvements artériels (ou de sang veineux artérialisé, (Huang *et al.*, 1980)), ou en plaçant des régions d'intérêt sur le ventricule gauche (Gambhir *et al.*, 1989) ou l'aorte (Ohtake *et al.*, 1991) lorsque ces structures se trouvent dans le champs de vue incluant la lésion étudiée. La pente de la droite est donc dénommée la constante d'entrée K_i , exprimée en ml/100g/min. K_i intègre, transport et phosphorylation suivant la relation suivante :

$$K_i = \frac{K_1 \times k_3}{k_2 + k_3}$$

La relation entre consommation de glucose et constante d'entrée est définie comme suit :

$$MR_{glu} = \frac{C_{glu} \times K_i}{LC}$$

Avec C_{glu} = glycémie, en micromoles/ml

En omettant LC dans la relation, on obtient la consommation du ^{18}F -FDG (MR_{FDG}) (Minn *et al.*, 1993) :

$$MR_{FDG} = C_{glu} \times K_i$$

Cette méthode est reproductible, robuste, peu sensible à l'hétérogénéité tissulaire (Lucignani, *et al.*, 1993) mais nécessite toujours la réalisation d'une acquisition dynamique, ainsi que de multiples prélèvements sanguins si la région étudiée ne se trouve pas dans le plan d'un gros vaisseau. Dans ce dernier cas des échantillons veineux tardifs doivent être prélevés et des facteurs de calibration appliqués. Elle reste donc complexe et n'est pas utilisée en routine clinique, mais elle reste populaire en recherche clinique.

4.3. L'analyse cinétique simplifiée

Le principe de base est similaire à l'analyse de Patlak :

$$MR_{ska} = \frac{\text{activité tissulaire au temps T}}{\text{intégrale de l'activité sanguine au temps T}}$$

Cependant, au lieu de générer une courbe sanguine temps/activité pour chaque individu étudié, les auteurs proposent d'utiliser une courbe moyenne, obtenue préalablement sur une population comparable. Un seul prélèvement veineux est alors suffisant, prélevé entre 45 et 60 minutes après l'injection (les activités veineuses et artérielles sont considérées équivalentes aux temps tardifs). La valeur obtenue permet d'extrapoler la courbe temps/activité du sujet, à partir des valeurs moyennes. La simplification est double : une acquisition dynamique n'est plus nécessaire, et un simple prélèvement sanguin est requis. D'autres méthodes simplifiées, utilisant également des populations de références ont été proposées et validées pour l'évaluation du MR_{glu} cérébral (Takikawa *et al.*, 1993; Eberl *et al.*, 1997; Shiozaki *et al.*, 2000).

4.4. Les rapports d'activité

Il s'agit d'une quantification relative, correspondant au rapport entre l'activité mesurée dans la lésion et l'activité mesurée dans une région d'intérêt placée dans une zone saine de référence (région controlatérale à la lésion, foie, muscle, etc.). Les deux valeurs étant exprimées en cps/pixel (ou $\mu\text{Ci/ml}$), le ratio est sans unité. La méthode est simple, mais doit être réalisée manuellement et est opérateur dépendante. Sa variabilité intra et interpatient est également fortement dépendante de l'activité du tissu de référence.

4.5. Le Standardized Uptake Value

Le SUV correspond également à une mesure semi-quantitative. Classiquement, il s'agit de l'activité au sein du tissu étudié rapportée à l'activité injectée par unité de poids, corrigée pour la décroissance (SUV_{bw}).

$$SUV_{bw} = \frac{\text{concentration tissulaire (MBq/ml)}}{\text{dose injectée (MBq)/poids du patient (g)}}$$

Si l'on postule que les tissus étudiés ont la même densité que l'eau (1g = 1ml), le SUV n'a pas d'unité. Comme le tissu adipeux capte peu le traceur, il existe une relation positive entre le poids du patient et le SUV_{bw} , limitant la reproductibilité intra et interpatient. D'autres facteurs de normalisation ont dès lors été introduits :

Normalisation pour la surface corporelle (BSA)

$$SUV_{bsa} = \frac{\text{concentration tissulaire (MBq/ml)}}{\text{dose injectée (MBq)/BSA (m}^2\text{)}}$$

$$BSA = 0.007184 \times \text{poids}^{0.425} \times \text{taille}^{0.725} \text{ (Du Bois F., 1916)}$$

Normalisation pour la masse maigre (LBM) (Sugawara *et al.*, 1999c)

$$SUV_{lbm} = \frac{\text{concentration tissulaire (MBq/ml)}}{\text{dose injectée (MBq)/LBM}}$$

$$LBM \text{ (femmes)} = (1,07 \times \text{poids}) - 148 \text{ (poids/taille)}^2$$

$$LBM \text{ (hommes)} = (1,1 \times \text{poids}) - 120 \text{ (poids/taille)}^2$$

L'avantage majeur du SUV est son extrême simplicité : aucune procédure particulière n'est nécessaire, le calcul est automatiquement réalisé par la plupart des logiciels de visualisation des images, au départ des données introduites au moment de l'examen (poids, taille, activité injectée). Ces programmes introduisent également un facteur de calibration (Bq/voxel versus Bq/ml).

4.6. Reproductibilité des différentes méthodes

Le choix de la méthode de quantification reste largement débattu. D'une manière générale, il est communément admis que l'analyse compartimentale est d'une part trop complexe et d'autre

part manque de précision dans ses mesures pour être utilisée en routine clinique. Une étude chez 10 patients souffrant de cancer pulmonaire a évalué la reproductibilité de différentes méthodes en comparant les valeurs obtenues lors de deux examens successifs, réalisés à moins d'une semaine d'intervalle (Minn *et al.*, 1995b). Les SUV et les valeurs de Ki (analyse graphique de Patlak) présentent une faible variabilité, de l'ordre de 10 %. Les constantes individuelles (K1, k2, k3) et la constante d'entrée obtenues par le modèle compartimental varient de façon plus importante (24 à 42% et 16% respectivement). Ceci illustre les limites de l'application d'un modèle compartimental simple à un tissu hétérogène. Même dans un tissu homogène, la mesure de microparamètres individuels (K1, k2, k3) est plus sensible aux erreurs liées au processus d'adaptation des valeurs observées au modèle, et la mesure d'un paramètre global (Ki par exemple) a tendance à réduire l'effet de ces erreurs individuelles (Evans *et al.*, 1986; Kubota *et al.*, 1994b). Par conséquent la quantification absolue à l'aide du modèle compartimental souffre de limitations intrinsèques qui réduisent à la fois sa reproductibilité et la signification clinique des mesures obtenues.

Si certains travaux rapportent un léger avantage pour l'analyse graphique de Patlak (Hubner *et al.*, 1996; Graham *et al.*, 2000), le SUV est de loin la technique la plus couramment employée. Elle est en effet beaucoup plus simple et il a été également démontré que, réalisée de façon appropriée, elle permet une évaluation fiable et reproductible de la captation du traceur (Minn, *et al.*, 1995b; Schomburg *et al.*, 1996; Weber *et al.*, 1999; Weber *et al.*, 2000a). La manière dont le SUV est calculé et surtout une bonne compréhension des paramètres qui influencent les valeurs obtenues sont cependant absolument capitales. La méthode a été largement critiquée (Hamberg *et al.*, 1994; Keyes, 1995; Huang, 2000) mais en fait, il ressort qu'une standardisation maximale de la procédure d'acquisition et le choix des facteurs de correction appropriés permettent d'augmenter la robustesse du test. Les variables à considérer sont bien connues :

Poids et taille du patient. Initialement la normalisation était effectuée sur le poids du patient. Il a rapidement été démontré qu'une normalisation pour la masse maigre (Zasadny et Wahl, 1993) et surtout pour la surface corporelle (Kim *et al.*, 1994; Schomburg *et al.*, 1996) réduit considérablement l'impact des mesures corporelles sur les valeurs de SUV. Il est intéressant de noter que la formule initialement proposée pour mesurer la masse maigre (Zasadny et Wahl, 1993) correspondait en fait à la mesure du poids idéal. Une ré-évaluation a été effectuée en 1999, utilisant la formule correcte (Sugawara *et al.*, 1999d). La multiplicité des méthodes de calculs et le fait qu'aucune méthode ne se soit formellement imposée

constituent cependant un facteur limitant la comparaison directe des résultats obtenus dans des centres différents. En outre, l'impact du choix du facteur de normalisation sur la reproductibilité des mesures est assez limité dans une population normale (Avril *et al.*, 1997). Il devient significatif chez les patients obèses.

Le facteur temps. Le délai entre l'injection du traceur et la réalisation de la mesure (période de captation) est absolument capital. En effet, la captation tumorale du ^{18}F -FDG augmente dans le temps et peut n'atteindre un plateau que plusieurs heures après l'injection (Hamberg *et al.*, 1994). Par conséquent l'activité métabolique apparente d'une lésion sera plus importante si elle est mesurée 2 heures après l'injection, que si elle est mesurée après 1 heure. Ces différences sont très significatives et sont difficiles à contrôler. La solution consiste à standardiser le délai entre l'injection et l'acquisition (en général on recommande 60 minutes), mais ceci n'est pas toujours possible en pratique. La durée même de l'examen dépend de la taille du patient, de l'indication et peut varier au dernier moment suite par exemple à la découverte d'un foyer en bord de champs nécessitant l'acquisition d'une vue additionnelle. Par ailleurs nous verrons au prochain chapitre que la cinétique de la captation, différente dans les tissus sains, inflammatoires, et néoplasiques, peut être mise à profit pour améliorer la spécificité de l'examen.

Glycémie. Compte tenu de la compétition existant entre le glucose et le ^{18}F -FDG au niveau des récepteurs membranaires, une glycémie élevée au moment de l'injection entraîne une baisse significative de la captation du traceur (Langen *et al.*, 1993; Lindholm *et al.*, 1993). Une correction linéaire pour la glycémie peut être effectuée, qui améliore la reproductibilité des mesures (Avril *et al.*, 1996a). Néanmoins, lorsque la glycémie se trouve dans les limites de la normale (patients non diabétiques, à jeun 6 heures avant l'injection), elle n'influence pas, ou de façon tout à fait marginale, les valeurs obtenues (Hallett *et al.*, 2001). La situation est similaire chez des patients diabétiques bien équilibrés (Gorenberg *et al.*, 2002). Par conséquent, ce facteur n'intervient significativement que pour des valeurs franchement anormales, et on recommande en général de ne pas réaliser la procédure lorsque la glycémie est supérieure à 140 mg/dl. Une alternative consiste à corriger le taux sanguin de glucose à l'aide de petites doses d'insuline administrées par voie intraveineuse, en prenant soin d'attendre un minimum d'une heure entre cette injection et l'administration du traceur.

Région d'intérêt. La façon dont la région d'intérêt est placée est également d'une grande importance. Il peut être décidé de placer une petite région sur la partie la plus active de la région, ou de tracer un isocontour suivant un seuil prédéfini (par exemple 60% de l'activité maximale) (Lee *et al.*, 2000). Les valeurs obtenues seront évidemment différentes suivant le choix. De même, le SUV peut être exprimé comme la valeur moyenne au sein de la région d'intérêt ou comme la valeur de la pixel maximale. Cette dernière valeur a été considérée par certains comme devant être privilégiée, car moins opérateur dépendant et censée représenter l'activité métabolique maximale dans la région étudiée (Kuwert *et al.*, 1992; Keyes, 1995). Néanmoins nous pensons que cette valeur représente plus une mesure de la variation statistique qu'une appréciation réelle du maximum de l'activité métabolique (Duarte *et al.*, 1999). Des études cliniques ont d'ailleurs démontré la validité des mesures moyennes, pourvu que la procédure soit standardisée (Avril *et al.*, 1997). Notons enfin que la méthode de reconstruction des images est également un facteur de variabilité: les SUV mesurés sur les images reconstruites par un algorithme itératif sont plus élevés que ceux obtenus avec une reconstruction par rétroprojection filtrée (Ramos *et al.*, 2001b).

Pour le suivi thérapeutique, L'EORTC recommande une standardisation maximale des procédures d'acquisition, et l'utilisation du SUV normalisé pour la surface corporelle, sans correction pour la glycémie (Young *et al.*, 1999).

4.7. Le SUV améliore-t-il la spécificité de la TEP au ¹⁸F-FDG ?

Le SUV a été proposé comme paramètre objectif permettant de définir une valeur seuil au-delà de laquelle la fixation observée correspond plus probablement à une lésion maligne. Par exemple, Hubner *et al* ont étudié 52 masses pulmonaires également réparties en bénignes et malignes (Hubner *et al.*, 1996). Un seuil de SUV établi à 3.8 permet d'améliorer la spécificité par rapport à l'interprétation originale basée essentiellement sur des critères visuels (81% contre 73%). En corollaire néanmoins, la sensibilité passe de 100% à 81%. Divers seuils ont ainsi été proposés, par exemple 2 pour les mésothéliomes (Bénard *et al.*, 1998), 3 pour les cancers ORL récidivants (Lonneux *et al.*, 2000), 2,5 pour les tumeurs pulmonaires (Patz *et al.*, 1993), 4,4 pour les métastases ganglionnaires des CPNPC (Vansteenkiste *et al.*, 1998), 3 (Delbeke *et al.*, 1999) ou 4 (Imdahl *et al.*, 1999) pour les cancers pancréatiques. Dans tous les cas cependant il existe un chevauchement entre les SUV des lésions malignes et ceux des

lésions bénignes. Dans une méta-analyse étudiant les performances diagnostiques de la TEP dans la caractérisation des lésions pulmonaires, aucune différence n'est observée suivant que les examens TEP sont analysés visuellement ou de façon semi quantitative (Gould *et al.*, 2001).

Nous nous sommes intéressé aux tumeurs cérébrales, dont le diagnostic par TEP au ^{18}F -FDG est rendu particulièrement difficile par l'intense fixation physiologique corticale (Hustinx *et al.*, 1999b). Di Chiro a été le premier à montrer la relation existant entre l'intensité de la captation et le grade de la tumeur (Di Chiro, 1987). Dans la même série, il montre également que la quantification absolue du métabolisme tumoral n'apporte rien par rapport à l'analyse visuelle. D'autres groupes ont rapidement confirmé ces observations (Alavi *et al.*, 1988). En 1997 cependant, O'Doherty *et al.* ont utilisé la TEP au ^{18}F -FDG pour différencier des lésions de toxoplasmose cérébrale de lymphomes chez des patients HIV positifs (O'Doherty *et al.*, 1997). Ils ont montré que les SUV sont significativement plus élevés dans les lymphomes que dans les toxoplasmoses, sans chevauchement entre les deux groupes. Villringer *et al.* avaient préalablement établi la faisabilité de la technique dans cette indication, mais en utilisant la méthode des rapports d'activité plutôt que les valeurs absolues des SUV, en raison de la grande variabilité observée, dans une série limitée (Villringer *et al.*, 1995). Nous avons donc décidé d'étudier de façon systématique les SUV dans une population de 27 patients souffrant de tumeurs cérébrales primitives, majoritairement des gliomes de haut grade (astrocytomes anaplasiques et glioblastomes). Dans un premier temps, les examens ont été analysés visuellement et chacun d'entre eux s'est vu attribué un score de probabilité de malignité utilisant une échelle à 5 points (0=normal, 1=probablement négatif, 2=possiblement négatif, 3=probablement tumoral, 4=formellement tumoral). Des régions d'intérêt ont ensuite été placées sur la coupe transverse montrant l'activité tumorale la plus haute, en s'aidant d'une IRM récente afin de s'assurer de la bonne localisation de ces régions. D'autres régions ont été également placées dans la substance blanche controlatérale à hauteur du centre semiovale, et dans le cortex frontopariétal controlatéral, suivant la procédure décrite par Delbeke *et al.* (1995). Ont ainsi été calculés les SUV moyens et maxima (valeur de la pixel maximale) dans les tumeurs, les SUV moyens des régions saines, et les rapports d'activité tumeur/cortex et tumeur/substance blanche. Les différents SUV sont représentés dans la figure 4.2. Il existe un très large chevauchement entre l'activité métabolique tumorale et l'activité corticale. Aucune différence significative n'est observée entre ces deux groupes. Les SUV dans la substance blanche sont inférieurs à ceux des tumeurs (3,5 et 5,5 pour les SUV moyens, $P < 0,01$), mais toujours avec un important chevauchement. On est en fait frappé par l'extrême variabilité des

valeurs observées, que ce soit dans les tumeurs ($5,5 \pm 2,3$, étendue 1,9 à 11,8) le cortex sain ($5,9 \pm 2,2$; 1,9 à 10,1) ou la substance blanche ($3,6 \pm 1,3$; 1,2 à 6,8). Aucune relation significative n'est observée entre les SUV tumoraux (moyens et maximaux) et le score semi-quantitatif visuel, le type de tumeur (gliale ou non), l'âge des sujets (5 d'entre eux avaient moins de 18 ans), les antécédents de radiothérapie, le délai entre l'injection du traceur et l'acquisition, la taille de la lésion, ou encore le poids du patient. Le SUV cortical est inversement proportionnel à la glycémie ($R=0,46$, $P=0,03$), mais celle-ci n'affecte pas les SUV tumoraux. De façon surprenante, une corrélation significative est observée entre les SUV tumoraux et les valeurs cérébrales controlatérales (R variant de 0,73 à 0,8, $P \leq 0,01$). Certains de ces résultats sont en contradiction avec les données exposées dans le paragraphe consacré au SUV, en particulier l'absence de relation entre période de captation et intensité du signal. Nous ne pensons pas avoir commis d'erreur méthodologique dans le placement des régions d'intérêt ou le calcul des SUV, les valeurs observées dans notre série étant tout à fait comparables à celles rapportées par Villringer *et al* (1995). Une explication possible est la faiblesse statistique de l'échantillon relativement limité, allié à l'hétérogénéité de la population et à la multiplicité des facteurs confondant (irradiation antérieure, glycémie, prise chronique de corticoïdes, etc.). Cette hétérogénéité ne limite cependant pas la force des enseignements qui peuvent être tirés de ce travail, puisque la série étudiée correspond parfaitement à une activité clinique de routine.

Dans une série de 20 volontaires sains, nous avons comparé les SUV cérébraux globaux au taux d'utilisation cérébral du glucose mesurée par analyse compartimentale suivant une méthode autoradiographique (Reivich *et al.*, 1985). Aucune corrélation entre les deux séries de valeurs n'est observée (figure 4.3). Alors qu'il est établi que l'activité corticale globale décroît avec l'âge (Loessner *et al.*, 1995), nous n'obtenons pas cette relation avec les SUV de nos sujets sains (figure 4.4). Celle-ci est cependant bien vérifiée avec les valeurs de quantification absolue (figure 4.5). Il s'agit d'une nouvelle donnée limitant l'utilisation potentielle des SUV au niveau cérébral.

Figure 4.2 : Activité métabolique au sein des tumeurs, du cortex controlatéral et de la substance blanche controlatérale. Les barres d'erreur représentent un écart-type.

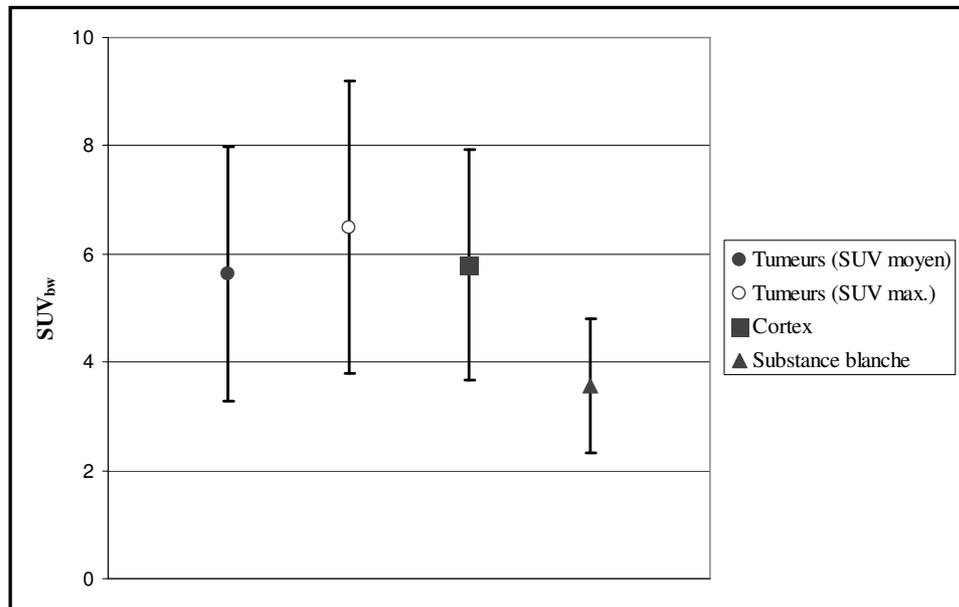


Figure 4.3 : Relation entre consommation de glucose cérébrale globale et SUV chez 20 volontaires sains.

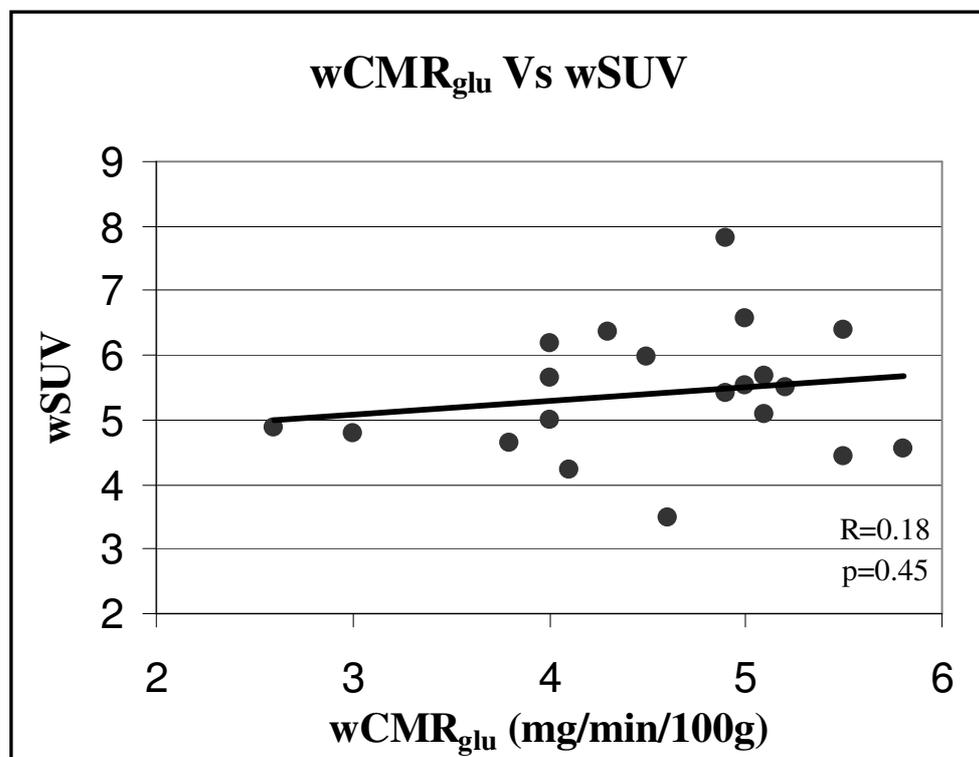


Figure 4.4 : Relation entre SUV cérébraux globaux et âge des sujets, chez 20 volontaires sains.

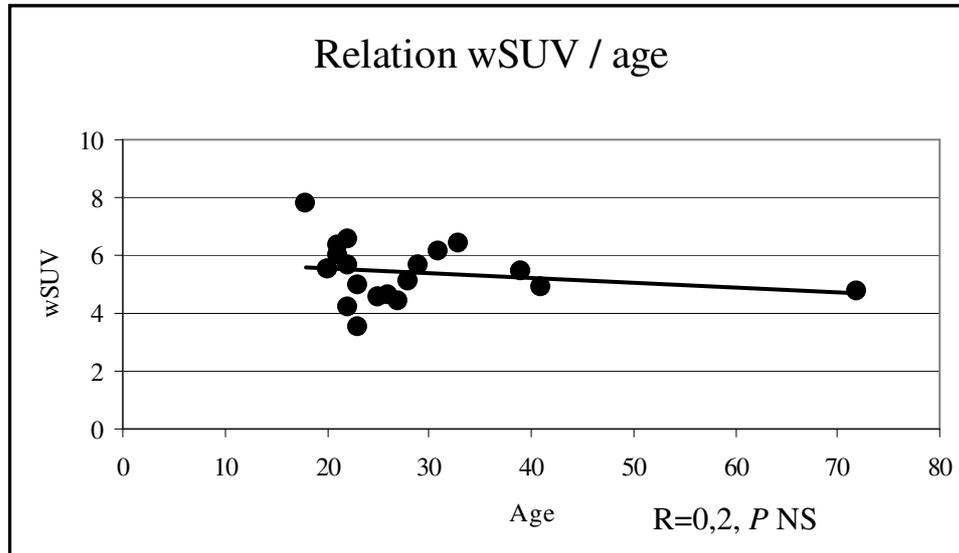
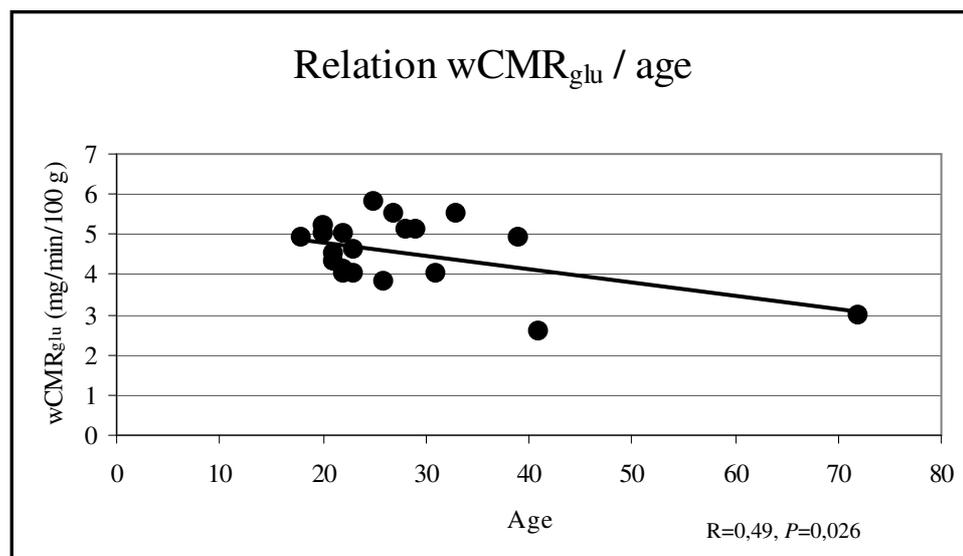


Figure 4.5 : Relation entre taux d'utilisation cérébral global du glucose et âge, chez 20 volontaires sains



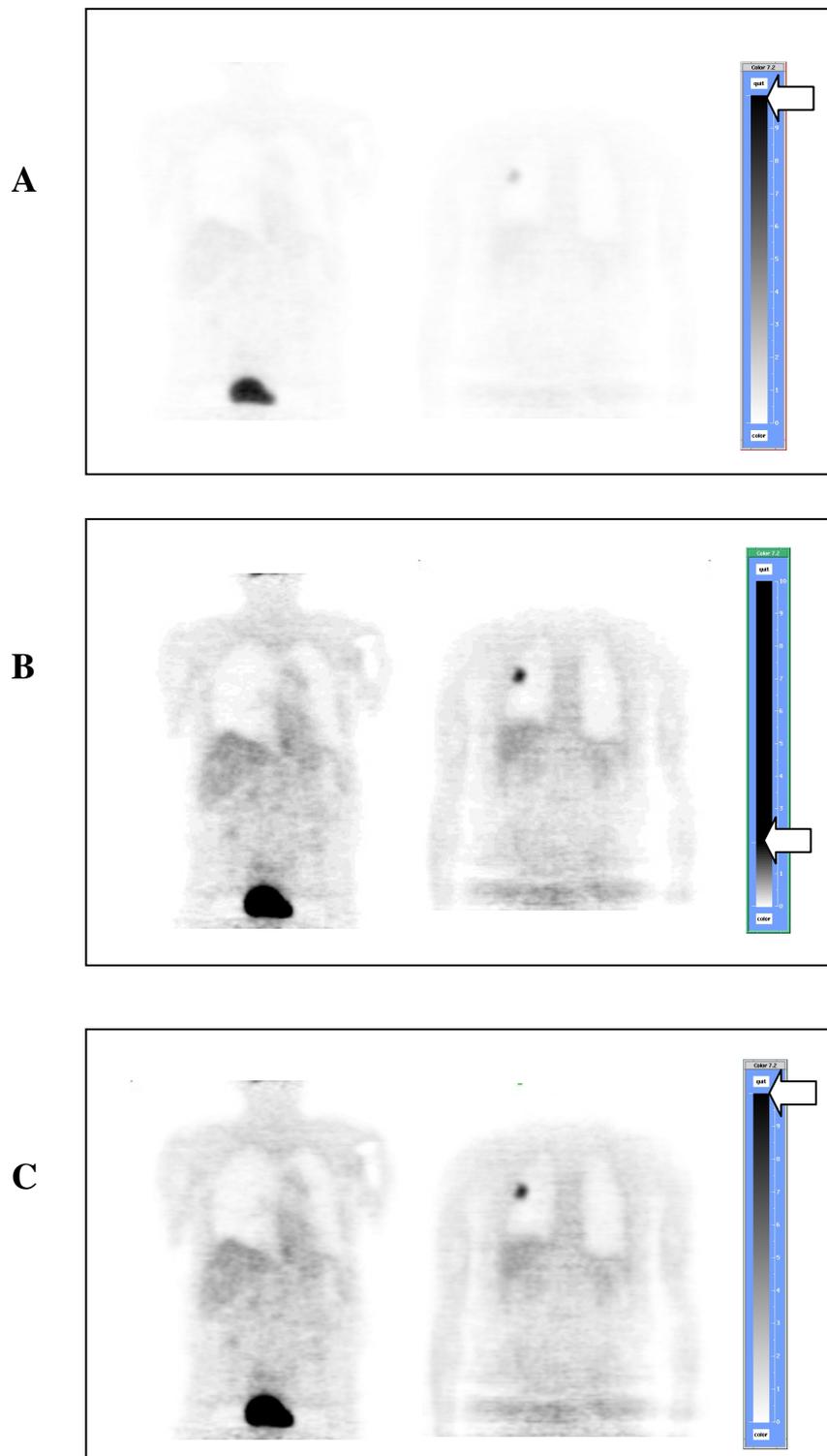
Revenant à notre série de patients atteints de tumeurs cérébrales, nous avons évalué les résultats obtenus avec la méthode des rapports d'activité, en employant les seuils proposés par Delbeke *et al* comme étant optimaux pour la différenciation des tumeurs de haut et de bas grade, à savoir 1,5 pour le rapport tumeur/substance blanche et 0,6 pour le rapport tumeur/cortex (Delbeke *et al.*, 1995). Les sensibilités obtenues sont de 59% et 89% respectivement. Lorsque seuls les gliomes de haut grade sont envisagés, les sensibilités augmentent à 72% et 95% respectivement. Ces valeurs restent suboptimales et indiquent que les valeurs seuil des rapports d'activité ne peuvent être généralisées. Kaschten *et al* ont par ailleurs montré, sur une large série, la très grande variabilité des résultats obtenus suivant le type même de rapport d'activité qui est mesuré (Kaschten *et al.*, 1998). Notons cependant que dans notre population, à la différence des SUV, les rapports tumeur/cortex (mais pas tumeur/substance blanche) sont plus élevés dans les gliomes que dans les autres types tumoraux. Plus récemment, Meyer *et al* ont montré, sur base d'une analyse ROC effectuée sur une population de 47 patients, que l'analyse visuelle, utilisant un score semi-quantitatif à 6 points, est plus performante que la méthode des rapports d'activité (Meyer *et al.*, 2001). L'expérience des observateurs est cependant un facteur à considérer.

Quoiqu'il en soit, force est de conclure que le SUV ne présente pas d'intérêt évident dans le diagnostic ou même l'évaluation pronostique des tumeurs cérébrales primitives. On en revient donc aux travaux séminaux de Di Chiro, qui montrent la supériorité de l'analyse visuelle sur la quantification, dans cette indication (Di Chiro, 1987). D'une manière plus générale, et si l'on considère la TEP au ^{18}F -FDG en mode corps entier, réalisée dans un but diagnostique ou de bilan d'extension et suivant la méthode classique (acquisition statique débutée 45 à 90 minutes post injection), il existe un consensus relativement large acceptant l'analyse visuelle comme méthode d'interprétation de première ligne, même si les SUV peuvent jouer un rôle complémentaire dans un nombre limité de cas (Avril *et al.*, 1997; Prauer *et al.*, 1998; Weber, *et al.*, 2000a). Parallèlement aux mesures effectuées, le SUV peut cependant se révéler utile par la standardisation des images obtenues. En effet, si tous les examens sont interprétés visuellement, la normalisation des images sur les SUV (par exemple normalisation sur un SUV de 10) implique que les nuances de l'échelle de couleurs (ou de gris) représentent la même intensité de captation d'un examen à l'autre. En d'autres termes, le foie normal par exemple, présentera chez tous les patients une intensité comparable. Si l'image est normalisée sur la pixel maximale, sans appliquer l'échelle SUV, les nuances de gris obtenues seront totalement tributaires de la valeur de cette pixel, souvent située dans le système urinaire, et dont l'intensité est très variable d'un sujet à l'autre (figure 4.6). Par conséquent, la variabilité

intra et interobservateur est susceptible d'être largement réduite par l'utilisation d'une telle échelle de couleur normalisée sur les SUV.

Le débat sur la quantification reste ouvert, comme en témoignent deux éditoriaux parus récemment dans l'European Journal of Nuclear Medicine (Coleman, 2002; Graham, 2002). Il convient également d'insister sur le fait que la situation est toute autre lorsqu'il s'agit de suivre une lésion dans le temps, et d'en évaluer la réponse au traitement. La quantification de l'activité métabolique est alors à tout le moins souhaitable, même si la méthode optimale reste à établir.

Figure 4.6. Coupes coronales d'une TEP au ^{18}F FDG réalisée chez un patient souffrant d'un CPNPC. La figure 4.6.A représente les images affichées avec une échelle de gris normalisée sur la pixel maximale, située dans la vessie. Chez ce patient, l'examen n'est pas interprétable sans modifier l'échelle de gris (figure 4.6.B). La figure 4.6.C montre les coupes correspondantes, avec une échelle de gris normalisée sur un SUV de 10. Les SUV peuvent être évalués visuellement (chaque graduation sur l'échelle de gris représente une valeur de SUV) et surtout l'aspect des images est standardisé et devient moins opérateur-dépendant.



4.8. Résumé

Dans ce chapitre, nous avons montré que :

1. Le calcul des SUV des tumeurs cérébrales ne fournit pas d'information supplémentaire, cliniquement utile, par rapport à l'analyse visuelle ou à l'évaluation des rapports d'activité.
2. Il existe une très grande variabilité physiologique, interpatient, dans les SUV cérébraux (globaux, corticaux et de la substance blanche).
3. Au niveau cérébral, les SUV ne sont pas corrélés aux mesures de quantification absolues, validées pour l'évaluation de la consommation de glucose.

5. LA CINÉTIQUE DE LA CAPTATION DU ¹⁸F-FDG

5.1. Cinétique de captation tumorale

Fischman et Alpert furent les premiers à souligner l'importance de la cinétique de captation tumorale du ¹⁸F-FDG (Fischman et Alpert, 1993). Dans un éditorial accompagnant un article qui rapporte l'importance de la glycémie sur la captation tumorale et des tissus sains (Lindholm *et al.*, 1993), les auteurs démontent les mécanismes susceptibles de brouiller les pistes lorsqu'il s'agit de quantifier la captation du ¹⁸F-FDG et de la mettre en relation avec les caractéristiques biologiques d'une tumeur. Ils rapportent ainsi la cinétique de captation de tumeurs pulmonaires (CPNPC), dont le plateau n'est pas atteint 90 minutes après l'injection. A titre de comparaison, le plateau est atteint au niveau cortical cérébral après 30 minutes (Kumar *et al.*, 1992). Les auteurs ont rapidement développé leurs résultats, obtenus chez 8 patients souffrant de CPNPC étudiés avant et après traitement (Hamberg *et al.*, 1994). Une acquisition dynamique a été réalisée pendant les 90 minutes suivant l'injection, et le SUV des lésions extrapolés dans le temps à partir de l'analyse compartimentale. En moyenne, le plateau est atteint après 298±42 min (étendue 130-500) en pré-traitement et 154±31 min (65-240) en post-traitement. Dans le premier cas, la différence entre le SUV mesuré à 60 min post injection et le SUV au plateau est de 46±6%. Ces données sont confirmées par Boerner *et al.* chez 29 patientes souffrant d'un cancer du sein (Boerner *et al.*, 1999). Comparant les images obtenues 90 et 180 minutes après l'injection, les auteurs montrent que le SUV des tumeurs augmentent en moyenne de 79 %. En outre, le contraste augmente de façon plus considérable encore : le rapport tumeur/sein de 332% et le rapport tumeur/médiastin de 408%. Les différences de contraste sont statistiquement significatives, au contraire des SUV, en raison de très larges écarts-types. Par conséquent, le fait de retarder l'acquisition, en augmentant le contraste, améliore la sensibilité du test.

5.2. Cinétique de captation des tumeurs bénignes

Une nouvelle étape est franchie par Lodge *et al.* qui ont étudié cette fois une population mixte de tumeurs des tissus mous, comprenant 17 lésions bénignes et 10 sarcomes dont 8 de haut grade (Lodge *et al.*, 1999). Tous les patients ont été étudiés de façon dynamique pendant les 2 heures suivant l'injection. Chez certains d'entre eux, une acquisition statique a également été

obtenue 4 et 6 heures post injection. A nouveau, le plateau est atteint tardivement pour les lésions malignes, en moyenne 255 min post injection, alors qu'il l'est après 30 min seulement pour les lésions bénignes. Notons que si les SUV sont en moyenne plus importants pour les néoplasies, les valeurs se chevauchent largement. Ceci reste vrai quel que soit le délai post injection, même si son importance se réduit avec le temps. Néanmoins, l'impossibilité de distinguer les tumeurs bénignes des tumeurs malignes à l'aide des valeurs absolues des SUV est ainsi une nouvelle fois confirmée, incidemment. Au final, cette étude suggère la possibilité d'améliorer la spécificité du test par l'étude de la cinétique, en tout cas dans le diagnostic différentiel de lésions tumorales bénignes ou malignes.

5.3. Comparaison des cinétiques inflammatoire et tumorale

Nous avons alors décidé de tester l'hypothèse suivant laquelle une telle différence existe entre les cancers ORL d'une part et des lésions inflammatoires au sens large (Hustinx *et al*, 1999c). Le choix de la sphère ORL est motivé par deux considérations pratiques. D'une part, nous avons vu que l'indication essentielle de la TEP ^{18}F -FDG chez ces patients est le diagnostic de la récurrence. Or, la plupart des sujets ont été préalablement opérés et ont souvent bénéficié d'une radiothérapie, de telle sorte que les remaniements inflammatoires, sources de résultats faussement positifs, sont extrêmement fréquents. En outre, diverses structures saines (tissu lymphoïde, muscles) peuvent en l'absence de toute intervention thérapeutique présenter une fixation élevée. D'autre part, la durée d'acquisition sur la région ORL est relativement courte. En théorie, deux passages successifs pourraient être effectués, dont la durée totale serait compatible avec une utilisation clinique. De façon délibérée, nous avons souhaité développer une procédure applicable en routine. Nous avons donc étudié 21 patients, présentant un total de 27 lésions macroscopiques dont 18 épithéliomas épidermoïdes et 9 lésions inflammatoires ou infectieuses. Deux acquisitions consécutives ont été réalisées, séparées de 28 minutes en moyenne (13-49). La première acquisition est débutée 70 minutes (47-112), et la seconde 98 minutes (77-142) après l'injection du traceur. Des régions d'intérêt sont placées sur les foyers pathologiques, le tissu sain controlatéral, et sur des structures saines telles que le cervelet, la langue, et le larynx. Les régions sont rigoureusement identiques sur les deux images successives. Les SUV moyens, normalisés pour le poids, peuvent alors être calculés dans chacune des régions.

Comme illustré dans la figure 5.1, une augmentation moyenne significative de l'activité en fonction du temps n'est observée que dans les tumeurs (de 4 à 4,5). Ces différences apparaissent plus nettement lorsque le changement est exprimé en pourcentage par rapport à l'activité initiale. On constate cependant que les écart-types sont très larges, avec un large chevauchement, en particulier entre les lésions inflammatoires et tumorales (figure 5.2). Néanmoins, la différence d'évolution entre les tissus néoplasiques et les tissus sains ou inflammatoires est significative ($P=0,0007$ et $0,01$, respectivement). En outre, une relation linéaire entre le temps (délais entre les deux acquisitions) et l'évolution de l'intensité de la captation n'existe que pour les tumeurs (figure 5.3). La distinction entre les deux types de lésions devient plus nette encore lorsque les sujets ayant été étudiés à plus de 30 minutes d'intervalle sont seuls pris en considération ($P=0,02$). Le SUV augmente de plus de 10% dans 2/9 lésions inflammatoires (22%) et dans 9/18 lésions malignes (50%), y compris dans 7/9 (78%) lésions malignes explorées avec un délai supérieur à 30 minutes. Par conséquent, cette série limitée apparaît très encourageante. Même si elle manque de puissance statistique, elle semble bien identifier deux cinétiques différentes dont la distinction apparaît d'autant plus aisée que la seconde acquisition est retardée.

Figure 5.1 : Évolution dans le temps de l'activité, en valeur absolue, au sein des tumeurs et de diverses structures. Les histogrammes représentent les valeurs moyennes, les barres d'erreur un écart-type. SUV1 correspond à la première acquisition, SUV2 à la seconde. La seule différence est observée dans les tumeurs (*).

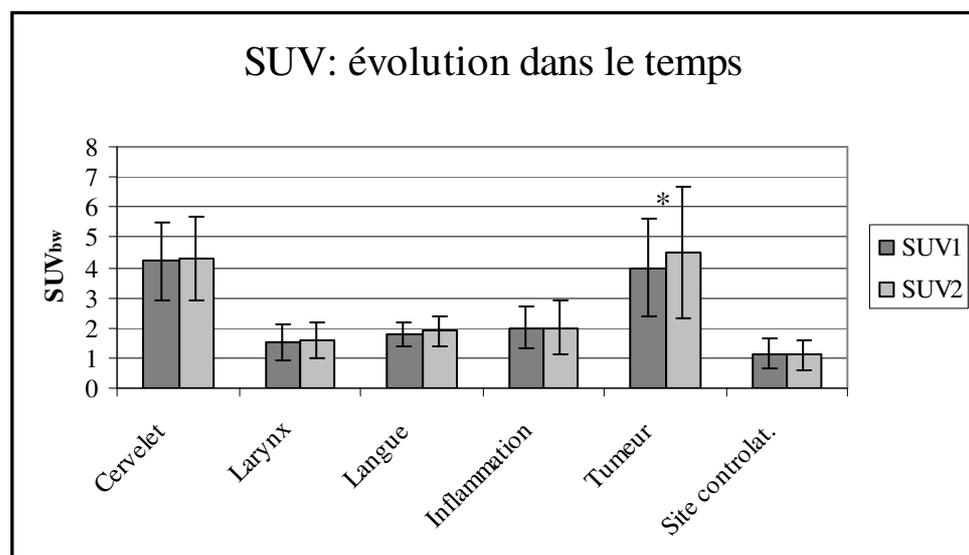


Figure 5.2 : Évolution dans le temps de l'activité, en pourcentage de changement par rapport à la valeur initiale, au sein des tumeurs et de diverses structures. Les histogrammes représentent les valeurs moyennes, les barres d'erreur un écart-type.

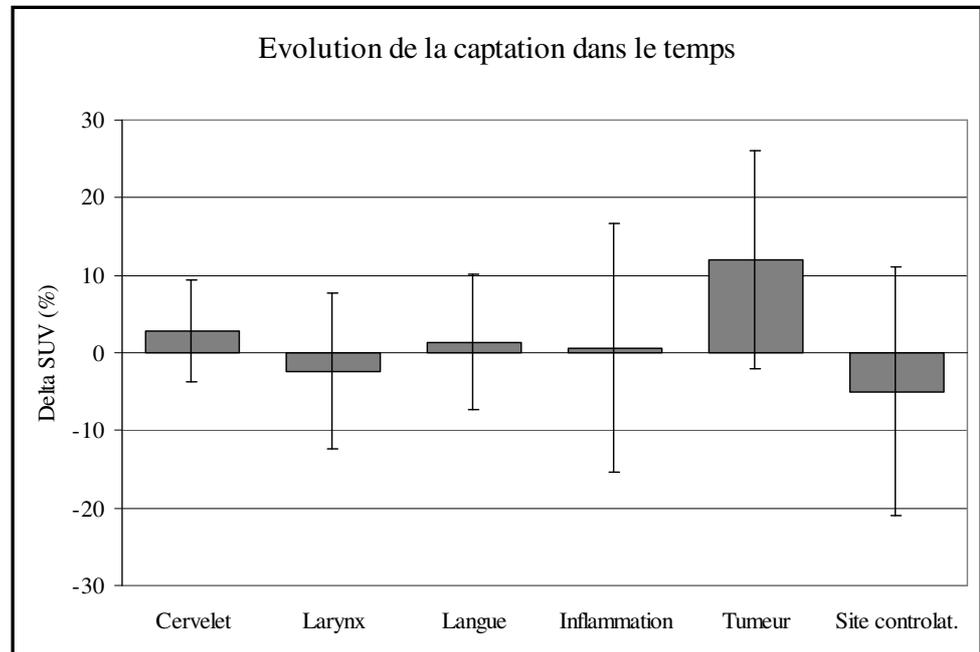
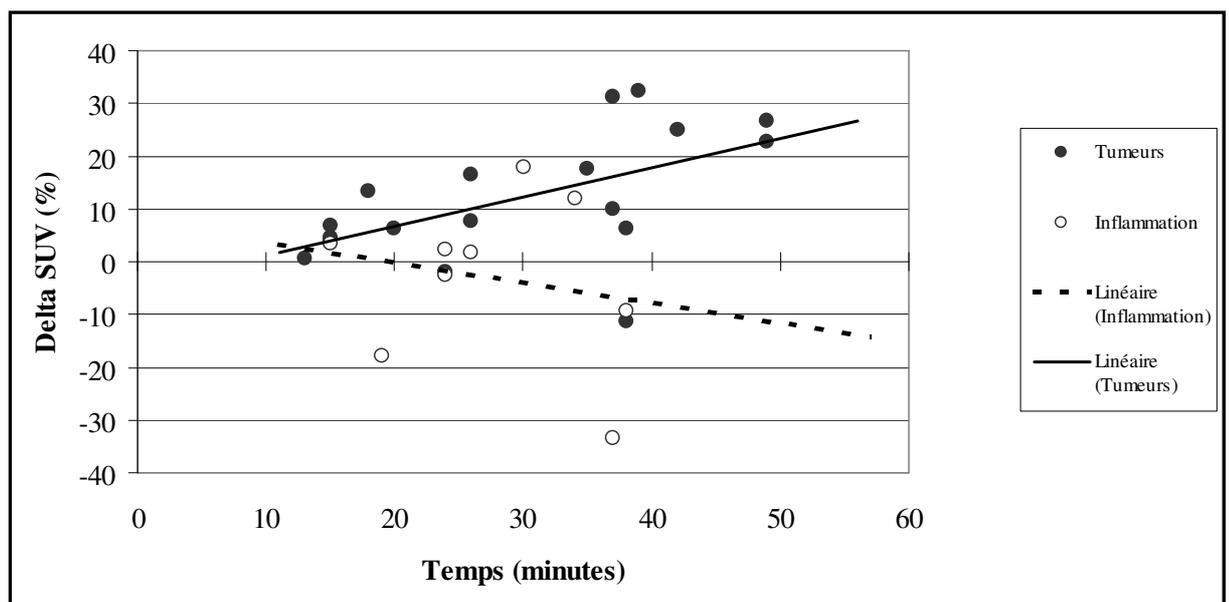


Figure 5.3 : Relation entre le délai entre les 2 acquisitions et l'évolution de l'activité, dans les tumeurs et les sites inflammatoires. La relation était significative dans le premier cas ($R=0,55$, $P=0,01$), non significative dans le second ($R=0,19$, $P=0,6$).



Ces résultats ont été récemment confirmés sur une série de 36 patients présentant des nodules pulmonaires (Matthies *et al.*, 2002). Avec un seuil de 10% d'augmentation du SUV comme critère de positivité, 20/20 lésions malignes et 16/18 lésions bénignes sont correctement identifiées. Des données *in vitro*, sur un modèle animal (réaction inflammatoire après incision cutanée et suture) et dans diverses situations cliniques (76 patients souffrant de divers cancers, ou présentant des fixations inflammatoires variées telles qu'en périprothétique fémoral ou en post irradiation) vont également dans le même sens (Zhuang *et al.*, 2001a). D'autres groupes ont présenté des résultats similaires au dernier congrès de la Society of Nuclear Medicine, mais les articles complets ne sont pas encore publiés (Conrad *et al.*, 2002; Jadvar *et al.*, 2002; Sinha *et al.*, 2002).

Higashi *et al* ont calculé l'index de rétention du ^{18}F -FDG chez des patients souffrant d'une néoplasie pancréatique, à partir de deux acquisitions débutée 1 et 2 heures après l'injection (Higashi *et al.*, 2002). De façon très intéressante, ils ont observé une corrélation significative entre cet index (positif lorsque la captation augmente avec le temps) et l'expression de l'hexokinase de type II évaluée par immunohistochimie. Aucune relation n'existait par contre avec l'expression de GLUT-1. Enfin, le concept s'est vu renforcé récemment par l'utilisation d'une méthodologie légèrement différente, permettant également de différencier inflammation et néoplasie sur base de la cinétique de captation : Nitzsche *et al.* ont réalisé non plus deux acquisitions statiques mais une acquisition dynamique de 60 ou 90 minutes, chez 30 patients présentant des lésions pancréatiques correspondant à des néoplasies, des pancréatites aiguës, ou des pancréatites chroniques (Nitzsche *et al.*, 2002). Ils ont simplement suivi l'évolution de la radioactivité normalisée au cours du temps, générant des courbes temps/activité. Ces courbes peuvent être subdivisées en 3 phases : accumulation rapide pendant les premières secondes, décroissance plus ou moins rapide dans les minutes suivantes, liée au retour veineux, et une troisième phase dont l'aspect est spécifique du type de lésion. En effet, la pente de cette phase III n'est positive que dans les cancers et elle est négative dans les contrôles et les pancréatites aussi bien chroniques qu'aiguës (sans différence significative entre ces deux dernières par ailleurs).

5.4. Résumé

Dans ce chapitre nous avons montré que :

1. La captation du ^{18}F -FDG suit une cinétique différente dans les lésions néoplasiques, les tissus sains, et les lésions inflammatoires.
2. L'étude de la cinétique de la captation est réalisable dans des conditions compatibles avec la routine clinique.
3. L'étude de la cinétique de la captation est susceptible d'améliorer significativement la spécificité de l'examen vis à vis des lésions tumorales.

6. AUTRES METHODES SUSCEPTIBLES D'AMELIORER LA SPECIFICITE DE LA TEP AU ¹⁸F-FDG

En plus des méthodes envisagées dans les chapitres précédents, la spécificité de la TEP au ¹⁸F-FDG peut être améliorée par divers procédés, dont l'impact réel est difficile à quantifier.

6.1. Préparation du patient

Il est possible d'agir de manière à réduire la fixation physiologique de certaines structures ou organes. Nous avons déjà mentionné le diazépam, qui a pour but de réduire la fixation musculaire (ou de la graisse brune). L'activité urinaire peut être réduite par le placement d'une sonde urinaire, éventuellement à double courant (Vesselle et Miraldi, 1998). Il s'agit d'une procédure relativement invasive pour un test diagnostique. Le furosémide peut également être utile. Dans la majorité des cas cependant, une bonne hydratation du patient nous paraît suffisante. La fixation digestive peut être très intense. Lorsqu'elle est diffuse et concerne l'ensemble du cadre colique, elle est aisément reconnaissable, mais dans ce cas, elle peut masquer d'éventuelles lésions péritonéales. Plus focale, elle peut être source de résultats faussement positifs. L'origine exacte de la fixation reste méconnue. Il peut s'agir d'une activité localisée dans la paroi, au niveau des muscles lisses, mais il peut également exister une sécrétion du traceur dans la lumière. Une préparation colique semblable à celle précédant une endoscopie réduit l'activité digestive (Miraldi *et al.*, 1998). Des spasmolytiques de type N-butylscopolamine seraient également efficaces (Stahl *et al.*, 2000). Nous avons étudié la question chez 284 patients consécutifs, qui ont été randomisés en 3 groupes : le premier n'a reçu aucune médication, le second a reçu 270 mg de mébéverine et le troisième 80 mg d'otilonium (De Bary *et al.*, 2002). Les examens étaient ensuite lus et l'importance de la fixation digestive jugée par un observateur qui n'avait pas connaissance du groupe auquel appartenait le patient. Aucune différence significative n'était observée entre les trois groupes. Ce travail ne permet de tirer aucune conclusion concernant la localisation, pariétale ou endoluminale, de la fixation. En effet, d'une part l'efficacité même des médicaments testés (généralement employés dans le syndrome du colon irritable) n'est pas largement démontrée et surtout, il s'agit d'antispasmodiques de contact qui n'agissent vraisemblablement pas immédiatement. Or, nos patients recevaient le médicament 30 minutes environ avant l'injection du traceur, ce qui peut être insuffisant.

6.2. Interprétation des images

Il est évident que l'indication de l'examen, et la probabilité pré-test, influencent la manière dont il est interprété. Par exemple, il ne sera pas accordé trop d'importance à une fixation abdominale hétérogène chez un sujet jeune exploré pour un nodule pulmonaire isolé, alors que celle-ci fera évoquer la possibilité de lésions péritonéales chez une patiente aux antécédents de néoplasie ovarienne, explorée pour une élévation des marqueurs tumoraux avec un bilan conventionnel négatif. D'une manière générale, la connaissance des antécédents du patient et de toutes les interventions diagnostiques (biopsies par exemple) ou thérapeutiques récentes (radiothérapie, chirurgie) est absolument indispensable. Elle permet en effet, à elle seule, d'éviter un grand nombre d'erreurs de lecture. La comparaison avec les autres examens complémentaires est également très utile.

6.3. Tomographes intégrés TEP/TDM

Le développement de ces appareils constitue un progrès majeur. Les images TEP peuvent ainsi être co-registrées avec des images TDM de grande qualité, et chaque foyer de fixation peut être localisé avec précision. Les exemples positifs sont très nombreux : un foyer d'hyperfixation décrit comme vertébral ou péri vertébral pourra être localisé précisément et corrélé à une éventuelle lésion structurelle, une fixation rapportée comme « probablement musculaire, bien qu'une lésion ganglionnaire ne puisse être formellement exclue » sera définie avec certitude, etc. Logiquement, il devrait en résulter une amélioration de la spécificité, les images structurelles fournissant en outre, dans une proportion de cas qui reste à évaluer, une explication plausible à la présence d'une fixation dont la signification ne peut être établie sur base de la seule imagerie métabolique. Si une amélioration significative de la spécificité reste à démontrer, il est d'ores et déjà indéniable que l'acquisition TDM/TEP en une session unique augmente considérablement le confort de lecture et le degré de certitude avec lequel le médecin nucléariste rapporte son interprétation. La co-régistration des lésions métaboliquement actives aux structures anatomiques permet également une meilleure intégration de l'information par le clinicien. Le résultat net est que l'information fournie est largement supérieure à la somme des informations obtenues par les deux méthodes lorsqu'elles sont obtenues indépendamment. La technique est récente cependant, des artefacts

liés à l'utilisation des images TDM pour la correction d'atténuation des images TEP peuvent exister. Il convient également de garder à l'esprit que, durant l'acquisition TEP, les structures étudiées sont mobiles (mouvements respiratoires, péristaltique intestinale) et qu'en l'absence de contrôle interne, des erreurs de fusion peuvent se produire. Les études futures devront évaluer de façon précise le gain en sensibilité ou en spécificité, en tenant compte du coût élevé de ces installations.

En fait, c'est essentiellement de l'intégration de la TEP dans une approche multidisciplinaire comprenant les spécialistes des autres méthodes d'imagerie et incluant les cliniciens en charge du patients que dépend une utilisation optimale de l'imagerie métabolique.

7. TRACEURS ALTERNATIFS GENERALISTES

Nous avons vu dans les chapitres précédents que la spécificité oncologique de la TEP au ^{18}F -FDG est fondamentalement limitée par les propriétés intrinsèques du traceur. De très nombreux radiopharmaceutiques alternatifs généralistes ont dès lors été proposés, ciblant tantôt la synthèse protéique, le transport des acides aminés, la prolifération cellulaire ou encore la synthèse des composants membranaires. Nous allons nous focaliser sur les analogues des acides aminés marqués au ^{18}F . De très nombreux travaux existent concernant divers traceurs marqués au ^{11}C , le plus connu étant la ^{11}C -méthionine (MET) utilisée de longue date en recherche. Néanmoins, sans réduire l'intérêt scientifique de ces molécules, leur courte période physique en limite irrémédiablement l'utilisation en routine clinique. Nous avons qualifié les traceurs envisagés dans ce chapitre de « généralistes », car ils sont susceptibles d'être utilisés dans des indications non restrictives, à la manière du ^{18}F -FDG (diagnostic, bilan d'extension, etc.) et dans de multiples pathologies tumorales. Nous verrons plus loin avec la thérapie génique qu'une autre approche consiste à développer des traceurs extrêmement spécifiques, mais limités à des indications très précises. Nous envisagerons également les traceurs de la prolifération, leur potentiel étant tel qu'il nous a paru indispensable de les mentionner.

7.1. Les analogues des acides aminés

Le métabolisme des acides aminés et des protéines est, dans le domaine de la médecine nucléaire, l'objet d'un intérêt renouvelé. D'une part, il est bien établi que le transport et/ou l'incorporation protéique de nombreux acides aminés sont augmentés dans les cellules néoplasiques en général (Johnstone et Scholefield, 1965). D'autre part, ces modifications métaboliques ne semblent pas affecter dans la même mesure les cellules inflammatoires (Kubota *et al.*, 1989).

Néanmoins, le métabolisme des acides aminés est extrêmement complexe. Neuf des 20 acides aminés sont dits essentiels et doivent être obtenus via l'alimentation. Les autres peuvent être obtenus à partir du recyclage intracellulaire des protéines. Les acides aminés ne sont pas uniquement les pièces de bases permettant l'assemblage des protéines. Ils sont également les précurseurs de nombreuses autres molécules, et jouent un rôle dans plusieurs cycles métaboliques, par exemple comme source de groupes méthyles. Les acides aminés peuvent

également être dégradés en urée d'une part et en métabolites transformables en glucose, acides gras ou corps cétoniques d'autre part, devenant ainsi des sources d'énergie. Ils peuvent enfin être recyclés et utilisés par d'autres cellules, processus requérant un transport transmembranaire. Par conséquent une augmentation du métabolisme ou de l'utilisation des acides aminés ne reflète pas nécessairement une augmentation de la synthèse protéique.

Le passage intracellulaire des acides aminés fait appel à des transporteurs, dont il existe deux grands systèmes. Le premier groupe est sodium-dépendant, reposant sur le gradient de sodium transmembranaire et la différence de potentiel membranaire. Les systèmes A, ASC et Gly appartiennent à ce groupe et sont présents dans tous les tissus. Ils sont responsables du transport des acides aminés neutres. Le second mécanisme est indépendant du sodium. Le plus important est le système L, mais d'autres variétés existent. Dans ce cas, le transport dépend essentiellement des concentrations intra- et extracellulaires de l'acide aminé. Les acides aminés aromatiques et les acides aminés à chaîne ramifiée sont transportés par le système L.

7.1.1 La [¹¹C-méthyl]-méthionine (MET)

La MET est le mieux connu des traceurs du métabolisme protéique (Langstrom *et al.*, 1987). Son utilité dans l'évaluation des tumeurs cérébrales primitives et de leur récurrence a été démontrée. Par rapport au ¹⁸F-FDG, il présente l'avantage de n'être que peu capté par le cortex. Il permet donc une meilleure délimitation de la tumeur (Ogawa *et al.*, 1996). Il n'existe cependant pas de relation très nette entre le grade de la lésion et l'intensité de la captation (Ogawa *et al.*, 1993) : les gliomes de bas grade sont en général bien visualisés avec la MET (Herholz *et al.*, 1998), ce qui constitue un avantage ou un inconvénient suivant l'indication. En fait, ses propriétés sont tout à fait complémentaires à celles du ¹⁸F-FDG (Kaschten *et al.*, 1998). La MET a été également évaluée dans un certain nombre de cancers extra-cérébraux (Jager *et al.*, 2001), sans s'imposer cliniquement. Nous avons déjà mentionné le handicap de la courte demi-vie du ¹¹C, qui est un facteur important. En outre, le mécanisme exact de la captation reste mal défini. Il dépend vraisemblablement à la fois du transport des AA et de la synthèse protéique, même si des données récentes suggèrent que les systèmes de transport de type L et A sont le mécanisme prépondérant, en tout cas pendant la durée de l'acquisition TEP (Ishiwata *et al.*, 1993b, 1996; Langen *et al.*, 2000). En outre le traceur s'engage également dans des voies métaboliques non protéiques (transméthylation, transamination), et génère une large quantité de métabolites circulants (Ishiwata *et al.*, 1988).

A la différence du ^{18}F -FDG, des études autoradiographiques de tumeurs après irradiation ont montré que l'essentiel de la captation de la méthionine se trouve dans la fraction tumorale viable, sans accumulation dans les macrophages et autres cellules inflammatoires (Kubota *et al.*, 1995a, 1995b). Néanmoins, ces observations ne se sont pas traduites par une spécificité améliorée dans les séries cliniques comparant MET et ^{18}F -FDG, dans le cancer pulmonaire notamment (Nettelbladt *et al.*, 1998; Yasukawa *et al.*, 2000). Par ailleurs, la captation tumorale de la MET apparaît peu affectée par l'hypoxie (Clavo et Wahl, 1996).

7.1.2. La [L-1- ^{11}C]-tyrosine (TYR)

Il s'agit d'un second traceur pour lequel les données scientifiques sont relativement abondantes (Daemen *et al.*, 1991). L'accumulation de la TYR reflète l'incorporation dans les protéines néo-formées. A l'aide d'une acquisition dynamique et d'une modélisation appropriée, il est possible de mesurer le taux de synthèse protéique d'un tissu cible (Kole *et al.*, 1997b). La méthode du SUV peut également être appliquée, mais la corrélation entre SUV et taux de synthèse protéique est faible (Pieterman *et al.*, 2002). Il existe peu de métabolites marqués intratissulaires, mais la concentration des métabolites plasmatiques, notamment protéines et CO_2 marqués, augmente rapidement durant l'heure qui suit l'injection (Willemsen *et al.*, 1995). Des résultats très encourageants ont été obtenus avec la TYR pour évaluer des tumeurs cérébrales primitives, des cancers du sein et de la sphère ORL ou encore des sarcomes (Pruim *et al.*, 1995; Kole *et al.*, 1997a, 1997b, 1999; Plaat *et al.*, 1999). Seules les tumeurs testiculaires non séminomateuses sont détectées avec une sensibilité insuffisante (Kole *et al.*, 1998). De façon intéressante, dans des tumeurs des tissus mous après irradiation, il existe une forte corrélation négative entre la fraction nécrotique et la captation de la TYR, relation absente avec le ^{18}F -FDG (Kole *et al.*, 1999). Considérant la fraction nécrotique comme contenant également des cellules hypoxiques et des cellules inflammatoires, il s'agit là d'une donnée suggérant que la captation de la TYR est moins perturbée par la présence de ces cellules. La situation est comparable après chimiothérapie intra-artérielle hyperthermique dans des sarcomes ou cancers cutanés des membres inférieurs (van Ginkel *et al.*, 1999). Si d'une manière générale, il n'existe pas ou peu de relation entre le grade tumoral et l'accumulation de TYR, la relation avec le taux de prolifération (Ag Ki-67, index mitotique) est assez nette (Kole *et al.*, 1999; Plaat *et al.*, 1999).

La TYR est donc un traceur intéressant, mais limité une nouvelle fois par son isotope, le ^{11}C , et par la complexité des manœuvres nécessaires à la réalisation d'une quantification fiable (acquisition dynamique, mesure des métabolites circulants).

7.1.3. La 2-[^{18}F]fluoro-L-tyrosine (F-TYR)

Nous avons évalué la F-TYR chez des patients souffrant de diverses tumeurs solides. La synthèse de cette molécule remonte à 1989 (Coenen *et al.*, 1989). Cette méthode fait appel à une radiofluorination électrophilique de l'0-acétyltyrosine dans un milieu de $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$. Le rendement radiochimique est faible, environ 17% (en fait il est inférieur, la valeur de 17% étant obtenue à partir d'un précurseur) et l'activité spécifique de 10-20 GBq/mmol (Coenen *et al.*, 1989). Ces auteurs ont montré sur un modèle animal que le traceur est rapidement incorporé dans les protéines cérébrales (>80%, 60 minutes après l'injection), avec une faible fraction liée au tRNA (1,5-2%) et sans métabolites intracellulaires marqués. Sur base de cette étude préliminaire, la F-TYR est alors proposée comme marqueur du taux de synthèse des protéines. Des études sur patients ont par la suite clairement montré que la captation est significativement plus importante dans des tumeurs cérébrales primitives que dans le cortex sain (Wienhard *et al.*, 1991). Un meilleur contraste est obtenu peu de temps après l'injection, en raison de l'augmentation rapide de la concentration plasmatique des protéines marquées. Par la suite, aucun travail n'est venu confirmer ces premiers résultats encourageants. En fait, la synthèse de la molécule est complexe, et comme nous l'avons vu son rendement radiochimique et son activité spécifique sont faibles. Les chercheurs du Centre de Recherches du Cyclotron de l'ULg ont cependant développé une méthode alternative, par alkylation, catalyse et transfert de phase, permettant d'obtenir de la F-TYR « no-carrier-added » et améliorant ainsi de façon significative le rendement (25-40%) et l'activité spécifique. (Lemaire *et al.*, 2001). En outre, le procédé est tel que la synthèse pourrait être automatisée, ce qui permettrait l'utilisation clinique du traceur, sur une large échelle, si ses performances cliniques le justifient.

Suite aux excellents résultats obtenus dans l'évaluation des tumeurs cérébrales primitives (B. Kaschten, données non publiées) nous avons décidé de tester la faisabilité de la TEP à la F-TYR en mode corps entier et d'en évaluer, sur une série préliminaire les performances diagnostiques. Vingt-trois patients souffrant de pathologies néoplasiques ont été inclus dans ce travail (Hustinx *et al.*, 2003 sous presse). Aucune donnée n'existant dans la littérature

concernant la F-TYR dans cette indication, nous avons inclus une population variée, pour laquelle la TEP au ^{18}F -FDG est reconnue comme performante. Nous avons ainsi étudié 11 patients souffrant de CPNPC, 10 de lymphomes (2 maladies de Hodgkin, 2 LNH de haut grade, 2 grades intermédiaires, 4 bas grades) et 2 cancers ORL. Tous ont bénéficié d'une TEP au ^{18}F -FDG, réalisée de façon classique, dans le cadre de la mise au point de leur maladie, ainsi que d'une TEP à la F-TYR, dans le cadre d'un protocole prospectif approuvé par le comité d'éthique de notre institution. La TEP à la F-TYR était débutée 30 minutes en moyenne après l'injection du traceur et à la fin du balayage corps entier, une seconde acquisition était réalisée sur une lésion de référence, afin d'explorer la cinétique de la captation. Des régions d'intérêt étaient dessinées autour des lésions ainsi qu'au niveau de diverses structures saines. Afin de minimiser le risque d'erreur propre à la mesure, les SUV normalisés pour le poids (SUV_{bw}), la surface corporelle (SUV_{bsa}), et la masse maigre (SUV_{lbm}), ont été calculés.

Figure 7.1 : Distribution normale du ^{18}F -FDG (A) et de la F-TYR (B). Projections 3D, chez la même patiente présentant deux adénopathies axillaires gauches de 20 et 25 mm de grand axe (examen faussement négatif dans les deux cas). On note en F-TYR une fixation pancréatique, gastrique et hépatique intense, plus modérée au niveau des glandes salivaires et de la moelle osseuse.



La figure 7.1 montre la distribution physiologique du ^{18}F -FDG et de la F-TYR. On constate une intense fixation de la F-TYR au niveau des glandes exocrines (pancréas, glandes salivaires), ainsi qu'au niveau hépatique. Une fixation modérée et assez variable est également observée au niveau de la moelle osseuse. La fixation musculaire est minime, mais cependant plus élevée que celle du ^{18}F -FDG. Les fixations médiastinales et pulmonaires sont similaires avec les deux traceurs (tableau 7.1). A l'exception du SUV_{bw} de la moelle osseuse, les valeurs restent stables dans le temps.

Tableau 7.1: captation de divers organes (valeurs moyennes \pm 1 écart-type). * indique une différence statistiquement significative avec le ^{18}F -FDG, † indique une différence significative entre les deux temps d'acquisition des images F-TYR.

		Muscle	Mediastin	Poumon	Foie	Moelle os.	Pancréas
SUV_{bw}	^{18}F -FDG	0,7 \pm 0,1	2,0 \pm 0,4	0,5 \pm 0,2	2,2 \pm 0,4	1,8 \pm 0,5	NA
	F-TYR1	1,0 \pm 0,3*	2,0 \pm 0,4	0,6 \pm 0,2	6,3 \pm 1,8*	2,6 \pm 0,5*	10,3 \pm 3,1
	F-TYR2	1,1 \pm 0,4*	2,1 \pm 0,6	0,6 \pm 0,2	6,1 \pm 1,1*	3,0 \pm 0,6*†	10,7 \pm 3,7
SUV_{lbm}	^{18}F -FDG	0,6 \pm 0,1	1,5 \pm 0,3	0,4 \pm 0,1	1,6 \pm 0,2	1,4 \pm 0,4	NA
	F-TYR1	0,8 \pm 0,2*	1,5 \pm 0,3	0,5 \pm 0,1	4,7 \pm 1,2*	2,0 \pm 0,4*	7,8 \pm 2,3
	F-TYR2	0,8 \pm 0,3*	1,6 \pm 0,4	0,5 \pm 0,1	4,6 \pm 0,8*	2,2 \pm 0,7*	8,4 \pm 2,4
SUV_{bsa}	^{18}F -FDG	0,02 \pm 0,003	0,05 \pm 0,01	0,01 \pm 0,003	0,1 \pm 0,01	0,04 \pm 0,01	NA
	F-TYR1	0,03 \pm 0,01*	0,05 \pm 0,01	0,01 \pm 0,004	0,2 \pm 0,04*	0,07 \pm 0,01*	0,2 \pm 0,11
SUV_{bsa}	F-TYR2	0,03 \pm 0,01*	0,05 \pm 0,01	0,01 \pm 0,006	0,2 \pm 0,03*	0,07 \pm 0,02*	0,1 \pm 0,08

Cinquante-quatre lésions malignes sont correctement identifiées par la TEP au ^{18}F -FDG, confirmées par l'analyse histologique dans 29 cas, l'imagerie conventionnelle ou l'examen physique dans 25 cas. La TEP à la F-TYR visualise 36/54 lésions (67%). Une seule lésion est formellement faussement positive en ^{18}F -FDG (adénopathie silicotique). Deux autres lésions, situées dans le poumon, restent indéterminées. Ces trois lésions sont négatives en F-TYR. Deux patients souffrant d'un CPNPC et 4 patients souffrant de lymphome sont sous évalués en F-TYR par rapport au ^{18}F -FDG (moins ou pas de lésions démontrées en F-TYR). Comme en témoigne la figure 7.2, la captation tumorale de la F-TYR est en moyenne significativement moins intense que celle du ^{18}F -FDG. Le contraste est également moins bon, que ce soit le rapport tumeur/muscle ou le rapport tumeur/médiastin (figure 7.3). On le voit, si la spécificité semble améliorée avec la F-TYR (bien que le nombre de faux positifs en ^{18}F -FDG soit trop limité pour se faire une idée réelle), la sensibilité est largement insuffisante. Il est intéressant de noter que les tumeurs pulmonaires faussement négatives en F-TYR étaient

toutes de petite taille : une lésion primitive de 11 mm de grand axe et des adénopathies médiastinales infracentimétriques en TDM. Ces résultats peuvent simplement résulter du moindre rapport signal bruit généré par la F-TYR, sans que les caractéristiques biologiques des tumeurs en question soient en cause (faible niveau de synthèse protéique). La situation paraît bien différente dans les lymphomes, où de volumineuses lésions, très fortement hypermétaboliques en ^{18}F -FDG, n'accumulent aucunement la F-TYR (figure 7.4). Plus troublant, des lésions positives coexistent avec des lésions négatives chez un même patient, toutes étant clairement visualisées en ^{18}F -FDG. L'hétérogénéité de la captation de la F-TYR peut résulter de plusieurs phénomènes. Elle peut refléter l'hétérogénéité de la maladie lymphomateuse du patient. Dans le décours de la maladie, il peut exister une évolution clinique, morphologique, ou génétique (progression lymphomateuse, lymphomes composites) (Muller-Hermelink *et al.*, 2001) de telle sorte que toutes les lésions présentes chez un patient peuvent ne pas partager des caractéristiques tout à fait identiques. En outre, le micro-environnement (angiogenèse par exemple) varie d'un site lésionnel à l'autre, et peut influencer diversement les mécanismes de captation de la F-TYR qui restent, nous allons le voir, méconnus. L'accumulation tumorale du traceur peut ne pas dépendre uniquement de la synthèse protéique. La relation entre la captation et la synthèse est établie dans le cerveau de rongeur, pour la F-TYR synthétisée suivant notre méthode (Aerts *et al.*, 1997), comme pour la F-TYR synthétisée suivant la méthode initiale (Coenen *et al.*, 1989). Néanmoins, sur base d'études réalisées chez des patients souffrant de tumeurs cérébrales primitives, Coenen *et al.* ont conclu que le transport est le premier phénomène responsable de l'accumulation du traceur. Appliquant le concept du modèle de Sokoloff à la F-TYR, ils ont montré que seul K1 est significativement augmenté dans les tumeurs par rapport aux tissus sains. En outre, si un modèle à deux compartiments tissulaires et trois constantes, tout à fait similaire à celui du ^{18}F -FDG (dans ce cas : plasma, traceur intracellulaire libre et traceur incorporé aux protéines) correspond aux observations faites dans le tissu cérébral sain, les résultats observés dans la plupart des tumeurs répondent de façon plus robuste à un modèle à 5 constantes. La nature du troisième compartiment tissulaire reste toutefois obscure. (Wienhard *et al.*, 1991). D'autre part, Ishiwata *et al.* ont comparé le comportement de la F-TYR, de la L-[^3H]methyl-méthionine et de la L-1-[^{14}C]leucine (^{14}C -LEU) chez des souris porteuses de tumeurs (Ishiwata *et al.*, 1993b). Si l'incorporation protéique est comparable avec les 3 traceurs, le taux est beaucoup plus rapide avec la ^{14}C -LEU. En outre, la captation de ^{14}C -LEU, mais pas celle de F-TYR, est réduite suite à l'inhibition de la synthèse protéique par la cycloheximide. L'inhibition du transport par l'ouabaïne entraîne de son côté une diminution de la captation

des 3 traceurs (Ishiwata *et al.*, 1993a). Par ailleurs, des voies métaboliques distinctes de la synthèse doivent être évoquées. Ishiwata *et al* observent en effet la présence de ^{18}F dans la fraction lipidique de leurs extraits tumoraux. La voie métabolique expliquant le transfert de la radioactivité liée initialement à F-TYR vers les lipides reste à identifier. Dans les mêmes conditions expérimentales, des observations similaires ont été faites avec la L- ^3H méthyl-méthionine, ce qui s'explique aisément (incorporation dans les lipides membranaires par transméthylation (Ishiwata *et al.*, 1993b). Par conséquent, la distribution tumorale de la F-TYR observée chez nos patients est vraisemblablement le reflet à la fois du transport et de la synthèse, et éventuellement d'un troisième phénomène non identifié, dans des proportions qui restent indéterminées.

Quel phénomène de la synthèse protéique et du transport des acides aminés est-il le plus approprié pour étudier les pathologies oncologiques ? Cette question reste débattue. Rappelons qu'il n'existe pas un système de transport unique, et que l'acide aminé ou l'analogue marqué va uniquement évaluer le ou les systèmes dont il est tributaire. La régulation du transport est extrêmement complexe et dépend de multiples paramètres tels que la disponibilité de l'acide aminé considéré, les influences hormonales et des cytokines et bien sûr une éventuelle transformation maligne. Ainsi, c'est le système L, sodium indépendant, bidirectionnel et essentiellement tributaire du gradient transmembranaire d'acides aminés, qui est responsable du transport de la tyrosine et de la F-TYR dans le cortex sain (Wienhard *et al.*, 1991). Dans les cellules malignes, le système A, sodium dépendant, est fortement exprimé et semble être la cible de l'action de certains oncogènes (Saier, 1999). Les données concernant la relation entre prolifération et transport, mesuré par méthode isotopique, sont contradictoires. Certains auteurs ont rapporté une bonne corrélation entre la captation de la MET et l'importance de la fraction proliférante (Leskinen-Kallio *et al.*, 1991; Miyazawa *et al.*, 1993). Nous avons cependant vu que la MET n'est pas le traceur idéal pour étudier le transport. D'autres auteurs n'ont obtenu aucune corrélation entre le transport et la prolifération (Bading *et al.*, 1996). Dans la mesure où, des deux grandes étapes qui composent le métabolisme des protéines, le transport peut être plus augmenté que la synthèse, car participant à d'autres processus biochimiques (transméthylation, source d'énergie, précurseurs de molécules non-protéiques), d'aucuns considèrent que ce sont les traceurs dépendant prioritairement de ce phénomène qui sont les plus susceptibles de se révéler utiles en oncologie (Jager *et al.*, 2001; Laverman *et al.*, 2002).

Figure 7.2 : Activité métabolique des lésions néoplasiques (valeurs moyennes, les barres d'erreur indiquent les écarts-types).

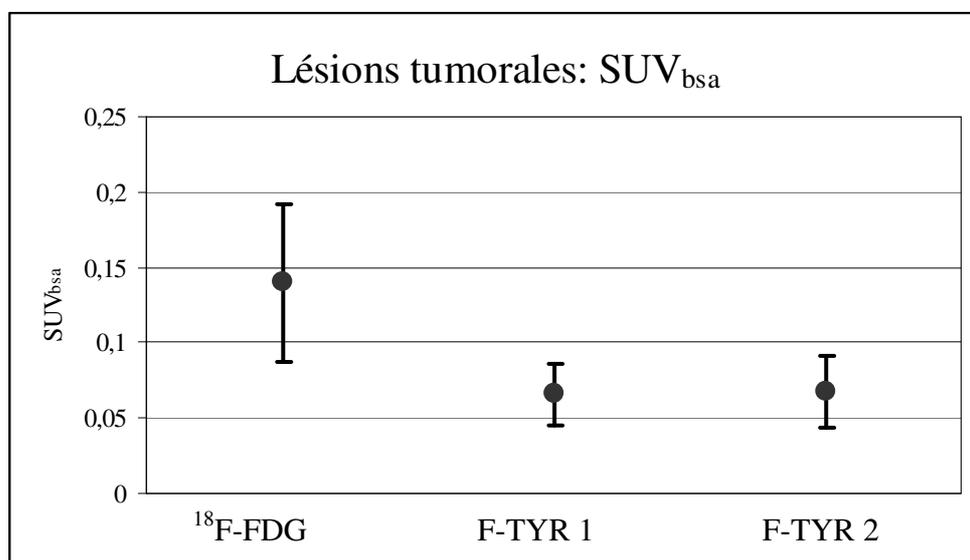
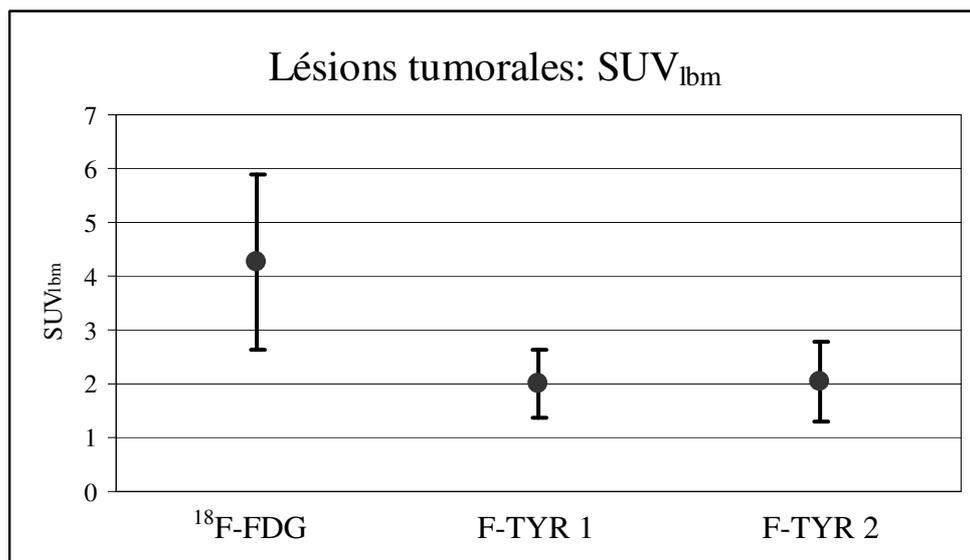
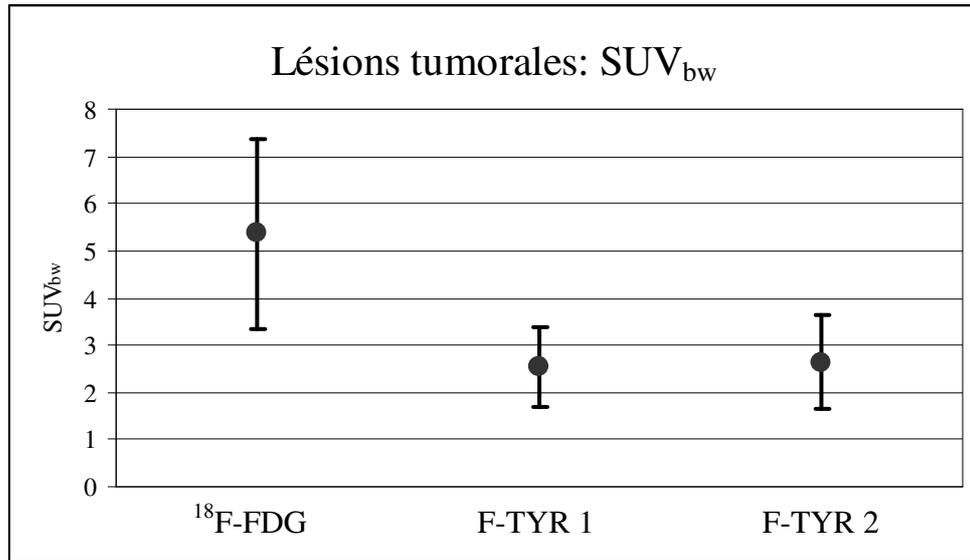


Figure 7.3 : Ratios d'activité des lésions néoplasiques.

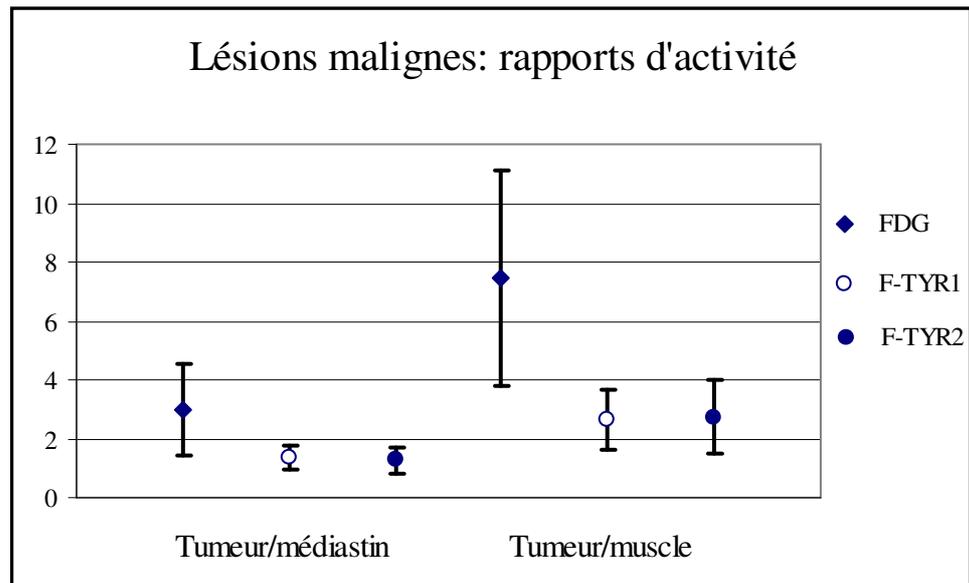
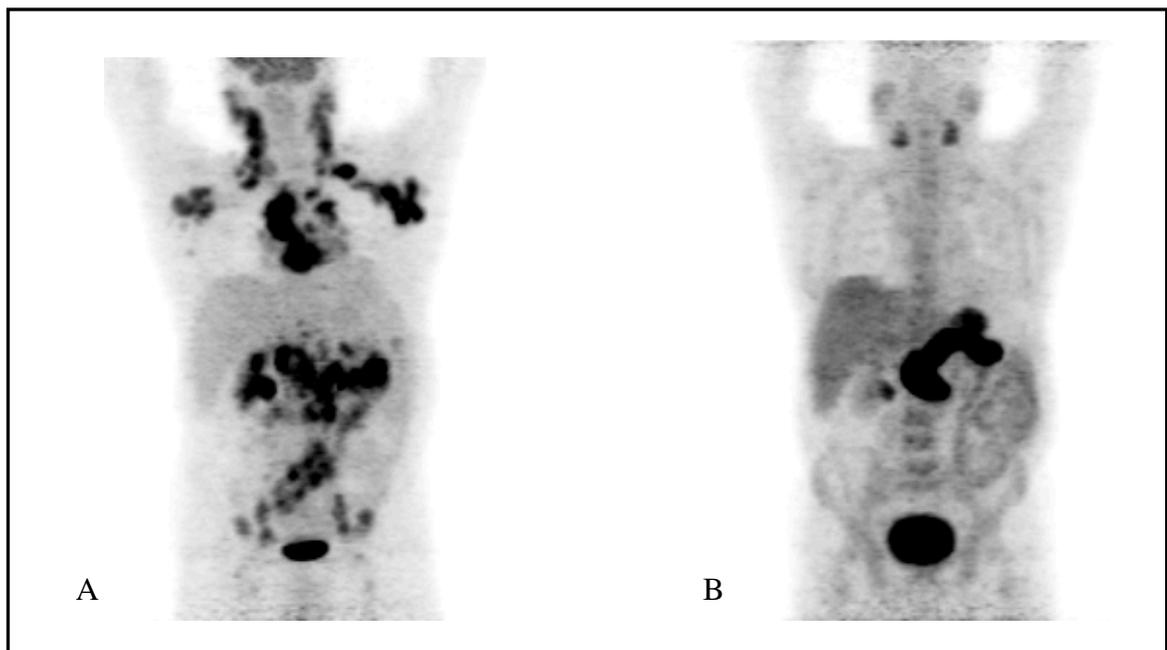


Figure 7.4 : Etudes TEP (projections 3D) réalisées au ^{18}F -FDG (A) et à la F-TYR (B) chez un patient présentant un LNH de haut grade. De multiples adénopathies fortement hypermétaboliques sont clairement visualisées sur la première image. La F-TYR ne s'accumule que très faiblement au niveau axillaire bilatéral, médiastinal supérieur et iliaque gauche (sur les vues centrées uniquement, non montrées ici).



7.1.4. La O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET)

La FET semble présenter des caractéristiques intéressantes. La synthèse est relativement simple, le rendement et l'activité spécifique élevés (Wester *et al.*, 1999). Des études *in vitro* et chez l'animal ont montré que le traceur s'accumule rapidement au niveau tumoral, que cette accumulation dépend à plus de 80% du système de transport L, et qu'il n'est pas incorporé dans les protéines néoformées (Heiss *et al.*, 1999; Wester *et al.*, 1999). De surcroît, le traceur semble très spécifique. Rau *et al.* ont étudié la captation de trois traceurs (¹⁸F-FDG, MET et FET) dans un modèle animal de tumeur, d'inflammation aiguë (lymphadénite provoquée par la concavaline A) et d'inflammation chronique (lymphadénite provoquée par la streptozotocine) (Rau *et al.*, 2002). Alors que les trois types de lésions accumulent avidement le ¹⁸F-FDG et la MET, seules les tumeurs montrent une captation de FET accrue par rapport aux contrôles. A ce jour néanmoins, aucune donnée n'existe concernant la sensibilité tumorale du traceur chez l'homme. Seule une série limitée de patients souffrant de tumeurs cérébrales a été rapportée, avec de bons résultats (Weber *et al.*, 2000b). Nos propres travaux avec la F-TYR indiquent qu'il n'est pas possible d'étendre au corps entier les résultats obtenus au niveau cérébral. En effet la F-TYR se révèle un excellent substitut de la MET pour l'étude des gliomes (B. Kaschten, communication personnelle), mais nous avons vu sa faible sensibilité dans les lymphomes.

7.1.5. La L-3-[¹⁸F]fluoro- α -méthyl tyrosine (FMT)

Un gain en spécificité associée à une perte de sensibilité par rapport au ¹⁸F-FDG est d'ailleurs observé avec un autre analogue, la FMT. Il s'agit également d'une molécule s'accumulant rapidement dans des tumeurs sur modèles animaux, dépendant essentiellement du transport, très peu incorporée aux protéines et qui a démontré son potentiel dans les tumeurs cérébrales (Amano *et al.*, 1998; Inoue *et al.*, 1998b). Watanabe *et al.* ont comparé FMT et ¹⁸F-FDG dans une série de 75 patients souffrant de tumeurs musculosquelettiques (Watanabe *et al.*, 2000). La sensibilité des deux traceurs est identique, 73%, mais la spécificité de la FMT est significativement supérieure (85% contre 66%). Néanmoins, la sensibilité du ¹⁸F-FDG est inférieure à celles qui sont rapportées dans la littérature, le plus souvent supérieures à 90%, notamment sur une série de 202 lésions vérifiées histologiquement (Dehdashti *et al.*, 1996; Schulte *et al.*, 2000). En fait les tumeurs de bas grade étant souvent peu ou pas

hypermétaboliques en ^{18}F -FDG, la sensibilité va dépendre de la population étudiée. Notons par ailleurs que si l'intensité de la captation du ^{18}F -FDG permet dans le travail de Watanabe *et al* de différencier les grades I des grades II, et les grades II des grades III, seule la distinction entre grades I et III est possible avec la FMT (Watanabe *et al.*, 2000). D'autre part le même groupe a comparé les deux traceurs chez 19 patients avec une pathologie néoplasique démontrée ou suspectée (Inoue *et al.*, 2001). La sensibilité est de 91% pour le ^{18}F -FDG (32/35 lésions) et de 74% pour la FMT (26/35 lésions). La différence n'est cependant pas significative. On est par ailleurs frappé par le grand nombre de résultats faussement positifs en ^{18}F -FDG dans cette série (19), limitant la valeur prédictive positive à 63%.

7.1.6. La FDOPA

La dihydroxyphénylalanine (DOPA) est un métabolite de la tyrosine. Elle peut être marquée par du ^{18}F en position 2 (2-FDOPA, Ishiwata *et al.*, 1989) ou en position 6 de l'anneau aromatique (6-FDOPA, Luxen *et al.*, 1990). Cette dernière forme est employée dans l'investigation du système dopaminergique cérébral. Les deux molécules pénètrent dans la cellule via le système de transport des acides aminés neutres (systèmes A et ASC, sodium-dépendants). Elles ont toutes deux été proposées pour évaluer les mélanomes. Dans un modèle animal, la 2-FDOPA s'accumule au sein de mélanomes présentant une faible synthèse de mélanine et dans des tumeurs mammaires, mais la captation est significativement accrue dans les tumeurs à haut taux de synthèse de mélanine (Ishiwata *et al.*, 1991; Kubota *et al.*, 1992b). Sur une série de 11 patients souffrant de mélanomes, Dimitrakopoulou-Strauss *et al.* ont montré que la captation de la 6-FDOPA n'est pas liée à la mélanogenèse, mais simplement tributaire du transport (Dimitrakopoulou-Strauss *et al.*, 2001). Potentiellement donc, la molécule peut être envisagée comme traceur oncologique généraliste (Graham, 2001). Notons en outre que le rendement est beaucoup plus élevé et la synthèse plus simple avec la 6-FDOPA qu'avec la 2-FDOPA. Récemment, Hoegerle *et al.* ont montré que la 6-FDOPA est largement supérieure au ^{18}F -FDG dans la détection des tumeurs carcinoïdes gastro-intestinales (60/92 lésions visualisées contre 27/92) et des carcinomes médullaires de la thyroïde (Hoegerle *et al.*, 2001a, 2001b). La 2-FDOPA et la 6-FDOPA partagent le même inconvénient lorsqu'il s'agit de quantifier la captation, à savoir la présence en quantité variable mais significative de métabolites circulants (méthyl-FDOPA), qui peuvent à nouveau pénétrer dans la cellule via le même système de transport. La relevance clinique d'une telle observation reste à établir.

7.2. Les traceurs de la prolifération

Le niveau de prolifération est de façon évidente un paramètre d'une importance majeure lorsqu'il s'agit de caractériser une lésion néoplasique. Nous avons précédemment vu les relations, assez floues, existant entre la prolifération cellulaire et la captation du ^{18}F -FDG. La synthèse protéique, mesurée à l'aide d'acides aminés marqués, ne reflète qu'imparfaitement et de façon indirecte la prolifération cellulaire. La néoformation de protéine n'est pas liée automatiquement à la division cellulaire. Le moyen le plus fidèle de mesurer la multiplication cellulaire est de mesurer la synthèse de l'ADN. La thymidine tritiée est bien validée dans ce but, et largement utilisée. La proportion de cellules marquées en autoradiographie indique la proportion de cellules en phase S, et donc la proportion de cellules en division. La thymidine a pu également être marquée avec du ^{11}C (Shields *et al.*, 1990). Les études ont montré que l'accumulation du traceur est bien le reflet du niveau de prolifération tissulaire, mais la molécule présente de nombreux désavantages tels que la courte période de l'isotope et la présence de métabolites circulants (Grierson *et al.*, 1996; Shields *et al.*, 1996; Eary *et al.*, 1999; Mankoff *et al.*, 1999). La synthèse de la 3'-déoxy-3'-[^{18}F]-fluorothymidine (FLT) constitue un pas décisif (Shields *et al.*, 1998). La synthèse est simple, et les rendements élevés. Ses propriétés biologiques en font un excellent marqueur de la synthèse de l'ADN : comme la thymidine, la FLT diffuse passivement dans la cellule ou est phosphorylée par la thymidine kinase 1. Elle n'est pas un substrat pour la thymidine kinase 2, ni pour la thymidine phosphatase. Au contraire de la thymidine-monophosphate, la FLT-phosphate ne subit pas les phosphorylations en formes bi puis triphosphates et n'est pas intégrée à l'ADN. Par conséquent, le traceur se trouve coincé dans la cellule, sous la forme monophosphate. On le voit, le modèle est tout à fait comparable à celui du ^{18}F -FDG. Une caractéristique essentielle est l'absence de quantités significatives de métabolites marqués, que ce soit en intracellulaire ou au niveau plasmatique (Shields *et al.*, 1998, 2002). Chez l'homme, on observe une fixation médullaire osseuse assez importante, ainsi qu'une fixation hépatique et au niveau du tractus urinaire. Le traceur subit en effet une glucuronidation hépatique avant élimination rénale. De nombreuses communications scientifiques font état de résultats très positifs dans le CPNPC, les tumeurs abdominales, les cancers du sein, les cancers laryngés et les néoplasies cérébrales (Dohmen *et al.*, 2001; Shields *et al.*, 2001; Vesselle *et al.*, 2001; Bendaly *et al.*, 2002; Cobben *et al.*, 2002). D'une manière générale, si la plupart des lésions sont clairement

visualisées, le contraste est souvent plus faible qu'avec le ^{18}F -FDG. Ceci ne constitue pas en soi une limitation majeure. Conceptuellement en effet, on pressent que l'intérêt essentiel de la FLT réside dans sa possible capacité à évaluer de façon fiable et précoce la réponse au traitement. A cet égard, le premier (et le seul) article publié à ce jour est très éclairant. Dittman *et al* ont étudié des cultures de cellules dérivées d'épithélioma épidermoïde humain, soumises à diverses concentrations d'agents chimiothérapeutiques (Dittmann *et al.*, 2002). La captation de la FLT diminue de façon précoce suite au traitement à dose cytotoxique par cisplatine. Inversement, elle augmente après traitement par antimétabolites (5-fluorouracile et méthotrexate), indépendamment de la dose, témoignant dans ce cas d'une activation des voies de sauvetage de la synthèse de l'ADN et non d'une réduction de la prolifération. Par conséquent il n'est pas possible de corrélérer directement et automatiquement la captation de la FLT (c'est à dire l'activité de la thymidine kinase) avec l'évolution chimio-induite de la proportion de cellules en phase S. Les études cliniques devront donc évaluer pour chaque agent de chimiothérapie les relations entre la captation de la FLT et la prolifération, en tenant compte des divers processus qui peuvent participer à la captation du traceur.

La question de la spécificité du traceur reste par ailleurs posée. Une fixation dans une lésion de sarcoïdose a été rapportée (Shields *et al.*, 2001). Chez l'animal, la fixation est minime dans un modèle d'infection musculaire par E. Coli, alors que celle du ^{18}F -FDG est intense (Carter *et al.*, 2002).

Les données scientifiques sont tout à fait insuffisantes pour tirer la moindre conclusion concernant l'intérêt clinique de la FLT. Il est cependant certain que la molécule possède un vaste potentiel, méritant d'être largement investigué.

D'autres nucléosides marqués ont récemment été proposés, en particulier le ^{18}F -FBAU (1-(2-deoxy-2-fluoro-1- α -D-arabinofuranosyl)-5-bromouracil)(Nimmagadda *et al.*, 2002) et le FMAU (1-(2'-deoxy-2'-fluoro-beta-D-arabinofuranosyl) thymine) (Wang *et al.*, 2002). A la différence de la FLT, ces traceurs sont incorporés à l'ADN et ne mesurent pas uniquement l'activité de la thymidine kinase 1. Ces molécules sont à un stade tout à fait initial de leur évaluation, et les mérites de chacune d'entre elles devront être rigoureusement explorés.

7.3. Les précurseurs de la synthèse membranaire

Les cellules tumorales incorporent activement la choline pour produire la phosphatidylcholine, un constituant membranaire. Dans un premier temps la choline a été marquée par du ^{11}C , sous la forme de [méthyl- ^{11}C]choline (^{11}C -choline, Kosaka *et al.*, 1997). La TEP utilisant ce traceur a montré des résultats encourageants dans la détection des tumeurs cérébrales, pulmonaires, oesophagiennes (Kosaka *et al.*, 1997, 1998; Nishiyama *et al.*, 1999; Hara *et al.*, 2000; Johansson *et al.*, 2000). Son intérêt essentiel vient des deux observations suivantes, qui le distinguent du ^{18}F -FDG : l'activité urinaire est minime, et les tumeurs prostatiques captent avidement la ^{11}C -choline (Inoue *et al.*, 1998a). La technique est donc susceptible d'être appliquée à des patients pour lesquels le ^{18}F -FDG est très peu performant. Néanmoins, la courte période physique reste un sérieux handicap. Récemment la synthèse de la choline marquée par du ^{18}F a été rapportée, ouvrant la perspective à un élargissement de ses applications (DeGrado *et al.*, 2001 ; Price *et al.*, 2002). Si les études *in vitro* et les résultats préliminaires obtenus chez des patients sont encourageants, il n'existe aucune publication rapportant les performances de ce traceur dans une large série clinique. Il convient de signaler également que la région pelvienne doit être étudiée dans les premières minutes qui suivent l'injection du traceur, avant toute accumulation urinaire, et qu'il existe une fixation physiologique significative au niveau des glandes salivaires, du foie et des reins.

7.4. Résumé

Dans ce chapitre nous avons montré que :

1. La sensibilité de la TEP à la F-TYR pour la détection des lésions de CPNPC et de lymphomes est insuffisante pour constituer une alternative au ^{18}F -FDG en routine clinique.
2. La spécificité de la F-TYR semble supérieure à celle du ^{18}F -FDG, mais aucune conclusion ne peut être tirée au plan statistique
3. La fixation physiologique notamment hépatique et pancréatique de la F-TYR, comme celle d'autres acides aminés marqués, limite son intérêt dans la détection des lésions localisées dans ces organes.
4. La captation hétérogène observée dans certains lymphomes est intrigante et reste inexpliquée. La signification biologique de ces résultats et leurs possibles implications pronostiques méritent d'être investiguées.

8. TRACEURS ALTERNATIFS CIBLES

Nous allons envisager dans ce chapitre une approche totalement différente de celle qui sous-tend le développement des traceurs dont nous avons parlé précédemment. Ceux-ci cherchaient le plus large dénominateur commun aux cellules tumorales (pour obtenir une bonne sensibilité) tout en essayant de réduire au maximum les fixations non néoplasiques au sens large, inflammatoires ou autres, dont dépend la spécificité. Ici, il s'agit de cibler un processus métabolique ou biochimique extrêmement précis, de manière à obtenir une sensibilité et spécificité optimales dans l'étude de ce phénomène, qui n'est par ailleurs présent que dans des situations pathologiques très particulières. Nous nous intéresserons à la thérapie génique, mais d'autres exemples incluent le ^{18}F -fluoroestradiol permettant d'obtenir une cartographie des récepteurs oestrogéniques sur les cancers mammaires, les analogues de la somatostatine marqués par des émetteurs de positons, autorisant une dosimétrie précise avant radiothérapie métabolique, ou encore les marqueurs de l'hypoxie.

8.1. La thérapie génique

La thérapie génique consiste à introduire dans un tissu cible un (ou des) gène(s) de manière à déclencher la production d'une (ou de plusieurs) protéine(s) thérapeutique(s). Ce gène est introduit à l'aide d'un vecteur, qui peut être viral (adénovirus, virus adéno-associé ou rétrovirus), un complexe ADN-protéine, ou des liposomes, entre autres. Le vecteur joue un rôle crucial, et remplit plusieurs fonctions. Il constitue l'enveloppe du gène thérapeutique, le transporte à travers la membrane cellulaire jusque dans le noyau, et il induit l'expression du gène avec pour résultat la production de la protéine thérapeutique. De nombreuses approches sont investiguées. Parmi celles-ci, relevons les systèmes enzymes/pro-drogues tels que le système Herpes Simplex Virus thymidine kinase/ganciclovir (HSVtk/GCV) qui introduit un gène codant pour une enzyme activant une pro-droque (« gène suicide »). Une autre possibilité consiste à cibler des voies moléculaires aberrantes au sein des cellules tumorales, par exemple en induisant une hyper-expression du gène p53 natif de manière à induire une apoptose et arrêter la croissance tumorale (Wills *et al.*, 1994). Il est encore possible d'introduire dans la lésion des protéines stimulant la réponse immunitaire vis-à-vis des cellules tumorales (« immunothérapie génique ») (Gutzmer et Guerry, 1998).

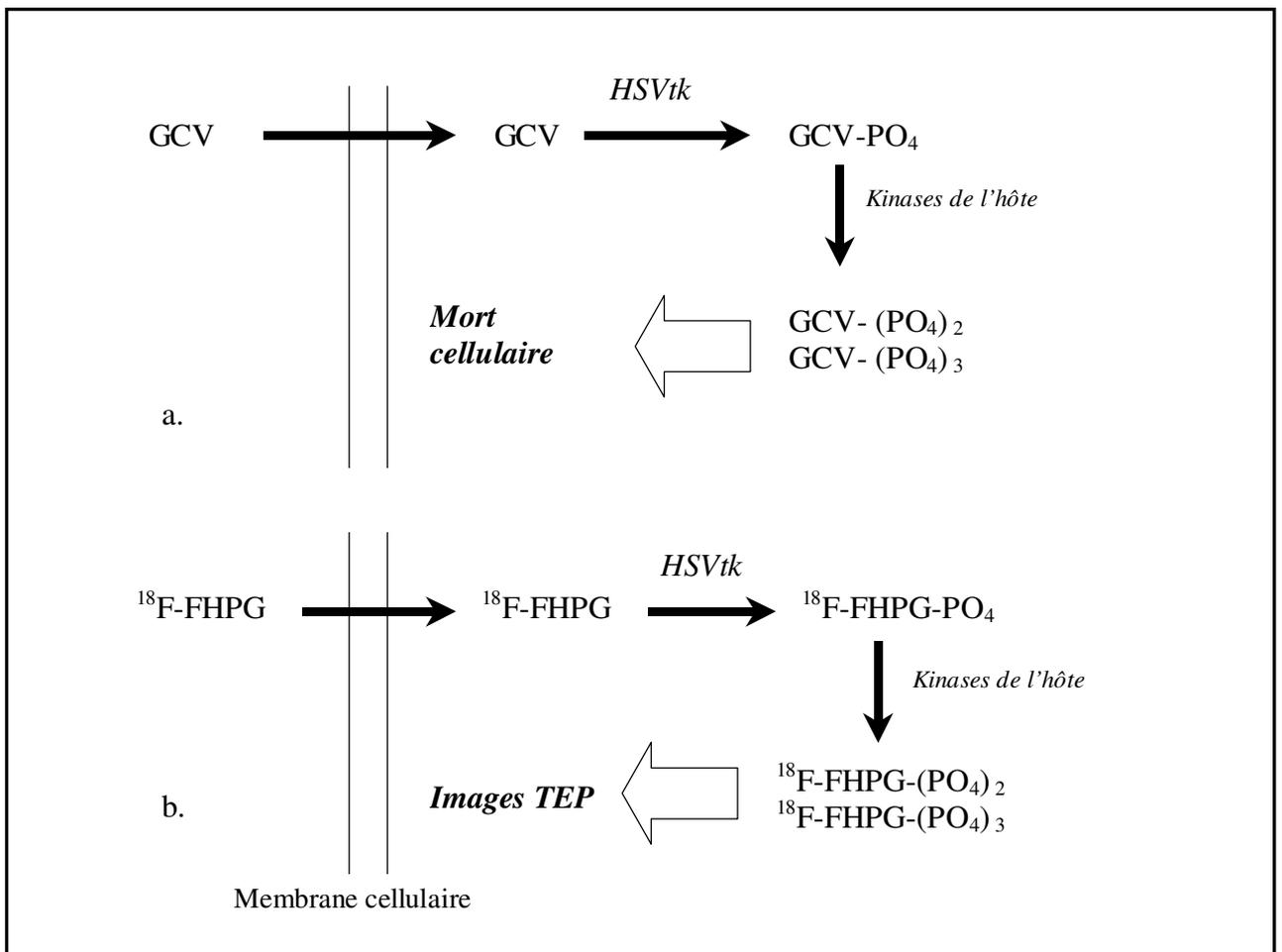
Nous avons porté notre intérêt sur le système HSVtk/GCV parce que d'une part il a été largement investigué par de nombreux centres et d'autre part il constitue un modèle se prêtant bien aux techniques de médecine nucléaire. Le ganciclovir, un nucléoside acyclique, est une pro-drogue, inactive en tant que telle. Elle n'est pas (ou peu) un substrat pour les thymidine kinases des mammifères, mais bien pour les kinases virales, notamment celle du virus de l'herpès simplex. Elle est phosphorylée une première fois par cette enzyme, puis par les kinases cellulaires en formes bi- et triphosphates qui bloquent la synthèse de l'ADN (Matthews et Boehme, 1988). Ces propriétés peuvent être exploitées dans un but tumoricide (Ram *et al.*, 1997). Le gène HSVtk est alors introduit dans la tumeur à l'aide d'un virus recombinant. Seules les cellules infectées vont posséder le gène et exprimer l'enzyme. Ces cellules sont ainsi rendues sensibles à l'administration systémique de ganciclovir, par leur capacité nouvellement acquise de phosphoryler la molécule. Par conséquent, seules ces cellules vont être détruites par le traitement. Le phénomène est amplifié par les communications intercellulaires (« gap junctions »), qui permettent au GCV phosphorylé de pénétrer dans des cellules tumorales adjacentes. C'est ainsi que des cellules non infectées mais situées dans le voisinage immédiat de cellules qui le sont, peuvent être tuées (« effet bystander ») (Yang *et al.*, 1998). Cette approche thérapeutique a d'abord été validée sur des modèles animaux (Moolten et Wells, 1990; Moolten *et al.*, 1990), et des études cliniques de phase I ont montré des résultats encourageants chez l'homme (Alavi et Eck, 1998; Sterman *et al.*, 1998).

On le voit, ce modèle présente certaines similitudes avec celui du ^{18}F -FDG, en ce sens que dans les deux cas, il existe une accumulation intracellulaire du substrat phosphorylé. Par conséquent, si un substrat pour la HSVtk, radiomarqué, est administré par voie systémique, il peut être postulé que l'accumulation du traceur sera le reflet de la présence et de l'activité de l'HSVtk au sein de l'organisme étudié. En dernière analyse, les images obtenues constitueront une cartographie de la présence du gène thérapeutique (figure 8.1.).

Avant d'envisager les divers traceurs proposés dans cette optique, il est utile de se pencher sur l'intérêt même de développer ces méthodes d'imagerie. En thérapie génique du cancer, un des obstacles majeurs consiste à délivrer le gène thérapeutique de manière à obtenir une expression significative de la protéine et sa distribution dans l'ensemble de la tumeur. Les méthodes disponibles à l'heure actuelle pour évaluer ce phénomène présentent plusieurs limitations. Chez l'homme, des biopsies du tissu cible peuvent être obtenues, à des temps déterminés. L'information ainsi obtenue est partielle et ne donne pas une vision d'ensemble du tissu cible, elle est sujette aux erreurs d'échantillonnage et source de désagréments, voire

de risques, pour le patient. De plus l'évolution dans le temps de l'expression du gène reste difficile à mesurer par cette méthode. Enfin, un dernier aspect important est de vérifier que le gène thérapeutique reste confiné au tissu cible et ne se distribue dans d'autres organes (Sangro *et al.*, 2002). Le développement d'une méthode non invasive permettant d'étudier de façon reproductible et à de multiples reprises la biodistribution d'un gène thérapeutique dans l'ensemble de l'organisme apparaît dès lors d'un grand intérêt.

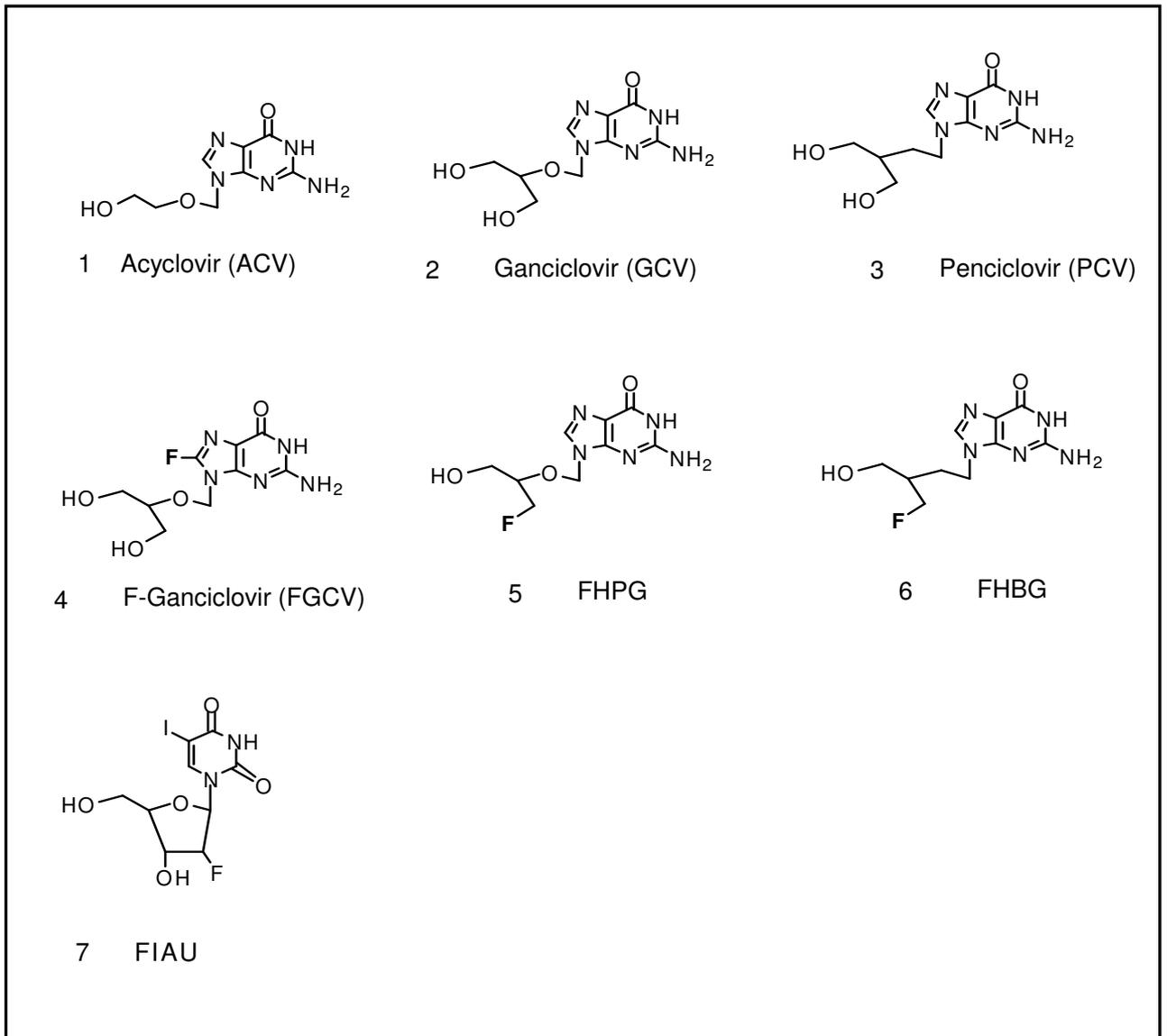
Figure 8.1 : Le GCV et les traceurs (ici le ^{18}F -FHPG) pénètrent dans la cellule par diffusion passive, avec participation d'autres mécanismes variables suivant le tissu. Leur accumulation intracellulaire dépend de la présence d'une enzyme exogène, l'*HSVtk*. (d'après Hustinx *et al.*, 1999d).



8.2. Les traceurs du système HSVtk/GCV

Les différentes molécules disponibles actuellement sont représentées dans la figure 8.2.

Figure 8.2. : Structure chimique de divers substrats de la HSVtk (Hustinx *et al.*, 1999d).

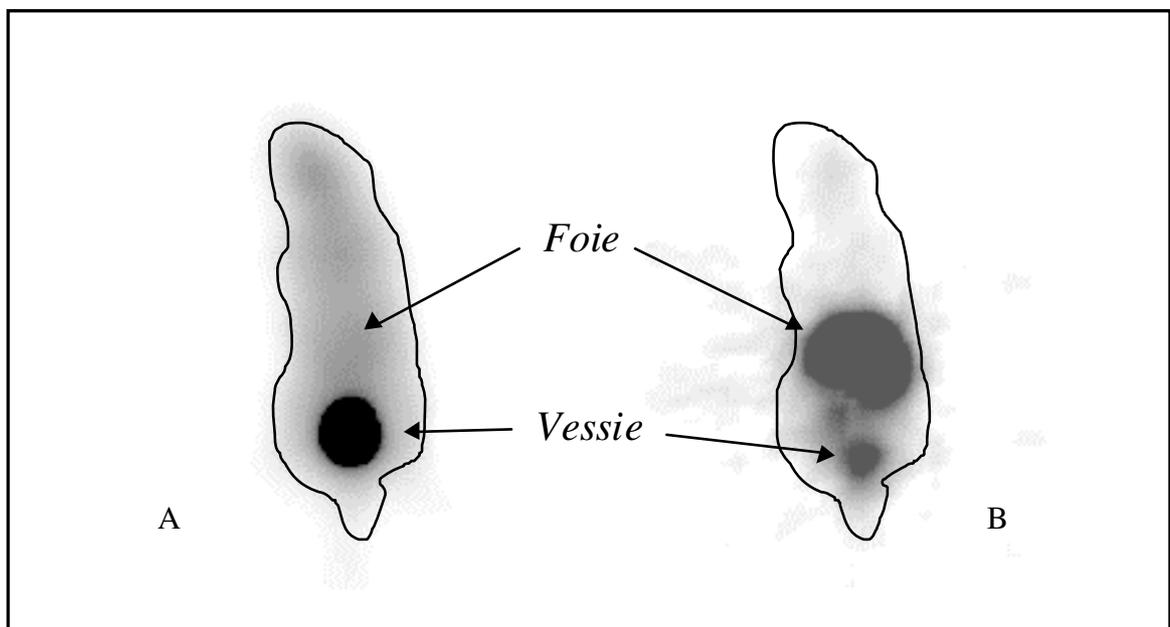


Nous avons participé à la validation préclinique de la 9-[(3-[¹⁸F]-fluoro-1-hydroxy-2-propoxy)méthyl]guanine (¹⁸F-FHPG) (Hustinx *et al.*, 2001) dont la synthèse avait été mise au point notamment par les radiochimistes du Centre de Recherche du Cyclotron de Liège (Monclus *et al.*, 1995; Alauddin *et al.*, 1996; Monclus *et al.*, 1997). Préalablement, Haberkorn *et al.* ont montré sur diverses lignées tumorales *in vitro*, une captation accrue du GCV tritié dans les cellules transfectées uniquement (Haberkorn *et al.*, 1997, 1998b). Cette captation est bien associée à la phosphorylation du traceur, qui augmente avec le temps. Dans les cellules natives, seule la forme non phosphorylée du traceur est retrouvée, en faible quantité. En outre, l'importance de la captation est fortement corrélée au pourcentage de cellules exprimant le gène.

Nous avons dans un premier temps confirmé les résultats de Monclus *et al.* (Monclus *et al.*, 1997) obtenus *in vitro*. Étudiant deux lignées cellulaires (II-45, mésothéliome de rat ; et 9L gliome de rat), nous avons montré que seules les cultures préalablement incubées avec un adénovirus recombinant (Ad.HSV tk) retiennent le traceur, avec un rapport d'activité HSV tk + / HSV tk - de 4,5 pour les cellules II-45 et de 27 pour les cellules 9L, toutes deux après trois heures d'incubation dans un milieu contenant le ¹⁸F-FHPG. Nous avons ensuite administré Ad. HSV tk par voie intraveineuse à des souris immunodéficientes (SCID) et 48 heures plus tard le traceur. Compte tenu du tropisme du virus pour le foie, cet organe exprime de larges quantités d'HSV tk et accumule fortement le traceur, à la différence de la situation observée chez les animaux ayant reçu une solution de liquide physiologique ou un vecteur contrôle (Ad.Bgl2) (figure 8.3). Ces conditions expérimentales sont cependant assez éloignées de celles que l'on peut envisager en thérapeutique. En effet, les souris transfectées par voie systémique possèdent de très larges quantités d'enzyme, distribué de manière homogène dans l'ensemble du foie. Au niveau d'une tumeur cible, la distribution est très hétérogène et quantitativement moins importante. Nous avons donc poursuivi en implantant des tumeurs sous cutanées chez des souris SCID (cellules U87, gliome humain). Certaines tumeurs ont ensuite été transfectées avec Ad.HSV tk ou Ad.Bgl2, ou ont reçu du sérum physiologique. A nouveau, seules les tumeurs HSV tk positives accumulent le traceur : le rapport tumeur/muscle est en moyenne de 5,5, pour 0,8 dans les tumeurs négatives pour HSV tk . En valeur absolue, la captation est de 3,4 % DI/g dans les premières et 0,6 % dans les secondes. En outre, on observe également une captation hépatique accrue dans les souris ayant reçu Ad.HSV tk . Enfin, nous avons également implanté des tumeurs II-45 à des rats, une tumeur dans chaque flanc. Seule la tumeur ayant été injectée avec HSV tk est visible sur les images TEP obtenues

150 minutes après administration de ^{18}F -FHPG (figure 8.4). Dans tous les cas, la présence de l'enzyme dans les divers tissus a été mesurée par immunohistochimie (figure 8.5).

Figure 8.3 : distribution du ^{18}F -FHPG chez deux souris, contrôle (A) ou préalablement transfectée par voie intraveineuse (B). La captation dans le foie était en moyenne de $15,6 \pm 4,2$ %ID/g dans les animaux HSVtk+ (n=4), de $0,076 \pm (0,11 ; 0,004, n=2)$ dans les animaux ayant reçu un vecteur contrôle et de $0,045 (0,0046 ; 0,043, n=2)$ chez les animaux ayant reçu du LP. Il n'y avait pas de différence significative dans la captation des autres organes. Les images TEP étaient obtenues 2 heures après l'injection du traceur.



Hospers *et al.* ont, avec le même traceur et également dans un modèle animal, obtenu des rapports d'activité tumeur HSVtk+/tumeur HSVtk- supérieurs à ceux que nous observons : 12 lorsque le rapport est mesuré sur les images TEP, 15 lorsqu'il est obtenu par mesure de la radioactivité par les tumeurs réséquées et placées dans un compteur à puits (Hospers *et al.*, 2000). Néanmoins le modèle utilisé par ces auteurs est plus favorable à l'imagerie, et plus éloigné d'une éventuelle situation clinique. En effet les tumeurs ont été transfectées *in vitro* à l'aide d'un rétrovirus recombinant, préalablement à leur implantation chez l'animal, de telle sorte qu'elles expriment le gène de façon stable. Dans notre travail, la transfection était réalisée *in vivo*, par injection directe de l'adénovirus recombinant dans les lésions tumorales, avec pour résultat une expression variable et hétérogène dans la tumeur (figure 8.5).

Figure 8.4 : Coupes coronales d'un rat portant deux tumeurs. La tumeur transfectée avec Ad.HSVtk est clairement visible (flèche), la tumeur contrôle n'est pas visualisée (tête de flèche). On note également une fixation hépatique (flèche courbée) et une activité urinaire au niveau de la vessie (flèche large).

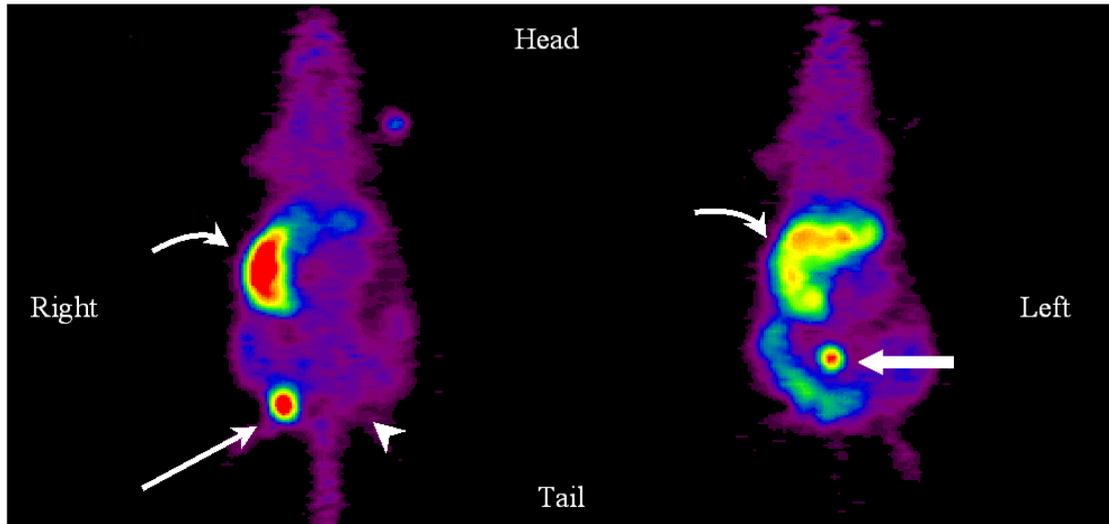
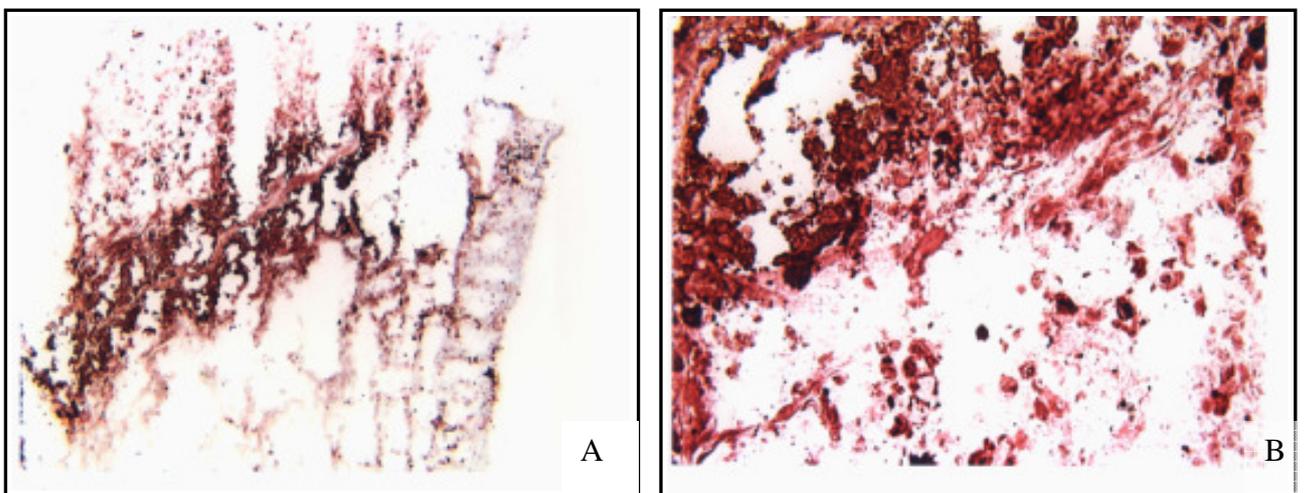


Figure 8.5 : Immunomarquage d'une tumeur transfectée par injection intratumorale d'Ad.HSVtk (grossissements X4 : A et X10 : B). La distribution est très hétérogène, particulièrement intense dans les régions proches d'un des sites d'injection.



La présence d'une fixation accrue dans le foie des animaux ayant reçu le vecteur par voie intratumorale est une observation intéressante. En effet, elle suggère un passage du virus dans la circulation générale, et concorde avec les altérations biologiques des test hépatiques relevées lors d'essais cliniques de phase I chez patients souffrant de glioblastome ou de mésothéliome et traités par le système HSVtk/GCV (Stephen L. Eck et Daniel H. Serman, communication personnelle). Globalement, nos résultats démontrent largement la faisabilité de la détection de la transfection tumorale *in vivo*, de façon spécifique et non invasive.

Comme mentionné plus haut, d'autres traceurs ont été évalués dans cette optique. Dès 1998, Gambhir *et al.* ont montré la présence d'HSVtk dans le foie de souris préalablement injectée par voie IV avec le virus recombinant, en utilisant le ^{18}F -FGCV (à la différence du ^{18}F -FHPG, l'atome de ^{18}F est inséré en position 8 de l'anneau acycloguanosine, voir figure 7.1(Gambhir *et al.*, 1998a). Ils ont également établi que l'intensité de la captation hépatique est directement proportionnelle aux niveaux d'HSVtk (mRNA et enzyme) (Gambhir *et al.*, 1999). Néanmoins le ^{18}F -FGCV est peu attrayant sur le plan de la chimie, avec un rendement et une activité spécifique faibles (Barrio *et al.*, 1997).

Le penciclovir est un dérivé aux propriétés pharmaceutiques plus favorables que le ganciclovir et l'acyclovir (Smee *et al.*, 1985; Vere Hodge *et al.*, 1989): le taux de phosphorylation par les kinase virale puis endogène, la stabilité intracellulaire de la forme triphosphate et l'inhibition de l'ADN polymérase sont tous nettement supérieurs avec le PCV qu'avec l'ACV ou le GCV. Comme pour ce dernier, le marquage peut être réalisé sur l'anneau (^{18}F -FPCV : (8-[^{18}F]-fluoropenciclovir) (Namavari *et al.*, 2000) ou sur la chaîne latérale (^{18}F -FHBG : 9-[(4-[^{18}F]-fluoro-3-hydroxyméthylbutyl)guanine) (Alauddin et Conti, 1998). Comparé au ^{18}F -FGCV, le ^{18}F -FPCV présente une accumulation hépatique plus importante pour une même dose virale administrée par voie intraveineuse. De même, pour un niveau d'expression d'HSVtk identique, la captation tumorale, chez la souris, est plus importante (Iyer *et al.*, 2001). Les études précliniques avec le ^{18}F -FHBG ont montré un ratio d'activité tumeur HSVtk+/tissu sain variant de 2 à 25 deux heures après l'injection (Alauddin *et al.*, 2001). Les études de biodistribution et de dosimétrie ont été réalisées chez l'homme (Yaghoubi *et al.*, 2001). Elles montrent une clairance plasmatique rapide, une bonne stabilité du composé et des doses absorbées largement acceptables. On observe cependant une activité hépatique, digestive et urinaire relativement importante, susceptible de rendre difficile l'interprétation de l'examen.

Le 2'-fluoro-5-iodo-1-β-D-arabinofuranosyl-5-iodo-uracil (FIAU) est autre substrat pour l'HSVtk dont la variante radiomarquée (d'abord à l'¹³¹I puis à l'¹²⁴I) a été développée et largement investiguée par l'équipe du Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Dans de multiples expériences ces auteurs ont démontré que le FIAU est un meilleur substrat pour l'HSVtk que le GCV tritié (Tjuvajev *et al.*, 1995), et que les tumeurs transfectées sont clairement visibles sur les images TEP (en fait il s'agissait de la première démonstration de la faisabilité de l'imagerie TEP dans cette optique) (Tjuvajev *et al.*, 1996,1998). En outre, ils ont montré une relation significative entre l'importance de la captation et le niveau d'expression du transgène (Tjuvajev *et al.*, 1999). Des études comparatives récentes, *in vitro* et sur des modèles murins, ont montré plusieurs avantages significatifs du ¹²⁴I-FIAU sur le ¹⁸F-FHBG et le ¹⁸F-FHPG (Brust *et al.*, 2001; Tjuvajev *et al.*, 2002). La cinétique de la captation par les tumeurs transfectées est plus favorable, avec un plateau atteint dans les deux heures suivant l'injection, la captation du tissu cible est dans l'absolu plus importante, et l'activité digestive est concentrée au niveau gastrique. Néanmoins, il existe certaines limitations à l'utilisation du ¹²⁴I-FIAU, essentiellement liées aux propriétés de l'isotope. En effet, les caractéristiques physiques de l'¹²⁴I sont peu favorables à l'imagerie TEP quantitative (Pentlow *et al.*, 1996). Peu de cyclotrons sont capables de produire cet isotope, et il existe une déhalogénéation du traceur *in vivo*, entraînant la fixation de l'¹²⁴I libre au niveau thyroïdien et gastrique. Un développement intéressant serait de combiner les qualités de substrat des dérivés uraciles (FIAU ou autres) avec les avantages physiques du ¹⁸F.

Une question importante, qui reste actuellement sans réponse, est celle de la relation entre sensibilité de l'imagerie et le seuil thérapeutique. En d'autres termes, la technique peut-elle déceler, et éventuellement quantifier, des niveaux d'expression du gène thérapeutique tels que susceptibles d'être utilisés pour des traitements. Dans nos expériences avec les rats, la tumeur ayant reçu 2x10⁹ pfu d'Ad.HSVtk est visualisée, mais pas celle qui a reçu 2x10⁸ pfu. Dans les essais cliniques de phase I réalisés à l'Université de Pennsylvanie, les gliomes et les mésothéliomes recevaient 10¹¹ ou 10¹² pfu par dose. Jacobs *et al.* ont montré *in vitro* que le taux de captation du ¹²⁴I-FIAU est directement proportionnel non seulement au niveau d'expression d'HSVtk, mais également au nombre de particules virales produites dans la population cellulaire tumorale (Jacobs *et al.*, 2001). En d'autres termes la distribution spatiale et temporelle du traceur reflète fidèlement la propagation virale tumorale. D'autres études systématiques sont cependant nécessaires pour répondre pleinement à cette question.

8.3. Le gène rapporteur

Dans les travaux évoqués jusqu'à présent dans ce chapitre, le traceur sert à détecter l'expression du gène thérapeutique, en l'occurrence HSVtk. Par conséquent, suivant cette approche, seuls les protocoles thérapeutiques utilisant ce système sont susceptibles de bénéficier de l'imagerie. Néanmoins, les applications de la TEP peuvent être étendues par l'introduction du concept de gène rapporteur (Ray *et al.*, 2001). Il s'agit ici de cloner la partie régulatrice d'un gène (promoteur par exemple) et de l'utiliser pour induire la transcription du gène rapporteur. Si le gène rapporteur, dirigé par un promoteur d'un gène endogène préalablement choisi, est inséré dans le tissu cible, l'accumulation du traceur correspondra à l'activité du gène rapporteur, elle-même induite par le promoteur et sera donc le reflet indirect de l'activité du gène endogène. Pour autant que le promoteur soit séquencé, on peut ainsi, à l'aide d'un seul système, par exemple HSVtk et traceurs correspondants, évaluer l'expression de n'importe quel gène endogène. Suivant le même principe, lorsque l'expression du gène rapporteur est dirigée par le promoteur d'un gène thérapeutique, l'accumulation du traceur mesurera, indirectement, l'activité du gène thérapeutique. La faisabilité des deux procédés est d'ores et déjà démontrée. Le groupe de UCLA a étudié des souris transgéniques, dans lesquelles l'expression du gène HSVtk est dirigée par le promoteur de l'albumine (Green *et al.*, 2002, Herschman *et al.*, 2000). L'expression du gène de l'albumine peut être modulé par l'alimentation des animaux. Un régime dépourvu de protéines entraîne une suppression de l'expression du gène de l'albumine. Les auteurs ont montré que l'accumulation hépatique de ^{18}F -FHBG est modulée par la modification des conditions diététiques dans lesquelles sont placés les animaux. La restauration d'une diète riche en protéine entraîne une augmentation de la fixation hépatique, qui diminue lorsque le régime est à nouveau modifié. Les mesures sont reproductibles et peuvent être répétées dans le temps. En fait une bonne reproductibilité est obtenue à 4 mois d'intervalle, et la captation du traceur est fortement corrélée au niveau de mRNA de l'albumine normalisé pour le niveau du mRNA de la glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase.

Le même groupe a administré deux vecteurs comprenant deux gènes rapporteurs différents, d'une part HSV1-sr39tk, un gène mutant de l'herpes simplex ayant une activité accrue sur les substrats tels que le GCV (Gambhir *et al.*, 2000) et d'autre part le gène codant pour le récepteur D2 de la dopamine (D₂R) (Yaghoubi *et al.*, 2001). Ce dernier système avait été préalablement validé, et consiste à visualiser les tissus possédant le récepteur à l'aide de la 3-(2-[^{18}F]fluoroéthyl)spipéronone (^{18}F -FESP) (MacLaren *et al.*, 1999). Les deux gènes rapporteurs

sont dirigés par le même promoteur, celui du cytomégalo virus. Deux types d'adénovirus recombinant, identiques hormis le gène rapporteur qu'ils contiennent, sont donc co-administrés, soit en intraveineux (avec pour tissu cible le foie) soit en intratumoral. Les résultats obtenus sont assez impressionnants : il existe une excellente corrélation entre la captation de ^{18}F -FESP et celle de ^{18}F -FHBG. L'activité de la thymidine kinase est également bien corrélée à la fixation de la spirénone sur les récepteurs D2 de la dopamine. Les mesures sont également reproductibles et peuvent être répétées dans le temps. Ces résultats indiquent que la TEP à la ^{18}F -FESP peut évaluer la présence du gène HSV1-sr39tk lorsque les deux vecteurs ont été co-administrés et que l'expression des deux gènes dépend du même promoteur. Si un des deux gènes est remplacé par un gène thérapeutique, l'on peut obtenir une représentation du même phénomène, c'est à dire étudier de façon non invasive et quantitative, la biodistribution et de l'activité d'un gène thérapeutique, à l'aide d'un gène rapporteur. Une autre approche consiste à administrer non pas deux vecteurs mais un seul vecteur bicistronique contenant à la fois le gène rapporteur et un second gène. Dans ce modèle, les deux gènes sont séparés par une séquence IRES (internal ribosomal entry site) et commandés par un même promoteur. L'activation du promoteur va entraîner la transcription d'un seul mRNA, contenant les séquences pour les deux protéines, qui seront toutes deux produites en raison de la présence de la séquence IRES. Cette approche a été validée en utilisant un vecteur bicistronique contenant les deux gènes rapporteurs mentionnés plus hauts, HSV1-sr39tk et D₂R (Yu *et al.*, 2000). Les auteurs ont montré que chez des souris portant des tumeurs transfectées de façon stable par ce vecteur (ici un plasmide), l'expression du premier gène, mesuré à l'aide de la TEP au ^{18}F -PCV prédit l'expression du second gène, mesuré par la captation de la ^{18}F -FESP. La même approche a été validée avec le ^{124}I -FIAU et un gène rapporteur (HSVtk) témoin de la présence d'un gène cible (Jacobs *et al.*, 2001). Dans ce cas-ci, le gène cible est simplement *LacZ* pour démontrer la faisabilité du concept. L'expérimentation a été poussée plus loin, en utilisant un promoteur inductible. Le vecteur bicistronique contient toujours les deux gènes mentionnés plus haut, mais leur expression est dirigée par un promoteur lui-même activé de façon dose dépendante par l'administration systémique de tétracyclines (Sun *et al.*, 2001b). A nouveau les captations des deux traceurs dans les tissus cibles sont corrélées entre elles, et corrélées à la dose de doxycycline reçue par l'animal, avec une fixation minimale en l'absence de l'antibiotique.

8.4. Résumé

Dans ce chapitre nous avons montré que :

1. L'accumulation intracellulaire, *in vitro* et *in vivo*, du ^{18}F -FHPG est directement liée à la présence et à l'expression du gène *HSVtk*.
2. La TEP utilisant le ^{18}F -FHPG permet, dans des modèles murins, de visualiser sélectivement les tumeurs transfectées *in vivo* et exprimant *de novo* le gène *HSVtk*.
3. Il existe un seuil en deçà duquel l'amplitude de la transfection ne permet pas sa détection par TEP.

9. DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES

La TEP au ^{18}F -FDG est maintenant partie intégrante de la mise au point d'un nombre croissant de pathologies néoplasiques, dans des situations cliniques très diverses. Les performances diagnostiques sont bien connues pour la plupart des cancers. A l'heure actuelle, les efforts se portent vers une intégration de la technique dans des algorithmes décisionnels qui doivent être mûrement réfléchis, prenant en compte notamment, mais pas exclusivement, l'aspect macro-économique. Les accomplissements de la TEP au ^{18}F -FDG sont vastes, même s'ils ne sont démontrés de façon tout à fait irréfutable que dans un nombre de situations cliniques qui reste assez limité. On pressent que l'arrivée des tomographes intégrés TEP/TDM va encore modifier la situation, et la manière de travailler des deux spécialités concernées.

De façon quelque peu paradoxale, il persiste de larges zones d'ombre sur nos connaissances des mécanismes de base de la distribution du traceur, et surtout des relations entre cette distribution et les caractéristiques biologiques des tumeurs prises individuellement. Dans la mesure où les études cliniques, nombreuses, justifient les indications de la technique, ces lacunes ne constituent pas un obstacle significatif. Néanmoins, elles indiquent que nous n'avons encore pris la pleine mesure des informations qui peuvent être délivrées par la TEP au ^{18}F -FDG concernant la caractérisation des lésions explorées.

Les études sur les mécanismes de la captation, de même que les études cliniques, établissent en tout cas le caractère non spécifique du traceur. Nul doute qu'une amélioration de la spécificité, sans perte de sensibilité, constituerait un progrès essentiel pour la technique. Nous avons vu que la quantification de la captation, quelle que soit la méthode utilisée, ne parvient pas à atteindre ce but. L'intérêt même de la quantification, réalisée dans un but diagnostique, reste débattu, même si, concrètement, la plupart des spécialistes et des utilisateurs de base s'accordent à lui attribuer une valeur au mieux marginale.

L'étude de la cinétique de la captation du ^{18}F -FDG peut certainement être mise à profit. Les données de notre observation *princeps*, montrant une cinétique différente dans les lésions tumorales et inflammatoires permettant de les différencier, sont confirmées par d'autres groupes, dans des études de plus en plus nombreuses. Les importants écart-types observés posent cependant la question de l'application clinique de la méthode. Une décision

individuelle sur la seule base de ce paramètre reste aléatoire. Une augmentation de la captation au cours du temps ne signe pas de façon formelle la malignité de la lésion étudiée, même si elle en renforce considérablement la probabilité. Au plan statistique, on observe bel et bien une amélioration de la spécificité du test. La question est maintenant d'évaluer si ce gain mérite la généralisation du principe, ou son application dans une population ciblée. Les protocoles devront également être optimisés. A cet égard, les progrès technologiques, singulièrement le raccourcissement des durées d'acquisition, devraient faciliter l'utilisation clinique de cette méthode. Les études devront montrer également si la cinétique est similaire dans tous les modèles d'inflammation, d'infection, ou de cicatrisation. La réponse est vraisemblablement négative, ces différents processus impliquant des populations cellulaires différentes (macrophages, neutrophiles, lymphocytes, etc.) dans des états d'activation différents. Il conviendra alors de déterminer quelles sont les pathologies bénignes (sarcoïdose, remaniements post irradiation, etc.) susceptibles d'être distinguées des pathologies malignes. Ce dernier versant devra également être investigué : toutes les tumeurs présentent-elles une cinétique comparable ? Actuellement nous connaissons la réponse pour les cancers pulmonaires non à petites cellules, les cancers mammaires, les épithéliomas épidermoïdes ORL et les sarcomes des tissus mous.

En dépit de ses limitations intrinsèques, le ^{18}F -FDG devrait rester le traceur largement dominant en TEP oncologique dans les prochaines années. Néanmoins, la quête de traceurs alternatifs paraît bien s'accélérer. De multiples voies sont explorées, parmi lesquelles l'approche consistant à étudier le métabolisme protéique pour augmenter la spécificité a pris un second souffle suite au développement de plusieurs analogues marqués au ^{18}F . Si le gain en spécificité paraît bien significatif, le contraste tumeur/bruit de fond et donc la sensibilité semble être le point faible de ces traceurs. Les données disponibles restent à ce jour limitées. Peu d'études ont été réalisées chez l'homme, et hormis notre travail avec la F-TYR, seuls Inoue *et al.* ont envisagé avec la FMT des cancers communs tels que le CPNPC, mais le nombre de cas rapportés reste réduit. Nos résultats indiquent que la F-TYR n'est pas suffisamment sensible pour être proposée dans un but diagnostique ou de bilan d'extension. Ils montrent également que les observations faites dans les gliomes chez l'homme ou dans des modèles animaux ne sont pas automatiquement transposables aux autres tumeurs humaines. La F-TYR, et tous les traceurs envisagés, présentent un degré de fixation physiologique important dans certains organes (pancréas, foie ou système urinaire) pouvant encore limiter la détectabilité de lésions voisines. Il est cependant prématuré de ranger ce traceur parmi les

rebut de la radiopharmacie. Les résultats obtenus dans les lymphomes, décevants en termes diagnostiques, n'en restent pas moins intrigants. Nous sommes actuellement occupés à déterminer, en collaboration avec le service d'hématologie-oncologie médicale, si le pattern de fixation ^{18}F -FDG/F-TYR peut receler une valeur pronostique et constituer un facteur prédictif indépendant de l'évolution de la maladie.

Nos travaux indiquent donc que la F-TYR peut être exclue de la liste des substituts potentiels au ^{18}F -FDG, dans l'évaluation diagnostique et le bilan d'extension. En outre, aucun autre analogue des acides aminés disponible actuellement n'offre une combinaison sensibilité-spécificité supérieure ou même comparable à celle du ^{18}F -FDG. Cependant, cette voie de recherche mérite certainement d'être poursuivie. Nous sommes sur le point d'entamer une étude prospective, supportée par un fonds de recherche clinique du CHU, et avec le service de pneumologie, pour évaluer la faisabilité et les performances diagnostiques de la 6-FDOPA dans le diagnostic et le bilan d'extension des CPNPC. Enfin, la valeur pronostique et le potentiel de ces traceurs pour évaluer la réponse au traitement sont également des champs d'application qui méritent largement d'être investigués.

Parmi les paramètres caractérisant la cellule néoplasique, la prolifération fait l'objet d'une grande attention. La ^{18}F -FLT constitue un outil prometteur pour évaluer ce phénomène. La ^{18}F -FLT doit à notre sens être vue comme un complément, et non un substitut au ^{18}F -FDG. La prolifération n'est pas l'apanage des cellules néoplasiques. La spécificité de la TEP à la ^{18}F -FLT reste inconnue, mais elle ne sera qu'au mieux suboptimale. L'indication majeure du traceur devrait être l'évaluation précoce de la réponse au traitement, radiothérapie et chimiothérapie. En dépit de certains résultats préliminaires encourageants, la fixation du ^{18}F -FDG est influencée par de trop nombreux facteurs confondants. Dans les heures suivant une irradiation, la captation du ^{18}F -FDG augmente fortement, pour diminuer ensuite en fonction de l'évolution nécrotique (Furuta *et al.*, 1997; Hautzel et Muller-Gartner, 1997). Des études chez l'animal montrent que la thymidine suit de façon plus précoce la réponse à la radiothérapie (Kubota *et al.*, 1991). Sur cultures cellulaires tumorales exprimant le gène *HSVtk* et mises en milieu contenant des concentrations toxiques de GCV, on observe après 48 heures un découplage entre transport (augmenté) et phosphorylation (diminuée) du ^{18}F -FDG, se traduisant, lorsque les tumeurs sont implantées chez l'animal, par une augmentation nette de la captation mesurée par le SUV (Haberkorn *et al.*, 1997). Après 4 jours, le SUV revient à son niveau initial. Ces observations sont considérées comme résultant du stress cellulaire. La

synthèse de l'ADN, mesurée par l'incorporation de la thymidine tritiée montre une forte diminution 4 jours après le traitement (Haberhorn *et al.*, 1998a). Nous nous proposons donc d'étudier de façon prospective la ^{18}F -FLT dans l'évaluation précoce de la réponse au traitement des cancers mammaires localement avancés et des lymphomes de haut grade, projet supporté par le FNRS.

Par ailleurs, le mariage de la biologie moléculaire et de la médecine nucléaire, tel qu'illustré par les applications à la thérapie génique, ouvre des perspectives considérables. Il existe plusieurs traceurs, validés sur des modèles animaux, permettant de visualiser la distribution d'un gène thérapeutique, en l'occurrence HSVtk. Pour certains d'entre eux, les études de biodistribution et de toxicité ont été réalisées chez l'homme, avec des résultats autorisant un éventuel usage clinique. Il existe également divers modèles validant le concept de gène rapporteur, qui permet la détection d'un gène cible co-exprimé. Les obstacles restent cependant nombreux. Les premiers et vraisemblablement les plus importants, sont liés aux aléas de la thérapie génique. Les résultats concrets ne sont pas tout à fait à la mesure des espoirs soulevés dans les années nonante, même si des succès notables ont été rapportés dans le cadre de maladies génétiques (Cavazzana-Calvo *et al.*, 2000; Kay *et al.*, 2000). En outre, les risques ne sont pas absents. Peu après notre départ de l'Université de Philadelphie, l'ensemble du programme de thérapie génique a été stoppé suite au décès d'un jeune patient (Marshall, 1999). Néanmoins et avant même d'envisager toute application chez l'homme, les techniques décrites plus haut sont susceptibles d'aider les chercheurs dans l'élaboration de leurs protocoles expérimentaux et dans l'évaluation de leurs résultats.

La TEP appliquée à la thérapie génique illustre en outre le concept de résolution moléculaire. Si la résolution spatiale de la technique reste en clinique de l'ordre du demi-centimètre, et dans les tomographes animaux de l'ordre de 2 mm, la résolution effective est sans commune mesure. En effet, dans le modèle HSVtk/substrat radiomarqué, le tissu cible n'est visualisé que dans le cas où il exprime le gène cible. Hormis les voies d'excrétion du traceur, la spécificité du traceur est donc totale. La sensibilité de la détection reste une question ouverte, mais il convient d'appréhender pleinement que la sensibilité dont il est question ici est une sensibilité totalement différente de celle qui est considérée en imagerie diagnostique courante. On souhaite ici réaliser le lien entre l'accumulation du traceur (substrat pour la HSVtk) et un effet biologique très précis (présence et niveau d'expression du gène cible). Il importe de déterminer la relation existant entre le seuil de détection c'est à dire le niveau d'expression du gène, rapporteur ou thérapeutique suivant le système envisagé, permettant un taux

phosphorylation tel que la lésion devienne détectable et le seuil thérapeutique, correspondant au niveau d'expression du gène thérapeutique entraînant l'effet biologique souhaité. Cet aspect de notre discipline est au stade des balbutiements, mais elle illustre pleinement ce que va inmanquablement devenir une fraction de plus en plus importante de notre activité, à savoir l'étude non invasive et quantitative de phénomènes biologiques, à l'échelle moléculaire.

La médecine nucléaire était définie initialement comme une exploration fonctionnelle, devenue fonctionnelle *et* métabolique ; elle évolue donc maintenant, très rapidement, en imagerie moléculaire.

BIBLIOGRAPHIE

- Acland, K. M., Healy, C., Calonje, E., O'Doherty, M., Nunan, T., Page, C., Higgins, E., and Russell-Jones, R. Comparison of positron emission tomography scanning and sentinel node biopsy in the detection of micrometastases of primary cutaneous malignant melanoma. (2001). *J Clin Oncol* **19**, 2674-8.
- Adams, S., Baum, R., Rink, T., Schumm-Drager, P. M., Usadel, K. H., and Hor, G. Limited value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the imaging of neuroendocrine tumours. (1998a). *Eur J Nucl Med* **25**, 79-83.
- Adams, S., Baum, R. P., Stuckensen, T., Bitter, K., and Hor, G. Prospective comparison of 18F-FDG PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer. (1998b). *Eur J Nucl Med* **25**, 1255-60.
- Aerts, J., Plenevaux, A., Lemaire, C., Brihaye, C., and Luxen, A. Metabolism of no-carrier-added 2-[18F]fluoro-L-tyrosine in free moving rats. (1997). *J. Labelled Compd. Radiopharm* **40**, 145-147.
- Ahmed, N., Kansara, M., and Berridge, M. V. Acute regulation of glucose transport in a monocyte-macrophage cell line: Glut-3 affinity for glucose is enhanced during the respiratory burst. (1997). *Biochem J* **327**, 369-75.
- Alauddin, M. M., Conti, P. S., Mazza, S. M., Hamzeh, F. M., and Lever, J. R. 9-[(3-[18F]-fluoro-1-hydroxy-2-propoxy)methyl]guanine ([18F]-FHPG): a potential imaging agent of viral infection and gene therapy using PET. (1996). *Nucl Med Biol* **23**, 787-92.
- Alauddin, M. M., and Conti, P. S. Synthesis and preliminary evaluation of 9-(4-[18F]-fluoro-3-hydroxymethylbutyl)guanine ([18F]FHBG): a new potential imaging agent for viral infection and gene therapy using PET. (1998). *Nucl Med Biol* **25**, 175-80.
- Alauddin, M. M., Shahinian, A., Gordon, E. M., Bading, J. R., and Conti, P. S. Preclinical evaluation of the penciclovir analog 9-(4-[(18F)fluoro-3-hydroxymethylbutyl]guanine for in vivo measurement of suicide gene expression with PET. (2001). *J Nucl Med* **42**, 1682-90.
- Alavi, J. B., Alavi, A., Chawluk, J., Kushner, M., Powe, J., Hickey, W., and Reivich, M. Positron emission tomography in patients with glioma. A predictor of prognosis. (1988). *Cancer* **62**, 1074-8.
- Alavi, J. B., and Eck, S. L. Gene therapy for malignant gliomas. (1998). *Hematol Oncol Clin North Am* **12**, 617-29.
- Alavi, A., and Reivich, M. Guest editorial: the conception of FDG-PET imaging. (2002). *Semin Nucl Med* **32**, 2-5.
- Allal, A. S., Dulguerov, P., Allaoua, M., Haenggeli, C. A., El-Ghazi el, A., Lehmann, W., and Slosman, D. O. Standardized uptake value of 2-[(18F) fluoro-2-deoxy-D-glucose in predicting outcome in head and neck carcinomas treated by radiotherapy with or without chemotherapy. (2002). *J Clin Oncol* **20**, 1398-404.
- Alnafisi, N. S., Driedger, A. A., Coates, G., Moote, D. J., and Raphael, S. J. FDG PET of recurrent or metastatic 131I-negative papillary thyroid carcinoma. (2000). *J Nucl Med* **41**, 1010-5.
- Aloj, L., Caraco, C., Jagoda, E., Eckelman, W. C., and Neumann, R. D. Glut-1 and hexokinase expression: relationship with 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake in A431 and T47D cells in culture. (1999). *Cancer Res* **59**, 4709-14.
- Amano, S., Inoue, T., Tomiyoshi, K., Ando, T., and Endo, K. In vivo comparison of PET and SPECT radiopharmaceuticals in detecting breast cancer. (1998). *J Nucl Med* **39**, 1424-7.
- Anzai, Y., Carroll, W. R., Quint, D. J., Bradford, C. R., Minoshima, S., Wolf, G. T., and Wahl, R. L. Recurrence of head and neck cancer after surgery or irradiation: prospective comparison of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose PET and MR imaging diagnoses. (1996). *Radiology* **200**, 135-41.
- Arulampalam, T., Costa, D., Visvikis, D., Boulos, P., Taylor, I., and Ell, P. The impact of FDG-PET on the management algorithm for recurrent colorectal cancer. (2001). *Eur J Nucl Med* **28**, 1758-65.
- Avril, N., Dose, J., Janicke, F., Bense, S., Ziegler, S., Laubenbacher, C., Romer, W., Pache, H., Herz, M., Allgayer, B., Nathrath, W., Graeff, H., and Schwaiger, M. Metabolic characterization of breast tumors with positron emission tomography using F-18 fluorodeoxyglucose. (1996a). *J Clin Oncol* **14**, 1848-57.
- Avril, N., Dose, J., Janicke, F., Ziegler, S., Romer, W., Weber, W., Herz, M., Nathrath, W., Graeff, H., and Schwaiger, M. Assessment of axillary lymph node involvement in breast cancer patients with positron emission tomography using radiolabeled 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose. (1996b). *Journal of the National Cancer Institute* **88**, 1204-9.

- Avril, N., Bense, S., Ziegler, S. I., Dose, J., Weber, W., Laubenbacher, C., Romer, W., Janicke, F., and Schwaiger, M. Breast imaging with fluorine-18-FDG PET: quantitative image analysis. (1997). *J Nucl Med* **38**, 1186-91.
- Avril, N., Rose, C. A., Schelling, M., Dose, J., Kuhn, W., Bense, S., Weber, W., Ziegler, S., Graeff, H., and Schwaiger, M. Breast imaging with positron emission tomography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose: use and limitations. (2000). *J Clin Oncol* **18**, 3495-502.
- Avril, N., Menzel, M., Dose, J., Schelling, M., Weber, W., Janicke, F., Nathrath, W., and Schwaiger, M. Glucose metabolism of breast cancer assessed by 18F-FDG PET: histologic and immunohistochemical tissue analysis. (2001). *J Nucl Med* **42**, 9-16.
- Bading, J. R., Kan-Mitchell, J., and Conti, P. S. System A amino acid transport in cultured human tumor cells: implications for tumor imaging with PET. (1996). *Nucl Med Biol* **23**, 779-86.
- Bakheet, S. M., and Powe, J. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake in rheumatoid arthritis-associated lung disease in a patient with thyroid cancer. (1998). *J Nucl Med* **39**, 234-6.
- Bangerter, M., Moog, F., Buchmann, I., Kotzerke, J., Griesshammer, M., Hafner, M., Elsner, K., Frickhofen, N., Reske, S. N., and Bergmann, L. Whole-body 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for accurate staging of Hodgkin's disease. (1998). *Ann Oncol* **9**, 1117-22.
- Barrington, S. F., and Maisey, M. N. Skeletal muscle uptake of fluorine-18-FDG: effect of oral diazepam. (1996). *J Nucl Med* **37**, 1127-9.
- Barrio, J. R., Namavari, M., Srinivasan, A., and Gambhir, S. S. Carbon-8 radiofluorination of purines: a general approach to probe design for gene therapy in humans. (1997). *J Labelled Compd Radipharm* **40**, 348.
- Belhocine, T., Foidart, J., Rigo, P., Najjar, F., Thiry, A., Quatresooz, P., and Hustinx, R. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and somatostatin receptor scintigraphy for diagnosing and staging carcinoid tumours: correlations with the pathological indexes p53 and Ki-67. (2002). *Nucl Med Commun* **23**, 727-34.
- Benard, F., Serman, D., Smith, R. J., Kaiser, L. R., Albelda, S. M., and Alavi, A. Metabolic imaging of malignant pleural mesothelioma with fluorodeoxyglucose positron emission tomography (1998). *Chest* **114**, 713-22.
- Benchaou, M., Lehmann, W., Slosman, D. O., Becker, M., Lemoine, R., Rufenacht, D., and Donath, A. The role of FDG-PET in the preoperative assessment of N-staging in head and neck cancer. (1996). *Acta Oto-Laryngologica* **116**, 332-5.
- Bendaly, E. A., Sloan, A. E., Dohmen, B. M., Mangner, T. J., Machulla, H. J., Bares, R., Muzik, O., and Shields, A. F. Use of F-18-FLT-PET to assess the metabolic activity of primary and metastatic brain tumors. (2002). *J Nucl Med* **43**, 401.
- Bender, H., Kirst, J., Palmedo, H., Schomburg, A., Wagner, U., Ruhlmann, J., and Biersack, H. J. Value of 18fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in the staging of recurrent breast carcinoma. (1997). *Anticancer Res* **17**, 1687-92.
- Block, M. I., Patterson, G. A., Sundaresan, R. S., Bailey, M. S., Flanagan, F. L., Dehdashti, F., Siegel, B. A., and Cooper, J. D. Improvement in staging of esophageal cancer with the addition of positron emission tomography. (1997). *Ann Thorac Surg Surgery* **64**, 770-6; discussion 776-7.
- Boerner, A. R., Weckesser, M., Herzog, H., Schmitz, T., Audretsch, W., Nitz, U., Bender, H. G., and Mueller-Gaertner, H. W. Optimal scan time for fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in breast cancer. (1999). *Eur J Nucl Med* **26**, 226-30.
- Boerner, A. R., Voth, E., Theissen, P., Wienhard, K., Wagner, R., and Schicha, H. Glucose metabolism of the thyroid in autonomous goiter measured by F-18- FDG-PE. (2000). *Exp Clin Endocrinol Diabetes* **108**, 191-6.
- Bos, R., van Der Hoeven, J. J., van Der Wall, E., van Der Groep, P., van Diest, P. J., Comans, E. F., Joshi, U., Semenza, G. L., Hoekstra, O. S., Lammertsma, A. A., and Molthoff, C. F. Biologic correlates of (18)fluorodeoxyglucose uptake in human breast cancer measured by positron emission tomography. (2002). *J Clin Oncol* **20**, 379-87.
- Braams, J. W., Pruijm, J., Freling, N. J., Nikkels, P. G., Roodenburg, J. L., Boering, G., Vaalburg, W., and Vermey, A. Detection of lymph node metastases of squamous-cell cancer of the head and neck with FDG-PET and MRI. (1995). *J Nucl Med* **36**, 211-6.
- Brown, R. S., and Wahl, R. L. Overexpression of Glut-1 glucose transporter in human breast cancer. An immunohistochemical study. (1993). *Cancer* **72**, 2979-85.
- Brown, R. S., Leung, J. Y., Fisher, S. J., Frey, K. A., Ethier, S. P., and Wahl, R. L. Intratumoral distribution of tritiated fluorodeoxyglucose in breast carcinoma: I. Are inflammatory cells important? (1995). *J Nucl Med* **36**, 1854-61.
- Brown, R. S., Leung, J. Y., Fisher, S. J., Frey, K. A., Ethier, S. P., and Wahl, R. L. Intratumoral distribution of tritiated-FDG in breast carcinoma: correlation between Glut-1 expression and FDG uptake. (1996). *J Nucl Med* **37**, 1042-7.

- Brown, R. S., Leung, J. Y., Kison, P. V., Zasadny, K. R., Flint, A., and Wahl, R. L. Glucose transporters and FDG uptake in untreated primary human non-small cell lung cancer. (1999). *J Nucl Med* **40**, 556-65.
- Brown, R. S., Goodman, T. M., Zasadny, K. R., Greenon, J. K., and Wahl, R. L. Expression of hexokinase II and Glut-1 in untreated human breast cancer. (2002). *Nucl Med Biol* **29**, 443-53.
- Brucher, B. L., Weber, W., Bauer, M., Fink, U., Avril, N., Stein, H. J., Werner, M., Zimmerman, F., Siewert, J. R., and Schwaiger, M. Neoadjuvant therapy of esophageal squamous cell carcinoma: response evaluation by positron emission tomography. (2001). *Ann Surg* **233**, 300-9.
- Brudin, L. H., Valind, S. O., Rhodes, C. G., Pantin, C. F., Sweatman, M., Jones, T., and Hughes, J. M. Fluorine-18 deoxyglucose uptake in sarcoidosis measured with positron emission tomography. (1994). *Eur J Nucl Med* **21**, 297-305.
- Brust, P., Haubner, R., Friedrich, A., Scheunemann, M., Anton, M., Koufaki, O. N., Hauses, M., Noll, S., Noll, B., Haberkorn, U., Schackert, G., Schackert, H. K., Avril, N., and Johannsen, B. Comparison of [18F]FHPG and [124/125I]FIAU for imaging herpes simplex virus type 1 thymidine kinase gene expression. (2001). *Eur J Nucl Med* **28**, 721-9.
- Buchmann, I., Reinhardt, M., Elsner, K., Bunjes, D., Althoefer, C., Finke, J., Moser, E., Glatting, G., Kotzerke, J., Guhlmann, C. A., Schirrmeister, H., and Reske, S. N. 2-(fluorine-18)fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the detection and staging of malignant lymphoma. A bicenter trial. (2001). *Cancer* **91**, 889-99.
- Buck, A. C., Schirrmeister, H. H., Guhlmann, C. A., Diederichs, C. G., Shen, C., Buchmann, I., Kotzerke, J., Birk, D., Mattfeldt, T., and Reske, S. N. Ki-67 immunostaining in pancreatic cancer and chronic active pancreatitis: does in vivo FDG uptake correlate with proliferative activity? (2001). *J Nucl Med* **42**, 721-5.
- Burcombe, R. J., Makris, A., Pittam, M., Lowe, J., Emmott, J., and Wong, W. L. Evaluation of good clinical response to neoadjuvant chemotherapy in primary breast cancer using [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. (2002). *Eur J Cancer* **38**, 375-9.
- Bury, T., Barreto, A., Daenen, F., Barthelemy, N., Ghaye, B., and Rigo, P. Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. (1998). *Eur J Nucl Med* **25**, 1244-7.
- Caraco, C., Aloj, L., Chen, L. Y., Chou, J. Y., and Eckelman, W. C. Cellular release of [18F]2-fluoro-2-deoxyglucose as a function of the glucose-6-phosphatase enzyme system. (2000). *J Biol Chem* **275**, 18489-94.
- Carter, E. A., McKuster, K., Syed, S., Tompkins, R. G., and Fischman, A. J. Comparison of (FLT)-F-18 with (18)FDG for differentiation between tumor and focal sites of infection in rats. (2002). *J Nucl Med* **43**, 1074.
- Cavazzana-Calvo, M., Hacein-Bey, S., de Saint Basile, G., Gross, F., Yvon, E., Nusbaum, P., Selz, F., Hue, C., Certain, S., Casanova, J. L., Bouso, P., Deist, F. L., and Fischer, A. Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. (2000). *Science* **288**, 669-72.
- Chakrabarti, R., Jung, C. Y., Lee, T. P., Liu, H., and Mookerjee, B. K. Changes in glucose transport and transporter isoforms during the activation of human peripheral blood lymphocytes by phytohemagglutinin. (1994). *J Immunol* **152**, 2660-8.
- Chander, S., Meltzer, C. C., and McCook, B. M. Physiologic uterine uptake of FDG during menstruation demonstrated with serial combined positron emission tomography and computed tomography. (2002). *Clin Nucl Med* **27**, 22-4.
- Cho, S. M., Ha, H. K., Byun, J. Y., Lee, J. M., Kim, C. J., and Nam-Koong, S. E. Usefulness of FDG PET for assessment of early recurrent epithelial ovarian cancer. (2002). *AJR Am J Roentgenol* **179**, 391-5.
- Chung, J. K., Lee, Y. J., Kim, C., Choi, S. R., Kim, M., Lee, K., Jeong, J. M., Lee, D. S., Jang, J. J., and Lee, M. C. Mechanisms related to [18F]fluorodeoxyglucose uptake of human colon cancers transplanted in nude mice. (1999). *J Nucl Med* **40**, 339-46.
- Clavo, A. C., Brown, R. S., and Wahl, R. L. Fluorodeoxyglucose uptake in human cancer cell lines is increased by hypoxia. (1995). *J Nucl Med* **36**, 1625-32.
- Clavo, A. C., and Wahl, R. L. Effects of hypoxia on the uptake of tritiated thymidine, L-leucine, L-methionine and FDG in cultured cancer cells. (1996). *J Nucl Med* **37**, 502-6.
- Clavo, A. C., Wahl, R. L., and Torizuka, T. Insulin-induced hypoglycemia decreases uptake of 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose into experimental mammary carcinoma. (1997). *J Nucl Med* **38**, 382-6.
- Cobben, D. C., van der Laan, B. F., Hoekstra, H. J., Jager, P. L., Willemsen, A. T., Vaalburg, W., Suurmeijer, A. J., and Elsinga, P. H. Detection of mammary, laryngeal and soft tissue tumors with FLT-PET. (2002). *J Nucl Med* **43**, 278.
- Coenen, H. H., Kling, P., and Stocklin, G. Cerebral metabolism of L-[2-18F]fluorotyrosine, a new PET tracer of protein synthesis. (1989). *J Nucl Med* **30**, 1367-72.

- Cohen, M. S., Arslan, N., Dehdashti, F., Doherty, G. M., Lairmore, T. C., Brunt, L. M., and Moley, J. F. Risk of malignancy in thyroid incidentalomas identified by fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. (2001). *Surgery* **130**, 941-6.
- Coleman, R. E. Is quantitation necessary for oncological PET studies? For. (2002). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **29**, 133-5.
- Conrad, G. R., Sinha, P., and Couch, W. The utility of delayed F-18-FDG PET imaging for the evaluation of solitary thoracic lesions. (2002). *J Nucl Med* **43**, 563.
- Cook, G. J., Houston, S., Rubens, R., Maisey, M. N., and Fogelman, I. Detection of bone metastases in breast cancer by 18FDG PET: differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions. (1998). *J Clin Oncol* **16**, 3375-9.
- Crippa, F., Agresti, R., Seregni, E., Greco, M., Pascali, C., Boggi, A., Chiesa, C., De Sanctis, V., Delledonne, V., Salvadori, B., Leutner, M., and Bombardieri, E. Prospective evaluation of fluorine-18-FDG PET in presurgical staging of the axilla in breast cancer. (1998). *J Nucl Med* **39**, 4-8.
- Daenen F, Hustinx R, Belhocine T, Focan C, Honoré P, Rigo P. Tomographie à émission de positons au 18FDG et adénocarcinome pancréatique. (2000). *Rev Med Liège* **55**, 89-94.
- Daemen, B. J., Elsinga, P. H., Ishiwata, K., Paans, A. M., and Vaalburg, W. A comparative PET study using different 11C-labelled amino acids in Walker 256 carcinosarcoma-bearing rats. (1991). *Int J Rad Appl Instrum B* **18**, 197-204.
- Damian, D. L., Fulham, M. J., Thompson, E., and Thompson, J. F. Positron emission tomography in the detection and management of metastatic melanoma. (1996). *Melanoma Res* **6**, 325-9.
- Dankerl, A., Schirrmeister, H., Buck, A., and Reske, S. N. Elevated FDG uptake in the lactating human breast. (2001). *Clin Nucl Med* **26**, 577-8.
- De Barse, C., Daenen, F., Benard, F., and Hustinx, R. Is FDG bowel uptake modified by oral spasmolytic premedication? (2002). *J Nucl Med* **43**, 833.
- de Wit, M., Bohuslavizki, K. H., Buchert, R., Bumann, D., Clausen, M., and Hossfeld, D. K. 18FDG-PET following treatment as valid predictor for disease-free survival in Hodgkin's lymphoma. (2001). *Ann Oncol* **12**, 29-37.
- DeGrado, T.R., Coleman, R.E., Wang, S., Balwin, S.W., Orr, M.D., Robertson, C.N., Polascik, T.J. and Price, D.T. Synthesis and evaluation of 18F-labeled choline as an oncologic tracer for positron emission tomography : initial findings in prostate cancer. (2000). *Cancer Res* **61**, 110-7.
- DeGrado, T. R., Baldwin, S.W., Wang, S., Orr, M.D., Liao, R.P., Friedman, R.R., Price, D.T., et Coleman, R.E. Synthesis and evaluation of (18)F-labeled choline analogs as oncologic PET tracers. (2001). *J Nucl Med* **42**, 1805-14.
- Dehdashti, F., Siegel, B. A., Griffeth, L. K., Fusselman, M. J., Trask, D. D., McGuire, A. H., and McGuire, D. J. Benign versus malignant intraosseous lesions: discrimination by means of PET with 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose. (1996). *Radiology* **200**, 243-7.
- Delbeke, D., Meyerowitz, C., Lapidus, R. L., Maciunas, R. J., Jennings, M. T., Moots, P. L., and Kessler, R. M. Optimal cutoff levels of F-18 fluorodeoxyglucose uptake in the differentiation of low-grade from high-grade brain tumors with PET. (1995). *Radiology* **195**, 47-52.
- Delbeke, D., Rose, D. M., Chapman, W. C., Pinson, C. W., Wright, J. K., Beauchamp, R. D., Shyr, Y., and Leach, S. D. Optimal interpretation of FDG PET in the diagnosis, staging and management of pancreatic carcinoma. (1999). *J Nucl Med* **40**, 1784-91.
- Di Chiro, G. Positron emission tomography using [18F] fluorodeoxyglucose in brain tumors. A powerful diagnostic and prognostic tool. (1987). *Invest Radiol* **22**, 360-71.
- Diehl, M., Risse, J. H., Brandt-Mainz, K., Dietlein, M., Bohuslavizki, K. H., Matheja, P., Lange, H., Bredow, J., Korber, C., and Grunwald, F. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in medullary thyroid cancer: results of a multicentre study. (2001). *Eur J Nucl Med* **28**, 1671-6.
- Dietlein, M., Weber, K., Gandjour, A., Moka, D., Theissen, P., Lauterbach, K. W., and Schicha, H. Cost-effectiveness of FDG-PET for the management of potentially operable non-small cell lung cancer: priority for a PET-based strategy after nodal-negative CT results. (2000). *Eur J Nucl Med* .
- Dimitrakopoulou-Strauss, A., Strauss, L. G., and Burger, C. Quantitative PET studies in pretreated melanoma patients: a comparison of 6-[18F]fluoro-L-dopa with 18F-FDG and (15)O-water using compartment and noncompartment analysis. (2001). *J Nucl Med* **42**, 248-56.
- Dittmann, H., Dohmen, B. M., Kehlbach, R., Bartusek, G., Pritzkow, M., Sarbia, M., and Bares, R. Early changes in [18F]FLT uptake after chemotherapy: an experimental study. (2002). *Eur J Nucl Med and Molecular Imaging* **29**, 1462-9.
- Dohmen, B. M., Shields, A. F., Dittmann, H., Fersis, N., Eschmann, S. M., Philip, P., Reimold, M., Machulla, H. J., and Bares, R. Use of (F)FLT)-F-18 for breast cancer imaging. (2001). *J Nucl Med* **42**, 107.
- Drenth, J. P., Nagengast, F. M., and Oyen, W. J. Evaluation of (pre-)malignant colonic abnormalities: endoscopic validation of FDG-PET findings. (2001). *Eur J Nucl Med* **28**, 1766-9.

- Du Bois, D., and F., D. B. E. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. (1916). *Arch Intern Med* **17**, 863-871.
- Duarte, P., Hustinx, R., Couturier, O., Smith, R. J., and Alavi, A. Hottest pixel analysis: Useful value or statistical artifact? (1999). *J Nucl Med* **40**, 1286.
- Duhaylongsod, F. G., Lowe, V. J., Patz, E. F., Jr., Vaughn, A. L., Coleman, R. E., and Wolfe, W. G. Lung tumor growth correlates with glucose metabolism measured by fluoride-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. (1995). *Ann Thorac Surg* **60**, 1348-52.
- Dwamena, B. A., Sonnad, S. S., Angobaldo, J. O., and Wahl, R. L. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s--meta-analytic comparison of PET and CT. (1999). *Radiology* **213**, 530-6.
- Eary, J. F., Mankoff, D. A., Spence, A. M., Berger, M. S., Olshen, A., Link, J. M., O'Sullivan, F., and Krohn, K. A. 2-[C-11]thymidine imaging of malignant brain tumors. (1999). *Cancer Res* **59**, 615-21.
- Eberl, S., Anayat, A. R., Fulton, R. R., Hooper, P. K., and Fulham, M. J. Evaluation of two population-based input functions for quantitative neurological FDG PET studies. (1997). *Eur J Nucl Med* **24**, 299-304.
- Erasmus, J. J., Patz, E. F., Jr., McAdams, H. P., Murray, J. G., Herndon, J., Coleman, R. E., and Goodman, P. C. Evaluation of adrenal masses in patients with bronchogenic carcinoma using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. (1997). *AJR. Am J Roentgenol* **168**, 1357-60.
- Eubank, W. B., Mankoff, D. A., Takasugi, J., Vesselle, H., Eary, J. F., Shanley, T. J., Gralow, J. R., Charlop, A., Ellis, G. K., Lindsley, K. L., Austin-Seymour, M. M., Funkhouser, C. P., and Livingston, R. B. 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detect mediastinal or internal mammary metastases in breast cancer. (2001). *J Clin Oncol* **19**, 3516-23.
- Evans, A. C., Diksic, M., Yamamoto, Y. L., Kato, A., Dagher, A., Redies, C., and Hakim, A. Effect of vascular activity in the determination of rate constants for the uptake of 18F-labeled 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: error analysis and normal values in older subjects. (1986). *J Cereb Blood Flow Metab* **6**, 724-38.
- Farber, L. A., Benard, F., Machtay, M., Smith, R. J., Weber, R. S., Weinstein, G. S., Chalian, A. A., Alavi, A., and Rosenthal, D. I. Detection of recurrent head and neck squamous cell carcinomas after radiation therapy with 2-18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography. (1999). *Laryngoscope* **109**, 970-5.
- Fischman, A. J., and Alpert, N. M. FDG-PET in oncology: there's more to it than looking at pictures [editorial; comment]. (1993). *J Nucl Med* **34**, 6-11.
- Flamen, P., Lerut, A., Van Cutsem, E., Cambier, J. P., Maes, A., De Wever, W., Peeters, M., De Leyn, P., Van Raemdonck, D., and Mortelmans, L. The utility of positron emission tomography for the diagnosis and staging of recurrent esophageal cancer. (2000a). *J Thorac Cardiovasc Surg* **120**, 1085-92.
- Flamen, P., Lerut, A., Van Cutsem, E., De Wever, W., Peeters, M., Stroobants, S., Dupont, P., Bormans, G., Hiele, M., De Leyn, P., Van Raemdonck, D., Coosemans, W., Ectors, N., Haustermans, K., and Mortelmans, L. Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma. (2000b). *J Clin Oncol* **18**, 3202-10.
- Fong, Y., Saldinger, P. F., Akhurst, T., Macapinlac, H., Yeung, H., Finn, R. D., Cohen, A., Kemeny, N., Blumgart, L. H., and Larson, S. M. Utility of 18F-FDG positron emission tomography scanning on selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases. (1999). *Am J Surg* **178**, 282-7.
- Frilling, A., Tecklenborg, K., Gorges, R., Weber, F., Clausen, M., and Broelsch, E. C. Preoperative diagnostic value of [(18)F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with radioiodine-negative recurrent well-differentiated thyroid carcinoma. (2001). *Ann Surg* **234**, 804-11.
- Frohlich, A., Diederichs, C. G., Staib, L., Vogel, J., Beger, H. G., and Reske, S. N. Detection of liver metastases from pancreatic cancer using FDG PET. (1999). *J Nucl Med* **40**, 250-5.
- Furuta, M., Hasegawa, M., Hayakawa, K., Yamakawa, M., Ishikawa, H., Nonaka, T., Mitsunashi, N., and Niibe, H. Rapid rise in FDG uptake in an irradiated human tumour xenograft. (1997). *Eur J Nucl Med* **24**, 435-8.
- Gallagher, B. M., Fowler, J. S., Guttererson, N. I., MacGregor, R. R., Wan, C. N., and Wolf, A. P. Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design: some factors responsible for the biodistribution of [18F] 2-deoxy-2-fluoro-D- glucose. (1978). *J Nucl Med* **19**, 1154-61.
- Gambhir, S. S., Schwaiger, M., Huang, S. C., Krivokapich, J., Schelbert, H. R., Nienaber, C. A., and Phelps, M. E. Simple noninvasive quantification method for measuring myocardial glucose utilization in humans employing positron emission tomography and fluorine-18 deoxyglucose. (1989). *J Nucl Med* **30**, 359-66.
- Gambhir, S. S., Hoh, C. K., Phelps, M. E., Madar, I., and Maddahi, J. Decision tree sensitivity analysis for cost-effectiveness of FDG-PET in the staging and management of non-small-cell lung carcinoma. (1996). *J Nucl Med* **37**, 1428-36.

- Gambhir, S. S., Barrio, J. R., Wu, L., Iyer, M., Namavari, M., Satyamurthy, N., Bauer, E., Parrish, C., MacLaren, D. C., Borghei, A. R., Green, L. A., Sharfstein, S., Berk, A. J., Cherry, S. R., Phelps, M. E., and Herschman, H. R. Imaging of adenoviral-directed herpes simplex virus type 1 thymidine kinase reporter gene expression in mice with radiolabeled ganciclovir. (1998a). *J Nucl Med* **39**, 2003-11.
- Gambhir, S. S., Shepherd, J. E., Shah, B. D., Hart, E., Hoh, C. K., Valk, P. E., Emi, T., and Phelps, M. E. Analytical decision model for the cost-effective management of solitary pulmonary nodules. (1998b). *J Clin Oncol* **16**, 2113-25.
- Gambhir, S. S., Barrio, J. R., Phelps, M. E., Iyer, M., Namavari, M., Satyamurthy, N., Wu, L., Green, L. A., Bauer, E., MacLaren, D. C., Nguyen, K., Berk, A. J., Cherry, S. R., and Herschman, H. R. Imaging adenoviral-directed reporter gene expression in living animals with positron emission tomography. (1999). *Proc Natl Acad Sci* **96**, 2333-8.
- Gambhir, S. S., Bauer, E., Black, M. E., Liang, Q., Kokoris, M. S., Barrio, J. R., Iyer, M., Namavari, M., Phelps, M. E., and Herschman, H. R. A mutant herpes simplex virus type 1 thymidine kinase reporter gene shows improved sensitivity for imaging reporter gene expression with positron emission tomography. (2000). *Proc Natl Acad Sci* **97**, 2785-90.
- Gamelli, R. L., Liu, H., He, L. K., and Hofmann, C. A. Augmentations of glucose uptake and glucose transporter-1 in macrophages following thermal injury and sepsis in mice. (1996). *J Leukoc Biol* **59**, 639-47.
- Gjedde, A. Calculation of cerebral glucose phosphorylation from brain uptake of glucose analogs in vivo: a re-examination. (1982). *Brain Res* **257**, 237-74.
- Goo, J. M., Im, J. G., Do, K. H., Yeo, J. S., Seo, J. B., Kim, H. Y., and Chung, J. K. Pulmonary tuberculoma evaluated by means of FDG PET: findings in 10 cases. (2000). *Radiology* **216**, 117-21.
- Gordon, B. A., Flanagan, F. L., and Dehdashti, F. Whole-body positron emission tomography: normal variations, pitfalls, and technical considerations. (1997). *AJR Am J Roentgenol* **169**, 1675-80.
- Gorenberg, M., Hallett, W. A., and O'Doherty, M. J. Does diabetes affect [18F]FDG standardised uptake values in lung cancer? (2002). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **29**, 1324-7.
- Gould, M. K., Maclean, C. C., Kuschner, W. G., Rydzak, C. E., and Owens, D. K. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. (2001). *Jama* **285**, 914-24.
- Graham, M. M., Peterson, L. M., and Hayward, R. M. Comparison of simplified quantitative analyses of FDG uptake. (2000). *Nucl Med Biol* **27**, 647-55.
- Graham, M. M. Combined 18F-FDG-FDOPA tumor imaging for assessing response to therapy. (2001). *J Nucl Med* **42**, 257-8.
- Graham, M. M. Is quantitation necessary for oncological PET studies? Against. (2002). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **29**, 135-8.
- Green, L., Yap, C. S., Nguyen, K., Barrio, J. R., Namavari, M., Satyamurthy, N., Phelps, M. E., Sandgren, E. P., and Gambhir, S. S. Indirect monitoring of endogenous gene expression by positron emission tomography imaging of reporter gene expression in transgenic mice. (2002). *Mol Imaging Biol* **4**, 71-82.
- Greven, K. M., Williams, D. W., 3rd, McGuirt, W. F., Sr., Harkness, B. A., D'Agostino, R. B., Jr., Keyes, J. W., Jr., and Watson, N. E., Jr. Serial positron emission tomography scans following radiation therapy of patients with head and neck cancer. (2001). *Head Neck* **23**, 942-6.
- Grierson, J. R., Kozawa, S. M., Zheng, M., and Shields, A. F. Development of labeled thymidine analogs for imaging tumor proliferation. (1996). *Nucl Med Biol* **23**, 17-22.
- Grigsby, P. W., Siegel, B. A., and Dehdashti, F. Lymph node staging by positron emission tomography in patients with carcinoma of the cervix. (2001). *J Clin Oncol* **19**, 3745-9.
- Gutzmer, R., and Guerry, D. t. Gene therapy for melanoma in humans. (1998). *Hematol Oncol Clin North Am* **12**, 519-38.
- Haberkorn, U., Strauss, L. G., Reisser, C., Haag, D., Dimitrakopoulou, A., Ziegler, S., Oberdorfer, F., Rudat, V., and van Kaick, G. Glucose uptake, perfusion, and cell proliferation in head and neck tumors: relation of positron emission tomography to flow cytometry. (1991). *J Nucl Med* **32**, 1548-55.
- Haberkorn, U., Ziegler, S. I., Oberdorfer, F., Trojan, H., Haag, D., Peschke, P., Berger, M. R., Altmann, A., and van Kaick, G. FDG uptake, tumor proliferation and expression of glycolysis associated genes in animal tumor models. (1994). *Nucl Med Biol* **21**, 827-34.
- Haberkorn, U., Altmann, A., Morr, I., Knopf, K. W., Germann, C., Haeckel, R., Oberdorfer, F., and van Kaick, G. Monitoring gene therapy with herpes simplex virus thymidine kinase in hepatoma cells: uptake of specific substrates. (1997). *J Nucl Med* **38**, 287-94.
- Haberkorn, U., Bellemann, M. E., Gerlach, L., Morr, I., Trojan, H., Brix, G., Altmann, A., Doll, J., and van Kaick, G. Uncoupling of 2-fluoro-2-deoxyglucose transport and phosphorylation in rat hepatoma during gene therapy with HSV thymidine kinase. (1998a). *Gene Therapy* **5**, 880-7.

- Haberkorn, U., Khazaie, K., Morr, I., Altmann, A., Muller, M., and van Kaick, G. Ganciclovir uptake in human mammary carcinoma cells expressing herpes simplex virus thymidine kinase. (1998b). *Nucl Med Biol* **25**, 367-73.
- Halfpenny, W., Hain, S. F., Biassoni, L., Maisey, M. N., Sherman, J. A., and McGurk, M. FDG-PET. A possible prognostic factor in head and neck cancer. (2002). *Br J Cancer* **86**, 512-6.
- Hallett, W. A., Marsden, P. K., Cronin, B. F., and O'Doherty, M. J. Effect of corrections for blood glucose and body size on [18F]FDG PET standardised uptake values in lung cancer. (2001). *Eur J Nucl Med* **28**, 919-22.
- Hamberg, L. M., Hunter, G. J., Alpert, N. M., Choi, N. C., Babich, J. W., and Fischman, A. J. The dose uptake ratio as an index of glucose metabolism: useful parameter or oversimplification? (1994). *J Nucl Med* **35**, 1308-12.
- Hany, T. F., Gharehpapagh, E., Kamel, E. M., Buck, A., Himms-Hagen, J., and von Schulthess, G. K. Brown adipose tissue: a factor to consider in symmetrical tracer uptake in the neck and upper chest region. (2002). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **29**, 1393-8
- Hara, T., Inagaki, K., Kosaka, N., and Morita, T. Sensitive detection of mediastinal lymph node metastasis of lung cancer with 11C-choline PET. (2000). *J Nucl Med* **41**, 1507-13.
- Hasselbalch, S. G., Madsen, P. L., Knudsen, G. M., Holm, S., and Paulson, O. B. Calculation of the FDG lumped constant by simultaneous measurements of global glucose and FDG metabolism in humans. (1998). *J Cereb Blood Flow Metab* **18**, 154-60.
- Hathaway, P. B., Mankoff, D. A., Maravilla, K. R., Austin-Seymour, M. M., Ellis, G. K., Gralow, J. R., Cortese, A. A., Hayes, C. E., and Moe, R. E. Value of combined FDG PET and MR imaging in the evaluation of suspected recurrent local-regional breast cancer: preliminary experience. (1999). *Radiology* **210**, 807-14.
- Hautzel, H., and Muller-Gartner, H. W. Early changes in fluorine-18-FDG uptake during radiotherapy. (1997). *J Nucl Med* **38**, 1384-6.
- Heelan, B. T., Osman, S., Blyth, A., Schnorr, L., Jones, T., and George, A. J. Use of 2-[18F]fluoro-2-deoxyglucose as a potential agent in the prediction of graft rejection by positron emission tomography. (1998). *Transplantation* **66**, 1101-3.
- Heiss, P., Mayer, S., Herz, M., Wester, H. J., Schwaiger, M., and Senekowitsch-Schmidtke, R. Investigation of transport mechanism and uptake kinetics of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine in vitro and in vivo. (1999). *J Nucl Med* **40**, 1367-73.
- Helal, B. O., Merlet, P., Toubert, M. E., Franc, B., Schwartz, C., Gauthier-Koelesnikov, H., Prigent, A., and Syrota, A. Clinical impact of (18)F-FDG PET in thyroid carcinoma patients with elevated thyroglobulin levels and negative (131)I scanning results after therapy. (2001). *J Nucl Med* **42**, 1464-9.
- Herholz, K., Holzer, T., Bauer, B., Schroder, R., Voges, J., Ernestus, R. I., Mendoza, G., Weber-Luxenburger, G., Lottgen, J., Thiel, A., Wienhard, K., and Heiss, W. D. 11C-methionine PET for differential diagnosis of low-grade gliomas. (1998). *Neurology* **50**, 1316-22.
- Herschman, H. R., MacLaren, D. C., Iyer, M., Namavari, M., Bobinski, K., Green, L. A., Wu, L., Berk, A. J., Toyokuni, T., Barrio, J. R., Cherry, S. R., Phelps, M. E., Sandgren, E. P., and Gambhir, S. S. Seeing is believing: non-invasive, quantitative and repetitive imaging of reporter gene expression in living animals, using positron emission tomography. (2000). *J Neurosci Res* **59**, 699-705.
- Hicks, R. J., Binns, D., and Stabin, M. G. Pattern of uptake and excretion of (18)F-FDG in the lactating breast. (2001a). *J Nucl Med* **42**, 1238-42.
- Hicks, R. J., Kalff, V., Mac Manus, M. P., Hogg, A., Ware, R. E., McKenzie, A. F., Matthews, J. P., and Ball, D. L. Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose (FDG) Positron Emission Tomography (PET) Provides High Impact and Powerful Prognostic Stratification in Staging New Diagnosed Non-Small Cell Lung Cancer. (2001b). *J Nucl Med*, **42**, 1596-604..
- Hicks, R. J., Kalff, V., Mac Manus, M. P., Ware, R. E., McKenzie, A. F., Matthews, J. P., and Ball, D. L. The Utility of F-18 FDG PET for Suspected Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer After Potentially Curative Therapy: Impact on Management and Prognostic Stratification. (2001c). *J Nucl Med* **42**, 1605-13.
- Higashi, K., Clavo, A. C., and Wahl, R. L. Does FDG uptake measure proliferative activity of human cancer cells? In vitro comparison with DNA flow cytometry and tritiated thymidine uptake. (1993). *J Nucl Med* **34**, 414-9.
- Higashi, T., Tamaki, N., Honda, T., Torizuka, T., Kimura, T., Inokuma, T., Ohshio, G., Hosotani, R., Imamura, M., and Konishi, J. Expression of glucose transporters in human pancreatic tumors compared with increased FDG accumulation in PET study. (1997). *J Nucl Med* **38**, 1337-44.
- Higashi, T., Tamaki, N., Torizuka, T., Nakamoto, Y., Sakahara, H., Kimura, T., Honda, T., Inokuma, T., Katsushima, S., Ohshio, G., Imamura, M., and Konishi, J. FDG uptake, GLUT-1 glucose transporter and cellularity in human pancreatic tumors. (1998). *J Nucl Med* **39**, 1727-35.

- Higashi, K., Ueda, Y., Sakurai, A., Wang, X. M., Xu, L., Murakami, M., Seki, H., Oguchi, M., Taki, S., Nambu, Y., Tonami, H., Katsuda, S., and Yamamoto, I. Correlation of Glut-1 glucose transporter expression with. (2000a). *Eur J Nucl Med* **27**, 1778-85.
- Higashi, K., Ueda, Y., Yagishita, M., Arisaka, Y., Sakurai, A., Oguchi, M., Seki, H., Nambu, Y., Tonami, H., and Yamamoto, I. FDG PET measurement of the proliferative potential of non-small cell lung cancer. (2000b). *J Nucl Med* **41**, 85-92.
- Higashi, T., Saga, T., Nakamoto, Y., Ishimori, T., Mamede, M. H., Wada, M., Doi, R., Hosotani, R., Imamura, M., and Konishi, J. Relationship between retention index in dual-phase (18)F-FDG PET, and hexokinase-II and glucose transporter-1 expression in pancreatic cancer. (2002). *J Nucl Med* **43**, 173-80.
- Hoegerle, S., Althoefer, C., Ghanem, N., Brink, I., Moser, E., and Nitzsche, E. 18F-DOPA positron emission tomography for tumour detection in patients with medullary thyroid carcinoma and elevated calcitonin levels. (2001a). *Eur J Nucl Med* **28**, 64-71.
- Hoegerle, S., Althoefer, C., Ghanem, N., Koehler, G., Waller, C. F., Scheruebl, H., Moser, E., and Nitzsche, E. Whole-body 18F dopa PET for detection of gastrointestinal carcinoid tumors. (2001b). *Radiology* **220**, 373-80.
- Hospers, G. A., Calogero, A., van Waarde, A., Doze, P., Vaalburg, W., Mulder, N. H., and de Vries, E. F. Monitoring of herpes simplex virus thymidine kinase enzyme activity using positron emission tomography. (2000). *Cancer Res* **60**, 1488-91.
- Huang, S. C., Phelps, M. E., Hoffman, E. J., Sideris, K., Selin, C. J., and Kuhl, D. E. Noninvasive determination of local cerebral metabolic rate of glucose in man. (1980). *Am J Physiol* **238**, E69-82.
- Huang, S. C. Anatomy of SUV. Standardized uptake value. (2000). *Nucl Med Biol* **27**, 643-6.
- Hubner, K. F., McDonald, T. W., Niethammer, J. G., Smith, G. T., Gould, H. R., and Buonocore, E. Assessment of primary and metastatic ovarian cancer by positron emission tomography (PET) using 2-[18F]deoxyglucose (2-[18F]FDG). (1993). *Gynecologic Oncology* **51**, 197-204.
- Hubner, K. F., Buonocore, E., Gould, H. R., Thie, J., Smith, G. T., Stephens, S., and Dickey, J. Differentiating benign from malignant lung lesions using "quantitative" parameters of FDG PET images. (1996). *Clin Nucl Med* **21**, 941-9.
- Huebner, R. H., Park, K. C., Shepherd, J. E., Schwimmer, J., Czernin, J., Phelps, M. E., and Gambhir, S. S. A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. (2000). *J Nucl Med* **41**, 1177-89.
- Hueltenschmidt, B., Sautter-Bihl, M. L., Lang, O., Maul, F. D., Fischer, J., Mergenthaler, H. G., and Bihl, H. Whole body positron emission tomography in the treatment of Hodgkin disease. (2001). *Cancer* **91**, 302-10.
- Hunter, G. J., Hamberg, L. M., Alpert, N. M., Choi, N. C., and Fischman, A. J. Simplified measurement of deoxyglucose utilization rate. (1996). *J Nucl Med* **37**, 950-5.
- Hustinx, R., Paulus, P., Jacquet, N., Jerusalem, G., Bury, T., and Rigo, P. Clinical evaluation of whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of liver metastases. (1998). *Ann Oncol* **9**, 397-401.
- Hustinx, R., and Alavi, A. SPECT and PET imaging of brain tumors. (1999). *Neuroimaging Clinics of North America* **9**, 751-66.
- Hustinx, R., Paulus, P., Daenen, F., Detroz, B., Honore, P., Jacquet, N., and Rigo, P. Clinical value of positron emission tomography in the detection and staging of recurrent colorectal cancer. (1999a). *Gastroenterol Clin Biol* **23**, 323-9.
- Hustinx, R., Smith, R.J., Bénard, F., Bhatnagar, A., Alavi, A. Can the standardized uptake value characterize primary brain tumors on FDG-PET ? (1999b). *Eur J Nucl Med* **26**, 1501-9.
- Hustinx, R., Smith, R.J., Bénard, F., Rosenthal, D.I., Machtay, M., Farber, A. 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. (1999c). *Eur J Nucl Med* **26**, 1345-8.
- Hustinx, R., Eck, S. L., and Alavi, A. Potential applications of PET imaging in developing novel cancer therapies. (1999d). *J Nucl Med* **40**, 995-1002.
- Hustinx, R., Smith, R.J., Bénard, F., Rosenthal, D.I., Machtay, M., Farber, A. 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. (1999e). *Eur J Nucl Med* **26**, 1345-8.
- Hustinx, R., Shiue, C.Y., Alavi, A., McDonald, D., Shiue, G.G., Zhuang, H., Lanuti, M., Lambright, E., Karp, J.S., Eck, S.L. Imaging in vivo herpes simplex virus thymidine kinase gene transfer to tumour-bearing rodents using positron emission tomography and [18F]FHPG. (2001). *Eur J Nucl Med* **28**, 5-12.
- Hustinx, R., Bénard, F., and Alavi, A. Whole-body imaging in the management of patients with cancer (2002). *Semin Nucl Med* **32**, 35-46.

- Hustinx, R., Lemaire, C., Jerusalem, G., Moreau, P., Cataldo, D., Duysinx, B., Aerts, J., Fassotte, M.F., Foidart, J., Luxen, A. Whole-body tumor imaging using PET and 2-[18F]fluoro-L-tyrosine : preliminary evaluation and comparison with ¹⁸F-FDG (2003). *J Nucl Med (sous presse)*.
- Imdahl, A., Nitzsche, E., Krautmann, F., Hogerle, S., Boos, S., Einert, A., Sontheimer, J., and Farthmann, E. H. Evaluation of positron emission tomography with 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose for the differentiation of chronic pancreatitis and pancreatic cancer. (1999). *Br J Surg* **86**, 194-9.
- Inokuma, T., Tamaki, N., Torizuka, T., Fujita, T., Magata, Y., Yonekura, Y., Ohshio, G., Imamura, M., and Konishi, J. Value of fluorine-18-fluorodeoxyglucose and thallium-201 in the detection of pancreatic cancer. (1995a). *J Nucl Med* **36**, 229-35.
- Inokuma, T., Tamaki, N., Torizuka, T., Magata, Y., Fujii, M., Yonekura, Y., Kajiyama, T., Ohshio, G., Imamura, M., and Konishi, J. Evaluation of pancreatic tumors with positron emission tomography and F-18 fluorodeoxyglucose: comparison with CT and US. (1995b). *Radiology* **195**, 345-52.
- Inoue, O., Kobayashi, K., Suzuki, K., and Hara, T. PET imaging of prostate cancer using carbon-11-choline. (1998a). *Nucl Med Biol* **25**, 203-8.
- Inoue, T., Tomiyoshi, K., Higuichi, T., Ahmed, K., Sarwar, M., Aoyagi, K., Amano, S., Alyafei, S., Zhang, H., and Endo, K. Biodistribution studies on L-3-[fluorine-18]fluoro-alpha-methyl tyrosine: a potential tumor-detecting agent. (1998b). *J Nucl Med* **39**, 663-7.
- Inoue, T., Koyama, K., Oriuchi, N., Alyafei, S., Yuan, Z., Suzuki, H., Takeuchi, K., Tomaru, Y., Tomiyoshi, K., Aoki, J., and Endo, K. Detection of malignant tumors: whole-body PET with fluorine 18 alpha- methyl tyrosine versus FDG--preliminary study. (2001). *Radiology* **220**, 54-62.
- Ishimori, T., Saga, T., Mamede, M., Kobayashi, H., Higashi, T., Nakamoto, Y., Sato, N., and Konishi, J. Increased (18)F-FDG uptake in a model of inflammation: concanavalin A- mediated lymphocyte activation. (2002). *J Nucl Med* **43**, 658-63.
- Ishiwata, K., Vaalburg, W., Elsinga, P. H., Paans, A. M., and Woldring, M. G. Comparison of L-[1-11C]methionine and L-methyl-[11C]methionine for measuring in vivo protein synthesis rates with PET. (1988). *J Nucl Med* **29**, 1419-27.
- Ishiwata, K., Ido, T., Takahashi, T., Iwata, R., Brady, F., Hatazawa, J., and Itoh, M. Feasibility study of fluorine-18 labeled dopa for melanoma imaging. (1989). *Int J Rad Appl Instrum B* **16**, 371-4.
- Ishiwata, K., Kubota, K., Kubota, R., Iwata, R., Takahashi, T., and Ido, T. Selective 2-[18F]fluorodopa uptake for melanogenesis in murine metastatic melanomas. (1991). *J Nucl Med* **32**, 95-101.
- Ishiwata, K., Kubota, K., Murakami, M., Kubota, R., Sasaki, T., Ishii, S., and Senda, M. Re-evaluation of amino acid PET studies: can the protein synthesis rates in brain and tumor tissues be measured in vivo? (1993a). *J Nucl Med* **34**, 1936-43.
- Ishiwata, K., Kubota, K., Murakami, M., Kubota, R., and Senda, M. A comparative study on protein incorporation of L-[methyl-3H]methionine, L-[1-14C]leucine and L-2-[18F]fluorotyrosine in tumor bearing mice. (1993b). *Nucl Med Biol* **20**, 895-9.
- Ishiwata, K., Enomoto, K., Sasaki, T., Elsinga, P. H., Senda, M., Okazumi, S., Isono, K., Paans, A. M., and Vaalburg, W. A feasibility study on L-[1-carbon-11]tyrosine and L-[methyl-carbon- 11]methionine to assess liver protein synthesis by PET. (1996). *J Nucl Med* **37**, 279-85.
- Iyer, M., Barrio, J. R., Namavari, M., Bauer, E., Satyamurthy, N., Nguyen, K., Toyokuni, T., Phelps, M. E., Herschman, H. R., and Gambhir, S. S. 8-[18F]Fluoropenciclovir: an improved reporter probe for imaging HSV1- tk reporter gene expression in vivo using PET. (2001). *J Nucl Med* **42**, 96-105.
- Jacob, R., Welkoborsky, H. J., Mann, W. J., Jauch, M., and Amedee, R. [Fluorine-18]fluorodeoxyglucose positron emission tomography, DNA ploidy and growth fraction in squamous-cell carcinomas of the head and neck. (2001). *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* **63**, 307-13.
- Jacobs, A., Voges, J., Reszka, R., Lercher, M., Gossmann, A., Kracht, L., Kaestle, C., Wagner, R., Wienhard, K., and Heiss, W. D. Positron-emission tomography of vector-mediated gene expression in gene therapy for gliomas. (2001). *Lancet* **358**, 727-9.
- Jadvar, H., Johnson, D. L., and Segall, G. M. The effect of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography on the management of cutaneous malignant melanoma. (2000). *Clin Nucl Med* **25**, 48-51.
- Jadvar, H., Bading, J. R., Yu, X., and Conti, P. S. Kinetic analysis of inflammation and cancer with dynamic F-18- FDG PET. (2002). *J Nucl Med* **43**, 1097.
- Jager, P. L., Vaalburg, W., Pruim, J., de Vries, E. G., Langen, K. J., and Piers, D. A. Radiolabeled amino acids: basic aspects and clinical applications in oncology. (2001). *J Nucl Med* **42**, 432-45.
- Jarnagin, W. R., Fong, Y., Ky, A., Schwartz, L. H., Paty, P. B., Cohen, A. M., and Blumgart, L. H. Liver resection for metastatic colorectal cancer: assessing the risk of occult irresectable disease. (1999). *J Am Coll Surg* **188**, 33-42.
- Jerusalem, G., Beguin, Y., Fassotte, M. F., Najjar, F., Paulus, P., Rigo, P., and Fillet, G. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease

- and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. (1999a). *Blood* **94**, 429-33.
- Jerusalem, G., Warland, V., Najjar, F., Paulus, P., Fassotte, M. F., Fillet, G., and Rigo, P. Whole-body 18F-FDG PET for the evaluation of patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. (1999b). *Nucl Med Com* **20**, 13-20.
- Jerusalem, G., Beguin, Y., Najjar, F., Hustinx, R., Fassotte, M. F., Rigo, P., and Fillet, G. Positron emission tomography (PET) with 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) for the staging of low-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL). (2001). *Ann Oncol* **12**, 825-30.
- Jimenez Bonilla, J., Moya Garcia, F., Zomeno Rodriguez, M., Ordovas Oromendia, A., Konsvintseva, O., Martin Jorge, R., and Maldonado Suarez, A. [Detection of relapse in ovarian cancer by PET-FDG]. (2001). *Rev Esp Med Nucl* **20**, 128-9.
- Johansson, A. C., Andreasson, B. I., Haraldsson, B., and Hara, T. Sensitive detection of mediastinal lymph node metastasis of lung cancer with 11C-choline PET. (2000). *Kidney Int* **58**, 1773-9.
- Johnstone, R. M., and Scholefield, P. G. Amino acid transport in tumor cells. (1965). *Adv Cancer Res* **9**, 143-226.
- Jones, H. A., Sriskandan, S., Peters, A. M., Pride, N. B., Krausz, T., Boobis, A. R., and Haslett, C. Dissociation of neutrophil emigration and metabolic activity in lobar pneumonia and bronchiectasis. (1997). *Eur Respir J* **10**, 795-803.
- Jones, H. A., Cadwallader, K. A., White, J. F., Uddin, M., Peters, A. M., and Chilvers, E. R. Dissociation between respiratory burst activity and deoxyglucose uptake in human neutrophil granulocytes: implications for interpretation of (18)F-FDG PET images. (2002). *J Nucl Med* **43**, 652-7.
- Kaarstad, K., Bender, D., Bentzen, L., Munk, O. L., and Keiding, S. Metabolic Fate of (18)F-FDG in Mice Bearing Either SCCVII Squamous Cell Carcinoma or C3H Mammary Carcinoma. (2002). *J Nucl Med* **43**, 940-7.
- Kaim, A. H., Weber, B., Kurrer, M. O., Gottschalk, J., Von Schulthess, G. K., and Buck, A. Autoradiographic quantification of 18F-FDG uptake in experimental soft-tissue abscesses in rats. (2002). *Radiology* **223**, 446-51.
- Kalff, V., Hicks, R. J., Ware, R. E., Greer, B., Binns, D. S., and Hogg, A. Evaluation of high-risk melanoma: comparison of [(18)F]FDG PET and high-dose (67)Ga SPECT. (2002a). *Eur J Nucl Med* **29**, 506-15.
- Kalff, V., Hicks, R. J., Ware, R. E., Hogg, A., Binns, D., and McKenzie, A. F. The clinical impact of (18)F-FDG PET in patients with suspected or confirmed recurrence of colorectal cancer: a prospective study. (2002b). *J Nucl Med* **43**, 492-9.
- Kao, C. H., Shiau, Y. C., Shen, Y. Y., and Yen, R. F. Detection of recurrent or persistent nasopharyngeal carcinomas after radiotherapy with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile single photon emission computed tomography and computed tomography: comparison with 18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography. (2002). *Cancer* **94**, 1981-6.
- Kapucu, L. O., Meltzer, C. C., Townsend, D. W., Keenan, R. J., and Luketich, J. D. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake in pneumonia. (1998). *J Nucl Med* **39**, 1267-9.
- Kaschten, B., Stevenaert, A., Sadzot, B., Deprez, M., Degueldre, C., Del Fiore, G., Luxen, A., and Reznik, M. Preoperative evaluation of 54 gliomas by PET with fluorine-18-fluorodeoxyglucose and/or carbon-11-methionine. (1998). *J Nucl Med* **39**, 778-85.
- Kato, H., Kuwano, H., Nakajima, M., Miyazaki, T., Yoshikawa, M., Ojima, H., Tsukada, K., Oriuchi, N., Inoue, T., and Endo, K. Comparison between positron emission tomography and computed tomography in the use of the assessment of esophageal carcinoma. (2002). *Cancer* **94**, 921-8.
- Kay, M. A., Manno, C. S., Ragni, M. V., Larson, P. J., Couto, L. B., McClelland, A., Glader, B., Chew, A. J., Tai, S. J., Herzog, R. W., Arruda, V., Johnson, F., Scallan, C., Skarsgard, E., Flake, A. W., and High, K. A. Evidence for gene transfer and expression of factor IX in haemophilia B patients treated with an AAV vector. (2000). *Nat Genet* **24**, 257-61.
- Keyes, J. W., Jr. SUV: standard uptake or silly useless value? (1995). *J Nucl Med* **36**, 1836-9.
- Keyes, J. W., Jr., Chen, M. Y., Watson, N. E., Jr., Greven, K. M., McGuirt, W. F., and Williams, D. W., 3rd. FDG PET evaluation of head and neck cancer: value of imaging the thorax. (2000). *Head Neck* **22**, 105-10.
- Kim, C. K., Gupta, N. C., Chandramouli, B., and Alavi, A. Standardized uptake values of FDG: body surface area correction is preferable to body weight correction. (1994). *J Nucl Med* **35**, 164-7.
- Kole, A. C., Nieweg, O. E., Pruijm, J., Paans, A. M., Plukker, J. T., Hoekstra, H. J., Schraffordt Koops, H., and Vaalburg, W. Standardized uptake value and quantification of metabolism for breast cancer imaging with FDG and L-[1-11C]tyrosine PET. (1997a). *J Nucl Med* **38**, 692-6.
- Kole, A. C., Pruijm, J., Nieweg, O. E., van Ginkel, R. J., Hoekstra, H. J., Schraffordt Koops, H., and Vaalburg, W. PET with L-[1-carbon-11]-tyrosine to visualize tumors and measure protein synthesis rates. (1997b). *J Nucl Med* **38**, 191-5.

- Kole, A. C., Hoekstra, H. J., Sleijfer, D. T., Nieweg, O. E., Schraffordt Koops, H., and Vaalburg, W. L-[1-carbon-11]tyrosine imaging of metastatic testicular nonseminoma germ-cell tumors. (1998). *J Nucl Med* **39**, 1027-9.
- Kole, A. C., Plaat, B. E., Hoekstra, H. J., Vaalburg, W., and Molenaar, W. M. FDG and L-[1-11C]-tyrosine imaging of soft-tissue tumors before and after therapy. (1999). *J Nucl Med* **40**, 381-6.
- Kosaka, N., Shinoura, N., and Kondo, T. Brain tumors: detection with C-11 choline PET. (1997). *J Nucl Med* **38**, 842-7.
- Kosaka, N., Kishi, H., and Hara, T. PET imaging of brain tumor with [methyl-11C]choline. (1998). *J Nucl Med* **39**, 990-5.
- Kosuda, S., Ichihara, K., Watanabe, M., Kobayashi, H., and Kusano, S. Decision-tree sensitivity analysis for cost-effectiveness of chest 2-fluoro-2-D-[(18F)]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with pulmonary nodules (non-small cell lung carcinoma) in Japan. (2000). *Chest* **117**, 346-53.
- Kresnik, E., Mikosch, P., Gallowitsch, H. J., Kogler, D., Wiesser, S., Heinisch, M., Unterweger, O., Raunik, W., Kumnig, G., Gomez, I., Grunbacher, G., and Lind, P. Evaluation of head and neck cancer with 18F-FDG PET: a comparison with conventional methods. (2001). *Eur J Nucl Med* **28**, 816-21.
- Kubik-Huch, R. A., Dorffler, W., von Schulthess, G. K., Marincek, B., Kochli, O. R., Seifert, B., Haller, U., and Steinert, H. C. Value of (18F)-FDG positron emission tomography, computed tomography, and magnetic resonance imaging in diagnosing primary and recurrent ovarian carcinoma. (2000). *Eur Radiol* **10**, 761-7.
- Kubota, K., Matsuzawa, T., Fujiwara, T. *et al.* Differential diagnosis of AH109A tumor and inflammation by radioscinigraphy with L-[methyl-11C] methionine. (1989). *Jpn J Cancer Res*, **80**, 779-82.
- Kubota, K., Ishiwata, K., Kubota, R., Yamada, S., Tada, M., Sato, T., and Ido, T. Tracer feasibility for monitoring tumor radiotherapy: a quadruple tracer study with fluorine-18-fluorodeoxyglucose or fluorine-18- fluorodeoxyuridine, L-[methyl-14C]methionine, [6-3H]thymidine, and gallium-67. (1991). *J Nucl Med* **32**, 2118-23.
- Kubota, K., Yamada, S., Ishiwata, K., Ito, M., and Ido, T. Positron emission tomography for treatment evaluation and recurrence detection compared with CT in long-term follow-up cases of lung cancer. (1992a). *Clin Nucl Med* **17**, 877-81.
- Kubota, R., Yamada, S., Ishiwata, K., Kubota, K., and Ido, T. Active melanogenesis in non-S phase melanocytes in B16 melanomas in vivo investigated by double-tracer microautoradiography with 18F- fluorodopa and 3H-thymidine. (1992b). *Br J Cancer* **66**, 614-8.
- Kubota, K., Kubota, R., and Yamada, S. FDG accumulation in tumor tissue [editorial; comment]. (1993). *J Nucl Med* **34**, 419-21.
- Kubota, R., Kubota, K., Yamada, S., Tada, M., Ido, T., and Tamahashi, N. Active and passive mechanisms of [fluorine-18] fluorodeoxyglucose uptake by proliferating and preneoplastic cancer cells in vivo: a microautoradiographic study. (1994a). *J Nucl Med* **35**, 1067-75.
- Kubota, R., Kubota, K., Yamada, S., Tada, M., Ido, T., and Tamahashi, N. Microautoradiographic study for the differentiation of intratumoral macrophages, granulation tissues and cancer cells by the dynamics of fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake. (1994b). *J Nucl Med* **35**, 104-12.
- Kubota, K., Kubota, R., Yamada, S., and Tada, M. Effects of radiotherapy on the cellular uptake of carbon-14 labeled L- methionine in tumor tissue. (1995a). *Nucl Med Biol* **22**, 193-8.
- Kubota, R., Kubota, K., Yamada, S., Tada, M., Takahashi, T., Iwata, R., and Tamahashi, N. Methionine uptake by tumor tissue: a microautoradiographic comparison with FDG. (1995b). *J Nucl Med* **36**, 484-92.
- Kumar, A., Braun, A., Schapiro, M., Grady, C., Carson, R., and Herscovitch, P. Cerebral glucose metabolic rates after 30 and 45 minute acquisitions: a comparative study. (1992). *J Nucl Med* **33**, 2103-5.
- Kuwert, T., Sures, T., Herzog, H., Loken, M., Hennerici, M., Langen, K. J., and Feinendegen, L. E. On the influence of spatial resolution and of the size and form of regions of interest on the measurement of regional cerebral metabolic rates by positron emission tomography. (1992). *J Neural Transm Suppl* **37**, 53-66.
- Langen, K. J., Braun, U., Rota Kops, E., Herzog, H., Kuwert, T., Nebeling, B., and Feinendegen, L. E. The influence of plasma glucose levels on fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake in bronchial carcinomas. (1993). *J Nucl Med* **34**, 355-9.
- Langen, K. J., Muhlenstiepen, H., Holschbach, M., Hautzel, H., Jansen, P., and Coenen, H. H. Transport mechanisms of 3-[123I]iodo-alpha-methyl-L-tyrosine in a human glioma cell line: comparison with [3H]methyl-L-methionine. (2000). *J Nucl Med* **41**, 1250-5.
- Langstrom, B., Antoni, G., Gullberg, P., Halldin, C., Malmberg, P., Nagren, K., Rimland, A., and Svard, H. Synthesis of L- and D-[methyl-11C]methionine. (1987). *J Nucl Med* **28**, 1037-40.
- Lapela, M., Grenman, R., Kurki, T., Joensuu, H., Leskinen, S., Lindholm, P., Haaparanta, M., Ruotsalainen, U., and Minn, H. Head and neck cancer: detection of recurrence with PET and 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose. (1995a). *Radiology* **197**, 205-11.

- Lapela, M., Leskinen, S., Minn, H. R., Lindholm, P., Klemi, P. J., Soderstrom, K. O., Bergman, J., Haaparanta, M., Ruotsalainen, U., Solin, O., and *et al.* Increased glucose metabolism in untreated non-Hodgkin's lymphoma: a study with positron emission tomography and fluorine-18-fluorodeoxyglucose. (1995b). *Blood* **86**, 3522-7.
- Laverman, P., Boerman, O. C., Corstens, F. H., and Oyen, W. J. Fluorinated amino acids for tumour imaging with positron emission tomography. (2002). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **29**, 834.
- Lee, J. R., Madsen, M. T., Bushnel, D., and Menda, Y. A threshold method to improve standardized uptake value reproducibility. (2000). *Nucl Med Commun* **21**, 685-90.
- Lemaire, C., Gillet, S., Kameda, M., Takeuchi, M., Maruoka, K., Plenevaux, A., and Luxen, A. Enantioselective synthesis of 2-[18F]fluoro-L-tyrosine by catalytic phase-transfer alkylation. (2001). *J. Labelled Cpd. Radiopharm* **44**, S857-S859.
- Leskinen-Kallio, S., Nagren, K., Lehtikainen, P., Ruotsalainen, U., and Joensuu, H. Uptake of 11C-methionine in breast cancer studied by PET. An association with the size of S-phase fraction. (1991). *Br J Cancer* **64**, 1121-4.
- Levivier, M., Goldman, S., Pirote, B., Brucher, J. M., Baleriaux, D., Luxen, A., Hildebrand, J., and Brotchi, J. Diagnostic yield of stereotactic brain biopsy guided by positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose. (1995). *J Neurosurg* **82**, 445-52.
- Lewis, P., Griffin, S., Marsden, P., Gee, T., Nunan, T., Malsey, M., and Dussek, J. Whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in preoperative evaluation of lung cancer. (1994). *Lancet* **344**, 1265-6.
- Lewis, P. J., and Salama, A. Uptake of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in sarcoidosis. (1994). *J Nucl Med* **35**, 1647-9.
- Lindholm, P., Minn, H., Leskinen-Kallio, S., Bergman, J., Ruotsalainen, U., and Joensuu, H. Influence of the blood glucose concentration on FDG uptake in cancer--a PET study. (1993). *J Nucl Med* **34**, 1-6.
- Lodge, M. A., Lucas, J. D., Marsden, P. K., Cronin, B. F., O'Doherty, M. J., and Smith, M. A. A PET study of 18FDG uptake in soft tissue masses. (1999). *Eur J Nucl Med* **26**, 22-30.
- Loessner, A., Alavi, A., Lewandrowski, K. U., Mozley, D., Souder, E., and Gur, R. E. Regional cerebral function determined by FDG-PET in healthy volunteers: normal patterns and changes with age. (1995). *J Nucl Med* **36**, 1141-9.
- Lonneux, M., Lawson, G., Ide, C., Bausart, R., Remacle, M., and Pauwels, S. Positron emission tomography with fluorodeoxyglucose for suspected head and neck tumor recurrence in the symptomatic patient. (2000). *Laryngoscope* **110**, 1493-7.
- Lonneux, M., Reffad, A. M., Detry, R., Kartheuser, A., Gigot, J. F., and Pauwels, S. FDG-PET improves the staging and selection of patients with recurrent colorectal cancer. (2002). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **29**, 915-21.
- Lucignani, G., Schmidt, K. C., Moresco, R. M., Striano, G., Colombo, F., Sokoloff, L., and Fazio, F. Measurement of regional cerebral glucose utilization with fluorine-18- FDG and PET in heterogeneous tissues: theoretical considerations and practical procedure. (1993). *J Nucl Med* **34**, 360-9.
- Luxen, A., Perlmutter, M., Bida, G. T., Van Moffaert, G., Cook, J. S., Satyamurthy, N., Phelps, M. E., and Barrio, J. R. Remote, semiautomated production of 6-[18F]fluoro-L-dopa for human studies with PET. (1990). *Int J Rad Appl Instrum [A]* **41**, 275-81.
- MacLaren, D. C., Gambhir, S. S., Satyamurthy, N., Barrio, J. R., Sharfstein, S., Toyokuni, T., Wu, L., Berk, A. J., Cherry, S. R., Phelps, M. E., and Herschman, H. R. Repetitive, non-invasive imaging of the dopamine D2 receptor as a reporter gene in living animals. (1999). *Gene Ther* **6**, 785-91.
- Mankoff, D. A., Shields, A. F., Link, J. M., Graham, M. M., Muzi, M., Peterson, L. M., Eary, J. F., and Krohn, K. A. Kinetic analysis of 2-[11C]thymidine PET imaging studies: validation studies. (1999). *J Nucl Med* **40**, 614-24.
- Marom, E. M., McAdams, H. P., Erasmus, J. J., Goodman, P. C., Culhane, D. K., Coleman, R. E., Herndon, J. E., and Patz, E. F., Jr. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. (1999). *Radiology* **212**, 803-9.
- Marshall, E. Gene therapy death prompts review of adenovirus vector. (1999). *Science* **286**, 2244-5.
- Matthews, T., and Boehme, R. Antiviral activity and mechanism of action of ganciclovir. (1988). *Rev Infect Dis* **10 Suppl 3**, S490-4.
- Matthies, A., Hickeson, M., Cuchiara, A., and Alavi, A. Dual time point 18F-FDG PET for the evaluation of pulmonary nodules. (2002). *J Nucl Med* **43**, 871-5.
- McGuirt, W. F., Williams, D. W., 3rd, Keyes, J. W., Jr., Greven, K. M., Watson, N. E., Jr., Geisinger, K. R., and Cappellari, J. O. A comparative diagnostic study of head and neck nodal metastases using positron emission tomography. (1995). *Laryngoscope* **105**, 373-5.

- Meltzer, C. C., Luketich, J. D., Friedman, D., Charron, M., Strollo, D., Meehan, M., Urso, G. K., Dachille, M. A., and Townsend, D. W. Whole-body FDG positron emission tomographic imaging for staging esophageal cancer comparison with computed tomography. (2000). *Clin Nucl Med* **25**, 882-7.
- Meta, J., Seltzer, M., Schiepers, C., Silverman, D. H., Ariannejad, M., Gambhir, S. S., Phelps, M. E., Valk, P., and Czernin, J. Impact of (18)f-fdg pet on managing patients with colorectal cancer: the referring physician's perspective. (2001). *J Nucl Med* **42**, 586-90.
- Meyer, P. T., Schreckenberger, M., Spetzger, U., Meyer, G. F., Sabri, O., Setani, K. S., Zeggel, T., and Buell, U. Comparison of visual and ROI-based brain tumour grading using 18F-FDG PET: ROC analyses. (2001). *Eur J Nucl Med* **28**, 165-74.
- Mijnhout, G. S., Hoekstra, O. S., van Tulder, M. W., Teule, G. J., and Deville, W. L. Systematic review of the diagnostic accuracy of (18)F- fluorodeoxyglucose positron emission tomography in melanoma patients. (2001). *Cancer* **91**, 1530-42.
- Mijnhout, G. S., Comans, E. F., Raijmakers, P., Hoekstra, O. S., Teule, G. J., Boers, M., De Gast, G. C., and Ader, H. J. Reproducibility and clinical value of 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in recurrent melanoma. (2002). *Nucl Med Com* **23**, 475-81.
- Minn, H., Joensuu, H., Ahonen, A., and Klemi, P. Fluorodeoxyglucose imaging: a method to assess the proliferative activity of human cancer in vivo. Comparison with DNA flow cytometry in head and neck tumors. (1988). *Cancer* **61**, 1776-81.
- Minn, H., Kangas, L., Knuutila, V., Paul, R., and Sipila, H. Determination of 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake and ATP level for evaluating drug effects in neoplastic cells. (1991). *Res Exp Med* **191**, 27-35.
- Minn, H., Leskinen-Kallio, S., Lindholm, P., Bergman, J., Ruotsalainen, U., Teras, M., and Haaparanta, M. [18F]fluorodeoxyglucose uptake in tumors: kinetic vs. steady-state methods with reference to plasma insulin. (1993). *J Comput Assist Tomogr* **17**, 115-23.
- Minn, H., Clavo, A. C., Grenman, R., and Wahl, R. L. In vitro comparison of cell proliferation kinetics and uptake of tritiated fluorodeoxyglucose and L-methionine in squamous-cell carcinoma of the head and neck. (1995a). *J Nucl Med* **36**, 252-8.
- Minn, H., Zasadny, K. R., Quint, L. E., and Wahl, R. L. Lung cancer: reproducibility of quantitative measurements for evaluating 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake at PET. (1995b). *Radiology* **196**, 167-73.
- Miraldi, F., Vesselle, H., Faulhaber, P. F., Adler, L. P., and Leisure, G. P. Elimination of artifactual accumulation of FDG in PET imaging of colorectal cancer. (1998). *Clinical Nuclear Medicine* **23**, 3-7.
- Miyazawa, H., Arai, T., Iio, M., and Hara, T. PET imaging of non-small-cell lung carcinoma with carbon-11-methionine: relationship between radioactivity uptake and flow-cytometric parameters. (1993). *J Nucl Med* **34**, 1886-91.
- Mochizuki, T., Tsukamoto, E., Kuge, Y., Kanegae, K., Zhao, S., Hikosaka, K., Hosokawa, M., Kohanawa, M., and Tamaki, N. FDG uptake and glucose transporter subtype expressions in experimental tumor and inflammation models. (2001). *J Nucl Med* **42**, 1551-5.
- Monclus, M., Luxen, A., Cool, V., Damhaut, P., Velu, T., and Goldman, S. Development of a positron emission tomography radiopharmaceutical for imaging thymidine kinase gene expression: synthesis and in vitro evaluation of 9-((3-(¹⁸F)fluoro-1-hydroxy-2-propoxy)methyl)guanine. (1995). *Bioorg Med Chem* , 1879-1882.
- Monclus, M., Luxen, A., Cool, V., and Velu, T. Synthesis of (R)- and (S)-9-((3-(¹⁸F)fluoro-1-hydroxy-2-propoxy)methyl)guanine: radiopharmaceuticals for gene therapy. (1997). *J Labelled Compd Radiopharm* **40**, 20-22.
- Moog, F., Bangerter, M., Diederichs, C. G., Guhlmann, A., Kotzerke, J., Merkle, E., Kolokythas, O., Herrmann, F., and Reske, S. N. Lymphoma: role of whole-body 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose (FDG) PET in nodal staging. (1997). *Radiology* **203**, 795-800.
- Moog, F., Bangerter, M., Diederichs, C. G., Guhlmann, A., Merkle, E., Frickhofen, N., and Reske, S. N. Extranodal malignant lymphoma: detection with FDG PET versus CT. (1998). *Radiology* **206**, 475-81.
- Moolten, F. L., and Wells, J. M. Curability of tumors bearing herpes thymidine kinase genes transferred by retroviral vectors. (1990). *J Natl Cancer Inst* **82**, 297-300.
- Moolten, F. L., Wells, J. M., Heyman, R. A., and Evans, R. M. Lymphoma regression induced by ganciclovir in mice bearing a herpes thymidine kinase transgene. (1990). *Hum Gene Ther* **1**, 125-34.
- Moon, D. H., Maddahi, J., Silverman, D. H., Glaspy, J. A., Phelps, M. E., and Hoh, C. K. Accuracy of whole-body fluorine-18-FDG PET for the detection of recurrent or metastatic breast carcinoma. (1998). *J Nucl Med* **39**, 431-5.
- Muller-Hermelink, H. K., Zettl, A., Pfeifer, W., and Ott, G. Pathology of lymphoma progression. (2001). *Histopathology* **38**, 285-306.
- Muros, M. A., Llamas-Elvira, J. M., Ramirez-Navarro, A., Gomez, M. J., Rodriguez-Fernandez, A., Muros, T., Lopez de la Torre, M., Becerra, A., and Carreras, J. L. Utility of fluorine-18-fluorodeoxyglucose

- positron emission tomography in differentiated thyroid carcinoma with negative radioiodine scans and elevated serum thyroglobulin levels. (2000). *Am J Surg* **179**, 457-61.
- Myers, L. L., and Wax, M. K. Positron emission tomography in the evaluation of the negative neck in patients with oral cavity cancer. (1998). *J Otolaryngol* **27**, 342-7.
- Nakamoto, Y., Higashi, T., Sakahara, H., Tamaki, N., Kogire, M., Imamura, M., and Konishi, J. Contribution of PET in the detection of liver metastases from pancreatic tumours. (1999). *Clin Radiol* **54**, 248-52.
- Nakamoto, Y., Eisbruch, A., Achtyes, E. D., Sugawara, Y., Reynolds, K. R., Johnston, C. M., and Wahl, R. L. Prognostic value of positron emission tomography using F-18- fluorodeoxyglucose in patients with cervical cancer undergoing radiotherapy. (2002). *Gynecol Oncol* **84**, 289-95.
- Namavari, M., Barrio, J. R., Toyokuni, T., Gambhir, S. S., Cherry, S. R., Herschman, H. R., Phelps, M. E., and Satyamurthy, N. Synthesis of 8-[(18F)]fluoroguanine derivatives: in vivo probes for imaging gene expression with positron emission tomography. (2000). *Nucl Med Biol* **27**, 157-62.
- Nelson, K. M., and Turinsky, J. Effect of insulin on glucose and amino acid uptake by skeletal muscle following burn injury. Studies with 2-deoxyglucose and alpha- aminoisobutyric acid. (1982). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* **6**, 3-8.
- Nettelblatt, O. S., Sundin, A. E., Valind, S. O., Gustafsson, G. R., Lamberg, K., Langstrom, B., and Bjornsson, E. H. Combined fluorine-18-FDG and carbon-11-methionine PET for diagnosis of tumors in lung and mediastinum. (1998). *J Nucl Med* **39**, 640-7.
- Nimmagadda, S., Mangner, T. J., Muzik, O., Sun, H., Lawhorn-Crews, J., Douglas, K., Collins, J. M., and Shields, A. F. Metabolic studies of F-18-FBAU in dogs: A PET tracer for DNA synthesis. (2002). *J Nucl Med* **43**, 94.
- Nishiyama, S., Kakiuchi, T., Ohba, H., Sato, K., Harada, N., Nakanishi, S., and Kobori, O. Positron emission tomography of esophageal carcinoma using (11)C-choline and (18)F-fluorodeoxyglucose: a novel method of preoperative lymph node staging. (1999). *Brain Res* **849**, 85-96.
- Nitzsche, E. U., Hoegerle, S., Mix, M., Brink, I., Otte, A., Moser, E., and Imdahl, A. Non-invasive differentiation of pancreatic lesions: is analysis of FDG kinetics superior to semiquantitative uptake value analysis? (2002). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **29**, 237-42.
- O'Doherty, M. J., Barrington, S. F., Campbell, M., Lowe, J., and Bradbeer, C. S. PET scanning and the human immunodeficiency virus-positive patient. (1997). *J Nucl Med* **38**, 1575-83.
- Ogawa, T., Shishido, F., Kanno, I., Inugami, A., Fujita, H., Murakami, M., Shimosegawa, E., Ito, H., Hatazawa, J., Okudera, T., and *et al.* Cerebral glioma: evaluation with methionine PET. (1993). *Radiology* **186**, 45-53.
- Ogawa, T., Inugami, A., Hatazawa, J., Kanno, I., Murakami, M., Yasui, N., Mineura, K., and Uemura, K. Clinical positron emission tomography for brain tumors: comparison of fludeoxyglucose F 18 and L-methyl-11C-methionine. (1996). *AJNR Am J Neuroradiol* **17**, 345-53.
- Ohta, M., Tokuda, Y., Suzuki, Y., Kubota, M., Makuuchi, H., Tajima, T., Nasu, S., Yasuda, S., and Shohtsu, A. Whole body PET for the evaluation of bony metastases in patients with breast cancer: comparison with 99Tcm-MDP bone scintigraphy. (2001). *Nucl Med Com* **22**, 875-9.
- Ohtake, T., Kosaka, N., Watanabe, T., Yokoyama, I., Moritan, T., Masuo, M., Iizuka, M., Kozeni, K., Momose, T., Oku, S., and *et al.* Noninvasive method to obtain input function for measuring tissue glucose utilization of thoracic and abdominal organs. (1991). *J Nucl Med* **32**, 1432-8.
- Okada, J., Yoshikawa, K., Itami, M., Imaseki, K., Uno, K., Itami, J., Kuyama, J., Mikata, A., and Arimizu, N. Positron emission tomography using fluorine-18-fluorodeoxyglucose in malignant lymphoma: a comparison with proliferative activity. (1992). *J Nucl Med* **33**, 325-9.
- Okazumi, S., Isono, K., Enomoto, K., Kikuchi, T., Ozaki, M., Yamamoto, H., Hayashi, H., Asano, T., and Ryu, M. Evaluation of liver tumors using fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET: characterization of tumor and assessment of effect of treatment. (1992). *J Nucl Med* **33**, 333-9.
- Park, C. H., Lee, E. J., Kim, J. K., Joo, H. J., and Jang, J. S. Focal F-18 FDG uptake in a nontoxic autonomous thyroid nodule. (2002). *Clin Nucl Med* **27**, 136-7.
- Park, K. C., Schwimmer, J., Shepherd, J. E., Phelps, M. E., Czernin, J. R., Schiepers, C., and Gambhir, S. S. Decision analysis for the cost-effective management of recurrent colorectal cancer. (2001). *Ann Surg* **233**, 310-9.
- Pasquali, C., Rubello, D., Sperti, C., Gasparoni, P., Liessi, G., Chierichetti, F., Ferlin, G., and Pedrazzoli, S. Neuroendocrine tumor imaging: can 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography detect tumors with poor prognosis and aggressive behavior? (1998). *World J of Surg* **22**, 588-92.
- Patlak, C. S., Blasberg, R. G., and Fenstermacher, J. D. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple- time uptake data. (1983). *J Cereb Blood Flow Metab* **3**, 1-7.
- Patz, E. F., Jr., Lowe, V. J., Hoffman, J. M., Paine, S. S., Burrowes, P., Coleman, R. E., and Goodman, P. C. Focal pulmonary abnormalities: evaluation with F-18 fluorodeoxyglucose PET scanning. (1993). *Radiology* **188**, 487-90.

- Paulus, P., Sambon, A., Vivegnis, D., Hustinx, R., Moreau, P., Collignon, J., Deneufbourg, J. M., and Rigo, P. 18FDG-PET for the assessment of primary head and neck tumors: clinical, computed tomography, and histopathological correlation in 38 patients. (1998). *Laryngoscope* **108**, 1578-83.
- Pentlow, K. S., Graham, M. C., Lambrecht, R. M., Daghighian, F., Bacharach, S. L., Bendriem, B., Finn, R. D., Jordan, K., Kalaigian, H., Karp, J. S., Robeson, W. R., and Larson, S. M. Quantitative imaging of iodine-124 with PET. (1996). *J Nucl Med* **37**, 1557-62.
- Phelps, M. E., Huang, S. C., Hoffman, E. J., Selin, C., Sokoloff, L., and Kuhl, D. E. Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: validation of method. (1979). *Ann Neurol* **6**, 371-88.
- Pieterman, R., Willemsen, A., Appel, M., Pruijm, J., Koeter, G., Vaalburg, W., and Groen, H. Visualisation and assessment of the protein synthesis rate of lung cancer using carbon-11 tyrosine and positron emission tomography. (2002). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **29**, 243-7.
- Plaat, B., Kole, A., Mastik, M., Hoekstra, H., Molenaar, W., and Vaalburg, W. Protein synthesis rate measured with L-[1-11C]tyrosine positron emission tomography correlates with mitotic activity and MIB-1 antibody- detected proliferation in human soft tissue sarcomas. (1999). *Eur J Nucl Med* **26**, 328-32.
- Prauer, H. W., Weber, W. A., Romer, W., Treumann, T., Ziegler, S. I., and Schwaiger, M. Controlled prospective study of positron emission tomography using the glucose analogue [18f]fluorodeoxyglucose in the evaluation of pulmonary nodules. (1998). *Br J Surg* **85**, 1506-11.
- Price, D. T., Coleman, R. E., Liao, R. P., Robertson, C. N., Polascik, T. J., and DeGrado, T. R. Comparison of and 2 over black square]; [1 and 2 over black square]8 F]fluorocholine and and 2 over black square]; [1 and 2 over black square]8 F]fluorodeoxyglucose for positron emission tomography of androgen dependent and androgen independent prostate cancer. (2002). *J Urol* **168**, 273-80.
- Prujm, J., Willemsen, A. T., Molenaar, W. M., van Waarde, A., Paans, A. M., Heesters, M. A., Go, K. G., Visser, G. M., Franssen, E. J., and Vaalburg, W. Brain tumors: L-[1-C-11]tyrosine PET for visualization and quantification of protein synthesis rate. (1995). *Radiology* **197**, 221-6.
- Ram, Z., Culver, K. W., Oshiro, E. M., Viola, J. J., DeVroom, H. L., Otto, E., Long, Z., Chiang, Y., McGarrity, G. J., Muul, L. M., Katz, D., Blaese, R. M., and Oldfield, E. H. Therapy of malignant brain tumors by intratumoral implantation of retroviral vector-producing cells. (1997). *Nat Med* **3**, 1354-61.
- Ramos, C. D., Chisin, R., Yeung, H. W., Larson, S. M., and Macapinlac, H. A. Incidental focal thyroid uptake on FDG positron emission tomographic scans may represent a second primary tumor. (2001a). *Clin Nucl Med* **26**, 193-7.
- Ramos, C. D., Erdi, Y. E., Gonen, M., Riedel, E., Yeung, H. W., Macapinlac, H. A., Chisin, R., and Larson, S. M. FDG-PET standardized uptake values in normal anatomical structures using iterative reconstruction segmented attenuation correction and filtered back-projection. (2001b). *Eur J Nucl Med* **28**, 155-64.
- Rau, F. C., Weber, W. A., Wester, H. J., Herz, M., Becker, I., Krüger, A., Schwaiger, M., and Senekowitsch-Schmidte, R. O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET) : a tracer for differentiation of tumour from inflammation in murine lymph nodes. (2002). *Eur J Nucl Med* .
- Ray, P., Bauer, E., Iyer, M., Barrio, J. R., Satyamurthy, N., Phelps, M. E., Herschman, H. R., and Gambhir, S. S. Monitoring gene therapy with reporter gene imaging. (2001). *Semin Nucl Med* **31**, 312-20.
- Rege, S., Maass, A., Chaiken, L., Hoh, C. K., Choi, Y., Lufkin, R., Anzai, Y., Juillard, G., Maddahi, J., and Phelps, M. E. Use of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in patients with extracranial head and neck cancers. (1994). *Cancer* **73**, 3047-58.
- Reinhardt, M. J., Ehrhrt-Braun, C., Vogelgesang, D., Ihling, C., Hogerle, S., Mix, M., Moser, E., and Krause, T. M. Metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: detection with MR imaging and FDG PET. (2001). *Radiology* **218**, 776-82.
- Reisser, C., Haberkorn, U., and Strauss, L. G. The relevance of positron emission tomography for the diagnosis and treatment of head and neck tumors. (1993). *J of Otolaryngol* **22**, 231-8.
- Reivich, M., Alavi, A., Wolf, A., Fowler, J., Russell, J., Arnett, C., MacGregor, R. R., Shiue, C. Y., Atkins, H., Anand, A., and *et al.* Glucose metabolic rate kinetic model parameter determination in humans: the lumped constants and rate constants for [18F]fluorodeoxyglucose and [11C]deoxyglucose. (1985). *J Cereb Blood Flow Metab* **5**, 179-92.
- Reske, S. N., Grillenberger, K. G., Glatting, G., Port, M., Hildebrandt, M., Gansauge, F., and Beger, H. G. Overexpression of glucose transporter 1 and increased FDG uptake in pancreatic carcinoma. (1997). *J Nucl Med* **38**, 1344-8.
- Rinne, D., Baum, R. P., Hor, G., and Kaufmann, R. Primary staging and follow-up of high risk melanoma patients with whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: results of a prospective study of 100 patients. (1998). *Cancer* **82**, 1664-71.
- Rose, D. M., Delbeke, D., Beauchamp, R. D., Chapman, W. C., Sandler, M. P., Sharp, K. W., Richards, W. O., Wright, J. K., Frexes, M. E., Pinson, C. W., and Leach, S. D. 18Fluorodeoxyglucose-positron emission

- tomography in the management of patients with suspected pancreatic cancer. (1999a). *Ann Surg* **229**, 729-37; discussion 737-8.
- Rose, P. G., Adler, L. P., Rodriguez, M., Faulhaber, P. F., Abdul-Karim, F. W., and Miraldi, F. Positron emission tomography for evaluating para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer before surgical staging: a surgicopathologic study. (1999b). *J Clin Oncol* **17**, 41-5.
- Rose, P. G., Faulhaber, P., Miraldi, F., and Abdul-Karim, F. W. Positive emission tomography for evaluating a complete clinical response in patients with ovarian or peritoneal carcinoma: correlation with second-look laparotomy. (2001). *Gynecol Oncol* **82**, 17-21.
- Ruers, T. J., Langenhoff, B. S., Neeleman, N., Jager, G. J., Strijk, S., Wobbes, T., Corstens, F. H., and Oyen, W. J. Value of positron emission tomography with [F-18]fluorodeoxyglucose in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. (2002). *J Clin Oncol* **20**, 388-95.
- Saier, M. H., Jr. A functional-phylogenetic system for the classification of transport proteins. (1999). *J Cell Biochem Suppl*, 84-94.
- Sangro, B., Qian, C., Ruiz, J., and Prieto, J. Tracing transgen expression in cancer gene therapy: a requirement for rational progress in the field. (2002). *Mol Imaging Biol* **4**, 27-34.
- Saunders, C. A., Dussek, J. E., O'Doherty, M. J., and Maisey, M. N. Evaluation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose whole body positron emission tomography imaging in the staging of lung cancer. (1999). *Ann Thorac Surg* **67**, 790-7.
- Scharko, A. M., Perlman, S. B., Hinds, P. W. n., Hanson, J. M., Uno, H., and Pauza, C. D. Whole body positron emission tomography imaging of simian immunodeficiency virus-infected rhesus macaques. (1996). *Proc Natl Acad Sci U S A* **93**, 6425-30.
- Scheidhauer, K., Scharl, A., Pietrzyk, U., Wagner, R., Gohring, U. J., Schomacker, K., and Schicha, H. Qualitative [18F]FDG positron emission tomography in primary breast cancer: clinical relevance and practicability. (1996). *Eur J Nucl Med* **23**, 618-23.
- Schelling, M., Avril, N., Nahrig, J., Kuhn, W., Romer, W., Sattler, D., Werner, M., Dose, J., Janicke, F., Graeff, H., and Schwaiger, M. Positron emission tomography using [(18)F]Fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer. (2000). *J Clin Oncol* **18**, 1689-95.
- Schirrmeister, H., Kuhn, T., Guhlmann, A., Santjohanser, C., Horster, T., Nussle, K., Koretz, K., Glating, G., Rieber, A., Kreienberg, R., Buck, A. C., and Reske, S. N. Fluorine-18 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET in the preoperative staging of breast cancer: comparison with the standard staging procedures. (2001). *Eur J Nucl Med* **28**, 351-8.
- Schluter, B., Bohuslavizki, K. H., Beyer, W., Plotkin, M., Buchert, R., and Clausen, M. Impact of FDG PET on patients with differentiated thyroid cancer who present with elevated thyroglobulin and negative 131I scan. (2001). *J Nucl Med* **42**, 71-6.
- Schomburg, A., Bender, H., Reichel, C., Sommer, T., Ruhlmann, J., Kozak, B., and Biersack, H. J. Standardized uptake values of fluorine-18 fluorodeoxyglucose: the value of different normalization procedures. (1996). *Eur J Nucl Med* **23**, 571-4.
- Schroder, W., Zimny, M., Rudlowski, C., Bull, U., and Rath, W. The role of 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography (18F- FDG PET) in diagnosis of ovarian cancer. (1999). *Int J Gynecol Cancer* **9**, 117-122.
- Schulte, M., Brecht-Krauss, D., Heymer, B., Guhlmann, A., Hartwig, E., Sarkar, M. R., Diederichs, C. G., Von Baer, A., Kotzerke, J., and Reske, S. N. Grading of tumors and tumorlike lesions of bone: evaluation by FDG PET. (2000). *J Nucl Med* **41**, 1695-701.
- Schwimmer, J., Essner, R., Patel, A., Jahan, S. A., Shepherd, J. E., Park, K., Phelps, M. E., Czernin, J., and Gambhir, S. S. A review of the literature for whole-body FDG PET in the management of patients with melanoma. (2000). *Q J Nucl Med* **44**, 153-67.
- Scott, W. J., Shepherd, J., and Gambhir, S. S. Cost-effectiveness of FDG-PET for staging non-small cell lung cancer: a decision analysis. (1998). *Ann Thorac Surg* **66**, 1876-83; discussion 1883-5.
- Sendler, A., Avril, N., Helmberger, H., Stollfuss, J., Weber, W., Bengel, F., Schwaiger, M., Roder, J. D., and Siewert, J. R. Preoperative evaluation of pancreatic masses with positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose: diagnostic limitations. (2000). *World J Surg* **24**, 1121-9.
- Shields, A. F., Mankoff, D., Graham, M. M., Zheng, M., Kozawa, S. M., Link, J. M., and Krohn, K. A. Analysis of 2-carbon-11-thymidine blood metabolites in PET imaging. (1996). *J Nucl Med* **37**, 290-6.
- Shields, A. F., Grierson, J. R., Dohmen, B. M., Machulla, H. J., Stayanoff, J. C., Lawhorn-Crews, J. M., Obradovich, J. E., Muzik, O., and Mangner, T. J. Imaging proliferation in vivo with [F-18]FLT and positron emission tomography. (1998). *Nature Medicine* **4**, 1334-6.
- Shields, A. F., Dohmen, B. M., Mangner, T. J., Lawhorn-Crews, J., Machulla, H. J., Muzik, O., and Bares, R. Use of F-18-FLT for imaging gastrointestinal tumors. (2001). *J Nucl Med* **42**, 108.

- Shields, A. F., Grierson, J. R., Muzik, O., Stayanoff, J. C., Lawhorn-Crews, J. M., Obradovitch, J. E., and Mangner, T. J. Kinetics of 3'-Deoxy-3'-[F-18]Fluorothymidineuptake and retention in dogs. (2002). *Mol Imaging Biol* **4**, 83-89.
- Shields, W. D., Shewmon, D. A., Olson, D. M., Phelps, M. E., Peacock, W. J., and Shields, A. F. Utilization of labeled thymidine in DNA synthesis: studies for PET. (1990). *Ann Neurol* **27**, 406-13.
- Shiozaki, T., Sadato, N., Senda, M., Ishii, K., Tsuchida, T., Yonekura, Y., Fukuda, H., and Konishi, J. Noninvasive estimation of FDG input function for quantification of cerebral metabolic rate of glucose: optimization and multicenter evaluation. (2000). *J Nucl Med* **41**, 1612-8.
- Shreve, P. D. Focal fluorine-18 fluorodeoxyglucose accumulation in inflammatory pancreatic disease. (1998). *Eur J Nucl Med* **25**, 259-64.
- Shreve, P. D., Anzai, Y., and Wahl, R. L. Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG PET imaging: physiologic and benign variants. (1999). *Radiographics* **19**, 61-77; quiz 150-1.
- Sinha, P., Conrad, G. R., and Couch, W. Change in SUV of solitary pulmonary nodules (SPN) in delayed F- 18-FDG PET imaging: Benign vs malignant nodules. (2002). *J Nucl Med* **43**, 561.
- Smee, D. F., Boehme, R., Chernow, M., Binko, B. P., and Matthews, T. R. Intracellular metabolism and enzymatic phosphorylation of 9-(1,3- dihydroxy-2-propoxymethyl)guanine and acyclovir in herpes simplex virus- infected and uninfected cells. (1985). *Biochem Pharmacol* **34**, 1049-56.
- Smith, I. C., Ogston, K. N., Whitford, P., Smith, F. W., Sharp, P., Norton, M., Miller, I. D., Ah-See, A. K., Heys, S. D., Jibril, J. A., and Eremin, O. Staging of the axilla in breast cancer: accurate in vivo assessment using positron emission tomography with 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose. (1998). *Ann Surg* **228**, 220-7.
- Smith, I. C., Welch, A. E., Hutcheon, A. W., Miller, I. D., Payne, S., Chilcott, F., Waikar, S., Whitaker, T., Ah-See, A. K., Eremin, O., Heys, S. D., Gilbert, F. J., and Sharp, P. F. Positron emission tomography using [(18)F]-fluorodeoxy-D-glucose to predict the pathologic response of breast cancer to primary chemotherapy. (2000). *J Clin Oncol* **18**, 1676-88.
- Smith, T. A., and Titley, J. Deoxyglucose uptake by a head and neck squamous carcinoma: influence of changes in proliferative fraction. (2000). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **47**, 219-23.
- Sokoloff, L., Reivich, M., Kennedy, C., Des Rosiers, M. H., Patlak, C. S., Pettigrew, K. D., Sakurada, O., and Shinohara, M. The [14C]deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. (1977). *J Neurochem* **28**, 897-916.
- Spaepen, K., Stroobants, S., Dupont, P., Van Steenweghen, S., Thomas, J., Vandenberghe, P., Vanuytsel, L., Bormans, G., Balzarini, J., De Wolf-Peeters, C., Mortelmans, L., and Verhoef, G. Prognostic value of positron emission tomography (PET) with fluorine-18 fluorodeoxyglucose ([18F]FDG) after first-line chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: is [18F]FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods? (2001). *J Clin Oncol* **19**, 414-9.
- Stahl, A., Weber, W. A., Avril, N., and Schwaiger, M. Effect of N-butylscopolamine on intestinal uptake of fluorine-18- fluorodeoxyglucose in PET imaging of the abdomen. (2000). *Nuklearmedizin* **39**, 241-5.
- Staib, L., Schirrmeister, H., Reske, S. N., and Beger, H. G. Is (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in recurrent colorectal cancer a contribution to surgical decision making? (2000). *Am J Surg* **180**, 1-5.
- Sterman, D. H., Treat, J., Litzky, L. A., Amin, K. M., Coonrod, L., Molnar-Kimber, K., Recio, A., Knox, L., Wilson, J. M., Albelda, S. M., and Kaiser, L. R. Adenovirus-mediated herpes simplex virus thymidine kinase/ganciclovir gene therapy in patients with localized malignancy: results of a phase I clinical trial in malignant mesothelioma. (1998). *Hum Gene Ther* **9**, 1083-92.
- Stoeckli, S. J., Steinert, H., Pfaltz, M., and Schmid, S. Is there a role for positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose in the initial staging of nodal negative oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. (2002). *Head Neck* **24**, 345-9.
- Stollfuss, J. C., Glatting, G., Friess, H., Kocher, F., Berger, H. G., and Reske, S. N. 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET in detection of pancreatic cancer: value of quantitative image interpretation. (1995). *Radiology* **195**, 339-44.
- Strasberg, S. M., Dehdashti, F., Siegel, B. A., Drebin, J. A., and Linehan, D. Survival of patients evaluated by FDG-PET before hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma: a prospective database study. (2001). *Ann Surg* **233**, 293-9.
- Strauss, L. G. Fluorine-18 deoxyglucose and false-positive results: a major problem in the diagnostics of oncological patients. (1996). *Eur J Nucl Med* **23**, 1409-15.
- Strauss, L. G., and Conti, P. S. The applications of PET in clinical oncology. (1991). *J Nucl Med* **32**, 623-48; discussion 649-50.
- Sugawara, Y., Eisbruch, A., Kosuda, S., Recker, B. E., Kison, P. V., and Wahl, R. L. Evaluation of FDG PET in patients with cervical cancer. (1999a). *J Nucl Med* **40**, 1125-31.

- Sugawara, Y., Gutowski, T. D., Fisher, S. J., Brown, R. S., and Wahl, R. L. Uptake of positron emission tomography tracers in experimental bacterial infections: a comparative biodistribution study of radiolabeled FDG, thymidine, L-methionine, ⁶⁷Ga-citrate, and ¹²⁵I-HSA. (1999b). *Eur J Nucl Med* **26**, 333-41.
- Sugawara, Y., Zasadny, K. R., Neuhoff, A. W., and Wahl, R. L. Reevaluation of the standardized uptake value for FDG: variations with body weight and methods for correction. (1999c). *Radiology* **213**, 521-5.
- Sugawara, Y., Zasadny, K. R., Neuhoff, A. W., Wahl, R. L., Eary, J. F., Mankoff, D. A., Dunnwald, L. K., Byrd, D. R., Anderson, B. O., Yeung, R. S., Moe, R. E., Dwamena, B. A., Sonnad, S. S., and Angobaldo, J. O. Reevaluation of the standardized uptake value for FDG: variations with body weight and methods for correction. Sentinel lymph node mapping for breast cancer: analysis in a diverse patient group. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s--meta-analytic comparison of PET and CT. (1999d). *Radiology* **213**, 521-5.
- Sun, S. S., Chen, T. C., Yen, R. F., Shen, Y. Y., Changlai, S. P., and Kao, A. Value of whole body ¹⁸F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of recurrent cervical cancer. (2001a). *Anticancer Res* **21**, 2957-61.
- Sun, X., Annala, A. J., Yaghoubi, S. S., Barrio, J. R., Nguyen, K. N., Toyokuni, T., Satyamurthy, N., Namavari, M., Phelps, M. E., Herschman, H. R., and Gambhir, S. S. Quantitative imaging of gene induction in living animals. (2001b). *Gene Ther* **8**, 1572-9.
- Szakall, S., Jr., Esik, O., Bajzik, G., Repa, I., Dabasi, G., Sinkovics, I., Agoston, P., and Tron, L. ¹⁸F-FDG PET detection of lymph node metastases in medullary thyroid carcinoma. (2002). *J Nucl Med* **43**, 66-71.
- Takikawa, S., Dhawan, V., Spetsieris, P., Robeson, W., Chaly, T., Dahl, R., Margouleff, D., and Eidelberg, D. Noninvasive quantitative fluorodeoxyglucose PET studies with an estimated input function derived from a population-based arterial blood curve. (1993). *Radiology* **188**, 131-6.
- Teknos, T. N., Rosenthal, E. L., Lee, D., Taylor, R., and Marn, C. S. Positron emission tomography in the evaluation of stage III and IV head and neck cancer. (2001). *Head Neck* **23**, 1056-60.
- Terhaard, C. H., Bongers, V., van Rijk, P. P., and Hordijk, G. J. F-¹⁸-fluoro-deoxy-glucose positron-emission tomography scanning in detection of local recurrence after radiotherapy for laryngeal/ pharyngeal cancer. (2001). *Head Neck* **23**, 933-41.
- Tischler, M. E., and Fagan, J. M. Response to trauma of protein, amino acid, and carbohydrate metabolism in injured and uninjured rat skeletal muscles. (1983). *Metabolism* **32**, 853-68.
- Tjuvajev, J. G., Stockhammer, G., Desai, R., Uehara, H., Watanabe, K., Gansbacher, B., and Blasberg, R. G. Imaging the expression of transfected genes in vivo. (1995). *Cancer Res* **55**, 6126-32.
- Tjuvajev, J. G., Finn, R., Watanabe, K., Joshi, R., Oku, T., Kennedy, J., Beattie, B., Koutcher, J., Larson, S., and Blasberg, R. G. Noninvasive imaging of herpes virus thymidine kinase gene transfer and expression: a potential method for monitoring clinical gene therapy. (1996). *Cancer Res* **56**, 4087-95.
- Tjuvajev, J. G., Avril, N., Oku, T., Sasajima, T., Miyagawa, T., Joshi, R., Safer, M., Beattie, B., DiResta, G., Daghighian, F., Augensen, F., Koutcher, J., Zweit, J., Humm, J., Larson, S. M., Finn, R., and Blasberg, R. Imaging herpes virus thymidine kinase gene transfer and expression by positron emission tomography. (1998). *Cancer Res* **58**, 4333-41.
- Tjuvajev, J. G., Chen, S. H., Joshi, A., Joshi, R., Guo, Z. S., Balatoni, J., Ballon, D., Koutcher, J., Finn, R., Woo, S. L., and Blasberg, R. G. Imaging adenoviral-mediated herpes virus thymidine kinase gene transfer and expression in vivo. (1999). *Cancer Res* **59**, 5186-93.
- Tjuvajev, J. G., Doubrovin, M., Akhurst, T., Cai, S., Balatoni, J., Alauddin, M. M., Finn, R., Bornmann, W., Thaler, H., Conti, P. S., and Blasberg, R. G. Comparison of radiolabeled nucleoside probes (FIAU, FHBG, and FHPG) for PET imaging of HSV1-tk gene expression. (2002). *J Nucl Med* **43**, 1072-83.
- Torizuka, T., Fisher, S. J., Brown, R. S., and Wahl, R. L. Effect of insulin on uptake of FDG by experimental mammary carcinoma in diabetic rats. (1998a). *Radiology* **208**, 499-504.
- Torizuka, T., Zasadny, K. R., Recker, B., and Wahl, R. L. Untreated primary lung and breast cancers: correlation between F-¹⁸ FDG kinetic rate constants and findings of in vitro studies. (1998b). *Radiology* **207**, 767-74.
- Tsai, M. H., Shiau, Y. C., Kao, C. H., Shen, Y. Y., Lin, C. C., and Lee, C. C. Detection of recurrent nasopharyngeal carcinomas with positron emission tomography using ¹⁸-fluoro-2-deoxyglucose in patients with indeterminate magnetic resonance imaging findings after radiotherapy. (2002). *J Cancer Res Clin Oncol* **128**, 279-82.
- Tyler, D. S., Onaitis, M., Kherani, A., Hata, A., Nicholson, E., Keogan, M., Fisher, S., Coleman, E., and Seigler, H. F. Positron emission tomography scanning in malignant melanoma. (2000). *Cancer* **89**, 1019-25.
- Uppal, S., Saravanappa, N., Davis, J. P., Farmer, C. K., and Goldsmith, D. J. Pulmonary Wegener's granulomatosis misdiagnosed as malignancy. (2001). *Bmj* **322**, 89-90.

- Van den Bruel, A., Maes, A., De Potter, T., Mortelmans, L., Drijkoningen, M., Van Damme, B., Delaere, P., and Bouillon, R. Clinical relevance of thyroid fluorodeoxyglucose-whole body positron emission tomography incidentaloma. (2002). *J Clin Endocrinol Metab* **87**, 1517-20.
- van Ginkel, R. J., Kole, A. C., Nieweg, O. E., Molenaar, W. M., Pruim, J., Koops, H. S., Vaalburg, W., and Hoekstra, H. J. L-[1-11C]-tyrosine PET to evaluate response to hyperthermic isolated limb perfusion for locally advanced soft-tissue sarcoma and skin cancer. (1999). *J Nucl Med* **40**, 262-7.
- van Tinteren, H., Hoekstra, O. S., Smit, E. F., van den Bergh, J. H., Schreurs, A. J., Stallaert, R. A., van Velthoven, P. C., Comans, E. F., Diepenhorst, F. W., Verboom, P., van Mourik, J. C., Postmus, P. E., Boers, M., and Teule, G. J. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. (2002). *Lancet* **359**, 1388-93.
- Vansteenkiste, J. F., Stroobants, S. G., De Leyn, P. R., Dupont, P. J., Verschakelen, J. A., Nackaerts, K. L., and Mortelmans, L. A. Mediastinal lymph node staging with FDG-PET scan in patients with potentially operable non-small cell lung cancer: a prospective analysis of 50 cases. Leuven Lung Cancer Group. (1997). *Chest* **112**, 1480-6.
- Vansteenkiste, J. F., Stroobants, S. G., De Leyn, P. R., Dupont, P. J., Bogaert, J., Maes, A., Deneffe, G. J., Nackaerts, K. L., Verschakelen, J. A., Lerut, T. E., Mortelmans, L. A., and Demedts, M. G. Lymph node staging in non-small-cell lung cancer with FDG-PET scan: a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. (1998). *J Clin Oncol* **16**, 2142-9.
- Vere Hodge, R. A., Sutton, D., Boyd, M. R., Harnden, M. R., and Jarvest, R. L. Selection of an oral prodrug (BRL 42810; famciclovir) for the antiherpesvirus agent BRL 39123 [9-(4-hydroxy-3-hydroxymethylbut-1-yl)guanine; penciclovir]. (1989). *Antimicrob Agents Chemother* **33**, 1765-73.
- Vesselle, H. J., and Miraldi, F. D. FDG PET of the retroperitoneum: normal anatomy, variants, pathologic conditions, and strategies to avoid diagnostic pitfalls. (1998). *Radiographics* **18**, 805-23; discussion 823-4.
- Vesselle, H., Schmidt, R. A., Pugsley, J. M., Li, M., Kohlmyer, S. G., Vallieres, E., and Wood, D. E. Lung cancer proliferation correlates with [F-18]fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography. (2000). *Clin Cancer Res* **6**, 3837-44.
- Vesselle, H., Grierson, J., Muzi, M., Schmidt, R., Peterson, L. M., Pugsley, J. M., Vallieres, E., Wood, D. E., and Krohn, K. A. F-18-Fluorothymidine PET imaging of nonsmall cell lung cancer (NSCLC): Comparison to (67)Ki proliferation index. (2001). *J Nucl Med* **42**, 106.
- Villringer, K., Jager, H., Dichgans, M., Ziegler, S., Poppinger, J., Herz, M., Kruschke, C., Minoshima, S., Pfister, H. W., and Schwaiger, M. Differential diagnosis of CNS lesions in AIDS patients by FDG-PET. (1995). *J Comput Assist Tomogr* **19**, 532-6.
- Vranjesevic, D., Filmont, J. E., Meta, J., Silverman, D. H., Phelps, M. E., Rao, J., Valk, P. E., and Czernin, J. Whole-body (18)F-FDG PET and conventional imaging for predicting outcome in previously treated breast cancer patients. (2002). *J Nucl Med* **43**, 325-9.
- Vuillez, J. P. Biologie du FDG et des autres traceurs émetteurs de positons utilisés en cancérologie. (1998). *Revue de l'ACOMEN* **4**, 1-23.
- Wagner, J. D., Schauwecker, D., Davidson, D., Coleman, J. J., 3rd, Saxman, S., Hutchins, G., Love, C., and Hayes, J. T. Prospective study of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging of lymph node basins in melanoma patients undergoing sentinel node biopsy. (1999). *J Clin Oncol* **17**, 1508-15.
- Wahl, R. L., Henry, C. A., and Ethier, S. P. Serum glucose: effects on tumor and normal tissue accumulation of 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose in rodents with mammary carcinoma. (1992). *Radiology* **183**, 643-7.
- Waki, A., Kato, H., Yano, R., Sadato, N., Yokoyama, A., Ishii, Y., Yonekura, Y., and Fujibayashi, Y. The importance of glucose transport activity as the rate-limiting step of 2-deoxyglucose uptake in tumor cells in vitro. (1998). *Nucl Med Biol* **25**, 593-7.
- Wang, H., Oliver, P., Nan, L., Wang, S., Wang, Z., Rhie, J. K., Zhang, R., and Hill, D. L. Radiolabeled 2'-fluorodeoxyuracil-beta-D-arabinofuranoside (FAU) and 2'-fluoro-5-methyldeoxyuracil-beta-D-arabinofuranoside (FMAU) as tumor- imaging agents in mice. (2002). *Cancer Chemother Pharmacol* **49**, 419-24.
- Wang, W., Macapinlac, H., Larson, S. M., Yeh, S. D., Akhurst, T., Finn, R. D., Rosai, J., and Robbins, R. J. [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography localizes residual thyroid cancer in patients with negative diagnostic (131)I whole body scans and elevated serum thyroglobulin levels. (1999). *J Clin Endocrinol Metab* **84**, 2291-302.
- Warburg, O., Wind, F., and Neglers, E. (1930). In "Metabolism of tumors" (O. Warburg, ed.), pp. 254. Constable, London.
- Warburg, O. On the origin of cancer cells. (1956). *Science* **123**, 309-314.
- Watanabe, H., Inoue, T., Shinozaki, T., Yanagawa, T., Refaat Ahmed, A., Tomiyoshi, K., Oriuchi, N., Tokunaga, M., Aoki, J., Endo, K., and Takagishi, K. PET imaging of musculoskeletal tumours with

- fluorine-18 -methyltyrosine: comparison with fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET. (2000). *Eur J Nucl Med* **27**, 1509-1517.
- Weber, W. A., Avril, N., and Schwaiger, M. Relevance of positron emission tomography (PET) in oncology. (1999). *Strahlentherapie und Onkologie* **175**, 356-73.
- Weber, W. A., Schwaiger, M., and Avril, N. Quantitative assessment of tumor metabolism using FDG-PET imaging. (2000a). *Nucl Med Biol* **27**, 683-7.
- Weber, W. A., Wester, H. J., Grosu, A. L., Herz, M., Dzewas, B., Feldmann, H. J., Molls, M., Stocklin, G., and Schwaiger, M. O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine and L-[methyl-11C]methionine uptake in brain tumours: initial results of a comparative study. (2000b). *Eur J Nucl Med* **27**, 542-549.
- Weber, W. A., Ott, K., Becker, K., Dittler, H. J., Helmberger, H., Avril, N. E., Meisetschlager, G., Busch, R., Siewert, J. R., Schwaiger, M., and Fink, U. Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinomas of the esophagogastric junction by metabolic imaging. (2001). *J Clin Oncol* **19**, 3058-65.
- Weder, W., Schmid, R. A., Bruchhaus, H., Hillinger, S., von Schulthess, G. K., and Steinert, H. C. Detection of extrathoracic metastases by positron emission tomography in lung cancer. (1998). *Ann Thorac Surg* **66**, 886-92; discussion 892-3.
- Wester, H. J., Herz, M., Weber, W., Heiss, P., Senekowitsch-Schmidtke, R., Schwaiger, M., and Stocklin, G. Synthesis and radiopharmacology of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine for tumor imaging. (1999). *J Nucl Med* **40**, 205-12.
- Wienhard, K., Herholz, K., Coenen, H. H., Rudolf, J., Kling, P., Stocklin, G., and Heiss, W. D. Increased amino acid transport into brain tumors measured by PET of L-(2-18F)fluorotyrosine. (1991). *J Nucl Med* **32**, 1338-46.
- Willemsen, A. T., van Waarde, A., Paans, A. M., Pruim, J., Luurtsema, G., Go, K. G., and Vaalburg, W. In vivo protein synthesis rate determination in primary or recurrent brain tumors using L-[1-11C]-tyrosine and PET. (1995). *J Nucl Med* **36**, 411-9.
- Williams, A. D., Cousins, C., Soutter, W. P., Mubashar, M., Peters, A. M., Dina, R., Fuchsel, F., McIndoe, G. A., and deSouza, N. M. Detection of pelvic lymph node metastases in gynecologic malignancy: a comparison of CT, MR imaging, and positron emission tomography. (2001). *AJR Am J Roentgenol* **177**, 343-8.
- Wills, K. N., Maneval, D. C., Menzel, P., Harris, M. P., Sutjipto, S., Vaillancourt, M. T., Huang, W. M., Johnson, D. E., Anderson, S. C., Wen, S. F., and *et al.* Development and characterization of recombinant adenoviruses encoding human p53 for gene therapy of cancer. (1994). *Hum Gene Ther* **5**, 1079-88.
- Wilmore, D. W., Aulick, L. H., Mason, A. D., and Pruitt, B. A., Jr. Influence of the burn wound on local and systemic responses to injury. (1977). *Ann Surg* **186**, 444-58.
- Woodard, H. Q., Bigler, R. E., and Freed, B. Letter: Expression of tissue isotope distribution. (1975). *J Nucl Med* **16**, 958-9.
- Yaghoubi, S., Barrio, J. R., Dahlbom, M., Iyer, M., Namavari, M., Satyamurthy, N., Goldman, R., Herschman, H. R., Phelps, M. E., and Gambhir, S. S. Human pharmacokinetic and dosimetry studies of [(18F)F]FHBG: a reporter probe for imaging herpes simplex virus type-1 thymidine kinase reporter gene expression. (2001). *J Nucl Med* **42**, 1225-34.
- Yamada, S., Kubota, K., Kubota, R., Ido, T., and Tamahashi, N. High accumulation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in turpentine-induced inflammatory tissue. (1995). *J Nucl Med* **36**, 1301-6.
- Yang, L., Chiang, Y., Lenz, H. J., Danenberg, K. D., Spears, C. P., Gordon, E. M., Anderson, W. F., and Parekh, D. Intercellular communication mediates the bystander effect during herpes simplex thymidine kinase/ganciclovir-based gene therapy of human gastrointestinal tumor cells. (1998). *Hum Gene Ther* **9**, 719-28.
- Yang, S. N., Liang, J. A., Lin, F. J., Kao, C. H., Lin, C. C., and Lee, C. C. Comparing whole body (18F)-2-deoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methylene diphosphonate bone scan to detect bone metastases in patients with breast cancer. (2002). *J Cancer Res Clin Oncol* **128**, 325-8.
- Yap, C. S., Seltzer, M. A., Schiepers, C., Gambhir, S. S., Rao, J., Phelps, M. E., Valk, P. E., and Czernin, J. Impact of whole-body 18F-FDG PET on staging and managing patients with breast cancer: the referring physician's perspective. (2001). *J Nucl Med* **42**, 1334-7.
- Yasuda, S., Ide, M., Takagi, S., and Shohtsu, A. Intrauterine accumulation of F-18 FDG during menstruation. (1997a). *Clin Nucl Med* **22**, 793-4.
- Yasuda, S., Shohtsu, A., Ide, M., Takagi, S., Suzuki, Y., and Tajima, T. Diffuse F-18 FDG uptake in chronic thyroiditis. (1997b). *Clin Nucl Med* **22**, 341.
- Yasuda, S., Fujii, H., Nakahara, T., Nishiumi, N., Takahashi, W., Ide, M., and Shohtsu, A. 18F-FDG PET detection of colonic adenomas. (2001). *J Nucl Med* **42**, 989-92.

- Yasukawa, T., Yoshikawa, K., Aoyagi, H., Yamamoto, N., Tamura, K., Suzuki, K., Tsujii, H., Murata, H., Sasaki, Y., and Fujisawa, T. Usefulness of PET with ¹¹C-methionine for the detection of hilar and mediastinal lymph node metastasis in lung cancer. (2000). *J Nucl Med* **41**, 283-90.
- Yen, R. F., Chen, M. L., Liu, F. Y., Ko, S. C., Chang, Y. L., Chieng, P. U., and Su, C. T. False-positive 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography studies for evaluation of focal pulmonary abnormalities. (1998). *J Formos Med Assoc* **97**, 642-5.
- Younes, M., Brown, R. W., Stephenson, M., Gondo, M., and Cagle, P. T. Overexpression of Glut1 and Glut3 in stage I nonsmall cell lung carcinoma is associated with poor survival. (1997). *Cancer* **80**, 1046-51.
- Young, H., Baum, R., Cremerius, U., Herholz, K., Hoekstra, O., Lammertsma, A. A., Pruim, J., and Price, P. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]- fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. Eur Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. (1999). *Eur J Cancer* **35**, 1773-82.
- Yu, Y., Annala, A. J., Barrio, J. R., Toyokuni, T., Satyamurthy, N., Namavari, M., Cherry, S. R., Phelps, M. E., Herschman, H. R., and Gambhir, S. S. Quantification of target gene expression by imaging reporter gene expression in living animals. (2000). *Nat Med* **6**, 933-7.
- Zasadny, K. R., and Wahl, R. L. 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. (1993). *Radiology* **189**, 847-50.
- Zhao, S., Kuge, Y., Tsukamoto, E., Mochizuki, T., Kato, T., Hikosaka, K., Hosokawa, M., Kohanawa, M., and Tamaki, N. Effects of insulin and glucose loading on FDG uptake in experimental malignant tumours and inflammatory lesions. (2001). *Eur J Nucl Med* **28**, 730-5.
- Zhao, S., Kuge, Y., Tsukamoto, E., Mochizuki, T., Kato, T., Hikosaka, K., Nakada, K., Hosokawa, M., Kohanawa, M., and Tamaki, N. Fluorodeoxyglucose uptake and glucose transporter expression in experimental inflammatory lesions and malignant tumours: effects of insulin and glucose loading. (2002). *Nucl Med Com* **23**, 545-50.
- Zhuang, H., Pourdehnad, M., Lambright, E. S., Yamamoto, A. J., Lanuti, M., Li, P., Mozley, P. D., Rossman, M. D., Albelda, S. M., and Alavi, A. Dual time point 18F-FDG PET imaging for differentiating malignant from inflammatory processes. (2001a). *J Nucl Med* **42**, 1412-7.
- Zhuang, H., Pourdehnad, M., Yamamoto, A. J., Rossman, M. D., and Alavi, A. Intense F-18 fluorodeoxyglucose uptake caused by mycobacterium avium intracellulare infection. (2001b). *Clin Nucl Med* **26**, 458.
- Zhuang, H., and Alavi, A. 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomographic imaging in the detection and monitoring of infection and inflammation. (2002). *Semin Nucl Med* **32**, 47-59.
- Zinzani, P. L., Magagnoli, M., Chierichetti, F., Zompatori, M., Garraffa, G., Bendandi, M., Gherlinzoni, F., Cellini, C., Stefoni, V., Ferlin, G., and Tura, S. The role of positron emission tomography (PET) in the management of lymphoma patients. (1999). *Ann Oncol* **10**, 1181-4.

PUBLICATIONS